

l'impact des biologiques sur la cicatrisation muqueuse



N. KORTI
Chu Oran



Conflits d'intérêt

- Sponsoring : Janssen, Takeda, Ferring.

introduction

- * Les enjeux thérapeutiques ont évolué dans la prise en charge des patients atteints de MICI.
- * L'objectif majeur est l'obtention d'une cicatrisation muqueuse.
- * Celle-ci est associée à:
 - une baisse du nombre des hospitalisations,
 - des recours à la chirurgie ,
 - et à une amélioration de la qualité de vie.

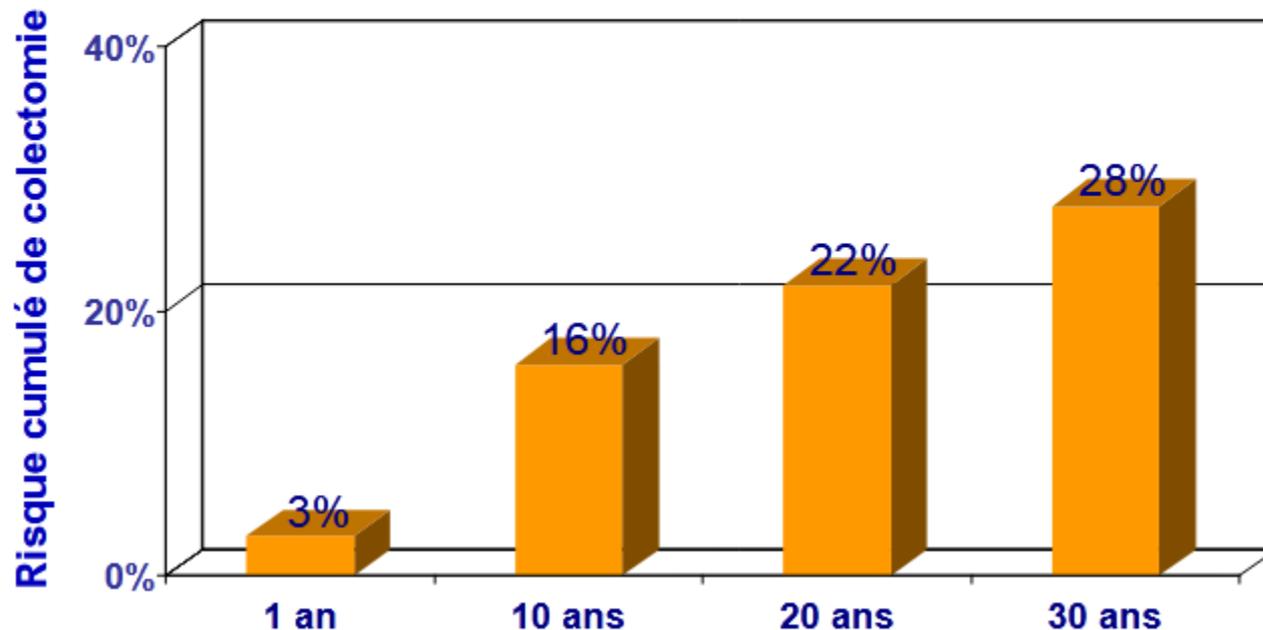
Avant la biothérapie

Risque chirurgical au cours de la RCH

Etude en population

Olmsted County, Minnesota (1940 – 2001)

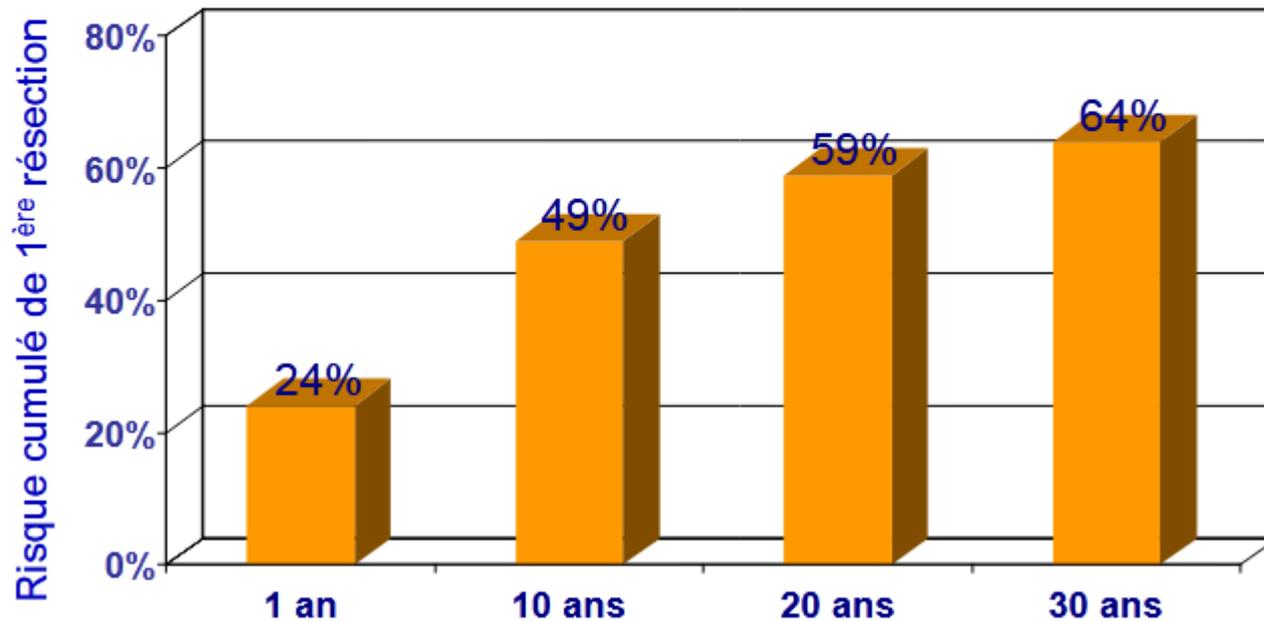
Cas incidents, n=368; Suivi 15.1 (0.1-58) ans; Chirurgie 21%



Risque chirurgical au cours de la maladie de Crohn ***Étude en population***

Olmsted County, Minnesota (1940 – 2001)

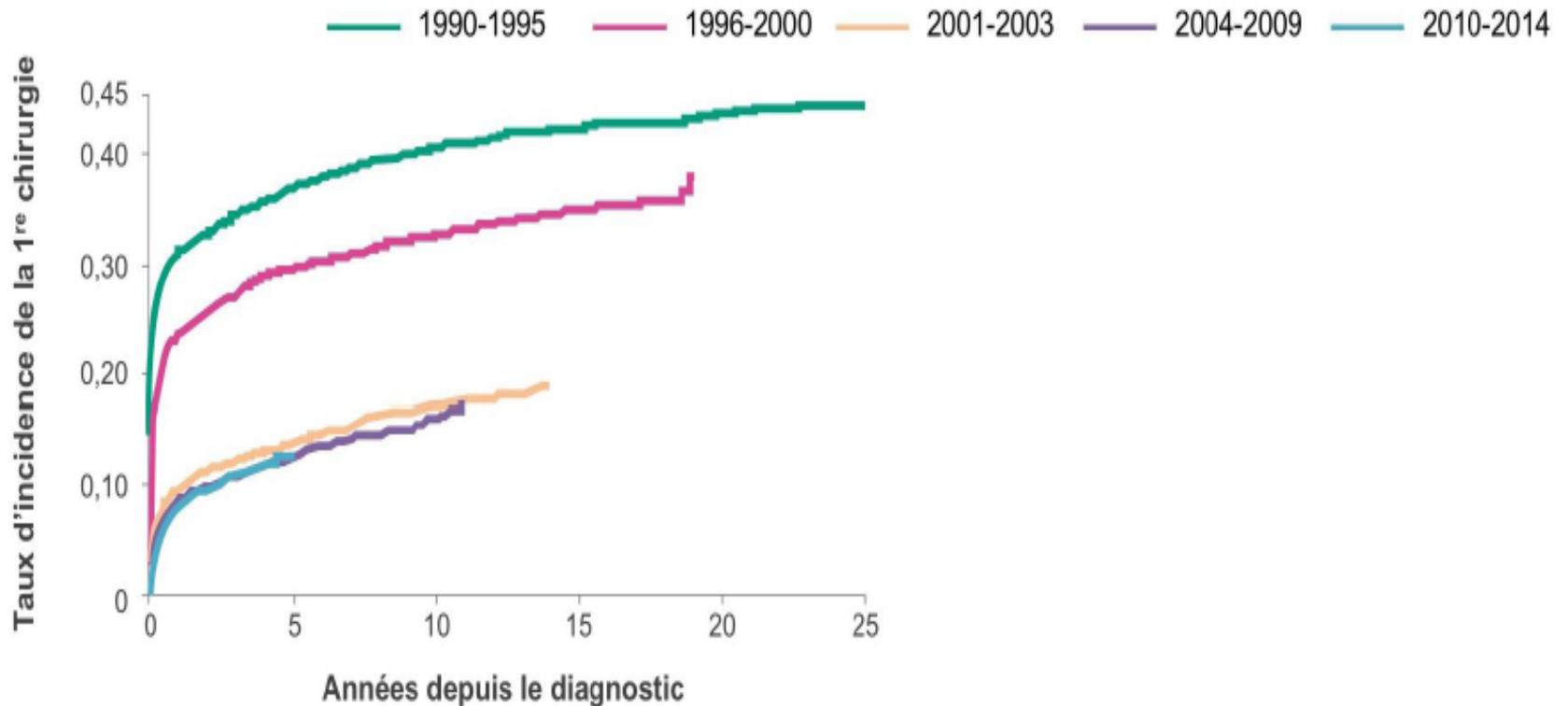
Cas incidents, n=314; Suivi 13.2 (0.1-58) ans; Chirurgie 58%



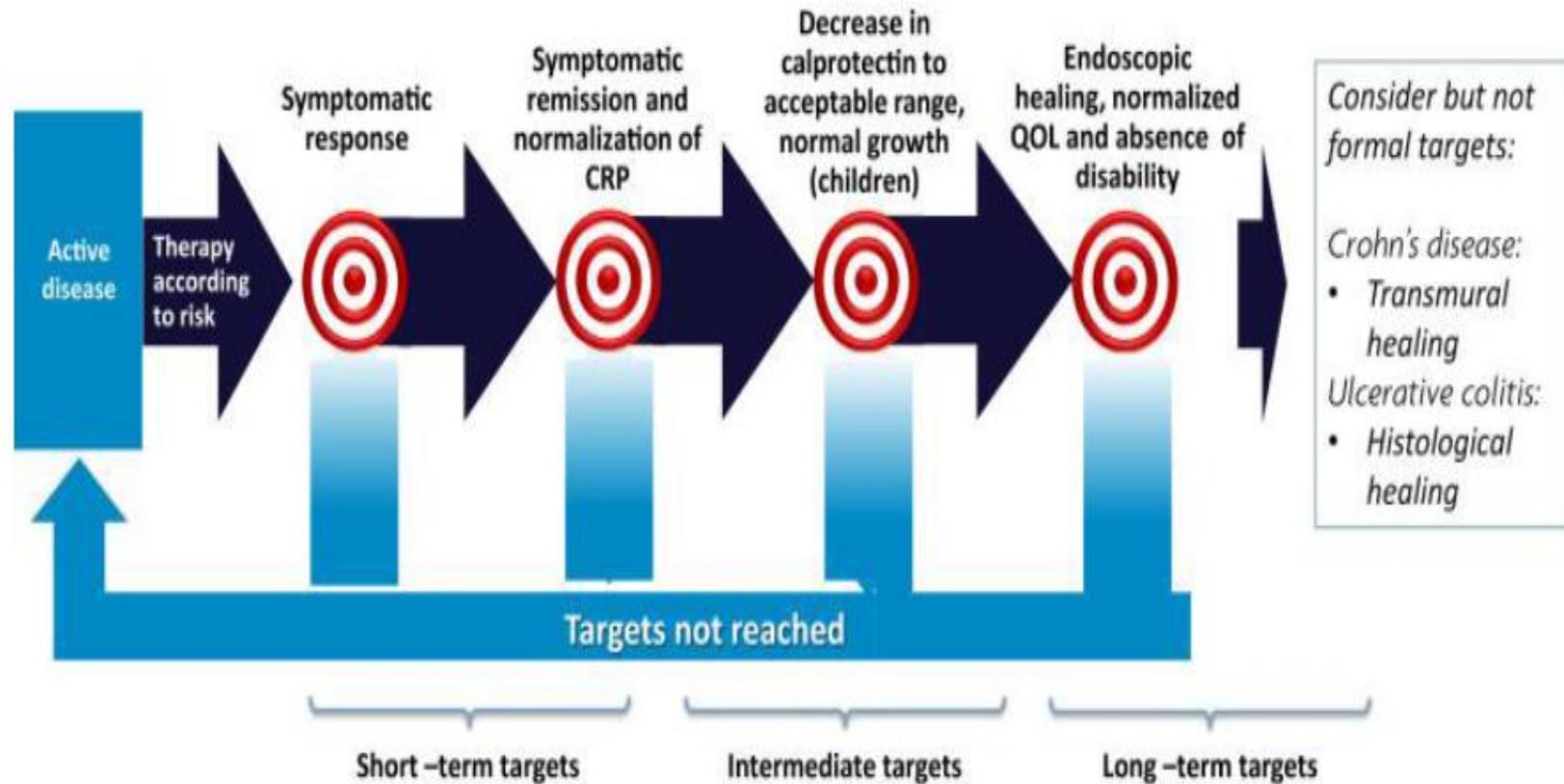
Après la biothérapie

Des progrès ...

- Cohorte nationale suédoise (n = 19 648)



Nouvel objectif thérapeutique dans les MICI



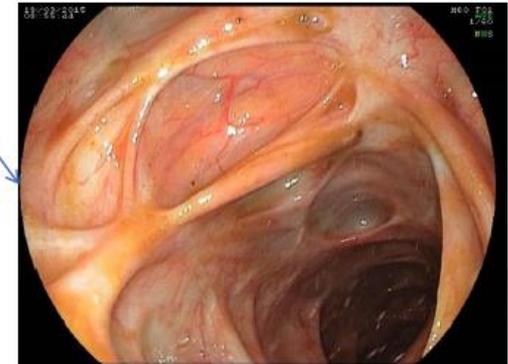
Evolution du concept de la CM

Absence d'ulcération

2015

...Vers la rémission endoscopique (SES-CD<2)

2021



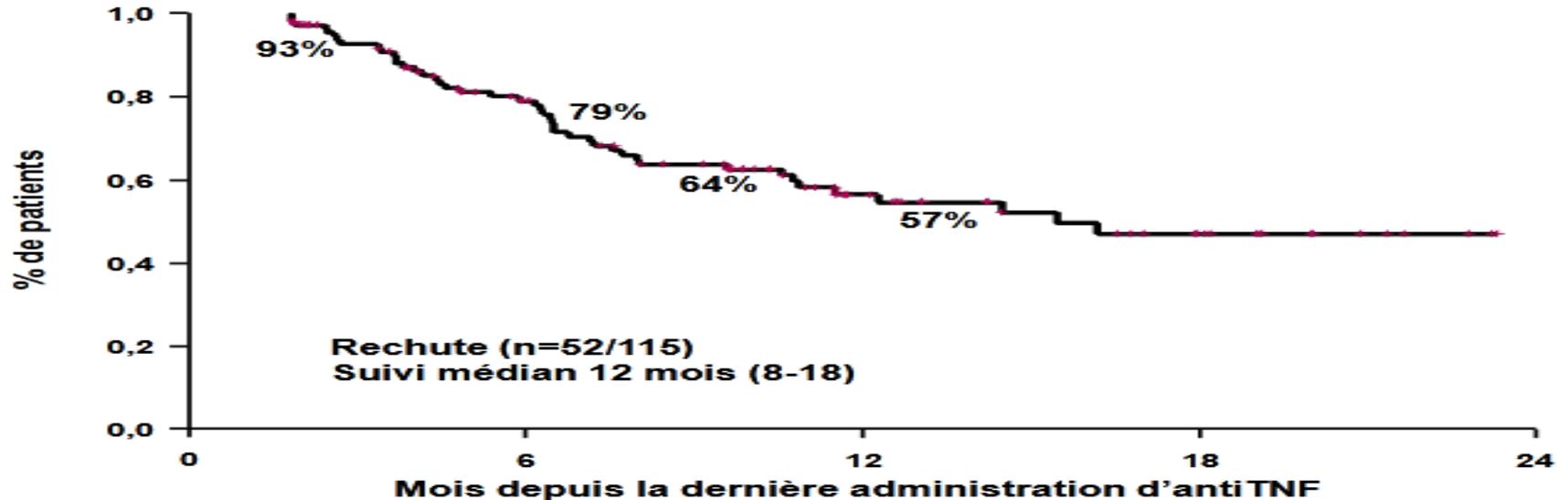
La CME :Quelle définition retenir ?

- La cicatrisation muqueuse endoscopique n'est toujours pas définie de façon consensuelle !

Depuis STRIDE

- La définition la plus utilisée depuis 2019 est celle du consensus STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) à savoir pour :
- la maladie de Crohn l'absence d'ulcérations muqueuses à l'endoscopie avec un score CDEIS < 3 ou SES-CD < 3 .
- pour la RCH un score UCEIS < 2 ou un sous-score endoscopique Mayo à 0 ou 1.

CM sans lésions



* $P=.036$; OR 4.352 (95% CI 1.10-17.220)

** $P=.032$; OR 4.883 (95% CI 1.144-20.844)

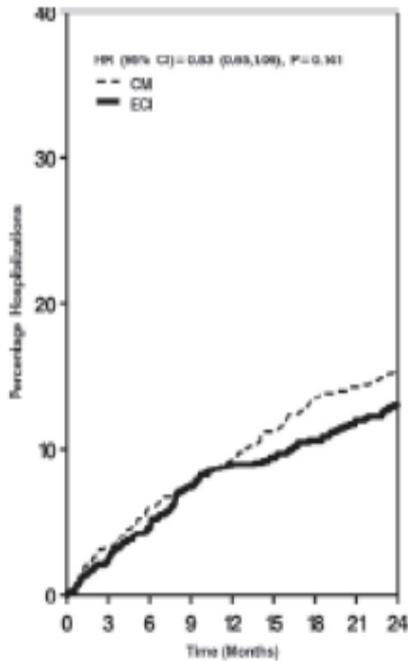
- L'étude STORI, avait déjà démontré qu'un CDEIS nul était l'un des facteurs prédictifs d'absence de récurrence après désescalade thérapeutique.

Impact de la CM sur l'évolution de la MICI

- La CM permet de modifier l'histoire naturelle en diminuant:
- le nombre de poussées,
- le recours à la chirurgie ,
- aux hospitalisations,
- et améliore la qualité de vie des patients.

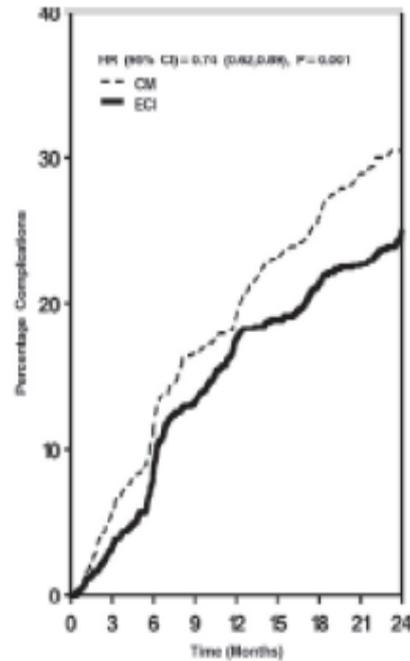
Etude REACT

P=0.1



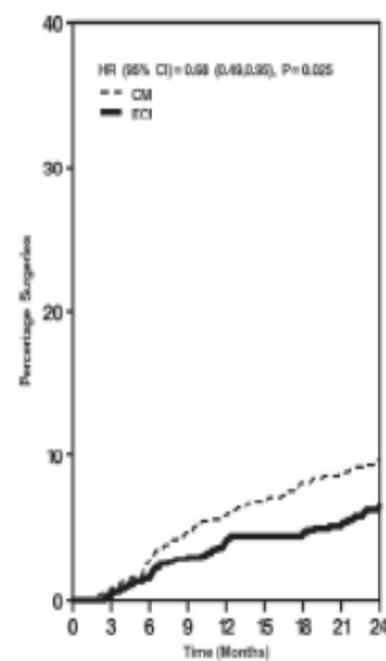
Hospitalisations

P=0.001



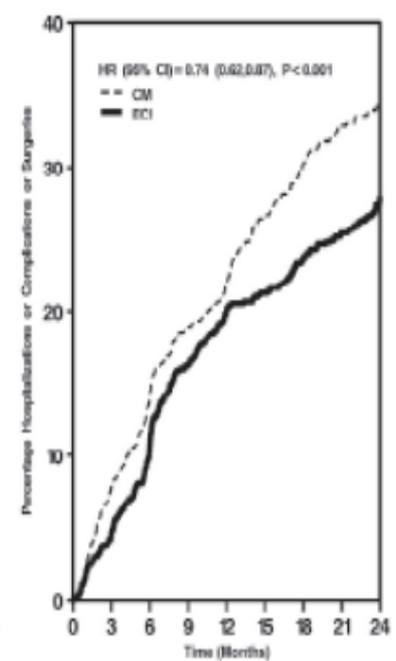
Complications

P=0.005



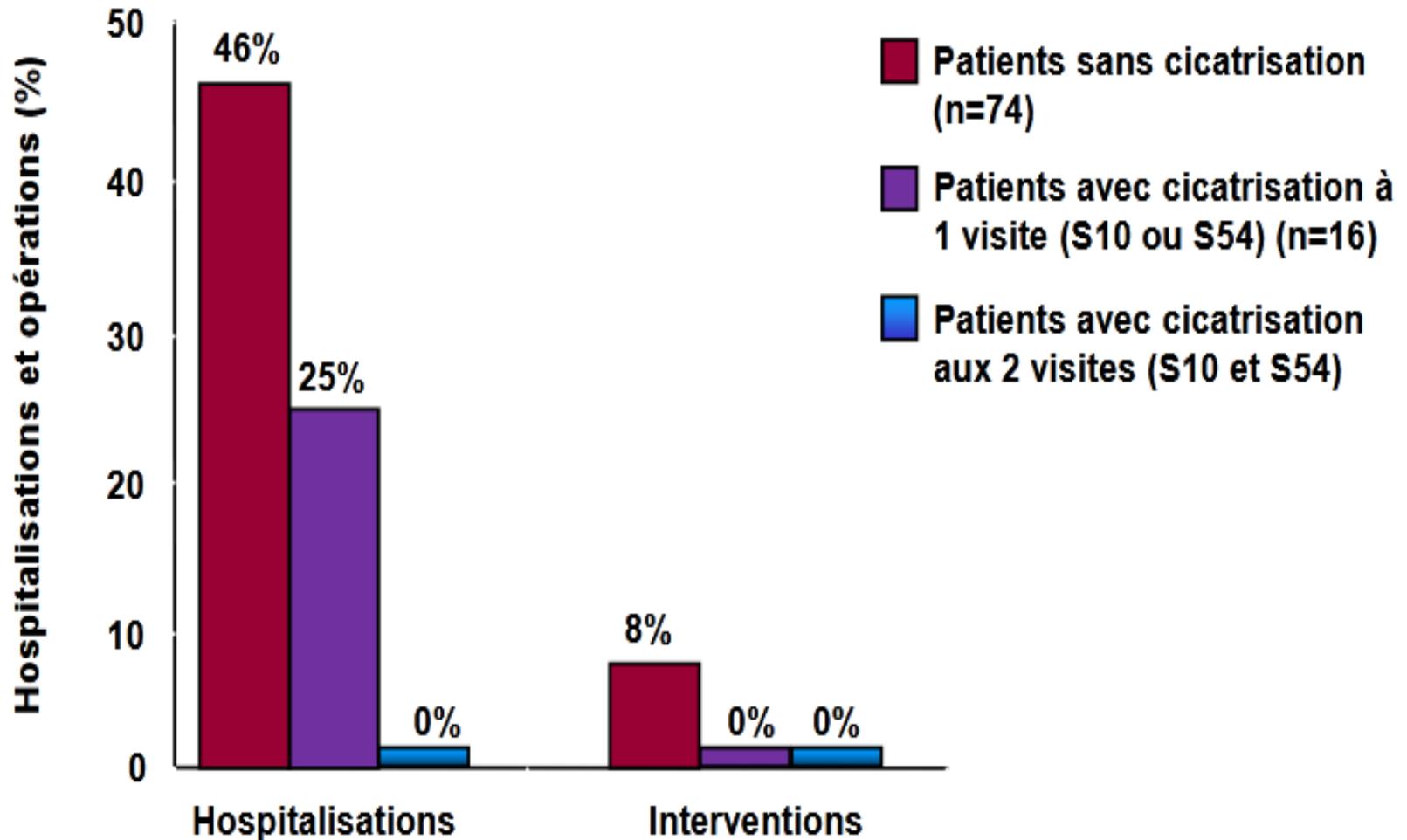
Chirurgie

P<0.001

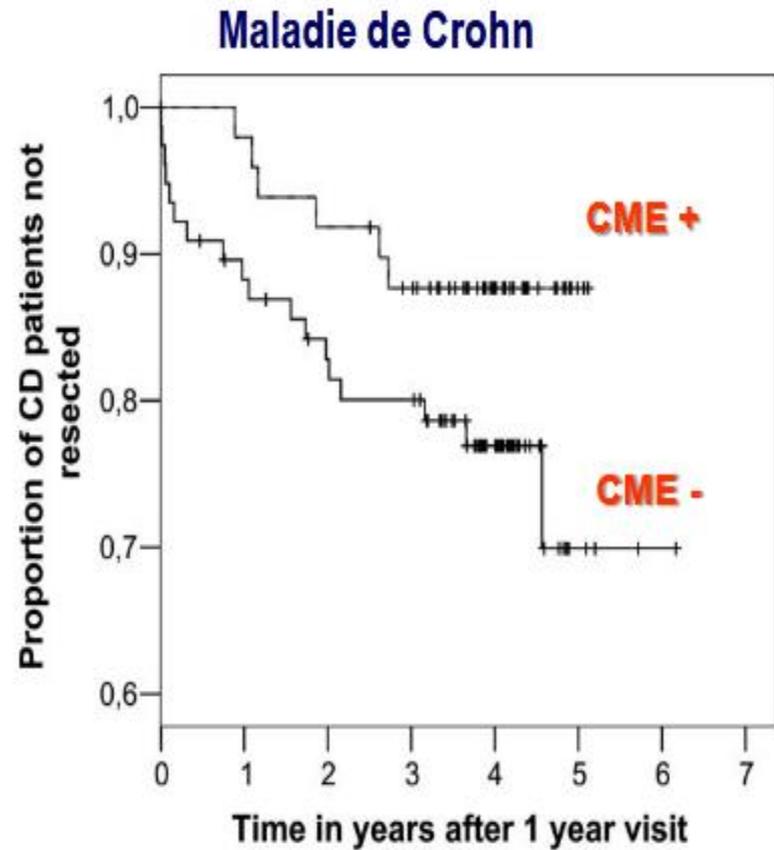
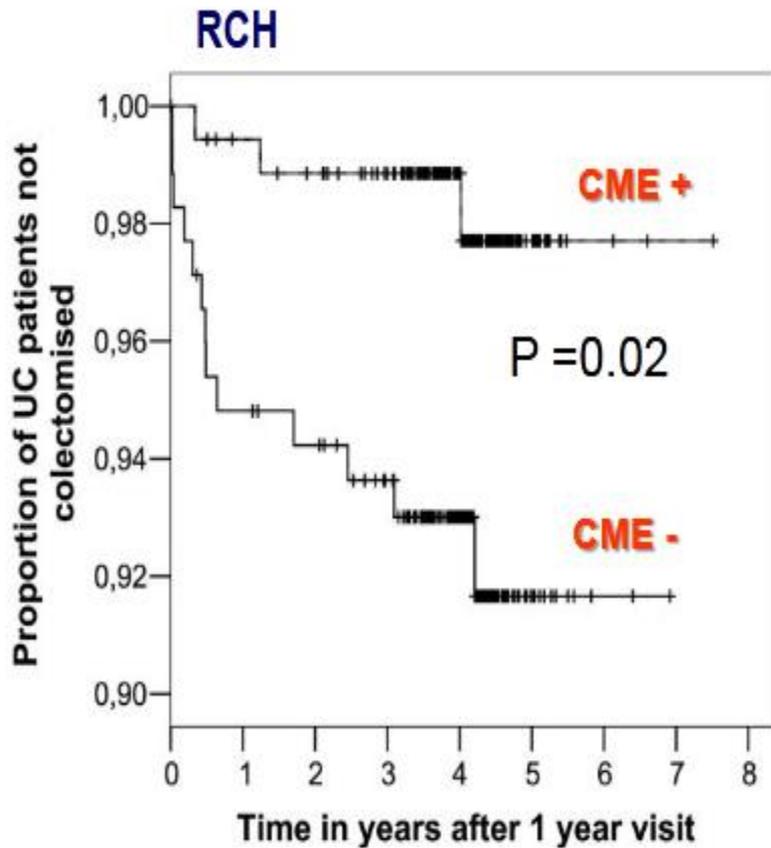


Complication
ou chirurgie

La cicatrisation muqueuse diminue le nombre d'hospitalisations et de chirurgie

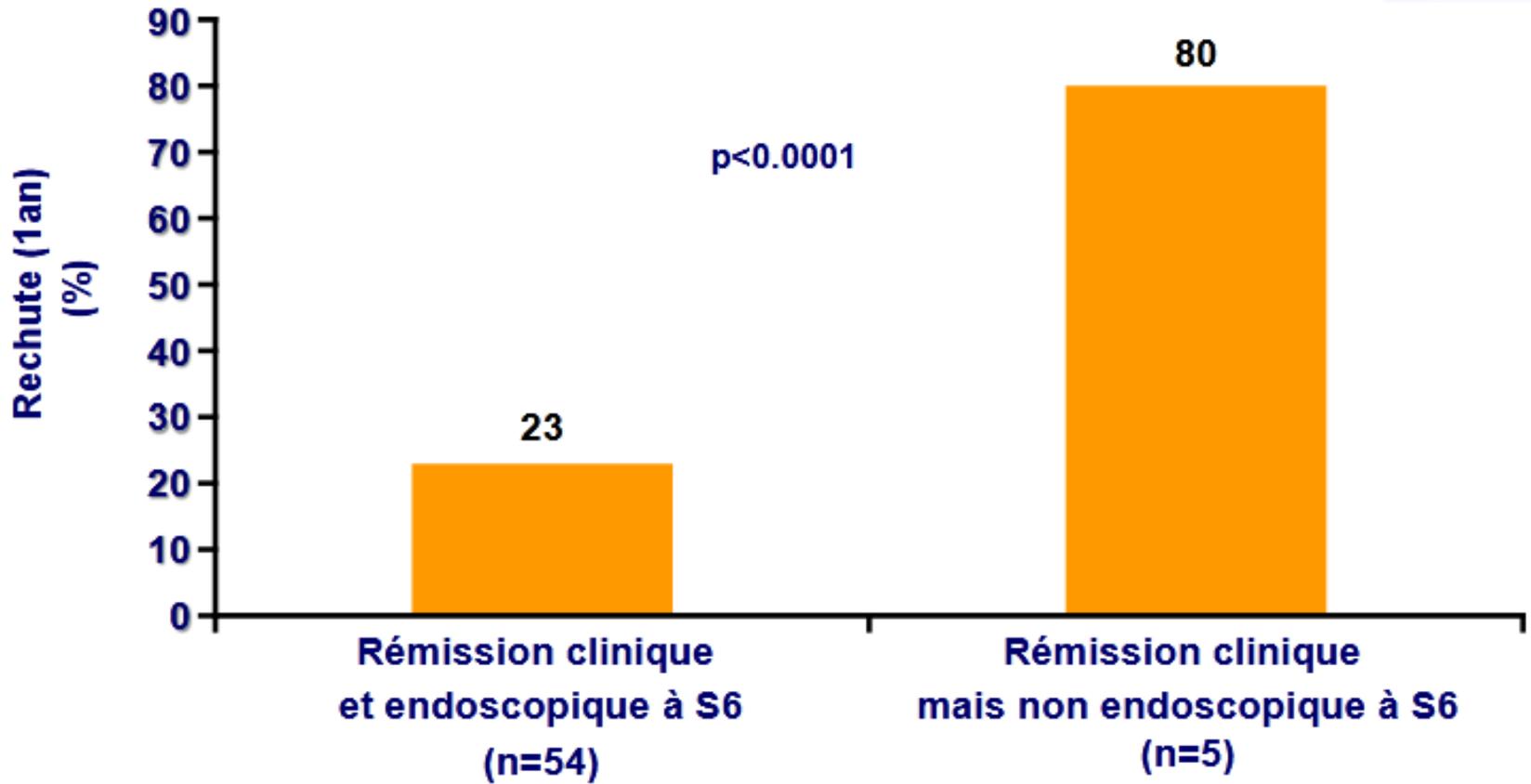


***la cicatrisation endoscopique
diminue le risque d'intervention chirurgicale***

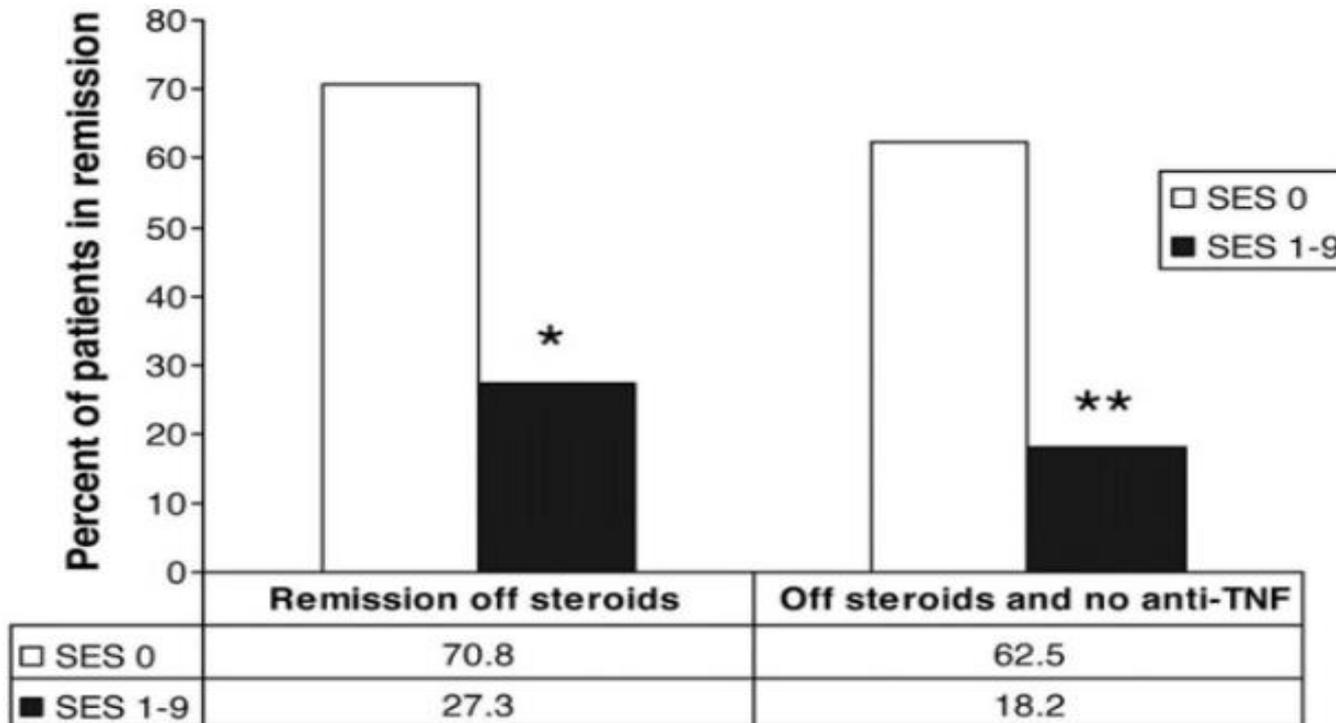


La cicatrisation muqueuse diminue le risque de rechute au cours de la RCH

● Capture



La cicatrisation muqueuse diminue le risque de rechute au cours de la maladie de Crohn



Multiple logistic regression analysis:

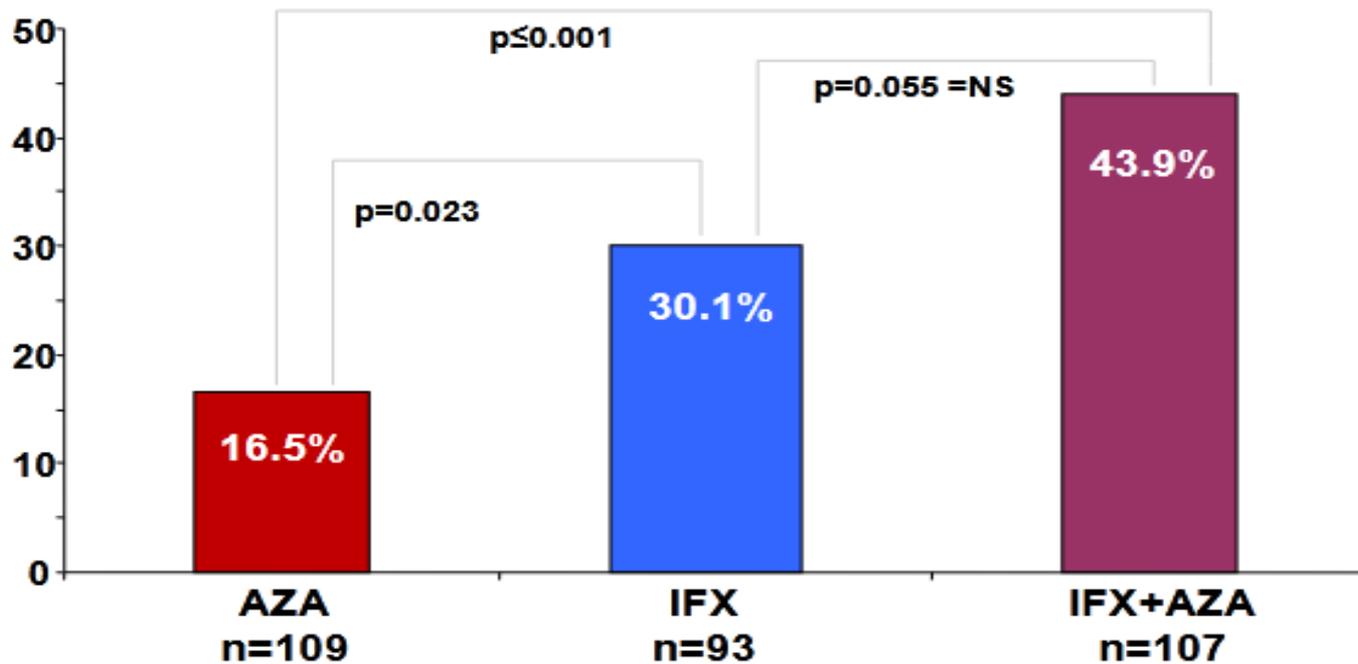
* $P=.036$; OR 4.352 (95% CI 1.10-17.220)

** $P=.032$; OR 4.883 (95% CI 1.144-20.844)

CME à 2 ans prédit la rémission clinique « sans poussée » à 4 ans

Étude SONIC

Cicatrisation muqueuse à S26 †‡

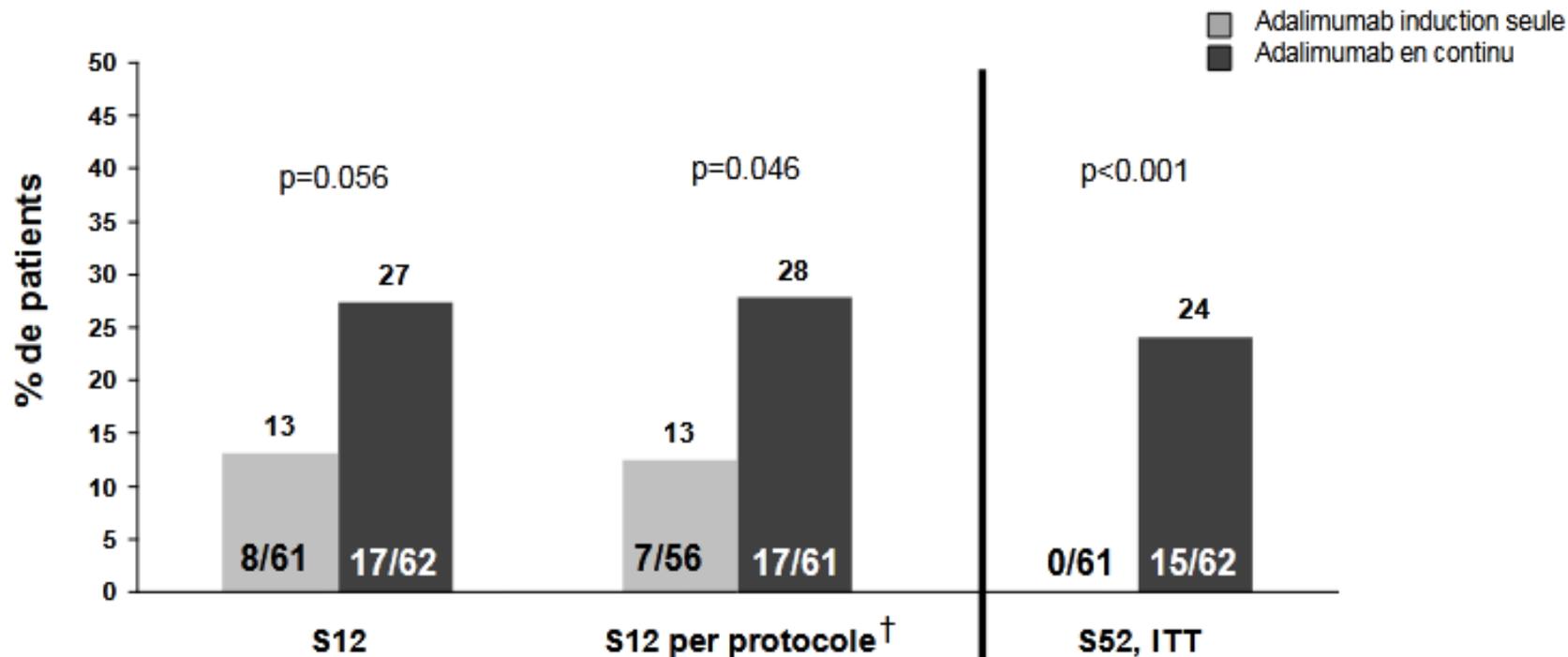


† = absence d'ulcération muqueuse à S26 (érythème résiduel possible)

‡ Inclus patients avec ulcération prouvée en baseline et éligibles pour l'analyse à S26.

EXTEND : Cicatrisation muqueuse complète aux Semaines 12 et 52 : Analyse NRI*

Capture rect



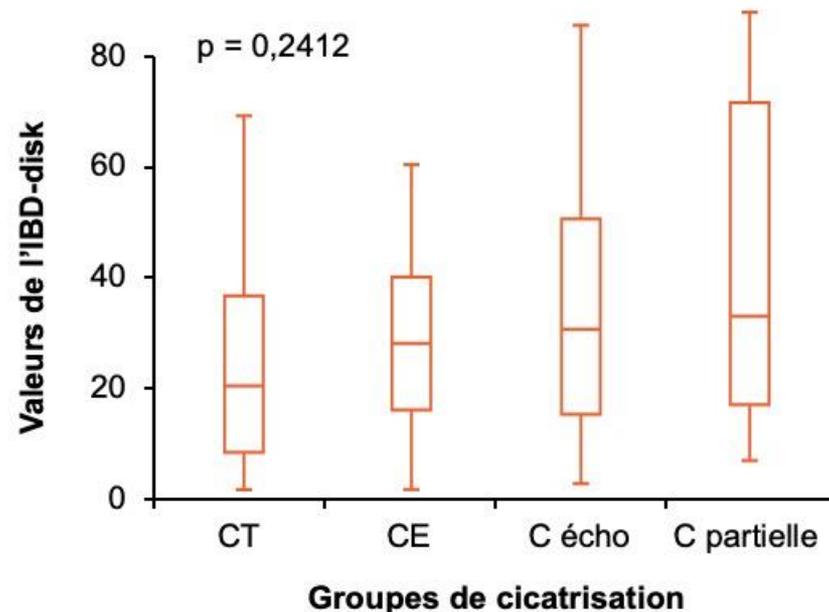
ITT, intention de traiter; NRI, imputation des non répondeurs.

*NRI pour les données d'ulcérations manquantes aux Semaines 12 et 52 et pour les données d'ulcérations manquantes et l'évaluation des ulcérations à S52 chez les patients ayant changé de traitement. Le traitement affiché est le traitement original à la visite de randomisation. Analyse par le test de Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH).

†La population "per protocole" est constituée de l'ensemble des patients ITT qui n'ont pas commis de violation du protocole.

- Méthode :
 - Étude monocentrique transversale (CHU d'Amiens)
 - 85 patients ayant une MC en rémission endoscopique (CDEIS < 4) avec échographie intestinale
 - Objectif : taux d'incapacité modérée à sévère définie par un score IBD-disk ≥ 40
 - CT : paroi intestinale < 3 mm + CDEIS = 0
 - CE : CDEIS = 0

- Résultats :



	CT	CE	C écho	C partielle
n	40	16	18	11
Incapacité (%)	17,5 %	25,0 %	44,0 %	45,0 %

Si on récapitule

Définition¹

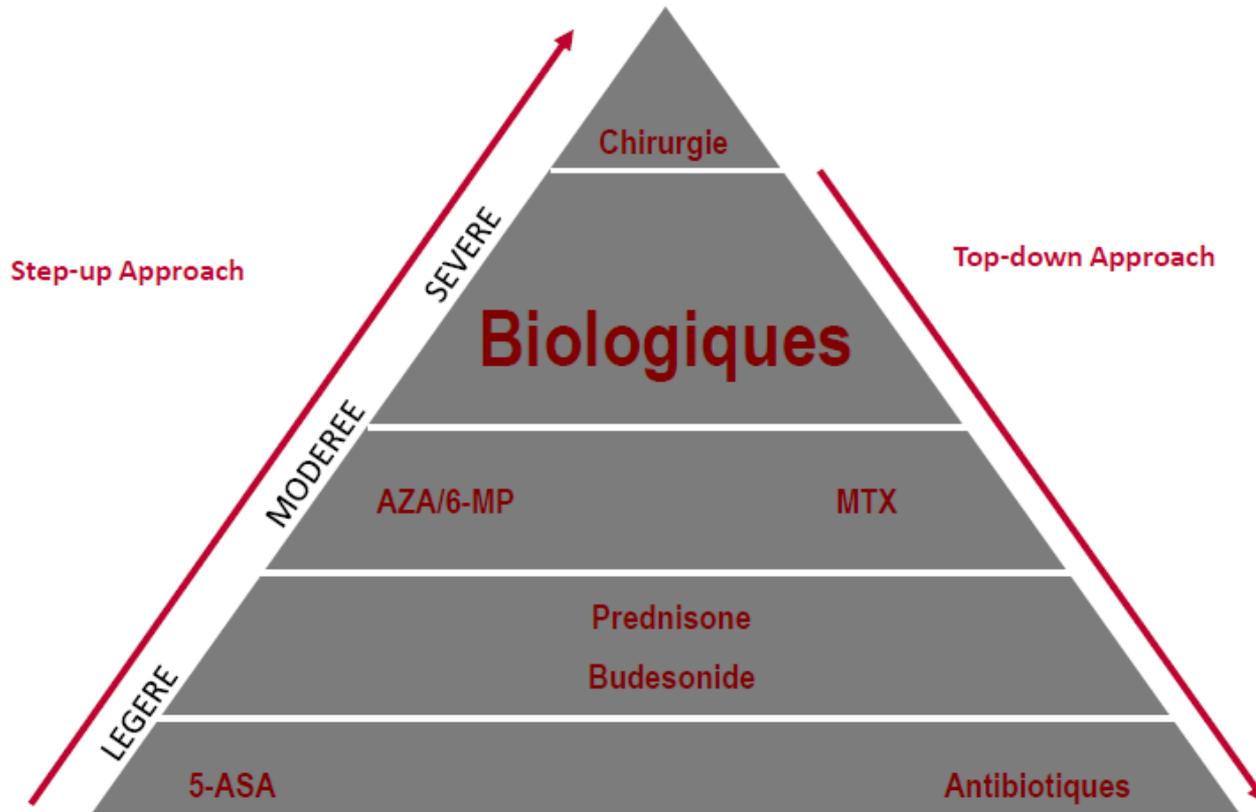
Endoscopic and transmural assessment

7. **Endoscopic healing is a long-term target.** Consider changing treatment if this target has not been achieved.
8. **Assessment of endoscopic healing can be achieved by sigmoidoscopy or colonoscopy. When not feasible, alternatives in CD can be capsule endoscopy or balloon enteroscopy.**
9. Endoscopic healing should be measured by:
 - a) CD: SES-CD
<3 points or absence of ulcerations (e.g. SES-CD ulceration subscores = 0)
 - b) UC: Mayo endoscopic subscore = 0 points, or UCEIS \leq 1 points
10. Histologic remission is not a treatment-target in either CD or UC. Nonetheless, in UC it could be used as an adjunct to endoscopic remission to represent a deeper level of healing.
11. Transmural healing (assessed by CTE, MRE, or bowel ultrasound) is not a treatment-target in either CD or UC. Nonetheless, in CD it should be used as an adjunct to endoscopic remission to represent a deeper level of healing.

- La cicatrisation muqueuse en MICI est associée
 - À moins d'hospitalisations (HR 3.6, 1.6-8.5)¹
 - À moins de rechutes à un an (40 % vs 18 %)²
 - À moins de chirurgies⁴
 - À une meilleure qualité de vie⁵

1. Turner *et al. Gastroenterology*. 2021; 2. Frolies *et al. Gastroenterology*. 2007; Wright *et al. Am J Dig Dis*. 1966; 3. Rutgeerts *et al. N Eng J Med* 2005; Ardizzone *et al. Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 4. Schnitzler *et al. Inflamm Bowel Dis*, Volume 15, Number 9, September 2009; 5. Casellas F, *et al. Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012.

Stratégies thérapeutiques dans les MICI



«biologique» : c'est quoi?

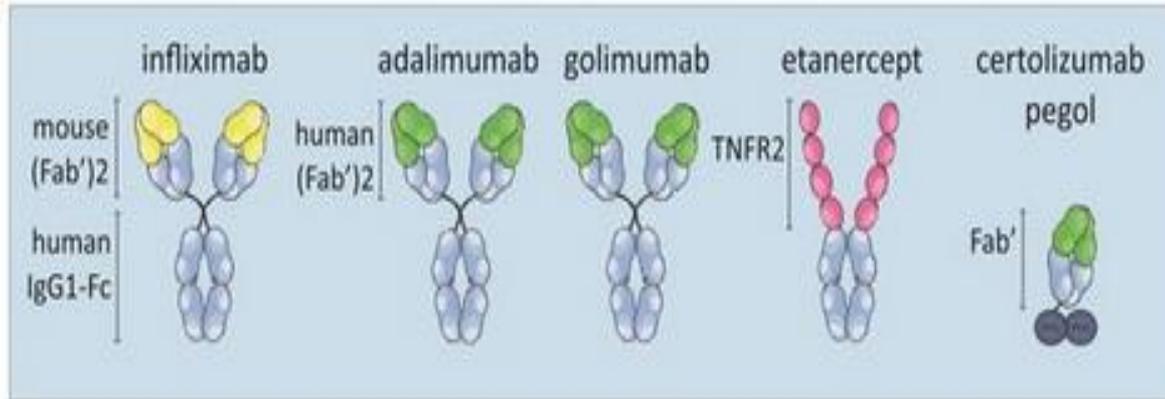
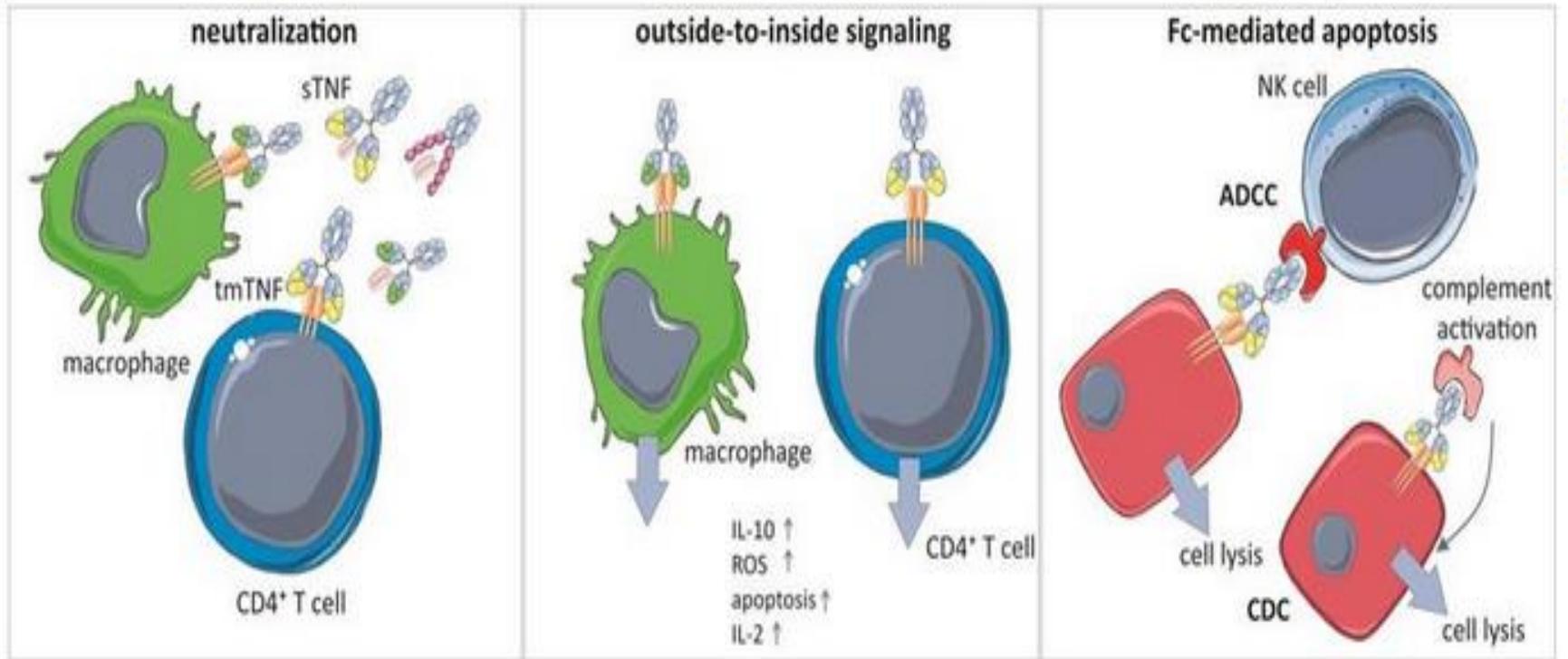
- Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique.
- Une substance biologique est une substance produite par, ou extraite d'une source biologique.

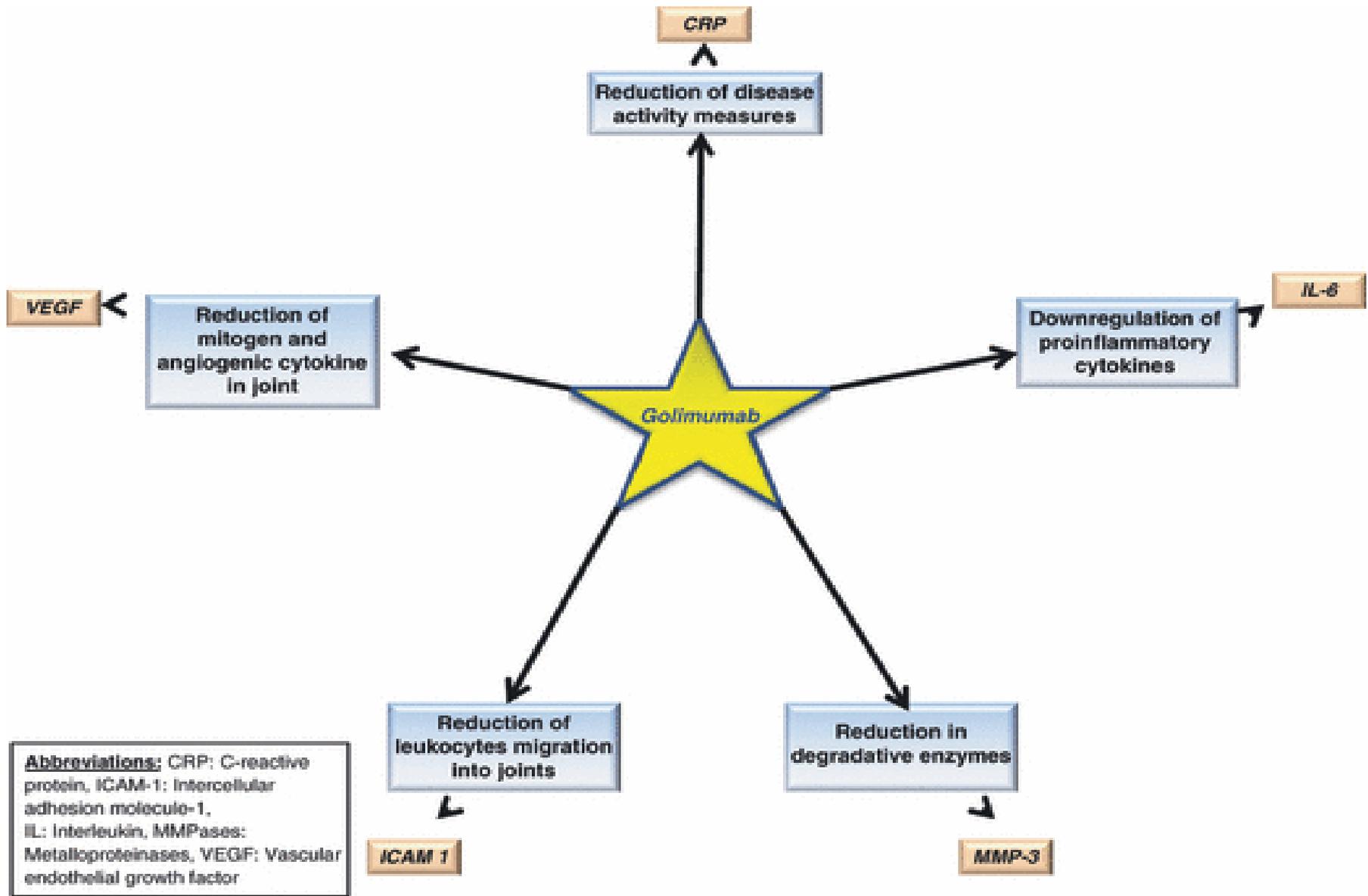
Les traitements Biologiques actuels

- Les anti-TNF α
- Les anti-intégrines
- Les anti-IL 12/IL 23
- Les anti-JAK

Les anti-TNF α

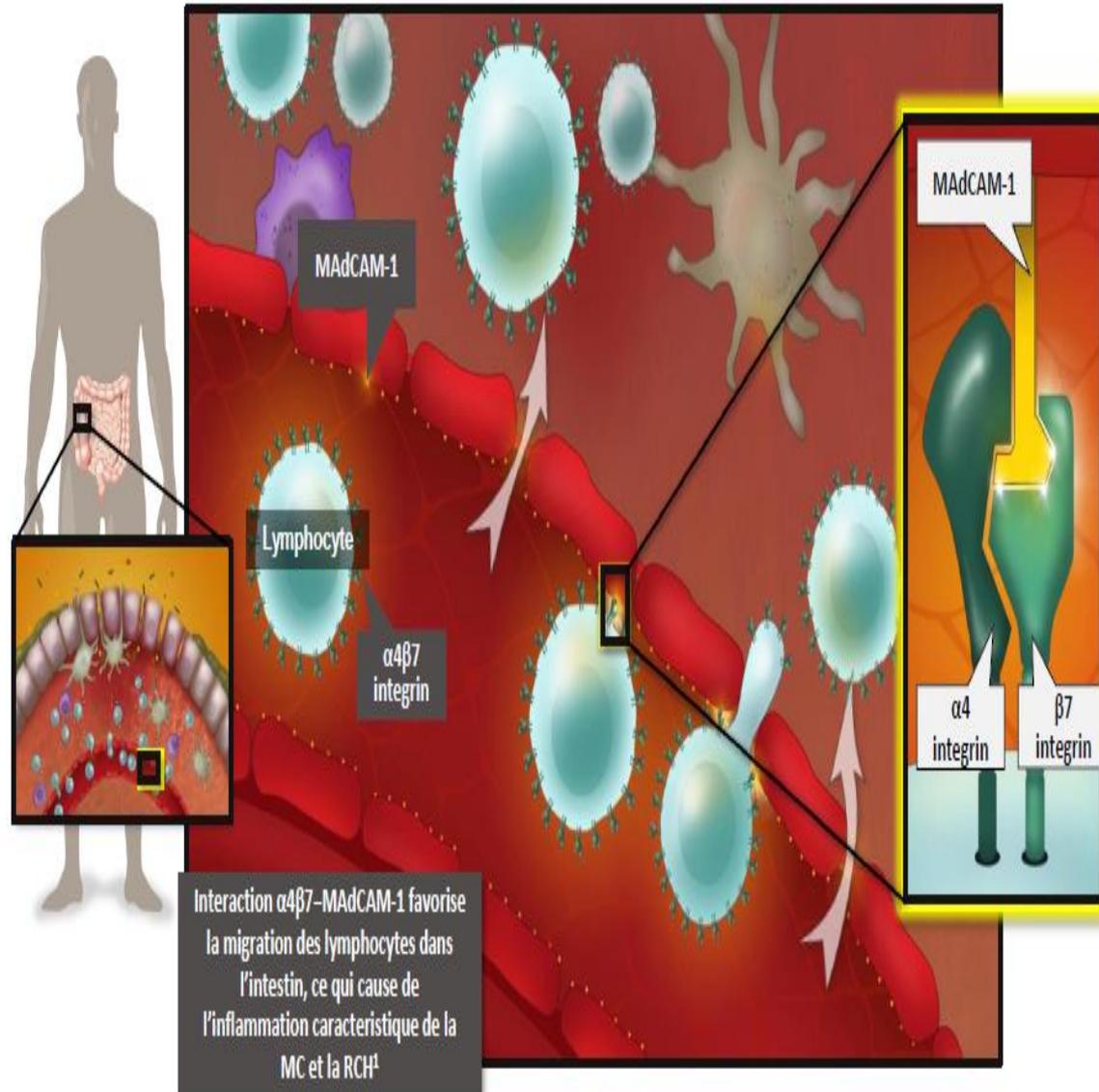
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab

A**B**



Les anti-intégrines

- Vedolizumab
- Le vedolizumab est sélectif de l'intestin et se fixe spécifiquement sur les intégrines $\alpha 4\beta 7$.



MAdCAM-1=mucosal addressin cell adhesion molecule-1

Les anti-IL 12/IL 23

- Ustekinumab

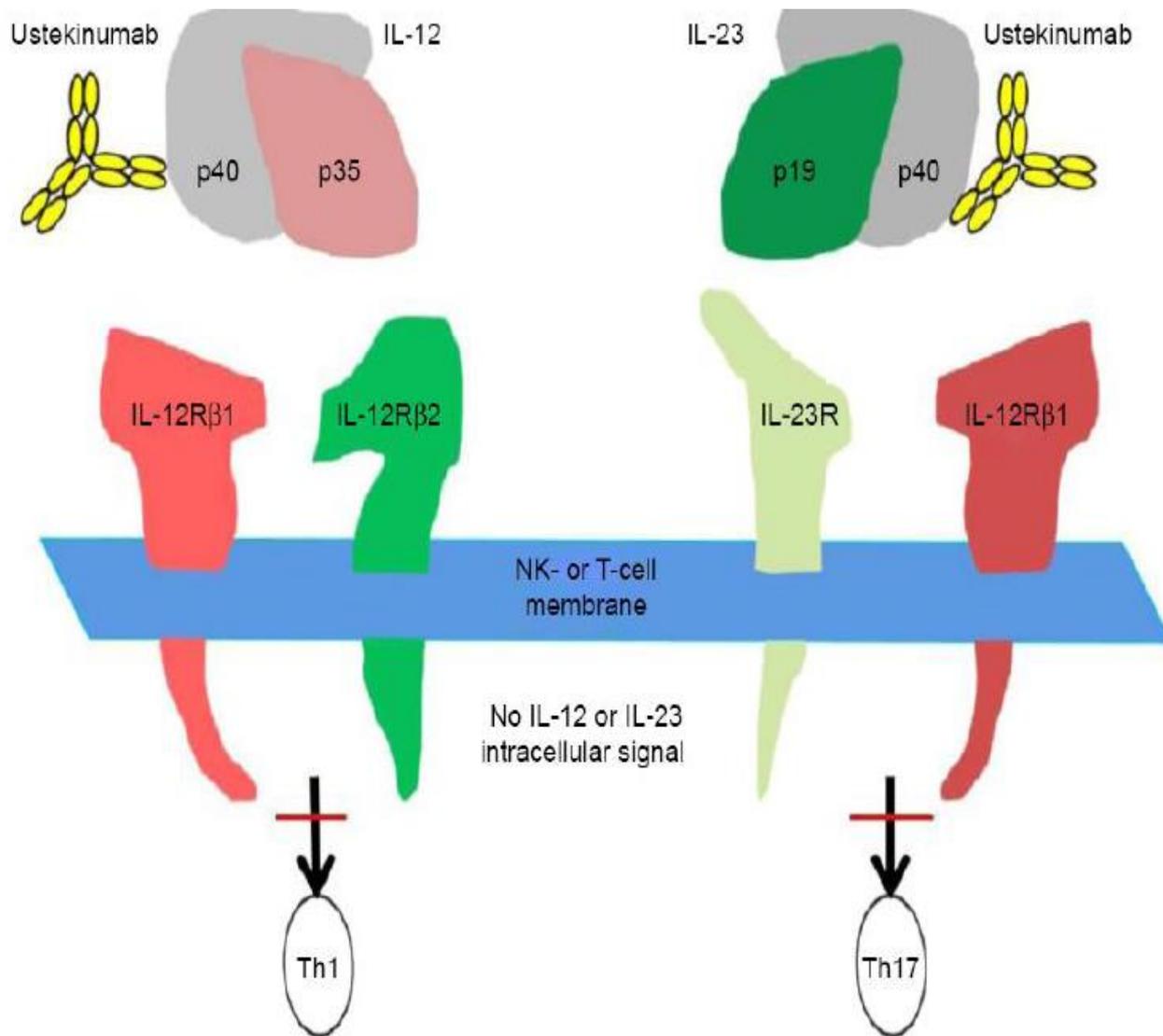


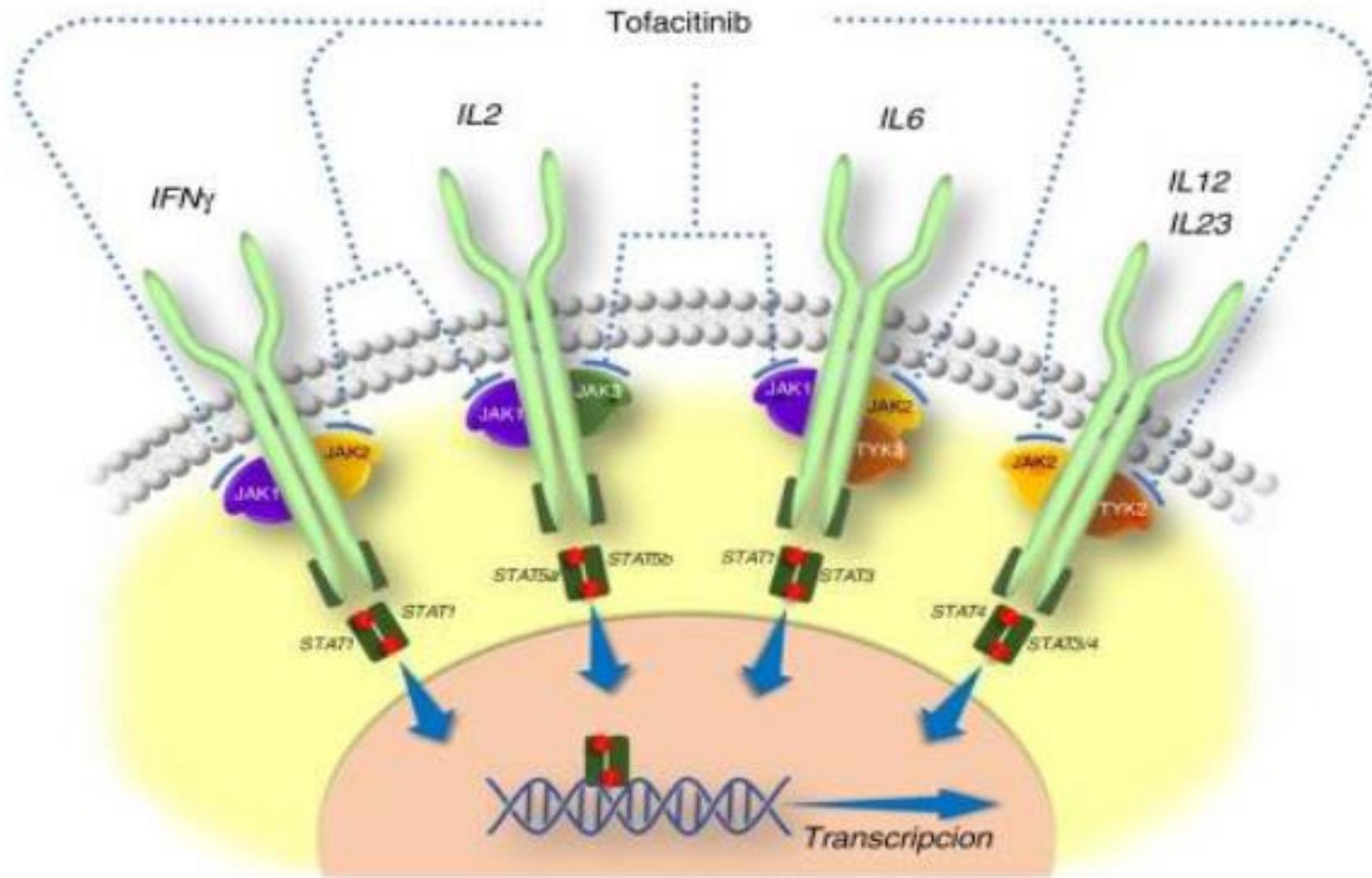
Figure 1 Ustekinumab binds to the p40 subunit of IL-12 and IL-23, preventing binding with the NK- or T-cell surface IL-12Rβ1, and inhibiting IL-12 signaling and further activation of Th1 subset of T cells as well as IL-23 signaling and further activation of Th17 subset of T cells.

Note: Image not drawn to scale; Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Biotechnol*. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. 2011;29(7):615–624. Copyright (2011).²⁴

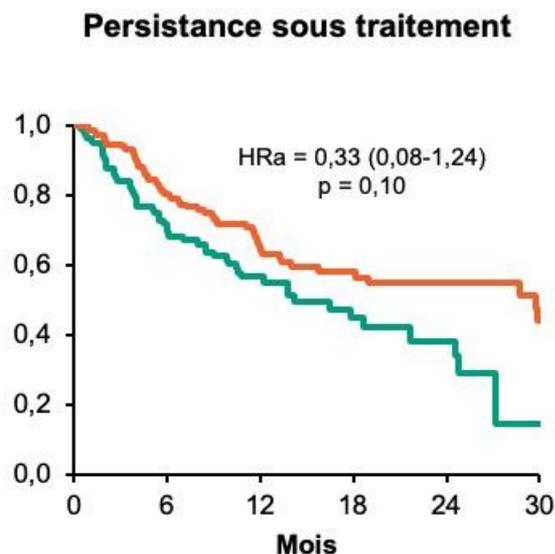
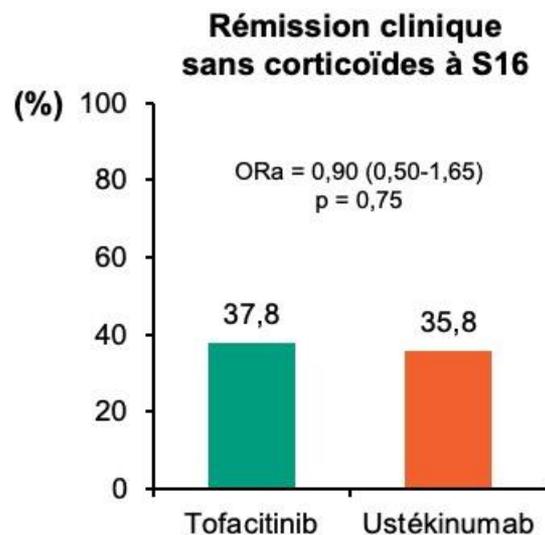
Abbreviations: IL, interleukin; IL-12Rβ1, IL-12 receptor β1; NK, natural killer.

Les anti-JAK

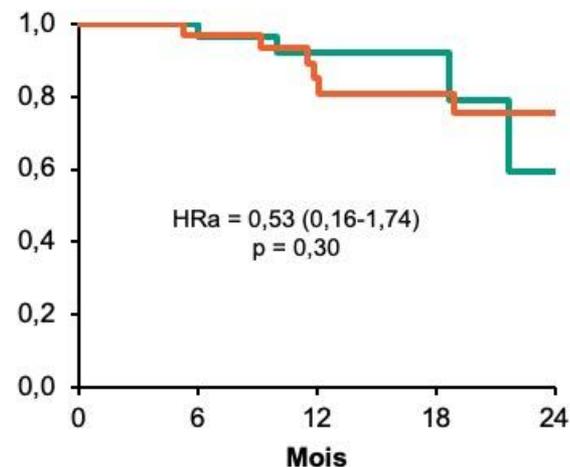
- Tofacitinib :
- Anti-JAK non sélectif (JAK 1,2,3 et TYK2)



- Registre multicentrique et rétrospectif français ayant comparé le Tofa à l'UST dans la RCH modérée à sévère chez les patients en échec d'anti-TNF
- Ajustement selon un score de propension
- 289 patients évalués (dont 124 sous Tofa). Optimisation du traitement :
 - Tofa : 41,5 % des patients restant à la dose 10 mg × 2/j de S8 à S16
 - UST : 90 mg s.c. dès S4 chez 13,9 % des patients et à S12 chez 53,2 % des patients
- Résultats :

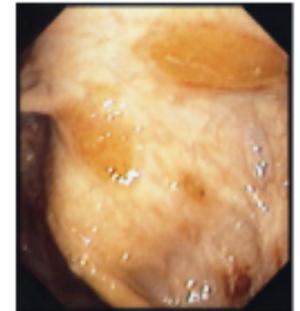
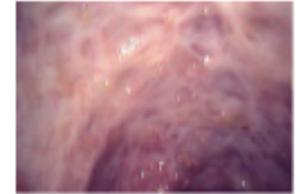
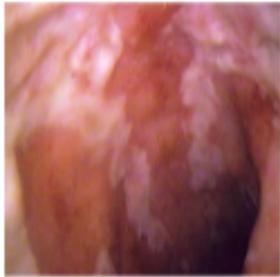


Perte de réponse secondaire au cours du temps (parmi les patients en rémission clinique à S16)



Le CDEIS

(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)

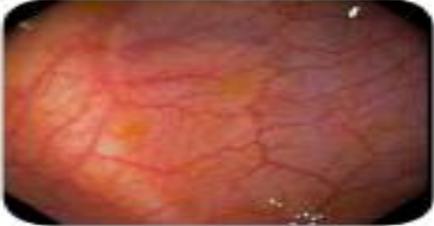
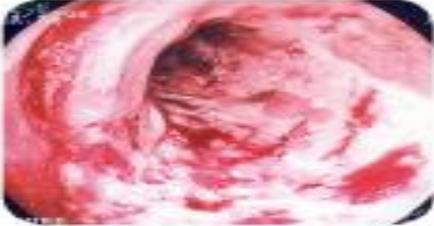


	Deep ulcerations 12 points	Superficial ulcerations 6 points	Surface of ulcerations (0-10 cm)	Surface of lesions (0-10 cm)
Ileum	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Right colon	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Transverse	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Left colon	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Rectum	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10

TOTAL (sum of all cases)	N	5
TOTAL/number of explored segments	N/1-5	130
+ 3 if ulcerated stenosis	0-3	0
+ 3 if nonulcerated stenosis	0-3	0
CDEIS	0 to 40	26

Sous-Score endoscopique Mayo

CME = sous-score
endoscopique ≤ 1

<p>0. Normal ou RCH inactive</p>	
<p>1. Anomalie minimale ou légère (érythème, réduction du réseau vasculaire, légère friabilité)</p>	
<p>2. Anomalie modérée : (érythème marqué, absence de réseau vasculaire, friabilité, érosions)</p>	
<p>3. Anomalie sévère (saignement spontané, ulcérations)</p>	

Score UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

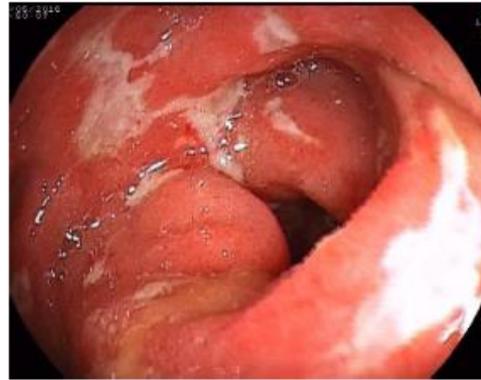
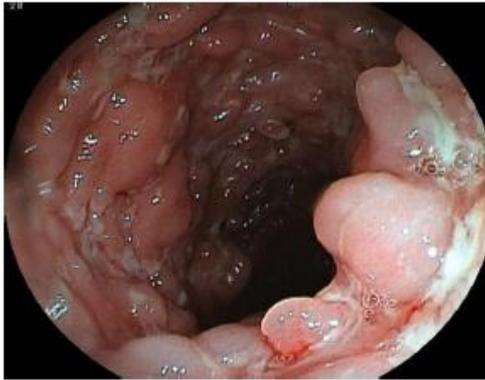
Sous-Score endoscopique Mayo
Le plus utilisé
mais le nouveau score UCEIS est le seul score
validé

Score endoscopique pronostique de récurrence après résection iléo colique : Rutgeerts'

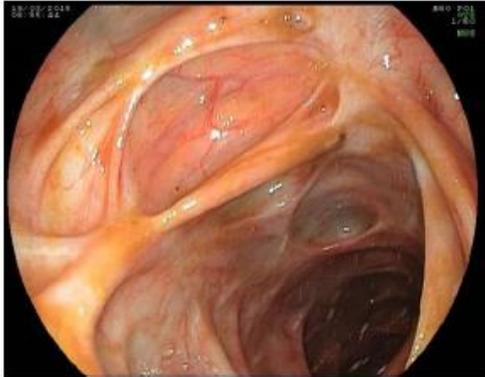
Stade i,0	Absence de lésions	
Stade i,1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)	
Stade i,2	Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1 cm de long)	
Stade i,3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire	
Stade i,4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose	

Ajustement de la prise en charge

T0



6M



Poursuite



Changement



Optimisation

conclusion

- La cicatrisation muqueuse est devenue la cible thérapeutique à atteindre car elle prévient la destruction intestinale et les complications au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- La cicatrisation muqueuse endoscopique est actuellement définie par l'absence d'ulcération(s) dans la maladie de Crohn et un sous-score endoscopique de Mayo à 0 ou à 1 dans la RCH.

Merci de votre attention