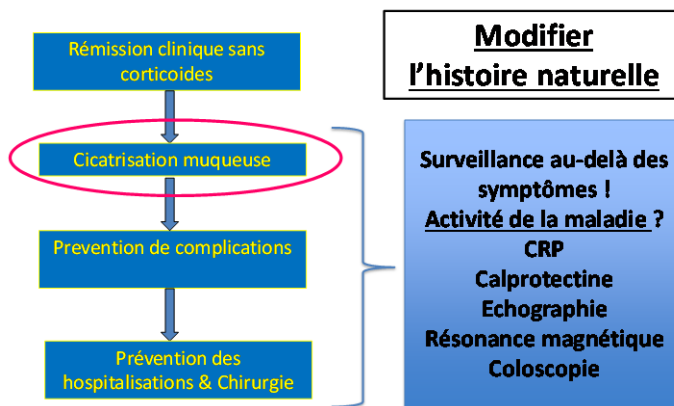


Traitements des MICI

1) Objectifs des traitements

Modifications des objectifs de traitement dans les MICI:



A partir des années 2000, les traitements ont permis, non seulement d'obtenir une rémission clinique durable (absence de tout symptôme) sans recours aux corticoïdes (dont on connaît les effets secondaires néfastes à long terme), mais aussi d'obtenir une amélioration voire une cicatrisation complète des lésions (par exemple les ulcérations) confirmée par l'endoscopie.

Le schéma ci-dessus illustre l'impact de la cicatrisation sur la disparition des complications nécessitant de la chirurgie.

Cette cicatrisation a été rendue possible par l'arsenal thérapeutique décrit plus loin.

Le gastro-entérologue assure la surveillance au-delà des symptômes. En effet, la maladie peut évoluer « à bas bruit », insidieusement, en l'absence de tout symptôme. Son évolutivité est alors recherchée par différents examens de détection de signes inflammatoires, essentiellement par dosage de la CRP (dans le sang) et de la calprotectine (dans les selles), ou en utilisant des moyens comme l'échographie, la résonance magnétique et la coloscopie (appelée aussi colonoscopie).

2) Les anti-TNF

Après l'utilisation croissante des médicaments immunosuppresseurs (Azathioprine, Mercaptopurine) depuis le milieu des années 80, la fin des années 90 a vu naître une nouvelle génération de médicaments (Biologiques) mis au point par l'industrie pharmaceutique. Ce sont des anticorps qui contrecarrent l'action de protéines qui elles-même favorisent le processus de l'inflammation de la muqueuse intestinale des patients souffrant de MICI. La première cible visée a été la protéine TNF- α (Tumor-Necrosis-Factor- α), une « cytokine » (protéine messagère entre cellules) qui favorise l'inflammation.

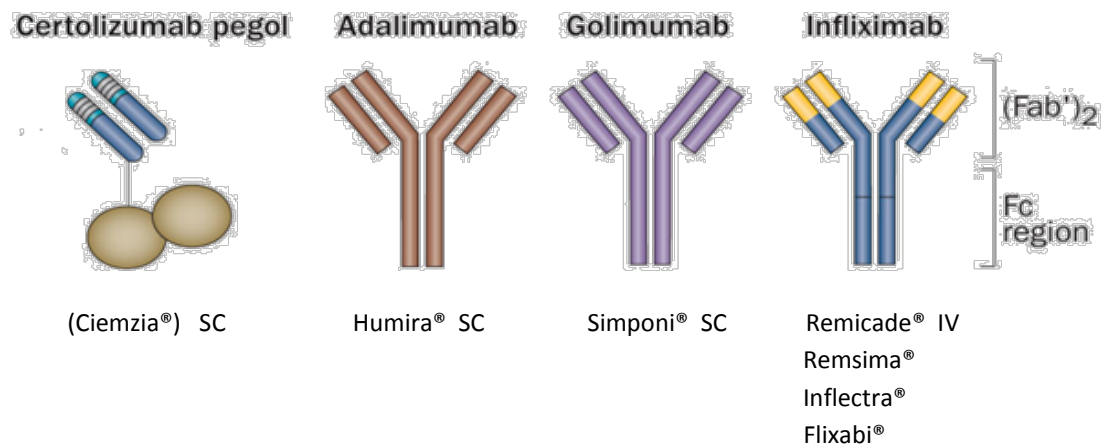
Le premier anti-TNF- α a été l'Infliximab (Remicade®), dont l'action cicatrisante sur les MICI a été démontrée par de nombreux essais cliniques contrôlés par placebo.

D'autres anti-TNF- α , l'Adalimumab (Humira®) et le Golimumab (Simponi®), ont également été créés selon un processus analogue, c-à-d une culture de cellules d'origine humaine ou animale, d'où le nom de médicaments biologiques donné à cette famille. Mais aujourd'hui, après expiration de la licence de l'infliximab originel, apparaissent des médicaments

concurrents. Il ne s'agit pas de « médicaments génériques » car ces molécules sont très complexes et pas, stricto sensu, des copies à l'identique. On les appelle « biosimilaires ». Elles ont une efficacité comparable à celle des médicaments d'origine. Leur arrivée a permis, par le principe de concurrence, une diminution du coût du médicament.

Ci-dessous figurent les représentations simplifiées et les noms scientifiques des médicaments biologiques de la première génération : nom scientifique au-dessus, nom commercial en dessous. Leur mode d'administration est également indiqué : SC = injection sous-cutanée

IV = injection intraveineuse



3) Evolution de l'utilisation des médicaments biologiques en 20 ans

1998	2017
Amélioration des symptômes à court terme	Rémission à long terme Cicatrisation de l'intestin Prévention de complication Prévention d'hospitalisation et chirurgie
Traitement épisodique	Traitement de maintenance
Perfusion IV	Administration en IV ou SC
3 ^{ème} ligne de traitement des cas sévères pour atteindre la rémission, après les corticoïdes et les immunosuppresseurs	Traitement plus précoce et intensif pour modifier l'histoire naturelle de la maladie
Début des données de sécurité d'emploi	Accumulation de données de sécurité
Un seul anti-TNF	Plusieurs anti-TNF, autres familles de biologiques

4) Traitement de la rectocolite

Les médicaments de premier choix dans la recto-colite sont les dérivés aminosalicylés : sulphalazine (Salazopyrine®) et l'acide 5-aminosalicylé (5-ASA ou mésalazine : Pentasa®, Colitofalk®,...). Ces médicaments agissent par contact avec la muqueuse malade et peuvent être administrés en comprimés, granules, lavements ou suppositoires. En cas de non réponse

à ces traitements, ou d'emblée si la poussée de la maladie est sévère, une cortisone est prescrite. Celle-ci peut avoir un effet spectaculairement bénéfique sur les symptômes et les lésions de la rectocolite. Son utilisation dans la Rectocolite a notamment permis de sauver de nombreuses vies, depuis l'étude de Truelove et son équipe d'Oxford, qui date des années 50.

L'arsenal thérapeutique contre la rectocolite s'est enrichi considérablement avec des médicaments également efficaces (cf ci-dessous) pour contrôler la maladie. Tous ces médicaments sont passés par de nombreuses phases d'études. Ils ont notamment été testés dans des études contre placebo et en double aveugle.

Pour rappel, l'effet placebo se dit de l'effet positif d'une substance neutre administrée à un patient malade, croyant qu'il s'agit d'un médicament actif. Pour déterminer l'effet réel d'un médicament sur l'organisme, on le compare toujours à l'effet placebo testé au même moment sur un autre groupe de patients. Dans une enquête en double aveugle, non seulement le groupe de patients choisis pour recevoir le placebo n'est pas au courant du type de médicament reçu (placebo ou substance active étudiée), mais le médecin ne connaît pas non plus la répartition des deux groupes. Il s'agit de la méthode d'évaluation la plus fiable.

Le recours à la chirurgie reste malheureusement nécessaire dans un certain nombre de cas (voir article consacré à la chirurgie).

Médicaments dans la rectocolite

● Poussée

Aminosalicylés :

- Sulphalazine
- dérivés du 5-ASA

Corticoïdes :

- Classiques
- topique = local (Clipper)

Ciclosporine (pour poussées sévères)

● Maintien en rémission

Aminosalicylés :

- Sulphalazine (Salazopyrine®)
- dérivés du 5-ASA (Pentasa®, colitofalk® ...)

Immunosuppresseurs :

- Azathioprine (Imuran®)
- Mercaptopurine (Puri-Nethol®)

Ac Anti-TNF :

- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)
- Golimumab (Simponi®)

Anti $\alpha 4\beta 7$:

- Vedolizumab (Entyvio®)

Anti-TNF :

- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)
- Golimumab (Simponi®)

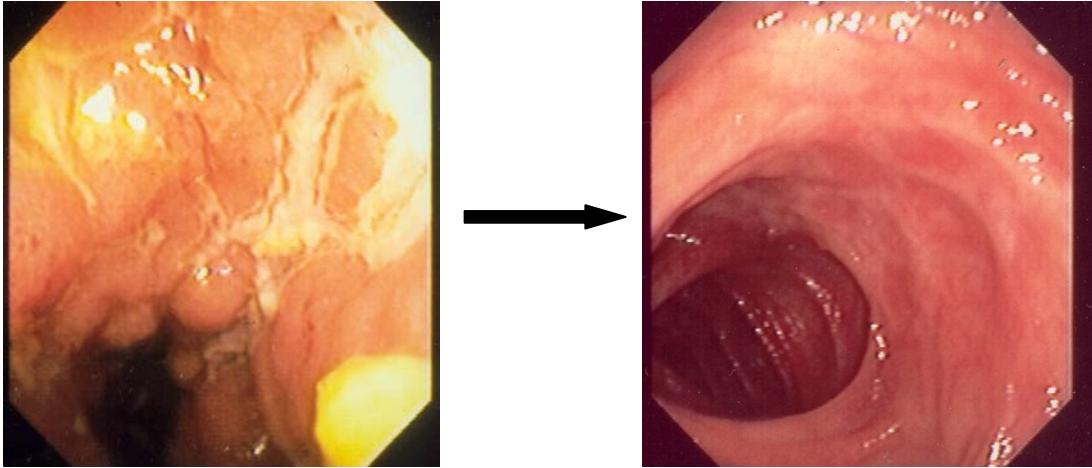
Anti $\alpha 4\beta 7$

- Vedolizumab (Entyvio®)

En encadré rouge les traitements biologiques.

5) Traitement de la Maladie de Crohn

Les médicaments immunosuppresseurs et surtout biologiques ont permis d'obtenir plus rapidement une cicatrisation des ulcérations et lésions de la muqueuse. Grâce à eux, une rémission « profonde » peut plus souvent être atteinte : disparition durable des symptômes, moins de récurrences, moins d'hospitalisations et de chirurgie.

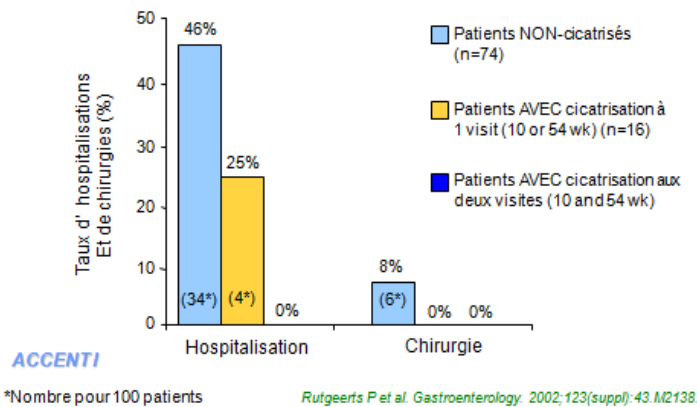


Les deux clichés comparés ci-dessus montrent la cicatrization obtenue après un minimum de 6 mois de traitement par Azathioprine (immunosuppresseur) dans la MC.

Incidence de la cicatrization sur l'hospitalisation et la chirurgie

IS/Anti-TNF: impact sur la chirurgie/hospitalisations

La cicatrization muqueuse réduit le risque de chirurgie et d'hospitalisation dans la MC



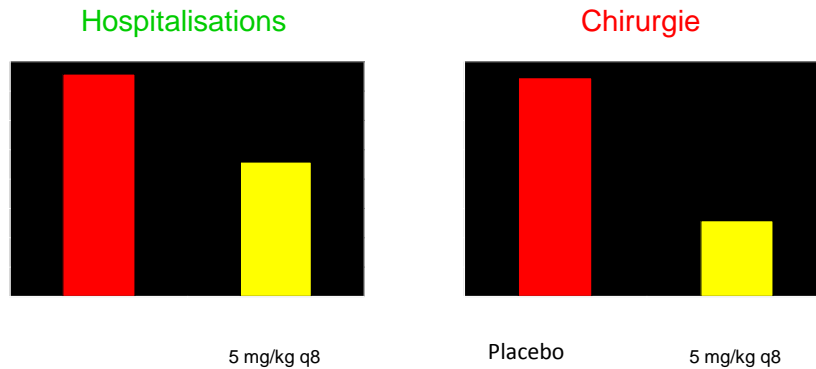
Comme on peut s’y attendre, les patients non cicatrisés se retrouvent plus souvent à l’hôpital (46% des cas), et sur la table d’opération (8% des cas). Pas d’hospitalisation ni de chirurgie en cas de cicatrization.

Traitement de maintenance par Infliximab : réduction des hospitalisations & chirurgie

Les bâtonnets ci-dessous montrent bien, par rapport au placebo, l’influence positive d’un traitement d’Infliximab administré en dose d’entretien toutes les 8 semaines, à raison de 5 mg/kg. L’étude s’est étalée sur 54 semaines.

Traitement de maintenance par Infliximab: Réduction des Hospitalisations & Chirurgies

Incidence of Crohn's Disease-related hospitalisation and surgery
through Week 54



ACCENT I

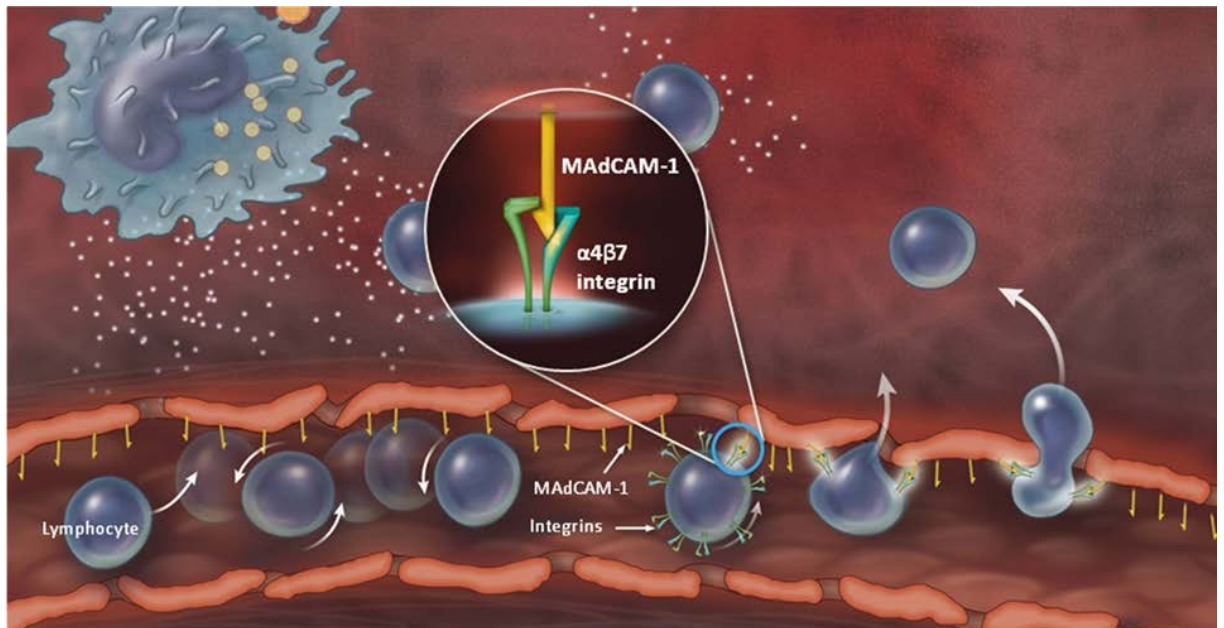
Rutgeerts et al. *Gastroenterology* 2004;126:402-413

6) Autres agents biologiques contre les MICI : Vedolizumab (Entyvio®) et Ustékinumab (Stelara®)

Récemment, les médicaments biologiques ont inclus de nouvelles molécules dont le mode d'action diffère de celui des anti-TNF- α .

Vedolizumab (Entyvio®) : médicament anti-adhésion des globules blancs, sélectif du tube digestif

Le mode d'action consiste à empêcher la migration (sortie) des globules blancs depuis les vaisseaux sanguins digestifs vers la muqueuse intestinale. Cette action s'exerce exclusivement sur les vaisseaux digestifs. Il s'agit donc d'une action ciblée, elle contrecarre le phénomène d'inflammation chronique entretenue par les globules blancs. Le but est que ceux-ci n'accèdent plus au tissu malade, de sorte que l'inflammation ne soit plus « entretenue » et s'éteigne progressivement. Ce médicament est disponible en Belgique depuis septembre 2015 dans le traitement de la maladie de Crohn et de la Rectocolite.



A droite de l'image, on peut voir un globule blanc passer au travers de la paroi du vaisseau sanguin et pénétrer dans le tissu où il va entretenir l'inflammation, processus habituel. Par contre, sous influence du Védolizumab, les récepteurs du globule blanc et du vaisseau ne peuvent plus se lier pour permettre l'accrochage et ensuite le passage du globule à travers la paroi du vaisseau vers le tissu.

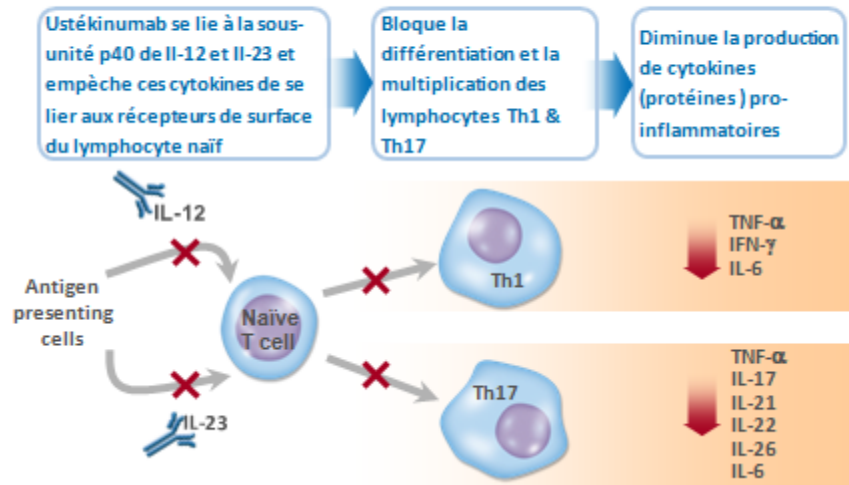
Les résultats des premières études multicentriques avec le Vedolizumab (Entyvio®) ont été positifs : par rapport au placebo, on enregistre une augmentation significative des rémissions cliniques dans la rectocolite et dans la maladie de Crohn. (cf aussi l'article de C. Reenaers dans CROHNIQUE n° 108 et 109, pp 16-17).

7) Les médicaments les plus récents : Ustekinumab (Stelara®) : anti Il-12/Il-23

Ce médicament était déjà utilisé en Belgique depuis 2009 pour le traitement du psoriasis réfractaire. Depuis le 1^{er} septembre 2017, l'Ustekinumab, est disponible pour le traitement de la maladie de Crohn. Les mécanismes d'action de ce médicament sont expliqués dans l'image ci-dessous, avec finalement réduction de plusieurs protéines pro-inflammatoires incluant le TNF- α .

Le processus normal d'inflammation se caractérise par la modification des lymphocytes naïfs en lymphocytes transformés qui vont entretenir l'inflammation. Cette transformation se réalise sous l'action de cytokines (protéines d'échanges d'informations) dites *pro-inflammatoires*. Grâce à l'action du médicament, les cytokines ne peuvent se lier aux récepteurs de surface du lymphocyte naïf. La différenciation des lymphocytes et leur multiplication sont donc enrayées. Ce processus diminue la production des cytokines pro-inflammatoires, dont les TNF- α (voir dessin).

Ustékinumab (Stelara®) : Mécanisme d'action

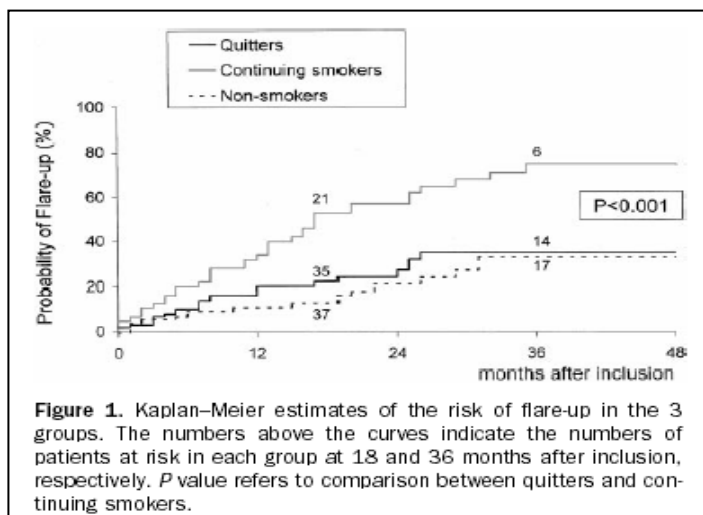


Dans la Maladie de Crohn, les essais cliniques ont démontré des réponses cliniques favorables significativement plus fréquentes avec l'Ustekinumab comparées à celles du placebo.

8) Autre traitement, simple mais... important : arrêt du tabagisme

Comme souligné maintes fois aux Journées Nationales de l'asbl Crohn-RCUH, ainsi que dans la revue CROHNIQUE (cf n° 114 et 115 pp 7 – 13), le tabac est l'ennemi absolu des patients souffrant de Maladie de Crohn. Les statistiques relevées par les études sont éloquentes !

Nocivité du TABAC dans la Maladie de Crohn



Dans cette étude parisienne (Saint-Antoine), les patients sont répartis en 3 groupes :

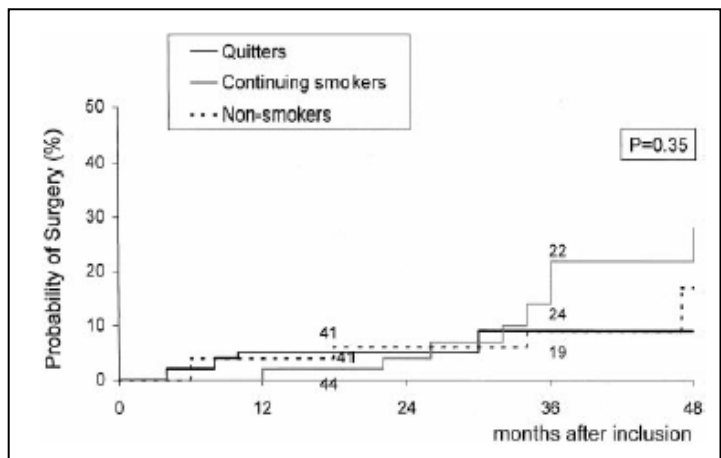
- ceux qui ont arrêté de fumer (« Quitters ») (1)
- ceux qui continuent de fumer (« Continuing smokers »)(2)
- les non-fumeurs (« Non-smokers ») (3)

Pour chacun de ces groupes, l'étude établit la probabilité de récurrence en fonction du temps écoulé.

Sans surprise, le groupe de ceux qui s'arrêtent de fumer est récompensé par une probabilité divisée par deux de présenter une récurrence de la maladie par rapport au groupe des fumeurs persistants. La courbe des ex-fumeurs rejoint même celle du groupe qui n'a jamais fumé, après environ 3 ans. Le risque cumulé de récurrence plafonne alors à 35% pour ces groupes (1) et (3), alors qu'il atteint 80% après 4 ans dans le groupe (2) des fumeurs persistants.

Ces patients qui continuent à fumer, et qui présentent davantage de récurrences, de poussées de leur Maladie de Crohn, ont dès lors besoin de davantage de traitements médicamenteux (cortisone, immunosuppresseurs) et ont malheureusement recours plus rapidement et plus souvent à une nouvelle chirurgie ! (voir diagramme ci-dessous)

Concernant le risque de recours à la chirurgie, les courbes des 3 groupes restent sensiblement les mêmes pendant les deux premières années. Mais la probabilité grimpe nettement pour le groupe des fumeurs persistants après 3 ans.



I. Observance aux traitements

Appelé aussi *compliance*, terme anglais francisé, le respect du traitement est capital pour obtenir des résultats durables d'un traitement efficace. L'observance varie beaucoup selon le type de maladie (cf tableau ci-dessous). Aucun groupe de patient ne se situe à 100%.

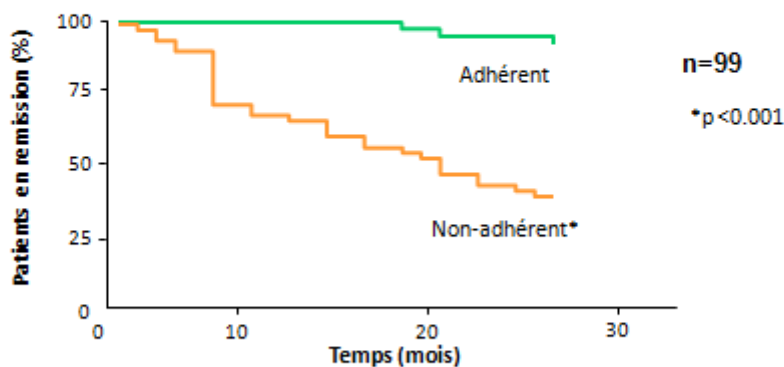
Ainsi, on peut imaginer qu'un transplanté cardiaque va suivre très scrupuleusement son traitement anti-rejet de la greffe. Or, dans la réalité, l'observance est de 80%. Cette observance chute encore dans le cas d'un patient hypertendu. On peut supposer qu'il sera moins motivé pour suivre son traitement car sa maladie produit peu de symptômes (immédiats) alors qu'elle peut provoquer de graves complications cardio-vasculaires à long terme. Un phénomène similaire peut être observé au cours des MICI. Après la disparition des symptômes, l'individu « ne se sent plus malade » et peut oublier plus facilement son traitement ou décider carrément de l'arrêter...

Pour les MICI, la non-observance au traitement réduit la prolongation de la rémission (absence de symptômes).

Comme le montre le diagramme ci-dessous pour le traitement par 5-ASA dans la RCUH, les courbes de maintien de la rémission en fonction du respect du traitement parlent d'elles-mêmes : ceux qui adhèrent complètement à leur traitement conservent pratiquement toutes les chances de maintien

de la rémission, au contraire des patients qui abandonnent ou suivent de façon inadéquate leur traitement. Dans ce cas, ils sont statistiquement 65% à se retrouver en phase de maladie active au bout de 2 ans.

Impact de la non-observance au traitement



¹Kane S, 2003.

La déclaration pertinente du Dr Robinson, pleine de bon sens, résume à elle seule l'importance de l'observance au traitement :

« Si un nouveau médicament était 25% plus efficace que le médicament précédent, la plupart des patients et des médecins voudraient l'utiliser... Mais des résultats similaires peuvent être atteints si le taux d'observance au traitement était augmenté de 25% ».

VI. Conclusion

- Il n'existe pas une forme unique MC et de RCUH mais de très nombreuses présentations différentes. Il en résulte que le traitement doit être adapté au cas par cas selon une balance bénéfice/inconvénient évaluée par le gastro-entérologue et discutée avec le patient.
- Nous bénéficions de plus en plus de médicaments efficaces, même si la guérison complète n'est pas encore à l'ordre du jour.
- Les anti-TNF ont profondément amélioré la prise en charge des patients MICI et contribué à modifier les objectifs des traitements.
- On peut aujourd'hui modifier l'histoire naturelle de la maladie en visant la cicatrisation des lésions et réduire ainsi l'impact négatif de la maladie (qualité de vie, hospitalisation, chirurgie).

- D'autres médicaments biologiques viennent renforcer l'arsenal thérapeutique ...et d'autres suivront. Les MICI font partie des maladies les plus étudiées de la gastro-entérologie, et ce, dans le monde entier.
- L'impact du tabac et celui de l'observance aux traitements doivent rester bien présents à l'esprit des patients.