

# GRANDANGLE

GASTRO ENTÉROLOGIE

janssen  Immunology

Document réalisé à l'initiative de

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



## Contrôle précoce de l'inflammation dans les MICI

Malgré l'avènement des biothérapies, l'histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques intestinales a peu changé. Le risque de résection intestinale, même s'il a diminué, reste important, tout comme le risque d'hospitalisation, d'exposition aux corticoïdes ou encore de complications sténosantes ou fistulisantes dans la maladie de Crohn. Cela est probablement lié au fait que nous avons utilisé ces molécules de façon sous-optimale, c'est-à-dire trop tardivement et avec des objectifs thérapeutiques subjectifs et peu ambitieux. En effet, l'obtention d'une rémission clinique n'est pas synonyme d'une rémission tissulaire et, chez un nombre important de patients, il persiste une inflammation chronique aboutissant à une destruction pariétale irréversible. Des stratégies thérapeutiques modernes associant traitement précoce, « treat-to-target » et contrôle serré devraient améliorer l'efficacité des biothérapies et prévenir la destruction pariétale irréversible. Alors que la définition et l'intérêt du traitement précoce par biothérapie sont bien définies au cours de la maladie de Crohn<sup>[1,2,3]</sup>, l'intérêt d'une telle stratégie au cours de la rectocolite hémorragique reste à être démontrée. Dans tous les cas, cette stratégie reposera sur la capacité à discriminer les patients à risque de maladie sévère ou compliquée chez qui l'introduction d'un traitement le plus efficace et le plus précoce possible paraît justifiée.

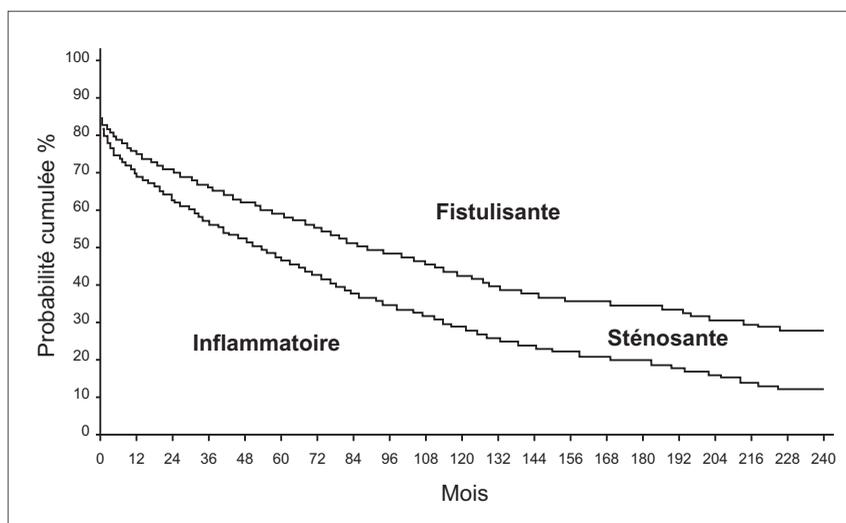
Mathurin Fumery | Amiens

À COURT  
TERME**Traiter précocement pour être plus efficace**

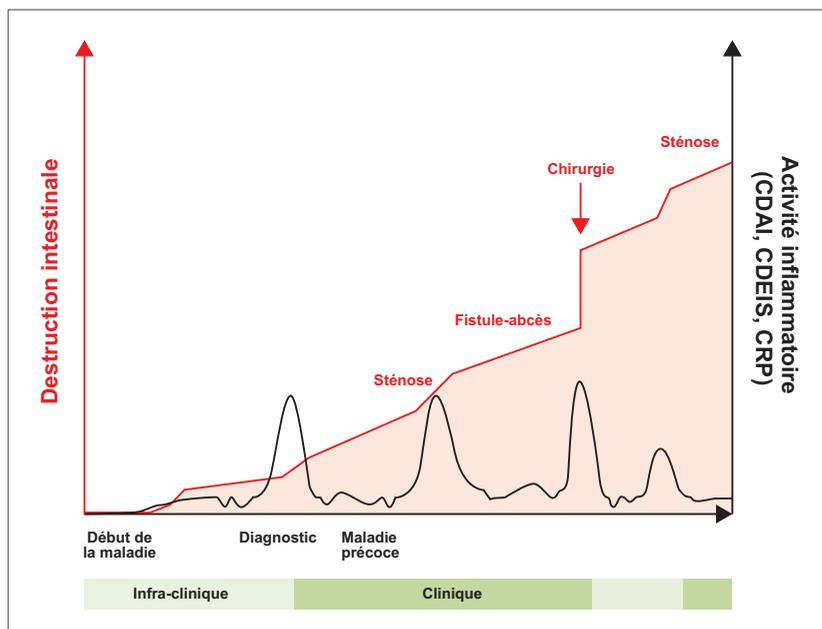
Dès l'arrivée des anti-TNF dans les années 2000, la question de leur place dans la séquence thérapeutique s'est posée. En 2008, un premier essai randomisé en ouvert chez des patients atteints d'une maladie de Crohn naïfs de tout traitement a montré qu'une combothérapie associant un anti-TNF et un immunosuppresseur d'emblée permettait d'obtenir des taux plus élevés de rémission à 6 et 12 mois qu'une approche classique utilisant d'abord les corticoïdes, puis un immunosuppresseur en cas d'échec, puis un anti-TNF en cas d'échec<sup>[1]</sup>. La question de la séquence thérapeutique est étroitement liée à l'enjeu de l'ancienneté de la maladie. Ainsi, les patients inclus dans cet essai devant être naïfs de tout traitement, le diagnostic était souvent très récent (4 mois en moyenne)<sup>[1]</sup>. La question a pu alors être posée en ces termes : la combothérapie était-elle très efficace parce qu'elle était utilisée en premier ou parce qu'elle l'était rapidement après le diagnostic ? En effet, les modèles murins et les observations chez les patients montrent que les mécanismes immunologiques mis en jeu ne sont pas les mêmes au début de la maladie et après l'installation d'une inflammation chronique. Pour associer les deux facettes de la question, le consensus de Paris a proposé une définition de la maladie de Crohn « récente » comme étant une maladie évoluant depuis moins de 18 mois après le diagnostic et jamais exposée aux traitements immunomodulateurs<sup>[2]</sup>. Depuis, des données concordantes ont établi que ce groupe de patients était celui chez qui on obtenait les meilleurs résultats en cas de traitement par une biothérapie. Une récente méta-analyse ayant inclus tous les essais contrôlés randomisés publiés ayant testé l'efficacité d'une biothérapie dans la maladie de Crohn a montré que les patients ayant une maladie diagnostiquée il y a moins de 18 mois avaient plus de chance d'atteindre la rémission que ceux dont la maladie était plus ancienne, quelle que soit la biothérapie utilisée<sup>[3]</sup>. Ces résultats suggèrent que les mécanismes physiopathologiques en jeu dans l'inflammation précoce seraient plus sensibles aux traitements immunomodulateurs. Paradoxalement, cet effet délétère de l'ancienneté de la maladie était également visible dans les bras placebos des études, ce qui pourrait aussi signifier que les meilleurs résultats vus chez les patients traités précocement sont liés à un pourcentage plus important d'effet placebo, éventuellement en lien avec des facteurs psychologiques différents<sup>[3]</sup>.

À LONG  
TERME**Traiter précocement pour prévenir la destruction intestinale**

Les cohortes historiques ont montré que la maladie de Crohn se compliquait de sténoses ou de fistules chez 60 % des patients, surtout en cas de localisation jéjunale ou iléale<sup>[4]</sup> (Figure 1).



Les dernières données de la littérature à l'ère des biothérapies évaluent le risque de chirurgie liées aux complications à 12 % au cours de la première année, 18 % à 5 ans et 26 % à 10 ans<sup>[5]</sup>. L'histoire naturelle de la maladie de Crohn est donc d'évoluer progressivement vers une destruction intestinale. Le score de Lémann a été développé pour mesurer cette destruction intestinale en prenant en compte sa sévérité, sa localisation, son extension grâce à l'imagerie et à l'histoire chirurgicale<sup>[6]</sup> (Figure 2). La prise en charge de la maladie de Crohn vise donc à réduire au maximum la destruction intestinale. Il semble que l'utilisation précoce de biothérapies représente un des moyens d'atteindre cet objectif.



**Figure 2.** Progression de la destruction intestinale et de l'activité inflammatoire chez un patient hypothétique atteint d'une maladie de Crohn.

D'après Pariente *et al.* *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011;17(6): 1415-22.

Une récente méta-analyse regroupant des données d'essais contrôlés randomisés et de vraie vie a montré que l'introduction de biothérapies dans les 2 ans suivant le diagnostic était associée à des taux plus élevés de rémission clinique et endoscopique, et une réduction du risque de rechute, hospitalisations pour poussée, sténoses et chirurgie intestinale par rapport à une introduction plus tardive<sup>[7]</sup>. Les données de suivi de l'essai CALM corroborent ces résultats. En effet, il s'agissait de traiter des patients bionatifs atteints d'une maladie de Crohn récente avec un anti-TNF soit selon une stratégie de contrôle serrée en adaptant le traitement à l'activité de la maladie telle que mesurée par des biomarqueurs, soit de façon conventionnelle en se basant sur la clinique. Les patients des deux bras qui avaient atteint la rémission profonde (CDAI >150, CDEIS <4 sans ulcérations profondes, pas de corticothérapie au cours des 8 dernières

### Traiter précocement pour prévenir le handicap ?

Handicap fonctionnel lié à la MICI<sup>[9]</sup>:

- De plus en plus reconnu et pris en compte par les gastro-entérologues et les autorités régulatrices.
- Déterminé en partie par l'activité de la maladie<sup>[10]</sup>, moins sévère en cas de cicatrisation endoscopique complète qu'en cas de cicatrisation partielle<sup>[11]</sup>.
- Mesurable grâce à des outils développés récemment comme l'IBD-Disability Index pour la recherche clinique ou sa version simplifiée, l'IBD disk, pour la pratique courante.
- IBD disk : outil visuel évaluant l'impact de la maladie dans 10 domaines de la vie quotidienne (douleur, troubles du transit, image corporelle, émotions, vie sociale et professionnelle, etc).
- Pas de données pour l'instant sur l'impact de l'introduction précoce d'une biothérapie sur le handicap fonctionnel mais critère de jugement de plus en plus utilisé dans les essais cliniques pour juger de l'efficacité des traitements.

semaines) à un an avaient moins de risque de complications (sténoses, fistules), hospitalisations ou chirurgies de maladie de Crohn au cours des trois années suivantes que les autres. Cette différence n'était pas observée lorsqu'on comparait les patients uniquement en se basant sur la rémission clinique<sup>[8]</sup>.

Ces données semblent donc indiquer qu'un traitement précoce et efficace permet de limiter la survenue de complications et la destruction intestinale dans la maladie de Crohn.

### Et dans la rectocolite hémorragique ?

La RCH est souvent envisagée comme une maladie « moins grave » que la maladie de Crohn. Néanmoins, les données publiées au cours des dernières années tendent à montrer qu'il n'en est rien. Une étude française au sein du registre Epimad a montré que les patients atteints de RCH souffraient d'un handicap fonctionnel similaire à ceux atteints d'une maladie de Crohn<sup>[12]</sup>. Le concept de destruction intestinale commence également à être appliqué à la RCH. Ainsi, une étude histologique sur 89 spécimens de colectomie a retrouvé de la fibrose sous-muqueuse et une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse musculaire chez tous les patients étudiés mais uniquement dans les zones inflammatoires. Cette fibrose était présente de façon plus importante chez les patients opérés pour maladie réfractaire, par rapport à ceux opérés pour dysplasie<sup>[13]</sup>. En cas de RCH étendue et active sur une longue période, il existe également un risque augmenté de cancer colorectal en lien avec l'inflammation chronique non contrôlée<sup>[14]</sup>. Enfin, une autre des représentations associées à la RCH est la croyance en une chirurgie curative qui permettrait de s'affranchir de la nécessité de juguler la maladie par un traitement médical. Cette idée est battue en brèche par le taux élevé de complications post-chirurgicales, qu'elles soient précoces (infections, iléus, occlusion, dysfonction du réservoir) ou tardives (pochite, incontinence, occlusion). Une récente revue systématique regroupant plus de 20 000 patients a montré qu'elles concerneraient jusqu'à 65 % des patients pour les complications du premier mois et 55 % au-delà selon les études les plus pessimistes<sup>[15]</sup>. Au total, il est estimé qu'un tiers des patients opérés sont concernés par des complications à court ou moyen terme. Ces résultats illustrent donc le fait que la RCH est une maladie aussi sévère que la maladie de Crohn, pouvant entraîner une destruction intestinale et un handicap fonctionnel sans solution chirurgicale « miracle » disponible.

Néanmoins, les données sur l'impact d'un traitement précoce sur l'évolution de la maladie dans la RCH restent limitées<sup>[14]</sup>. Il n'a notamment pas été retrouvé de lien entre la réponse au traitement et l'ancienneté de la maladie<sup>[3]</sup> ou le risque de colectomie selon le délai d'introduction d'une biothérapie<sup>[14]</sup>. Cette différence entre maladie de Crohn et RCH pourrait être liée à la colite aiguë grave, complication survenant majoritairement dans la RCH, de façon imprévisible et sans lien avec l'ancienneté de la maladie et qui expose les patients à un risque de colectomie et de décès à court terme<sup>[16]</sup>.

### Objectifs de prise en charge pour un contrôle précoce selon le dernier consensus d'experts de 2021

Les cibles de traitement pour la pratique clinique proposés par l'initiative STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) en 2015 ont été mises à jour en 2021. Les objectifs à long terme de rémission clinique et endoscopique ont été confirmés et l'absence de handicap et le retour à une vie normale a été ajouté comme une nouvelle cible à viser. De plus, à court terme, le soulagement des symptômes et la normalisation des marqueurs sériques et fécaux sont désignés comme les objectifs prioritaires<sup>[17]</sup>. Lorsque l'une de ces cibles n'est pas atteinte dans le délai imparti, qui dépend du type de traitement utilisé (*Tableau 1*), il est recommandé de discuter un changement thérapeutique.

DIFFÉRENCES  
ENTRE MALADIE  
DE CROHN  
ET RCH

QUELLES  
CIBLES DE  
TRAITEMENT ?

Pour évaluer les symptômes dans STRIDE II, les PRO 2 (Patient Reported Outcome 2) sont utilisés en reprenant les items de fréquence des selles et de douleur abdominale du CDAl pour la maladie de Crohn. La rémission clinique est ce qui importe le plus pour le patient mais elle peut être atteinte sans rémission endoscopique. La maladie peut alors continuer à évoluer à bas bruit et progresser vers la destruction intestinale. C'est pour cette raison que le consensus insiste sur la nécessité de viser au-delà de la rémission clinique<sup>[17]</sup>.

Cible	Définition	Délai d'obtention*
<b>A court terme (&lt; 2 mois)<sup>[17]</sup></b>		
<b>Réponse clinique</b>	<b>Maladie de Crohn</b> : diminution d'au moins 50 % de la douleur abdominale et de la fréquence des selles (score PRO2) <b>RCH</b> : diminution d'au moins 50 % des rectorragies et de la fréquence des selles (score PRO2)	<b>Salicylés/corticoïdes</b> : 2-3 semaines. <b>Immunosuppresseurs</b> : 2 mois. <b>Anti-TNF</b> : 2-6 semaines. <b>Autres biothérapies</b> : 1-2 mois.
<b>A moyen terme (2-3 mois)<sup>[17]</sup></b>		
<b>Rémission clinique</b>	<b>Maladie de Crohn</b> : douleur abdominale $\leq 1$ et fréquence des selles $\leq 3$ (score PRO2) <b>RCH</b> : score Mayo partiel < 3 sans item > 1	<b>Salicylés/corticoïdes</b> : 4-8 semaines. <b>Immunosuppresseurs</b> : 3 mois. <b>Anti-TNF</b> : 1-2 mois. <b>Autres biothérapies</b> : 3-4 mois.
<b>Normalisation de la protéine C réactive (CRP)</b>	CRP < à la normale du laboratoire	<b>Salicylés/corticoïdes</b> : 1-2 mois. <b>Immunosuppresseurs</b> : 2-3 mois. <b>Anti-TNF</b> : 2 mois. <b>Autres biothérapies</b> : 3 mois.
<b>Diminution possible de la calprotectine fécale</b>	Calprotectine fécale < 100-250 mg/kg**	<b>Salicylés/corticoïdes</b> : 2 mois. <b>Immunosuppresseurs</b> : 3 mois. <b>Anti-TNF</b> : 2 mois. <b>Autres biothérapies</b> : 3 mois.
<b>A long terme (6-12 mois)<sup>[17]</sup></b>		
<b>Rémission endoscopique</b>	<b>Maladie de Crohn</b> : SES-CD < 3 ou absence d'ulcères <b>RCH</b> : sous-score endoscopique Mayo 0 ou UCEIS $\leq 1$	<b>Salicylés/corticoïdes</b> : 3-4 mois. <b>Immunosuppresseurs</b> : 6 mois. <b>Anti-TNF</b> : 4 mois. <b>Autres biothérapies</b> : 6 mois.
<b>Absence de handicap et normalisation de la qualité de vie</b>	Utilisation de l'IB-Disability Index contraignante en pratique clinique. Données limitées pour les autres scores.	Données insuffisantes.

\* estimation approximative - opinion d'experts.

\*\*Il reste difficile d'établir un seuil strict de calprotectine fécale. C'est la raison pour laquelle l'accent a été mis sur sa diminution par rapport à la valeur initiale.

**Tableau 1. Résumé des objectifs de prise en charge recommandés par le consensus STRIDE II.**  
D'après Turner *et al. Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.

La rémission transmurale dans la maladie de Crohn (évaluée à l'imagerie) et la rémission histologique dans la RCH représentent des cibles encore plus ambitieuses. Leur définition reste difficile et leur intérêt n'a pas encore été démontré. Il n'est donc pour l'instant pas recommandé de modifier le traitement en fonction de leur obtention<sup>[17]</sup>.

1

Patients atteints d'une maladie de Crohn récente (< 18 mois) : groupe chez qui les meilleurs résultats des traitements par biothérapie sont obtenus.<sup>[3]</sup>

2

Introduction précoce d'une biothérapie dans la maladie de Crohn : diminue le risque de complications et de chirurgie.<sup>[8]</sup>

## POINTS À RETENIR

3

Dans la RCH : peu de données permettant de recommander l'utilisation précoce des biothérapies par rapport à la stratégie d'escalade thérapeutique conventionnelle.<sup>[3,14]</sup>

4

Objectifs de prise en charge thérapeutique selon STRIDE II :  
à court terme : réponse puis rémission clinique, normalisation des biomarqueurs.  
à long terme : rémission endoscopique.<sup>[17]</sup>

**[1]** D'Haens G, Baert F, Van Assche G, *et al.* Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*. 2008;371(9613):660-7.

**[2]** Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, *et al.* Development of the Paris Definition of Early Crohn's Disease for Disease-Modification Trials: Results of an International Expert Opinion Process. *Am J Gastroenterol*. déc 2012;107(12):1770-6.

**[3]** Ben-Horin S, Novack L, Mao R, *et al.* Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*. 29 oct 2021;S0016-5085(21)03709-4.

**[4]** Cosnes J, Cattan S, Blain A, *et al.* Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. juill 2002;8(4):244-50.

**[5]** Tsai L, Ma C, Dulai PS, *et al.* Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2021;19(10):2031-2045.e11.

**[6]** Pariente B, Cosnes J, Danese S, *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2011;17(6):1415-22.

**[7]** Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, *et al.* Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2020;51(9):831-42.

**[8]** Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, *et al.* Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. juill 2020;159(1):139-47.

**[9]** Allen PB, Gower-Rousseau C, Danese S, *et al.* Preventing disability in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. nov 2017;10(11):865-76.

**[10]** Tannoury J, Nachury M, Martins C, *et al.* Determinants of IBD-related disability: a cross-sectional survey from the GETAID. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(10):1098-107.

**[11]** Yzet C, Brazier F, Sebbagh V, *et al.* Fumery M. Complete endoscopic healing is associated with lower disability than partial endoscopic healing in Crohn's disease: A prospective multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Apr;46(4):101887

**[12]** Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, *et al.* Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut*. 1 avr 2017;66(4):588-96.

**[13]** Gordon IO, Agrawal N, Willis E, *et al.* Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(7):922-39.

**[14]** Solitano V, D'Amico F, Zacharopoulou E, *et al.* Early Intervention in Ulcerative Colitis: Ready for Prime Time? *J Clin Med*. 14 août 2020;9(8):2646.

**[15]** Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, *et al.* Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):807-16.

**[16]** Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, *et al.* The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. oct 2010;4(4):431-7.

**[17]** Turner D, Ricciuto A, Lewis A, *et al.* STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 1 avr 2021;160(5):1570-83.

**Auteur :** Mathurin Fumery (Amiens). **Rédaction :** Pauline Rivière (Bordeaux). **Liens d'intérêts :** Abbvie, Amgen, Biogen, Boehringer, Celltrion, Celgène, Ferring, Galapagos, Gilead, Janssen MSD, Pfizer, Sandoz, Takeda, Tillots. **Directrice de Clientèle :** Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 076359 0368, noelle.croisat@jle.com. **Chef de projet :** Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. **Conception graphique :** Stéphane Bouchard. **Crédits photo :** ©AdobeStock.com. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. **Dépôt légal :** © John Libbey 2022. La publication de ce contenu est réalisée à l'initiative des laboratoires Janssen par les éditions John Libbey Eurotext. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire Janssen.