

CALMer la maladie de Crohn

Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicenter, randomised, controlled phase 3 trial

Xavier Treton

Hôpital Beaujon,
Service de gastroentérologie,
MICI et assistance nutritive,
92110 Clichy cedex, France

e-mail : <xavier.treton@aphp.fr>

Référence

Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017 Oct 30;pii: S0140-6736(17)32641-7.

Introduction

Il était usuel, jusqu'à peu, de considérer que la maladie de Crohn (MC) avait une évolution généralement cyclique, par poussées symptomatiques. L'objectif thérapeutique que constituait un bon contrôle des symptômes était considéré comme suffisant. Plus récemment, la compréhension du caractère progressif de la maladie, vers la constitution de lésions pariétales pas/ou peu réversibles, comme les sténoses, les fistules, ou la perte de l'intégrité tissulaire, même dans les périodes pauci-symptomatiques, a fait changer l'objectif thérapeutique. Le consensus STRIDE (pour « *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases* ») établi en 2015 par le groupe international d'experts de l'IOIBD (*International Organisation for the study of Inflammatory Bowel Diseases*) a donc défini l'objectif thérapeutique actuel pour la MC comme l'obtention d'une rémission clinique et également d'une cicatrisation muqueuse endoscopique (même si la définition de cette dernière n'est pas consensuelle). Les experts avaient considéré que l'utilisation des biomarqueurs de l'inflammation, tels que la Protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale, pouvaient être des outils pour adapter le traitement, et atteindre l'objectif thérapeutique. Jusqu'ici, il n'y avait que peu d'études interventionnelles, visant à démontrer qu'une stratégie thérapeutique adaptée aux biomarqueurs biologiques, pour

obtenir une rémission clinique et endoscopique, était supérieure à l'adaptation du traitement aux simples symptômes.

Patients et méthodes

CALM était une étude ouverte de phase III, randomisée, conduite dans 22 pays. 74 centres ont inclus des patients répondants aux critères suivants : patients adultes, ayant une MC luminale active, modérée à sévère, MC récente dont le diagnostic n'excède pas 6 ans d'ancienneté, avec des lésions endoscopiques significatives (score CDEIS > 6 dont au moins un segment porteur d'ulcérations responsable d'un score segmentaire > 6), et une CRP > 5 mg/L et/ou une calprotectine > 250 µg/g. Les patients pouvaient être traités par corticoïdes, mais devaient être naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF, ou de biothérapies. Les patients avec des sténoses (franchissables endoscopiquement ou non), ou des fistules productives étaient exclus.

Tous les patients inclus recevaient une corticothérapie (40 mg/jour) avec une décroissance standardisée, puis ils étaient randomisés (ratio 1:1) avec une stratification sur l'ancienneté de la maladie (plus ou moins de 2 ans), le poids (plus ou moins de 70 kg) et le tabagisme actif, en deux bras. Un bras « symptômes » dans lequel le traitement était adapté aux symptômes et un bras « suivi serré », dans lequel le traitement était adapté aux symptômes et aux biomarqueurs

Pour citer cet article : Treton X. CALMer la maladie de Crohn. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 98-102. doi : 10.1684/hpg.2017.1554

de l'inflammation. Dans chacun des deux bras, l'évaluation était réalisée aux semaines 11, 23 et 35, selon des critères différents.

Dans le bras « symptômes », les critères d'échec thérapeutique, conduisant à l'escalade du traitement, étaient définis par une diminution du score CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) inférieure à 100 points, ou un score CDAI restant supérieur à 200, ou le recours à une corticothérapie. Dans le bras « suivi serré », les critères d'échec thérapeutique, conduisant à l'escalade du traitement, étaient définis par la présence d'au moins un des signes suivants : CDAI \geq 150, CRP \geq 5 mg/L, calprotectine \geq 250 μ g/g ou le recours aux corticoïdes. Dans chaque bras, l'escalade thérapeutique suivant la corticothérapie initiale, lorsqu'elle était nécessaire selon les critères sus-définis, était réalisée comme montré en *figure 1*. L'adalimumab était l'anti-TNF utilisé et modulé dans cette étude, financée par le laboratoire Abbvie. Si les patients n'avaient pas de critères d'échec, le traitement était maintenu. Aux semaines 24 et 36, le traitement des patients répondeurs quel que soit leur bras était rétrogradé (désescalade). Les dosages de calprotectine et de la CRP étaient centralisés, et leurs résultats inconnus des investigateurs. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une cicatrisation endoscopique à la semaine 48 (score CDEIS $<$ 4 et aucune ulcération profonde). D'autres critères secondaires classiques étaient également analysés. L'effectif estimé était de 120 patients par bras,

pour espérer démontrer une différence de cicatrisation complète à 48 semaines (44 % estimés dans le bras « suivi serré » contre 23,5 % dans le bras « symptômes »).

Résultats

L'étude s'est déroulée entre 2011 et 2016, et a permis de randomiser 122 patients dans chacun des bras. Les caractéristiques principales de la population sont indiquées dans le *tableau 1*. Le critère de jugement principal (cicatrisation endoscopique à la 48^e semaine) était atteint pour 46 % des patients du bras « suivi serré », et pour 30 % des patients du bras « symptômes », avec une différence significative ($p = 0,01$) (*figure 2*).

“ Les patients dont le traitement a été adapté selon les symptômes et les biomarqueurs de l'inflammation, ont plus fréquemment atteint l'objectif thérapeutique défini ”

Une proportion plus importante de patients du groupe « suivi serré » avaient également atteint les objectifs secondaires de l'étude, comme la rémission biologique ($p = 0,006$), la rémission profonde ($p = 0,014$, CDAI $<$ 150, CDEIS $<$ 4, absence de fistule active et pas de corticoïdes depuis plus de 8 semaines) et la réponse

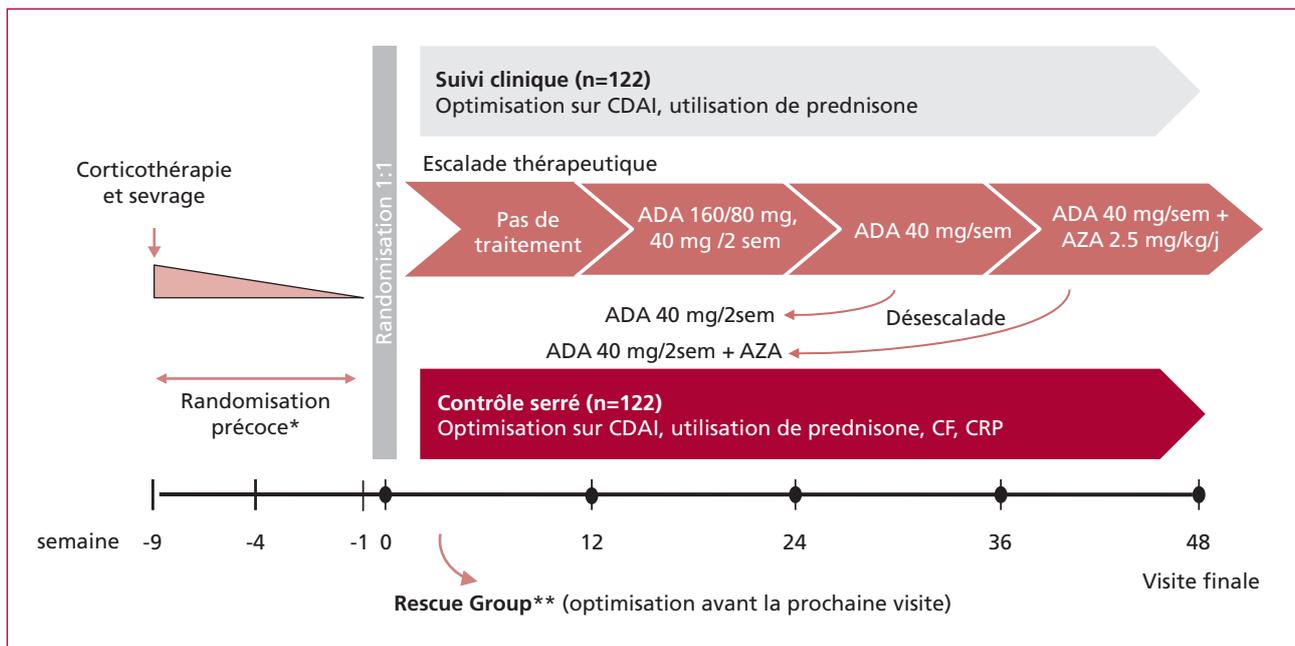


Figure 1. Algorithme d'adaptation du traitement aux semaines 12, 24 et 36. *CDAI $>$ 220 et un des items suivant : corticothérapie $>$ 4 semaines et sevrage jugé nécessaire par l'investigateur, intolérance/contre-indication à la corticothérapie, intérêt du patient jugé par l'investigateur. **CDAI $>$ 300 à 2 visites consécutives espacées de 7 jours ou à la discrétion de l'investigateur (CRP/CF élevées, ulcération prise en considération) ; passage au groupe T to T. D'après Colombel JF *et al.* Lancet 2017.

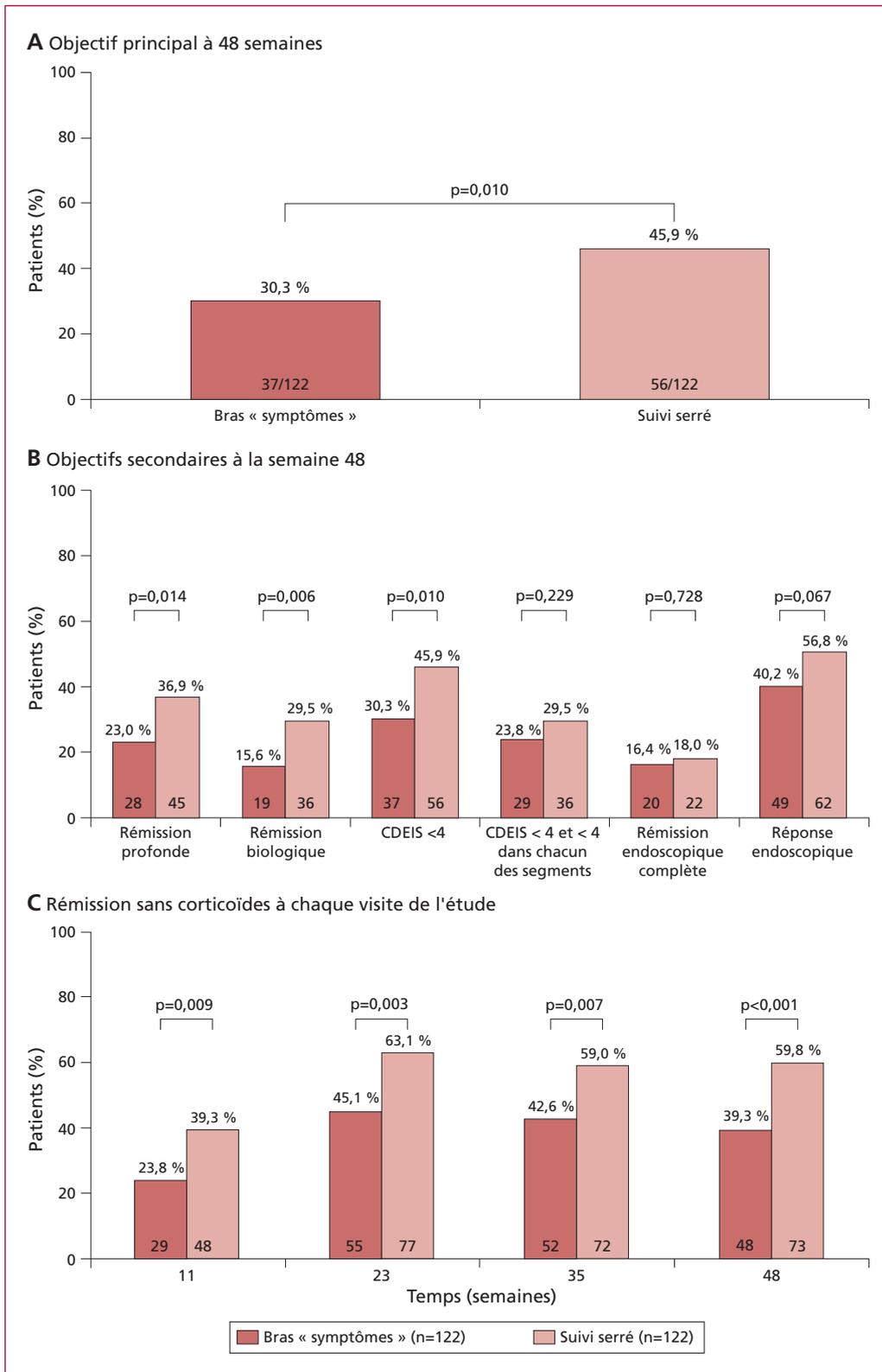


Figure 2. Principaux résultats. A) Critère de jugement principal (rémission clinique et endoscopique à la semaine 48) dans les deux bras de l'étude. B) C) Critères de jugements secondaires.

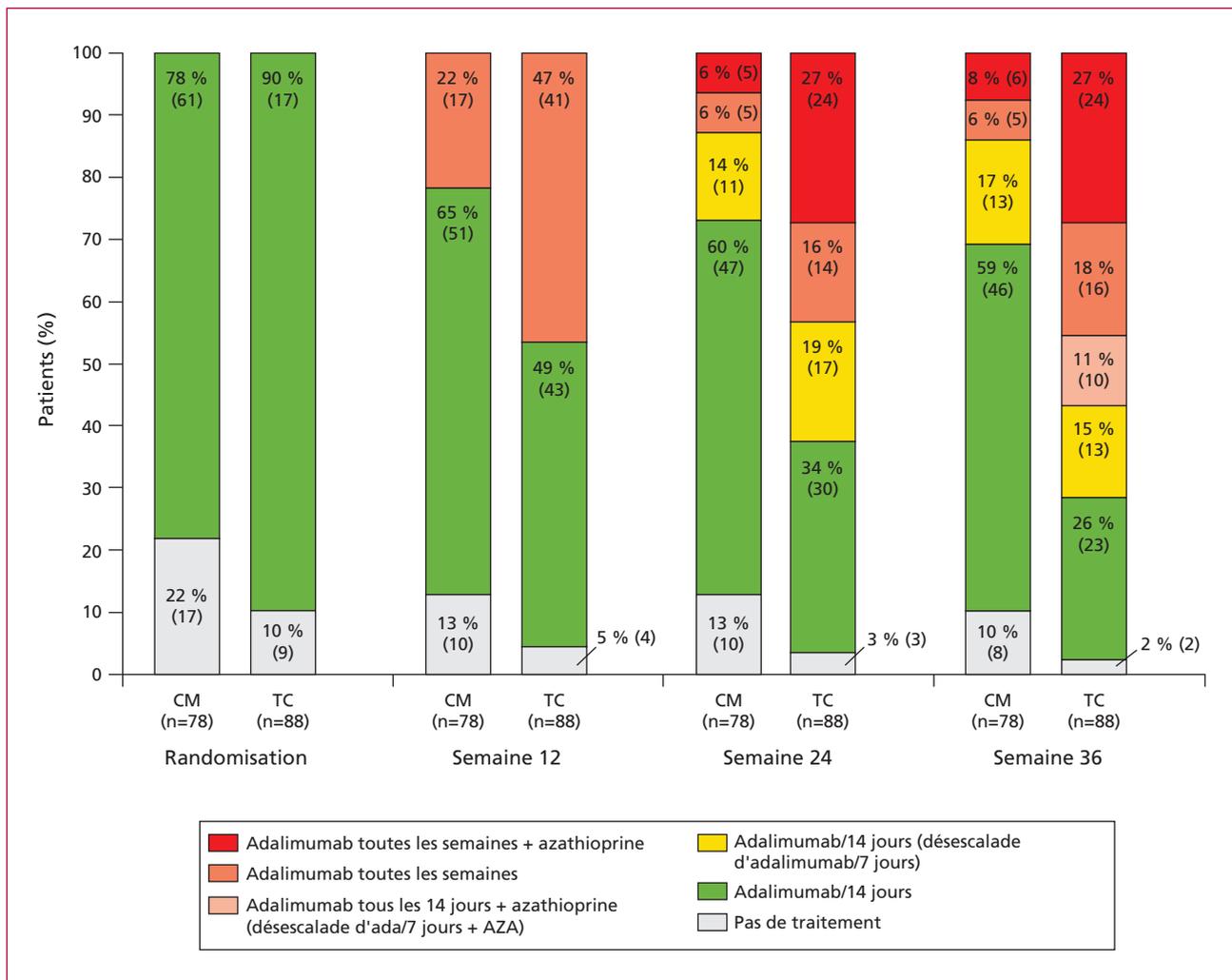


Figure 3. Proportion de patients aux semaines 0, 12, 24 et 36 traités selon les différentes options et adaptations du protocole. CM : bras « symptômes », TC : bras « suivi serré ».

endoscopique (p = 0,067). À chacune des visites d'évaluation, la proportion de patients en rémission sans corticoïdes, était significativement supérieure dans le bras « suivi serré ». Dans le bras « suivi serré » le traitement par adalimumab avait été optimisé plus rapidement (47 % contre 22 % dans le bras « symptômes » à la semaine 12), et le recours aux thiopurines plus élevé (27 % contre 8 % à la 36^e semaine) (figure 3), mais la proportion de patients chez qui une désescalade était réalisée, était également supérieure dans ce bras de traitement.

“ Les patients dont le traitement a été adapté grâce aux biomarqueurs inflammatoires avaient une optimisation plus rapide, mais aussi une désescalade plus fréquente ”

La proportion d'effets secondaires, et notamment d'événements infectieux, était similaire dans les deux stratégies de traitement.

Commentaires

CALM est une étude stratégique importante, qui démontre clairement que l'adaptation du traitement, grâce aux biomarqueurs non invasifs de l'inflammation que sont la CRP et la calprotectine, permet d'atteindre l'objectif thérapeutique actuel de la MC de manière plus efficace qu'une adaptation aux seuls symptômes. Il est important d'analyser cette étude en rappelant les éléments suivants : premièrement, la population de l'étude est faite de patients dont le diagnostic de la maladie de Crohn est très récent

(la plus « jeune » d'un essai randomisé jusqu'ici publiée), et il s'agit de patients naïfs pour les traitements majeurs et non compliqués. Il est clairement établi que les anti-TNF et les biothérapies en général, sont plus efficaces chez les patients naïfs, et dans des formes récentes de MC. Il faudra donc des éléments supplémentaires pour juger si ce type de pilotage des traitements, est également licite pour des formes plus tardives, ou déjà compliquées de la maladie. Deuxièmement, les limites de cette étude sont majoritairement liées à son caractère ouvert, et au fait que les endoscopies étaient réalisées par les investigateurs dans chaque centre, sans relecture centralisée indépendante. Ceci ne serait certainement pas accepté dans une étude de phase III testant un nouveau médicament. Troisièmement, le seuil de calprotectine de 250 µg/g choisi comme limite pour déclencher une escalade de dose, pourrait être discuté et peut être revu à la baisse. Rappelons qu'en France, le dosage de la calprotectine fécale n'est pas encore remboursé par l'assurance-maladie, et qu'un algorithme de traitement basé sur ce dosage, n'est pas encore réaliste, même si sa prise en charge sera peut-être prochainement acceptée. Enfin, on peut s'interroger sur les modalités d'optimisations du traitement choisies dans l'algorithme de l'étude CALM. En effet, plusieurs études concordent pour penser que l'adjonction de l'azathioprine à l'adalimumab à long terme n'est pas supérieure à la monothérapie par adalimumab. De plus, dans cette situation, l'apport éventuel des dosages des taux résiduels et des anticorps anti-adalimumab, pourrait être discuté. Rappelons que le schéma de l'étude CALM a été établi il y a plusieurs années, avant que ces données soient disponibles. Malgré ces limites mineures, CALM est une

Tableau 1. Caractéristiques principales des patients de l'étude CALM.

	Bras « Symptômes » n = 122	Bras « Suivi serré » n = 122
Ancienneté moyenne (an)	0,9	1,0
CDAI moyen (SD)	267,7 (58)	273,3 (59)
CDEIS moyen (SD)	14,3 (7)	13,4(6)
Calprotectine > 250 µg/g	86 %	80 %
CRP moyenne mg/L (SD)	27 (30,6)	26,4 (32,3)

CDAI : Crohn Disease Activity Index, CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, SD : Standard Deviation

étude importante, dont il faudra analyser le suivi à long terme. Cependant, plusieurs résultats secondaires de cette étude ont fait l'objet de plusieurs communications au dernier congrès européen (UEGW, Barcelone, octobre 2017). Ainsi, la stratégie de « suivi serré », avec adaptation du traitement par la calprotectine et la CRP, permettait de réduire significativement, malgré le court suivi disponible, les rechutes, les hospitalisations, et était coût-efficace.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : interventions ponctuelles pour les laboratoires MSD et Abbvie. ■