

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 22 janvier 2019

Hôpital cantonal de Genève

## Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2019

Dre S. Restellini

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

La MC va de la bouche à l'anus, les lésions sont transmurales et discontinues (skip lesions), les complications sont des fistules et des sténoses, l'histologie montre des granulomes.

La RCH touche exclusivement le colon et le rectum. Les lésions sont continues. Elles touchent la muqueuse et la sous muqueuse. Il n'y a pas de lésions ano-périnéales, et pas d'atteintes fistulisantes.

Plus la maladie dure, plus les complications apparaissent...le traitement doit donc être précoce et efficace.

La cible, c'est la guérison de la muqueuse.

4 classes de médicaments pour y parvenir :

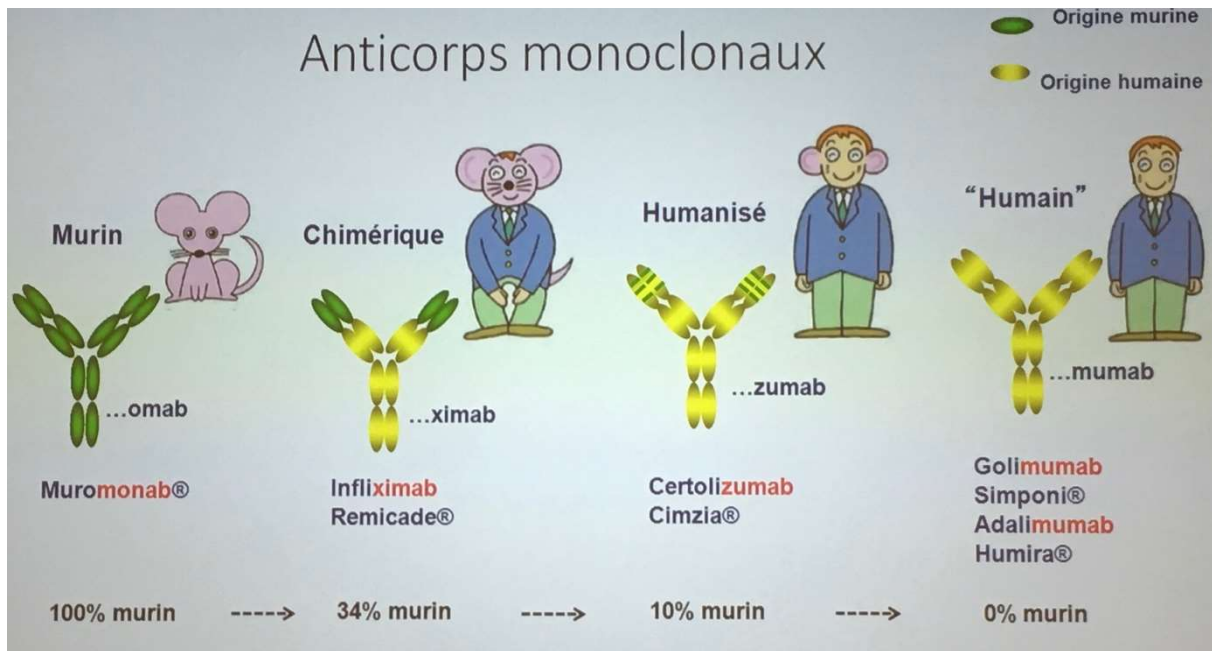
- 1) les stéroïdes (systémiques ou topiques)
- 2) les aminosalicyles (systémiques ou topiques)
- 3) les immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate)
- 4) les agents biologiques (anti TNF alpha, anti IL12/23, anti Intégrines)

- 1 Les stéroïdes : 20% de résistance à 30 jours, 40% de résistance à 1 an. C'est un bon traitement d'induction, mais c'est un mauvais traitement au long cours.
- 2 Les aminosalicyles : la mesalazine orale (ou 5-ASA) c'est deux fois plus efficace que le placebo dans la RCH, par contre ce n'est pas mieux que le placebo dans la MC. Donc, le 5-ASA, oui, mais seulement dans la RCH d'intensité légère à modérée.
- 3 Les immunomodulateurs : l'azathioprine ça marche, aussi bien dans la MC que dans la RCH mais la réponse est lente, et il y a des effets 2ndaires : douleurs abdominales, myélotoxicité, hépatotoxicité, pancréatite, infections, cancer de la peau, lymphomes non-hodgkiniens, lymphomes T hépato spléniques.  
Le méthotrexate (MTX) n'est pas supérieur au placebo dans la MC.

Ça c'est pour les traitements conventionnels...

On retiendra qu'en monothérapie ils sont utiles pour les maladies stéroïdes dépendantes non sévères, sinon en combothérapie, avec les « biologiques » (voir plus loin).

4 Les « biologiques » : là on parle d'anticorps monoclonaux murins, chimériques, humanisés ou humains...



Les anti TNF alpha sont efficaces dans la plupart des MICI, mais ils sont chers...

Des biosimilaires (à ne pas confondre avec des génériques) meilleur marché existent pour l'infliximab et l'adalimumab.

Les biosimilaires ont un statut réglementaire distinct des médicaments génériques « ordinaires », en raison de la différence du mode de fabrication entre un biomédicament et sa version générique - bien que la substance finale soit la même, la complexité moléculaire de celle-ci peut conduire à ce que le processus de fabrication ait des effets sur le produit final. Les biosimilaires sont donc jugés « similaires » mais pas identiques à des médicaments biotechnologiques déjà commercialisés. (Wiki)

On estime à 20% les non-répondeurs primaires au TNF alpha.

30-50% d'induction de rémission, et 20-40% de maintien de la rémission...ce qui dans la vraie vie équivaut à 70-80% d'efficacité.

On estime la perte de réponse à 12-18%/ an.

De nouvelles molécules, dites, anti-intégrines comme le Vedolizumab (Entyvio®) visent des protéines transmembranaires d'adhésion cellulaire. C'est efficace aussi bien dans les RCH que dans la MC.

50% d'efficacité à 1 an dans la RCH et 29% dans la MC (ce qui correspondrait à 63% d'efficacité dans la vraie vie). (Etude GEMINI)

Les antagonistes des cytokines : anti IL 12/23 (Ustekinumab : Stelara®).

Son efficacité est de 24.1% à 44 semaines (contre 4.2% pour le placebo), ce qui correspond à une efficacité de 58.9% de réponse endoscopique dans la vraie vie (Etude UNITI).

Les anti TNF présentent un rapport risque/ bénéfice très favorable, mais ils présentent une certaine immunogénicité et peuvent entraîner l'apparition d'anticorps, attention aux infections opportunistes et autres infections (patients âgés, bilan pré-immunosuppression indispensable). Ils comportent un risque oncologique faible de mélanome multiplié par 1.32.

Le Vedolizumab a une immunogénicité très faible, le risque d'infection n'est pas supérieur au placebo (sauf rhinopharyngite) ; il n'y a pas d'évidence d'augmentation de cancer.

L'ustekinumab, a aussi une immunogénicité très basse, pas de risque infectieux, et après 5 ans d'utilisation dans le psoriasis n'a montré ni infections, ni cancer solide ou lymphome.

Les biologiques sont donc le traitement de choix dans les maladies modérées à sévères échappant à un traitement conventionnel.

Un nouvel arrivé est le tofacitinib (Xeljanz) inhibiteur de la Janus kinase. C'est une petite molécule (per os) sans immunogénicité avec un effet rapide dès la 2<sup>e</sup> semaine d'administration. (40% de rémission clinique, et 45.7% de rémission endoscopique).

Attention au zona, aux lipides et à la créatinine.

Avant on recommandait de commencer avec les stéroïdes et de continuer si nécessaire avec les biologiques...actuellement on recommanderait plutôt de démarrer fort, avec les biologiques et de passer à des molécules moins puissantes si la clinique le permet...

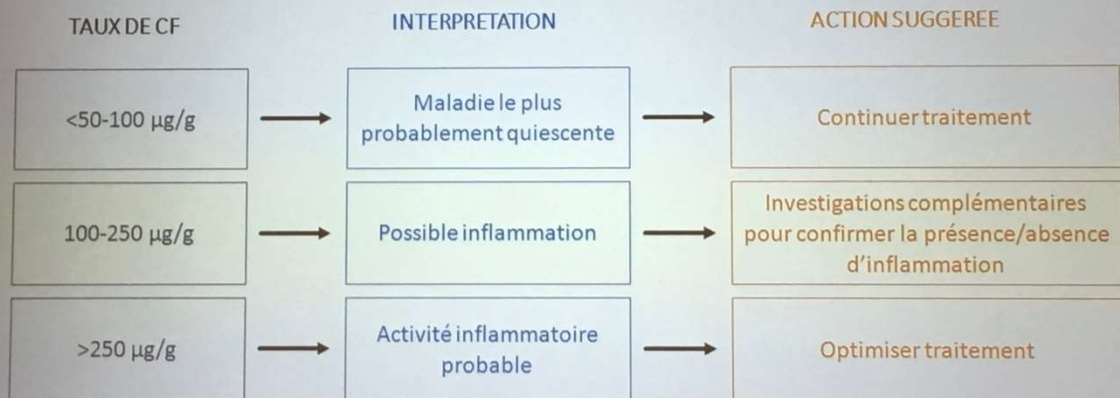
Si l'on combine les biologiques avec des immunomodulateurs (p.ex. infliximab + azathioprine) on améliore la réponse et on diminue l'immunogénicité.

On déconseille l'arrêt des traitements en cas de rémission clinique (immunomodulateurs en monothérapie : 53% de rechute à 3 ans si arrêt, combothérapie : biologique + immunomodulateurs, 44% de rechute à 1 an si arrêt).

Il faut monitorer l'activité de la maladie avec la calprotectine fécale, et l'efficacité du traitement avec les anticorps circulants.

La calprotectine fécale a une sensibilité de 0.87 et une spécificité de 0.67 pour le MC et de 0.88 et 0.79 pour la RCH.

## Monitoring de la calprotectine fécale



Bressler B et al. Gastroenterology 2015

Les concentrations d'infliximab et d'adalimumab sont associés à une meilleure guérison des patients avec MICI.

On fera un monitoring thérapeutique lors de perte de réponse, désescalade du traitement, avant arrêt de combothérapie, après induction et avant maintien, avec les nouveaux traitements UST/VDZ et lors de rémission en phase de maintien 1x/an.

On retiendra qu'il faut traiter précocement les MICI, qu'il faut viser la guérison muqueuse, et qu'il y a de nombreuses classes thérapeutiques permettant d'atteindre cet objectif...

