

Comment définir le succès thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales de manière à éviter un sur ou sous traitement ?

 **Laurent PEYRIN-BIROULET**

 Université de Lorraine, Avenue de la Forêt de Haye, 54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY (France)
 peyrinbiroulet@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents critères permettant de définir le succès thérapeutique
- Connaître les conséquences d'un sur ou sous traitement
- Savoir identifier les facteurs liés au patient et/ou à la maladie, devant faire appliquer ces critères de manière stricte ou non

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant et présentations orales :

Abbvie, Abivax, Adacyte, Alimentiv, Alfasigma, Amgen, Apini, Banook, BMS, Celltrion, Entera, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Genentech, Gilead, Iterative Health, Janssen, Lilly, LifeMine, Medac, Morphic, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Oncodesign Precision Medicine, ONO Pharma, OSE Immunotherapeutics, Par'Immune, Pfizer, Prometheus, Roche, Roivant, Samsung, Sandoz, Sanofi, Sorriso, Spyre, Takeda, Teva, ThirtyfiveBio, Tillots, Vectivbio, Vedanta, Ventyx.

MOTS-CLÉS

Succès thérapeutique ; Treat-to-Target ; Maladies inflammatoires chroniques intestinales.

ABRÉVIATIONS

MICI = maladies inflammatoires chroniques intestinales ;
 T2T = Treat-to-Target.

Introduction générale

Au cours des deux dernières décennies, la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a considérablement évolué. L'arrivée des traitements biologiques et, plus récemment, des petites molécules a multiplié les options thérapeutiques et permis une rémission prolongée et une amélioration durable de la qualité de vie des patients.

En parallèle, les objectifs thérapeutiques ont évolué. Le simple contrôle des symptômes n'est plus considéré comme suffisant. Les médecins cherchent désormais la normalisation des biomarqueurs, la cicatrisation muqueuse, voire la rémission histologique ou transmurale. Ces objectifs de plus en plus ambitieux soulèvent de nouveaux défis.

L'approche *treat-to-target*, désormais intégrée dans les recommandations, a permis une prise en charge proactive et structurée (1). Elle a permis de mieux contrôler l'inflammation et possiblement d'éviter des complications à long terme. Mais cette approche n'est pas sans limites. En pratique, il reste difficile de définir ce qu'est un succès thérapeutique. Selon les critères choisis, elle peut entraîner une escalade thérapeutique inutile ou au contraire laisser progresser une inflammation infraclinique (2).

Dans un environnement où les traitements se diversifient et les profils de patients se complexifient, le clinicien doit jongler entre efficacité et sécurité. Définir le succès thérapeutique est donc devenu un enjeu pour éviter le sur- et le sous-traitement.

L'évolution du succès thérapeutique dans les MICI

Définir ce qu'est le succès thérapeutique dans les MICI n'est pas si simple. Cette définition oriente directement les décisions cliniques. Elle conditionne la manière d'évaluer la réponse, le moment où un traitement doit être intensifié ou, au contraire, allégé, ainsi que la durée d'exposition aux thérapies avancées.

Pendant des années, le succès reposait essentiellement sur le contrôle des symptômes : diminution de la fréquence des selles, disparition des douleurs abdominales et/ou des rectorragies, amélioration de la qualité de vie. Cette approche, intuitive et centrée sur le ressenti du patient, a longtemps semblé suffisante. Pourtant, les progrès des outils d'évaluation, notamment biologiques et endoscopiques, ont mis en évidence une différence entre le ressenti clinique et l'activité inflammatoire réelle.

Ainsi, de nombreux patients asymptomatiques présentaient encore une inflammation persistante (3). À l'inverse, certains malades rapportaient des symptômes persistants sans signe objectif d'activité inflammatoire (4).

Ces observations ont profondément modifié la conception de succès. Il ne s'agit plus seulement d'obtenir une amélioration clinique, mais d'atteindre un contrôle complet et durable de la maladie. Cette évolution a marqué la transition vers une approche proactive et personnalisée.

L'émergence d'une approche structurée et standardisée : le « treat-to-target »

Le concept de *treat-to-target* a été introduit pour structurer cette nouvelle approche (1). Il repose sur un principe simple :

adapter le traitement jusqu'à atteindre des cibles définies évaluées régulièrement afin d'obtenir une rémission durable.

Cette stratégie a été renforcée par les résultats des essais cliniques comme CALM (5), qui ont démontré qu'un ajustement précoce et systématique du traitement selon des marqueurs objectifs améliorerait significativement les taux de cicatrisation muqueuse. En revanche, l'impact de ces stratégies sur l'histoire naturelle de la maladie reste débattu.

L'adoption du *treat-to-target* a permis de passer d'une médecine réactive, centrée sur la gestion des poussées, à une médecine proactive, cherchant à prévenir la progression de la maladie avant l'apparition de lésions irréversibles.

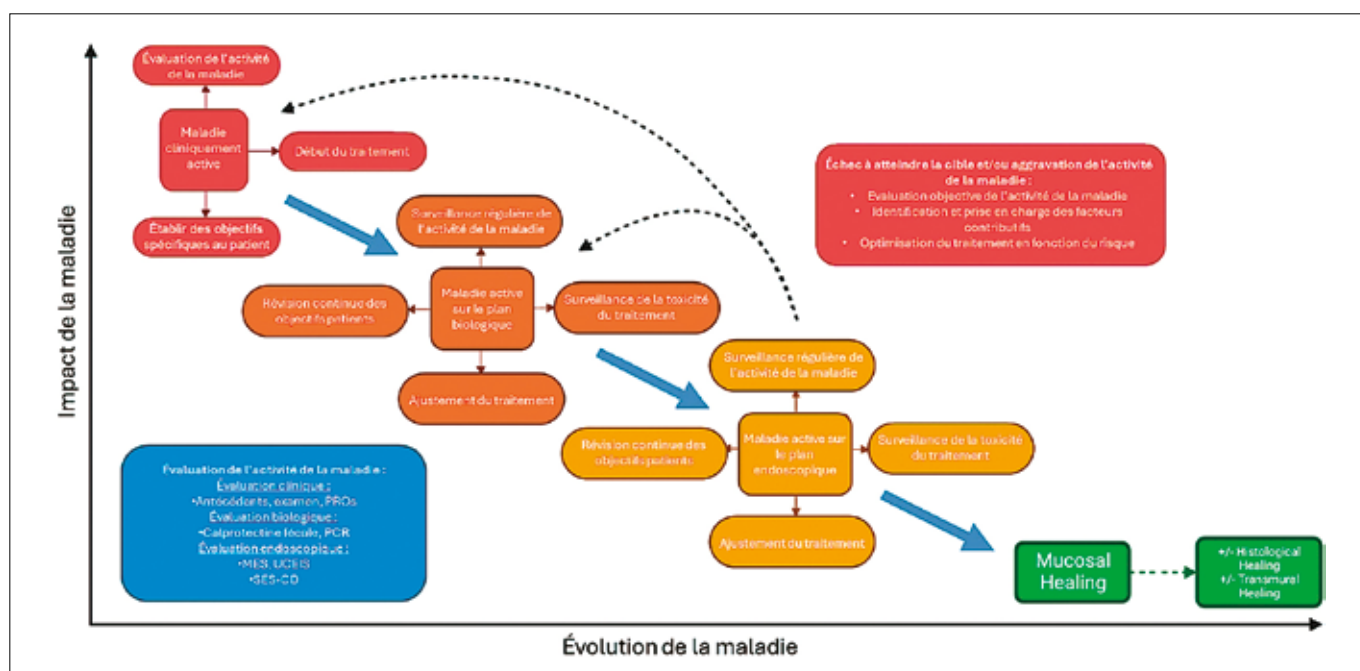
L'évolution des cibles thérapeutiques : STRIDE I et STRIDE II

L'approche *treat-to-target* a conduit à la formulation de recommandations internationales structurées, avec la publication du consensus STRIDE I (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) en 2015 (6), puis de sa mise à jour STRIDE II en 2021 (7).

Le consensus STRIDE I a marqué un tournant majeur en définissant des cibles de rémission clinique et endoscopique comme objectifs à atteindre. Cette double exigence a permis d'unifier les pratiques et d'améliorer la comparabilité des essais cliniques.

STRIDE II a affiné cette approche en distinguant des objectifs à court terme (rémission clinique et normalisation des biomarqueurs), à moyen terme (rémission endoscopique) et à long terme (prévention des complications et maintien de la qualité de vie) (7). En introduisant une hiérarchisation des cibles et des délais d'évaluation, il a facilité l'application du *treat-to-target* en pratique clinique.

Figure 1 : Schéma conceptuel du *treat-to-target* dans les MICI



[Figure adaptée de West *et al.* (1) ; PRO : Patient-Reported Outcomes ; PCR : Protéine C-Réactive ; MES : Mayo Endoscopic Score ; UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity ; SES-CD : Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease]

Toutefois, ces recommandations ont également révélé leurs limites (8). La définition de la rémission profonde reste hétérogène, et la poursuite systématique d'objectifs endoscopiques élevés n'est pas toujours réaliste ou nécessaire pour tous les patients. Certaines études ont montré que, bien que la cicatrisation muqueuse soit associée à une amélioration du pronostic et à une réduction du risque de rechute, cette association est moins forte selon les profils de patients (9-15).

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, la persistance d'une activité histologique malgré une cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à un risque de rechute, ce qui souligne que la cicatrisation muqueuse n'est pas toujours synonyme de guérison profonde (14). L'un des concepts les plus discutés est celui de la *disease clearance* (16). Ce concept désigne la rémission clinique, endoscopique et histologique concomitante dans la rectocolite hémorragique. Il repose sur l'idée qu'un contrôle complet de l'inflammation à tous les niveaux (symptômes, muqueuse, tissu) pourrait se traduire par un meilleur pronostic à long terme. Cependant, cette cible demeure exigeante, souvent difficile à atteindre dans la pratique quotidienne, et n'est pas encore validée comme objectif thérapeutique standard. L'essai en court VERDICT permettra d'identifier quelle doit être la cible thérapeutique en pratique dans la RCH (17).

Dans la maladie de Crohn, comme montré dans les essais REACT II (18) et STARDUST (19), la stratégie du *treat-to-target* est probablement inutile dans les formes peu actives. La cicatrisation muqueuse évaluée par endoscopie ne reflète pas toujours la résolution de l'inflammation transmurale (10,15). La notion de *transmural healing* illustre également cette tendance à être de plus en plus ambitieux et donc à rendre de plus en plus difficile l'obtention d'un succès thérapeutique (9,15). Elle repose sur l'évaluation par imagerie de la cicatrisation complète de la paroi intestinale. Néanmoins, cette approche reste limitée par le manque de standardisation des méthodes d'évaluation et des définitions. L'étude du GETAID en cours TRENCH va pouvoir répondre à cette question.

Comprendre les risques de sur- et sous-traitement

Une définition trop ambitieuse du succès, appliquée uniformément à tous les patients, peut conduire à une escalade thérapeutique non justifiée. À l'inverse, une définition trop permissive du succès peut retarder une intervention nécessaire. Le *treat-to-target* mal appliqué peut ainsi basculer d'une sous-utilisation à une sur-utilisation des traitements (2).

Le sur-traitement, c'est-à-dire lorsqu'un patient reçoit une intensification sans bénéfice supplémentaire tangible, constitue une limite potentielle des stratégies *treat-to-target*. Les risques associés sont multiples, tant pour les patients, avec notamment les effets secondaires potentiels des traitements, que pour le système de santé (tableau 1).

Le sous-traitement survient quant à lui lorsqu'un traitement n'est pas optimisé malgré des signes d'inflammation persistante. Comme le rappellent Turner *et al.* (7), l'absence de réévaluation objective conduit à négliger des inflammations dites silencieuses, dont les conséquences apparaissent tardivement. Les risques de sous-traitement sont multiples et peuvent conduire à la persistance d'une activité inflammatoire, une destruction de la paroi intestinale, un cancer intestinal voire le décès des patients (tableau 2).

Implications pratiques pour le clinicien

La recherche du succès thérapeutique dans les MICI se traduit au quotidien par une succession de décisions où le risque de sur- et sous-traitement existe à chaque étape.

En pratique, le niveau d'ambition thérapeutique se définit à travers quatre axes principaux, en dehors de situations parti-

Tableau 1 : Risques de surtraitement chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (2)

Effets indésirables	Infektions	<ul style="list-style-type: none"> • Infections courantes (digestives, respiratoires et urinaires) • Infections opportunistes : virus varicelle-zona (surtout chez les patients traités par inhibiteurs de JAK), <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, VIH, virus Epstein-Barr, cytomégalovirus • Les facteurs de risque incluent le degré d'immunosuppression, maladie active, un âge avancé (> 65 ans), la malnutrition ou des comorbidités comme l'obésité.
	Cancers	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies lymphoprolifératives et myéloprolifératives, principalement sous thiopurines (l'âge avancé et l'exposition au virus Epstein-Barr sont des facteurs de risque) • Autres cancers (Cancer de la peau : mélanome associé aux anti-TNF ; Cancer cutané non-mélanome associé aux thiopurines et au méthotrexate)
	Autres effets	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la conduction cardiaque, œdème maculaire et élévation des enzymes hépatiques observés avec les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.
Coûts	Pour le système de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Le surtraitement impose une importante charge économique aux systèmes de santé : <ul style="list-style-type: none"> - Les coûts des thérapies avancées dépassent désormais ceux des hospitalisations ou des interventions chirurgicales (dont la fréquence est en diminution) - Utilisation inappropriée des ressources médicales : hôpitaux de jour, mobilisation des ressources cliniques, médicales, d'imagerie et endoscopiques
	Pour les patients	<ul style="list-style-type: none"> • Les coûts supportés par les patients varient considérablement selon les pays ; les coûts peuvent représenter une charge financière à long terme • Des coûts de santé élevés peuvent altérer la qualité de vie des patients

Tableau 2 : Risques de sous-traitement chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (2)

Activité inflammatoire persistante	Au niveau local	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions intestinales (maladies sténosantes et pénétrantes) pouvant nécessiter non seulement une résection, mais aussi des réinterventions en cas de récurrence postopératoire, augmentant ainsi le risque de syndrome du grêle court • Moindre réponse aux thérapies avancées lorsqu'elles sont initiées tardivement • Colectomie, parfois en urgence, en cas de prise en charge sous-optimale de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique • La dysplasie et les néoplasies colorectales ou anales sont favorisées par une inflammation chronique active
	Au niveau systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Événements thromboemboliques • Infections opportunistes • Maladies cardiovasculaires : l'inflammation systémique chronique persistante est associée au développement de l'athérosclérose, et les MICI confèrent un risque accru de maladie coronarienne (hazard ratio [HR] 2,85), conduisant à des événements ischémiques, principalement durant la première année suivant le diagnostic (incidence rate ratio 2,13) • Ostéoporose chez 14 à 42 % des patients, avec un risque accru de fracture chez 40 à 60 % d'entre eux • Troubles neurodégénératifs : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson (HR 1,43) et démence vasculaire • Anxiété et dépression chez plus de 40 % des patients • Impact négatif sur la qualité de vie des patients, notamment sur le sommeil, la fatigue et l'activité sexuelle
Décès	-	<ul style="list-style-type: none"> • Il existe un faible risque de mortalité en cas de prise en charge sous-optimale des patients atteints de colite aiguë grave

culières telles que la grossesse qui ne seront pas abordées ici :

• **Importance de la séquence thérapeutique**

La figure 2 met en évidence une réalité bien connue : le taux de succès diminue progressivement à chaque ligne de traitement, même si l'impact d'un traitement antérieur dépend de la séquence thérapeutique : une exposition préalable aux anti-TNF a par exemple un impact significatif sur l'efficacité du vedolizumab alors qu'elle n'a peu, voire pas, d'impact sur celle des inhibiteurs de l'Interleukine-23. Il sera donc plus difficile d'obtenir une rémission profonde selon la séquence thérapeutique.

L'essai clinique STARTER du GETAID permettra de savoir quelle est la meilleure séquence thérapeutique dans la rectocolite hémorragique.

Les schémas de prise en charge présentés dans les figure 3 (maladie de Crohn) et figure 4 (rectocolite hémorragique) montrent que le succès thérapeutique repose moins sur le choix du traitement que sur le moment où il est introduit ou ajusté. Bien entendu, chaque patient avec une MICI étant unique, les décisions doivent se faire au cas par cas.

• **Le stade d'évolution de la maladie**

Dans les formes précoces de maladie de Crohn, l'inflammation est encore réversible, et une stratégie ambitieuse et précoce augmente les chances de rémission profonde et de prévention des complications. Les études CALM, SONIC et REACT II soutiennent l'intérêt de cette approche proactive, en particulier chez les patients à haut risque (5,20,21).

L'essai PROFILE a montré que les taux de rémission sans corticoïdes et sans recours à la chirurgie à 48 semaines étaient de 79 % avec l'introduction précoce d'un anti-TNF (22).

Figure 2 : Taux de réponse aux différentes lignes de thérapies avancées après initiation d'un anti-TNF en première ligne dans les MICI [Figure adaptée de Temido et al. (2)]

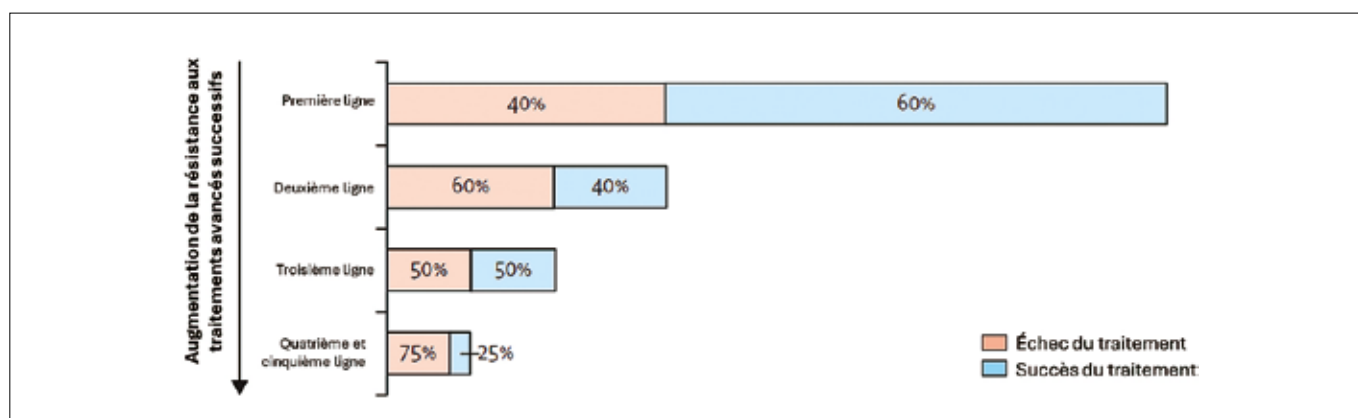
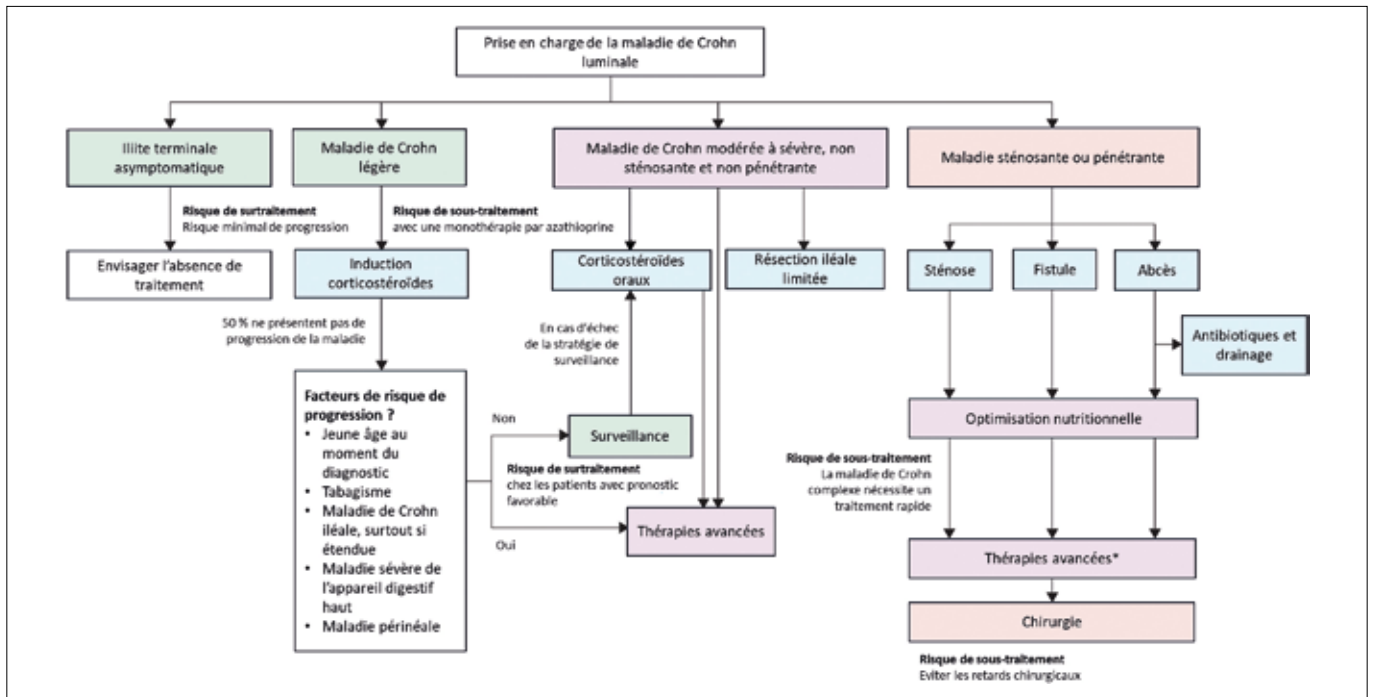
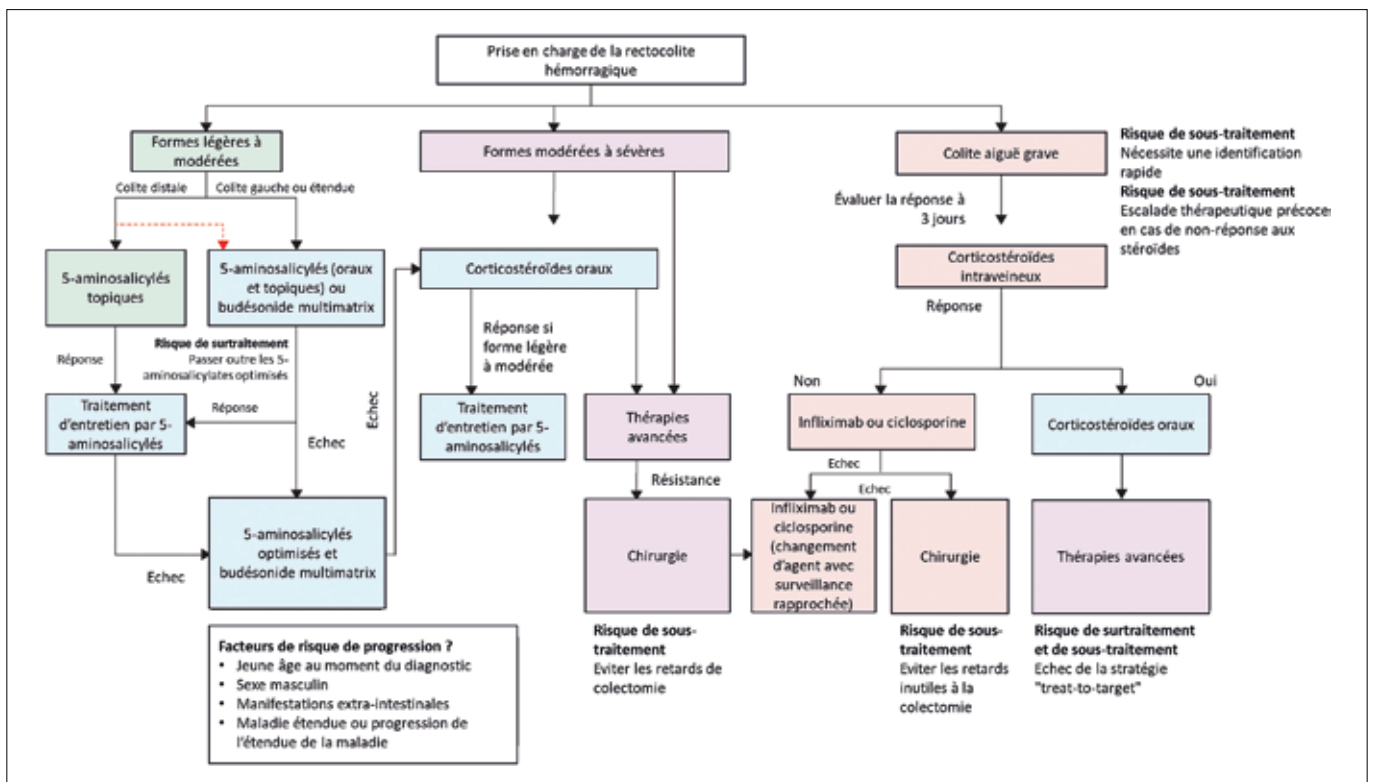


Figure 3 : Prise en charge de la maladie de Crohn et stratégies visant à réduire le surtraitement et le sous-traitement [Figure adaptée de Temido et al. (2)]



*Les thérapies avancées peuvent avoir un effet bénéfique dans les cas de sténoses inflammatoires et dans certains cas de maladies pénétrantes avant une intervention chirurgicale définitive.

Figure 4 : Prise en charge de la rectocolite hémorragique et stratégies visant à réduire le sur-traitement et le sous-traitement [Figure adaptée de Temido et al. (2)]



Dans les formes tardives de maladie de Crohn, marquées par la fibrose, une destruction de la paroi intestinale (sténoses et/ou fistules), le succès thérapeutique doit être défini de manière plus réaliste et l'ambition revue à la baisse. L'objectif devient alors la stabilisation de la maladie, la prévention des

rechutes et la préservation du capital intestinal. Dans ce contexte, viser une cicatrisation endoscopique complète peut être illusoire, voire délétère si cela conduit à une escalade thérapeutique injustifiée.

Tableau 3 : Facteurs associés à un pronostic favorable ou défavorable chez les patients atteints de MICI
[Figure adaptée de Temido et al. (2)]

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Pronostic favorable	<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé au moment du diagnostic (> 40 ans) • Sexe féminin • Maladie colique • Extension limitée du tractus gastro-intestinal • Comportement non sténosant et non pénétrant • Ulcères superficiels au diagnostic 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé au moment du diagnostic (> 40 ans) • Sexe féminin • Atteinte colique limitée • Activité endoscopique légère
Pronostic défavorable	<ul style="list-style-type: none"> • Patient jeune au moment du diagnostic (< 40 ans) • Sexe masculin • Tabagisme actif • Atteinte iléale ou iléo-colique • Maladie périnéale • Atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur • Atteinte étendue • Maladie sténosante ou pénétrante • Ulcères profonds à l'endoscopie au diagnostic • Nécessité de corticostéroïdes au moment du diagnostic 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient jeune au moment du diagnostic (< 40 ans) • Sexe masculin • Manifestations extra-intestinales (cholangite sclérosante primitive, arthrite, pyoderma gangrenosum) • Colite étendue • Progression de l'étendue de la maladie • Activité endoscopique sévère • Dépendance ou résistance aux corticostéroïdes • Longue durée de la maladie (> 10 ans)

Dans la rectocolite hémorragique, ce n'est pas la durée d'évolution de la maladie qui compte, mais la rapidité d'action. En effet, un orage cytokinique, dont l'un des meilleurs marqueurs est le taux de Protéine C-réactive et à l'origine entre autres d'une colite aiguë grave, peut survenir en quelques jours, voire quelques heures. Un contrôle rapide et profond de l'inflammation systémique en tapant fort est le seul moyen d'éviter des complications qui peuvent conduire à une hospitalisation, une chirurgie, voire un décès du patient. En cas de forme légère, modérée ou pas trop sévère, avec notamment un taux de Protéine C-Réactive normal, voire à peine élevé, la prise en charge repose sur une escalade thérapeutique rapide devenue « classique » en 2025.

• **Le profil évolutif du patient**

Tous les patients atteints de MICI n'ont pas la même trajectoire évolutive. Repérer tôt les facteurs de pronostic (tableau 3) aide à déterminer le degré d'intensité du traitement à instaurer, même si à l'heure actuelle nous sommes loin de pouvoir prédire avec certitude l'évolution d'un patient donné lors du diagnostic de sa MICI, question pourtant fréquente lors de nos consultations.

Chez les patients à haut risque évolutif, il est justifié d'adopter une stratégie agressive, avec un objectif de rémission la plus profonde possible grâce à une stratégie du « top-down » comme montré dans l'essai PROFILE (22) et une surveillance rapprochée (tous les 3 à 6 mois). À l'inverse, les patients à faible risque évolutif peuvent bénéficier d'une stratégie plus prudente, fondée sur un suivi assez rapproché (tous les 6 à 12 mois) et une tolérance vis-à-vis d'une inflammation minime si celle-ci ne dure pas dans le temps. Cette adaptation dynamique du niveau d'ambition évite l'escalade systématique et préserve le potentiel thérapeutique à long terme en réduisant donc les risques de sur- et sous-traitement.

• **Le terrain et le contexte global**

Avant toute décision thérapeutique, il est essentiel de considérer les comorbidités du patient (cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, etc.), car elles modulent le niveau de tolérance au risque. Chez les patients fragiles, l'objectif doit être réaliste et prudent.

Toutefois, il est important de noter qu'un âge avancé ne doit pas être un facteur de sous-traitement si le patient a peu ou pas de comorbidités. En d'autres termes, chez les patients âgés en bonne santé, une approche ambitieuse reste pertinente. À l'inverse, certains traitements tels que les thio-purines, les anti-TNF ou les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec précaution, notamment pour éviter les effets secondaires potentiels d'un sur-traitement.

• **Quelques exemples pratiques (avis d'expert)**

Nous citerons ici quelques cas qui prêtent peu à discussion. Bien entendu, chaque patient avec une MICI étant unique, dans toutes les autres situations cliniques, l'expérience du praticien, qui peut s'aider si nécessaire d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui existe désormais dans *quasi* toutes les régions de France, la décision se fera au cas par cas pour éviter les sur- et sous-traitements.

Dans la maladie de Crohn, lorsqu'un patient présente uniquement quelques érosions aphtoides (moins de 5 ?), une attitude attentiste est recommandée avec une cure de budésonide en cas de localisation iléo-caecale ou corticoïdes systémiques en cas de localisation colique avec une surveillance par dosages de la Protéine C-Réactive et de la calprotectine fécale tous les 6 à 12 mois. Lorsqu'un patient présente une sténose et/ou fistule, il faut débiter un anti-TNF (infliximab ou adalimumab) en l'absence de contre-indication et de nécessité de recourir à la chirurgie. Dans les formes modérées à sévères non compliquées, le recours aux anti-TNF se fait de plus en plus précocement en prenant en compte les conditions de remboursement des

médicaments et les 4 critères cités plus haut (Cf. chapitre IV). En présence d'ulcères larges et/ou profonds, il est recommandé d'intensifier le traitement, surtout si ces lésions sont de localisation iléale, avec tout de même une exception : le patient en échec de toutes les thérapies avancées disponibles chez qui un changement thérapeutique n'est par définition pas envisageable. En cas d'ulcères non larges et non profonds, c'est du cas par cas.

Dans la rectocolite hémorragique, seule une Protéine C-Réactive élevée et/ou une colite aiguë grave doivent faire recourir d'emblée à une thérapie avancée. Dans toutes les autres situations, il suffit de respecter les conditions de remboursement de chaque médicament. Il faut intensifier le traitement en cas de score endoscopique MAYO à 2-3. En cas de score endoscopique MAYO à 1, malgré les recommandations STRIDE II, c'est du cas par cas en prenant en compte les 4 critères cités plus haut (Cf. chapitre IV). En cas de score endoscopique MAYO à 0, il ne faut pas intensifier le traitement quelle que soit l'activité histologique.

Conclusion

Définir le succès thérapeutique dans les MICI est devenu un enjeu central de la prise en charge moderne. À l'heure où les traitements sont de plus en plus efficaces mais aussi plus complexes, l'équilibre entre ambition et prudence est essentiel.

Le succès ne se résume plus à la disparition des symptômes ou à l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, ni même à une rémission histologique dans la rectocolite hémorragique ou une cicatrisation transmurale dans la maladie de Crohn qui feront tous deux l'objet d'une discussion intense lors du consensus à venir STRIDE III.

Nous entrons dans une ère de médecine clinique personnalisée et adaptative, qui replace le patient au centre de la stratégie thérapeutique et que l'on pourrait appeler le « treat-to-patient ». Dans les formes précoces et actives, la rapidité et l'ambition initiale conditionnent le pronostic à long terme (23). À l'inverse, les essais REACT II (Crohn) (21) et OPTIMISE (RCH) (24) démontrent que dans les formes légères à modérées, une approche *treat-to-target* stricte n'apporte pas de bénéfice significatif. La personnalisation ne se limite pas au choix du médicament, elle englobe la définition même du succès thérapeutique. Enfin, l'impact d'une stratégie thérapeutique ne peut se résumer à l'obtention d'une cible thérapeutique telle qu'une rémission quelle qu'elle soit. Leur impact sur l'histoire naturelle de la MICI, telle que définie dans le consensus SPIRIT (25), doit également être pris en compte si l'on veut parler d'un succès thérapeutique « total ».

Nos patients nous demandent parfois : « Pourquoi attendre avant de débiter le traitement le plus efficace ? ». Le risque de surtraitement doit être notre réponse. Une surveillance rapprochée par des tests non invasifs tels que la calprotectine fécale et l'échographie nous protège quant à elle d'un sous-traitement.

Références

- West J, Tan K, Devi J, Macrae F, Christensen B, Segal JP. Benefits and Challenges of Treat-to-Target in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 29 sept 2023;12(19).
- Temido MJ, Honap S, Jairath V, Vermeire S, Danese S, Portela F, et al. Overcoming the challenges of overtreatment and undertreating inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 4 févr 2025;S2468-1253(24)00355-8.
- Moss AC. The meaning of low-grade inflammation in clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. juill 2014;30(4):3659.
- Tse CS, Singh S, Valasek MA, Neill J, Le H, Collins AE, et al. Prevalence and Correlations of Gastrointestinal Symptoms With Endoscopic and Histologic Mucosal Healing in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 1 avr 2023;118(4):74851.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 23 déc 2017;390(10114):277989.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. sept 2015;110(9):132438.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, 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*. avr 2021;160(5):157083.
- Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. *Gastroenterology*. avr 2022;162(5):142438.
- Lafeuille P, Hordonneau C, Vignette J, Blayac L, Dapoigny M, Reymond M, et al. Transmural healing and MRI healing are associated with lower risk of bowel damage progression than endoscopic mucosal healing in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2021;53(5):57786.
- Neurath MF, Vieth M. Different levels of healing in inflammatory bowel diseases: mucosal, histological, transmural, barrier and complete healing. *Gut*. nov 2023;72(11):216483.
- Rath T, Atreya R, Bodenschatz J, Uter W, Geppert CE, Vitali F, et al. Intestinal Barrier Healing Is Superior to Endoscopic and Histologic Remission for Predicting Major Adverse Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: The Prospective ERICA Trial. *Gastroenterology*. févr 2023;164(2):24155.
- Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol*. nov 2012;107(11):168492.
- Bessissow T, Kron CM, Marcus V, Lemieux C, Laneville J, Afif W, et al. Impact of Endoscopic and Histologic Activity on Disease Relapse in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 1 oct 2022;117(10):16328.
- Kevans D, Kirsch R, Dargavel C, Kabakchiev B, Riddell R, Silverberg MS. Histological Markers of Clinical Relapse in Endoscopically Quiescent Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 23 oct 2020;26(11):17229.
- Geyl S, Guillo L, Laurent V, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Transmural healing as a therapeutic goal in Crohn's disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. août 2021;6(8):65967.
- D'Amico F, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, Kotze PG, Solitano V, et al. Disease Clearance as a New Outcome in Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Expert Consensus. *Inflamm Bowel Dis*. 3 juin 2024;30(6):100917.

17. Jairath V, Zou G, Wang Z, Adsul S, Colombel JF, D'Haens GR, *et al.* Determining the optimal treatment target in patients with ulcerative colitis: rationale, design, protocol and interim analysis for the randomised controlled VERDICT trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 8 févr 2024;11(1):e001218.
18. Brierley R. *UEG Week 2022. The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 déc 2022;7(12):1080.
19. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, *et al.* Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* avr 2022;7(4):294306.
20. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, *et al.* Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2015;41(8):73446.
21. Brierley R. *UEG Week 2022. The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 déc 2022;7(12):1080.
22. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, *et al.* A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2024;9(5):41527.
23. Sequier L, Caron B, Honap S, Caillio L, Altwegg R, Netter P, *et al.* Treatment sequencing in inflammatory bowel disease: Towards clinical precision medicine. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 8 mars 2025;101994.
24. Danese S, Fiorino G, Vicaut E, Paridaens K, Ugur A, Clark B, *et al.* Clinical Trial: A Pragmatic Randomised Controlled Study to Assess the Effectiveness of Two Patient Management Strategies in Mild to Moderate Ulcerative Colitis-The OPTIMISE Study. *J Clin Med.* 30 août 2024;13(17).
25. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, SPIRIT-IOIBD study group. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology.* avr 2021;160(5):1452-1460.e21.

5

Les cinq points forts

- Le succès thérapeutique dans les MICI ne se résume plus à la disparition des symptômes, mais à un contrôle global et durable de la maladie.
- L'application trop rigide ou trop permissive du *treat-to-target* peut conduire au sur- ou au sous-traitement.
- Il faut adapter les objectifs thérapeutiques en tenant compte du risque évolutif, des comorbidités et du vécu du patient.
- Il faut réévaluer régulièrement les cibles thérapeutiques car leur pertinence évolue au cours de la maladie.
- Il faut impliquer le patient dans une décision partagée, en intégrant sa perception, ses priorités et ses préférences.