



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

Pr. Laurent Peyrin-Biroulet

Liens d'intérêts

- L'orateur a déclaré les liens d'intérêts suivants: 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., Biogen

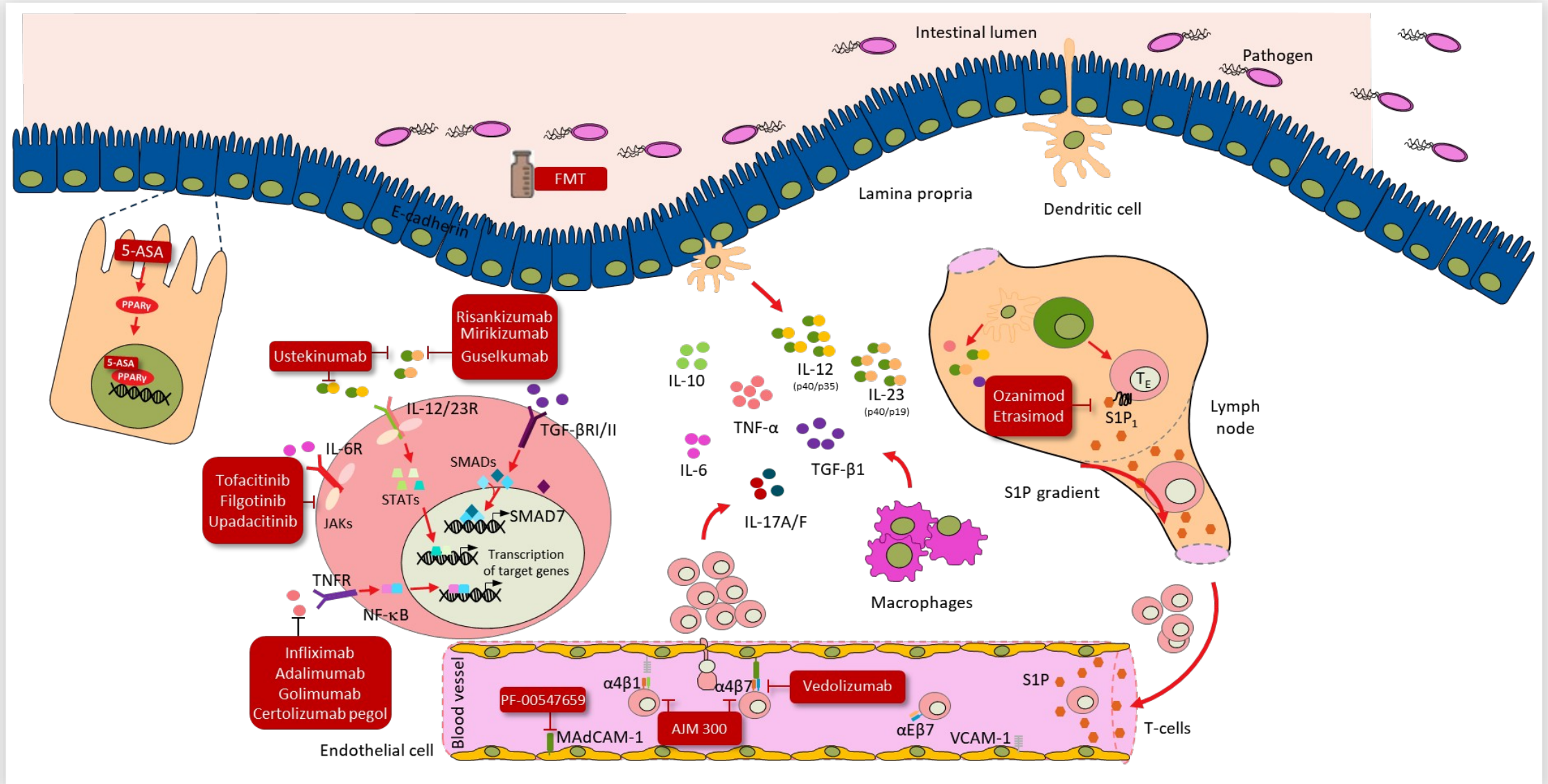
Conflits d'intérêt

- Abbvie, Abivax, Adacyte, Alimentiv, Alfasigma, Amgen, Apini, Applied Molecular Transport, Arena, Banook, Biogen, BMS, Celltrion, Cytoki Pharma, Entera, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Genentech, Gilead, GSK, IAG Image Analysis, Index Pharmaceuticals, Inotrem, Iterative Health, Janssen, Lilly, LifeMine, Medac, Mopac, 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

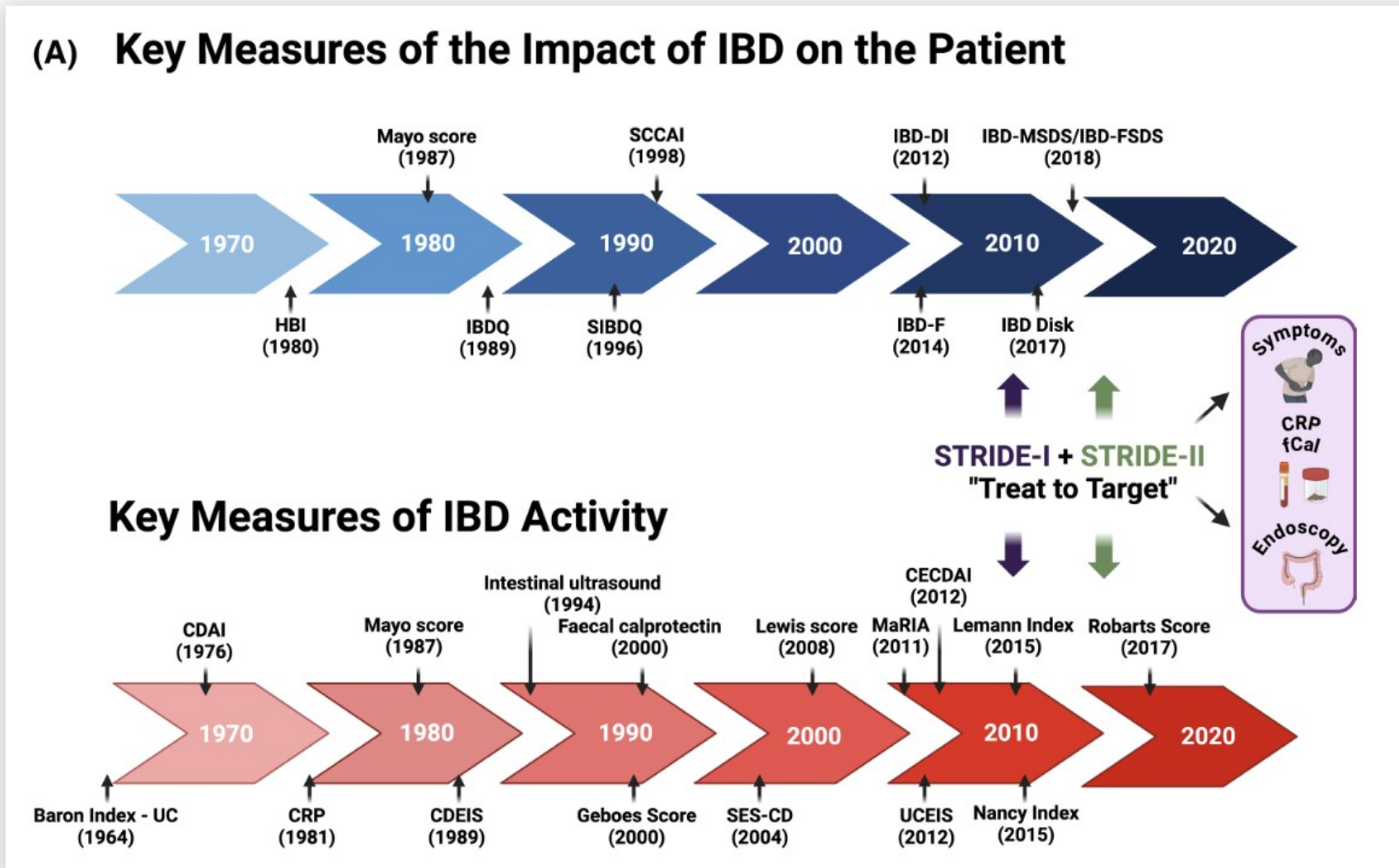
Objectifs pédagogiques

- 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

Un arsenal thérapeutique en pleine expansion dans les MICI



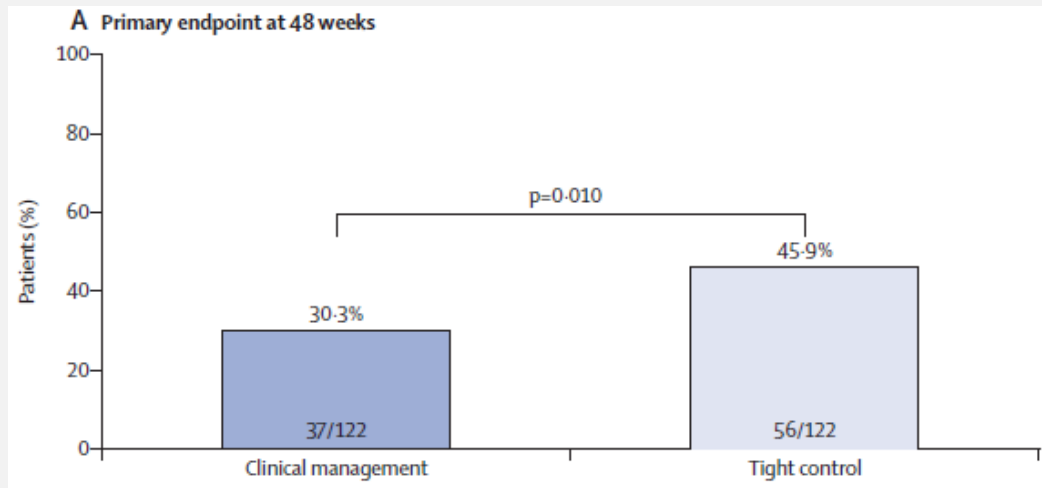
Des objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux



Le treat-to-target pas pour tout le monde !

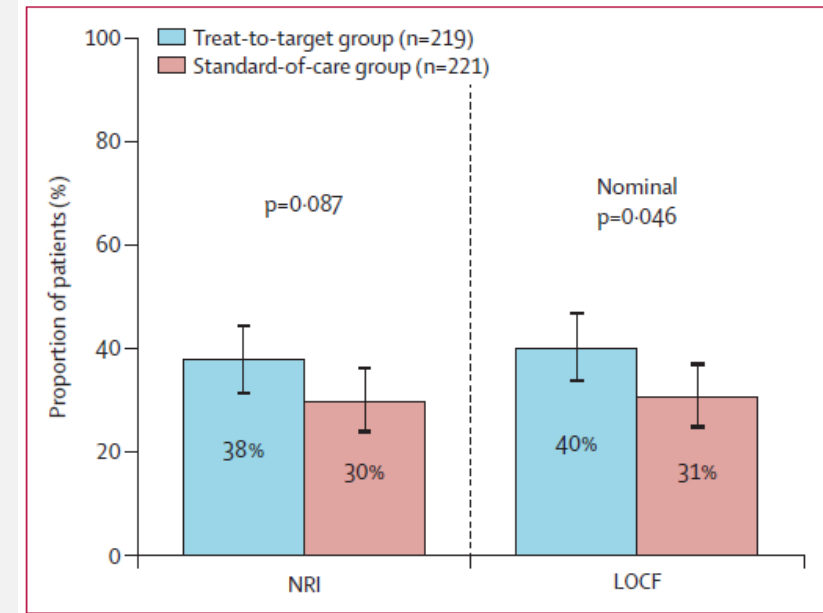
Maladie de Crohn: CALM et STARDUST

Colombel JF, et al. Lancet. 2017. CALM



- Critère de jugement principal : **cicatrisation muqueuse sans ulcérations profondes à 48 semaines** après la randomisation.
- À la semaine 48, une proportion significativement plus élevée de patients du groupe *tight control* atteignait le critère principal comparativement au groupe *clinical management*.

Danese S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022. STARDUST

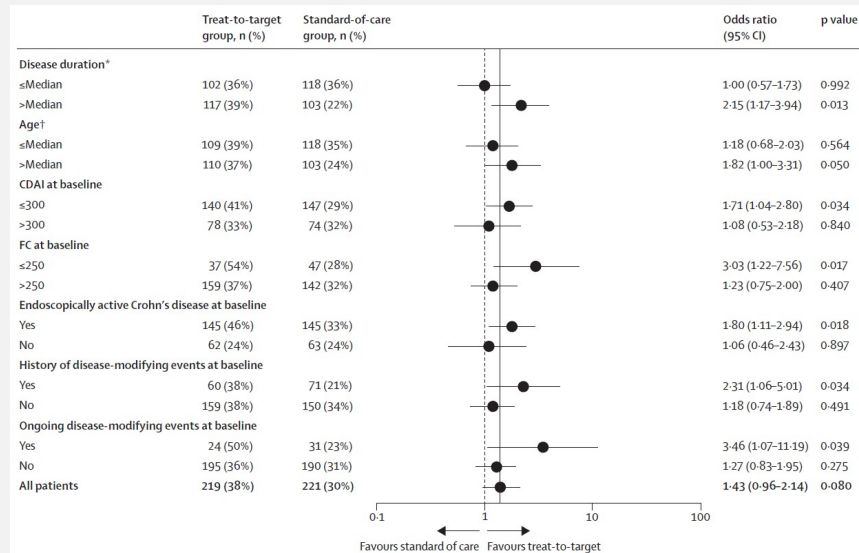


Data presented are analysed by non-responder imputation (NRI) and last observation carried forward (LOCF; prespecified sensitivity analysis).

- Critère de jugement principal : **réponse endoscopique à la semaine 48**.
- La réponse endoscopique n'était pas significativement différente entre les différentes stratégies thérapeutiques.

Essais de stratégies dans la maladie de Crohn modérée à sévère : STARDUST et REACT-2

STARDUST

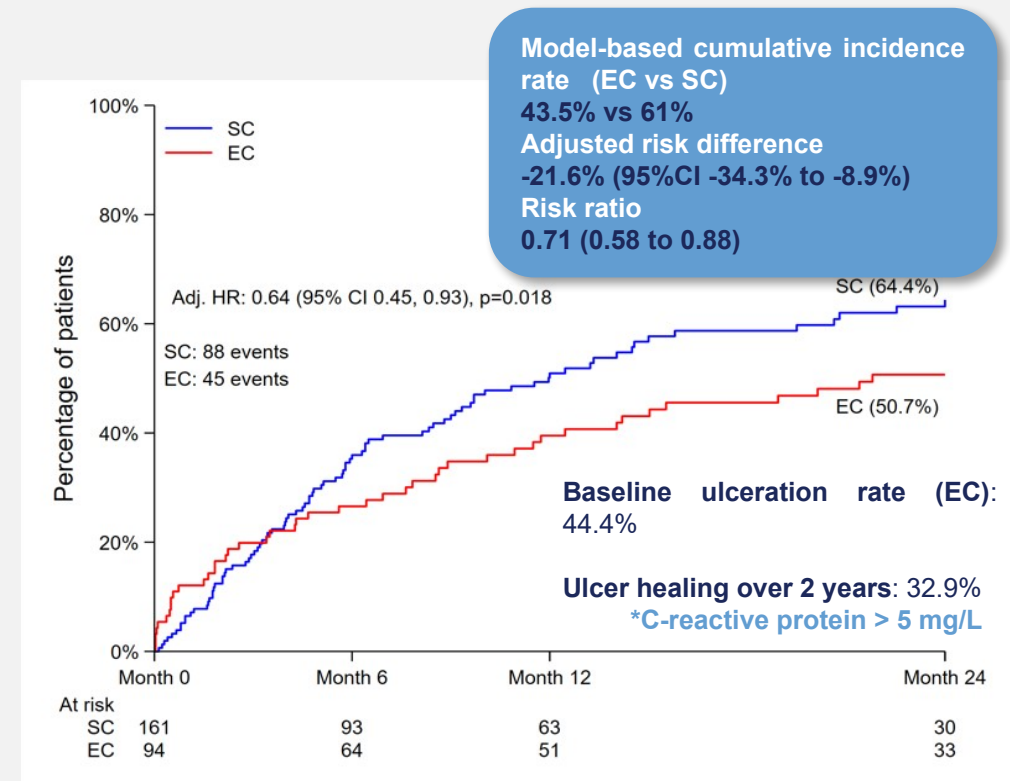


Dans les analyses en sous-groupes, une **réponse endoscopique à la semaine 48** était plus fréquemment observée avec une stratégie **treat-to-target** qu'avec la prise en charge standard chez les patients présentant à l'inclusion :

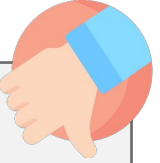
- une **durée de maladie plus longue** (> 79,1 mois)
- une **activité modérée** (score CDAI ≤ 300)
- une **calprotectine fécale ≤ 250 µg/g**
- une **activité endoscopique**
- des **antécédents ou la présence de lésions intestinales**

REACT-2

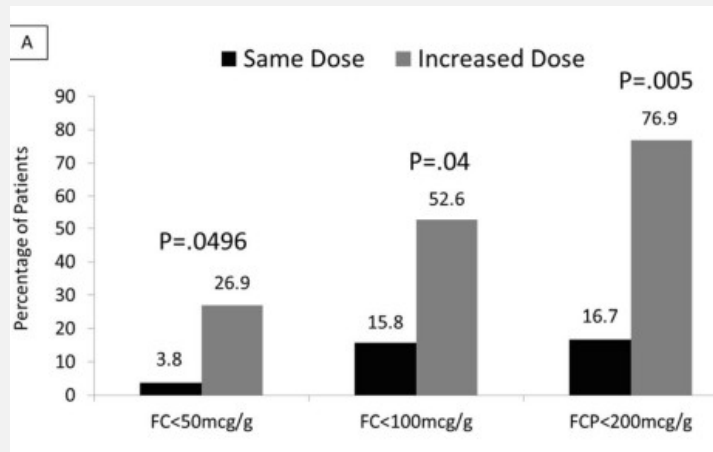
Complications liées à la maladie de Crohn chez les patients avec maladie active* et ulcérations à l'inclusion



Essais de stratégie dans la RCH légère à modérée



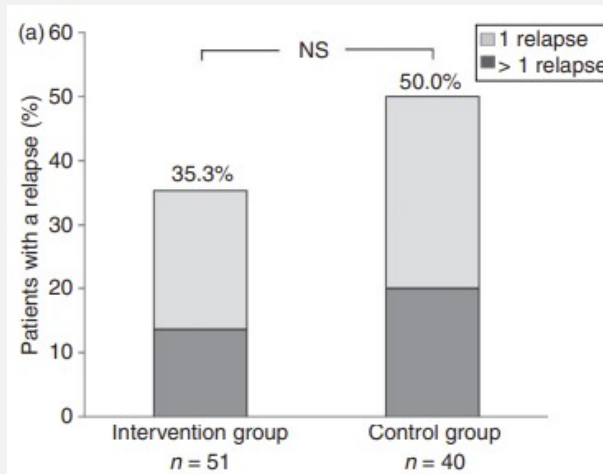
Osterman MT, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. DEAR



Panel A includes all randomized patients; those without a post randomization FC level are categorized as not achieving the outcome

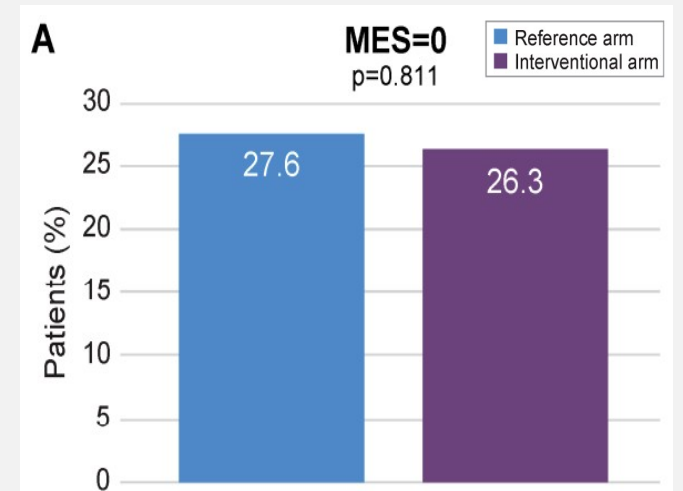
- Le critère de jugement principal, défini par calprotectine fécale < 50 µg/g sans rechute à 6 semaines après la randomisation, a été atteint chez 3,8 % des patients du groupe contrôle et 26,9 % des patients randomisés dans le groupe d'escalade de dose.

Lasson A, et al. United European Gastroenterol J. 2015.



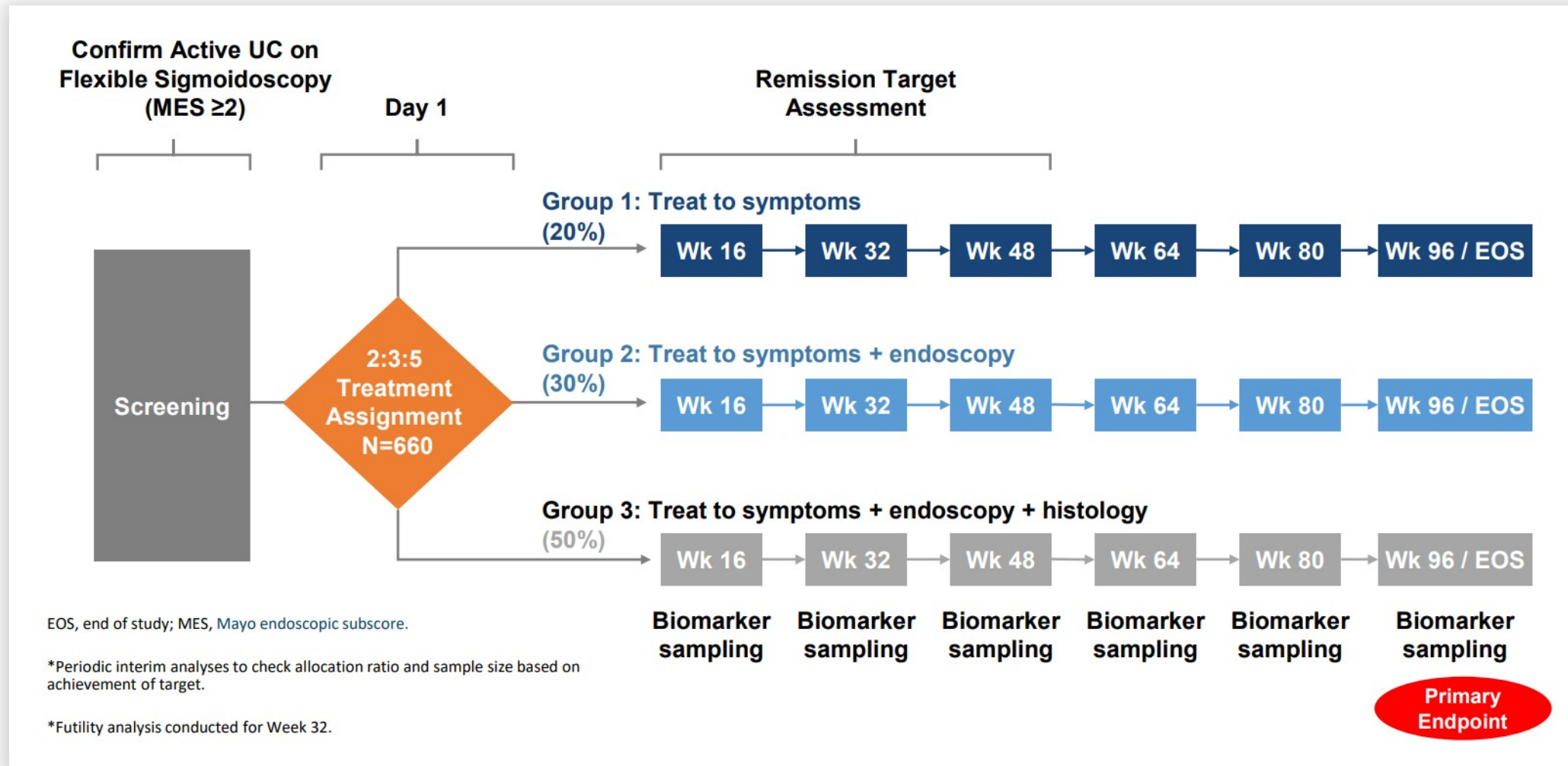
- Critère de jugement principal : nombre de patients ayant présenté une rechute à 18 mois.
- À 18 mois, 18 patients sur 51 (35,3 %) dans le groupe intervention et 20 patients sur 40 (50,0 %) dans le groupe contrôle avaient présenté au moins une rechute.

Danese S, et al. J Clin Med. 2024. OPTIMISE



- Critère de jugement principal : % de patients avec un sous-score endoscopique Mayo (MES) = 0 à 12 mois.
- À 12 mois, un MES = 0 était observé chez 26,3 % des patients dans le groupe interventionnel et chez 27,6 % des patients dans le groupe contrôle.

Essais de stratégie dans la RCH modérée à sévère : VERDICT



Comprendre les risques de sur- et sous-traitement

Le *treat-to-target* mal appliqué peut basculer d'une sous-utilisation à une sur-utilisation des traitements

Définition trop ambitieuse
du succès

Escalade thérapeutique
non justifiée.

Définition trop permissive
du succès

Retarder une intervention
nécessaire.

Risques de surtraitement chez les patients MICI

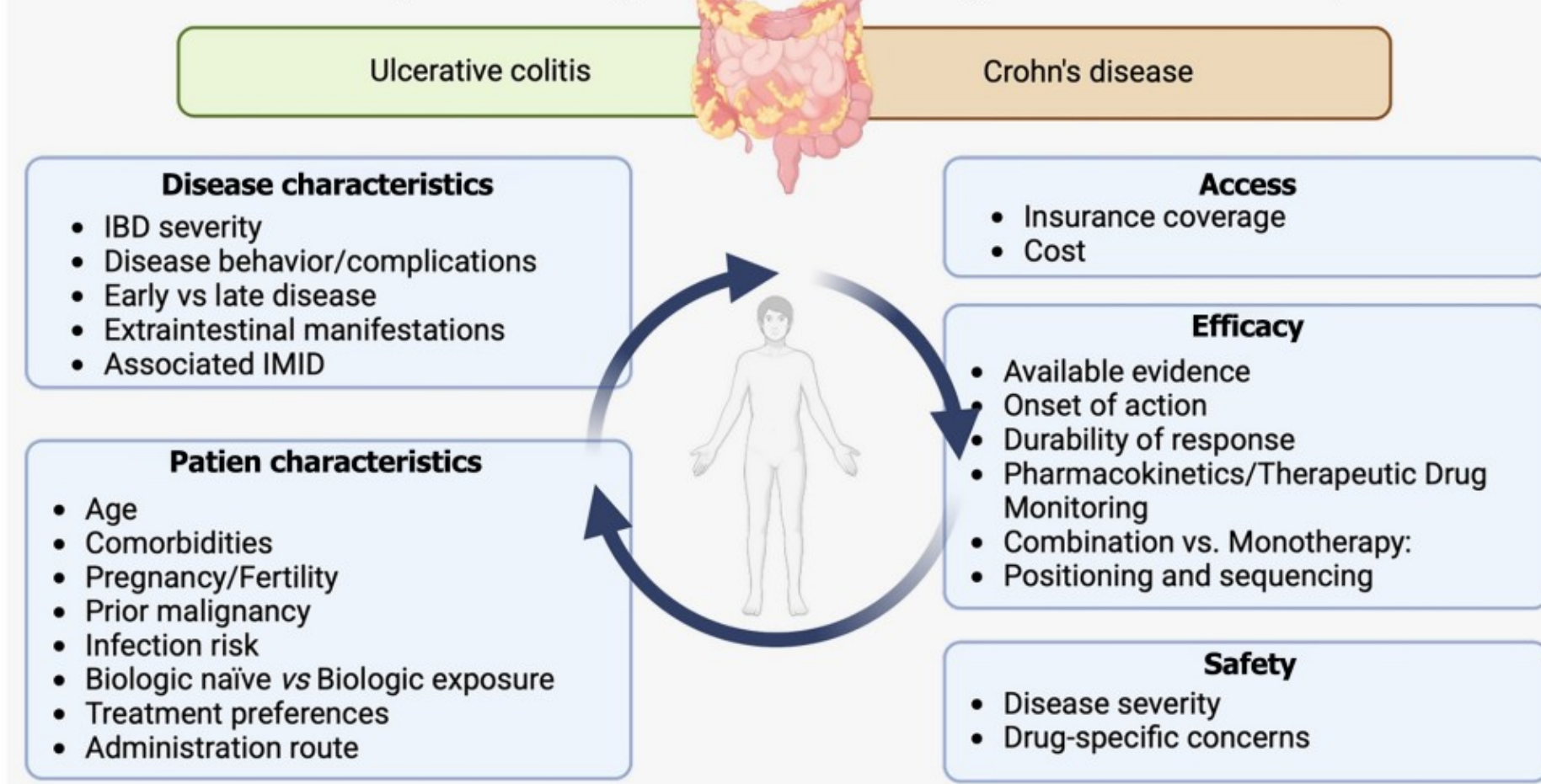
Effets indésirables	Infections
	Cancers
	Autres effets (troubles de la conduction cardiaque, etc.)
Coûts	Pour le système de santé
	Pour les patients (les coûts supportés par les patients varient considérablement selon les pays)

Risques de sous-traitement chez les patients MICI

Activité inflammatoire persistante	Au niveau local
	Au niveau systemique (ex: événements thromboemboliques, maladies cardiovasculaires)
Décès	Il existe un faible risque de mortalité en cas de prise en charge sous-optimale des patients atteints de colite aiguë grave

Chaque patient étant unique, les décisions doivent se faire au cas par cas +++

Considerations in positioning and sequencing advanced therapies in IBD



Quel traitement pour quel patient ?

	Anti-TNF	Vedolizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Anti-JAK	S1P modul
<i>For patients with Crohn's disease</i>						
Bio-naïve patients						
Second line therapy						
Stricturing disease						
Prevention of POR						
Treatment of POR						
Perianal fistulizing disease						
Non-perianal fistulizing disease						
<i>For patients with ulcerative colitis</i>						
Bio-naïve						
Second-line therapy						
Refractory ulcerative proctitis						
<i>Extra-intestinal manifestations</i>						
PSC						
SpA						
Peripheral arthropathy						
Psoriasis						
Erythema nodosum						
Pyoderma						
Sweet's syndrome						
Hidradenitis suppurativa						
Uveitis						
Scleritis						
<i>Patients characteristics</i>						
Elderly patients						
History of malignancy						
Pregnancy and breastfeeding						

	Treatment is recommended
	Treatment can be used
	Treatment should not be used
	Insufficient data

Maladie de Crohn : facteurs de bon et de mauvais pronostic

Facteurs associés à un pronostic favorable	Facteurs associés à un pronostic défavorable
<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 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

Risque de sur-traitement

Risque de sous-traitement

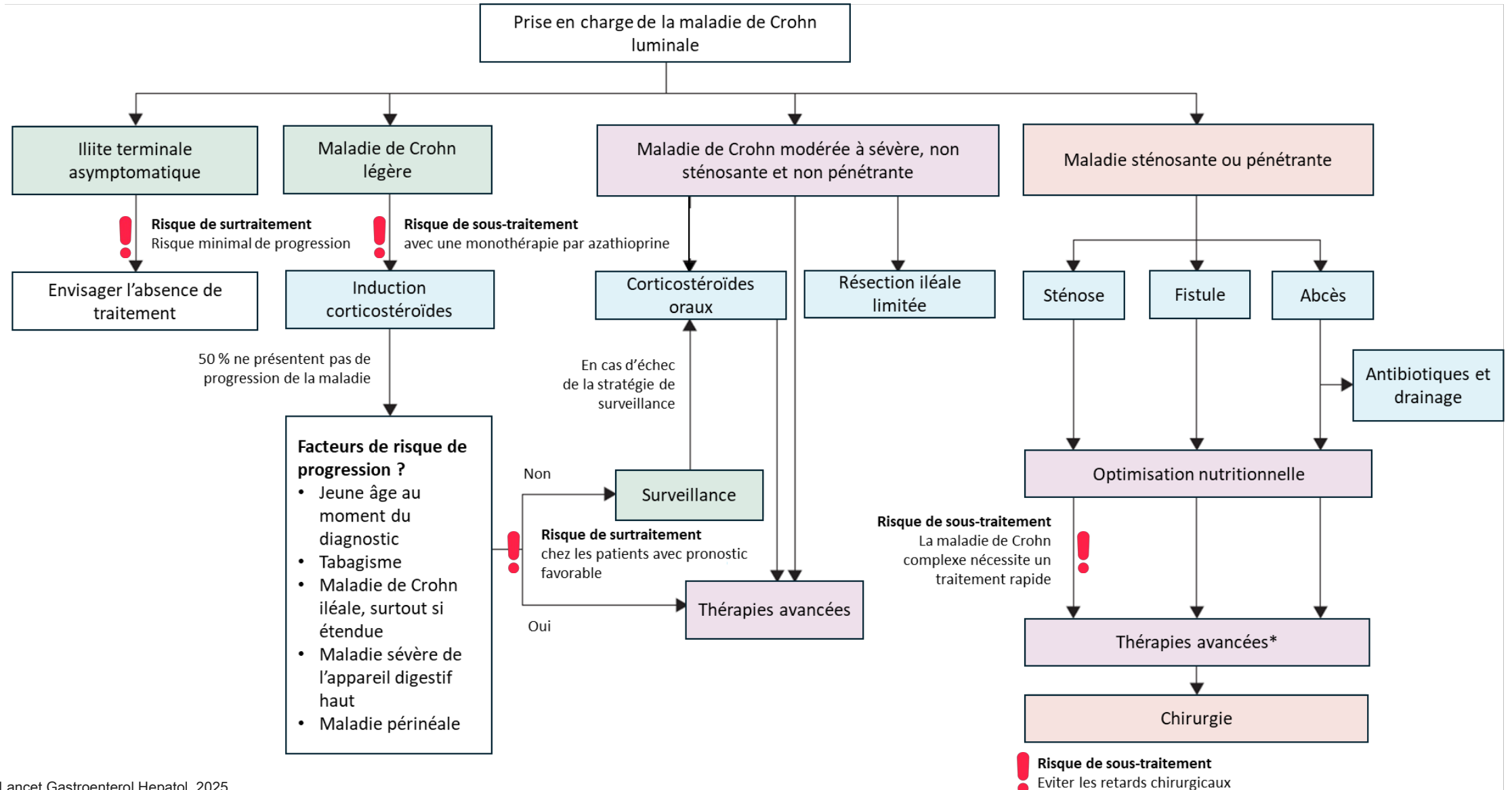
RCH : facteurs de bon et de mauvais pronostic

Facteurs associés à un pronostic favorable	Facteurs associés à un pronostic défavorable
<ul style="list-style-type: none">● Patient âgé au moment du diagnostic (> 40 ans)● Sexe féminin● Atteinte colique limitée● Activité endoscopique légère	<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)

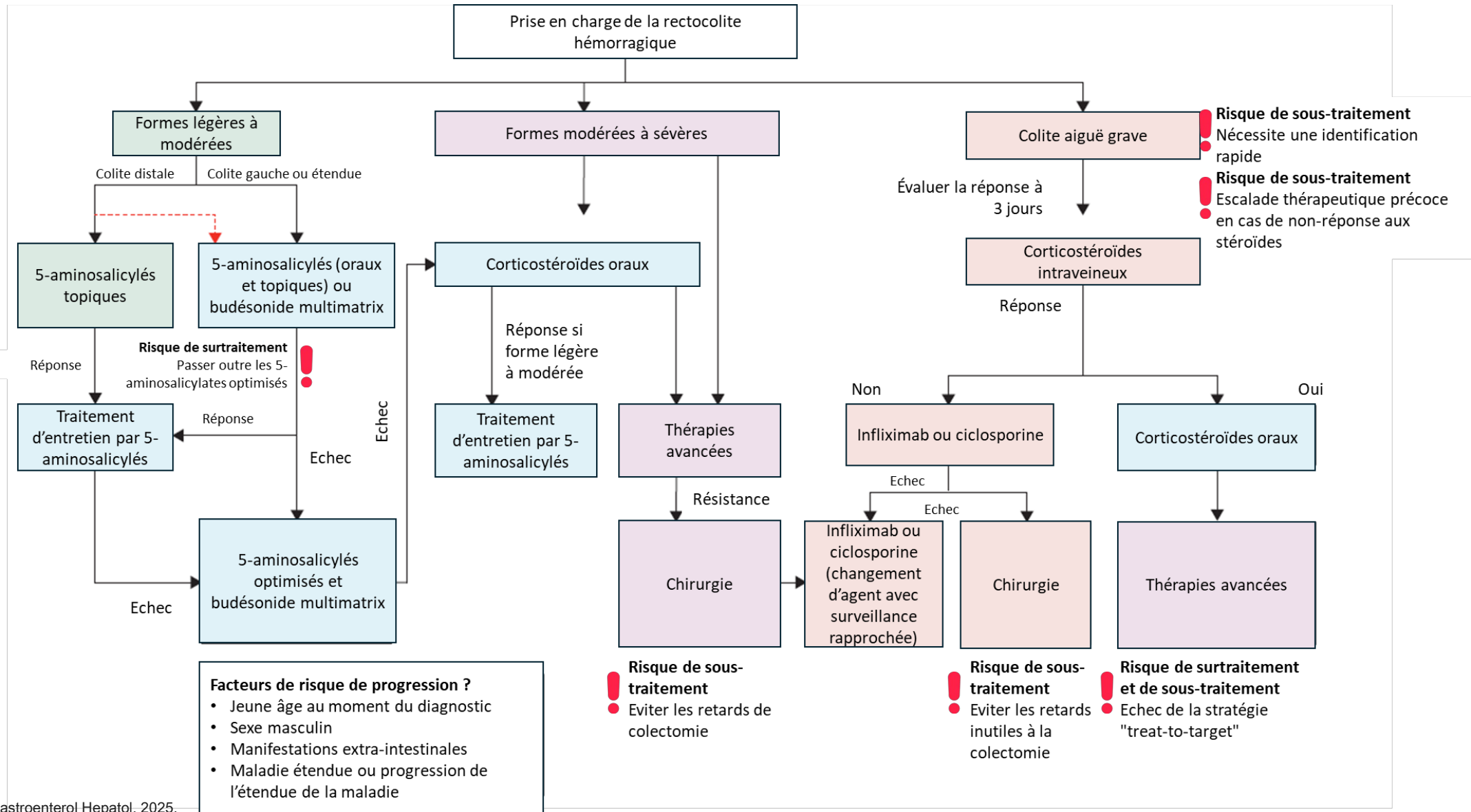
Risque de sur-traitement

Risque de sous-traitement

Prise en charge de la maladie de Crohn et stratégies visant à réduire le surtraitement et le sous-traitement



Prise en charge de la RCH et stratégies visant à réduire le surtraitement et le sous-traitement



Maladie de Crohn : Quelques exemples pratiques

Quelques érosions aphtoïdes (< 5 ?)

- Attitude attentiste
- Cure de budésonide en cas de localisation iléo-caecale
- Corticoïdes systémiques en cas de localisation colique
- Surveillance par dosages de CRP et de la calprotectine fécale tous les 6 à 12 mois.

Présence d'ulcères larges et/ou profonds

- Intensifier le traitement, surtout si lésions iléale
- Exception : patient en échec de toutes les thérapies avancées disponibles chez qui un changement thérapeutique n'est par définition pas envisageable

Si sténose et/ou fistule

- Débuter un anti-TNF (infliximab ou adalimumab) en l'absence de contre-indication et de nécessité de recourir à la chirurgie.

Formes modérées à sévères non compliquées

- Le recours aux anti-TNF se fait de plus en plus précocement

Ulcères non larges et non profonds

- Cas par cas

RCH : Quelques exemples pratiques

Seule une **CRP élevée et/ou une colite aigue 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.

Score endoscopique MAYO à 2-3

- Il faut intensifier le traitement

Score endoscopique MAYO à 1 malgré les recommandations STRIDE II

- Cas par cas

Score endoscopique MAYO à 0

- Ne pas intensifier le traitement quel que soit l'activité histologique

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.