

STRIDE II Podcast

Dr. Julie Ann Lough (00:06):

Bonjour et bienvenue dans le podcast EMG-Health. Je suis Dr Julie Ann Lough, je suis productrice pour la télévision et spécialiste de la communication en sciences. Aujourd'hui, j'ai le plaisir de présenter un podcast sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sponsorisé par Abbvie.

Cet épisode couvre la sélection de cibles thérapeutiques d'une initiative pour la MICI, également appelée STRIDE-II, de la publication à la mise en pratique. Je serai accompagnée de trois experts des MICI :

Le professeur Dan Turner, directeur de l'institut de gastroentérologie et de nutrition pédiatriques et spécialiste de la MICI au centre médical Shaare Zedek de Jérusalem, Israël, la professeure Iris Dotan, directrice du service de gastroentérologie du centre médical Rabin à Petah Tikva, Israël et du professeur Dr Axel Dignass. Il est professeur de médecine et dirige le service de médecine interne de l'hôpital Agaplesion Markus de Francfort en Allemagne.

Ensemble, ils exploreront la création des directives de traitement ciblé, ils aborderont différentes considérations de surveillance de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, et expliqueront comment mettre en place les directives de traitement ciblé auprès des patients.

Bienvenue dans ce podcast.

Commençons par le début. Bonjour professeur Dotan. Revenons en arrière de quelques années pour évoquer les origines de la sélection des cibles thérapeutiques pour les MICI. Il s'agit du travail initial de l'initiative STRIDE en 2015. Vous avez participé à ce projet, et vous avez également travaillé sur STRIDE-II. Quels en sont les résultats principaux ? Pourquoi la mise à jour STRIDE-II a-t-elle été nécessaire ?

Prof. Dotan (01:47):

Merci pour cette question, Julianne. Lorsque l'on parle de STRIDE-II, il est important de se souvenir des débuts. En résumé, la « sélection des cibles thérapeutiques, partie 1 » a été établie en 2015, après un comité de médecins de l'International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases, dont l'objectif était de formaliser des recommandations qui ne l'étaient pas encore sur le suivi et les cibles thérapeutiques. Quelles sont les cibles thérapeutiques pour les patients atteints de MICI ? Cette mise à jour a été motivée par des opinions d'experts en faveur d'un approfondissement à la lumière de la disponibilité de données supplémentaires. Elle tient également compte des nouvelles cibles thérapeutiques et des thérapies innovantes .

(02:47) Par exemple, pour comparer STRIDE-II à STRIDE-I, on peut noter l'ajout du délai avant la réponse, la rémission et la cicatrisation endoscopique attendues avec plusieurs traitements ajoutés pour intégrer des cibles thérapeutiques. Ces éléments importants n'étaient pas inclus dans STRIDE I. La réponse clinique et la rémission, ainsi que la normalisation de la protéine C réactive ont été intégrées comme objectifs immédiats et à court terme. Nous avons plus de six ans d'expérience avec la calprotectine fécale. La réduction de la calprotectine fécale à un niveau acceptable était un objectif de traitement à moyen terme. Les objectifs pédiatriques sont bien entendu très importants. Ils n'étaient pas inclus dans le premier rapport, il s'agit d'un élément important. Il s'agit évidemment d'évaluer la qualité de vie pendant les six années qui ont séparé STRIDE-I et STRIDE-II, en gardant à l'esprit que le travail de STRIDE-II a commencé bien avant sa publication. Nous reconnaissons tous aujourd'hui l'importance de la restauration de la qualité de vie. L'absence de handicap a été ajoutée à la cicatrisation endoscopique comme cibles à long terme, par exemple.

Dr. Julie Ann Lough (03:59):

Prof. Dotan, prof. Dignass ou prof. Turner, vous voudrez peut-être répondre à cette question : vous parlez ici de l'importance de l'évaluation de la qualité de vie. Cette composante a-t-elle vraiment été négligée par les médecins ou est-ce que nous disposons à présent de meilleurs outils de mesure des résultats ?

Prof. Dotan (04:20):

C'est une question très importante, et la situation n'est pas due à une négligence des médecins. La première question que l'on pose à un patient lors d'une consultation, c'est : « Comment allez-vous ? » La réponse à cette question couvre également la qualité de vie ainsi que les résultats rapportés par les patients. « Je me sens bien ou je ne me sens pas bien. Je vais à la selle deux, trois ou douze fois par jour et ma douleur abdominale est comme ceci ou comme cela. » La qualité de vie est incluse dans ce paramètre, mais il ne s'agit bien sûr pas que de cela. En premier lieu, nous reconnaissons mieux les handicaps importants et les perturbations de la qualité de vie des patients atteints de MICI : perte de travail, perte de journées de travail ou d'étude, perte d'activités familiales et d'interactions personnelles, qualité de vie en général, fatigue, tristesse, problèmes mentaux et émotionnels liés à certains des symptômes des MICI, ainsi que certains des mécanismes biologiques associés.

(05:37) Nous connaissons mieux la qualité de vie et nous avons un peu amélioré les outils permettant de la mesurer. Un peu seulement, car cela est encore loin d'être parfait. Disposer d'outils supplémentaires de mesure de la qualité de vie est un progrès, mais il reste un long chemin à parcourir.

Dr. Julie Ann Lough (05:57):

Très bien. Prof. Turner et prof. Dignass : Avez-vous quelque chose à ajouter ?

Prof. Turner (06:02):

STRIDE-II a fait passer le travail de STRIDE-I au niveau supérieur, en remettant les soins en perspective et dans leur contexte. L'élimination de l'inflammation reste le principal objectif à long terme du traitement de nos patients. STRIDE-II met progressivement le patient au centre des soins, pas seulement au niveau des conséquences à long terme de l'inflammation, mais également en ce qui concerne les symptômes et le ressenti du patient.

Prof. Dignass (06:34):

Je pense que nos approches thérapeutiques ont beaucoup évolué ces 70 dernières années. Aujourd'hui, l'approche est désormais plus holistique. Nous tenons compte de tous les aspects du patient, nous bénéficions d'une prise de décision partagée et nous disposons de données très fiables qui indiquent que les perspectives du patient et du médecin sont parfois très différentes. Le rapport bénéfice-risque comporte un aspect que nous devons toujours prendre en compte. Pour les patients, la cicatrisation histologique ou l'amélioration des bilan biologiques importe peu. Ils souhaitent obtenir une rémission clinique, la résolution des effets indésirables de leur traitement et souhaitent profiter de la meilleure qualité de vie possible pour travailler, avoir une vie sociale normale et je pense qu'il est très important d'en tenir compte. Les nouvelles recommandations de STRIDE-II reflètent tout à fait cette évolution. Elles impliquent de nouvelles cibles à atteindre et il me semble qu'elles sont bien plus équilibrées que les recommandations de STRIDE précédentes.

Dr. Julie Ann Lough (07:49):

Prof. Dignass, ceci m'amène à ma question suivante. Vous parliez de l'importance de la collaboration du patient et du médecin pour la prise en charge de ces pathologies et de l'importance de la compréhension du patient à l'égard de son parcours de soin.

L'un des changements importants concernant le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn concerne les agents biologiques et les petites molécules. Comment ces derniers ont-ils modifié le paysage thérapeutique des MICI ?

Prof. Dignass (08:21):

Cette modification importante du paysage thérapeutique nous a donné de nouveaux outils, qui permettent notamment de parvenir à une cicatrisation muqueuse, donc endoscopique, et même une cicatrisation histologique. Il y a 50 à 60 ans, nous ne disposions que des stéroïdes, et nous savons très bien qu'ils permettent généralement d'améliorer les symptômes cliniques, d'obtenir une réponse et une rémission cliniques, mais seule une toute petite proportion des patients obtenait une cicatrisation endoscopique ou même histologique. Peu avant l'ère des traitements biologiques, nous disposions de données scandinaves de bonne qualité : la cohorte IBSEN, qui montre qu'une cicatrisation muqueuse améliore fortement l'évolution de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Au cours des 20 dernières années, particulièrement ces 10 dernières années, d'excellentes études ont montré qu'une surveillance et un contrôle étroits des patients et un traitement ciblé pouvaient renforcer l'efficacité du traitement.

(09:30) Je voudrais souligner une étude en particulier, il s'agit de l'étude CALM, dirigée par Jean-Frédéric Colombel, qui est un grand ami. Cette étude porte sur des patients atteints de la maladie de Crohn à un stade précoce et traités dans un bras (d'une étude randomisée et contrôlée) impliquant un contrôle étroit, avec un suivi clinique associé au CDAI et aux résultats rapportés par le patient, mais également avec un contrôle de la calprotectine fécale et de la protéine C réactive qui sont des outils très intéressants dont nous disposons. Ces patients ont été comparés à des patients traités pendant un an selon le protocole ordinaire, donc avec le CDAI et la prednisolone. Un bénéfice significatif a été observé avec de meilleurs résultats à long terme, une meilleure rémission et une meilleure cicatrisation endoscopique par rapport aux bras ayant une prise en charge clinique seule.

(10:35) Il me semble que cette étude montre qu'un suivi plus serré est bien plus efficace. L'étude REACT 2 est toujours en cours, et l'essai POCER concernait aussi la maladie postopératoire. Nous disposons également de données non encore publiées, sous forme de résumé d'article de l'essai STATUS sur l'ustékinumab, donc plusieurs agents biologiques sont associés à des données très favorables à certaines cibles, et nous aurons bien plus d'outils à notre disposition dans un avenir proche. Je pense que les petites molécules, comme les inhibiteurs de JAK, nous amènent à parler de la modulation S1P et des nouvelles molécules IL-23 qui seront disponibles. Nous disposons d'un arsenal thérapeutique conséquent permettant d'atteindre des cibles qui n'étaient pas envisageables il y a 10 ou même 5 ans.

Dr. Julie Ann Lough (11:33):

Il me semble que ces nouveaux médicaments vont vraiment changer la donne pour le traitement des MICI, tout cela est vraiment fantastique.

Nous comprenons également un peu mieux les biomarqueurs comme vous l'avez indiqué. Les améliorations de la surveillance et de la détection des métabolites ont-elles également changé la donne et permis de choisir les cibles pouvant être traitées ?

Prof. Dignass (12:02):

Oui, je pense que la calprotectine n'est pas vraiment une nouveauté, mais de nombreuses études ont montré qu'il s'agissait d'un outil simple et plutôt fiable permettant d'identifier l'inflammation intestinale, tout de même pas à 100 %, mais de façon similaire à l'endoscopie. Il s'agit d'un outil non invasif, ce qui est très intéressant. Nous utilisons toujours la protéine C réactive qui est, selon moi, très utile pour les patients atteints de la maladie de Crohn. Elle l'est moins pour la rectocolite hémorragique, car elle peut avoir des valeurs complètement normales, même en présence d'une inflammation importante. Par ailleurs, ces deux outils non invasifs sont très faciles à utiliser.

L'échographie, qui est à présent incluse dans les directives STRIDE-II, est un autre outil disponible. Son utilisation est limitée à quelques pays. Elle est utilisée en Italie et en Allemagne depuis 20 à 30 ans, il s'agit d'une extension de l'examen clinique. Cet examen non invasif peut être effectué quotidiennement par des gastroentérologues. Il permet de voir l'inflammation dans la maladie de Crohn, et même l'activité

transmurale, ainsi que les complications comme les fistules et les abcès. Ces trois outils peuvent être utilisés au chevet du patient et sont à présent mis en place dans de nombreux pays du monde. L'arsenal thérapeutique pour l'évaluation est à présent bien plus développé, car STRIDE-I ne couvrait qu'une seule évaluation principale (il s'agissait déjà de résultats rapportés par les patients), et impliquait beaucoup d'endoscopies, ce qui n'est pas un examen apprécié par les patients, particulièrement à cause de la nécessité de la préparation colique. De plus, il s'agit d'un examen invasif.

Dr. Julie Ann Lough (13:53):

Prof. Turner, vous êtes l'un des auteurs principaux de cet article très important. Parlez-nous de votre travail et des difficultés à parvenir à un consensus. Comment avez-vous synthétisé toutes les méthodes actuelles concernant les MICI dans cet excellent travail de recherche ?

Prof. Turner (14:16):

Pour être honnête, ce n'est pas ce que nous avons initialement prévu. Au début, l'objectif était de mettre à jour STRIDE-I de façon plus limitée, de mettre à jour la littérature ayant été publiée depuis et de fournir quelques informations. Cependant, lorsqu'Axel et moi avons recontacté nos amis de l'International Organization of IBD (IOIBD), ils ont trouvé qu'il s'agissait d'un travail important qui pourrait influencer le soin des patients partout dans le monde, et qu'il fallait tout reprendre, effectuer une recherche et une évaluation adaptée de la littérature et évaluer tous les manuscrits de façon systématique. Nous avons donc recruté quatre brillants spécialistes de la bibliographie qui ont examiné plus de 11 000 résumés et obtenu des centaines de manuscrits en texte intégral, ainsi que toutes les données par objectif, par sujet et par année, et nous avons très vite réussi à voir le schéma des données publiées jusqu'à présent et les ressemblances entre les cibles. Ensuite, nous avons pu envoyer toutes les données et les résultats de l'évaluation systématique à tous les membres de l'IOIBD et nous avons réalisé une méthode Delphi limitée jusqu'à obtenir un consensus.

(15:50) À cet égard, la pandémie du COVID-19 a été un avantage, car cela a permis le développement de la collaboration par Zoom. Pour les projets précédents de l'IOIBD, des discussions en face à face étaient nécessaires, mais nous avons suivi le mouvement général et avons adopté les réunions Zoom qui ont facilité ce consensus. Ainsi, avec ces quelques débats et tours de tables, nous sommes parvenus à ce document. La revue systématique de nos collègues est vraiment un excellent travail. Ils ont examiné un très grand nombre d'articles et nous avons décidé de produire un manuscrit plus court avec une ligne conductrice, mais de conserver la revue approfondie sous forme d'une ressource supplémentaire. Donc la revue de la littérature et les documents complémentaires représentent un travail fantastique réalisé par quatre brillants collaborateurs.

Dr. Julie Ann Lough (17:00):

C'est vraiment un travail très impressionnant. Je recommande à tout le monde de lire les informations supplémentaires pour avoir un bon aperçu de toutes les nouveautés concernant les traitements ciblés.

En somme, professeur Dotan, vous avez travaillé sur le STRIDE d'origine et le STRIDE-II, et comme vous le disiez, il s'agit d'un effort collaboratif très important. Quelles sont les cibles idéales pour une tentative de traitement des patients atteints de MICI ?

Prof. Dotan (17:32):

Il faut surtout se souvenir que le traitement doit être adapté et utile pour le patient. Qu'entendez-vous par utile ? Un résultat clinique utile peut se traduire par un patient qui répond « Je vais bien », « Je vais mieux » ou « Mon état s'améliore ». Les objectifs cliniques, comme la fréquence des selles, la douleur abdominale et les saignements rectaux, etc. sont importants. Ces paramètres sont faciles à évaluer. Bien entendu, on sait qu'une rémission clinique est associée à des résultats bénéfiques supplémentaires, et ceci concerne la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les marqueurs cliniques et les objectifs sont donc très importants. L'attente des cibles endoscopiques

présente une différence. Les données suggèrent que les patients avec une cicatrisation endoscopique ont des résultats plus probants, à la fois dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn. De façon générale, on observe de meilleurs résultats, une meilleure qualité de vie et moins d'hospitalisations, de complications et d'interventions chirurgicales.

(18:46) Parlons un peu des objectifs. C'est pour cette raison que dans STRIDE-II, la cicatrisation histologique dans la rectocolite n'était pas considérée mais suggérée comme un objectif. C'est parce que de nouvelles données le suggèrent que la cicatrisation histologique devient un objectif significatif, car elle est associée à de meilleurs résultats. Toutefois, ces données sont jusqu'à aujourd'hui essentiellement rétrospectives, non contrôlées et de qualité non optimale. Il faut donc choisir des objectifs significatifs adaptés aux patients et associés à suffisamment de données qui soulignent leur importance. Nous n'en avons pas encore parlé, mais un « objectif important » a des implications cliniques, nous en parlerons peut-être plus tard. Si une cible est importante, cela signifie que si l'on traite un patient avec un médicament A et que l'on n'atteint pas cette cible, même après l'optimisation, cela signifie qu'il faut ajouter le médicament B au médicament A, remplacer le médicament A par le médicament C et ainsi de suite. Dire « ceci est un objectif » est une déclaration reponsable. Il faut donc les choisir très soigneusement.

Dr. Julie Ann Lough (20:03):

Cela nous amène au sujet du suivi.

Les résultats rapportés par les patients sont également très importants. Est-ce possible d'aller plus loin, y a-t-il des outils supplémentaires permettant de mieux quantifier ces résultats rapportés par les patients, pour mieux les suivre et en faire de meilleures cibles de traitement ?

Prof. Dotan (20:22):

Merci pour cette question. Bien entendu, les résultats rapportés par les patients peuvent être complexes à quantifier, car il s'agit de paramètres subjectifs. Il s'agissait d'une critique de l'indice d'activité de la maladie de Crohn qui incluait le ressenti général des patients. Je souhaite tout de même ajouter que même si cela est subjectif, il est important de tenir compte du ressenti du patient. Aujourd'hui, nous disposons de nouveaux outils. Il y a notamment l'IBD Disk, ainsi que des méthodes de suivi des résultats des patients. Nous disposons de méthodes, ainsi que de nombreuses données numériques ou d'applications, qui nous aident à quantifier le ressenti quotidien réel des patients. Je trouve que tout ceci est très utile pour suivre les patients.

Dr. Julie Ann Lough (21:14):

Évaluons tout ceci en détail. La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn sont classées comme des maladies inflammatoires de l'intestin, mais la RCH ne concerne que le côlon, les cibles de traitement ne sont donc pas les mêmes. Pouvez-vous nous parler un peu des cibles considérées intéressantes pour la maladie de Crohn ?

Prof. Dignass (21:34):

Oui, Julie, c'est très important. Nous avons recommandé un ou plusieurs critères composites d'évaluation, il s'agit d'une association de résultats rapportés par les patients. Cela inclut la cicatrisation endoscopique, des biomarqueurs, la qualité de vie et le handicap. Pourquoi avons-nous choisi ces critères ? Les indices cliniques ou les résultats rapportés par les patients sont parfois subjectifs, mais ils sont très importants. On sait qu'il existe un chevauchement entre les MICI et le SII, et il est parfois difficile de les distinguer uniquement selon les résultats rapportés par les patients. Ainsi, pour la maladie de Crohn, nous utilisons le PRO-2, la douleur abdominale et la fréquence des selles, et le PCDAI pour les enfants. Nous avons formulé quelques recommandations dans l'article, concernant les objectifs. La cicatrisation endoscopique est un indicateur plus objectif, et elle a été choisie comme objectif à plus long terme. Elle est également importante et peut être évaluée par sigmoïdoscopie ou coloscopie, ou éventuellement par capsule endoscopique. Le score est un sujet très complexe, je

n'entrerais donc pas dans les détails à ce sujet, mais nous disposons également des biomarqueurs, et la normalisation du taux de CRP est connue depuis longtemps. Aujourd'hui, la calprotectine fécale est vraiment mise en avant parce que nous savons qu'elle est beaucoup plus sensible dans certaines zones et qu'elle reflète vraiment mieux l'inflammation de l'intestin. Ceci est très proche des résultats de l'endoscopie. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la qualité de vie est très importante pour l'approche holistique du patient et l'objectif ultime à atteindre est l'absence de handicap et la normalisation de la qualité de vie liée à la santé. D'autres éléments entrent en jeu et je pense qu'Iris les a déjà mentionnés et expliqués dans une certaine mesure.

(23:40) Il s'agit par exemple de la cicatrisation transmurale. Pour la maladie transmurale, elle est très importante, mais il y a quelques années, même son suivi était impossible. Aujourd'hui, grâce à l'IRM et l'échographie, son suivi est possible. Toutefois, nous ne disposons pas de données suffisantes, en nombre et en qualité, qui montreraient ce qu'il est possible d'obtenir, donc il ne s'agit pas d'une cible formelle. Cette cible devra être évaluée et peut-être qu'elle prendra de l'importance avec STRIDE-III, et avec la disponibilité de nouvelles données. À propos de l'histologie, à ce stade, nous ne l'avons même pas mentionnée pour la maladie de Crohn. Il s'agit d'une cible officielle pour la rectocolite hémorragique, mais les données sur la cicatrisation histologique et l'amélioration histologique pour la maladie de Crohn étaient vraiment rares et nous ne savions pas comment la définir. Ce cas est également très complexe pour les patients atteints de la maladie de Crohn, car une majorité de patients ont une maladie de l'iléon ou de l'intestin grêle et ces segments ne sont pas accessibles, ce qui est important pour évaluer l'histologie. Je pense que cela fera l'objet de discussion au cours des prochaines années.

Dr. Julie Ann Lough (24:54):

Prof. Turner, nous venons de parler des cibles concernant la maladie de Crohn. Qu'en est-il pour la RCH ? Quelles sont les différentes cibles à traiter, chez les patients atteints de RCH ?

Prof. Turner (25:08):

Lorsque nous avons commencé à rédiger l'article, nous disposions de deux tableaux et figures : un pour la maladie de Crohn et un pour la rectocolite hémorragique, mais nous avons rapidement remarqué que de nombreux objectifs se présentaient de la même manière. La réponse et la rémission symptomatiques, la calprotectine fécale, la CRP, l'ESR et la cicatrisation endoscopique sont toutes des objectifs importants pour les deux maladies. La mesure de chaque cible peut varier, nous avons donc ajouté un tableau pour spécifier la description de chacun des concepts pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Par exemple, pour obtenir une cicatrisation histologique dans la rectocolite hémorragique, il faut obtenir un seuil de calprotectine inférieur à 100 ou 70. Pour obtenir une cicatrisation endoscopique seulement (Mayo 0 ou 1), il peut être suffisant de descendre à 250. Pour la maladie de Crohn, différents seuils permettent de différencier la cicatrisation endoscopique de la cicatrisation transmurale, et il existe des données sur ce sujet. Bien sûr, la méthode de mesure de la réponse symptomatique peut être beaucoup plus simple pour la rectocolite hémorragique que pour la maladie de Crohn, car l'association entre les symptômes et la cicatrisation endoscopique est beaucoup plus étroite dans la RCH. En gros, ces patients seront en rémission clinique complète de la rectocolite hémorragique, sans symptôme, une selle complète par jour et sans saignement. La probabilité qu'un tel patient ait une colite très légère (sous-score endoscopique de Mayo de 0 ou 1) est de 80 % Si l'on ajoute à cela une calprotectine fécale normale, ce chiffre atteint 95 à presque 100 %. Dans le cas de la maladie de Crohn, il faut plutôt compter sur des marqueurs objectifs de la CRP et de l'ESR. Toutefois, cela ne signifie pas que l'ESR et la CRP ne sont pas évaluées pour la rectocolite hémorragique. Cela ne veut pas dire que les symptômes ne sont pas pris en compte pour la maladie de Crohn. En fait, l'importance et la façon dont les seuils sont mesurés diffèrent pour les deux maladies. Par ailleurs, comme Axel l'a dit précédemment, la cicatrisation histologique de la rectocolite hémorragique semble être plus significative au niveau du résultat du patient que pour la maladie de Crohn.

(27:39) Dans la mesure où la rectocolite hémorragique est une maladie plus brutale, il n'est pas rare d'observer une inflammation importante, puis deux mois plus tard, une muqueuse saine, avant d'obtenir une cicatrisation endoscopique complète pendant un an, puis un mois plus tard, la muqueuse et l'intestin sont sévèrement enflammés. Dans le cas de la maladie de Crohn, l'évolution est plus indolente, elle se développe donc plus lentement, l'inflammation augmente progressivement et la réponse au traitement est plus lente. Ainsi, la façon dont nous envisageons la cible du traitement pour ces deux maladies peut être différente, même si le concept est le même.

Dr. Julie Ann Lough (28:22):

Prof. Turner, il n'y aura jamais de solution miracle pour que les patients aillent mieux du jour au lendemain. Comment les cliniciens peuvent-ils réévaluer les cibles et adapter leurs traitements en conséquence, et être réalistes auprès des patients au sujet du délai avant l'obtention de résultats ?

Prof. Turner (28:38):

L'un des défis auxquels les médecins ont été confrontés lors de la publication de STRIDE-I pour la cicatrisation endoscopique était : que faire à présent entre six et douze mois ? N'avons-nous pas de cible spécifique à évaluer ? Nous le faisons tous, mais il y avait une légère différence entre la pratique clinique et l'objectif réel proposé. Les différentes cibles dépendant du temps avaient tendance à imiter les pratiques cliniques des médecins. Ainsi, lorsque l'on administre un traitement, on souhaite en premier lieu obtenir une réponse clinique, puis une rémission clinique. Si un patient a trois diarrhées sanglantes par jour, la CRP et le déséquilibre de la calprotectine importent peu. Évidemment, ce patient est très actif et les soins sont insuffisants. Il faut donc changer le traitement en fonction des symptômes cliniques uniquement, mais cela doit être effectué rapidement.

(29:42) Parfois, il faut compter trois semaines pour que les stéroïdes fonctionnent, mais on ne peut pas attendre trois semaines pour choisir un traitement, il y a une autre étape dans l'intervalle qui correspond à la réponse. Vous souhaitez obtenir une tendance positive sur une semaine, l'état de patient s'améliore et il est décidé d'attendre une semaine de plus pour évaluer si une rémission clinique est obtenue après deux ou trois semaines. Si après une semaine de traitement par des stéroïdes, aucune réponse n'est observée, il faut peut-être envisager autre chose. Il y a un moment pour évaluer la réponse clinique, la rémission clinique, la rémission endoscopique, la normalisation ou l'induction de la calprotectine fécale, tout cela est plus compliqué que la présence ou l'absence de cicatrisation endoscopique, mais cette évaluation clinique est nécessaire. **(30:41)** Il faut donc commencer un traitement. Il faut dire au patient : « Ne vous inquiétez pas, il faut compter une ou deux semaines avant de constater une amélioration. » Cela fait partie de notre quotidien : STRIDE-II a transposé ce scénario clinique ordinaire en un protocole calculé et plus intuitif avec des cibles à court, moyen et long termes. Nous avons également ajouté un nouveau tableau présentant le délai avant la rémission et la réponse en fonction des valeurs de biomarqueurs. Ce tableau est basé sur une revue systématique des données. Dans le groupe Delphi, nous avons interrogé les experts d'AD de l'IOIBD à propos du délai avant l'obtention des résultats. Nous espérons que ce tableau sera utile aux cliniciens.

Dr. Julie Ann Lough (31:30):

Ces informations sont très bien énoncées dans ce document. Avant de passer à la discussion générale, je souhaite poser une dernière question au prof. Dotan.

Nous avons parlé des cibles de traitement suggérées et des approches à suivre. En comparaison avec le premier rapport STRIDE, quelle est leur valeur ajoutée principale ? Comment ce domaine a-t-il progressé grâce aux recommandations STRIDE-II ?

Prof. Dotan (31:55):

La progression entre STRIDE-I et STRIDE-II me semble importante. Les modifications et les mises à jour des déclarations fonctionnent vraiment très bien. Le message principal à retenir, c'est que la cible de traitement principale est le soulagement des symptômes, pour la réponse symptomatique.

Ce paramètre reste prioritaire, c'est le plus important. Il s'agit d'obtenir une rémission symptomatique et la normalisation de la protéine C réactive, puis de réduire la calprotectine fécale à un niveau acceptable et d'obtenir une croissance normale pour les enfants. Tout cela doit être mis en évidence. Pour résumer, les cibles choisies aujourd'hui sont la cicatrisation endoscopique, la normalisation de la qualité de vie et l'absence de handicap. Il s'agit de cibles à long terme. notre protocole concernant les cibles est bien sûr illustré dans l'article STRIDE et dans toutes les présentations. Lorsqu'il s'agit des cibles de traitement, les mises à jour sont très importantes.

(33:07) Les détails du délai avant une réponse attendue ont été abordés à l'instant par le prof. Turner, donc je n'y reviendrai pas. La définition d'un cadre temporel pour les objectifs est par ailleurs importante. La rémission et la normalisation de la CRP sont des cibles de réponses cliniques à court terme, ce qui signifie que les médicaments doivent être utilisés, mais qu'il ne faut pas attendre six ou douze mois pour obtenir des cibles à court terme. La réduction de la calprotectine fécale à un niveau acceptable, même si ce niveau fait encore l'objet de nombreux débats, est importante et a été ajoutée comme cible formelle du traitement immédiat. L'ajout des cibles pédiatriques est également important. La restauration de la qualité de vie et de l'absence de handicap, pour faire simple, correspond à une cible de traitement définie par l'IOIBD. Je pense que cela est très important, et pas uniquement pour la définition. La cicatrisation muqueuse est une cible à long terme très importante. Évidemment, même si cela n'a été que suggéré, la cicatrisation transmurale et la cicatrisation histologique sont des cibles de traitement importantes pour respectivement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Je pense qu'il s'agit d'ajouts importants entre STRIDE-I et STRIDE-II.

Dr. Julie Ann Lough (34:32):

La progression est très importante. Les médecins et les soignants doivent retenir qu'il existe des cibles de traitement claires et réévaluées par ce travail de recherche, mais qu'il faut également suivre un calendrier réaliste.

Dr. Dotan (34:47):

Tout à fait. Vous l'avez très bien résumé et je pense qu'il faut bien garder à l'esprit qu'il ne s'agit pas seulement d'un protocole qui doit être débattu, présenté ou retenu par cœur. Comme vous l'avez dit, il a des implications cliniques importantes et nous devons ajuster nos traitements en fonction de ces cibles et évidemment, être réalistes. Aucune directive ou supposition n'indique qu'il faut changer toute la stratégie si une cible à court terme n'est pas atteinte en deux semaines. Je pense qu'il faudra le souligner également. On reçoit parfois des patients qui ont bénéficié de trois ou quatre traitements avec les mécanismes d'action différents en quelques mois.. Par ailleurs, il s'agit de recommandations, ni plus ni moins, même si elles sont importantes. Il faut être réaliste et pragmatique, et s'adapter à ce qui est important pour les patients. Je pense qu'il est impératif de ne pas garder le même médicament éternellement si les cibles ne sont pas atteintes. Les implications cliniques sont très importantes.

Dr. Julie Ann Lough (35:56):

Très bien. Nous avons bien détaillé les cibles thérapeutiques. Prof. Dotan : Pour plusieurs raisons, il n'est pas toujours possible de respecter un traitement ciblé. Dans ce cas, les médecins et les cliniciens doivent-ils abandonner tout espoir ? Existe-t-il des alternatives et comment savoir si nous avons fait tout notre possible pour nos patients ? Faut-il peut-être accepter que les traitements ciblés ne conviennent pas à tous les patients ?

Prof. Dotan (36:25):

Ces questions sont très importantes et ne sont pas assez posées. Certains patients sont plus difficiles à traiter et une autre initiative de l'IOIBD se penche actuellement sur la définition précise de ces patients difficiles à traiter. De manière générale, il ne faut pas renoncer, il y a toujours de l'espoir pour les patients et pour les traitements. Pour commencer, il faut garder à l'esprit que les médicaments ne font pas tout. Les médicaments ne sont pas le seul traitement possible, ils peuvent par exemple

être complétés par un régime alimentaire. Les patients atteints de la maladie de Crohn bénéficient d'un soutien à ce propos et même s'il s'agit d'un soutien préliminaire, des études de grande ampleur portent actuellement sur le sujet de façon plus contrôlée et objective. Un régime alimentaire peut toujours être un traitement ou une intervention supplémentaire pour améliorer l'état du patient.

(37:30) Il faut toujours garder à l'esprit qu'une intervention chirurgicale est une option thérapeutique pour les patients atteints de la maladie de Crohn de plus en plus tôt aujourd'hui. Cela peut également concerner les patients atteints de rectocolite hémorragique, pour des résultats plus complexes. Le régime alimentaire et la chirurgie sont aux deux extrémités du spectre thérapeutique, en plus des médicaments. Il faut se rappeler que les médicaments d'aujourd'hui peuvent faire partie de l'arsenal thérapeutique de demain. Il faut évaluer ce qu'il est possible de faire pour améliorer la situation du patient, en sachant qu'après six mois ou un an, il peut-être éligible à un essai clinique pour un nouveau médicament qui sera approuvé. Les médicaments restent intéressants et prometteurs. Par ailleurs, il faut évaluer la présence de facteurs corrigibles ayant contribué à un résultat mitigé de l'intervention prescrite. Le patient prend-il des médicaments non stéroïdiens ? Un élément de l'environnement du patient empêche-t-il de parvenir à la rémission complète souhaitée ? (38:40) Cela concerne les médicaments reconnus ou les compléments que le patient peut prendre sans qu'on le sache, cela peut être un comportement du patient. Il faut tenir compte de tout cela de façon exhaustive et très holistique. De manière générale, en médecine, il ne faut jamais dire jamais, mais surtout il ne faut jamais baisser les bras. Les patients ont besoin de savoir qu'il y a toujours une solution à proposer.

Dr. Julie Ann Lough (39:16):

Il y a toujours de l'espoir, on peut toujours essayer à nouveau ou modifier un traitement. Prof. Dignass, certains reprochent à l'approche du traitement ciblé d'être très prescriptive ou encore d'être trop simpliste. Que répondez-vous à ces critiques ?

Prof. Dignass (39:34):

C'est un sujet très important. Mes chers amis et collègues estimés Iris et Dan en ont déjà beaucoup parlé. Certains médecins qui traitent des patients atteints de MICI voudraient avoir un livre de cuisine dont ils pourraient suivre une recette de traitement médicamenteux et effectuer le suivi. Les MICI, ce n'est pas pas uniquement de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Il s'agit aussi de patients ayant des colites indéterminées, des manifestations extra-intestinales. Nous parlons de deux ou trois maladies regroupées, mais il y a en fait peut-être 50 maladies différentes. Pourquoi un patient atteint de la maladie de Crohn peut-il être touché uniquement au niveau de l'intestin grêle ? Pourquoi le côlon est-il impliqué, pourquoi y a-t-il des fistules ? Tout cela n'est pas si simple, mais je suis très satisfait des recommandations de STRIDE-II, car il s'agit d'une base à des traitements individuels et mieux personnalisés.

(40:36) Les objectifs sont corrélés à la chronologie à la maladie. Il est possible de mettre en place plusieurs approches de traitement ou de suivi du patient et je pense qu'il serait judicieux de pouvoir dire : commencez avec le médicament X, puis utilisez le médicament Y ou une combinaison de X et Y, et si cela ne fonctionne pas, procédez différemment. Il s'agit cependant de données cliniques dont nous ne disposons pas actuellement, et personne ne peut dire quelle est la séquence idéale de quelle combinaison, et cela complique les choses. Aujourd'hui, l'équilibre me semble correct. Cette suggestion est judicieuse, car de nombreux patients peuvent recevoir huit traitements différents en un an, comme je l'ai évoqué plus tôt.

(41:37) Aucun n'a vraiment été évalué et aujourd'hui, lorsque je reçois le patient, je ne peux pas dire : « Est-ce que quelque chose a fonctionné ? ». Est-ce que le traitement n'a pas fonctionné ? Parce que les traitements n'ont pas été réévalués. On ne sait pas s'ils ont atteint l'objectif. Même le patient ne sait pas. Je demande toujours au patient s'il a ressenti une amélioration. « Oui, mon état s'améliore, mais on m'a dit qu'il y a toujours du sang dans mes selles. » Pour cela, ces recommandations sont très utiles, car elles peuvent être utilisées dans la pratique clinique quotidienne. Il s'agit d'un bénéfice important par rapport à STRIDE-I. Je me souviens que lors de leur présentation initiale, ces recommandations

favorisaient des endoscopies tous les trois mois et tout le monde était d'accord sur le fait que c'était ridicule. Comment un patient peut-il faire l'objet d'une endoscopie tous les trois mois ? Ces différentes cibles ont donné lieu à de nouvelles approches de surveillance non invasives. Je pense que les recommandations de STRIDE sont très utiles pour les cliniciens qui ont l'habitude de traiter des MICI. Ces recommandations ne concernent pas les médecins généralistes qui ne soignent qu'un patient atteint de MICI par an, car ils n'ont pas assez d'expérience en matière de protocole de traitement médicamenteux.

Dr. Julie Ann Lough (42:52):

Voilà qui conclut bien. Ces directives sont très utiles, mais il ne s'agit pas d'une solution unique, car tous les patients sont différents, tant au niveau des manifestations que de leur façon de supporter leur maladie et de vivre avec. Comme vous le disiez, Prof. Dotan, il y a toujours de l'espoir, il y a toujours une solution. Si ce médicament ne fonctionne pas pour une cible, d'autres cibles plus pratiques sont disponibles. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens invasives plus souvent, il est facile d'étudier les cibles. Elles peuvent être étudiées de plusieurs façons. « Si cela ne fonctionne pas, je peux peut-être ajuster mon traitement et m'y prendre autrement », en cela, ces directives sont judicieuses pour guider les médecins.

Je souhaite vous poser une dernière question. Certains d'entre vous ont mentionné la possibilité d'un STRIDE-III. De quoi s'agit-il ? Le domaine des MICI est actuellement très prometteur, quelles réponses aux grandes questions attendez-vous de STRIDE-III ? Commençons par le prof. Turner.

Prof. Turner (43:59):

Pour être honnête, à l'ère de STRIDE-II nous ne sommes pas très bons pour prédire la maladie. C'est pour cela que nous utilisons moins les cibles qui correspondent plutôt à une évaluation de la réponse au traitement. Nous devons affiner nos méthodes, peut-être avec du « machine learning », des solutions informatiques, une analyse plus profonde des échantillons obtenus, des biomarqueurs qui permettent une approche intégrative ou qui permettent d'évaluer plus précisément quel patient a répondu ou répondra au prochain médicament. Cela peut rendre l'ordre des cibles utilisées beaucoup plus efficace. Il nous faudra peut-être revenir aux prédictions. Ainsi, dès le début de la maladie, nous saurons quels médicaments donner à quels patients. L'administration du bon médicament améliorera le taux de réussite, ce qui permettra peut-être d'ignorer certaines des cibles intermédiaires dont nous disposons actuellement et de les remplacer par des cibles intégratives plus sophistiquées. Évidemment, l'histologie et la cicatrisation transmurale sont importantes, mais il s'agit d'un travail en cours, et je ne pense pas que cela attendra STRIDE-III. Je pense que ces deux modalités seront prêtes d'ici quelques années.

Dr. Julie Ann Lough:

Prof. Dignass?

Prof. Dignass (45:29):

Pour revenir sur ce que disait Dan, je pense que la prédiction est très importante pour cette maladie. La prédiction de la réponse aux traitements est également très importante. Comme le font les oncologues, il est possible de mesurer des marqueurs pour savoir quel médicament ne fonctionnera pas et quel médicament fonctionnera bien mieux. Ces outils permettent d'éviter que des patients soient traités par des médicaments qui ne peuvent pas fonctionner ou qui entraîneront des effets indésirables. Je trouve cela très important, et j'ai hâte d'en savoir plus. Iris a mentionné tout à l'heure que nous avons besoin de la surveillance moléculaire et de meilleurs outils non invasifs pour surveiller les patients, donc sans endoscopie. Si nous étions dans un épisode de Star Trek en 2050 ou en 2300, nous disposerions peut-être d'outils qui nous dispenseraient de ces solutions invasives.

(46:28) Nous disposons déjà de quelques données, obtenues par Markus Neurath et Raya Atreya sur les médicaments avec des meilleures réponses. Cette solution est bien trop compliquée. Il n'est pas

possible de l'utiliser dans un contexte clinique, mais elle est très récente. Je suis très intéressé par l'analyse des mégadonnées et l'intelligence artificielle qui nous aideront à obtenir ces données, ces 1 100 ou 11 000 articles que nous utiliserons pour STRIDE-III. Nous pourrions ainsi évaluer et associer ces données, et des algorithmes pourront fortement simplifier les traitements. Pour être tout à fait honnête, j'attends de nouveaux médicaments ou de nouvelles associations de médicaments, car la plupart des cibles que nous souhaitons atteindre ne sont toujours pas atteignables pour les MICI. Pour ce qui est du psoriasis, c'est plus simple, il est possible d'atteindre ces cibles pour 90 % des patients. Avec les outils dont nous disposons aujourd'hui, nous n'atteignons pas toujours les 50 %. Par exemple, les résultats des nouvelles inhibiteurs de JAK sont significativement supérieurs à ce dont nous disposons aujourd'hui. Pourtant, tout n'est pas parfait et j'attends avec impatience une combinaison de médicaments ayant différents mécanismes d'action, en espérant que cela nous apporte des solutions supplémentaires pour atteindre les cibles souhaitées.

Dr. Julie Ann Lough (48:01):

C'est fantastique. Pour terminer, prof. Dotan, de quoi avez-vous hâte ?

Prof. Dotan (48:04):

Pour commencer, à propos de STRIDE-II et de STRIDE-III, qui finira par voir le jour, il ne faut pas oublier d'où nous partons, avec STRIDE-II. Je pense en particulier à la cicatrisation histologique et à la cicatrisation transmurale qui seront le point de départ de STRIDE-III. En premier lieu, j'aimerais savoir si ces cibles permettront d'améliorer les résultats du patient et en second lieu savoir quel en sera le prix ? quel est le rapport bénéfice/risque ? Tout ceci est très intéressant, car si nous pouvons obtenir une cicatrisation histologique et transmurale pour la maladie de Crohn, en théorie, nous revenons à la situation d'un intestin normal.

(48:56) Il s'agit presque d'une guérison complète. Si nous y parvenons avec des associations de médicaments qui existent déjà ou de nouveaux médicaments qui verront le jour dans quelques années, ce serait fantastique. Par ailleurs, je pense que nous allons voir de plus en plus de cibles basées sur le microbiome et des métabolites. Je pense également que nous ciblerons les médicaments pour obtenir une meilleure homéostasie intestinale, qu'il s'agisse d'analyses d'échantillons de selles, de transcriptions ou d'échantillons de muqueuses. Je pense que cela donnera des cibles potentiellement plus sophistiquées que ce dont nous disposons aujourd'hui. Ces situations seront sûrement très locales et ne représenteront probablement pas toutes les zones de l'intestin. Nous aurons des réponses à ces questions d'ici quelques années. Je suis également très intéressé (49:51) par l'évolution des explorations. Je ne pense pas qu'il y aura de solution magique. Je pense que nous aurons toutefois de nouvelles approches, par exemple avec les associations de traitements, de nouvelles petites molécules prometteuses et de nouveaux mécanismes d'action. Comme je l'ai dit tout à l'heure, je crois beaucoup au régime alimentaire. Il ne s'agit pas uniquement de soutien nutritionnel, mais également d'une thérapie pour les patients. J'ai hâte que cela devienne l'une des thérapies du tableau STRIDE-III, qui contiendra des informations sur le délai nécessaire avant que la mise en place d'un régime alimentaire afin de favoriser un, A ou B, pour nos patients. J'ai hâte de voir ce que nous réserve l'avenir.

Dr. Julie Ann Lough (50:38):

C'est une belle façon de terminer cet entretien.

Pour résumer ce que nous avons appris de STRIDE-II : il existe de nombreuses cibles à atteindre, qui sont aujourd'hui plus accessibles, en termes de surveillance, et un peu moins invasives pour les patients. Il est important de réévaluer l'acceptabilité du délai d'action des traitements sur ces cibles et de réévaluer la situation en conséquence dans le cas contraire. Il s'agit également de prendre en compte de nombreuses méthodes. Pour terminer sur une note positive, n'oublions pas les traitements prometteurs qui sont en développement, la possibilité de la rédaction de STRIDE-III voire de STRIDE-IV, à mesure que nous comprendrons mieux les voies de traitement des MICI.

Merci à tous d'avoir participé à ce podcast. Cet épisode est à présent terminé, j'espère que vous avez trouvé la présentation de la mise en place des résultats de STRIDE-II aussi intéressante que moi. Je vous remercie prof. Dan Turner, prof. Iris Dotan, prof. Axel Dignass pour votre temps et les informations que vous avez transmises à nos auditeurs. Si cet épisode vous a intéressé, n'oubliez pas de vous abonner pour ne pas manquer le suivant. Nous diffusons de nouveaux épisodes tous les vendredis. À bientôt et portez-vous bien jusqu'au prochain épisode.

ABBV-AA-00309-FM

Version 1.0

Approved December 2021