

EN DIRECT DE VIENNE

# Actualités scientifiques sur les MICI

✉ **Florian Poullenot**

(✉) Service de Gastroentérologie et assistance nutritive, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, 1, avenue de Magellan, 33604 Pessac

E-mail : florian.poullenot@chu-bordeaux.fr

L'édition viennoise de l'UEGW s'est montrée une nouvelle fois très riche en communications scientifiques portant sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Cette mise au point – loin d'être exhaustive – a pour objectif de présenter les principales actualités présentées lors du congrès. Cette session 2014 a été marquée par la présentation d'essais portant sur de nouvelles classes thérapeutiques, confirmant ainsi les espoirs de voir notre arsenal thérapeutique s'élargir dans les années à venir. Les autres thématiques n'ont pas été laissées de côté pour autant avec, notamment, de nombreuses communications portant sur les nouveaux biomarqueurs et les objectifs thérapeutiques à atteindre. La présentation de quelques essais de stratégie pouvant guider notre pratique quotidienne sera également rapportée dans cette revue.

## Objectifs thérapeutiques : rémission clinique, endoscopique ou histologique ?

La rémission clinique reste un objectif thérapeutique majeur dans les MICI et est encore aujourd'hui un critère de jugement principal fréquent dans les essais thérapeutiques. Néanmoins, la recherche de l'obtention d'une rémission endoscopique est aussi de plus en plus retenue comme un critère de succès. En effet, que ce soit dans la MC ou dans la RCH, cette rémission endoscopique est associée à une diminution du taux de rechute et de complication et constitue un facteur prédictif plus fort que la rémission clinique. Plusieurs travaux se sont intéressés à cette problématique lors du congrès.

Dans une cohorte observationnelle espagnole [1] portant sur 187 malades suivis pour une RCH en rémission endoscopique définie par un sous-

score Mayo 0 ou 1, il a été observé moins de rechute sur 6 mois chez des patients ayant un sous-score endoscopique Mayo de 0 en comparaison à ceux ayant un sous-score Mayo à 1 (9,4 % vs 36,6 % ;  $p < 0,001$ ). Cet effet s'estompait dans le temps et les taux de rechute au cours des 6 mois suivants étaient comparables. Les auteurs proposent de redéfinir la rémission endoscopique dans la RCH en ne retenant que les malades ayant un sous-score de Mayo à 0 et en excluant les patients ayant un sous-score à 1. Ce travail est à pondérer par les résultats d'une autre cohorte observationnelle menée en Espagne et en Belgique [2], portant sur 77 malades suivis pour une RCH en rémission clinique et endoscopique (sous-score Mayo 0 ou 1) dans laquelle le seul facteur prédictif de rechute était la persistance de lésions histologiques actives définies par un score de Geboes  $\geq 3,1$  [OR 3.1 (95 % CI 1.03-9.09),  $p = 0,043$ ]. L'analyse de ces travaux souligne, dans les deux cas, l'importance de l'obtention d'une rémission profonde dans la RCH avec obtention d'une rémission histologique.

Toujours sur cette même thématique, deux communications se sont intéressées à la rémission clinique et endoscopique sous thiopurines. La première était une étude observationnelle longitudinale italienne [3], comparant des malades suivis pour une MC à ceux suivis pour une RCH en termes de rémission clinique sans corticoïdes et de cicatrisation muqueuse endoscopique après 2 ans de traitement par azathioprine (AZA). Dans ce travail, l'efficacité des thiopurines dans l'obtention de la rémission clinique était équivalente entre MC et RCH [43/70 (61 %) vs 37/70 (53 %) ;  $p = 0,3$ ]. À noter cependant l'existence d'un taux de cicatrisation muqueuse plus important parmi les malades suivis pour une RCH (54 % vs 25 % ;  $p < 0,01$  ; O.R. = 4,5) confirmant la concordance plus élevée entre clinique et endoscopie dans cette maladie. La deuxième

étude avait pour objectif d'établir le rôle au long cours de l'introduction précoce de l'AZA dans la récurrence clinique et endoscopique post-opératoire après résection iléo-colique pour maladie de Crohn [4]. Cette étude montre, parmi 189 patients inclus, des taux relativement bas de rechute clinique (27 % à 5 ans, 34 % à 10 ans) et de nouvelle chirurgie (10 % à 5 ans, 16 % à 10 ans). Le taux de rémission endoscopique (i0 ou i1 selon la classification de Rutgeerts) était de 52 % à 5 ans et de 41 % à 10 ans. Ces données suggèrent que les immunosuppresseurs introduits précocement après la chirurgie modifient l'histoire naturelle de la maladie de Crohn ; cet effet étant aussi expliqué par le fait que certains patients ont eu un recours précoce aux anti-TNF en cas de diagnostic de récurrence endoscopique sous AZA. Ce travail souligne également l'importance d'un suivi endoscopique rapproché de ces malades pour dépister, et traiter, les patients qui ne sont plus en rémission endoscopique.

## Marqueurs non invasifs : calprotectine fécale et dosages pharmacocinétiques à l'honneur

L'évaluation non invasive de l'inflammation est un enjeu majeur pour la prise en charge des MICI, qui guide la démarche diagnostique et thérapeutique. La calprotectine fécale (CaF), les dosages pharmacocinétiques et la recherche d'anticorps spécifiques anti-biothérapie – dont l'intérêt en pratique clinique semble croissant au fil des ans – ont fait l'objet de nombreuses communications orales lors de cet UEGW 2014.

Tout d'abord, une étude française [5] avait pour objectif d'établir une corrélation entre CaF et récurrence

endoscopique post-opératoire (RPO endoscopique). Dans ce travail, la CaF était significativement plus élevée chez les patients ayant une RPO endoscopique (définie par un score de Rutgeerts  $\geq$  à i2) en comparaison à ceux en rémission ( $484,3 \pm 71 \mu\text{g/g}$  vs  $118 \pm 17 \mu\text{g/g}$ ;  $p < 0.0001$ ). Avec un seuil de  $100 \mu\text{g/g}$ , la sensibilité et la valeur prédictive négative de la CaF pour déterminer la RPO étaient respectivement de 93 % et 89 %. Ainsi, à l'avenir, l'utilisation de ce marqueur non invasif pourrait guider les indications de coloscopie pour le dépistage de la RPO. Par ailleurs, la CaF confirme son excellente valeur prédictive négative.

D'autres communications se sont intéressées à ce marqueur : une étude suisse [6] a comparé le rendement diagnostique de la CaF à celui de la vidéo-capsule endoscopique (VCE). Avec un seuil de  $63 \mu\text{g/g}$ , la CaF avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 63,9 % pour détecter les lésions inflammatoires de l'intestin grêle caractérisées par la capsule. Enfin, un essai contrôlé randomisé suédois [7] a comparé l'optimisation des salicylés chez des patients suivis pour une RCH lors d'une élévation de la CaF au-dessus de  $300 \mu\text{g/g}$  à un groupe contrôle optimisant le traitement seulement sur la clinique. Cet essai négatif montrait, *via* les analyses en sous-groupe, des rechutes imminentes chez les patients dont la CaF augmente au-delà de  $300 \mu\text{g/g}$ .

Plusieurs travaux se sont intéressés aux dosages des anticorps anti-TNF. Les travaux d'une équipe israélienne [8] ont porté sur la recherche d'une immunogénicité croisée chez les patients ayant développé des anticorps anti-infliximab (ATI) sous Rémicade® avec le Remsima®, un bio-similaire de l'infliximab bientôt commercialisé. La question du switch pour un bio-similaire de l'infliximab (IFX) en cas d'apparition d'ATI sous Rémicade® est en effet une question importante. Les résultats de ce travail laissent présager une mauvaise réponse au biosimilaire en cas d'ATI positifs. Une plus grande prudence serait de mise si la raison du switch était l'existence de réactions au moment des injections.

L'équipe de Saint-Étienne [9] a montré dans une cohorte prospective qu'une cinétique en hausse des ATI, la présence d'ATI sur 2 prélèvements successifs ( $>$  à  $20 \mu\text{g/mL}$ ) ou la présence

d'ATI permanents étaient hautement prédictifs de perte de réponse à l'IFX. La deuxième, réalisée par une équipe hollandaise [10], s'est intéressée à la présence des ATI et au dosage sérique de l'IFX lors de la période d'induction du traitement par IFX (S0, S2, S6) chez des patients suivis pour des RCH modérées à sévères ; les résultats montrent que le développement très précoce d'ATI, dès les premières semaines de traitement – associés à des taux sériques d'IFX bas – était un facteur prédictif d'échec au traitement.

En utilisant les résultats d'une étude prospective incluant 82 patients traités par adalimumab (ADA), l'équipe de Saint-Étienne a également proposé un algorithme [11] prenant en compte les données pharmacocinétiques en cas de perte de réponse à l'ADA. En résumé, i) des taux sériques bas sans anticorps anti-adalimumab (AAA) étaient prédictifs d'une bonne réponse à l'optimisation de l'ADA ; ii) au contraire des taux sériques bas avec des AAA étaient prédictifs d'un échec de l'optimisation de l'ADA et devraient faire envisager un switch pour l'IFX ; iii) enfin, des taux sériques hauts ( $>$  à  $4,9 \mu\text{g/mL}$ ) chez un patient en perte de réponse doivent faire envisager un changement de classe thérapeutique.

---

### Essais stratégiques : du nouveau dans la sténose du grêle/du neuf dans le choix ciclosporine ou infliximab dans la colite aiguë grave

---

Quelques essais de stratégie ont été présentés au cours de cette édition.

Une des communications les plus marquantes de l'UEGW 2014 fut l'essai CREOLE [12], menée par le GETAID, une étude de cohorte observationnelle, prospective, contrôlée, multicentrique ayant pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs d'échec de l'adalimumab (ADA) chez des patients suivis pour une maladie de Crohn ayant une sténose symptomatique de l'intestin grêle (SSIG). Sur 98 patients inclus, à la semaine 24, 60 (61 %) avaient répondu à l'ADA. Les 6 facteurs prédictifs d'efficacité de l'ADA individualisés ont été : l'association à un immunosuppresseur, l'absence de fistule, une distension de l'intestin d'amont mesurant entre 18 et 29 mm, un CDOS (Crohn's disease

obstruction score) élevé ( $>$  à 4), une prise de contraste muqueuse intense sur les séquences T1 à l'IRM et une durée des symptômes  $<$  à 5 semaines. Ces résultats doivent donc inciter à réaliser systématiquement une entéro-IRM avant de mettre en balance le traitement médical et le traitement chirurgical chez les malades ayant une maladie de Crohn sténosante et symptomatique. Une des forces de ce travail est la proposition par les auteurs d'un score simple sur 7 points – établis à partir des 6 facteurs prédictifs d'efficacité cités ci-dessus – permettant de prédire la réponse ou l'échec du traitement médical.

L'autre étude stratégique notable de cette édition 2014 concerne la prise en charge de la colite aiguë grave (CAG). L'essai CYSIF du GETAID (Laharie *et al. Lancet*, 2012) n'avait pas confirmé la supériorité de la ciclosporine (CsA) sur l'IFX en terme d'efficacité et de taux de colectomie à 3 mois dans la CAG. L'étude CONSTRUCT, menée au Royaume-Uni [13] vient apporter des données supplémentaires sur la question spécifique de la prise en charge de la RCH sévère. 270 patients ont été inclus dans cet essai contrôlé multicentrique randomisé. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en avant entre le groupe CsA et le groupe IFX, que ce soit pour le QAS (questionnaire de qualité de vie), le taux de colectomie ( $n = 53$  dans le groupe IFX *versus*  $n = 63$  dans le groupe CsA). À souligner cependant 3 décès dans le groupe traité par IFX. Ces résultats concordent donc avec l'étude du GETAID et présentent, pour la première fois, des données concernant la qualité de vie et le long terme.

Toujours dans la RCH, une étude a comparé dans un essai contrôlé randomisé les dérivés salicylés oraux (5-ASA) aux corticoïdes oraux (CTC) dans la RCH modérée en poussée [14]. L'originalité de ce travail était d'avoir choisi comme critère de jugement principal la cicatrisation muqueuse endoscopique. 54 patients ont été inclus puis évalués à la semaine 0 et à la semaine 6. Aucune différence n'a été mise en avant entre les 2 groupes pour la rémission endoscopique (65,5 % dans le groupe 5-ASA *versus* 68 % dans le groupe CTC,  $p = 0,847$ ). Ces données confirment la place des 5-ASA en première intention dans la poussée de RCH modérée.

---

## Nouveaux traitements dans les MICI : émergence du Mongersen, un anti SMAD7 / l'efficacité du védolizumab se maintient dans le temps

---

Une session scientifique entière, très attendue, fut consacrée aux nouveaux traitements des MICI.

Les résultats du Mongersen, un oligonucléotide qui bloque le SMAD7 et restaure la voie de signalisation anti-inflammatoire TGF- $\beta$ 1, ont été présentés par Monteleone G., *et al.* [15]. Ce traitement oral a été évalué en induction dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle de phase IIa chez des patients porteurs d'une MC iléo-colique active réfractaire aux corticoïdes. Les patients étaient randomisés en 4 bras : Mongersen 10 mg/j (n = 41), 40 mg/j (n = 40), 160 mg/j (n = 43) et placebo (n = 42). La durée du traitement était de 2 semaines, le suivi de 84 jours et les critères de jugement principaux étaient la rémission clinique (CDAI < 150 à J15 maintenue sur une durée  $\geq$  2 semaines) et la tolérance. Dans ce travail, les taux de rémission clinique étaient significativement plus importants dans les groupes 40 mg/j (55 %) et 160 mg/j (65 %) par rapport au placebo (9,5 % ;  $p < 0,0001$  pour les deux dosages). Au total, le Mongersen est un traitement oral bien toléré et efficace dans plus de la moitié des cas à la dose de 40 et 160 mg/j à la semaine 4. Les anti-SMAD7 seront donc à suivre de près.

Du nouveau également sur le védolizumab (VDL) avec les premiers résultats sur l'efficacité, au-delà de 1 an, de cet anticorps monoclonal anti-intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 7. Deux essais – GEMINI LTS [16-17] – ont été menés en ouvert à la suite de GEMINI 1 (essai contrôlé randomisé montrant l'efficacité du VDL en maintenance à la semaine 52 dans la RCH ; B. Feagan *et al.*, *NEJM*, 2013) et GEMINI 2 (idem pour la maladie de Crohn ; W.J. Sandborn *et al.*, *NEJM* 2013). Parmi les 275 patients suivis au long cours pour une RCH, 65,8 % étaient en rémission clinique à la semaine 52 et 72,4 % à la fin du suivi (semaine 104). Parmi les 295 patients suivis au long cours pour une maladie de Crohn, 57 % étaient en rémission clinique à la semaine 52 et 61 % à la semaine 104. Cette stabilité était également constatée que les patients

soient naïfs, ou non, d'anti-TNF. Au total, ces résultats très encourageants montrent le maintien de la rémission clinique du védolizumab à 2 ans de traitement à la fois dans la RCH et la maladie de Crohn. En dehors d'un taux significatif de rhino-pharyngite plus élevé dans le groupe VDL, la tolérance du traitement semble bonne. Ces 2 essais renforcent donc les données existantes. L'absence de perte de réponse dans le temps suggère des phénomènes d'immunisation d'importance moindre que ceux retrouvés avec les autres biothérapies.

Concernant le golimumab [18], une étude réalisée dans les suites de PURSUIT (essai contrôlé randomisé montrant l'efficacité de cet anti-TNF sous-cutané dans la RCH ; Sandborn W.J. *et al.*, *Gastroenterology* 2014) : dans ce travail, seuls les patients non répondeurs à l'induction furent suivis et il a été montré dans ce sous-groupe un taux de rémission clinique de 15,6 % à la semaine 14. Ainsi, ces résultats laissent penser qu'il y a peu d'intérêt à continuer le golimumab au-delà de la semaine 14 en cas de non réponse primaire.

Un autre travail prometteur présenté lors de cette session concernait l'AVX-470 [19] un anti-TNF oral testé pour la première fois chez l'homme chez des malades suivis pour une RCH. Les premières données (36 patients) montrent un profil de tolérance semblant bon et une tendance à l'efficacité dans le sous-groupe des patients ayant eu le dosage le plus élevé (3,5 g/jour).

---

## Conclusion

---

L'édition 2014 s'est révélée un bon cru pour l'UEGW. Les communications scientifiques sur les maladies inflammatoires étaient variées, riches, et prometteuses. La démarche diagnostique dans les MICI – à l'ère des nouveaux bio-marqueurs – et les stratégies thérapeutiques deviennent de plus en plus précises. Il en est de même avec les objectifs thérapeutiques qui tendent vers une rémission profonde pouvant comprendre la rémission histologique. Néanmoins, les objectifs à atteindre peuvent (et doivent) différer selon le type de maladie et selon l'histoire de chaque patient (concept récent du treat-to-target). Enfin l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (anti-intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, anti-SMAD-7,

anti-IL 12-24, anti-TNF oraux, anti-JAK2, etc.) va permettre d'élargir notre éventail de traitement, repenser nos stratégies et ouvrir l'espoir de proposer à nos patients dans les années à venir un traitement à la carte.

Bref... Vivement l'UEGW 2015 !

---

## Références

---

1. Barreiro-de Acosta M, Vallejo-Senra N, De la Iglesia-Garcia D, Uribarri-Gonzalez L, Baston-Rey I, Ferreiro-Iglesias R, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Munoz JE. OP281 A Prospective observational cohort study to evaluate mucosal healing in ulcerative colitis: have MAYO 1 and MAYO O scores really the same prognostic value? UEGW 2014.
2. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Ruiz-Cerulla A, Vermeire S, Van Assche G, Lemmens B, Bisschops R, Guardiola R, Ferrante M. OP135 Prognostic value of complete remission in patients with mucosal healing in ulcerative colitis. UEGW 2014.
3. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Ruiz-Cerulla A, Vermeire S, Van Assche G, Lemmens B, Bisschops R, Guardiola J, Ferrante M. OP135 Prognostic value of complete remission in patients with mucosal healing in ulcerative colitis. UEGW 2014.
4. Manosa M, Oller B, Zabana Y, Marin L, Bernal I, Boix J, Pinol M, Cabre E, Domenech E. OP300 Long-term natural history of postoperative recurrence in patients on preventive treatment with azathioprine. UEGW 2014.
5. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, François Y, Drai J, Bouhnik Y, Flourie B, Nancey S. OP134 Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. UEGW 2014.
6. Burri E, Meuli N, Beglinger C. OP033 Diagnostic value of fecal calprotectin to detect small bowel pathology in patients with previous negative endoscopy. UEGW 2014.
7. Lasson A, Ohman L, Per-Ove S, Isaksson S, Uberbacher O, Ung K-A, Strid H. OP140 Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: a prospective, randomized, controlled study. UEGW 2014.
8. Ben-Horin S, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee S, Kim S, Chowers Y. OP364 Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in remicade-treated IBD patients similarly recognize the bio-similar remsima. UEGW 2014.
9. Leclerc M, Paul S, Marotte H, Deltedesco E, Peyrin-Biroulet L, Roblin X. OP366 Persistence of antibodies to infliximab for more than two months strongly predicts loss of response to infliximab in inflammatory bowel diseases. UEGW 2014.
10. Brandse JF, van den Brink GR, Jansen JM, Lowenberg M, Ponsioen C, D'Haens GR. OP365 Early appearance of antibodies to infliximab predicts lack of response to infliximab induction treatment in patients with moderate-severe ulcerative colitis. UEGW 2014.

11. Roblin X, Rinaudo M, Deltedesco E, Peyrin-Biroulet L, Paul S. OP368 Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. UEGW 2014.
12. Bouhnik Y, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, Nachury M, Brixi-Benmansour M, Bourreille A, Picon L, Bourrier A, Allez M, Peyrin-Biroulet L, Moreau J, Savoye G, Fumery M, Nancey S, Roblin X, Altwegg R, Bouguen G, Bommelaer G, Louis E, Mary J, Carbonnel F. OP122 Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort study. UEGW 2014.
13. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Croft GP, Grey M, Hutchings HA, Morgan JM, Rapport F, Russell IT, Seagrove AC, Watkins A. OP084-LB2 Comparative clinical effectiveness of Infliximab and Ciclosporin for acute severe ulcerative colitis: early results from the construct trial. UEGW 2014.
14. Raj A, Reddy YR, Sinha SK, Vaishnavi C, Prasad KK, Thakur ML, Siddappa PK, Singh K, Kochhar R. OP013 Randomized controlled trial comparing the efficacy of mesalazine and oral steroids in patients with moderately active ulcerative colitis. UEGW 2014.
15. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Sabatino AD, Fantini MC, Castiglione F, Scribano ML, Armuzzi A, Caprioli F, Sturniolo GC, Rogai F, Vecchi M, Atreya R, Bossa F, Onali S, Fichera M, Corazza GR, Biancone L, Savarino V, Pica R, Orlando A, Pallone F. OP203 Mongersen, an oral oligonucleotide SMAD-7 antisense, in active Crohn's disease. UEGW 2014.
16. Hanauer S, Rutgeerts P, Xu J, Rubin DT, Smyth M, Abhyankar B. OP205 Long-term efficacy of Vedolizumab therapy for Crohn's disease. UEGW 2014.
17. Feagan B, Kaser A, Smyth M, Panaccione R, Sankoh S, Abhyankar B. OP206 Long-term efficacy of Vedolizumab therapy for ulcerative colitis. UEGW 2014.
18. Rutgeerts P, Reinisch W, Feagan B, Sandborn W, Tarabar D, Hebzda Z, Weng H, Yao R, Zhang H, Marano C, Strauss R. OP208 How long should Golimumab treatment be continued in patients with ulcerative colitis who do not respond to initial induction therapy? UEGW 2014.
19. Harris MS, Hartman D, Spence S, Kennedy S, Ptak T, Pruitt R, Vermeire S, Fox B. OP204 AVX-470. An orally delivered anti-TNF antibody for treatment of acute ulcerative colitis: results of a first-in-human trial. UEGW 2014.