

Gastroinfo

Newsletter #02 /// Mars 2022



Aller bien plutôt qu'aller mieux: c'est-ce que nous devons obtenir pour nos patients

Liens d'intérêts: Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Gilead, Janssen, MSD, Takeda, Theradiag



**Pr Xavier
ROBLIN**

Gastro-entérologie
et Hépatologie
maladies inflammatoires
CHU Saint-Étienne

xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

Auparavant, obtenir que nos patients MICI puissent «aller mieux» était déjà un objectif suffisant dans notre prise en charge. C'était d'ailleurs pourquoi nous nous aidions de cures de corticothérapie si besoin. Ce point était lié à un arsenal thérapeutique limité et à des stratégies d'optimisation très lentes. L'arrivée des premières biothérapies a permis de mettre en place la stratégie du T2T (*treat-to-target*). Le graal était la soi-disant cicatrisation muqueuse. Les nouvelles recommandations STRIDE2¹ ont permis de mieux définir nos cibles: un patient qui «va bien» avec une qualité de vie normale et une rémission endoscopique claire. Ainsi, la rémission clinique est basée sur les fameux PRO2 (patients reported outcomes) définis par le nombre de selles dans les deux types de MICI, la présence de sang dans les selles pour la rectocolite hémorragique (RCH) et les douleurs abdominales pour la maladie de Crohn (MC). Les critères subjectifs sont maintenant exclus de ces définitions et les PRO2 doivent être parfaits. Sur le plan endoscopique, même le «presque bien» ne suffit plus. Un score Mayo endoscopique doit être à 0 pour la RCH et le score SESCD doit être inférieur à 3 pour la MC. Enfin, les PRO1 prenant en compte la qualité de vie (qui doit être restaurée) et le handicap fonctionnel (qui devra avoir disparu) sont une de nos cibles sur le moyen terme. L'arrivée de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur le T2T et les biomarqueurs comme la calprotectine fécale, nous permettra d'obtenir ce fameux «aller bien» souhaité.

La question pour le futur sera de savoir si ces objectifs nous permettent de changer l'histoire de la maladie en diminuant, notamment sur le long cours, le recours à l'hospitalisation ou à la chirurgie et le risque de cancer². Des résultats venant d'une méta-analyse récente nous montrent que nous sommes dans la bonne voie. Les auteurs³ ont inclus 26 études de population dans cette méta-analyse et ont ainsi calculé les taux de recours à un premier geste chirurgical à 1, 5 et 10 ans, tant dans la MC que la RCH, avant et après les années 2000. Le tableau résume clairement la diminution du recours à un premier geste chirurgical dans les MICI après 2000. Ces résultats sont impressionnants et rassurants sur l'intérêt de nos prises en charge. Le «mieux» est sans doute multifactoriel: meilleure prise en charge de forme précoce, meilleure stratégie de dépistage du cancer, utilisation

Sommaire

Quelle différence entre une maladie de Crohn iléale et une maladie de Crohn colique?

D^r Pauline Rivière (Bordeaux)

2

Qualité de vie et handicap: nos nouvelles cibles indispensables à rechercher chez nos patients

D^r Catherine Le Berre (Nantes)

3

Acceptabilité des traitements par les patients

D^r Anthony Buisson (Clermont)

5

De nouvelles associations de pathologies avec les MICI: les connaître pour les rechercher

D^r Mathurin Flamant (Nantes)

7

Directeur de la publication: Gilles Cahn.

Coordinateur: Pr Xavier Roblin.

Ont participé à ce numéro:

D^r Pauline Rivière (Bordeaux),

D^r Catherine Le Berre (Nantes),

D^r Anthony Buisson (Clermont-Ferrand),

D^r Mathurin Flamant (Nantes).

Chef de projet: Valérie Toulgoat.

Graphiste: Stéphane Bouchard.

Directrice de clientèle: Noëlle Croizat.

Impression: Corlet.

Édité par: John Libbey Eurotext.

Siret: 328195904 00045.

Le contenu de la Newsletter est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

RECOURS CHIRURGICAL AVANT 2000	RISQUE À 1 AN	RISQUE À 5 ANS	RISQUE À 10 ANS
RCH	4,8 %	9,5 %	15,2 %
MC	23,6 %	35,7 %	46,5 %
RECOURS CHIRURGICAL APRES 2000	RISQUE À 1 AN	RISQUE À 5 ANS	RISQUE À 10 ANS
RCH	2,8 %	7,0 %	9,6 %
MC	12,3%	18,0%	26,2%

des biothérapies, stratégie du T2T. Cette étude ne peut cependant analyser l'impact de chacun sur ces améliorations très significatives. De plus, ce travail ne rapporte pas les types de chirurgies: urgentes

ou programmées. Des études de cohorte montrent que les chirurgies d'urgence sont significativement plus basses actuellement. Enfin, les auteurs n'ont pu calculer les taux de risque de seconde chirurgie après les années 2000 par manque de données. Si la science est bien là pour améliorer notre prise en charge, si nos recommandations remettent au centre de nos préoccupations nos patients avec l'objectif qu'ils aillent bien, il serait urgent que notre système de santé nous aide en nous permettant d'avoir entre autres un remboursement de la calprotectine fécale, cible pourtant nécessaire et outil de surveillance majeur pour nos MICI. En tout cas, «aller bien», c'est mieux qu'«aller mieux». •

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD). Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570-1583.
 2. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. SPIRIT-IOIBD study group Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1452-1460.
 3. Tsai L, Ma C, Dulai PS, et al. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clinical Gastro Hepatol*. 2021;19:2031-2045.



Dr Pauline RIVIÈRE

Gastro-entérologie et nutrition
 CHU de Bordeaux-Magellan, Pessac

pauline.riviere@chu-bordeaux.fr

Quelle différence entre une maladie de Crohn iléale et une maladie de Crohn colique ?

Liens d'intérêts : Abbvie, Amgen, Janssen

La maladie de Crohn (MC) se définit comme une atteinte inflammatoire pouvant toucher tous les segments du tube digestif. En pratique, les études de cohorte ont montré que seuls l'iléon terminal et/ou le côlon étaient concernés chez la majorité des patients :

- atteinte iléale isolée dans 35 % des cas ;
- colique isolée dans 20 % des cas ;
- iléocolique dans 25 % des cas.

Dans le même temps, l'atteinte du tractus digestif haut ne concerne que 5 % d'entre eux¹. Il est important de noter que la localisation de l'atteinte inflammatoire observée au diagnostic se modifie rarement au cours de l'évolution de la maladie². Jusqu'à très récemment, les atteintes iléales ou coliques étaient envisagées de façon globale dans les recommandations de prise en charge et les essais cliniques. Néanmoins, les données épidémiologiques, génétiques et produites par les études translationnelles au cours des dix dernières années

ont permis de mettre en évidence des différences entre les localisations iléale et colique.

Sur le plan épidémiologique, la MC colique isolée concerne plus souvent des femmes et l'âge au diagnostic est plus élevé d'environ 10 ans que dans la MC iléale isolée³. Les complications à type de sténoses ou fistulisations sont plus fréquentes au cours des MC iléales (70 % versus 20 %), justifiant des taux de chirurgie à 10 ans du diagnostic plus élevés dans ce groupe (60 % versus 20 %)³. Les problématiques de récurrence post-opératoire se posent donc beaucoup plus fréquemment dans ce groupe de patients. L'atteinte colique isolée est, quant à elle, plus souvent associée à des manifestations extra-intestinales, notamment articulaires ou cutanées telles que le pyoderma gangrenosum ou à la cholangite sclérosante primitive³.

Concernant la réponse aux traitements, les analyses post-hoc des essais contrôlés randomisés ont montré que les lésions coliques cicatrisaient mieux que les lésions iléales, que ce soit avec des traite-



Ce qu'il faut retenir

- Dans les années à venir, les essais cliniques et les recommandations devraient distinguer les MC coliques des MC à prédominance iléale (iléales ou iléocoliques).
- Pour un patient donné, la localisation de l'atteinte inflammatoire se modifie rarement au cours de l'histoire de sa MC. L'atteinte colique isolée concerne 20 % des patients et l'atteinte iléale isolée ou iléocolique 60 %.
- Les déterminants génétiques et les mécanismes physiopathologiques de la MC colique isolée sont différents de ceux de la MC iléale et se rapprochent probablement de ceux de la rectocolite hémorragique.
- Les lésions inflammatoires iléales cicatrisent moins bien que les lésions coliques, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée.

	MALADIE DE CROHN ILÉALE	MALADIE DE CROHN COLIQUE
PRÉVALENCE	60 % des patients	20 % des patients
TAUX DE COMPLICATIONS (STÉNOSES, FISTULES)	70 % des patients	20 % des patients
MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES	Moins fréquentes	Très fréquentes
RÉPONSE AUX TRAITEMENTS	Moins bonne	Très bonne
DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES	Rôle de NOD2	Rôle des gènes du HLA

Tableau 1. Principales différences cliniques et génétiques entre la maladie de Crohn iléale ou iléocolique et la maladie de Crohn colique isolée.

ments ciblant le *Tumor Necrosis Factor* (anti-TNF)⁴, les inhibiteurs de Jak ou les anti-intégrines^{5,6}. Sur le plan génétique, environ 150 gènes de susceptibilité ont été identifiés dans la MC. Parmi les plus connus, NOD2 est particulièrement associé à la MC iléale alors que les variants pathogéniques des gènes du HLA sont plus fréquemment observés chez les patients atteints de MC colique et ceux porteurs d'une rectocolite hémorragique (RCH)³. En combinant tous les variants connus, une grande cohorte internationale a pu montrer que les déterminants polygéniques du risque de MC iléale ou colique étaient clairement distincts⁷. Les résultats des études translationnelles suggèrent que les mécanismes physiopathologiques de la MC iléale sont distincts de ceux de la MC colique,

ces derniers se rapprochant plus de ceux sous-tendant la RCH. La composition du microbiote iléal et colique est différente chez les patients atteints d'une MC et les anomalies observées par rapport aux sujets sains ne sont pas superposables en fonction de la localisation de la maladie. Par exemple, la déplétion en *Faecalibacterium prausnitzii* est surtout observée dans la MC iléale³. Une étude portant sur le contenu protéique des cellules épithéliales prélevées sur les berges des ulcères coliques ou iléaux a montré que les profils d'expression des deux localisations pathologiques étaient différents⁸. Ces données étayaient l'hypothèse selon laquelle la biologie de la MC iléale n'est pas superposable à celle de la MC colique, expliquant probablement les différences en termes d'épidémiologie, d'histoire naturelle et de réponse aux traitements (Tableau 1). Même si les différences physiopathologiques entre MC iléale et colique ne sont pas clairement identifiées pour le moment, une classification plus précise des phénotypes cliniques permettrait d'améliorer la prise en charge des patients atteints de MC en proposant des décisions thérapeutiques plus personnalisées. Une réflexion s'est donc engagée au sein de la communauté des gastro-entérologues étudiant les MICI afin de séparer les MC touchant préférentiellement l'iléon (iléales isolées ou iléocoliques) des MC coliques isolées. Cette dernière entité pourrait être plus proche conceptuellement de la RCH. Dans cet esprit, des essais cliniques ayant débuté récemment ciblent l'un ou l'autre des phénotypes. Ainsi, un essai de phase 2 évaluant l'efficacité d'un inhibiteur de Jak récemment terminé n'a inclus que des patients présentant une MC iléale isolée⁹.

1. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20:36-46.
 2. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001;49:777-782.
 3. Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18:544-558.

4. Rivière P, D'Haens G, Peyrin-Biroulet L, et al. Location but Not Severity of Endoscopic Lesions Influences Endoscopic Remission Rates in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of TAILORIX. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116:134-141.
 5. Reinisch W, D'Haens G, De Hertogh G, et al. P046 Histologic Measures Of Mucosal Healing Correlate With Endoscopic Measures Of Disease Activity At

Baseline And Following Induction Therapy With The Janus Kinase 1 Inhibitor Filgotinib In Active Crohn's Disease: Results From Fitzroy Study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018;24:S16-S17.
 6. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157:1007-1018.e7.
 7. Cleyen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis

phenotypes: a genetic association study. *Lancet.* 2016;387:156-167.
 8. Pierre N, Salée C, Massot C, et al. Proteomic Highlights Common and Distinct Pathophysiological Processes Associated with Ileal and Colonic Ulcers in Crohn's Disease. *J. Crohns Colitis.* 2020;14:205-215.
 9. ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03046056.



Dr Catherine LE BERRE

Institut des maladies de l'appareil digestif
CHU de Nantes

catherine.leberre@chu-nantes.fr

Qualité de vie et handicap: nos nouvelles cibles indispensables à rechercher chez nos patients

Liens d'intérêts: Abbvie, Ferring, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, Sandoz, Takeda

LE CONSENSUS STRIDE-II

Les cibles thérapeutiques à atteindre dans les MICI ont beaucoup évolué sur les dix dernières années. En 2015, le consensus d'experts STRIDE plaçait la rémission clinique et endoscopique au centre de nos préoccupations. Depuis, l'avènement de nouvelles lignes thérapeutiques nous a permis de définir des cibles de plus en plus strictes, fixées dans le consensus STRIDE-II publié fin 2020¹. Ces recommandations confirment la rémission clinique et endoscopique comme étant des objectifs thérapeutiques impératifs à atteindre, incluant désormais la normalisation de la protéine C-réactive

(CRP) et de la calprotectine fécale. Pour la première fois, la qualité de vie (QdV) et le handicap y apparaissent comme des cibles thérapeutiques à part entière, dont l'absence d'amélioration peut à elle seule induire un changement de traitement.

IMPACT DES MICI SUR LE QUOTIDIEN DES PATIENTS

L'impact multidimensionnel de la maladie sur le quotidien des patients atteints de MICI est bien connu. Il peut être lié aux symptômes digestifs et aux manifestations extra-intestinales éventuellement associées, mais peut aussi persister malgré

Ce qu'il faut retenir

- Les MICI ont souvent un impact multidimensionnel psychologique, familial et socio-professionnel sur la vie des patients.
- La qualité de vie et le handicap sont désormais des cibles thérapeutiques à part entière, dont l'absence d'amélioration peut à elle seule induire un changement de traitement.
- En pratique le SIBDQ et l'IBD-Disk sont les scores les plus simples d'utilisation pour quantifier ces PRO1.
- Une prise de décision conjointe médecin/patient reste primordiale afin d'obtenir un équilibre qui convient aux deux parties, car la discordance est fréquente.

l'obtention d'une maladie quiescente. En effet, les complications de la maladie telles que les sténoses peuvent induire des symptômes invalidants même en l'absence de toute inflammation active. Les chirurgies s'accompagnent d'un risque de complications post-opératoires², et la peur d'une stomie constitue une des préoccupations majeures des patients atteints d'une MICI³. Les traitements immunomodulateurs ne sont pas dénués d'effets secondaires, et même en l'absence d'effets indésirables, les contraintes liées aux traitements sont parfois mal vécues, notamment la nécessité des vaccinations dont l'observance est souvent médiocre, principalement liée aux inquiétudes quant à leur innocuité⁴. Dans le cadre du suivi rapproché imposé par la stratégie «treat-to-target», la réalisation fréquente d'examens plus ou moins invasifs et d'acceptabilité souvent médiocre peut également s'ajouter au fardeau des patients⁵. Enfin, les hospitalisations constituent un autre facteur pouvant impacter la vie des malades.

LE CONCEPT DE PRO1

En raison de l'attention croissante portée au bien-être du patient, le concept de «patient-reported

outcomes» (PRO) a émergé et plusieurs outils spécifiques aux MICI ont été développés pour évaluer les 5 aspects inclus dans le concept de PRO1 (Tableau 1) – les PRO2 faisant référence aux symptômes digestifs de la maladie. Souvent confondus, le concept de qualité de vie (QdV) est une notion subjective liée au ressenti du patient vis-à-vis des limitations induites par sa maladie, tandis que le handicap est un terme générique regroupant de façon objective les déficiences, limitations d'activité et restrictions de participation liées à la maladie. Depuis déjà plusieurs années, les PRO1 font partie intégrante des critères de jugement dans les essais cliniques menés chez les patients atteints de MICI. L'étude LIR!C, un essai contrôlé randomisé qui comparait une stratégie chirurgicale à l'infliximab chez les patients atteints d'une maladie de Crohn iléale non compliquée, avait pour critère de jugement principal la QdV à un an. Les résultats publiés en 2017 démontraient que la chirurgie est une alternative raisonnable dans cette situation, soulignant l'importance désormais accordée à ces PRO1⁶. Depuis la publication des recommandations STRIDE-II, la restauration de la QdV et la régression du handicap sont donc à considérer comme

PRO MESURÉ	ÉCHELLES COURAMMENT UTILISÉES	NOMBRE D'ITEMS
QUALITÉ DE VIE	Échelles spécifiques IBDQ Short-IBDQ	36 10
	Échelles génériques SF-36 EuroQol	36 5
HANDICAP FONCTIONNEL	Échelles spécifiques IBDQ-Disability Index IBD-Disk	14 10
FATIGUE	Échelles génériques FACIT-F	13
ANXIÉTÉ/DÉPRESSION	Échelles génériques HADS (D et A)	14
PRODUCTIVITÉ AU TRAVAIL	Échelles génériques WPAI	6

Tableau 1. Échelles génériques et spécifiques utilisées pour la quantification des PRO1 chez les patients atteints de MICI.

des cibles thérapeutiques pouvant théoriquement à elles seules amener à modifier le traitement si ces objectifs ne sont pas atteints.

COMMENT ÉVALUER LA QDV ET LE HANDICAP ?

Les experts de STRIDE-II ont défini l'amélioration de la QdV comme une augmentation ≥ 16 points du score IBDQ-32, un auto-questionnaire de 32 items dont le score total varie de 32 à 224, ou une augmentation ≥ 9 points du SIBDQ, la version courte de l'IBDQ (10 items) dont le score total varie de 10 à 70. Une normalisation complète de la QdV a été définie par un IBDQ ≥ 210 points.

Pour ce qui est du handicap, c'est l'IBD-Disability Index (IBD-DI) qui a été retenu par les experts, un questionnaire de 14 items dont le score total varie de 0 à 100 %, avec un seuil < 20 définissant l'absence de handicap. Cependant, ce questionnaire est difficile à utiliser en pratique car il doit théoriquement être rempli en présence d'un professionnel de santé et le score total nécessite d'être calculé. L'IBD-Disk est un outil dérivé de l'IBD-DI, constitué de 10 items (douleurs abdominales, régulation de la défécation, douleurs articulaires, vie sociale et professionnelle, sommeil, énergie, stress/anxiété, image de soi, sexualité), dont les scores sont

notés sur une EVA de 0 à 10 puis reportés sur une rosace qui permet de visualiser immédiatement l'impact de la maladie au quotidien. L'IBD-Disk n'a pas été retenu par les experts du fait de l'absence de traduction validée au moment du consensus et en l'absence de seuil établi pour définir l'absence de handicap. Depuis, l'outil a été traduit en français et validé⁷, et une étude du GETAID a défini une valeur > 40 comme prédictive d'un impact fort de la maladie sur le quotidien des patients⁸. Il s'agit d'un outil très acceptable selon les patients et rapide à remplir (5 minutes)⁹. L'IBD-Disk semble ainsi plus approprié pour évaluer le handicap en pratique courante, d'autant qu'une application smartphone est désormais disponible.

CONCLUSION

Pour la première fois, la QdV et le handicap apparaissent comme des cibles thérapeutiques formelles pouvant impacter le traitement. Une prise de décision partagée entre le gastroentérologue et le patient reste primordiale pour pondérer l'importance des cibles thérapeutiques reflétant objectivement l'inflammation d'une part, et les PRO1 d'autre part, afin d'obtenir un équilibre qui convient aux deux parties, car la discordance est fréquente. •

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
2. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, Lindsay JO. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):807-16.

3. Armuzzi A, Riegler G, Furfaro F, et al. Epidemiological features and disease-related concerns of a large cohort of Italian patients with active Crohn's disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2019;51(6):804-11.
4. Malhi G, Rummán A, Thanabalan R, et al. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: attitudes, knowledge, and uptake. *J Crohns Colitis*. 2015;9(6):439-44.
5. Buisson A, Gonzalez F, Poullot F, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of

Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1425-33.
6. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(11):785-92.
7. Le Berre C, Flamant M, Bouguen G, et al. VALIDation of the IBD-Disk Instrument for Assessing Disability in Inflammatory Bowel Diseases in a

French Cohort: The VALIDate Study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(11):1512-23.
8. Tadbiri S, Nachury M, Bouhnik Y, et al. The IBD-disk Is a Reliable Tool to Assess the Daily-life Burden of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):766-73.
9. Sharma N, Savelkoul E, Disney B, et al. A Multicenter Study of Patient Acceptability of the IBD Disk Tool and Patient-Reported Disabilities. *Dig Dis Sci* 2021.



Pr Anthony
BUISSON

Service hépato-
gastro-entérologie
Hôpital Estaing
Clermont-Ferrand

a_buisson@chu-clermontferrand.fr

Acceptabilité des traitements par les patients

Liens d'intérêts: Abbvie, Amgen, Arena, Biogen, Celltrion, CTMA, Galapagos, Janssen, Mayoly-Spindler, MSD, Nexbiome, Norgine, Pfizer, Roche, Takeda, Tillotts, Vfifor Pharma

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a considérablement évolué ces dernières années. Les concepts thérapeutiques ont changé, passant du traitement focalisé sur la maladie à une prise en charge globale du patient incluant la MICI, son environnement et les conséquences sur la qualité de vie^{1,2}. De ce fait, si l'efficacité des traitements sur l'activité inflammatoire de la maladie est un élément important à prendre en compte dans le choix des traitements, il ne doit pas être le seul élément à considérer. En plus des conditions de remboursement des médicaments liées aux différents systèmes de santé, la décision thérapeutique devrait reposer sur le triptyque efficacité-sécurité-acceptabilité (Figure 1).

En effet, la qualité de vie d'un patient en parfaite rémission clinique et morphologique peut être considérablement altérée par des facteurs subjectifs ressentis par les patients, désignés par le terme de patients-reported outcomes (PRO), tels que le poids psychologique du diagnostic de la maladie ou une fatigue, les effets secondaires des médicaments

ou le poids que représente la nécessité de prendre un traitement au long cours. L'arrivée prochaine de nouvelles classes thérapeutiques avec différentes modalités d'administration, mais dont l'efficacité et le profil de tolérance sont assez proches, fait de l'acceptabilité des traitements un élément central de la décision thérapeutique.

L'étude ACCEPT2³, réalisée dans 24 centres français publics et privés, a interrogé consécutivement 1850 patients atteints de MICI dans le but d'évaluer l'acceptabilité des différents traitements et les facteurs qui y sont associés. Le premier message de cette étude est que les patients préféreraient un traitement par voie orale dans 65,8 % des cas contre seulement 21,4 % et 12,8 % des cas, par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV), respectivement. Les principales raisons (mentionnées par 25 à 30 % des patients interrogés) qui pourraient diminuer l'acceptabilité d'une thérapie orale étaient la crainte d'oublier la prise du médicament, le nombre de prises par jour et le fait que la prise quotidienne du médicament rappelle tous les jours la maladie. L'auto-injection (pour

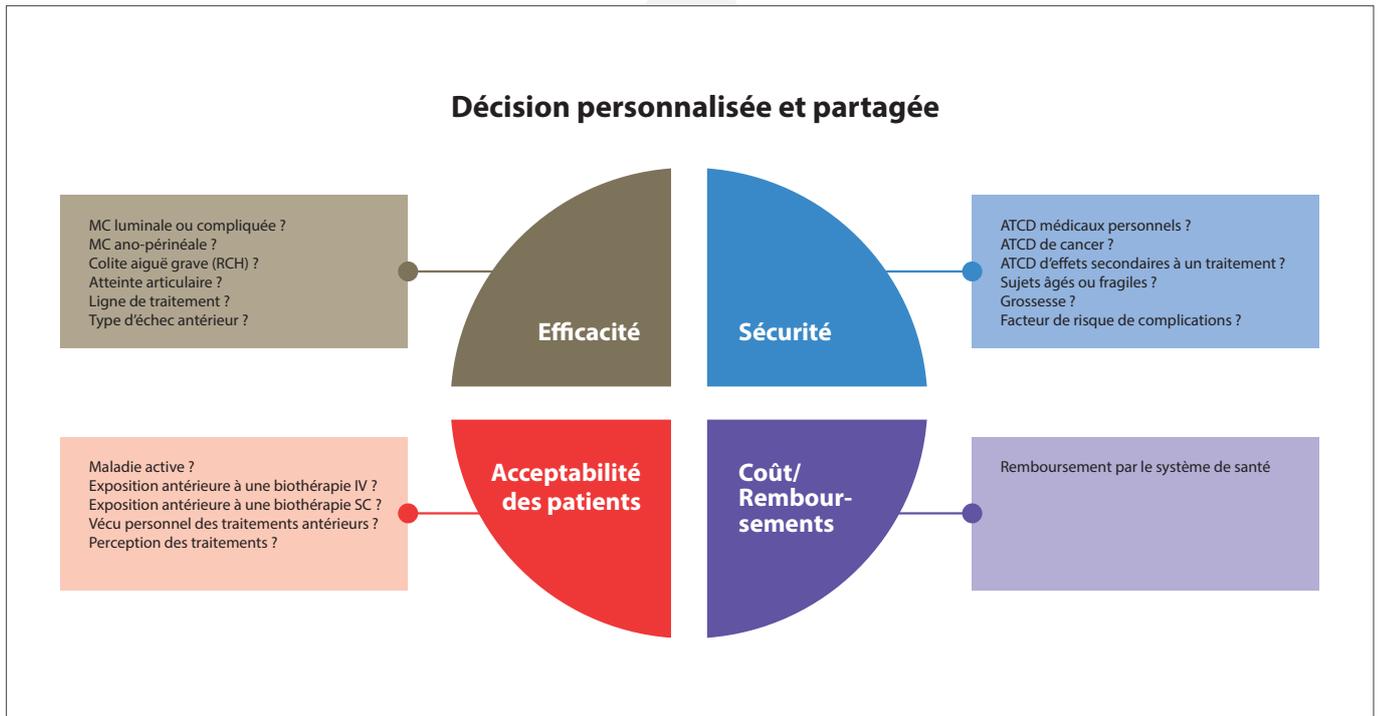


Figure 1. Représentation schématique soulignant le rôle important de l'acceptabilité des traitements par les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avant de choisir un traitement.

des injections) ou la nécessité de recourir à une infirmière diminuaient l'acceptabilité des traitements SC chez plus d'un quart des patients. L'obligation de se rendre à l'hôpital (63 %) et le retentissement sur l'activité professionnelle (47 %) diminuaient de manière importante l'acceptabilité de la voie IV. Le traitement par voie IV était mieux accepté en cas de maladie active suggérant que, pour les patients, le poids de l'acceptabilité du traitement dans la décision thérapeutique est inversement corrélé à la sévérité de la maladie. Il faut noter que le rythme de prise du médicament, l'exposition antérieure à une modalité d'administration donnée et son vécu par le patient impactent considérablement l'acceptabilité d'un traitement ultérieur contrairement au type de MICI. Chez les patients naïfs de biothérapies, la voie orale était la mieux acceptée (surtout en prise unique) devant les SC espacées (intervalle ≥ 8 semaines). Les patients préalablement exposés à une biothérapie SC privilégieraient cette voie tant que l'intervalle entre

deux injections n'excède pas deux semaines ou la voie orale en prise unique. Enfin, pour les patients préalablement traités par biothérapies IV, la voie d'administration semblait moins importante et bien acceptée, quelle qu'elle soit, à condition qu'elle soit espacée (intervalle ≥ 8 semaines) pour les injections SC et les perfusions IV ou peu fréquente pour la voie orale (prise unique).

Le dernier message de cette étude est qu'avec les schémas thérapeutiques actuels, une escalade thérapeutique (diminution de l'intervalle) n'impactait l'acceptabilité que de manière limitée. Même si l'augmentation de dose est toujours préférable lorsqu'elle est possible sur le plan pharmacologique, ces résultats montrent que l'acceptabilité ne doit pas freiner une intensification thérapeutique, lorsqu'elle est nécessaire. A contrario, la désescalade thérapeutique n'améliorait l'acceptabilité des traitements que dans de rares situations, telle que le passage d'une perfusion IV de toutes les 4 à toutes les 8 semaines ou de switch de la forme SC à la forme orale hebdomadaire



Ce qu'il faut retenir

- L'acceptabilité des traitements par les patients est un élément central du choix thérapeutique dans les MICI.
- La voie orale est a priori privilégiée par deux tiers des patients.
- L'acceptabilité des traitements est fortement impactée par le rythme de prise du médicament, l'exposition antérieure à une modalité d'administration donnée et son vécu par le patient.
- La voie orale et la voie SC « espacée » (intervalle ≥ 8 semaines) sont schématiquement les mieux acceptées par les patients atteints de MICI.

en ce qui concerne le méthotrexate, suggérant que le bénéfice sur l'acceptabilité n'est peut-être pas si important et doit être mis en balance avec le risque de récurrence.

CONCLUSION

Chez les patients atteints de MICI, la décision thérapeutique doit être partagée, personnalisée et adap-

tée à chacun, son histoire médicale et personnelle, ainsi que sa perception des choses (Figure 1). Toutefois, les données de l'étude ACCEPT2 pourront être utiles en pratique pour limiter les options thérapeutiques à présenter aux patients, améliorer la qualité des échanges médecin-malade et faciliter la compréhension et l'adhésion des patients à la prise en charge thérapeutique. •

1. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. 2012;61:241-7. doi:10.1136/gutjnl-2011-300049.
 2. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, SPIRIT-IOIBD study group. Selecting Endpoints for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT consensus from the IOIBD. *Gastroenterology*. Published Online First: 6 January 2021. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.065.
 3. Buisson A, Fumery M, Serrero M, et al. Sa1743 Comparative acceptability of therapeutic maintenance regimens in patients with inflammatory bowel disease: results from the nationwide ACCEPT2 study. *Gastroenterology*. 2020;158:S-405. doi:10.1016/S0016-5085(20)31705-4.



Dr Mathurin FLAMANT

Gastro-entérologie
Clinique Jules Verne
Nantes

mathurinflamant@hotmail.com

De nouvelles associations de pathologies avec les MICI: les connaître pour les rechercher

Liens d'intérêts: Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Tillots Pharma

AUTRES MALADIES AUTOIMMUNES

L'association MICI et autres pathologies auto-immunes est possible et fréquente. Elles sont la conséquence d'une réaction accrue du système immunitaire contre des constituants du soi et d'un autocontrôle négatif imparfait ou absent généralement médié par des cytokines anti-inflammatoires et des lymphocytes T régulateurs. L'origine de ce dérèglement est mal connue mais un terrain génétique est certain avec un caractère souvent familial de ces maladies.

Ainsi, une méta-analyse publiée récemment rapporte un risque relatif élevé de maladie cœliaque chez des patients atteints de maladie de Crohn (3,96; 95 % [CI]: 2,23-7,02), et de même, être porteur d'une maladie de Crohn en cas de maladie cœliaque avérée est fréquent (9,88; 95 % [CI]: 4,03-24,21).¹ Ces résultats incitent à réaliser de façon systématique des biopsies duodénales au diagnostic de maladie de Crohn et de rechercher

des carences nutritionnelles et vitaminiques qui peuvent être importantes.

GASTRITE/ENTÉRITE À ÉOSINOPHILES

La présence de polynucléaires éosinophiles au cours des MICI est-elle le continuum de la gastrite ou de l'entérite à éosinophiles ?² Si la gastrite/entérite à éosinophiles est reconnue comme une entité à part entière, la présence de polynucléaires éosinophiles (PNE) peut être retrouvée sur des biopsies de patients porteurs de MICI et parfois avant le déclenchement de la maladie. La gastrite/entérite à éosinophiles est définie par un infiltrat à PNE dans le chorion dont le nombre minimal nécessaire au diagnostic n'est pas fixé formellement, mais défini arbitrairement comme de plus de 30 PNE par champ à fort grossissement (x 400). Leur nombre est souvent moins important au cours des MICI et leur rôle n'est pas clairement défini sur un plan physiopathologique³. Il est parfois reconnu comme pouvant aggraver les dommages sur l'épithélium

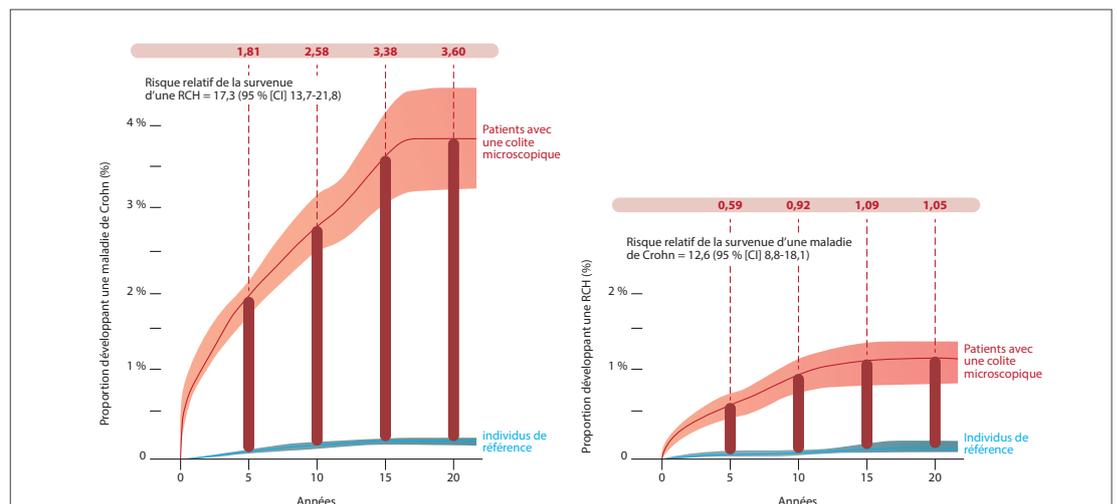


Figure 1. Augmentation du risque de MICI dans une cohorte de 13 987 patients suivis pour une colite microscopique.⁷



Ce qu'il faut retenir

- Dans le contexte de maladies auto-immunes, les patients MICI peuvent être atteints d'autres pathologies comme la maladie cœliaque qu'il convient de dépister dès le diagnostic.
- Les colites microscopiques et à éosinophilies sont associées aux MICI mais sont relativement rares.
- Une prévention thromboembolique doit être administrée pour tout patient hospitalisé, quelle que soit la cause de l'hospitalisation.
- Un syndrome dépressif ou des troubles de l'anxiété représentent au moins le quart des patients atteints de MICI, particulièrement si la maladie est active.

intestinal par relargage de médiateurs pro-inflammatoires et rendant difficile l'efficacité des traitements^{4,5}. À l'inverse, certaines études dans des modèles murins les considèrent comme protecteurs de la fonction de la barrière épithéliale intestinale⁶.

COLITES MICROSCOPIQUES

L'association colite microscopique et MICI est incertaine. Une méta-analyse récente suédoise colligeant 13 987 cas de colites microscopiques entre 1990 et 2017 a démontré une augmentation significative du risque de MICI chez des patients suivis pour une colite microscopique: le risque relatif de la survenue d'une maladie de Crohn chez ces patients était de 12,6 [95 % CI] 8,8-18,1, celui de RCH de 17,3 [95 % CI] 13,7-21,8). Toutefois même si cette association est réelle (Figure 1), le risque absolu à 10 ans du diagnostic reste faible, estimé à 0,9 % pour la survenue d'une MC et de 2,6 % pour une RCH⁷.

MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

Le risque de thrombose veineuse profonde/d'embolie pulmonaire est important chez les patients atteints de MICI en particulier en poussée et après hospitalisation. Sur une base de données américaines des réadmissions après hospitalisation de plus d'une journée pour MICI, 1160/872 122 patients (0,13 %) présentaient une maladie throm-

boembolique. Quarante-vingt-dix pourcent des patients avaient été admis dans les 60 jours suivant la première hospitalisation. Les facteurs indépendants associés au risque étaient un âge élevé, une hospitalisation initiale pour *Clostridium difficile*, la présence de comorbidités, une durée prolongée du séjour initial⁸. Une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire doit être administrée aux patients atteints de MICI lors d'hospitalisation quelle qu'en soit la cause⁹.

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

La prévalence de l'anxiété et de la dépression est importante chez les patients atteints de MICI. C'est le résultat d'une méta-analyse publiée cette année sur 30 118 patients MICI, rapportant des symptômes d'anxiété chez un tiers d'entre eux environ (32,1 %; 95 [CI] 28,3-36,0) et des symptômes de dépression chez un quart des patients (25,2 %; 95 [CI] 22,0-28,5). Les facteurs associés au risque étaient la MC comparativement à la RCH, le sexe féminin et la maladie active. En particulier, des symptômes d'anxiété et de dépression étaient retrouvés chez 57,6 % et 38,1 % en cas de maladie active respectivement, et de 38,1 % et 24,2 % en cas de maladie inactive. Il est important de bien connaître ce risque, de le rechercher et de savoir orienter le patient vers une prise en charge multidisciplinaire adaptée¹⁰. •

1. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:884-903 e831.

2. Mutalib M, Blackstock S, Evans V, et al. Eosinophilic gastrointestinal disease and inflammatory bowel disease in children: is it a disease continuum? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:20-23.

3. Mehta P, Furuta GT. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:413-437.

4. Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G890-897.

5. Zezos P, Patsiaoura K, Nakos A, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Colorectal Dis*. 2014;16:0420-430.

6. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, et al. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut*. 2015;64:1236-1247.

7. Khalili H, Burke KE, Roelstraete B, Sachs MC, Olen

O, Ludvigsson JF. Microscopic Colitis and Risk of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;158:1574-1583 e1572.

8. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN, et al. Acute Venous Thromboembolism Risk Highest Within 60 Days After Discharge From the Hospital in Patients With Inflammatory Bowel. *Diseases Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1133-1141 e1133.

9. Olivera PA, Zully S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:857-873.

10. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:359-370.

Avec le soutien institutionnel de

Galápagos
Pioneering for patients

Papier certifié PEFC (fibres issues de forêts gérées durablement)
Origine du papier: Allemagne ou Autriche
Taux de fibres recyclées: 0 %
Eutrophisation : 0,04 kg/T



Achévé d'imprimer en France par Cortet Imprimeur, SA (N°22030413), 14110 Condé-en-Normandie, Mars 2022.

« Ceci est une newsletter dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du Directeur de la Publication qui sont garants de son objectivité ».