

# **Le monitoring non invasif de la maladie de Crohn**



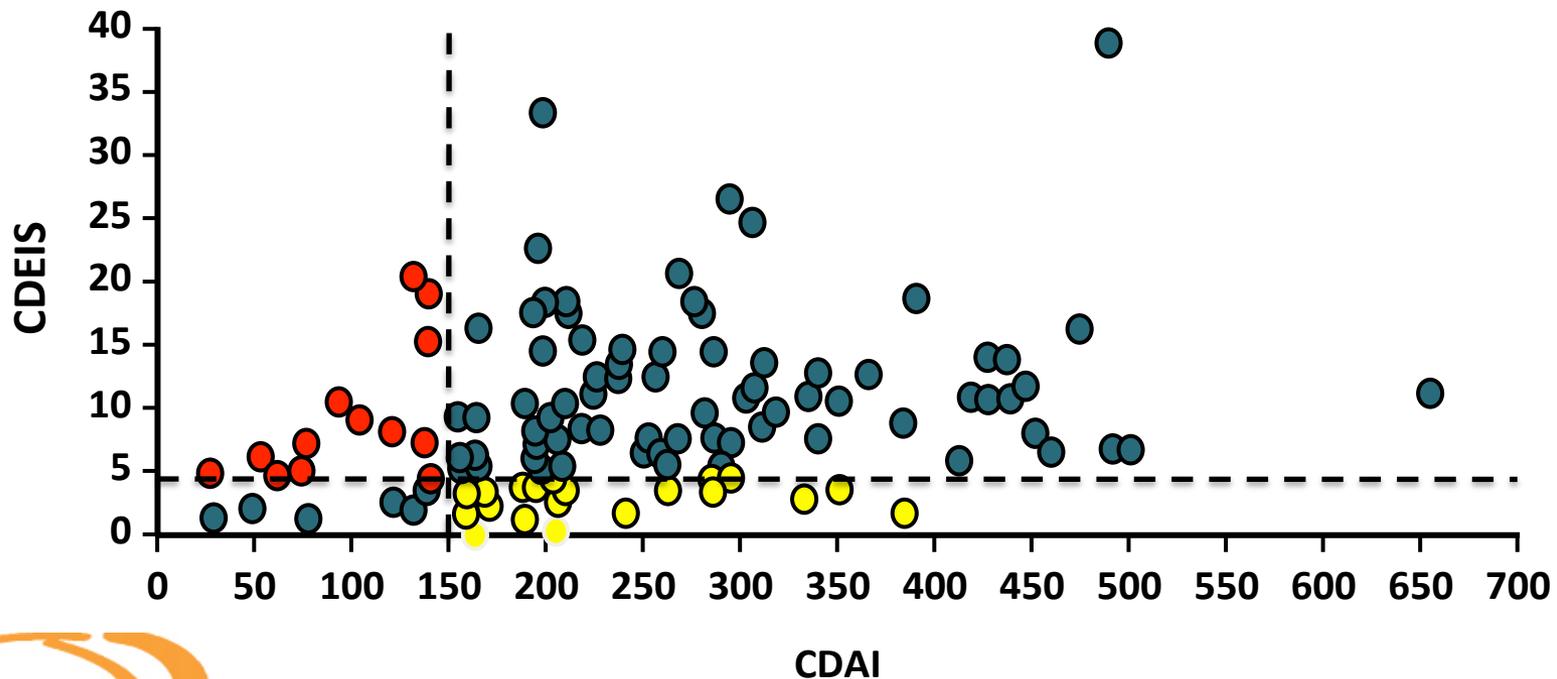
**David Laharie,  
Service de Gastroentérologie, CHU de Bordeaux**

# Liens d'intérêt

Conseils, interventions ou transports avec Abbvie, Biogaran, Biogen, Ferring, HAC-pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Prometheus, Roche, Takeda, Theradiag, Tillots.

# Décalage entre symptômes et inflammation objective : l'exemple de la maladie de Crohn

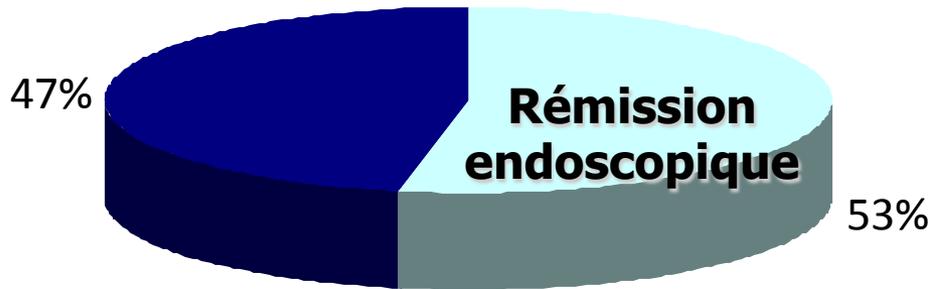
- 121 patients ayant une MC iléale ou iléo-colique
- Evaluations endoscopique (CDEIS) et clinique (CDAI) à l'inclusion
- Faible corrélation entre CDEIS et CDAI ( $r = 0,32$ )



# Patients avec CDAI < 150 à S26

(analyse *post hoc* des données de l'essai SONIC)

**Rémission clinique**  
(n = 136\*)



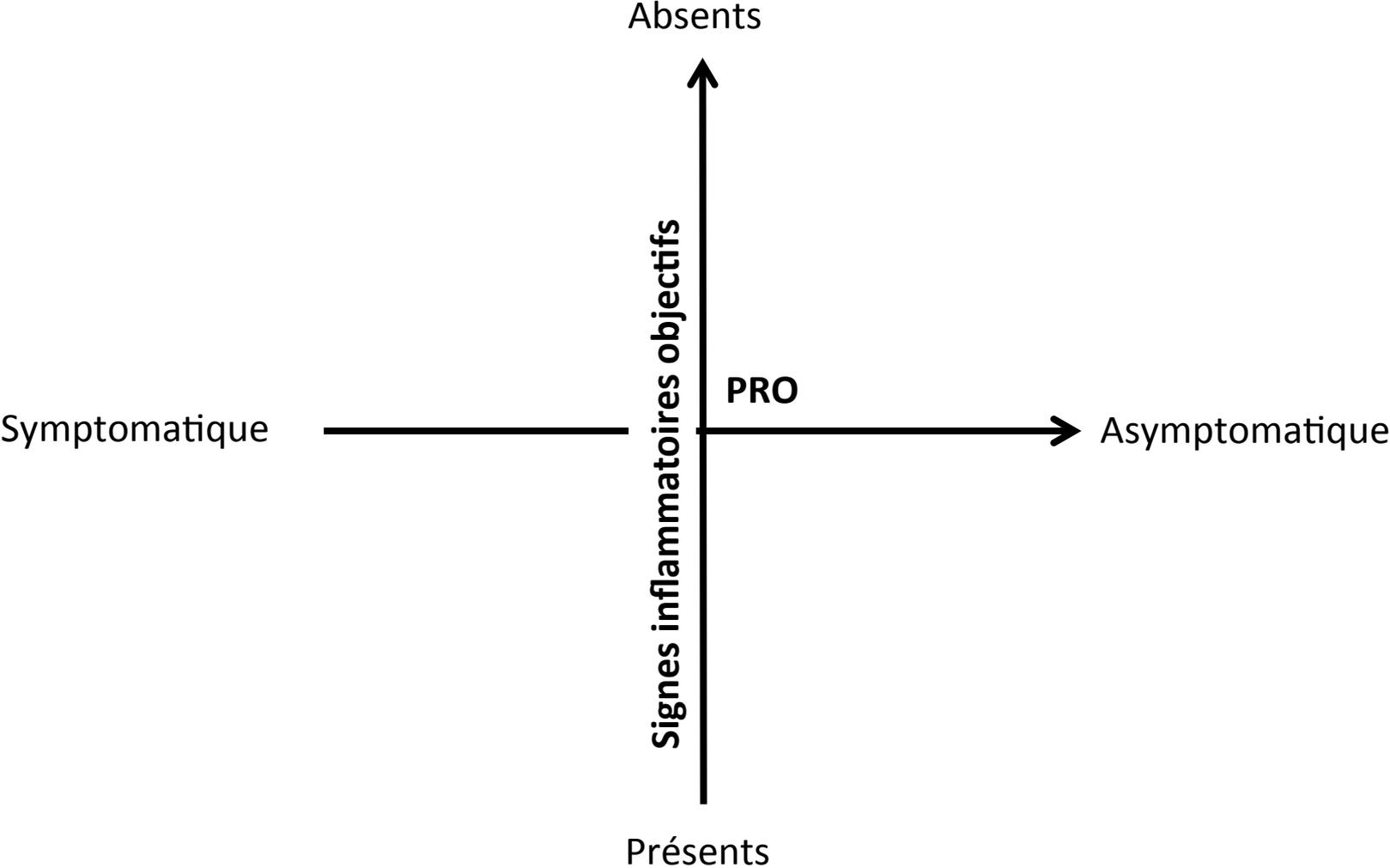
**Rémission clinique**  
(n = 90\*\*)



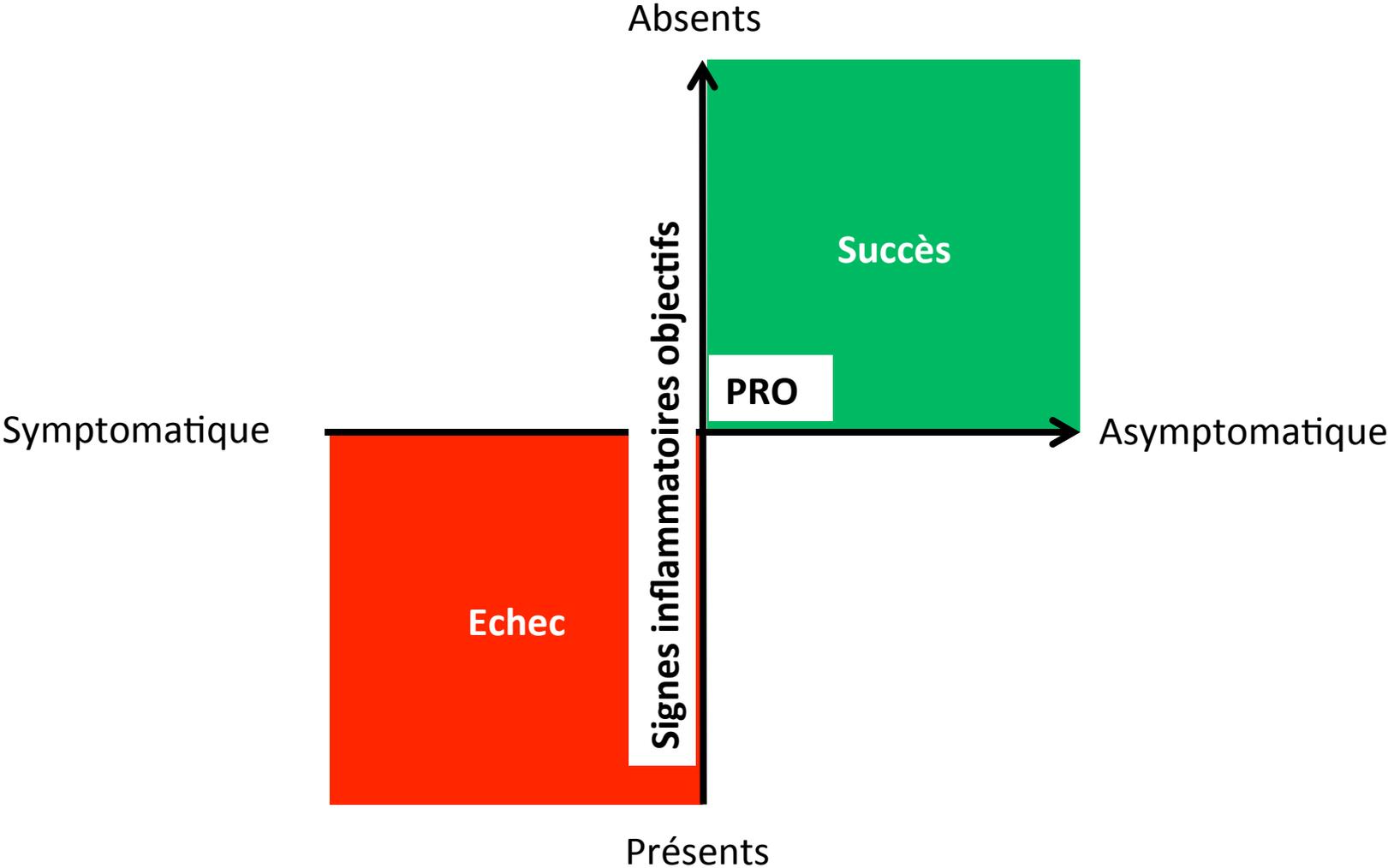
\*: sujets avec lésions endoscopiques à l'inclusion

\*\* : sujets avec CRP élevée à l'inclusion

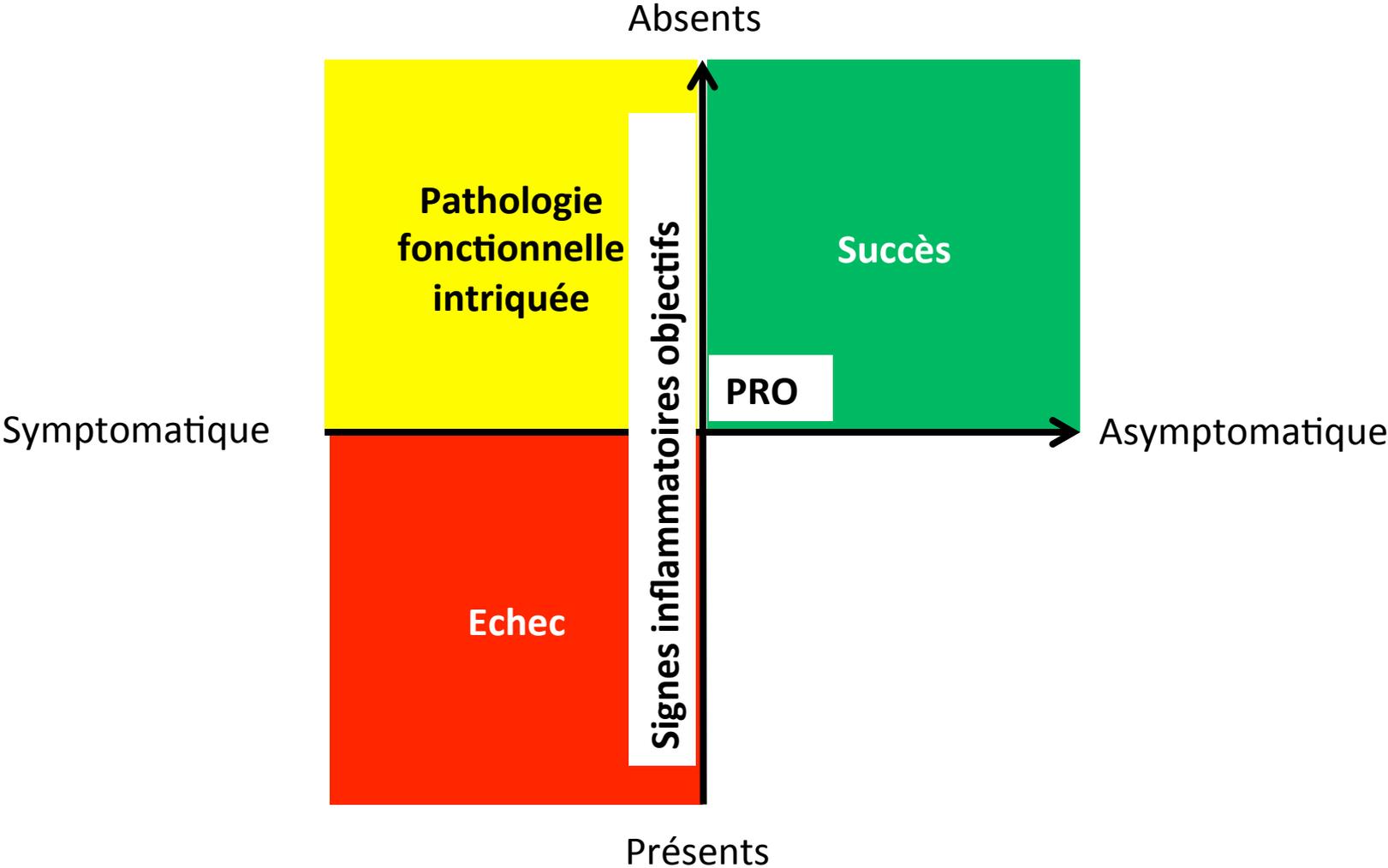
# Evaluation de l'effet thérapeutique



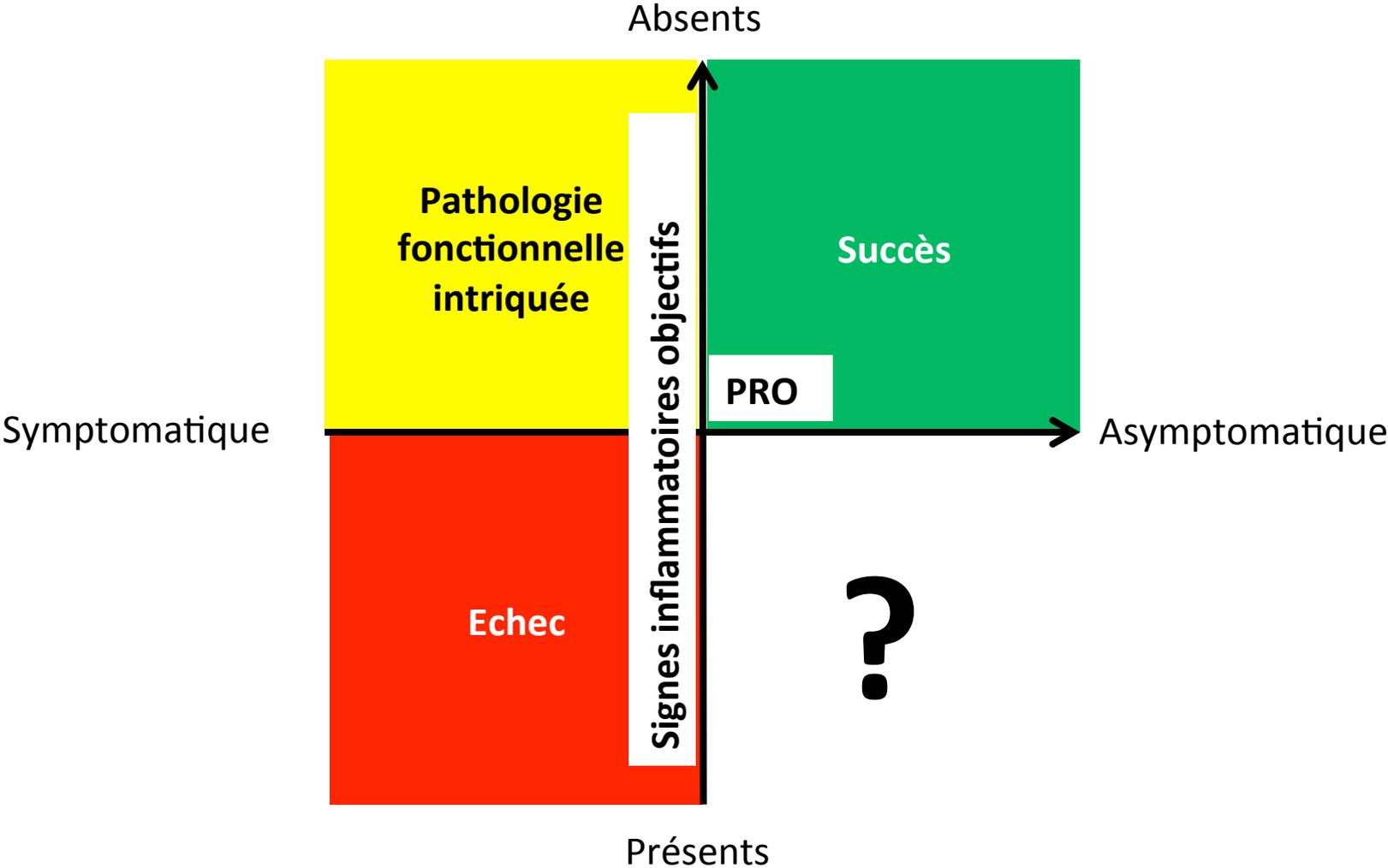
# Evaluation de l'effet thérapeutique



# Evaluation de l'effet thérapeutique



# Evaluation de l'effet thérapeutique



# Quelle cible thérapeutique dans la MC ?

Maladie	Objectif thérapeutique
Diabète	HbA1c $\leq$ 7 %
Hypertension	PA : 140/90 (135/80 pour les patients diabétiques) Objectif pour le cholestérol (LDL) : 70 mg/dL pour diminuer l'incidence d'événements cardiaques
Polyarthrite rhumatoïde	Rémission = maladie faiblement active
Maladie de Crohn	?

# Consensus STRIDE dans la MC

- La cible à atteindre dans la maladie de Crohn est une combinaison de :
  - **Rémission clinique et amélioration des critères patients (PRO)** définis par la résolution des douleurs abdominales et des troubles du transit, qui devraient être évalués au moins 3 mois après la poussée de la maladie **ET**
  - **Rémission endoscopique** définie par la disparition des ulcérations évaluées par iléocoloscopie (ou imagerie en coupes) 6 à 9 mois après la poussée de la maladie
- D'autres paramètres peuvent être utiles dans le suivi de certains patients sans être des cibles thérapeutiques :
  - CRP - Calprotectine fécale
  - Histologie
  - Radiologie
- L'histologie : ne représente pas une cible

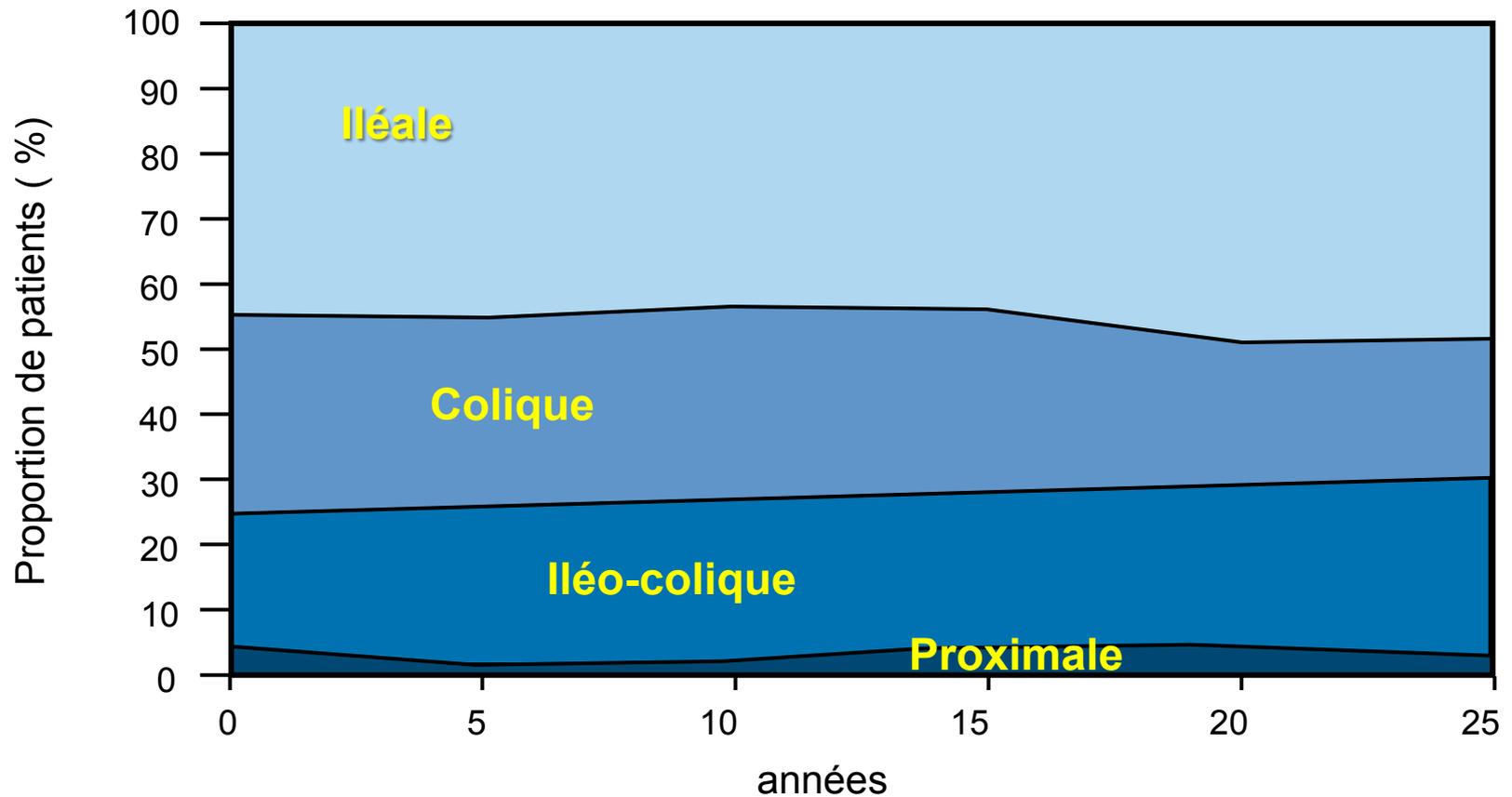


# Classification phénotypique de la MC (Montréal 2006)

<b>Age au diagnostic</b>	< 16 ans	A1
	16-40 ans	A2
	>40 ans	A3
<b>Localisation</b>	Iléal	L1
	Colique	L2
	Iléo-colique	L3
	Tube digestif haut	L4
<b>Comportement « Behaviour »</b>	Inflammatoire	B1
	Sténosant	B2
	Fistulisant	B3
<b>Lésions périnéales</b>		p

# Evolution de la localisation de la MC

n = 125 MC incidentes ; suivi  $\geq 10$  ans



Y'a-t-il des substituts à la coloscopie ?

Comment suivre une maladie de Crohn du grêle ?

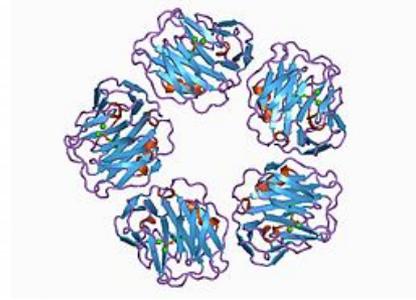
Y'a-t-il des substituts à la coloscopie ?

# Biomarqueurs

## Marqueur idéal

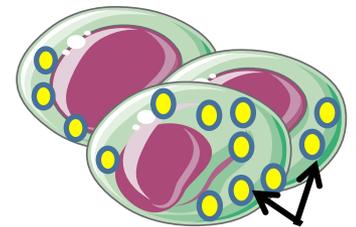
- Simple
- Non invasif
- Facile et rapide à doser
- Spécifique des MICI
- Reproductible
- Peu coûteux

## Protéine C-Réactive (CRP)



*Inflammation systémique*

## Calprotectine fécale

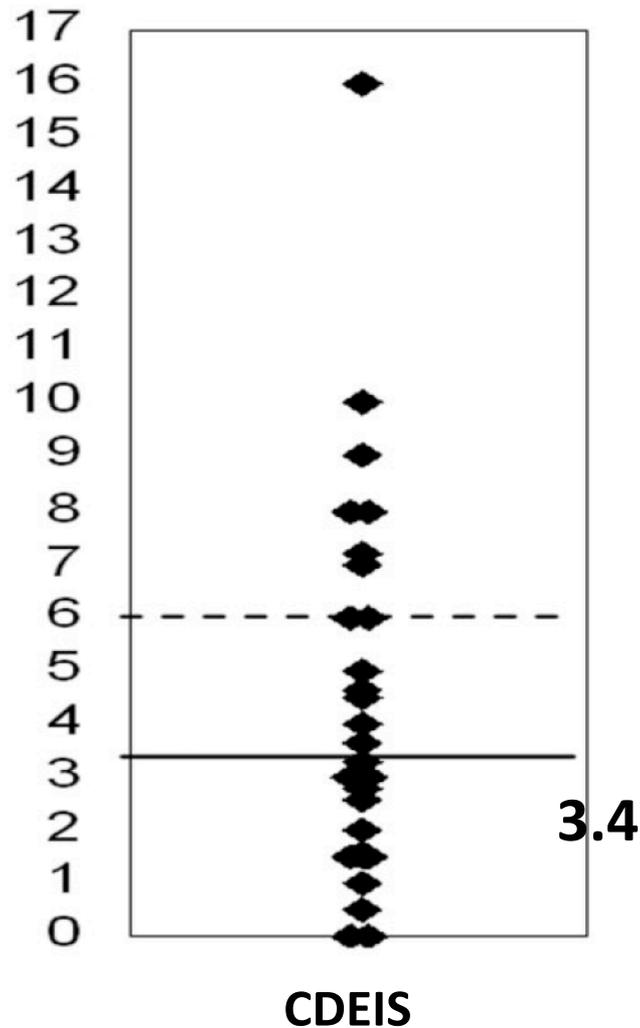


S100 A8A9

*Inflammation intestinale*

# 30 % des malades avec CRP basse ont des lésions endoscopiques

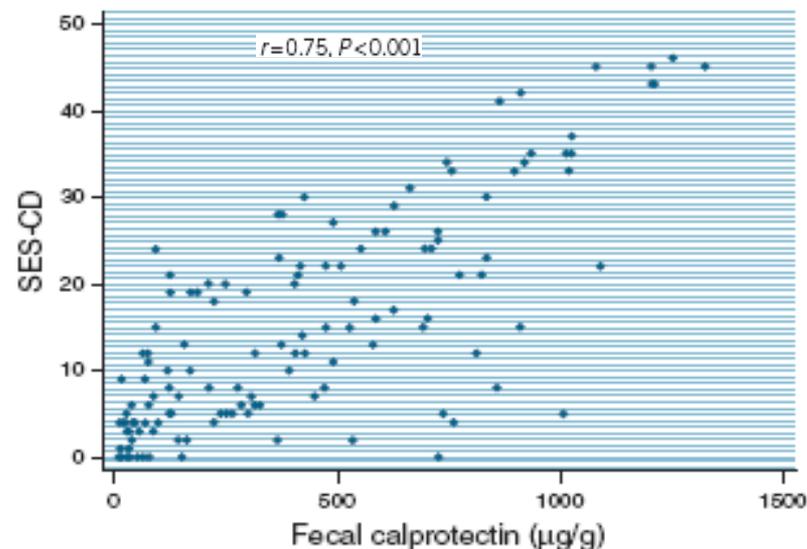
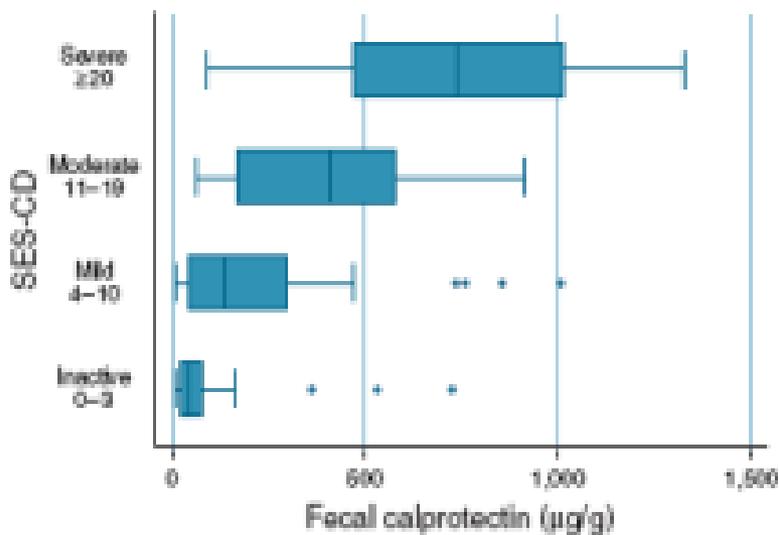
28 MC  
CDAI > 150  
CRP < 6 mg/L



# Une CRP élevée est associée à l'inflammation mésentérique

- 143 MC (endoscopie, CRP, entéro-TDM)
- Corrélation endoscopie / signes TDM d'inflammation
- CRP plus élevée en cas d'inflammation mésentérique qu'intestinale isolée ( $p = 0,02$ )

# Calprotectine fécale et activité endoscopique de la maladie de Crohn



## Prédiction MC endoscopiquement active (SES-CD $\geq 4$ )

**Calpro  $\geq 70 \mu\text{g/g}$  :** Sen=89 Spe=72 VPP=88 VPN=76

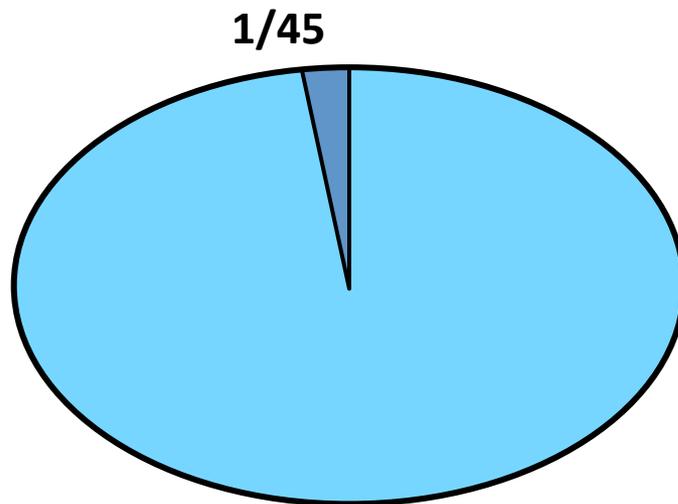
**Leucocytes  $\geq 7,9 \text{ G/l}$**  Sen=55 Spe=50 VPP=83 VPN=21

**CRP  $\geq 5 \text{ mg/l}$**  Sen=68 Spe=58 VPP=88 VPN=29

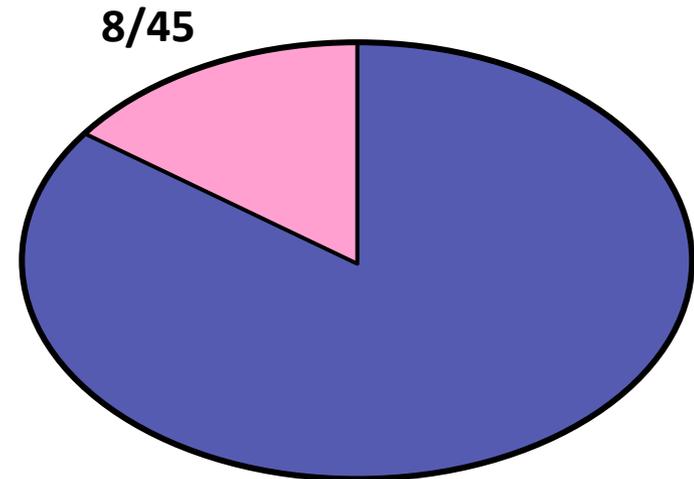
**CDAI  $\geq 150$  points** Sen=33 Spe=68 VPP=80 VPN=20

# CF basse : cicatrisation endoscopique et histologique

n = 45 (17 MC / 28 RCH) en rémission clinique  
+ calprotectine fécale < 250 µg/g



 Endoscopie normale  
 Endoscopie anormale



 Histologie normale  
 Histologie anormale

# Prédiction de la rechute par la combinaison CRP-calprotectine

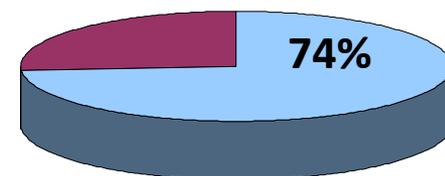
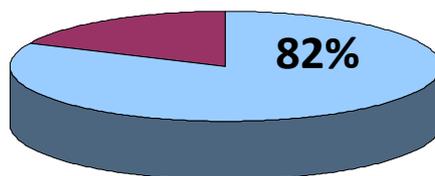
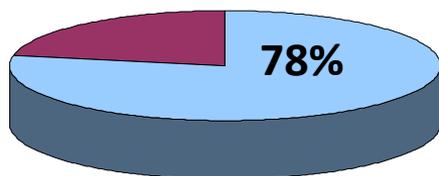
Analyse secondaire de l'essai STORI

CRP-US < 5 mg/L

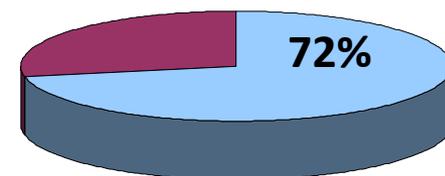
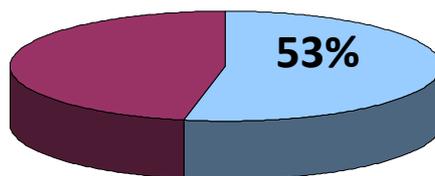
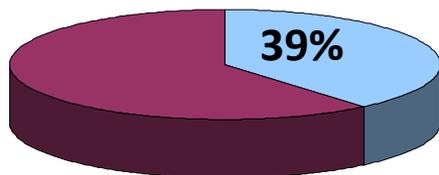
Calpro < 250 µg/g

CRP-US < 5 mg/L +  
Calpro < 250 µg/g

Sensibilité



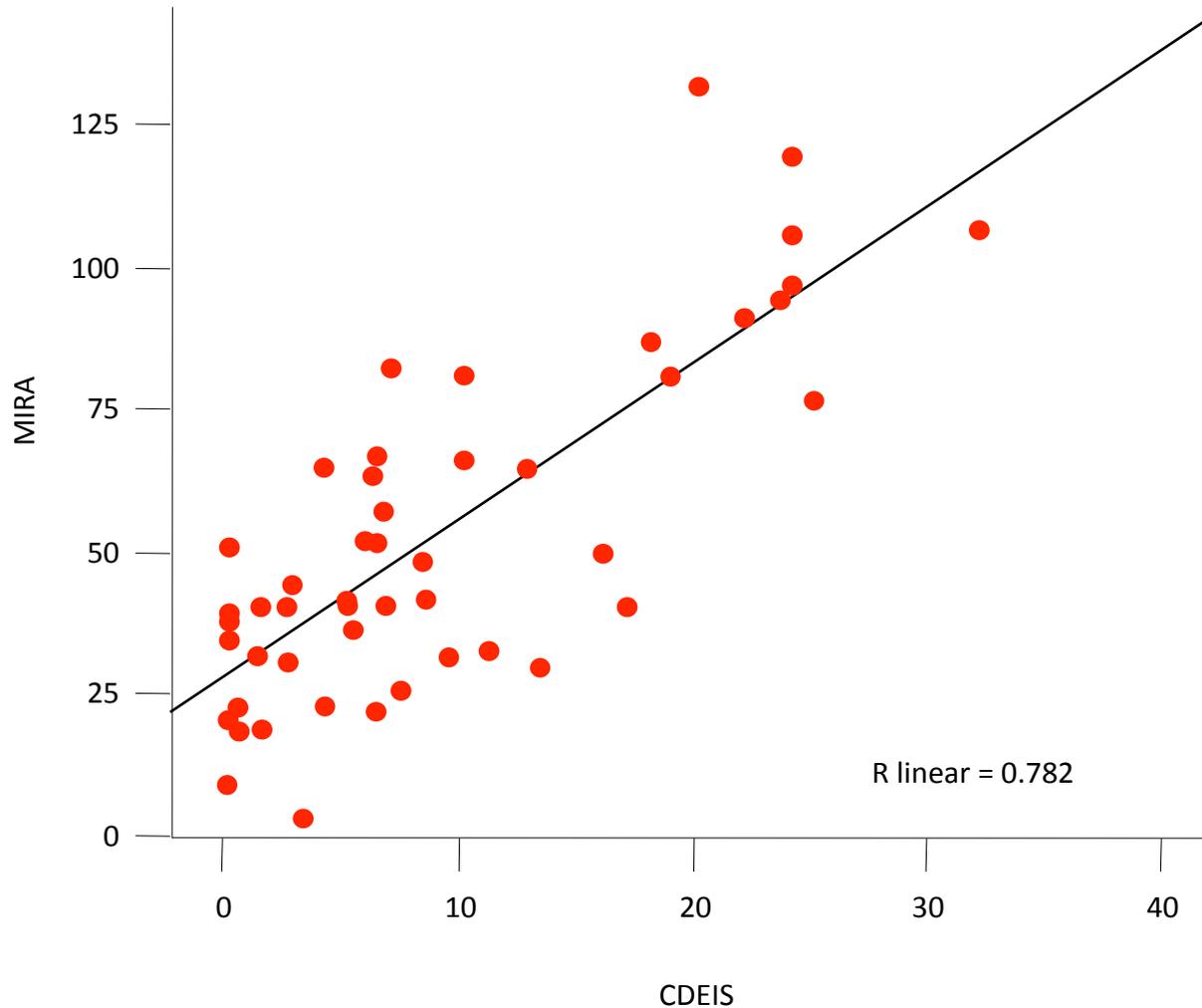
Spécificité



# Colo-IRM et activité endoscopique



# Colo-IRM et activité endoscopique



Comment suivre une maladie de Crohn du grêle ?

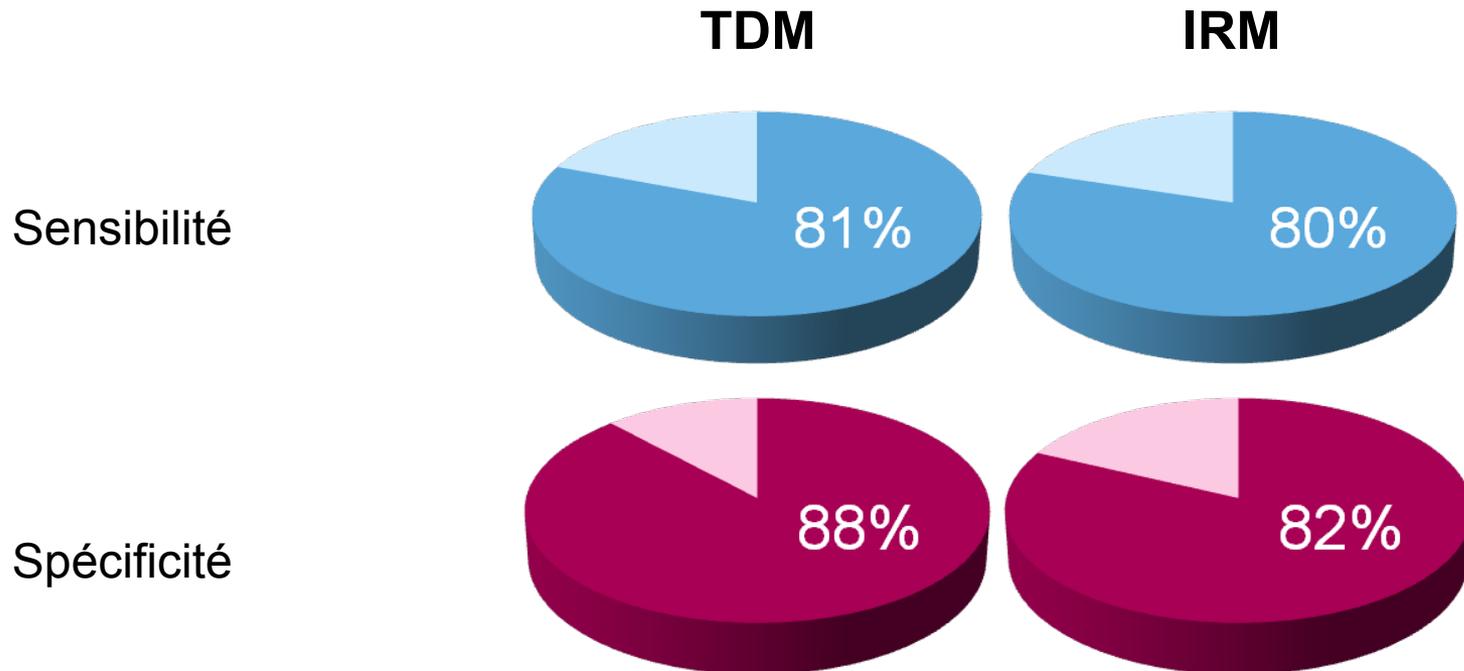
# Suivi de la MC du grêle



## ECCO Statement 11E

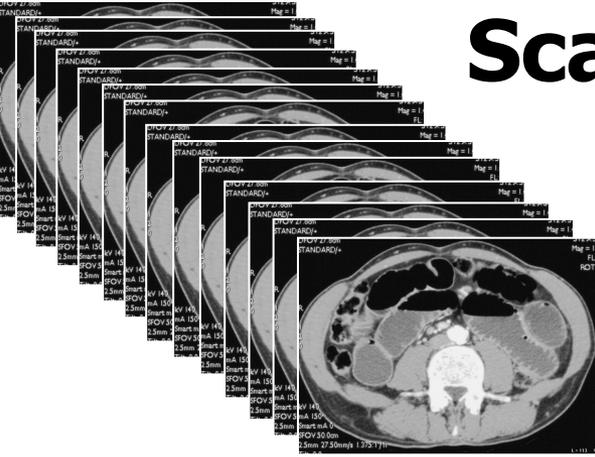
Cross sectional imaging with MR enterography or CT enterography is usually preferable to small bowel capsule endoscopy in patients with established Crohn's disease as it can identify obstructive lesions, assess the transmural nature of the disease and its anatomical distribution, as well as the presence of extraluminal disease [EL2] [Voting results: 93% agreement].

# Imagerie en coupe et évaluation de l'activité de la MC



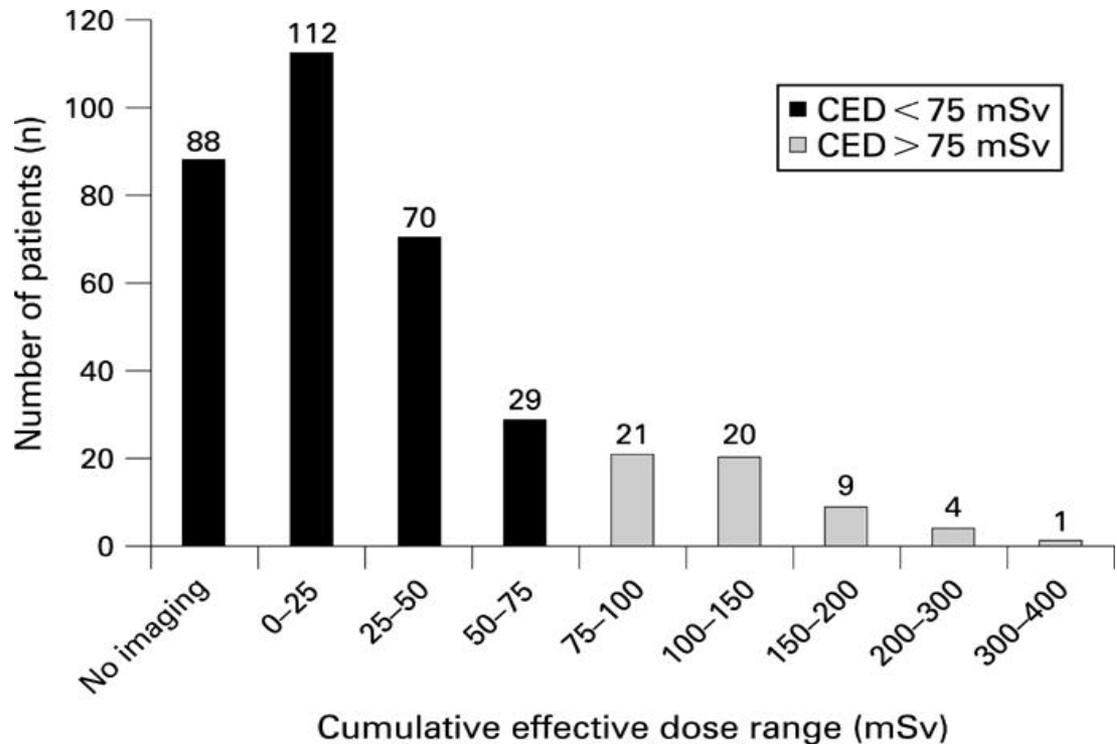
Revue systématique : études prospectives,  
avec bras de référence, n ≥ 15 patients

# Scanner : le problème de l'irradiation

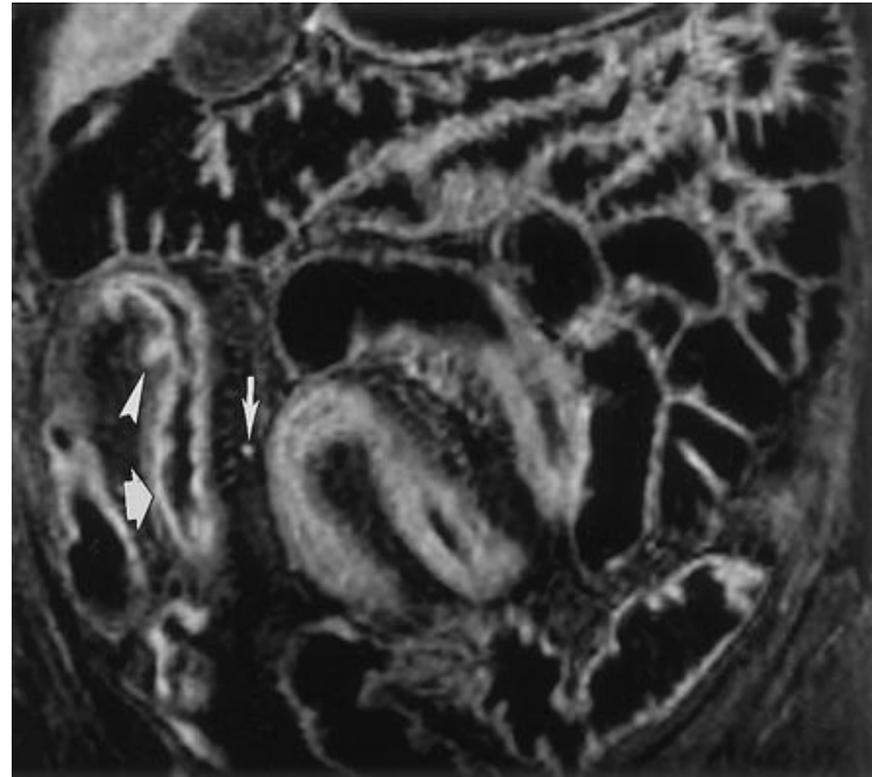
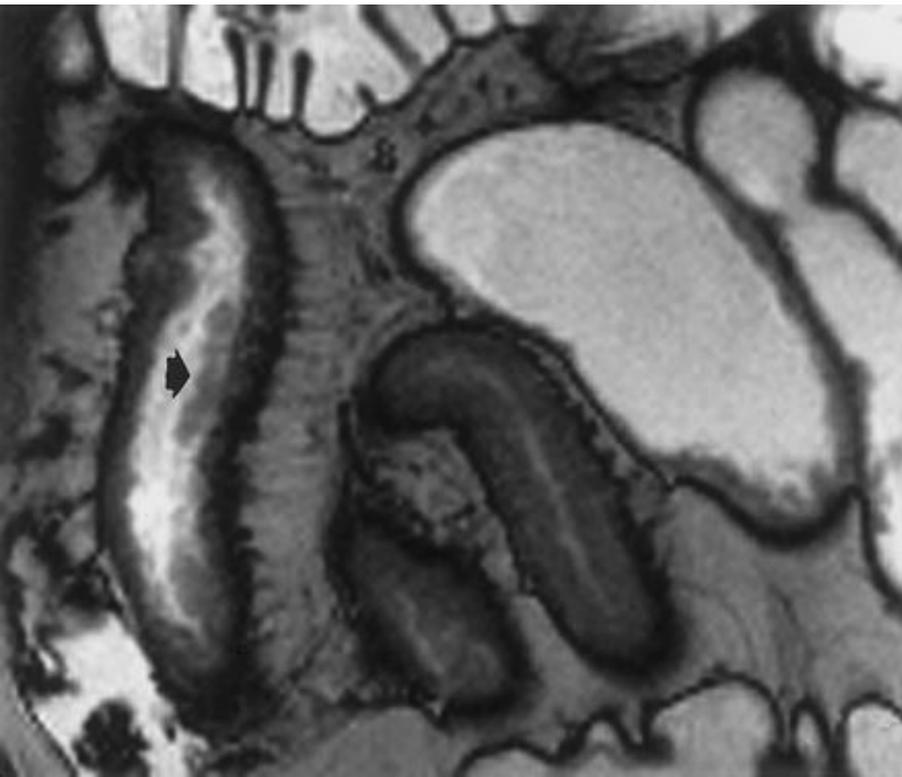
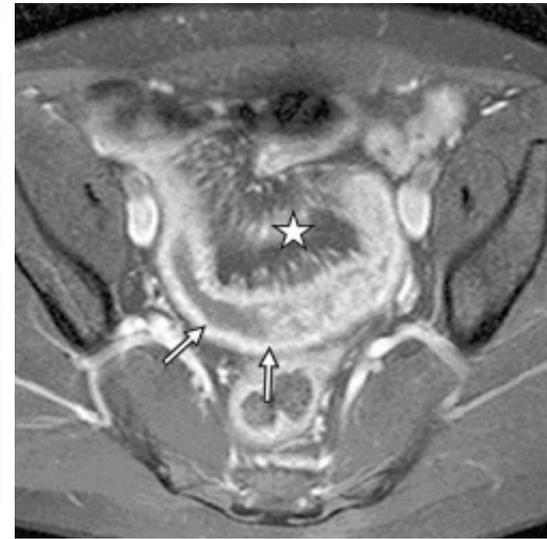
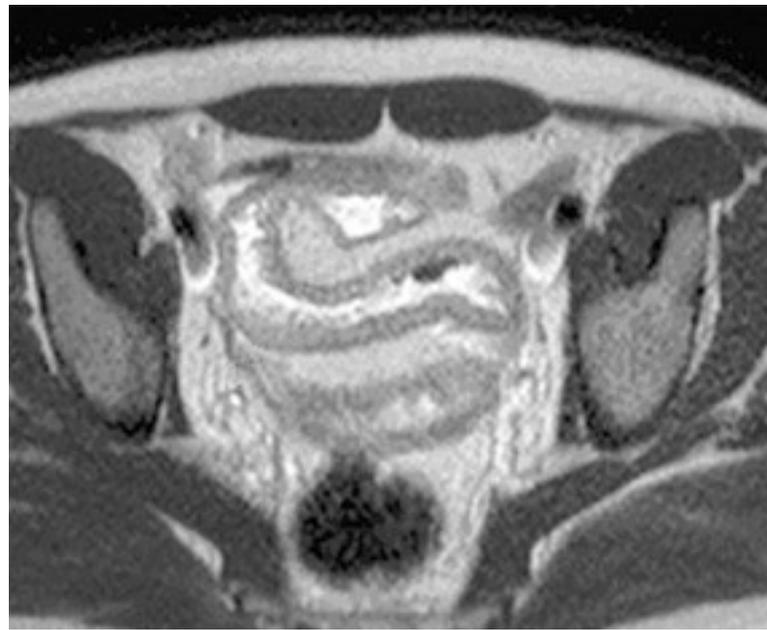


1 hélice abdomino-pelvienne  
env 12 mSv  
(env 10 ASP ou 5 ans d'irradiation naturelle)

Risque de  
cancérogénèse ?



**Entéro-IRM :  
lésions actives  
inaccessibles en  
coloscopie**

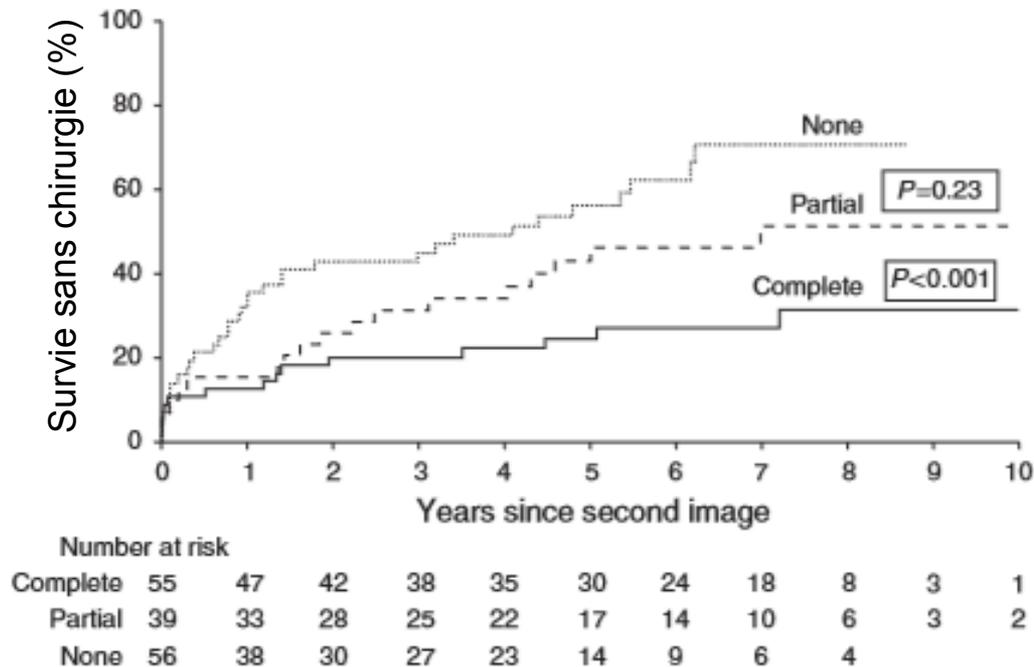


# Signes IRM associées à l'inflammation

- Série chirurgicale (Beaujon) : n = 53
- Signes IRM :
  - Épaississement de la paroi
  - Rehaussement après injection de gadolinium
  - Hypersignal en T2
  - Signes pariétaux

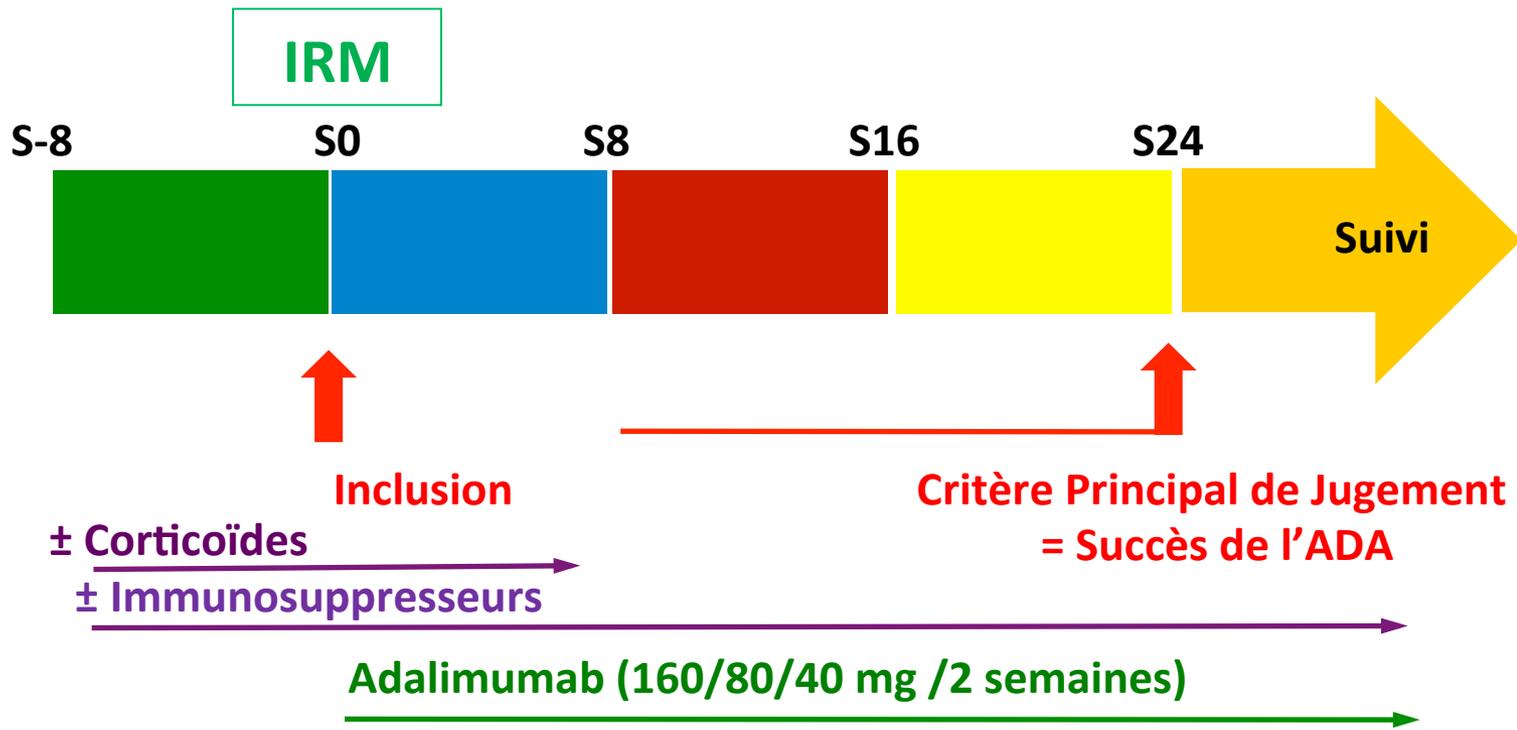
# Intérêt pronostique de la réponse morphologique

Cohorte rétrospective de 150 MC du grêle  
 2 examens d'imagerie (TDM/IRM) à au moins 6 mois d'intervalle  
 Suivi médian : 9 ans



# CREOLE : méthodes

- Cohorte multicentrique, prospective, observationnelle
- Patients atteints de MC avec SSG définie pas un score d'obstruction intestinale (CDOS)  $\geq 3$  (*restrictions alimentaires, douleurs minimales-modérées avec signes associés ou douleurs sévères*) sur une échelle à 7 grades



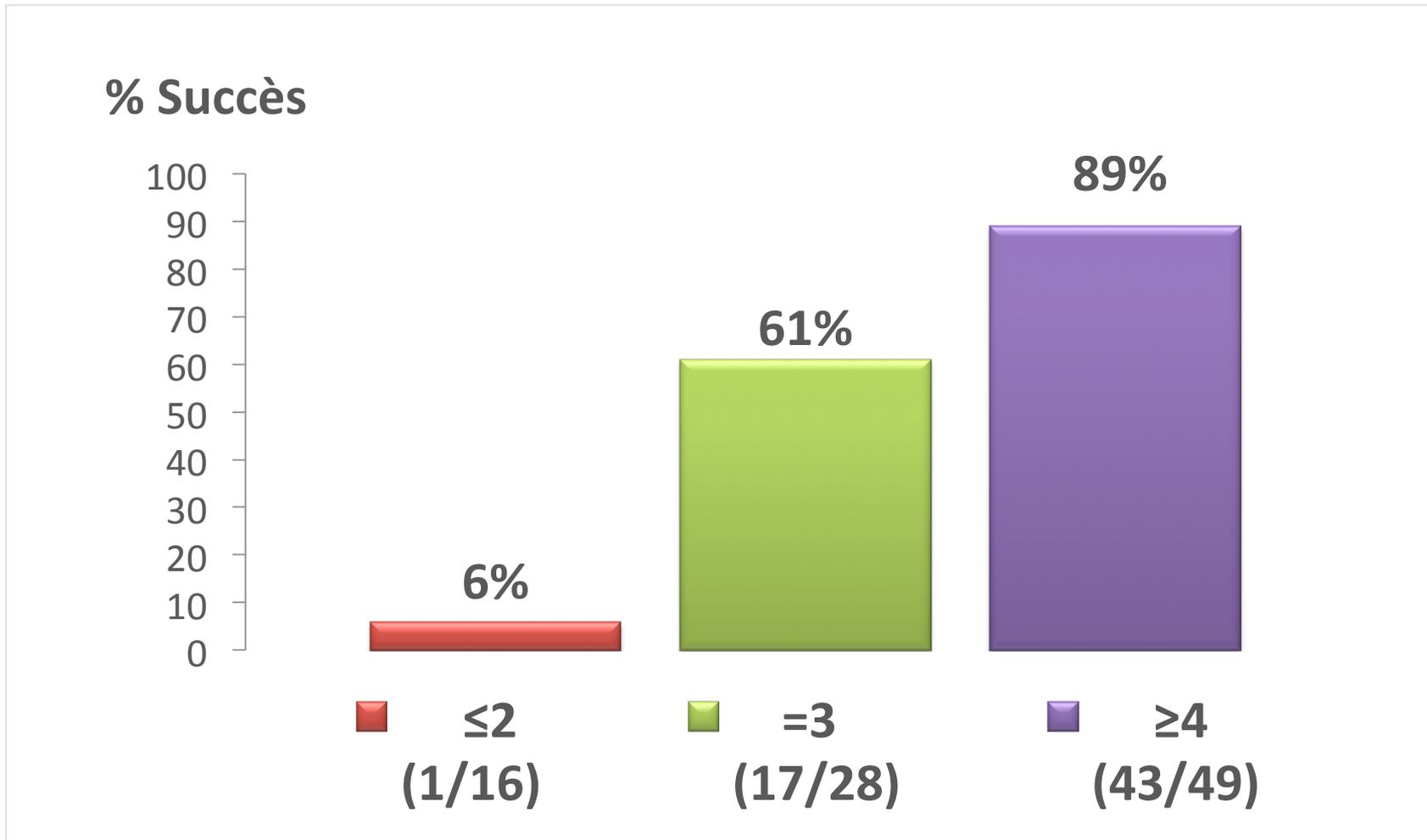
# Facteurs pronostiques de succès incluant les données en IRM



Facteurs / Groupe à taux de succès élevé	Estimation du coefficient $\pm$ SE	Estimation OR	p	Nombre de points
IS <b>Oui</b>	1.23 $\pm$ 0.62	3.42	0.040	<b>1</b>
Durée des symptômes obstructifs <b>&lt; 5 semaines</b>	1.79 $\pm$ 0.81	6.00	0.016	<b>1</b>
CDOS <b>&gt; 4</b>	1.25 $\pm$ 0.65	3.48	0.046	<b>1</b>
Longueur cumulée de la sténose <b>&lt; 12 cm</b>	1.80 $\pm$ 0.67	6.04	0.0042	<b>1</b>
T1 Intensité du rehaussement tardif <b>Sévère</b>	1.78 $\pm$ 0.66	5.92	0.0034	<b>1</b>
Diamètre proximal Max (mm) / <b>[18-29]</b>	1.99 $\pm$ 0.68	7.32	0.0013	<b>1</b>
Fistule <b>Non</b>	1.55 $\pm$ 0.76	4.72	0.035	<b>1</b>

# Probabilité de succès à S24 selon le score

93 patients avec MC et SSG traités par adalimumab



# Cinq patients avec une MC

## **Nina, 26 ans**

Infirmière

MC diagnostic en Août 18

Iléite terminale de 11 cm

Non compliquée

CRP 12 mg/L

## **Maxence, 17 ans**

Lycéen

Retard de croissance

CSP en Mai 17

Signes digestifs minimes

Colo: pancolite + iléite

## **Jean-Mi, 57 ans**

Membre de l'AFA

Diagnostic en 1978

2 résections

Grêle restant : 80 cm

Echecs AZA, MTX, IFX, ADA

Admis en occlusion

## **Jacky, 61 ans**

Gitan bucheron

MC diagnostic en Jan 18

Hospitalisation

Pancolite, rectum sain

Lésions endoscopiques sévères

CRP 213 mg/L

## **Paul, 27 ans**

Kiné

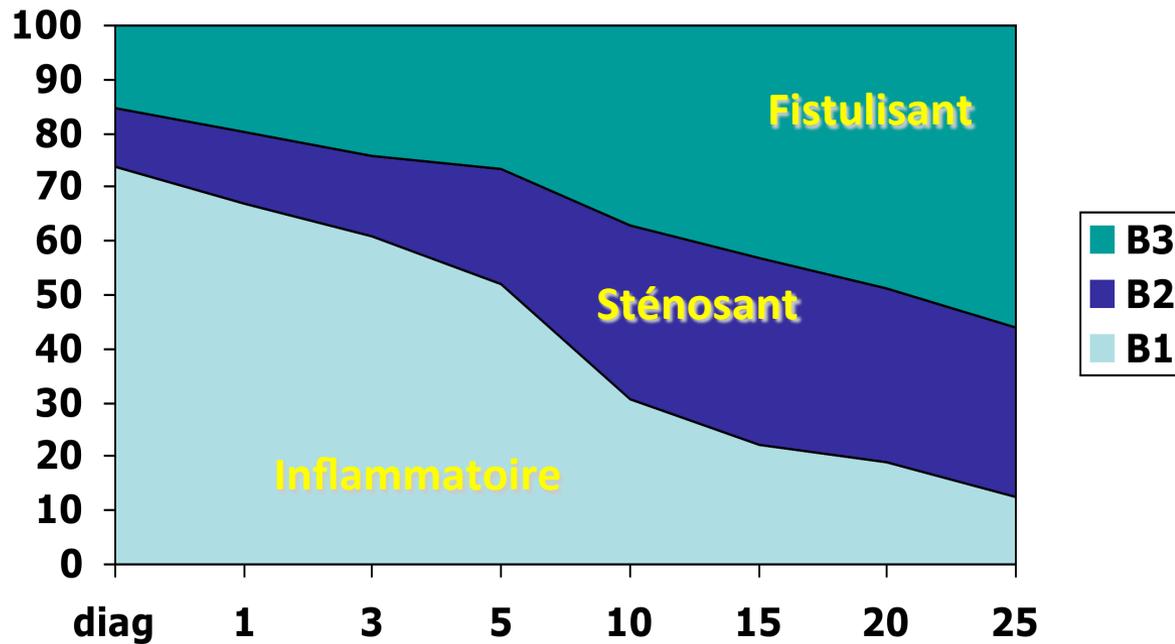
MC iléale diagnostic en 2006

RIC en 2013

Colo en 2017: i0

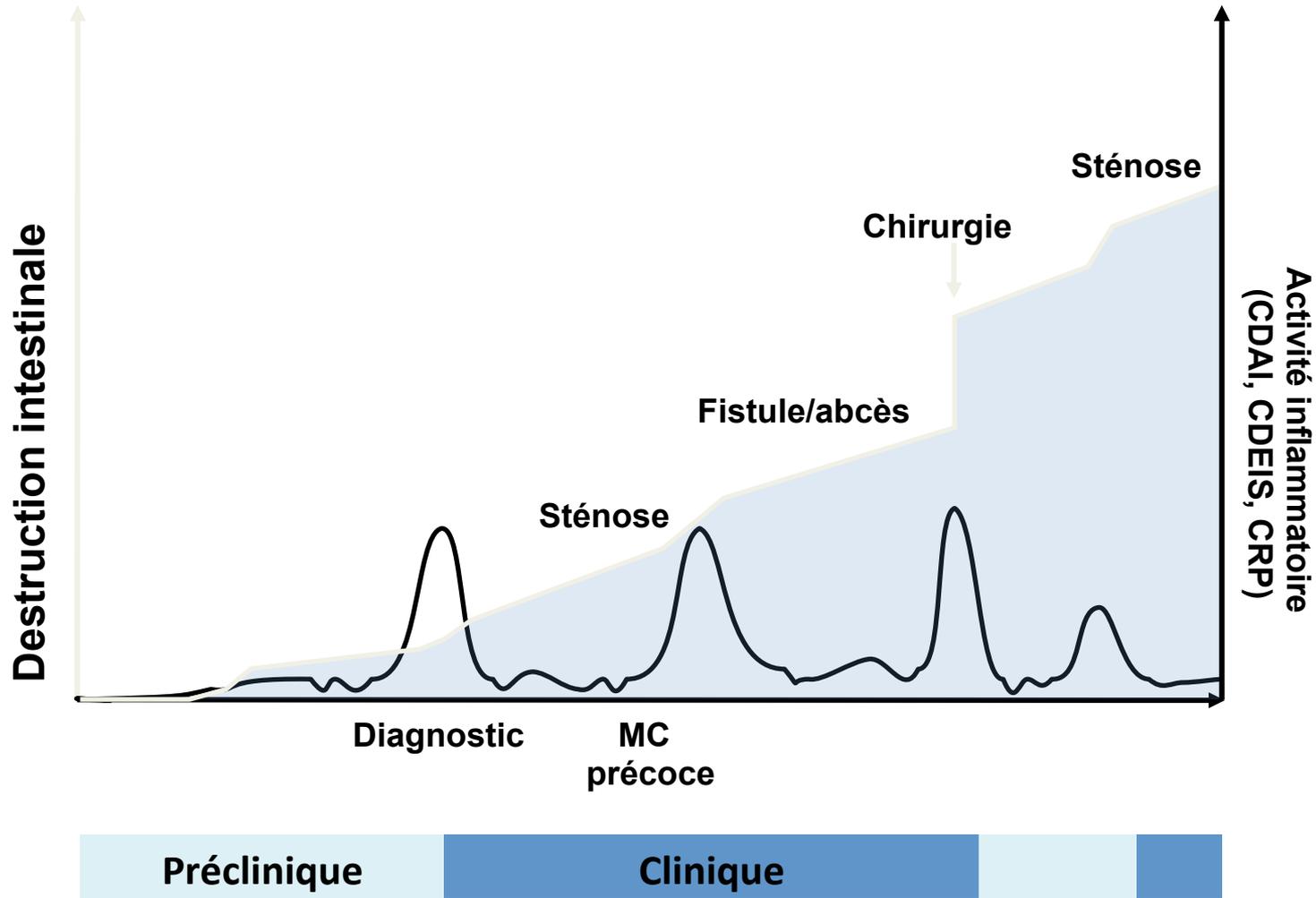
Fistule anale complexe en Mai18

# Histoire naturelle de la MC



Forme purement inflammatoire au diagnostic chez 80 % des patients  
> 50% développent des complications à 10 ans

# Score de destruction intestinale de Lémann



# Maladie de Crohn de diagnostic récent

## Définition de Paris

Variables	Définition
Durée de la maladie	≤ 18 mois après le diagnostic
Traitement	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas d'utilisation actuelle ou préalable d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie</li><li>- Utilisation actuelle ou préalable de 5-aminosalicylés et/ou corticostéroïdes autorisée</li></ul>

Condition préalable nécessaire, celle du diagnostic de Maladie de Crohn (MC) confirmée selon les critères usuels de Lennard-Jones

# Improve your English!



Early CD

Combotherapy

Treat to target

Tight control

Mucosal healing

Bowel damage

Disability

De-escalation

Drug holiday

...

# Comment atteindre l'objectif ?



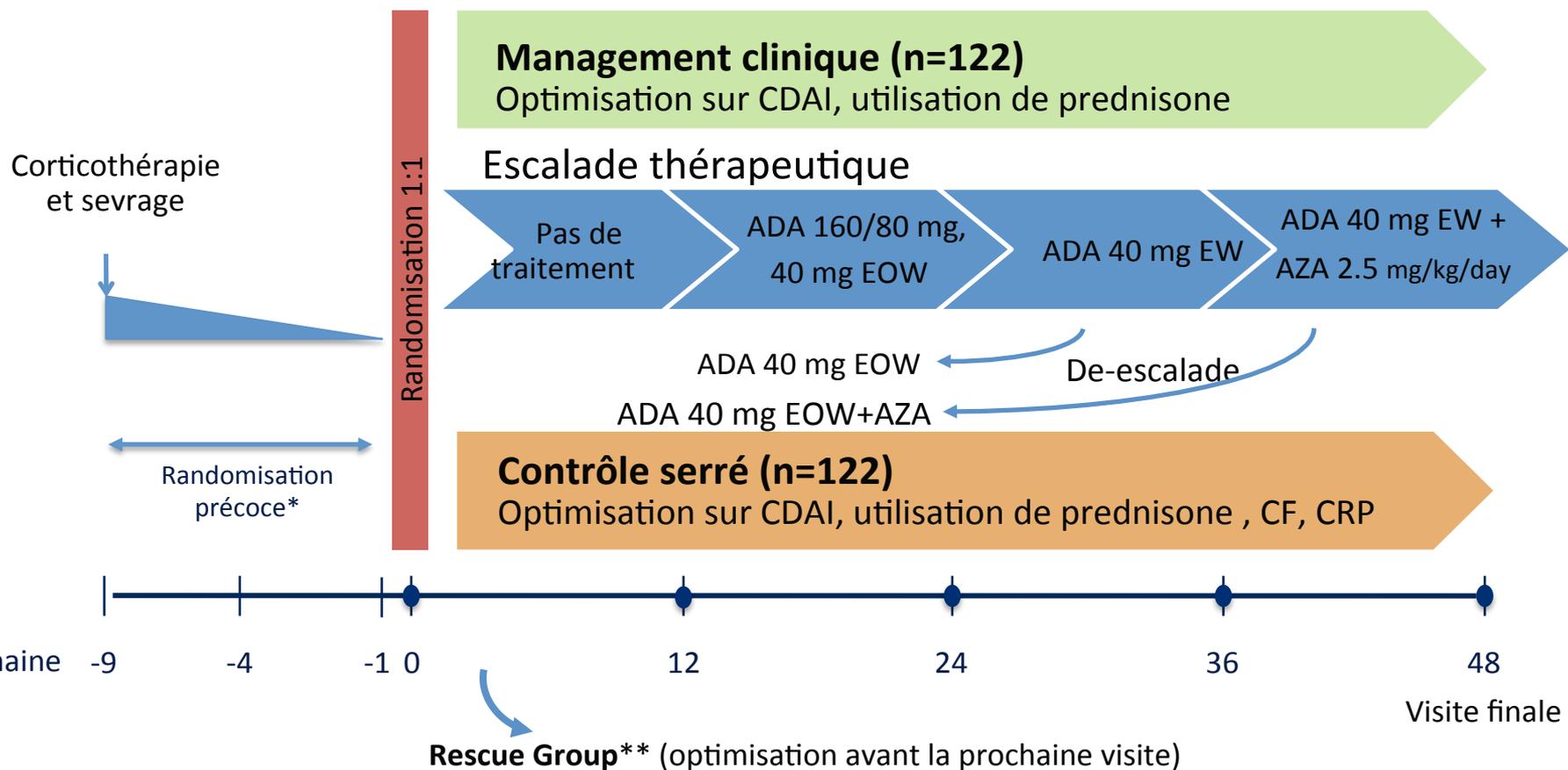
# En ajustant le traitement selon l'évolution des biomarqueurs ?

Superior endoscopic and deep remission outcomes in adults with moderate to severe Crohn's disease managed with treat to target approach versus clinical symptoms: data from CALM

J-F Colombel,<sup>1</sup> R Panaccione,<sup>2</sup> P Bossuyt,<sup>3</sup> M Lukas,<sup>4</sup> F Baert,<sup>5</sup> T Vanasek,<sup>6</sup> A Danalioglu,<sup>7</sup> G Novacek,<sup>8</sup> A Armuzzi,<sup>9</sup> X Hebuterne,<sup>10</sup> S Travis,<sup>11</sup> S Danese,<sup>12</sup> W Reinisch,<sup>8</sup> WJ Sandborn,<sup>13</sup> P Rutgeerts,<sup>14</sup> D Hommes,<sup>15</sup> S Schreiber,<sup>16</sup> E Neimark,<sup>17</sup> B Huang,<sup>17</sup> Q Zhou,<sup>17</sup> J Petersson,<sup>17</sup> K Wallace,<sup>17</sup> AM Robinson,<sup>17</sup> RB Thakkar,<sup>17</sup> G D'Haens<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA, <sup>2</sup>University of Calgary, Calgary, Canada, <sup>3</sup>Imelda General Hospital, Bonheiden, Belgium, <sup>4</sup>Charles University, Prague, Czech Republic, <sup>5</sup>AZ Delta Roeselare-Menen, Belgium, <sup>6</sup>Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o., Hradec Králové, Czech Republic, <sup>7</sup>Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey, <sup>8</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria, <sup>9</sup>Presidio Columbus, Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica, Rome, Italy, <sup>10</sup>Service de Gastroentérologie et Nutrition Clinique, Nice, France; Université de Nice-Sophia-Antipolis, Nice, France, <sup>11</sup>Oxford University Hospitals, Oxford, UK, <sup>12</sup>Istituto Clinico Humanitas, Milan, Italy, <sup>13</sup>University of California San Diego, La Jolla, CA, USA, <sup>14</sup>University of Leuven, Leuven, Belgium, <sup>15</sup>University of California, Los Angeles, CA, USA, <sup>16</sup>University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany, <sup>17</sup>AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA, <sup>18</sup>Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands

# CALM : design de l'essai

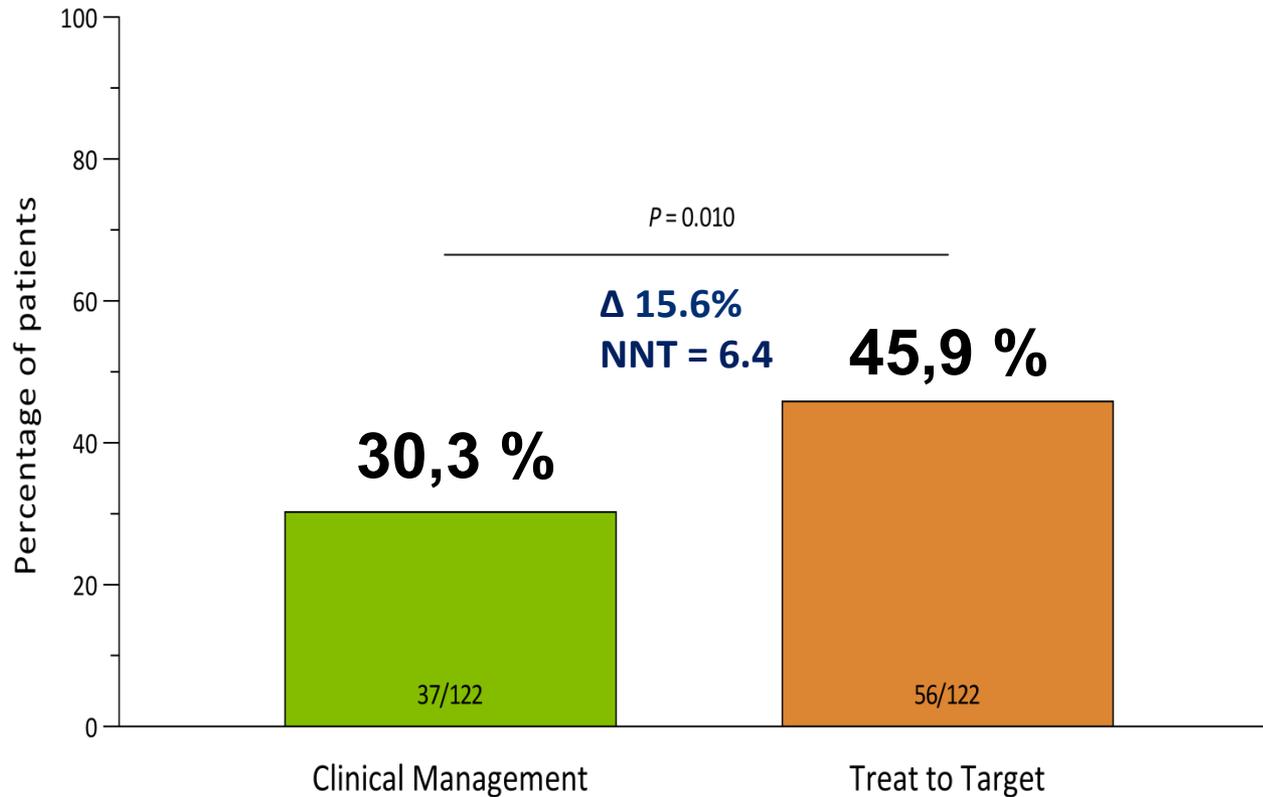


\*CDAI>220 ET un des items suivant: corticothérapie > 4 semaines et sevrage jugé nécessaire par l'investigateur, intolérance/contre-indication à la corticothérapie, intérêt du patient jugé par l'investigateur

\*\* CDAI > 300 à 2 visites consécutives espacées de 7 jours ou à la discrétion de l'investigateur (CRP/CF élevées, ulcération prise en considération); passage au groupe T to T.

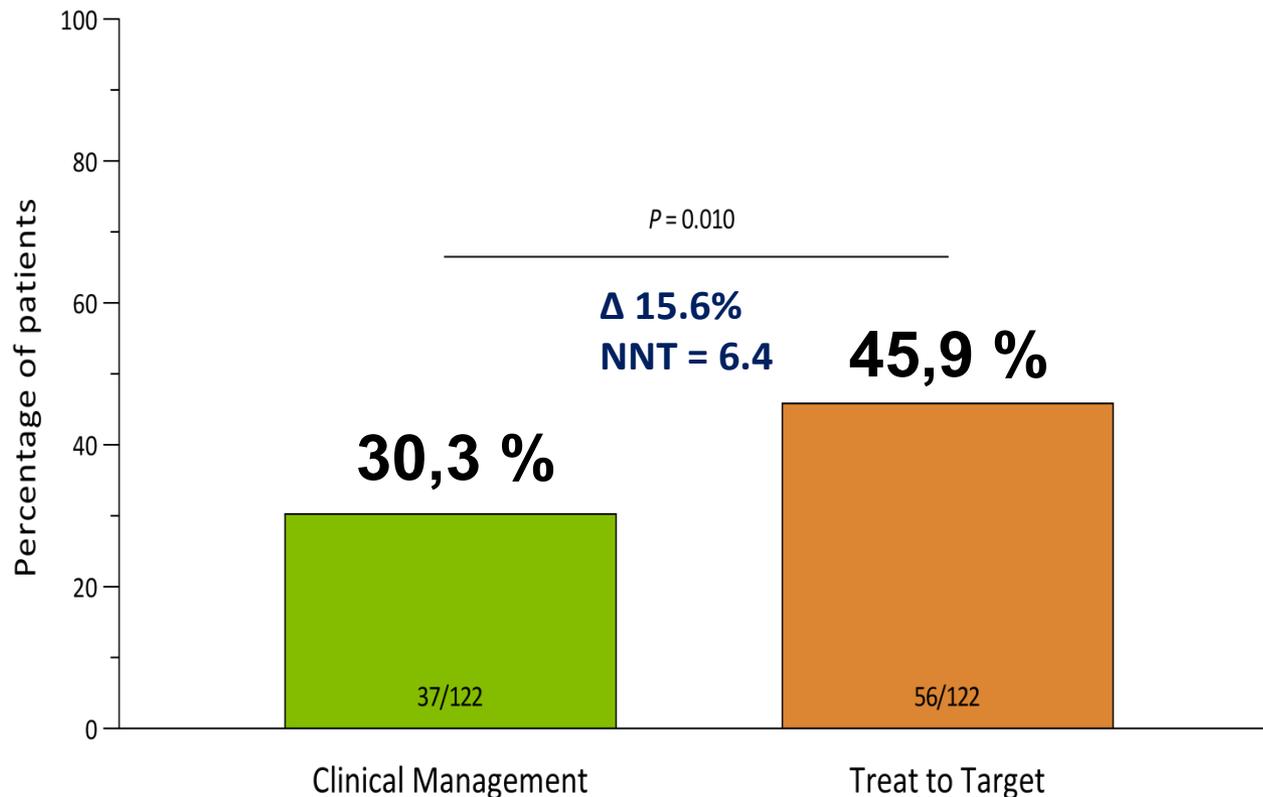
# Rémission endoscopique à S48 (objectif principal)

CDEIS < 4 SANS ULCERATION PROFONDE



# Rémission endoscopique à S48 (objectif principal)

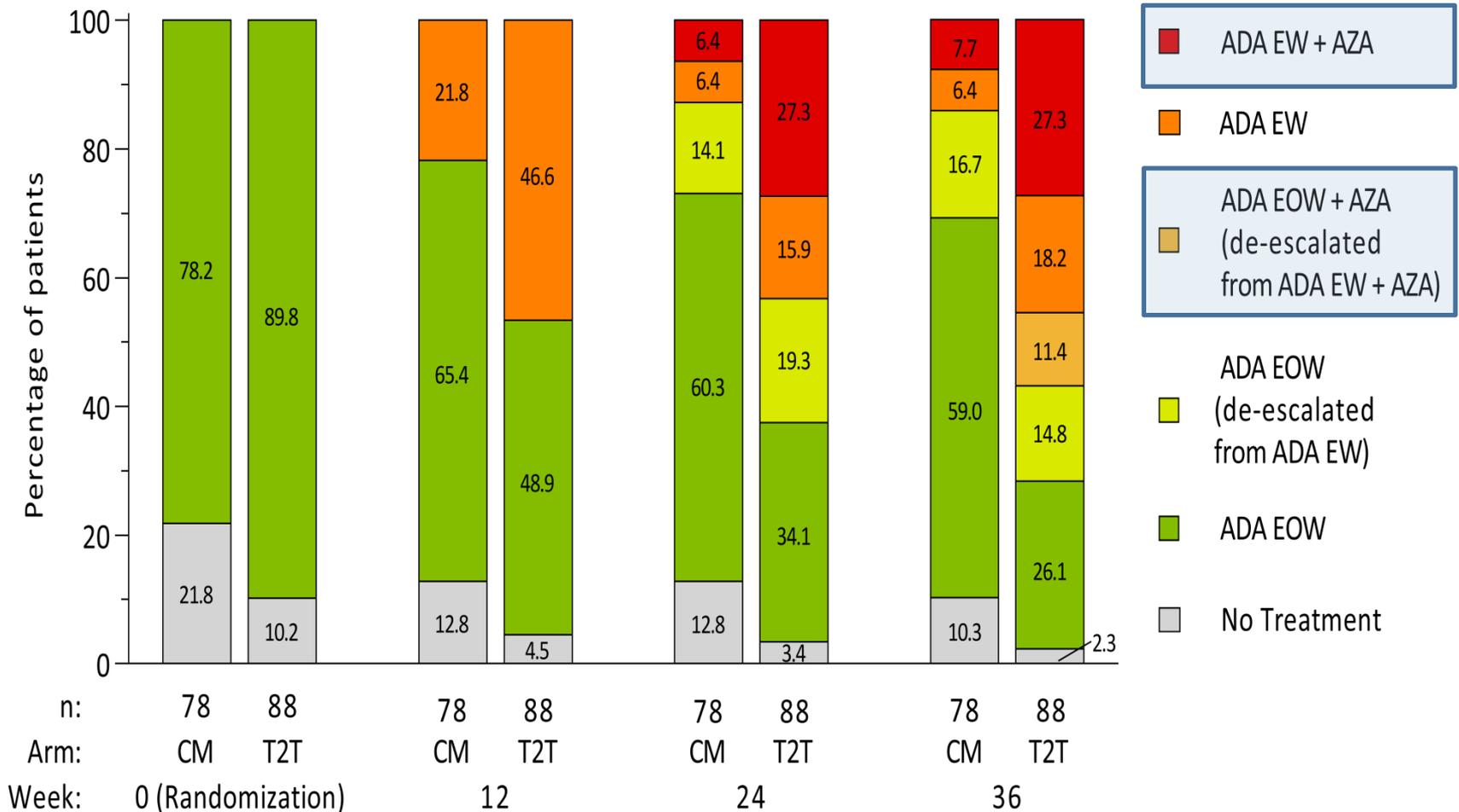
CDEIS < 4 SANS ULCERATION PROFONDE



**Durée médiane de la maladie : 0,9 – 1 an**

# Traitements administrés (analyse PP)

Only 38.7% of pt exposed to AZA

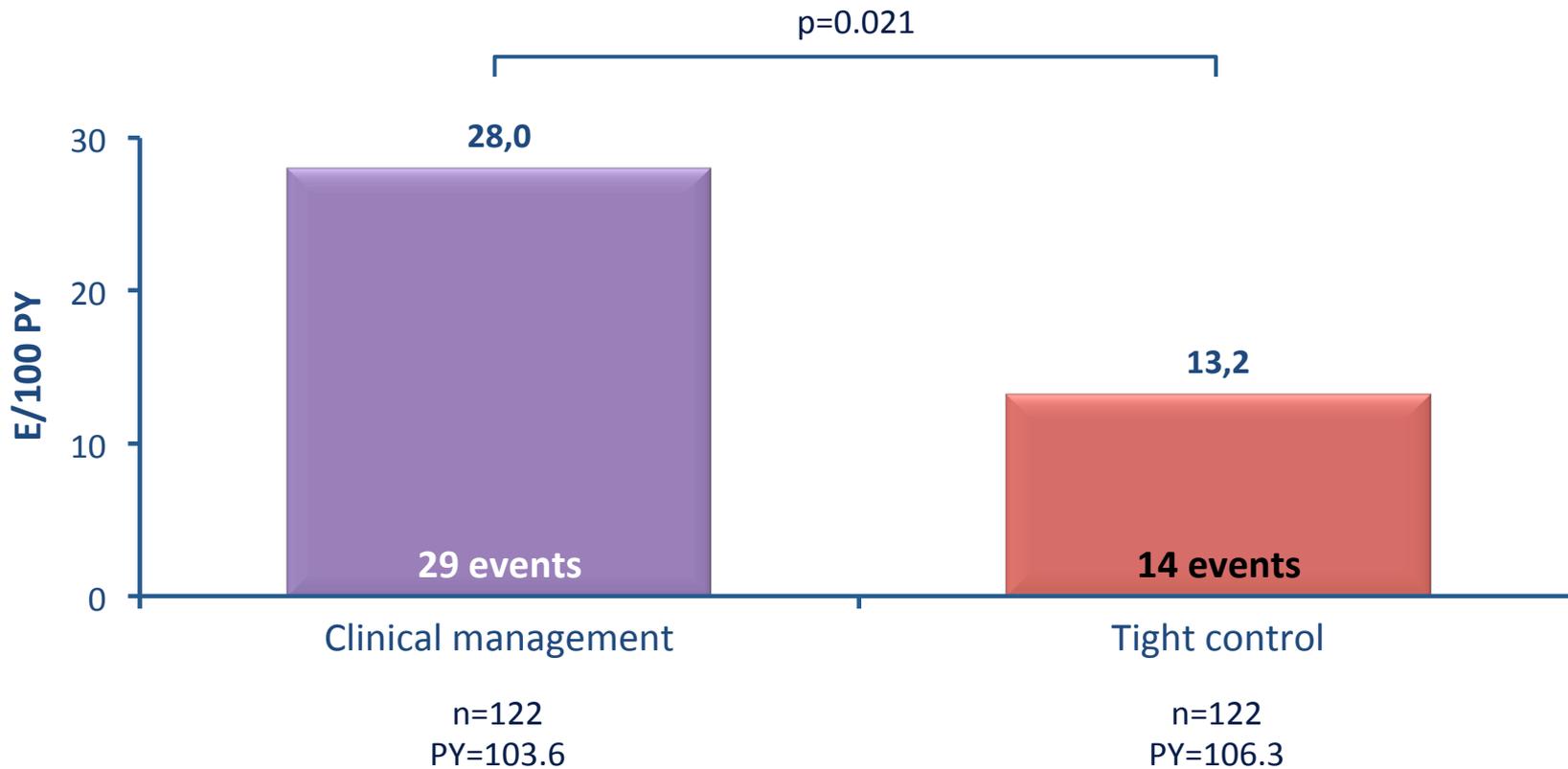


# Motifs d'escalade thérapeutique dans le bras T2T

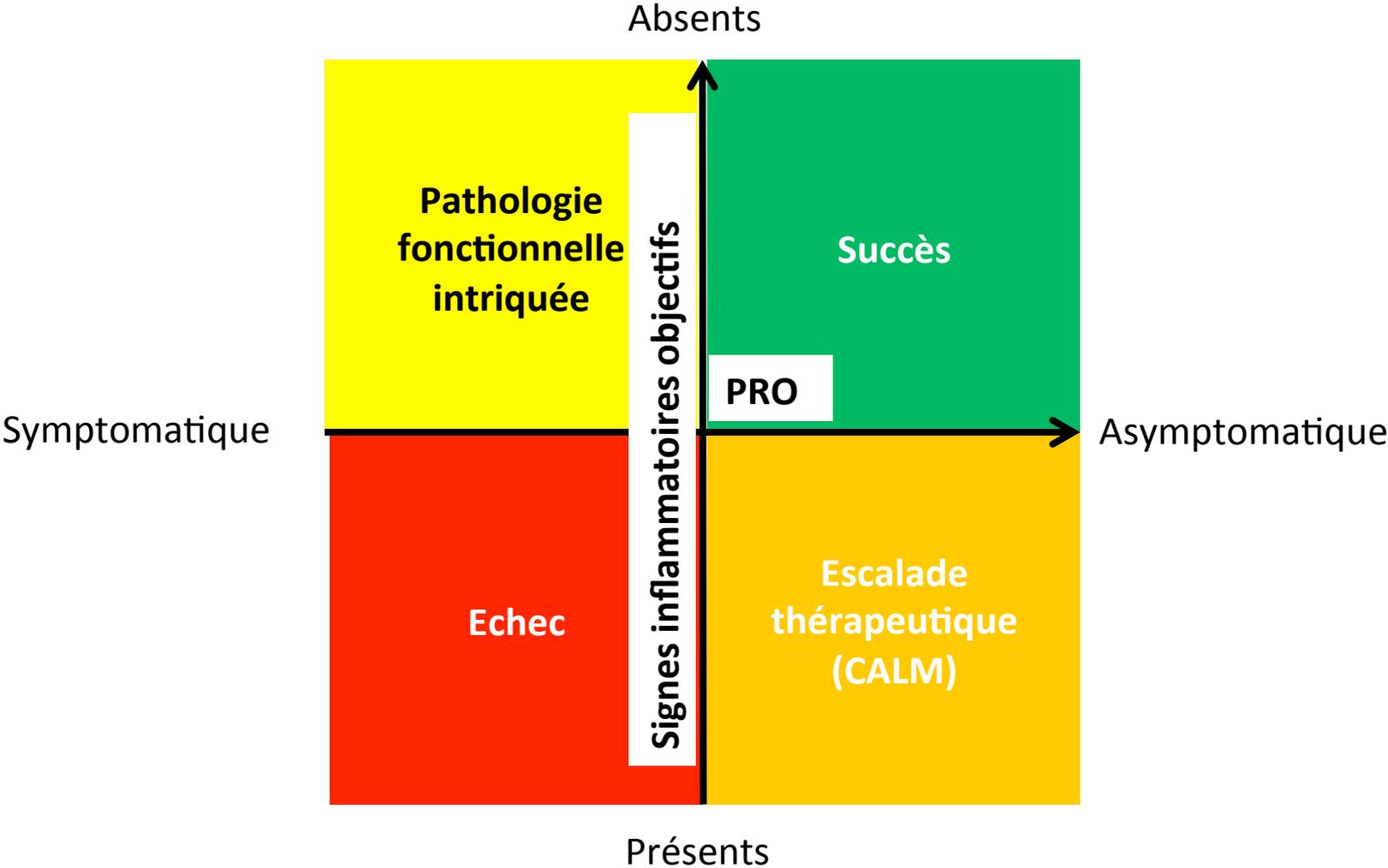
Lab visit	Escalated Patients, n	Proportion of patients violating each success criterion*			
		FC, n (%)	CRP, n (%)	CDAI, n (%)	Prednisone Use, n (%)
Week 11	64	62 (96.9)	26 (40.6)	16(25.0)	9 (14.1)
Week 23	56	53 (94.6)	30 (53.6)	15 (26.8)	4 (7.1)
Week 35	33	31 (93.9)	16 (48.5)	5 (15.2)	3 (9.1)

\*Patients are counted under each reason.

# Taux d'hospitalisation en rapport avec la MC



# Evaluation de l'effet thérapeutique



# Therapeutic drug monitoring (TDM)

But : mesurer la concentration de médicament et celle d'anticorps anti-médicament de manière à l'optimiser pour améliorer l'état du patient

A n'importe quel moment du traitement  
(induction ou entretien)

# TDM dans les MICI en 2018

**Maladie active**  
**= TDM réactif**

**Maladie inactive**  
**= TDM proactif**

# En ajustant le traitement selon les concentrations plasmatiques de médicament ?

But : démontrer la supériorité d'un traitement anti-TNF administré selon la pharmacocinétique par rapport au traitement standard (TDM proactif).

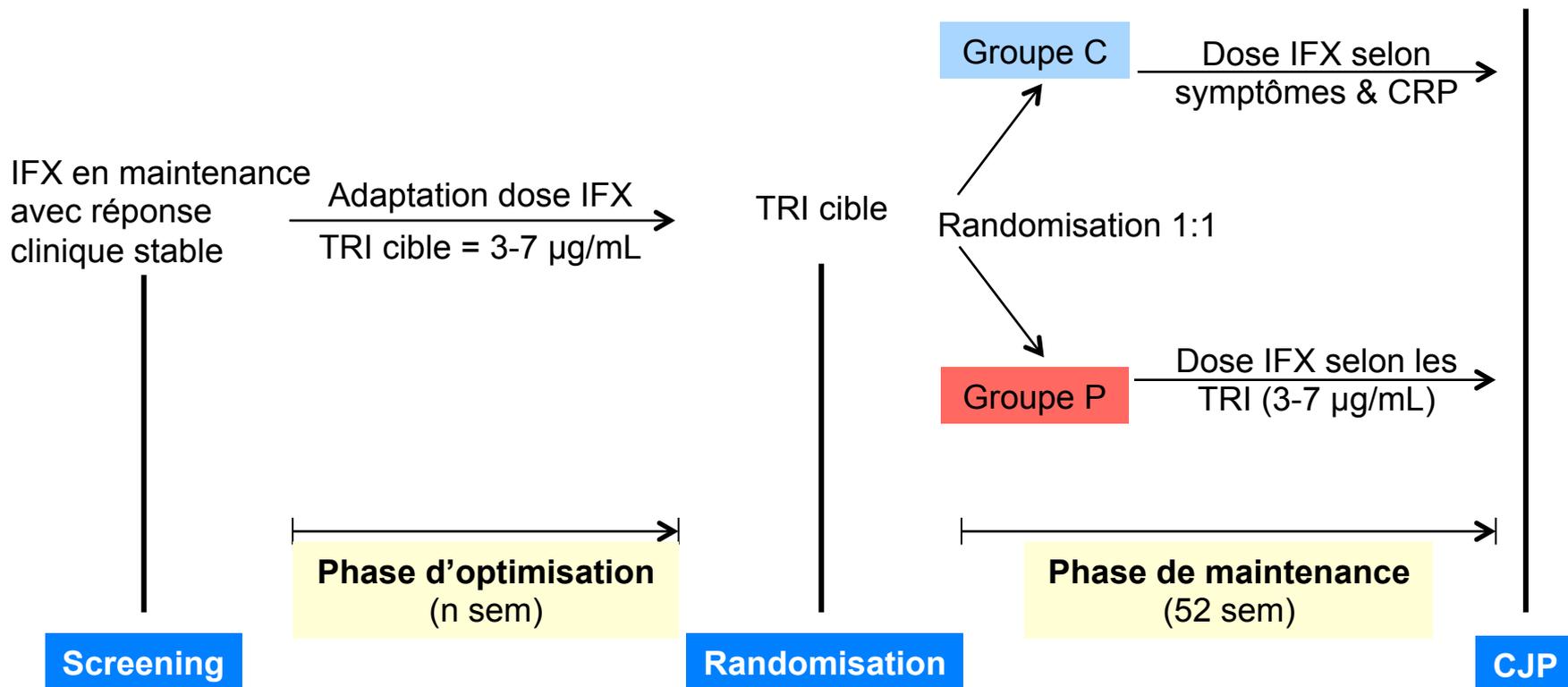
**TAXIT**

**TAILORIX**

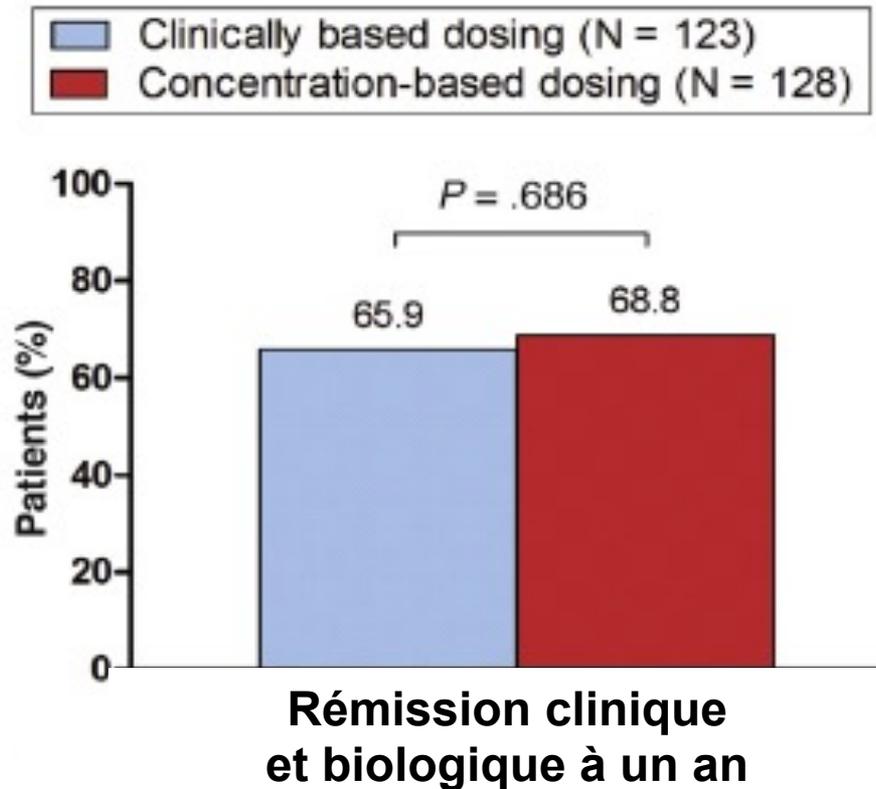
# TAXIT : malades & méthodes

- Méthodes :
  - Essai monocentrique (Leuven) comparant le traitement par IFX basé sur les symptômes à celui basé sur les TRI
  - N = 263 MICI (178 MC, 85 RCH) répondeurs à l'IFX en entretien
  - Randomisation après une phase d'optimisation (TRI cible : 3-7 µg/mL)
- Critère de jugement = rémission clinique (selon l'indice de Harvey-Bradshaw ou le Mayo score partiel) et biologique (CRP ≤5 mg/l) à un an

# Schéma de l'essai TAXIT



# TAXIT : phase de maintenance



# TAILORIX

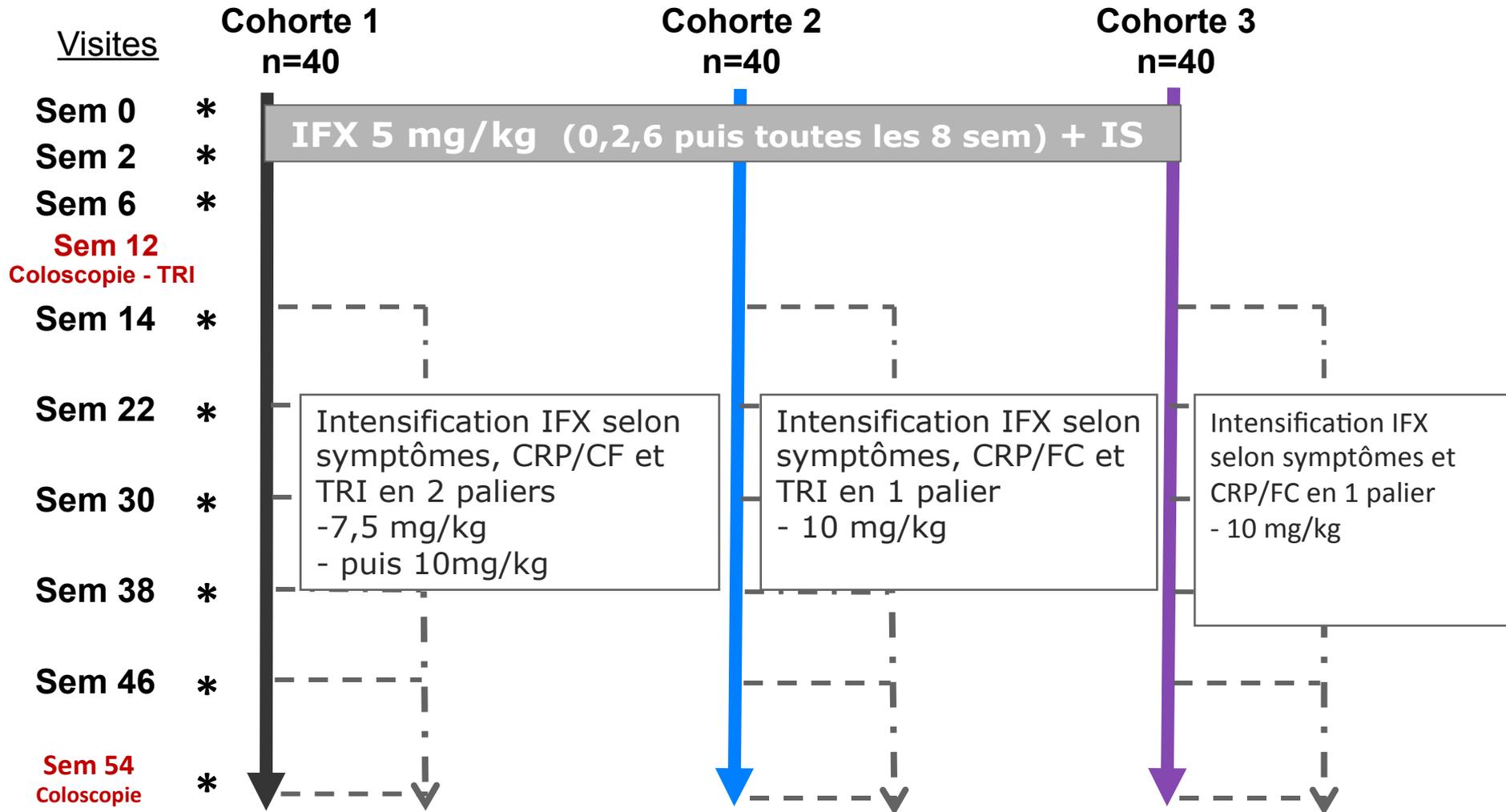
## **Essai randomisé comparant un traitement de la maladie de Crohn par infliximab basé sur les symptômes à un traitement basé sur les biomarqueurs et les taux résiduels**

G. D'Haens, G. Lambrecht, F. Baert, P. Bossuyt, B. Pariente, A. Buisson, Y. Bouhnik, J. Filippi, J. Van der Woude, P. Van Hootegem, J. Moreau, E. Louis, D. Franchimont, M. De Vos, F. Mana, L. Peyrin-Biroulet, H. Brixli, M. Allez, P. Caenepeel, A. Aubourg, B. Oldenburg, M. Pierik, S. Chevret, S. Vermeire, D. Laharie.

# Critères d'inclusion

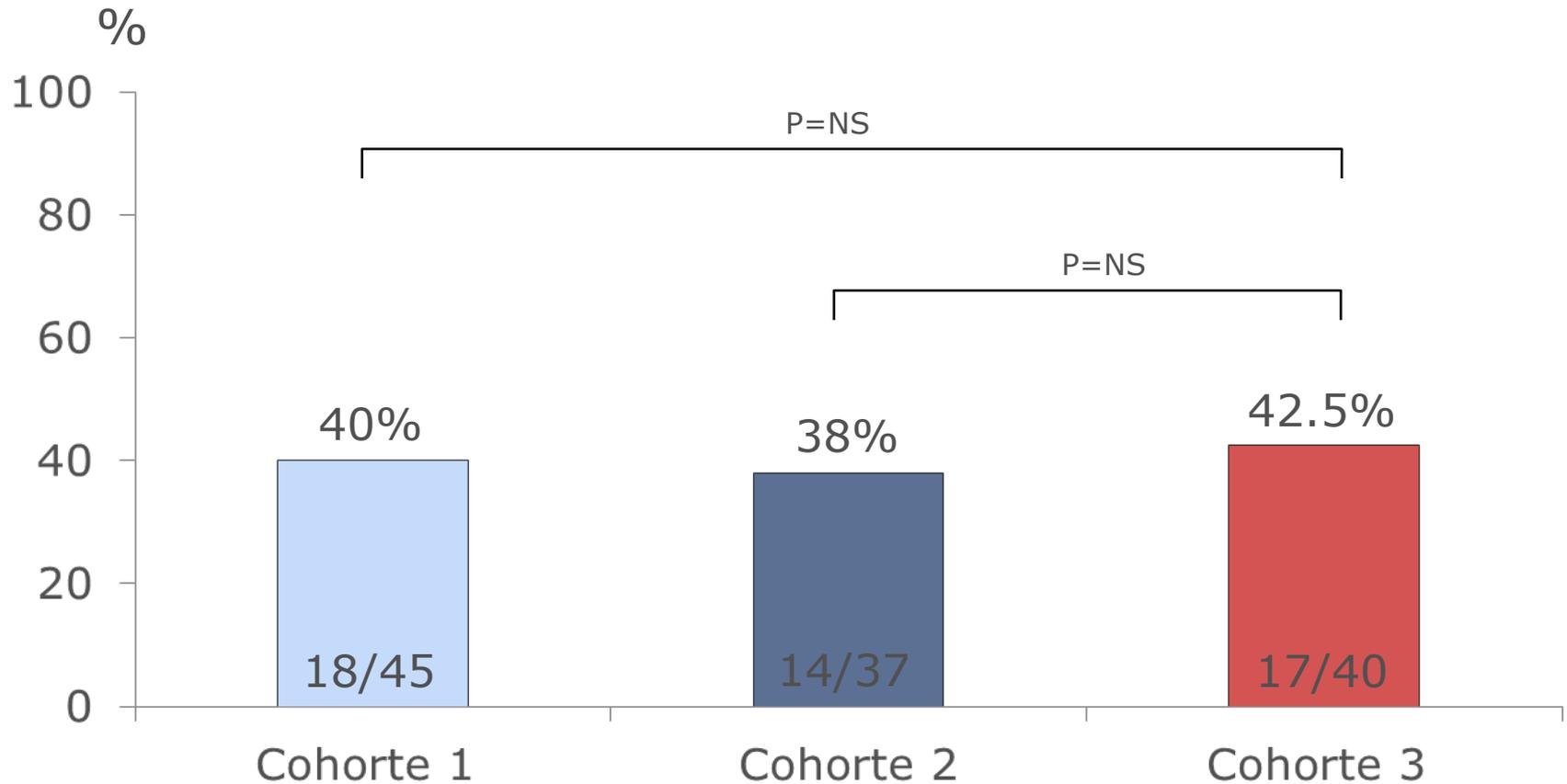
- Age > 18 ans
- Maladie de Crohn active
  - CDAI > 220
  - Et signes inflammatoires objectifs (CRP > 5 mg/L et/ou calprotectine fécale (CF) > 250 µg/g)
  - Et présence d'ulcérations en coloscopie
- Naïfs d'anti-TNF
- Naïfs ou échec antérieur des thiopurines (AZA, 6-MP)

# Schéma de l'essai



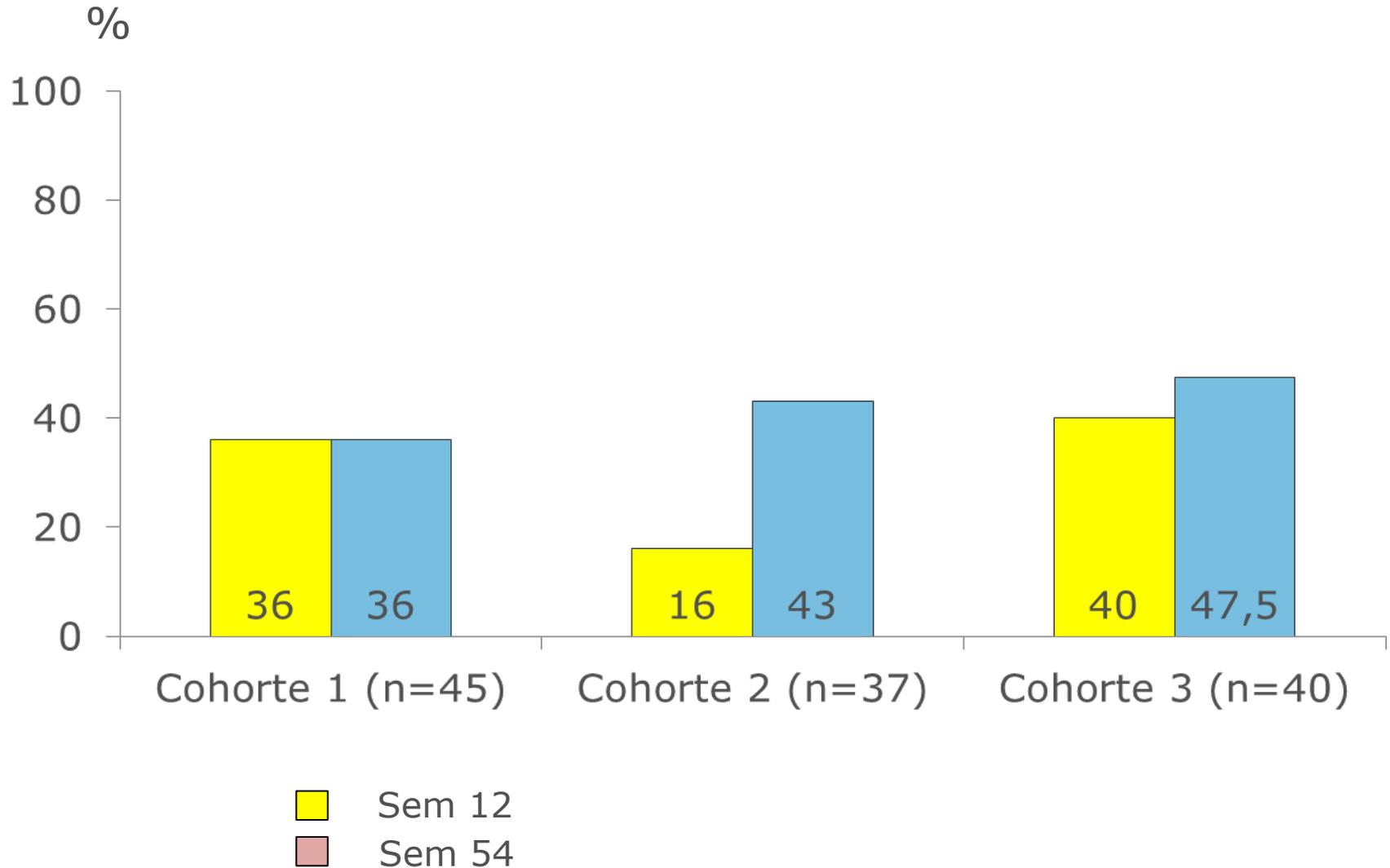
\*Perfusions

# Critère de jugement principal\*

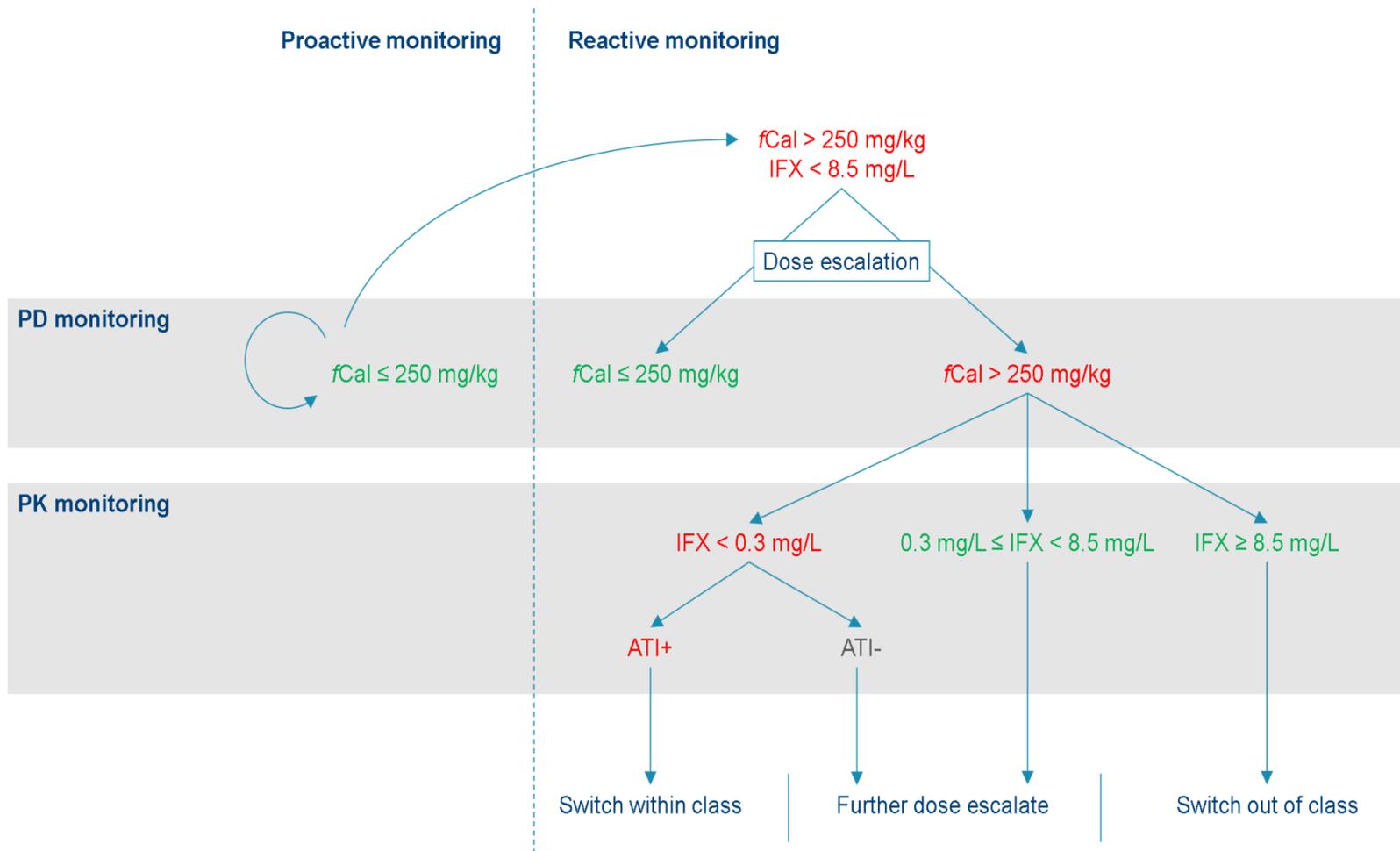


**\*: rémission clinique sans corticoïdes, maintenue entre les semaines 22 et 54 + cicatrisation endoscopique à la sem 54**

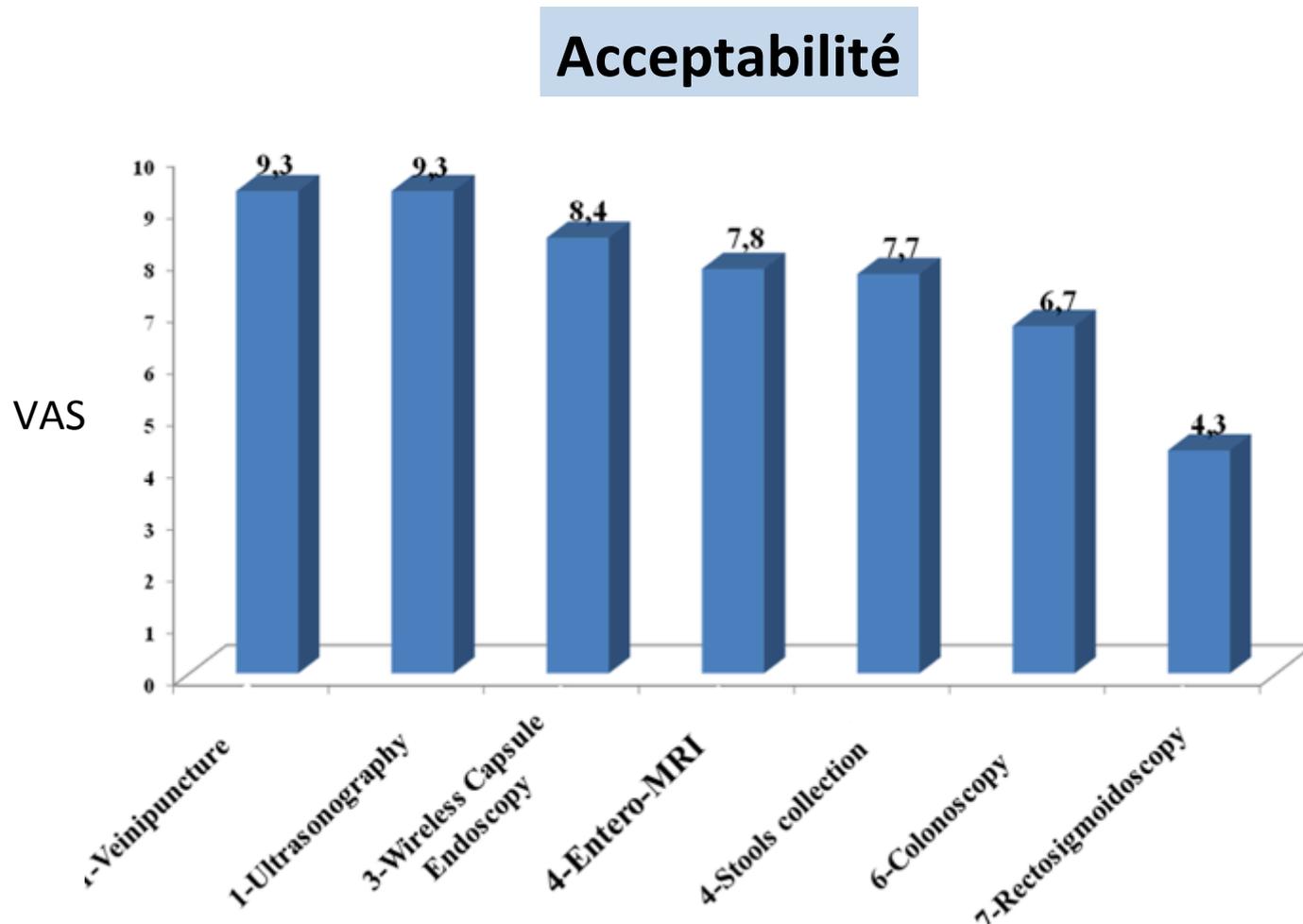
# Absence d'ulcération - objectif secondaire -



# Algorithme de T2T d'après l'analyse PK/PD des données de TAILORIX



# Acceptabilité des examens de suivi selon les patients

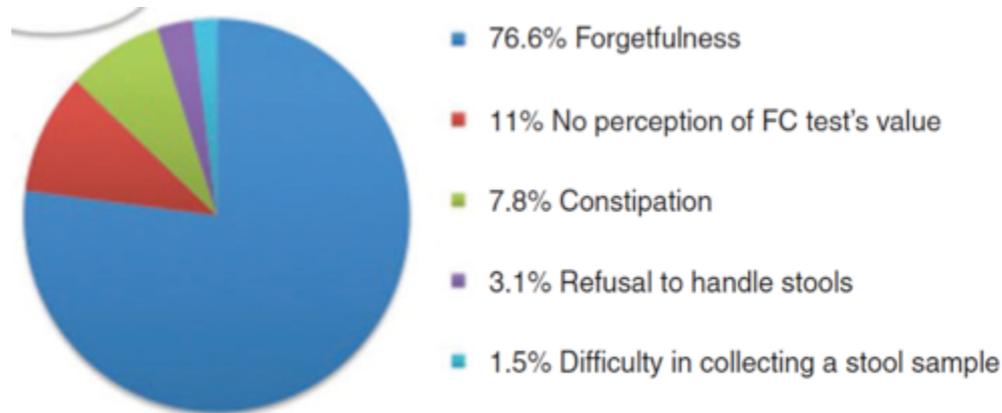


# Dosage de la calprotectine fécale en vie réelle

Cohorte de Nancy (n=101)

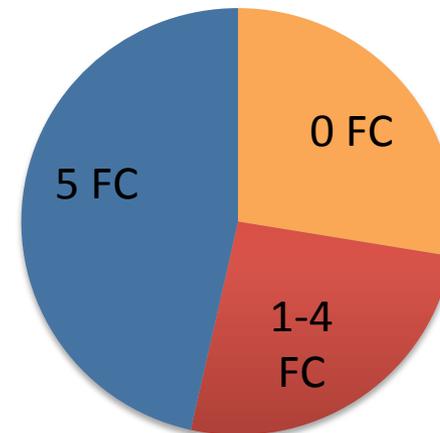
32 % d'observance

(Prélèvement rapporté à l'hôpital)



Marechal C, et al. UEG journal 2017

58 patients (Liège)  
Participation active  
5 dosages en 8 semaines



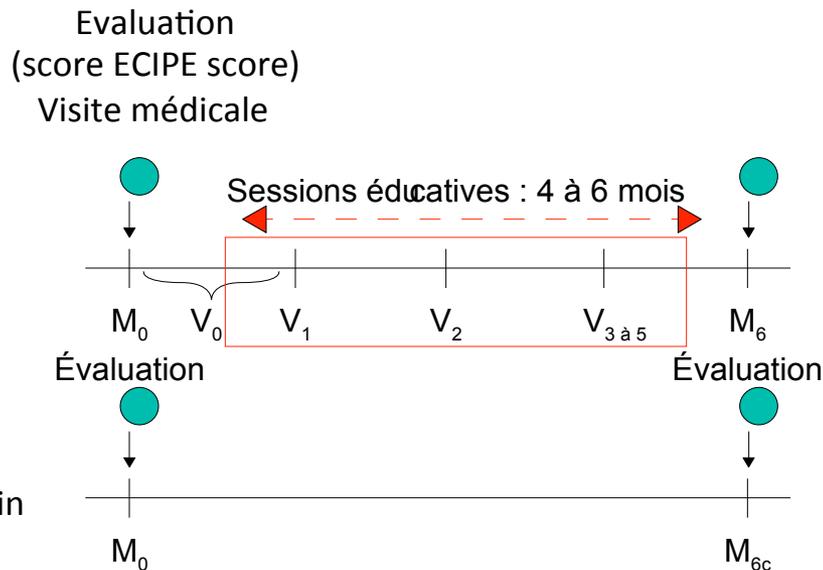
Bello C et al. DLD 2017

**Pratique courante**

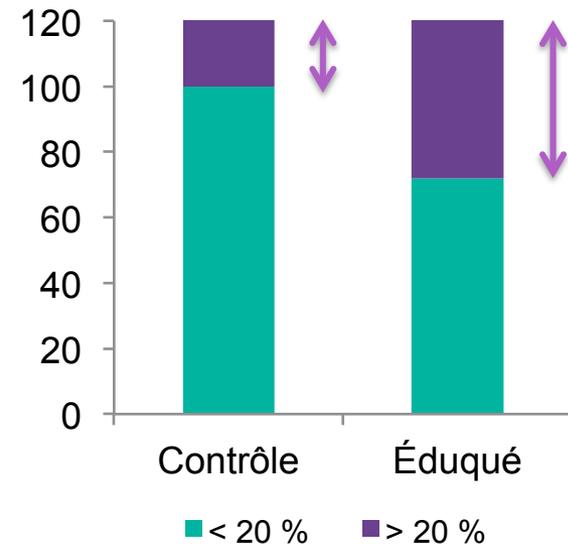
**Concepts  
Recommendations**



# Impact de l'éducation thérapeutique dans les MICI : essai ECIPE



**Proportion de patients ayant une augmentation  $\geq 20\%$  du score ECIPE : 46 % vs 24 % ( $p = 0,0003$ )**

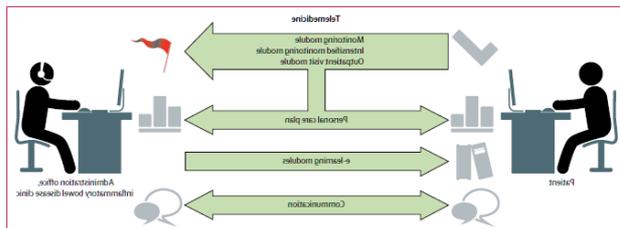


# Télé-médecine vs suivi standard

	Telemedicine (n=465)	Standard care (n=444)	Estimated intervention effect* (95% CI)	p value
<b>Outpatient visits</b>				
Gastroenterologist	1.26 (1.18)	1.98 (1.19)	-0.72 (-0.87 to -0.56)	<0.0001
Nurse	0.29 (0.68)	0.36 (0.84)	-0.07 (-0.17 to 0.03)	0.173
<b>Total</b>	<b>1.55 (1.50)</b>	<b>2.34 (1.64)</b>	<b>-0.79 (-0.98 to -0.59)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Telephone consultations</b>				
Gastroenterologist	0.58 (0.98)	0.84 (1.11)	-0.26 (-0.40 to -0.12)	0.0003
Nurse	0.70 (1.59)	0.74 (1.90)	-0.08 (-0.30 to 0.13)	0.448
<b>Total</b>	<b>1.28 (2.06)</b>	<b>1.57 (2.44)</b>	<b>-0.34 (-0.63 to -0.06)</b>	<b>0.018</b>

Data are mean (SD) unless otherwise stated. \*Adjusted for centre, treatment, subtypes of inflammatory bowel disease, age, sex, disease duration, disease activity at baseline, smoking, and educational level. Bootstrap CIs were similar to those presented here. The estimated intervention effect, 95% CI, and p value were obtained after multiple imputation.

**Table 2: Health-care utilisation**



# **Pourquoi le suivi non invasif de la MC**

Pour prendre en compte l'inflammation réelle

Pour traiter plus efficacement les malades

Pour plus les impliquer

Pour augmenter les coûts directs

Pour de nouvelles questions