

# Prise en charge et nouveautés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Aurélien AMIOT

Gastroentérologie, CHU Henri Mondor

[aurelien.amiot@aphp.fr](mailto:aurelien.amiot@aphp.fr)

Il était une fois l'iléite terminale ...



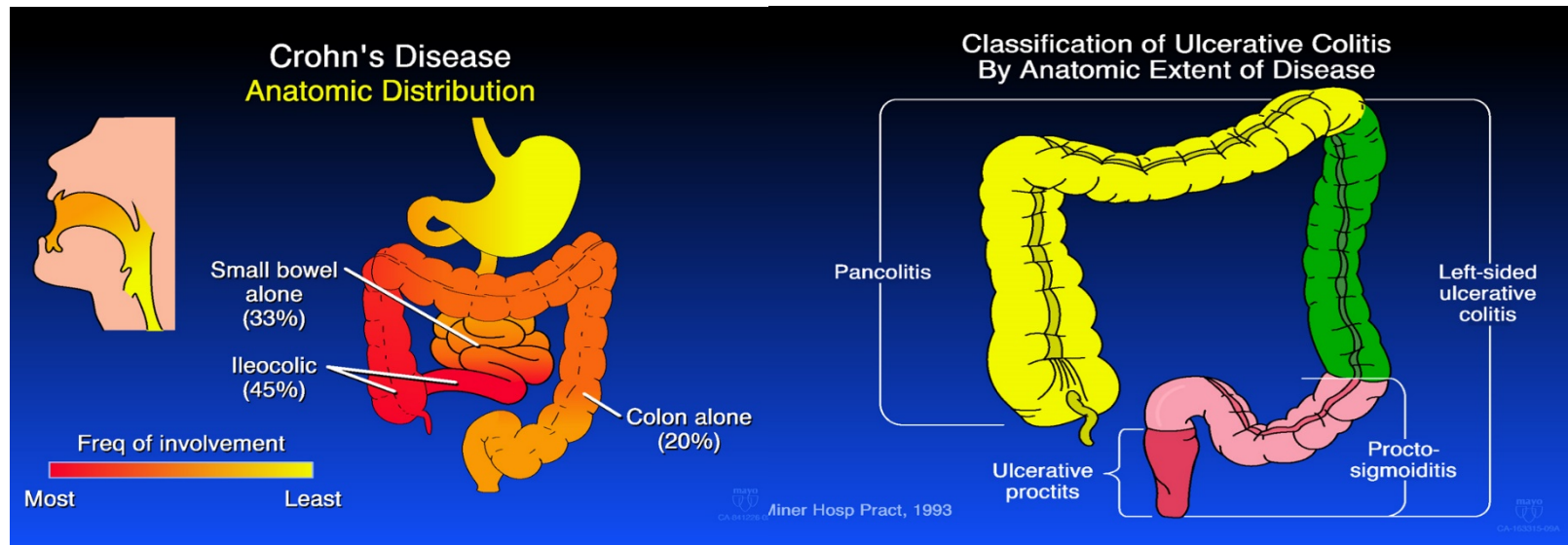
**Burrill B. Crohn (1884-1983)**



... et la colite ulcéreuse

*Crohn BB et al. JAMA 1932;99:1323-29*

# Maladie de Crohn et RCH



	<b>Maladie de Crohn</b> n=100 112 (47.7%)	<b>RCH</b> n=109 889 (52.3%)
--	--	---------------------------------

Age au diagnostic

32 (23-45)

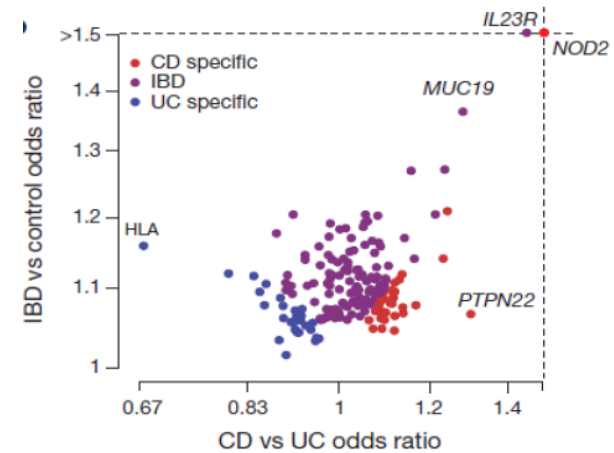
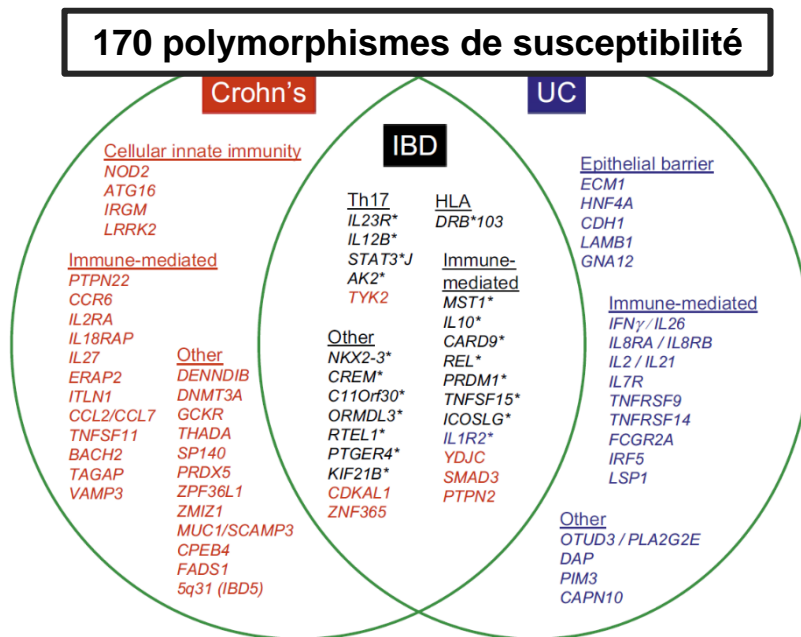
41 (29-54)

Sexe masculin

42 234 (42)

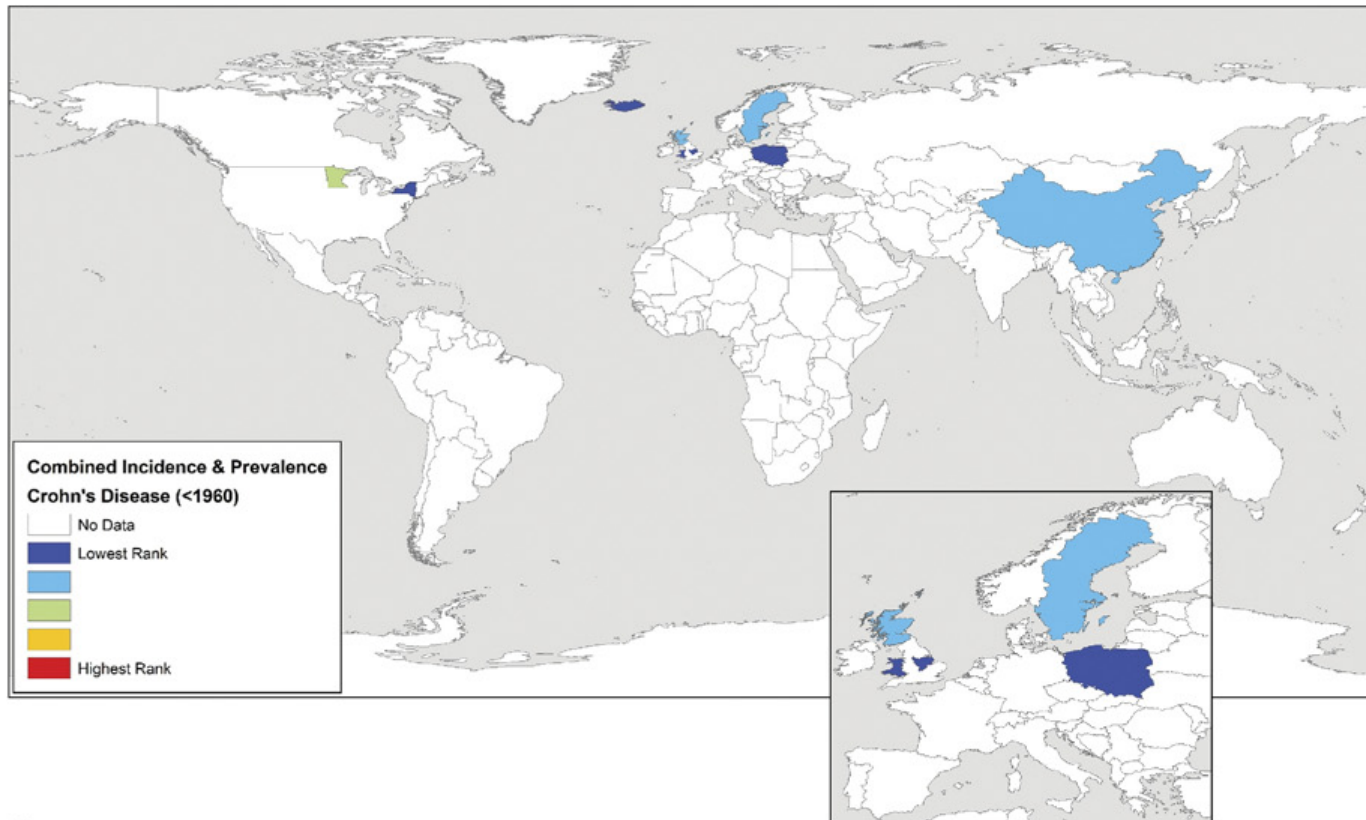
54 658 (50)

# Génétique des MICI

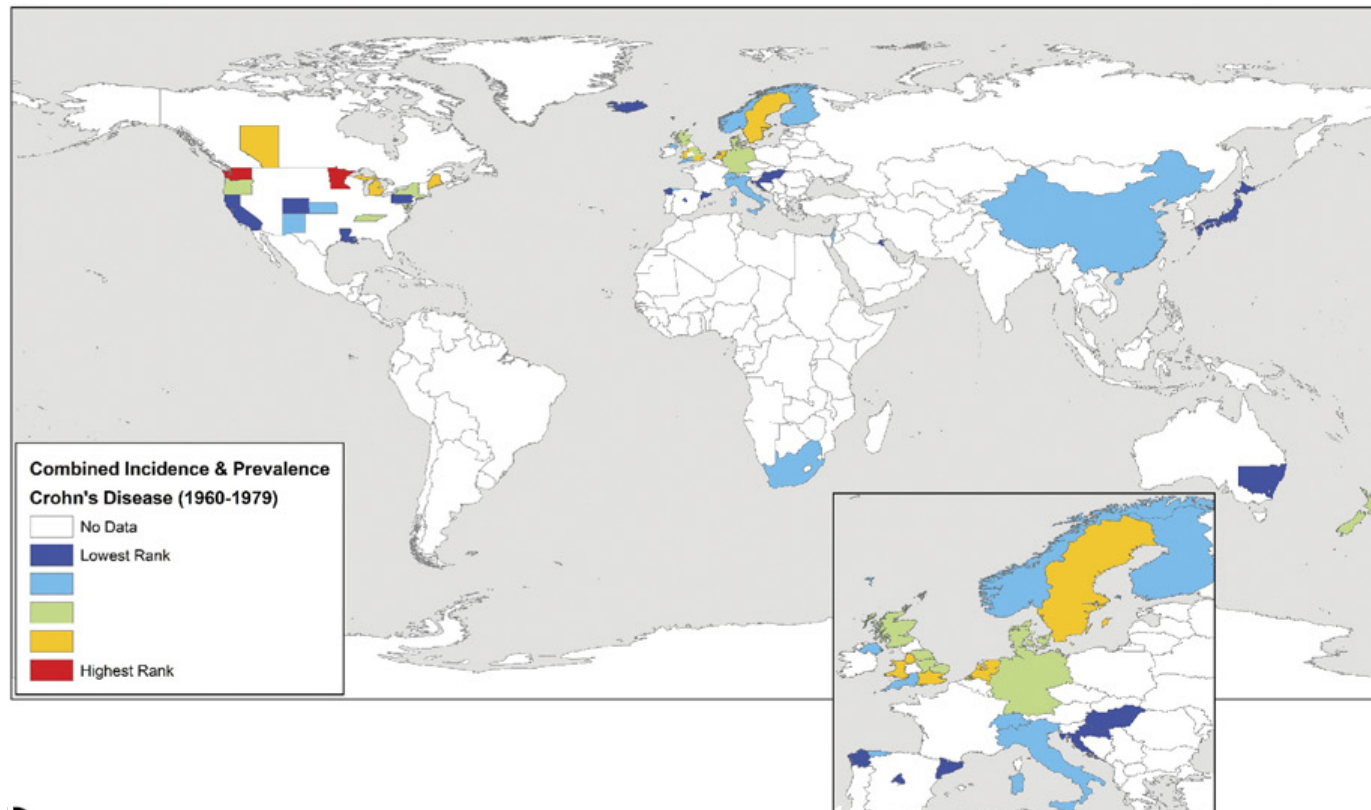


Jostins et al. Nature 2012; 491: 119-24

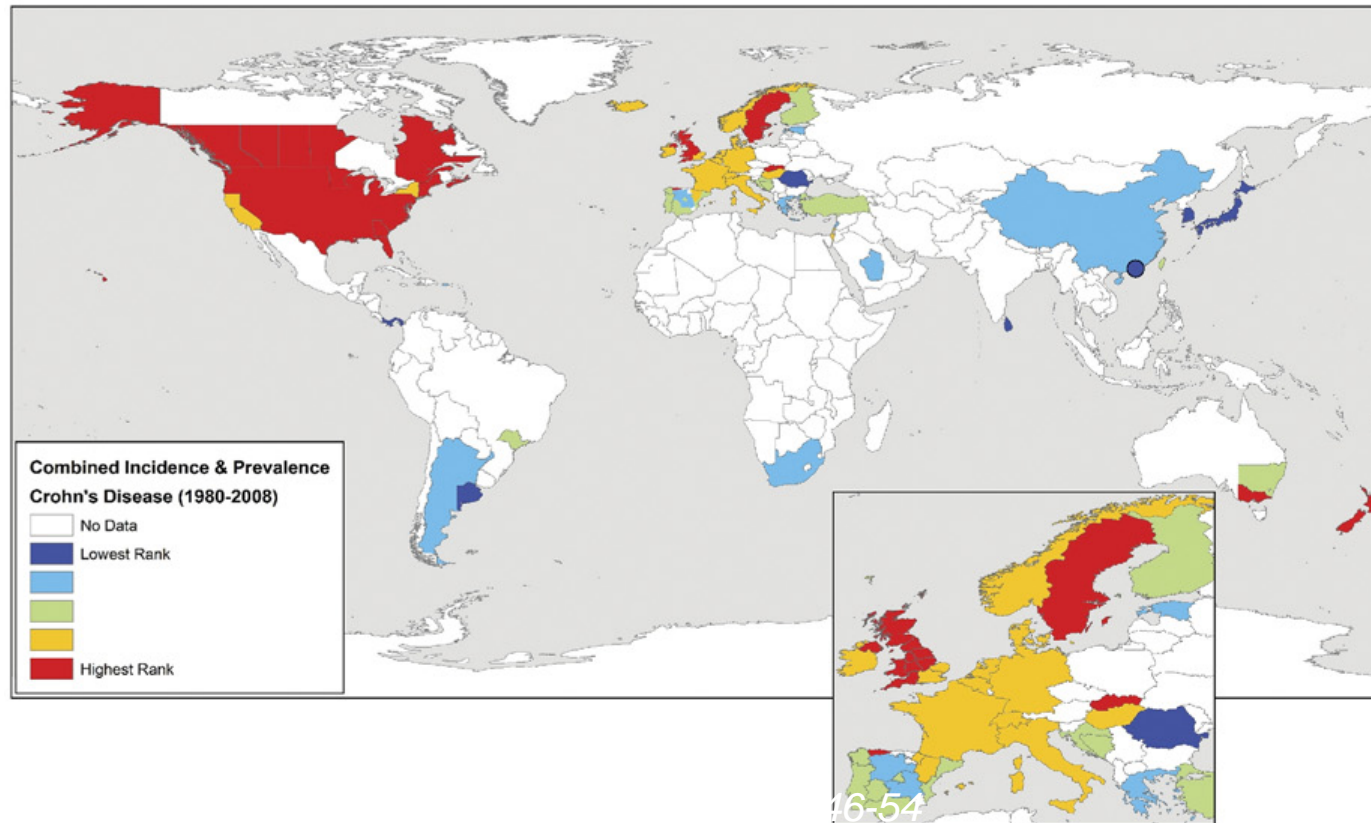
# Epidémiologie des MICI



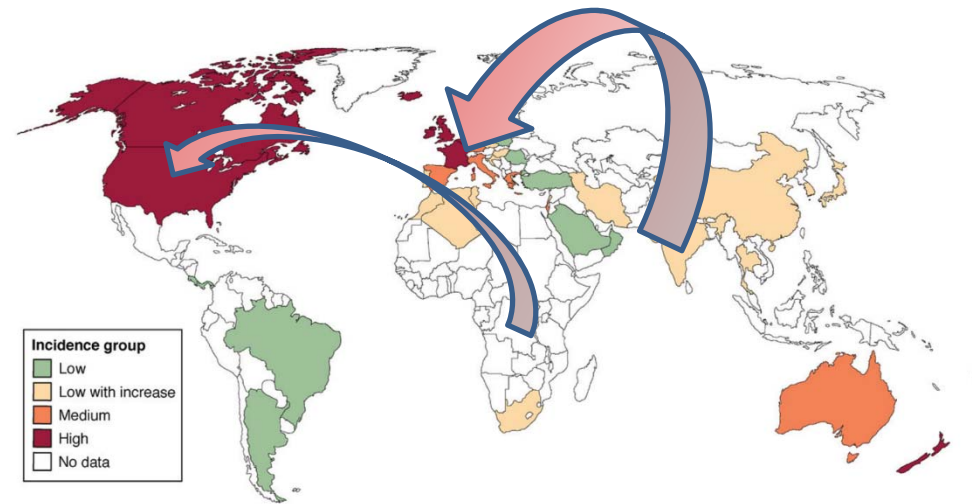
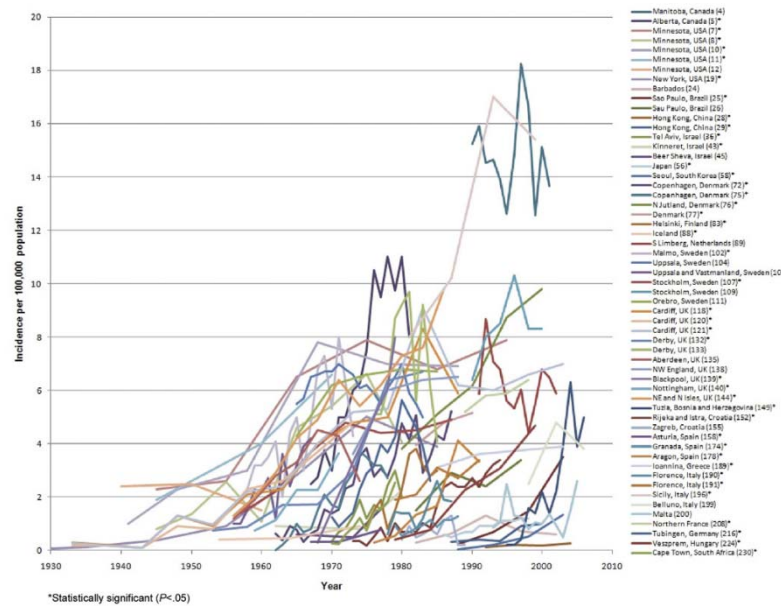
# Epidémiologie des MICI



# Epidémiologie des MICI



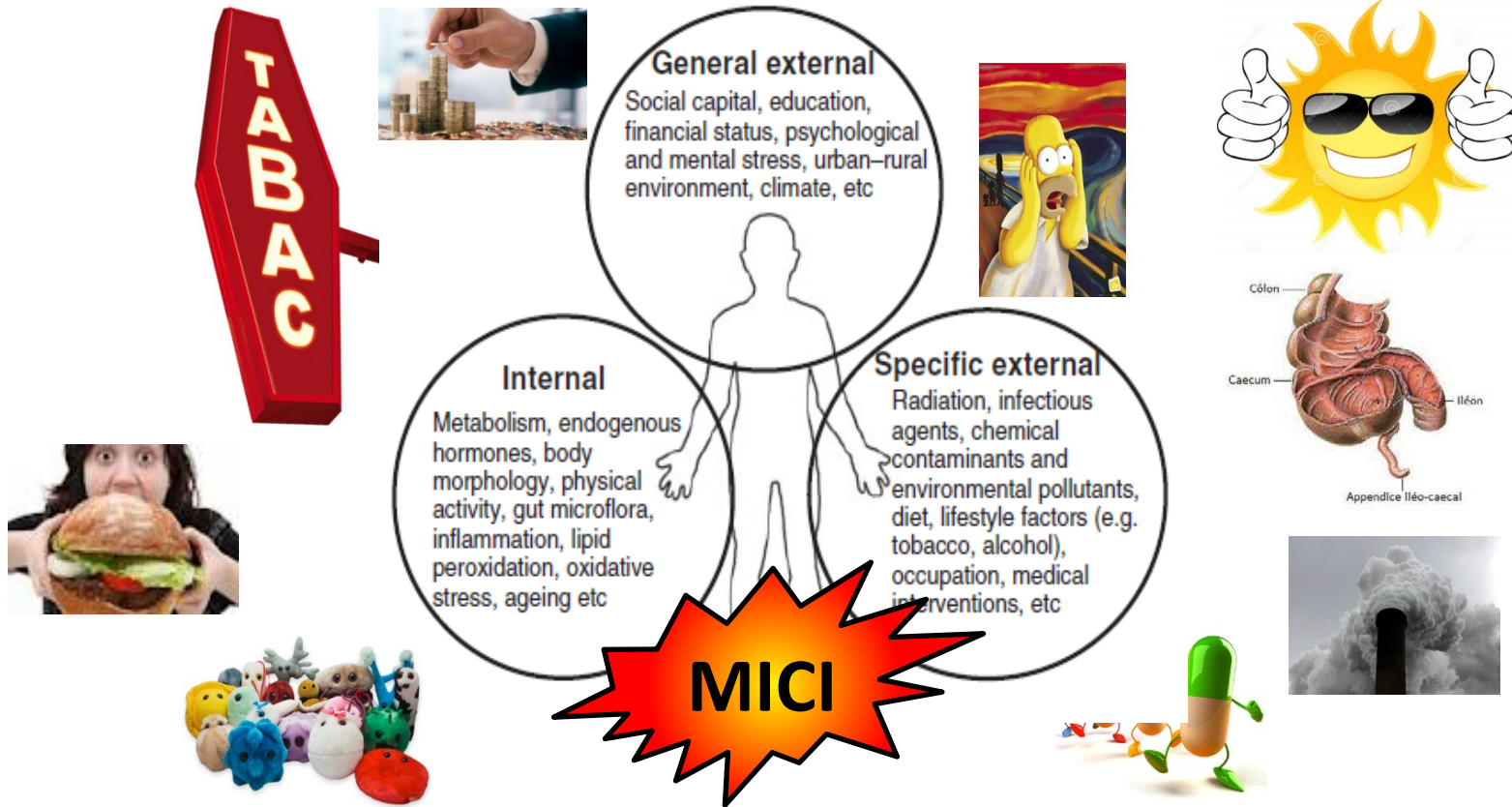
# Epidémiologie des MICI



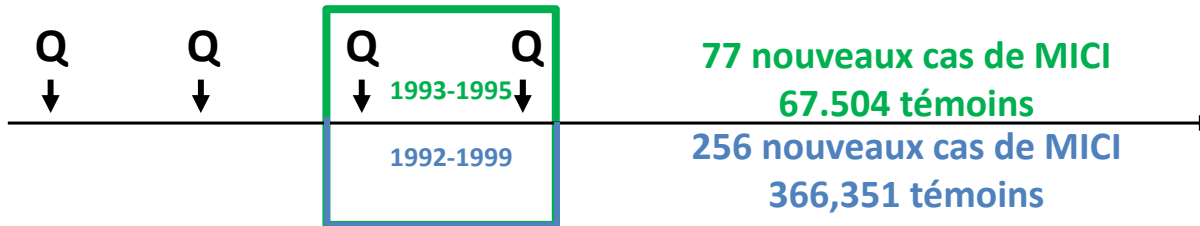
Molodecky et al. Gastroenterology 2012



# Exposome et MICI



# Alimentation et MICI: cohorte E3N/EPIC



Protéines animales	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P
MICI	1	2,62 (1,29-5,30)	3,03 (1,45-6,34)	<b>0,005</b>
RCH	1	1,62 (0,65-4,02)	3,29 (1,34-8,04)	<b>0,005</b>
Maladie de Crohn	1	4,51 (1,28-15,83)	2,70 (0,69-10,52)	<b>0,33</b>

Sucres rapides et soda	Quintile 1	Quintile 5	P	
RCH	1	(...)	1,68 (1,00-2,82)	<b>0,02</b>
Maladie de Crohn	1	(...)	1,48 (0,60-3,61)	<b>0,93</b>

RCH	Quartile 1	Quartile 4	P	
Ac. linoléique (w6)	1	(...)	1,32 (1,04-1,66)	<b>0,02</b>
Ac. docosahexaénoïque (w3)	1	(...)	0,85 (0,68-1,07)	<b>0,17</b>

Jantchou et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:2195-2201  
 Racine et al. Inflamm Bowel Dis 2016; 22: 345-54  
 Tjonneland et al. Gut 2009; 58: 1606-11

# Dysbiose et MICI



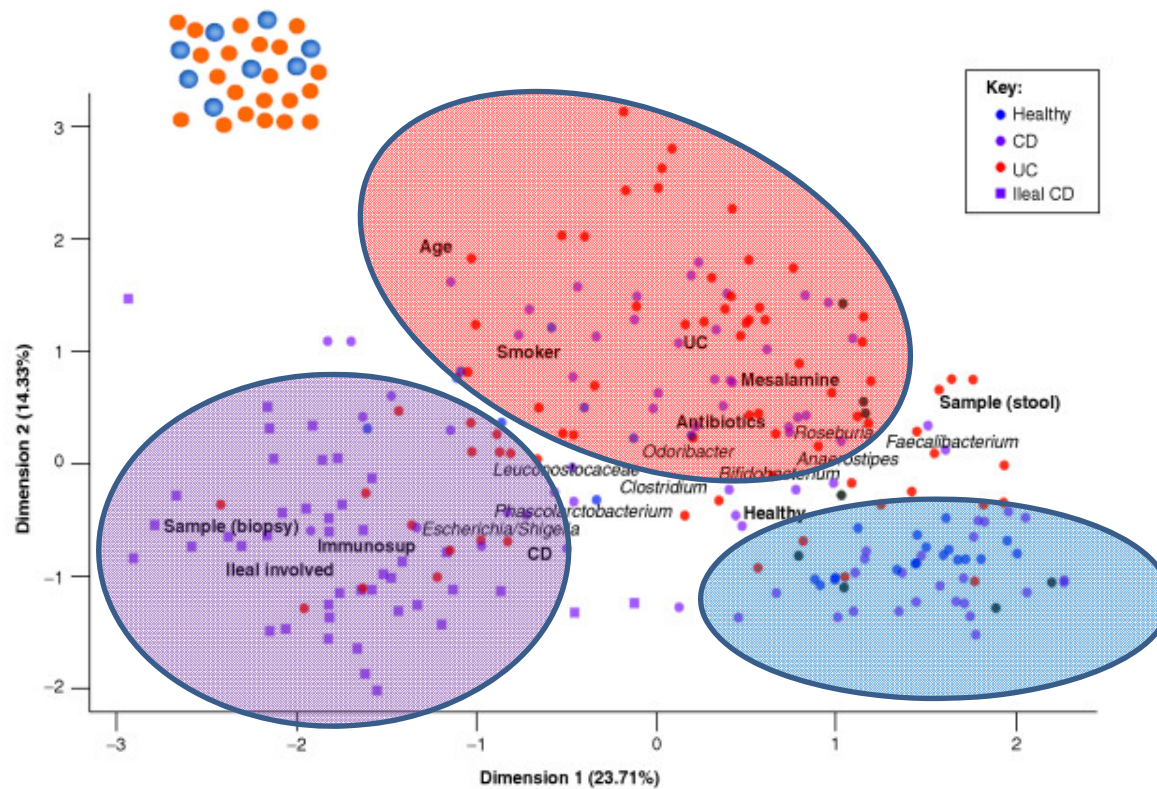
Altération de la balance entre  
bactérie pro/anti-  
inflammatoires

*Morgan et al Genome Biol 2012; 13: R79*



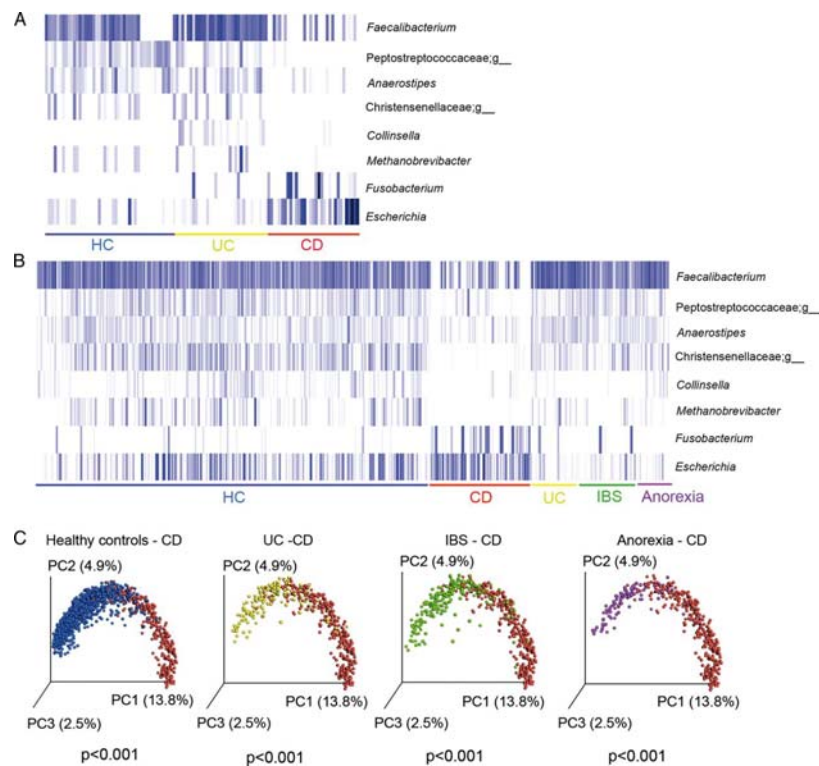
Réduction de la diversité

# Dysbiose et MICI



Morgan et al *Genome Biol* 2012; 13: R79

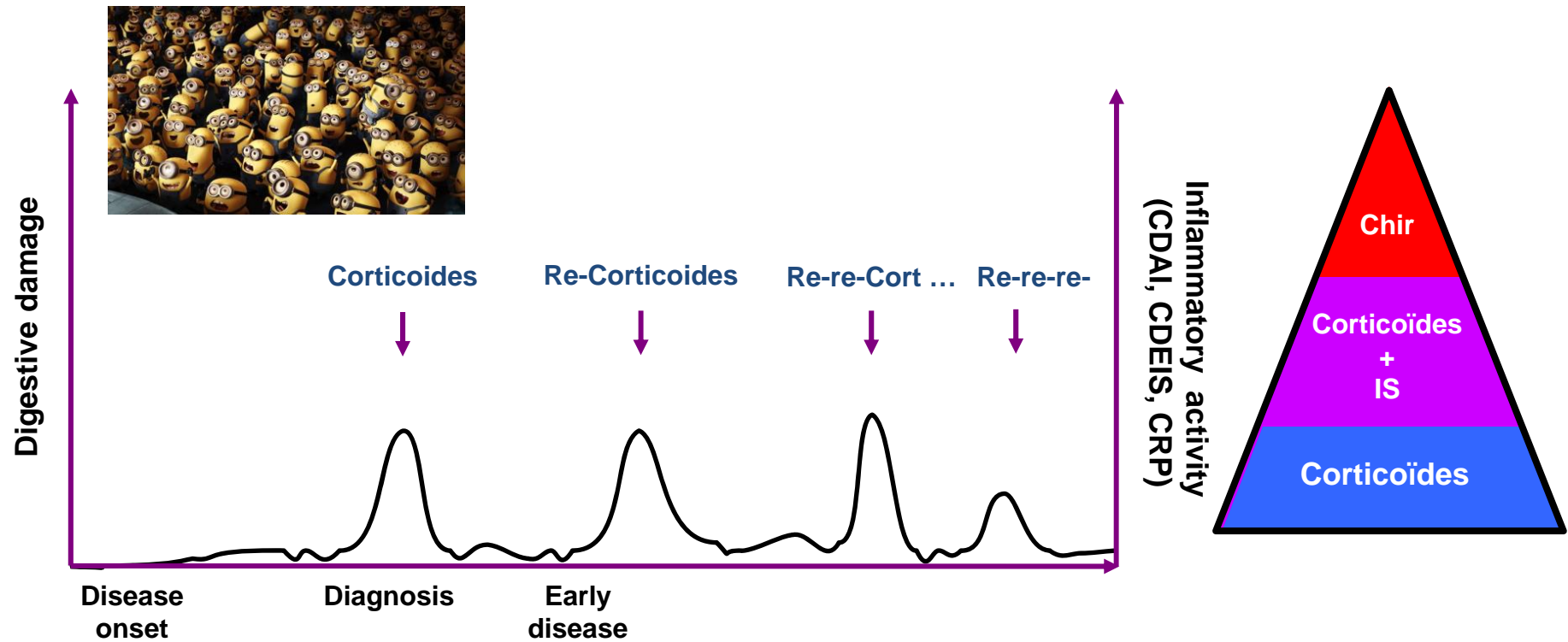
# Dysbiose et MICI: différence Crohn / RCH



**Faecalibacterium**  
**Peptostreptococcaceae (unk)**  
**Anaerostipes**  
**Methanobrevibacter**  
**Collinsella**  
**Christensenellaceae (unk)**  
**Fusobacterium**  
**Escherichia coli**

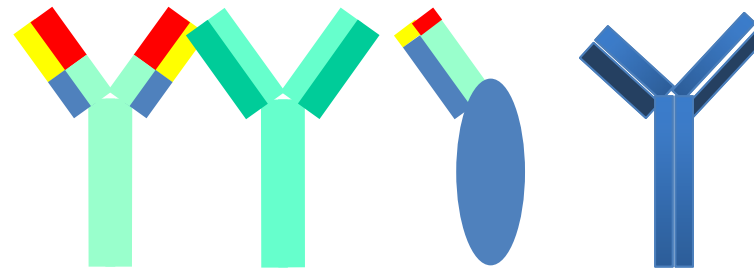
Précision 60-80%

# Histoire naturelle des MICI



Pariente B, et al. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011; 17:1415-22

# Avènement des biothérapies



Chimeric  
Infliximab  
*Remicade*<sup>®</sup>

Humanized  
Adalimumab  
*Humira*<sup>®</sup>

Humanized + Peg  
Certolizumab  
*Cimzia*<sup>®</sup>

Humanized  
Golimumab  
*Simponi*<sup>®</sup>



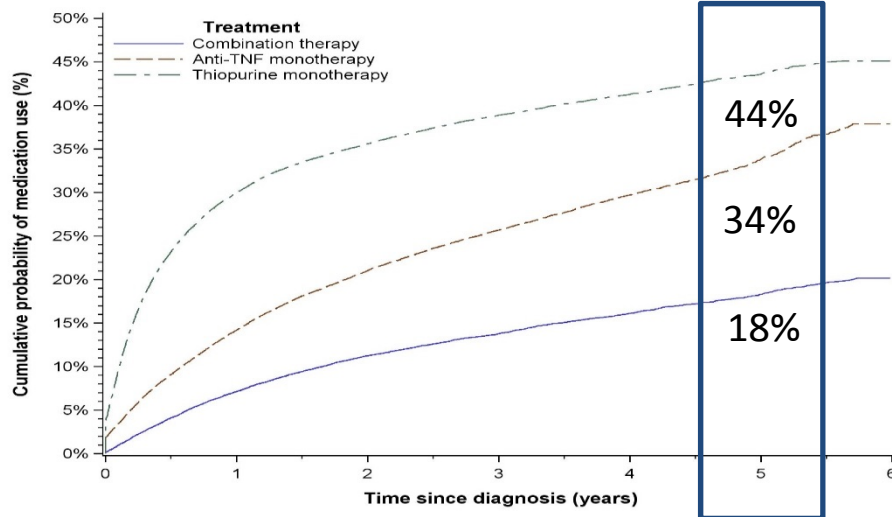
- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>❑ Traiter les symptômes</li><li>❑ ... et uniquement les symptômes</li><li>❑ S'adapter à l'histoire naturelle</li><li>❑ Chirurgie au fil des complications</li><li>❑ Accépter la maladie</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>❑ Maintien en rémission</li><li>❑ Cicatrisation muqueuse</li><li>❑ Prévenir les complications</li><li>❑ Prévenir la chirurgie</li><li>❑ Qualité de vie et productivité normales</li></ul> |
|---|---|



# Le nouveau monde

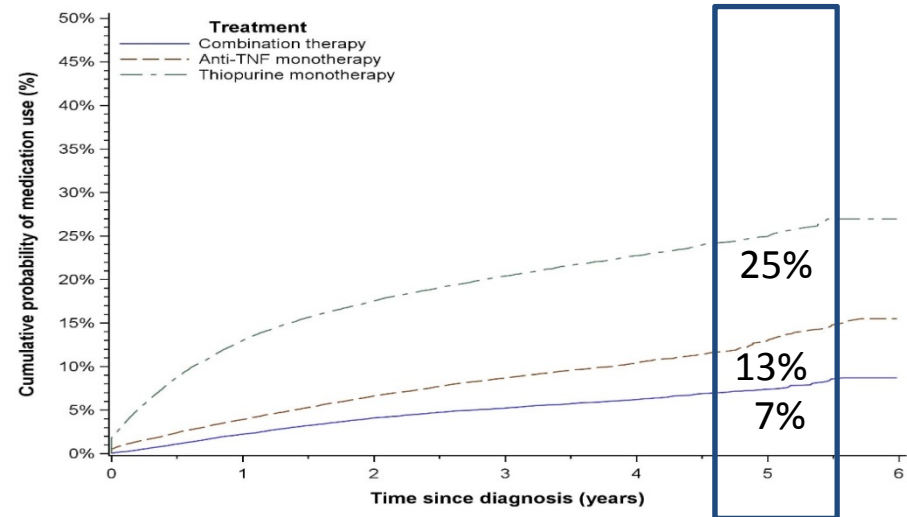
Maladie de Crohn incidentes (2009-2013)

n=34 739



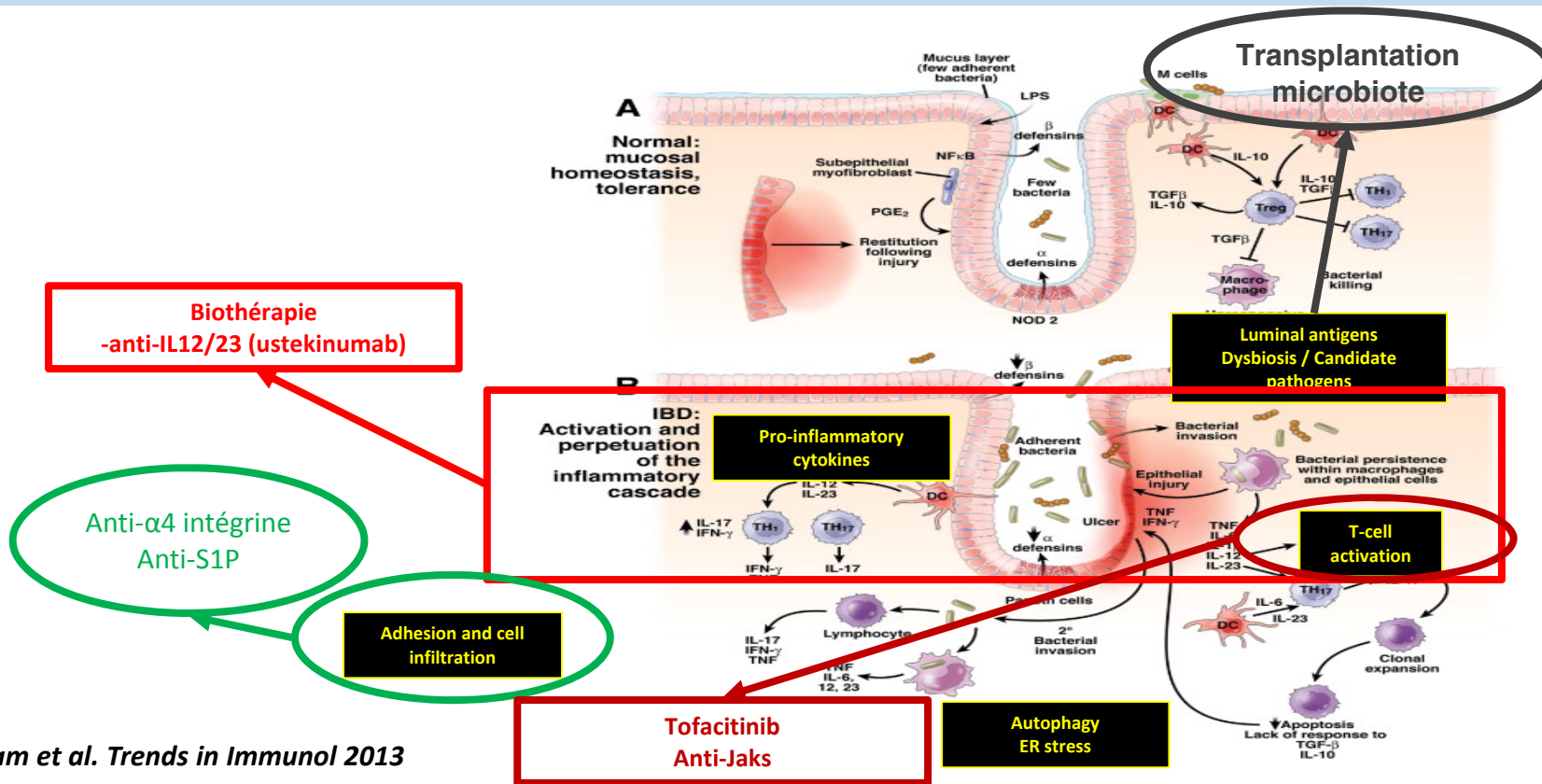
RCH incidentes (2009-2013)

n=34 986



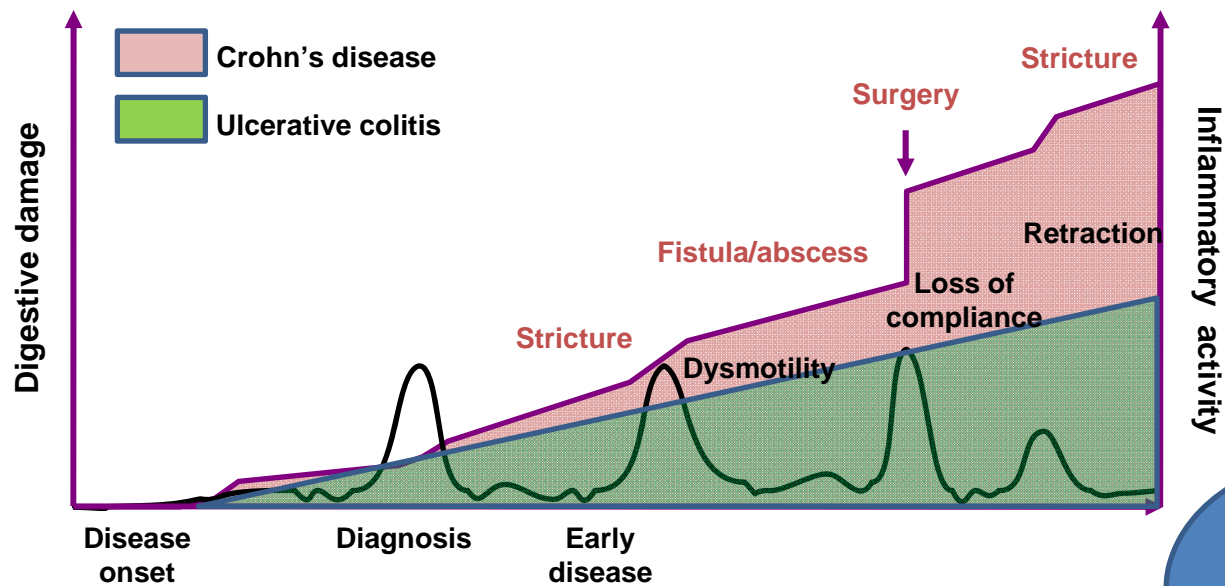


# Avènement des biothérapies



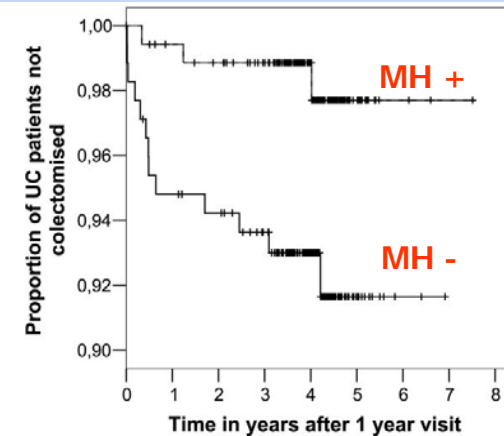
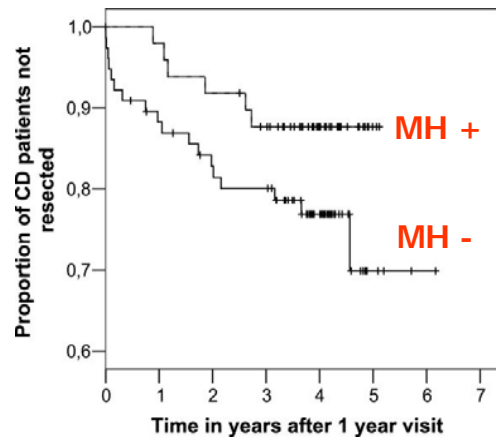
Graham et al. Trends in Immunol 2013

# Histoire naturelle des MICI



Nouveaux objectifs  
++++

# Impact de la cicatrisation muqueuse



Maladie de Crohn	> 1 an	RCH
2,80 [1,91-4,10]	Rémission clinique	4,50 [2,12-9,52]
2,22 [0,86-5,69]	Chirurgie	4,15 [2,53-6,81]
14,30 [5,57-36,74]	Mucosal healing	8,40 [3,13-22,53]

Shah et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(3): 317-33. Shah et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(9): 1245-55  
 Frøslie et al. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 412-22

# Evaluation des PRO

Sans corticoïdes

## Combinaison de

- **Rémission clinique et amélioration des critères patients (PRO)**
  - **Maladie de Crohn** : résolution des DA et des troubles du transit, au moins 3 mois après la poussée de la maladie
  - **RCH** : disparition du saignement rectal et des troubles du transit

## ET

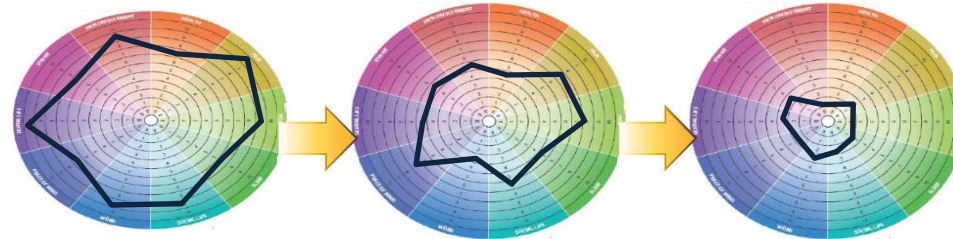
- **Rémission endoscopique** définie par la disparition des ulcérations évaluées
  - **Maladie de Crohn** : par iléocoloscopie (ou imagerie en coupes), 6 à 9 mois après la poussée
  - **RCH** : par rectosigmoïdoscopie (ou coloscopie), 3 à 6 mois après la poussée

*Autres paramètres pouvant être utiles dans le suivi de certains patients sans être des cibles thérapeutiques :  
CRP / calprotectine; radiologie; histologie*



# Evaluation des PRO: IBD-disk

1. Douleurs abdominales
2. Selles
3. Interactions sociales
4. Etudes et travail
5. Sommeil
6. Energie
7. Emotions
8. Image corporelle
9. Sexualité
10. Douleurs articulaires



Évaluation initiale

Scores élevés / Fort impact de la maladie

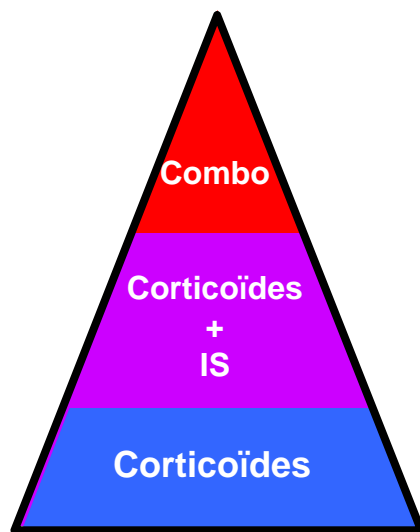
Objectif thérapeutique

Scores bas / Faible impact

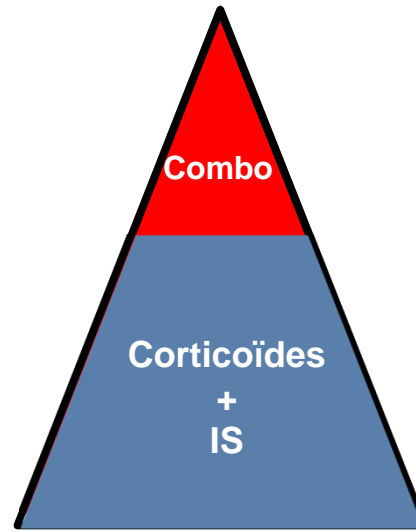
... any restriction or lack (resulting from an impairment) of ability to perform an activity in the manner or within the range considered normal for a human being.



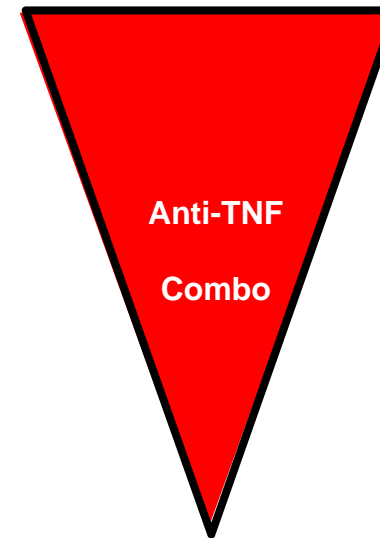
# Stratégies thérapeutiques



Conventional step-care



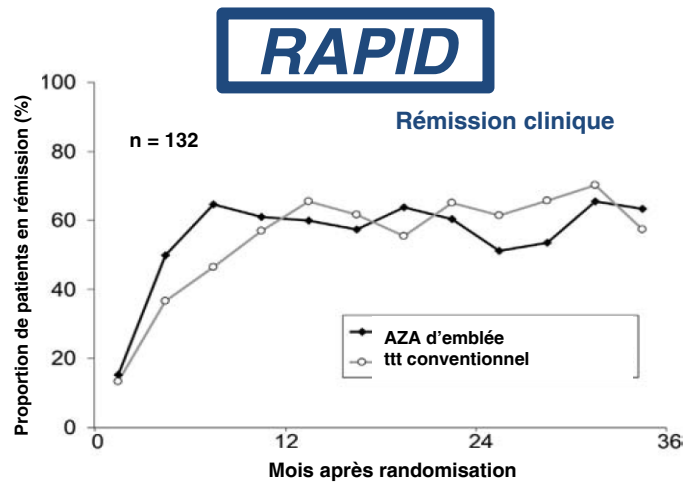
Accelerated step-care



Top-down

*Ordas et al. Gut 2011; 60: 1754-63.*

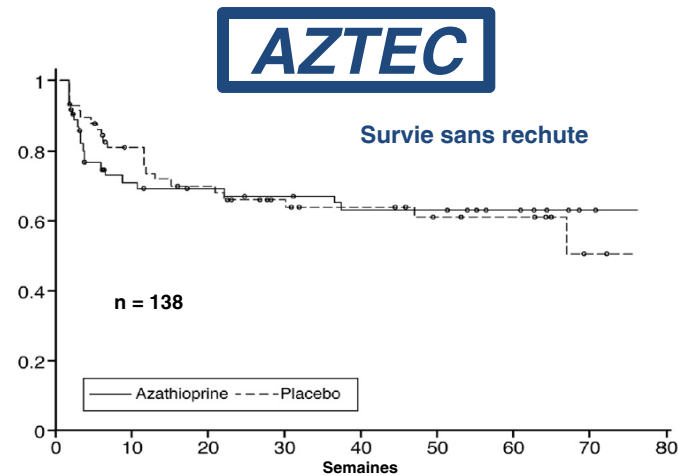
# Accelerated step-care: Azathioprine



Critères de sélection: age <40 ans; LAP; corticothérapie au diagnostic

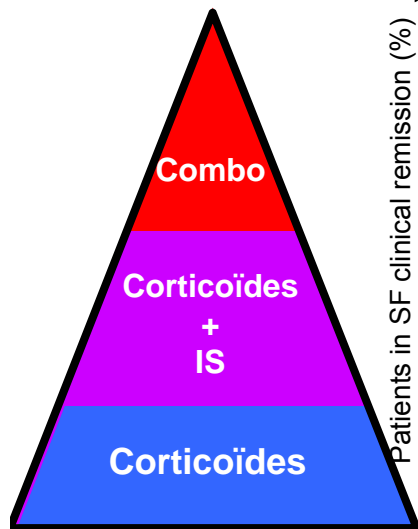


Cosnes et al. *Gastroenterology* 2013; 145: 758-65

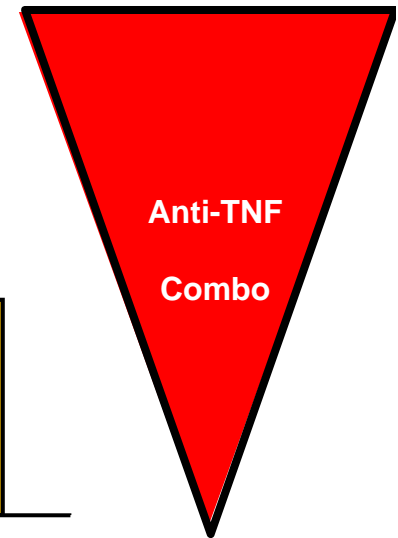
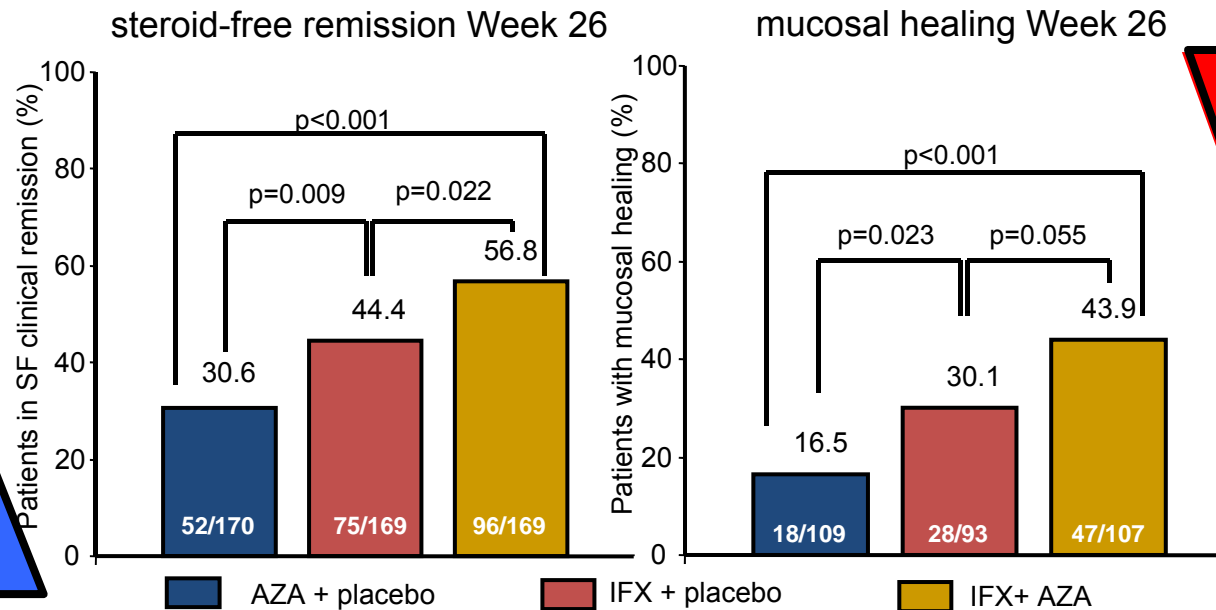


Panes et al. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-74

# Early top-down: IFX + AZA



Conventional step-care



Top-down

**Critères d'inclusion**

- CDAI entre 220 et 450
- Corticodépendant, ou échec 5-ASA ou budésoneide
- Naïf de thiopurine et d'anti-TNF

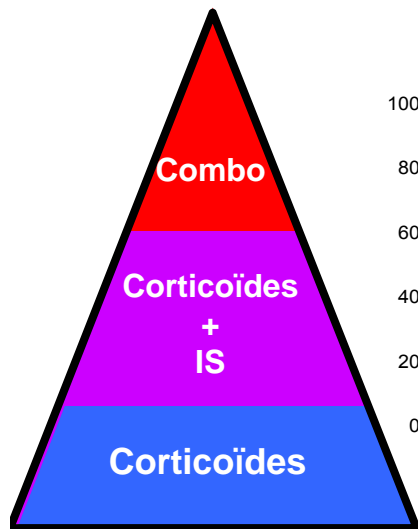
**Durée de la MC en mois # 2 ans**



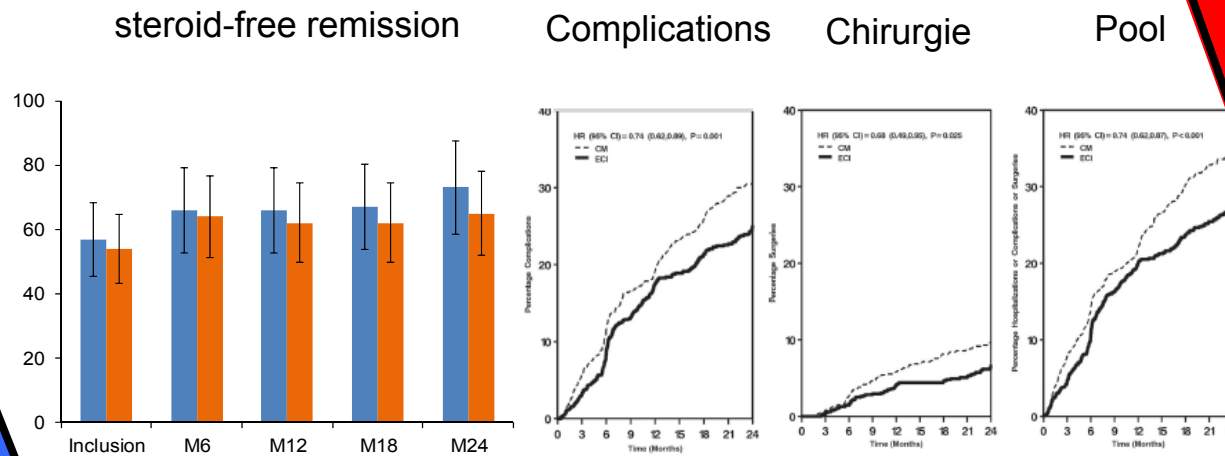
Colombel JF, et al. *New Engl J Med* 2010;362:1383-95



# Late top-down: ADA + AZA



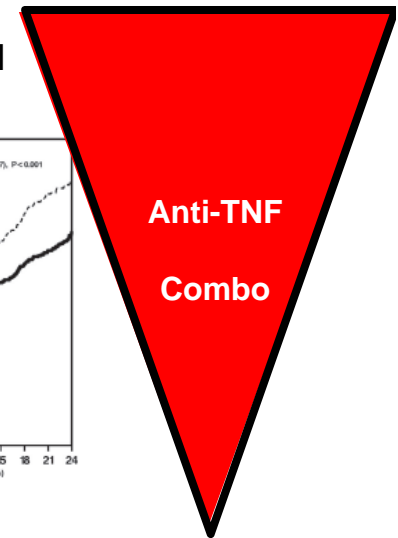
Conventional step-care



Step-care

Top-down

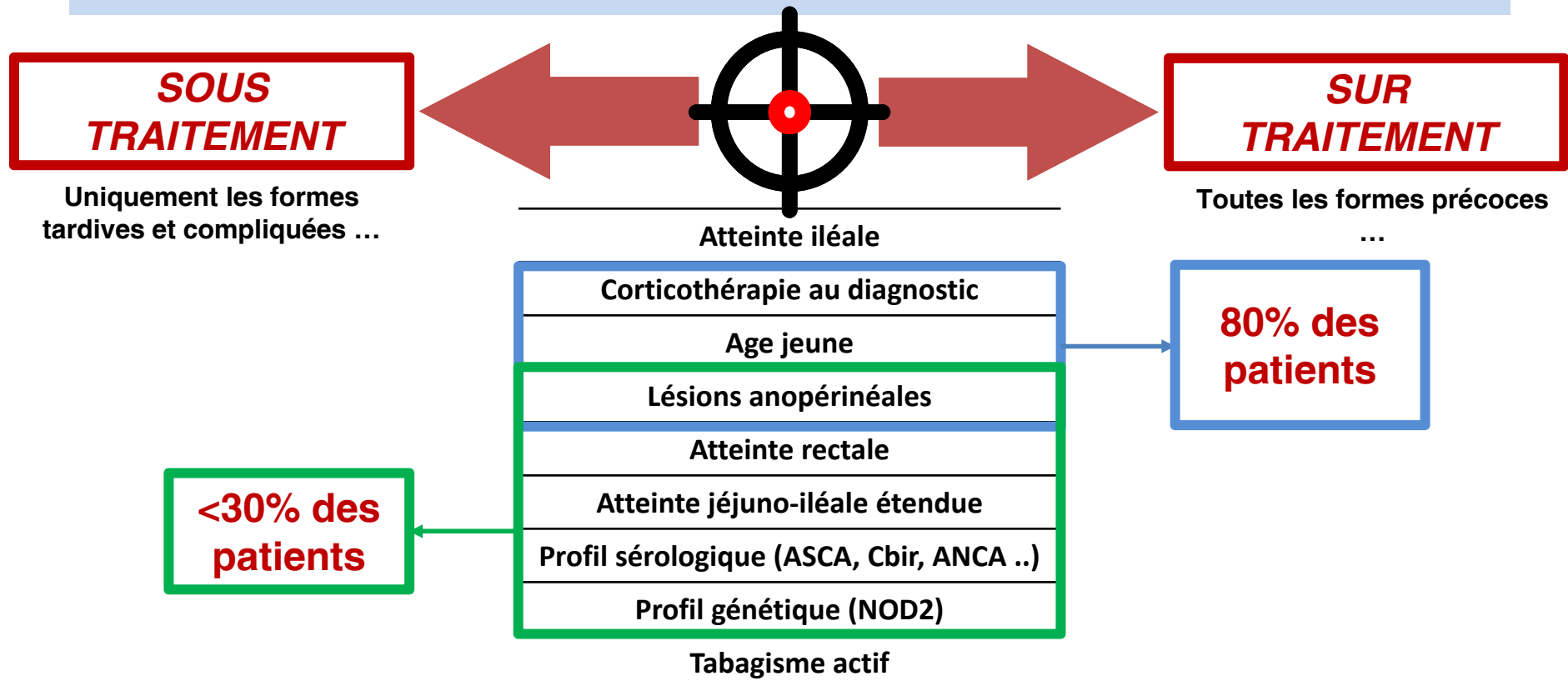
>10 ans d'évolution de la MC  
# 45% d'ATCD de résection intestinale  
>40% de patients avec ATCD IS et/ou anti-TNF



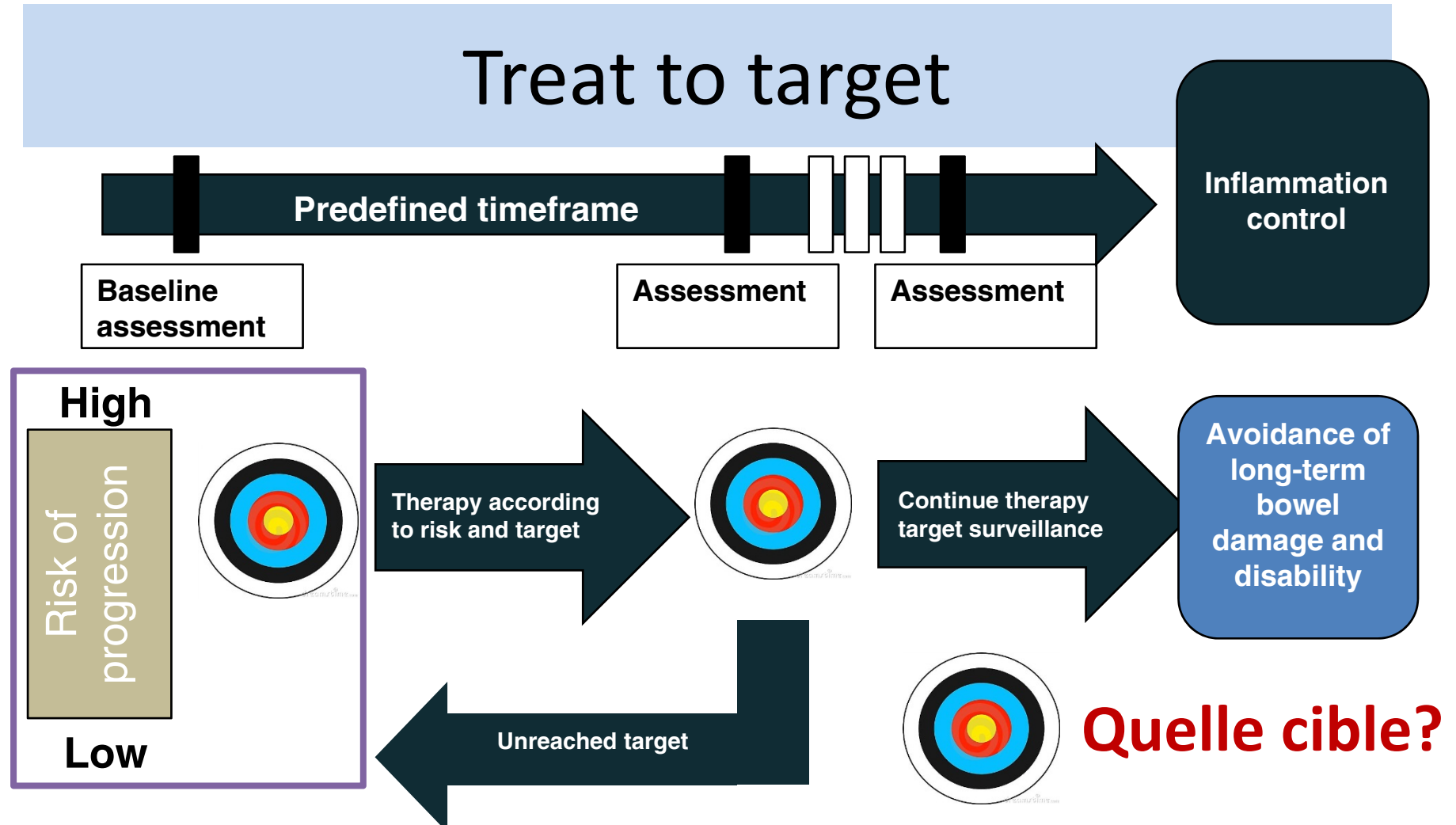
Anti-TNF  
Combo

Top-down

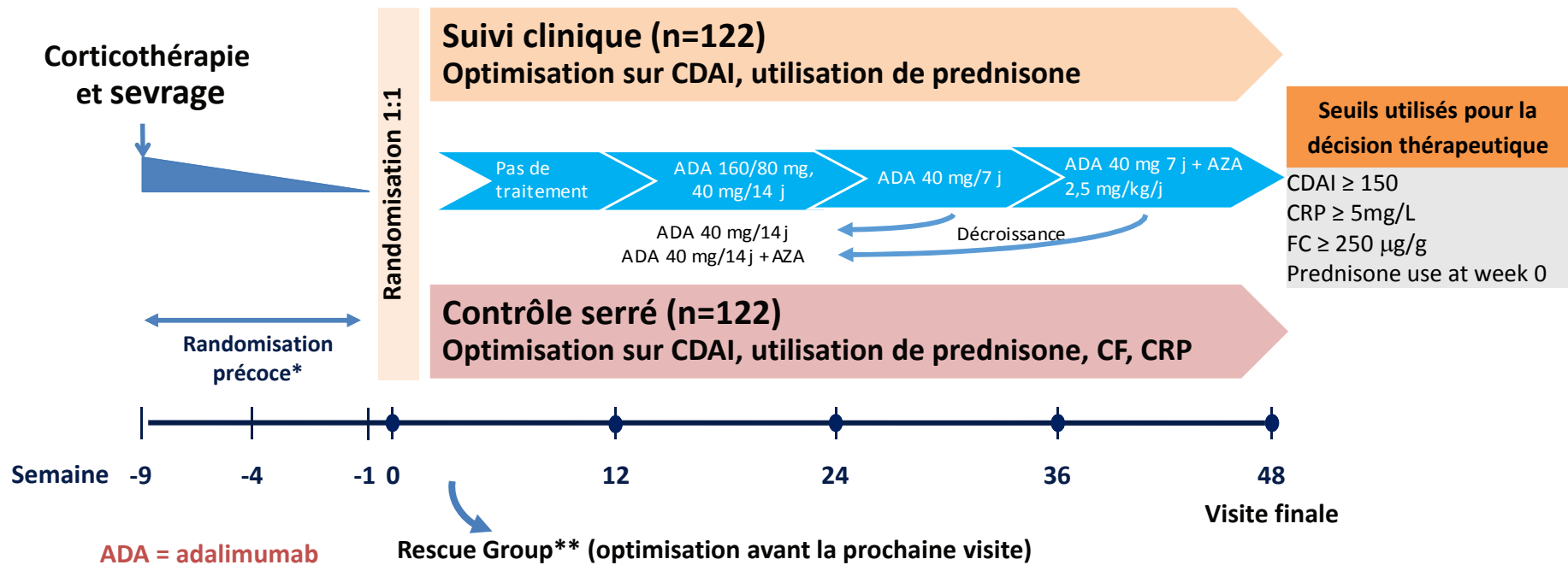
# Top-down: quel candidat ????



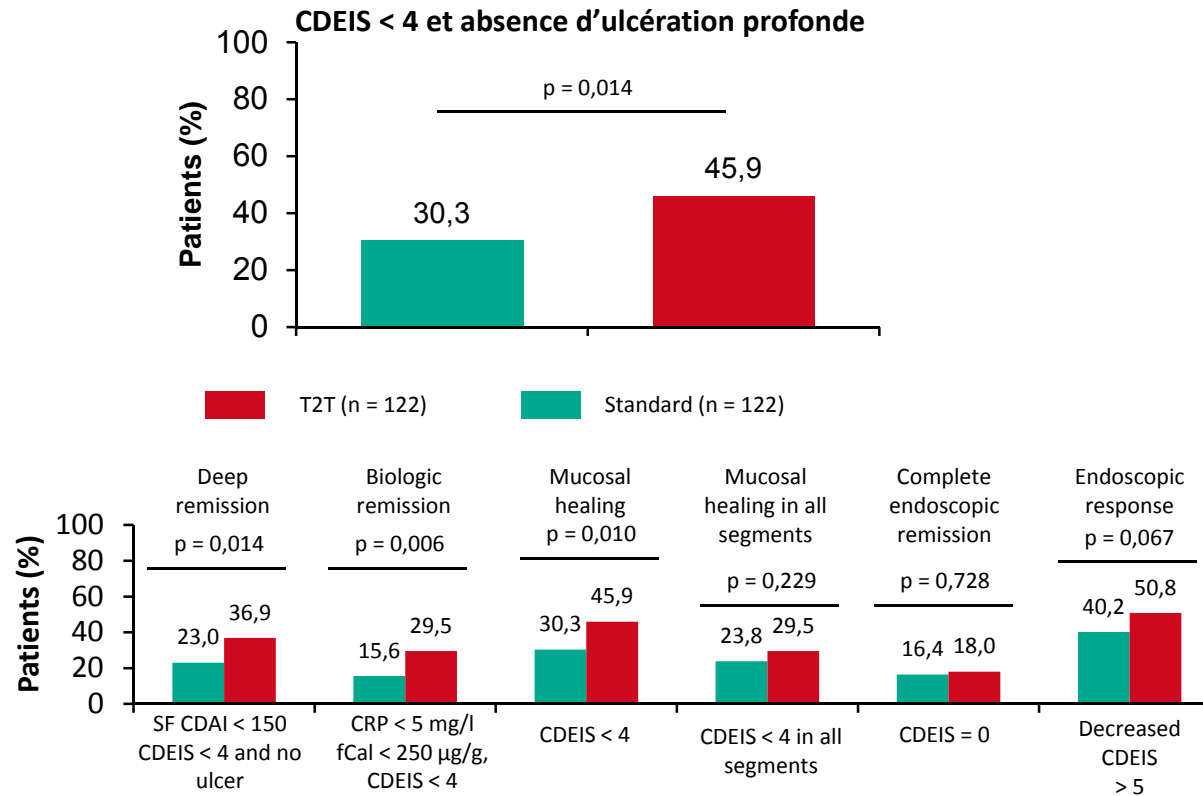
# Treat to target



# T2T: mise en pratique = CALM



# CALM: résultats à S48



Colombel JF. Lancet 2017; 23;390(10114):2779-89

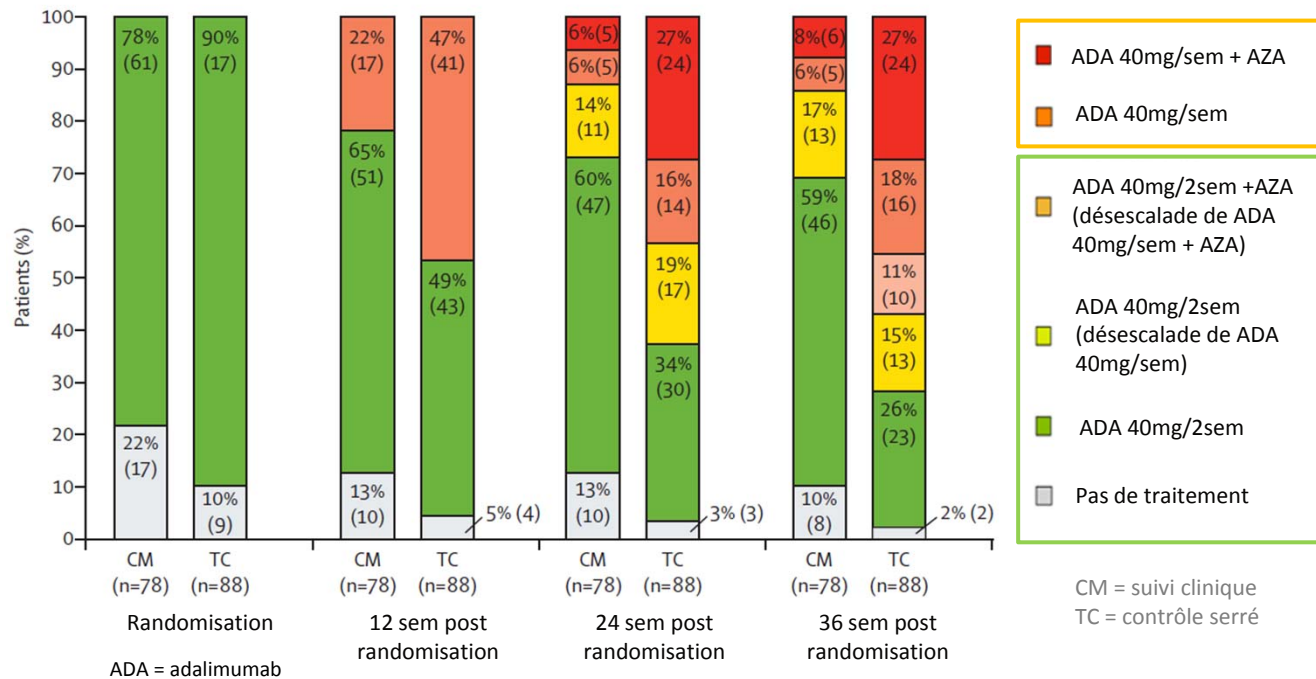
# CALM: tolérance

	Suivi clinique n = 122 n (%)	Contrôle serré n = 122 n (%)
EI	100 (82)	105 (86)
EIG	25 (21)	22 (18)
EI menant à l'arrêt du traitement	16 (13)	17 (14)
Infection	57 (47)	61 (50)
Infection grave	12 (10)	6 (5)
Infection opportuniste excluant candidose orale et TB	0	0
TB active	0	1* (0,8)
TB latente	2 (2)	1 (1)
Cancer	0	1 (1)
Décès	0	0

*Colombel JF. Lancet 2017; 23;390(10114):2779-89*

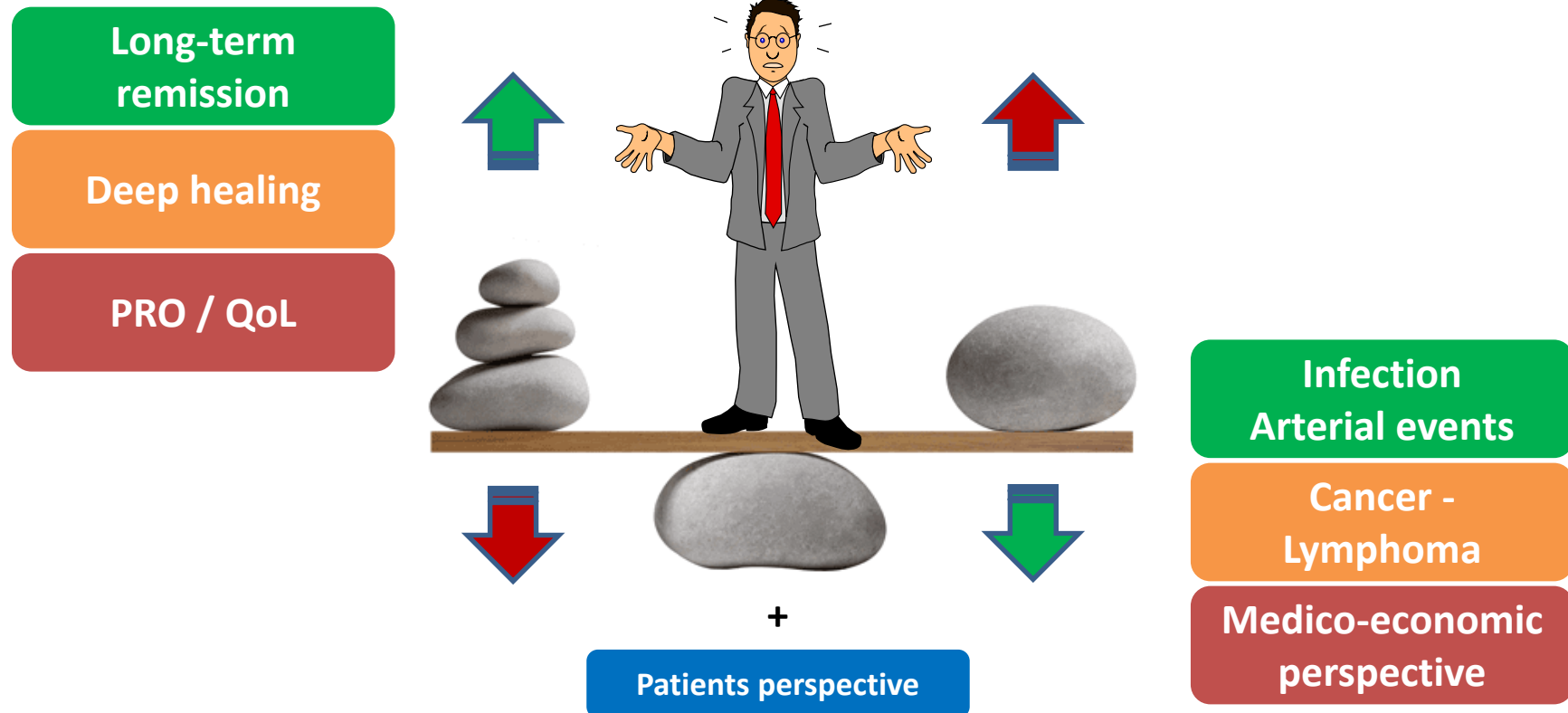
# CALM: Evolution des traitements

Patients ayant complété l'étude et n'ayant pas été transférés dans le rescue group



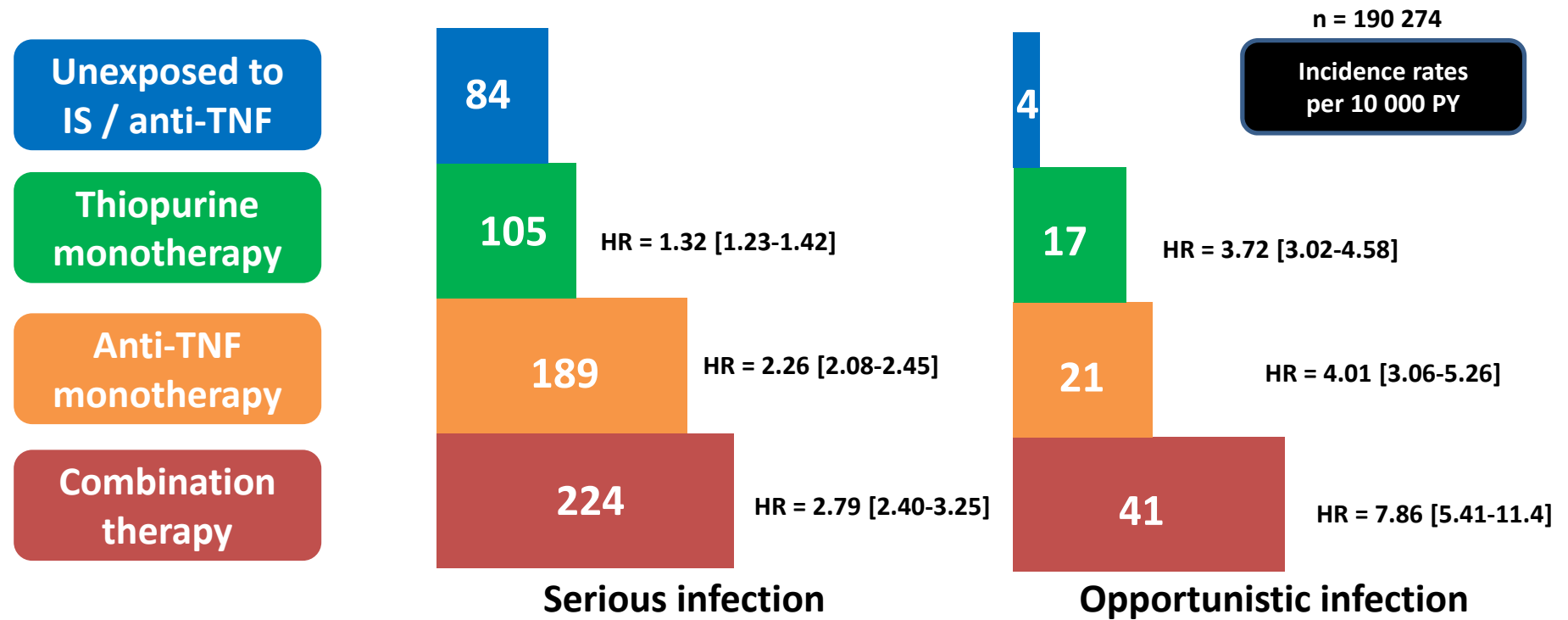
*Et après  
???*

# Risk benefit ratio for extensive top-down strategy





# Risk of serious/opportunistic infections



Kirchgesner et al. *Gastroenterology* 2018; 2018; 155(2): 337-46.

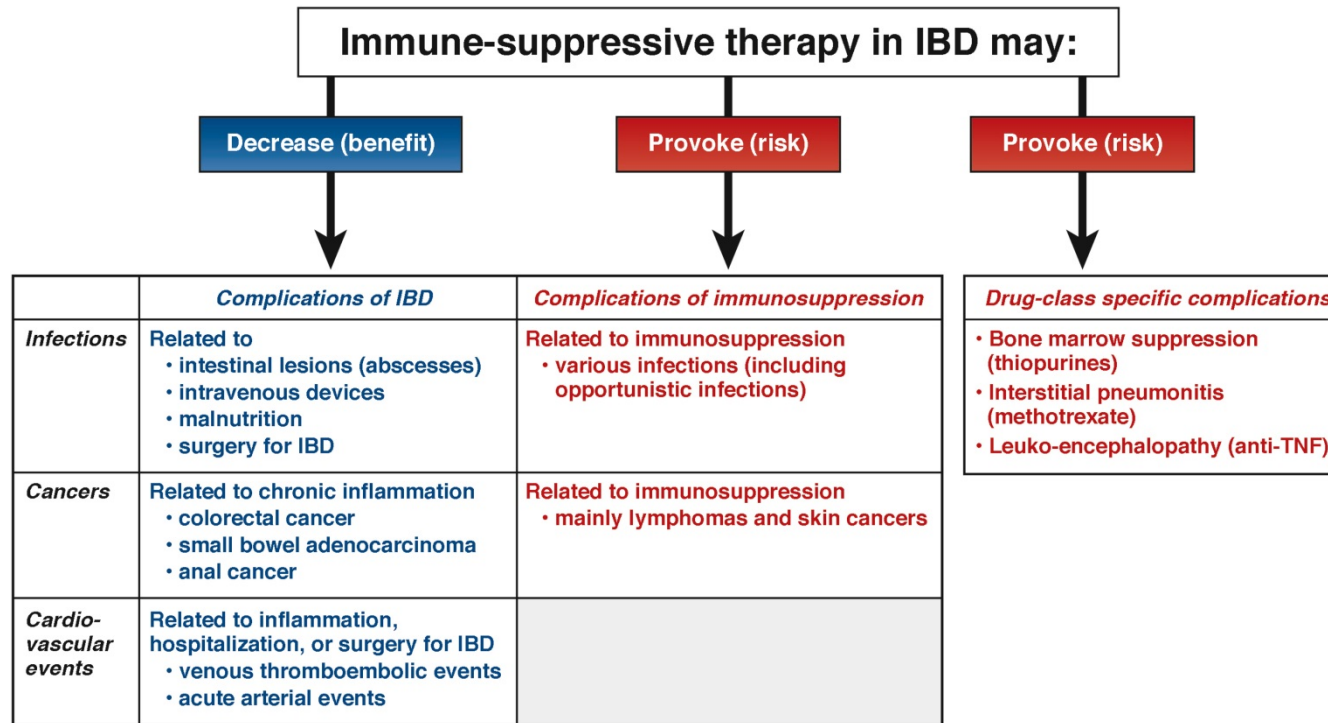
# Risque néoplasique et MICI

## DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES POOLEES

	Taux d'incidence (pour 10 000 PY)	HR (95%IC)		
		Thiopurine	Anti-TNF	Combination therapy
Tous cancers sauf cutanés	73	1.4 [1.2-1.7]	1.1 [0.9-1.4]	NA
Cancers hématologiques				
Global	5	NA	0.9 [0.4-1.9]	NA
Lymphome	3	2.6 [2.0-3.4]	2.4 [1.6-3.6]	6.1 [1.3-4.2]
Cancers cutanés				
Baso/Epidermoïde	91	1.9 [1.7-2.1]	1.1 [0.9-1.4]	NA
Mélanome	4	1.1 [0.7-1.7]	1.9 [1.1-3.3]	NA
Urinaire	3	2.8 [1.0-7.7]	1.6 [0.6-4.2]	NA

*Beaugerie et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; in press*

# Risques thérapeutiques



Beugerie et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; in press

# Stratification du risque

Facteur de désescalade

Age élevé Sexe masculin
Etendue limitée Début récent Maladie luminale
Traitement stable (pas d'escalade ou de rechute intercurrente)
Rémission biologique Cicatrisation muqueuse
ATCD de cancer ou d'infection sévère

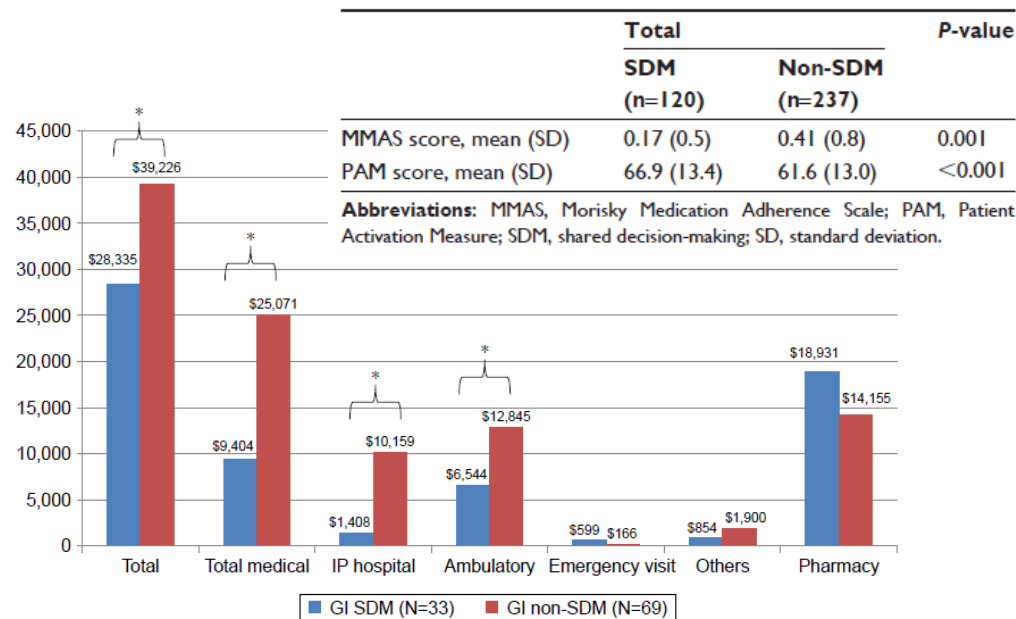
Patient en rémission clinique

Patient
Type de maladie
Historique du traitement
Statut en cours de la maladie
ATCD

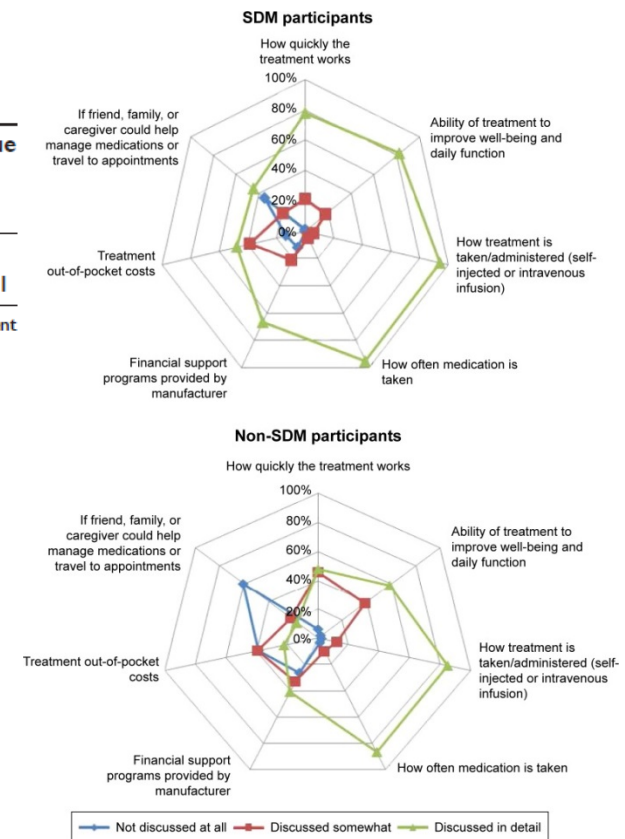
Facteur de poursuite

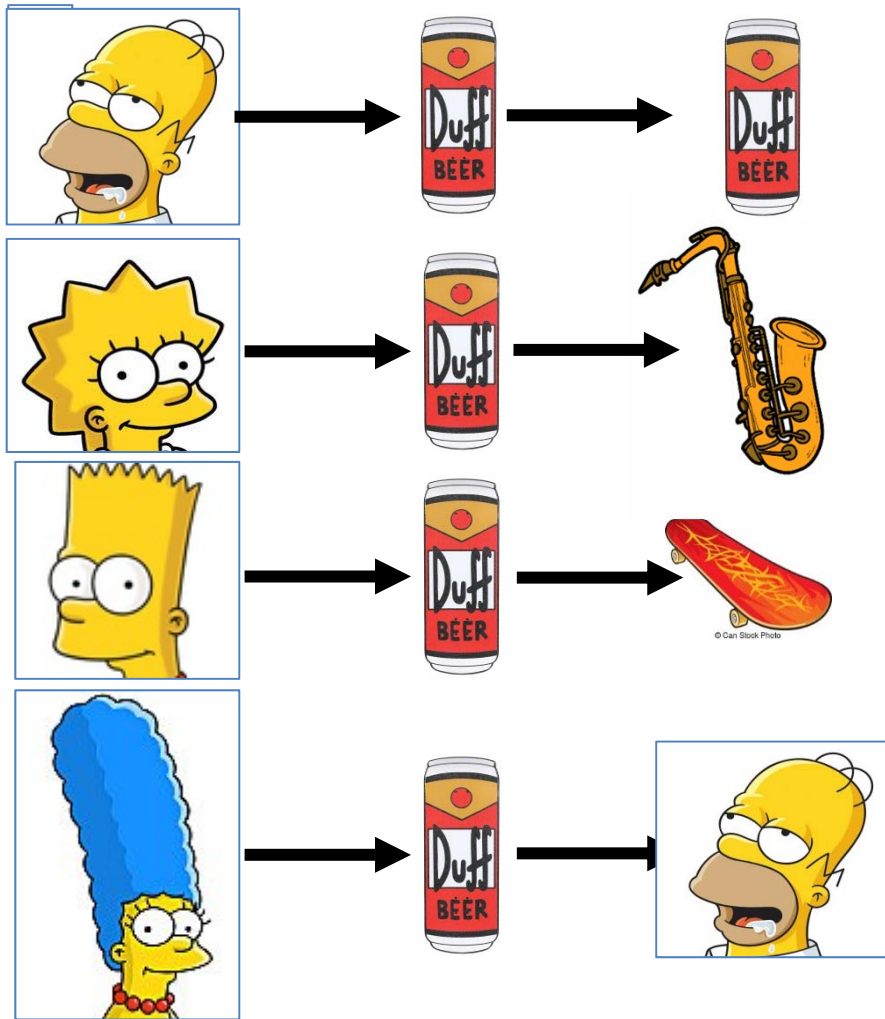
Age jeune Sexe féminin
Maladie périnéale Maladie étendue Sténos/fistule
ATCD chirurgie ATCD échec IS Rechute antérieure à l'arrêt des anti-TNF
Inflammation résiduelle Ulcérations muqueuses Maladie transmurale
Absence de comorbidité

# Partage de la décision médicale

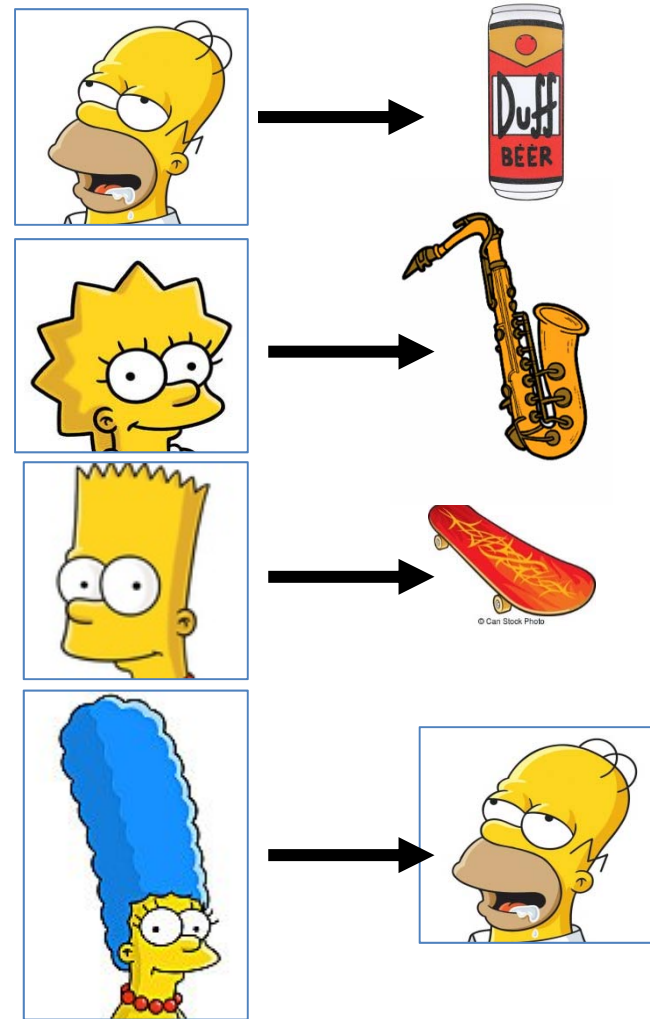


Lofland et al. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 947-58



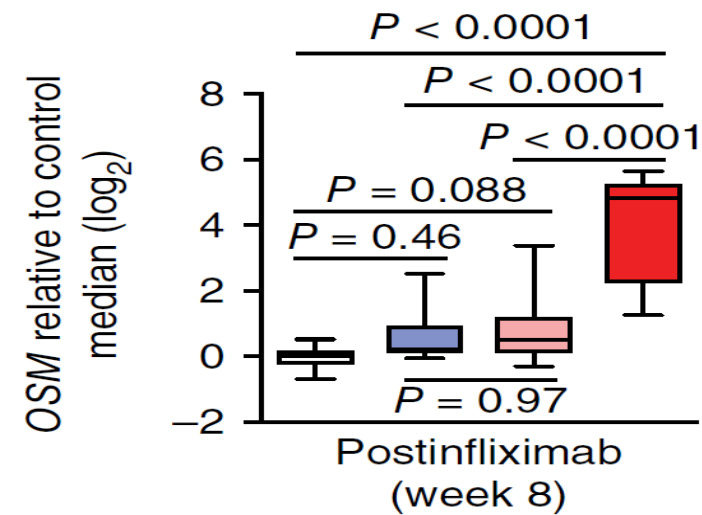
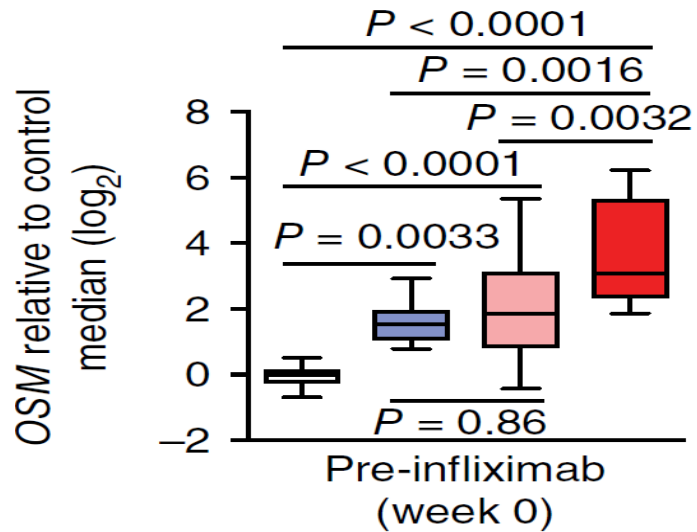


T  
R  
A  
I  
T  
E  
M  
E  
N  
T  
  
P  
E  
R  
S  
O  
N  
N  
A  
L  
I  
S  
E



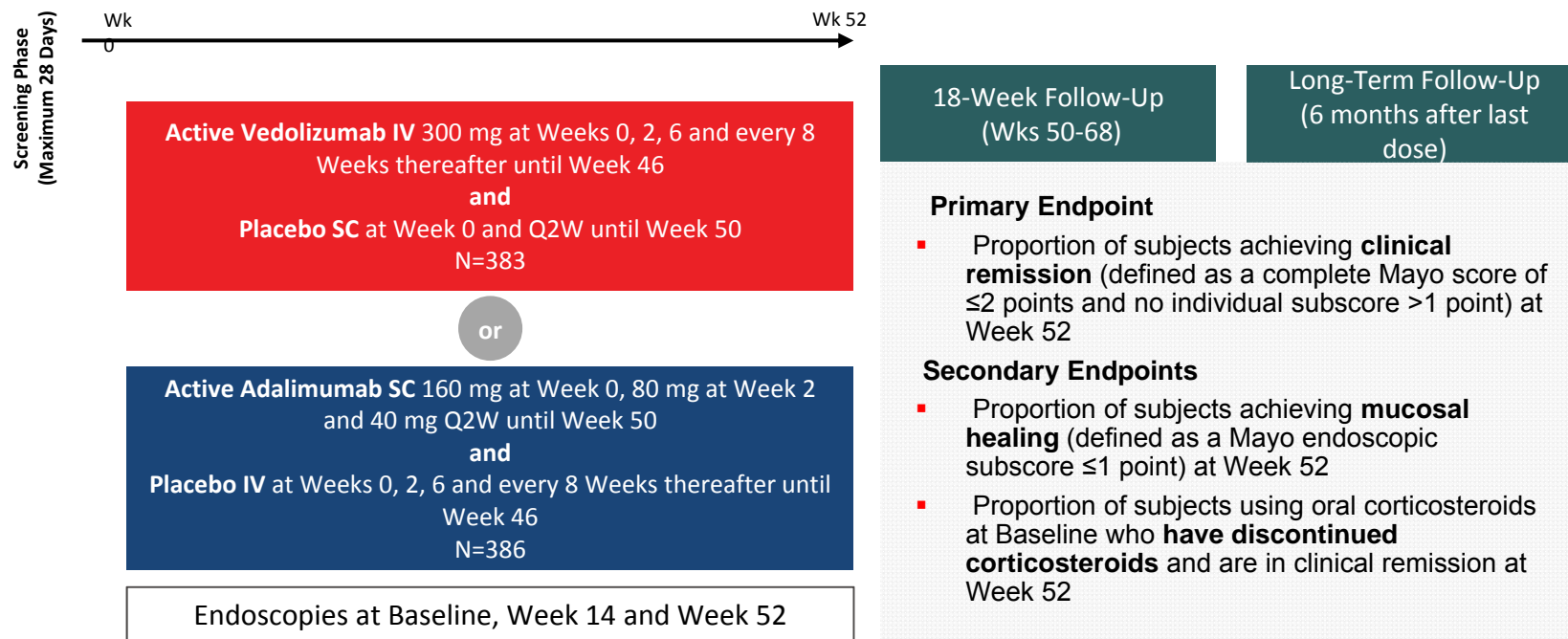
# Oncostatine M et réponse aux anti-TNF

- Healthy controls ( $n = 21$ )
- UC, remission ( $n = 8$  pre,  $n = 6$  post)
- UC, partial response ( $n = 15$  pre,  $n = 11$  post)
- UC, refractory ( $n = 7$  pre,  $n = 6$  post)



# Stratification des biothérapies: Head-to-head

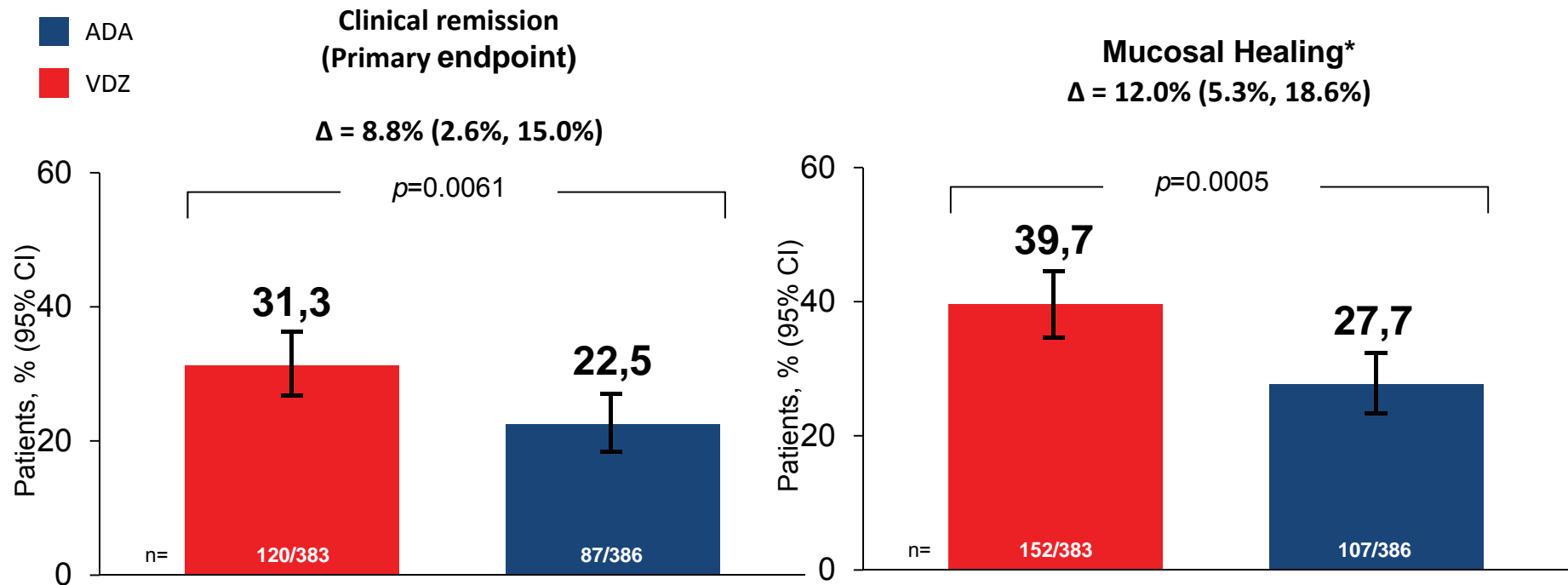
Phase 3b randomised, double-blind, double-dummy, multicentre, active-controlled study



Schreiber S, et al. *J Crohns Colitis* 2019;13(Supplement\_1):S612–3 (abst OP34). [Oral presentation]



# Stratification des biothérapies: Head-to-head



Schreiber S, et al. *J Crohns Colitis* 2019;13(Supplement\_1):S612–3 (abst OP34). [Oral presentation]

# Stratification des biothérapies: Head-to-head

Safety Analysis Set, n (%)	Vedolizumab n=383	Adalimumab n=386
Any adverse event	240 (62.7)	267 (69.2)
Related	65 (17.0)	86 (22.3)
Not related	175 (45.7)	181 (46.9)
Mild	111 (29.0)	118 (30.6)
Moderate	92 (24.0)	109 (28.2)
Severe	37 (9.7)	40 (10.4)
Serious adverse event*	42 (11.0)	53 (13.7)
Related	7 (1.8)	10 (2.6)
Not related	35 (9.1)	43 (11.1)
Leading to study drug discontinuation	10 (2.6)	13 (3.4)
Death	1 <sup>†</sup> (0.3)	0

Schreiber S, et al. *J Crohns Colitis* 2019;13(Supplement\_1):S612–3 (abst OP34). [Oral presentation]

# CONCLUSION

- **Augmentation du niveau d'exigence**
- **Treat to target**
- **Prise en compte du risque associé au traitement**
  
- **Sélection des patients "à risque"**
- **Traitement personnalisé**

# Retraitement → cycles de traitement

**Thiopurine**

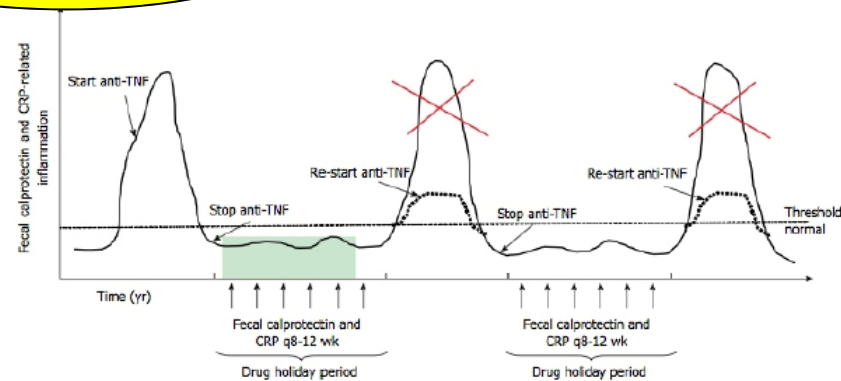


**Efficacité restaurée  
dans 85% des cas  
Tolérance identique**

**Anti-TNF**



**Efficacité restaurée  
dans 85% des cas  
Tolérance discutée**

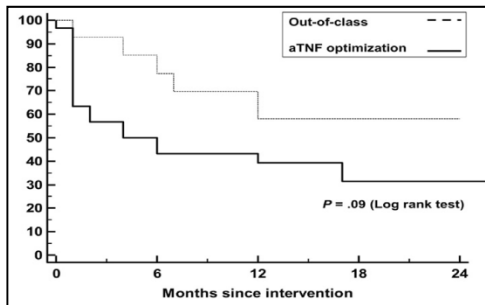


*réinduction hybride  
SOS4S8*

# Apport de la pharmacocinétique

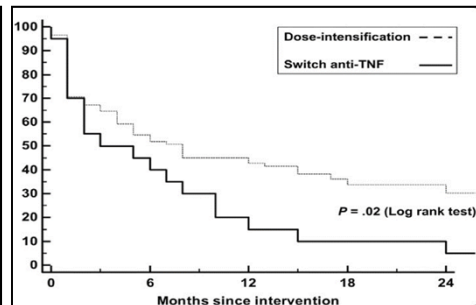
High trough level

Switch out-of class



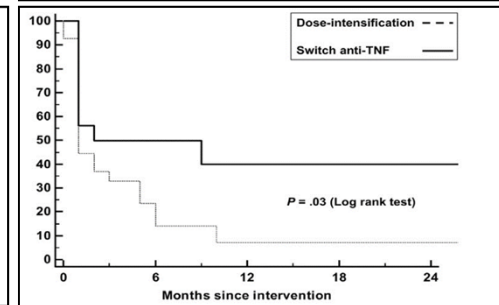
Low trough level  
ADAb negative

Anti-TNF  
optimization

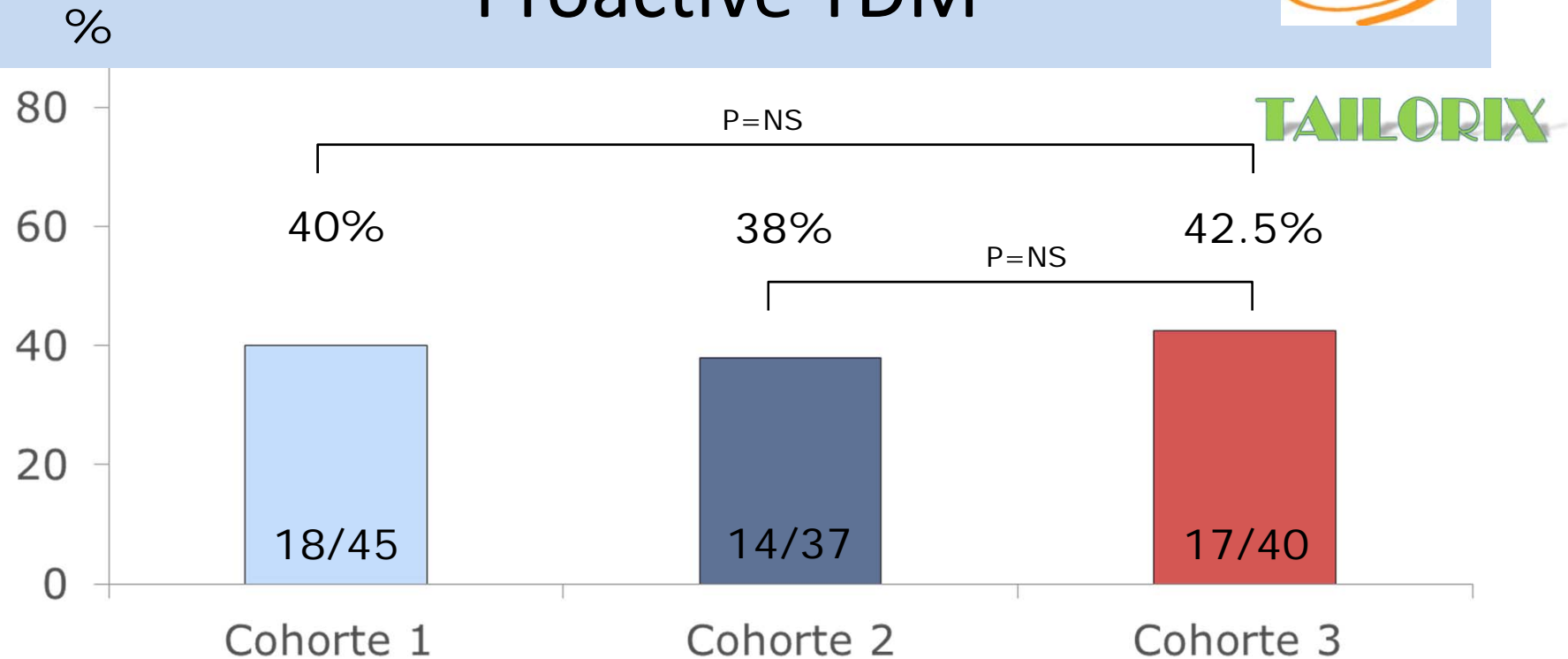


Low trough level  
ADAb positive

Add IS  
And switch in-class  
or out-of-class



# Proactive TDM



**\*: rémission clinique sans corticoïdes, soutenue entre les semaines 22 et 54 associée à une cicatrisation endoscopique à la sem 54**

# Cut-off IFX/ADA

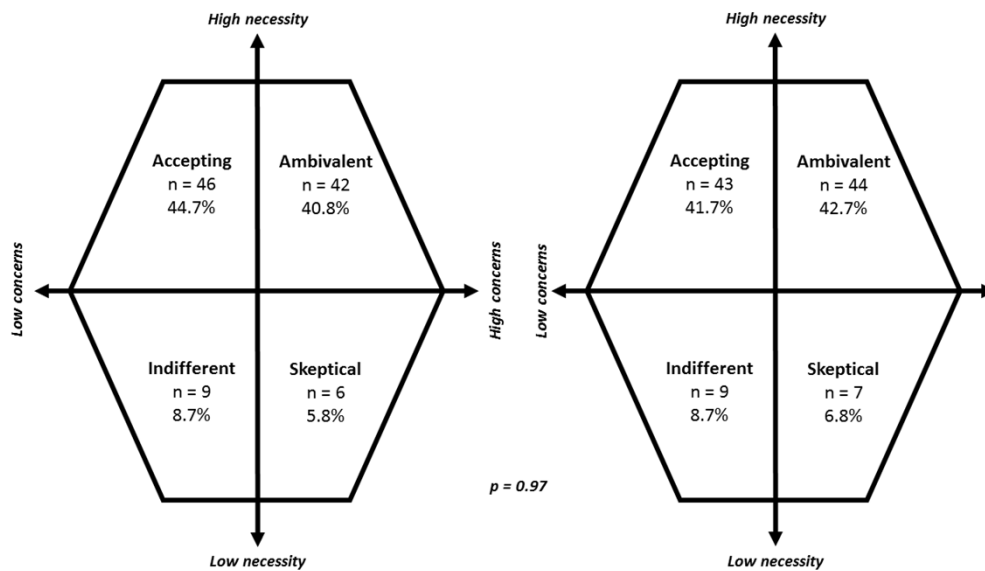
		Therapeutic trough level		Infratherapeutic trough level	
		CR	No CR	CR	No CR
Infliximab	1	49.2%	24.8%	9.5%	15.5%
	3	36.7%	14.9%	20.7%	25.9%
	5	27.3%	7.9%	29.7%	32.8%
	7	21.4%	3.9%	36.0%	36.4%
	10	17.2%	4.3%	43.0%	35.7%
Adalimumab	5	39.3%	17.0%	11.3%	34.6%
	7,5	46.8%	10.3%	21.4%	23.3%

**The higher the cutoff the more TDM will identify patients that are unlikely to respond to dose intensification. The lower the cutoff the more you will optimize patients.**

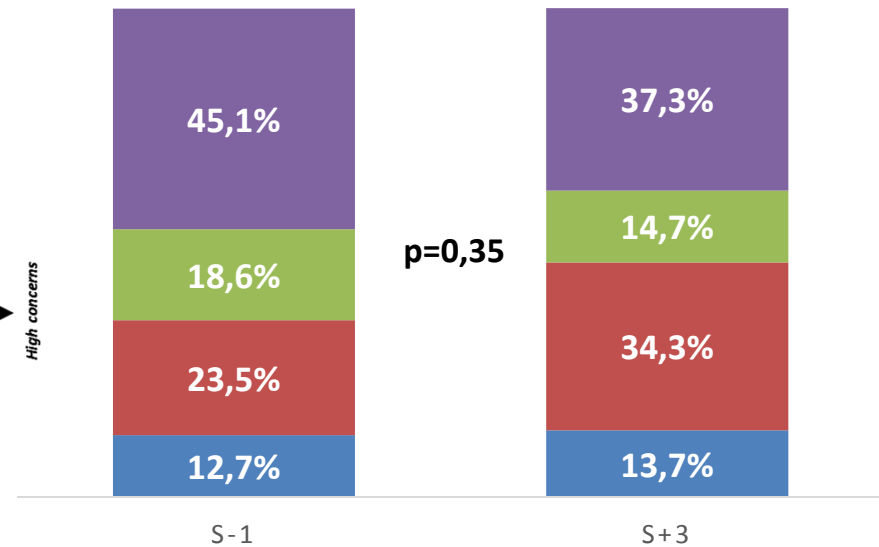
**Differences between CD and UC (higher target trough level for patients with UC) and differences between various clinical situation (fistule, luminal disease, ASUC, ...)**

*Vande Casteele et al. Gastroenterology 2017*

# Switch biosimilaires



Si le pharmacien vous fournissait un biosimilaire sans l'acceptation de votre spécialiste, comment réagiriez vous?



- Vous cherchiez à obtenir l'original
- Vous ne seriez pas d'accord mais prendriez acte
- Vous l'accepteriez en raison des données scientifiques
- Vous l'accepteriez en raison du prix

Petitidier et al. Dig Liver Dis 2019