

AMANDA RICCIUTO MD, PHD, FRCPC



Amanda Ricciuto est gastro-entérologue pédiatrique et clinicienne-chercheuse à l'hôpital pour enfants (SickKids) de Toronto. Elle a terminé son stage postdoctoral en gastro-entérologie pédiatrique à l'hôpital SickKids, ainsi qu'une formation de sous-spécialité dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) pédiatriques. Elle est titulaire d'un doctorat en épidémiologie clinique de l'Université de Toronto. Ses principaux domaines de recherche sont la cholangite sclérosante primitive (CSP) associée aux MII et la médecine de précision dans les MII pédiatriques, notamment l'examen des facteurs prédictifs de la réponse au traitement.

Affiliations de l'auteure:

Division de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, SickKids, Toronto (Ontario)

DONNER VIE À STRIDE2 DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

STRIDE2 — Un examen narratif

STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) est une initiative de l'Organisation internationale pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) qui vise à définir un ensemble d'objectifs thérapeutiques essentiels pour les MII d'après un examen de la documentation et un consensus d'experts. La première version a été publiée en 2015,¹ et a fait l'objet d'une mise à jour en 2021 (STRIDE2)² qui qualifie les objectifs à court, moyen ou long terme et ajoute des objectifs spécifiques aux enfants.

Le but du traitement de toute maladie est de permettre aux patients de se sentir bien, de profiter d'une bonne qualité de vie (QdV) et d'éviter les complications liées à la maladie et au traitement. Les maladies inflammatoires intestinales, dont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) ne font pas exception. Dans le cadre de cet objectif prioritaire, il n'est pas surprenant que le traitement des MII vise habituellement la disparition des symptômes, tout en évitant les corticostéroïdes. La maîtrise des symptômes est toutefois une tâche difficile, car elle ne garantit ni l'absence d'inflammation intestinale de manière transversale ni ne prévient l'évolution vers des « lésions » (notamment une fibrose, des sténoses et des fistules). Cela ne signifie pas que le soulagement

des symptômes est sans importance; c'est un objectif thérapeutique nécessaire, mais insuffisant. Les objectifs thérapeutiques de STRIDE2 sont notamment la réponse clinique (immédiate/à court terme) et la rémission clinique (intermédiaire), mais la méthode d'évaluation des symptômes est passée du médecin (indices d'activité clinique gérés et interprétés par le médecin) au patient (résultats de santé rapportés par le patient [RRP]),³ conformément aux exigences de la FDA qui imposent le recueil des RRP comme critère d'évaluation coprimaire dans les études cliniques évaluant les médicaments (généralement avec un marqueur objectif de la maladie tel que l'endoscopie). STRIDE2 intègre également le rétablissement de la QdV et la prévention de l'incapacité en tant qu'objectifs principaux du traitement. Ces objectifs soulignent d'autant plus l'importance du ressenti du patient et reconnaissent la croissance linéaire normale comme un objectif clinique critique spécifique aux enfants.

Objectifs thérapeutiques pour les MII

Si ce n'est pas la maîtrise des symptômes, que représente un objectif thérapeutique suffisant pour les MII? L'objectif optimal doit répondre à plusieurs critères. Il doit 1) présenter un lien de causalité avec l'amélioration des résultats à long terme; 2) être ancré dans la biologie de la maladie (c'est-à-dire être biologiquement pertinent); 3) être mesurable (sur le

plan de la faisabilité, de la fiabilité et de la précision); et 4) être réalisable avec les traitements actuellement disponibles (bien que l'on puisse prétendre que les objectifs « idéalistes » ne sont pas encore réalisables). L'arrivée des traitements biologiques, à commencer par l'infliximab, un antagoniste du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), a relevé le plafond de l'efficacité thérapeutique et, ce faisant, a rendu possible l'atteinte d'objectifs allant au-delà de la maîtrise des symptômes.

Le premier critère mentionné ci-dessus (lien de causalité entre l'objectif et l'amélioration des résultats) mérite d'être approfondi. De nombreuses études observationnelles ont démontré une association entre une rémission profonde et de meilleurs résultats; invariablement, plus la cicatrisation est profonde (rémission histologique⁴ ou même rémission moléculaire⁵ > rémission endoscopique⁶ > rémission clinique), meilleurs sont les résultats. Il serait erroné d'interpréter ces études comme des données probantes indiquant qu'un traitement choisi en fonction d'un critère d'évaluation donné est la cause d'un meilleur résultat. La causalité ne peut être définitivement établie que par des études contrôlées à répartition aléatoire dans lesquelles un traitement ciblé (intensification du traitement en raison de l'impossibilité d'atteindre les objectifs prédéfinis) est comparé à une norme de référence. L'étude CALM, par exemple, a montré que les patients atteints de MC chez qui le traitement avait été intensifié par l'administration hebdomadaire d'adalimumab \pm azathioprine en fonction d'une valeur de protéine C réactive (CRP) ≥ 5 et/ou de calprotectine fécale (CPF) ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ présentaient des taux plus élevés de cicatrisation de la muqueuse à un an.⁷

Conformément aux données générées par l'étude CALM, STRIDE2 introduit la normalisation de la CRP et la réduction de la CPF à un niveau « acceptable » en tant qu'objectifs de traitement intermédiaires formels (STRIDE1 les considéraient comme des objectifs accessoires). Un examen approfondi de ces biomarqueurs dépasse le cadre de cet article, mais il est important de reconnaître que leur précision n'est pas parfaite pour l'inflammation intestinale, la CPF étant plus sensible et la CRP plus spécifique.⁸ Le concept de seuils est problématique, en particulier pour la CPF, car la relation entre la gravité ou l'étendue de l'inflammation et la CPF n'est pas linéaire. En outre, bien que des valeurs de CPF qui diminuent progressivement soient généralement associées à une cicatrisation de plus en plus profonde, il existe un chevauchement significatif des seuils pour chaque niveau de cicatrisation. Compte tenu de ces limites, STRIDE2 recommande de réduire la CPF à des valeurs comprises entre 100 et 250 $\mu\text{g/g}$.

Fondamentalement, la MII est une maladie caractérisée par un dérèglement de la réponse immunitaire intestinale et une inflammation intestinale. De plus, c'est surtout l'inflammation intestinale non contrôlée

qui mène directement aux complications de la maladie. En conséquence, la disparition des manifestations macroscopiques de l'inflammation intestinale (c'est-à-dire la cicatrisation endoscopique [CE]) semble être l'objectif thérapeutique le plus intuitif et le plus pertinent d'un point de vue biologique. Il est donc peut-être surprenant que l'étude STARDUST, une ECRA évaluant le traitement ciblé où les patients atteints de MC n'ayant pas atteint un critère d'évaluation prédéfini, dont une amélioration endoscopique, ont fait l'objet d'une intensification du traitement par l'ustékinumab administré toutes les quatre semaines, n'ait pas atteint son critère principal.⁹ On ne sait pas si la nature plus réfractaire de la cohorte de patients (échecs des traitements biologiques et classiques), ou les possibilités d'intensification limitées en sont la cause. Bien que nous attendions des données supplémentaires de haute qualité pour confirmer qu'un traitement établi en fonction d'un critère endoscopique mène à de meilleurs résultats, STRIDE2 a retenu la CE comme objectif thérapeutique à long terme. Tout en reconnaissant qu'il n'existe pas de définition consensuelle de la CE, STRIDE2 propose un score SES-MC¹⁰ ≤ 2 ou l'absence d'ulcères en ce qui concerne la MC, et un score endoscopique Mayo de 0 ou un score UCEIS¹¹ ≤ 1 pour la RTH.

Il est particulièrement difficile d'établir une définition consensuelle de la CE (et aussi d'autres objectifs) en raison du manque de données sur le gain progressif associé à chaque niveau de cicatrisation plus profond, et du contrepoids des coûts/risques associés au traitement « supplémentaire » requis pour y parvenir. Ceux-ci comprennent notamment les aspects monétaires (au niveau du patient et de la société), les effets indésirables (par exemple, immunosuppression accrue, risque de tumeur maligne) et les inconvénients (par exemple, le besoin de prendre plus de médicaments). Un score UCEIS de 0 est-il un « meilleur » objectif qu'un score UCEIS de 1? En l'absence de données caractérisant les avantages et les risques précis de l'utilisation d'un score UCEIS de 0 ou 1, avec les données correspondantes des nombres nécessaires pour traiter et des nombres nécessaires pour nuire, il n'est pas possible de répondre clairement à cette question.

Donner vie à STRIDE2

En résumé, les objectifs thérapeutiques de STRIDE2 sont la réponse clinique à court terme, la rémission clinique, la normalisation de la protéine C réactive (CRP), une valeur de calprotectine fécale (CPF) comprise entre 100 et 250 $\mu\text{g/g}$ (intermédiaire), la cicatrisation endoscopique (CE), une croissance normale et une qualité de vie sans incapacité à long terme. Même avec l'arsenal thérapeutique actuel de produits biologiques et de petites molécules, ces objectifs sont ambitieux, réalisables chez certains patients, mais certainement pas chez tous (et probablement pas chez la plupart d'entre eux). Un changement de traitement chaque fois que l'un

de ces objectifs n'est pas atteint, sans tenir compte des facteurs contextuels, est mal avisé et entraînerait des cycles rapides de médicaments et l'épuisement de tous les traitements disponibles chez de nombreux patients.

Pour transposer STRIDE2 en pratique clinique, il est d'abord nécessaire de tenir compte de l'élément temporel. Il serait insensé, par exemple, d'évaluer la CE un mois après l'administration d'azathioprine, étant donné son long délai d'action. En d'autres termes, les réévaluations qui comprennent la « surveillance étroite » du paradigme de traitement ciblé de STRIDE doivent être adaptées tant au critère d'évaluation qu'au mode d'action du traitement concerné. Pour faciliter ce processus, STRIDE2 indique le temps moyen nécessaire à l'atteinte de ses différents objectifs pour plusieurs médicaments couramment utilisés (résumés dans la **Figure 1**). Ces renseignements permettent la mise en place d'un schéma et d'un calendrier approximatifs pour la réévaluation de la maladie.

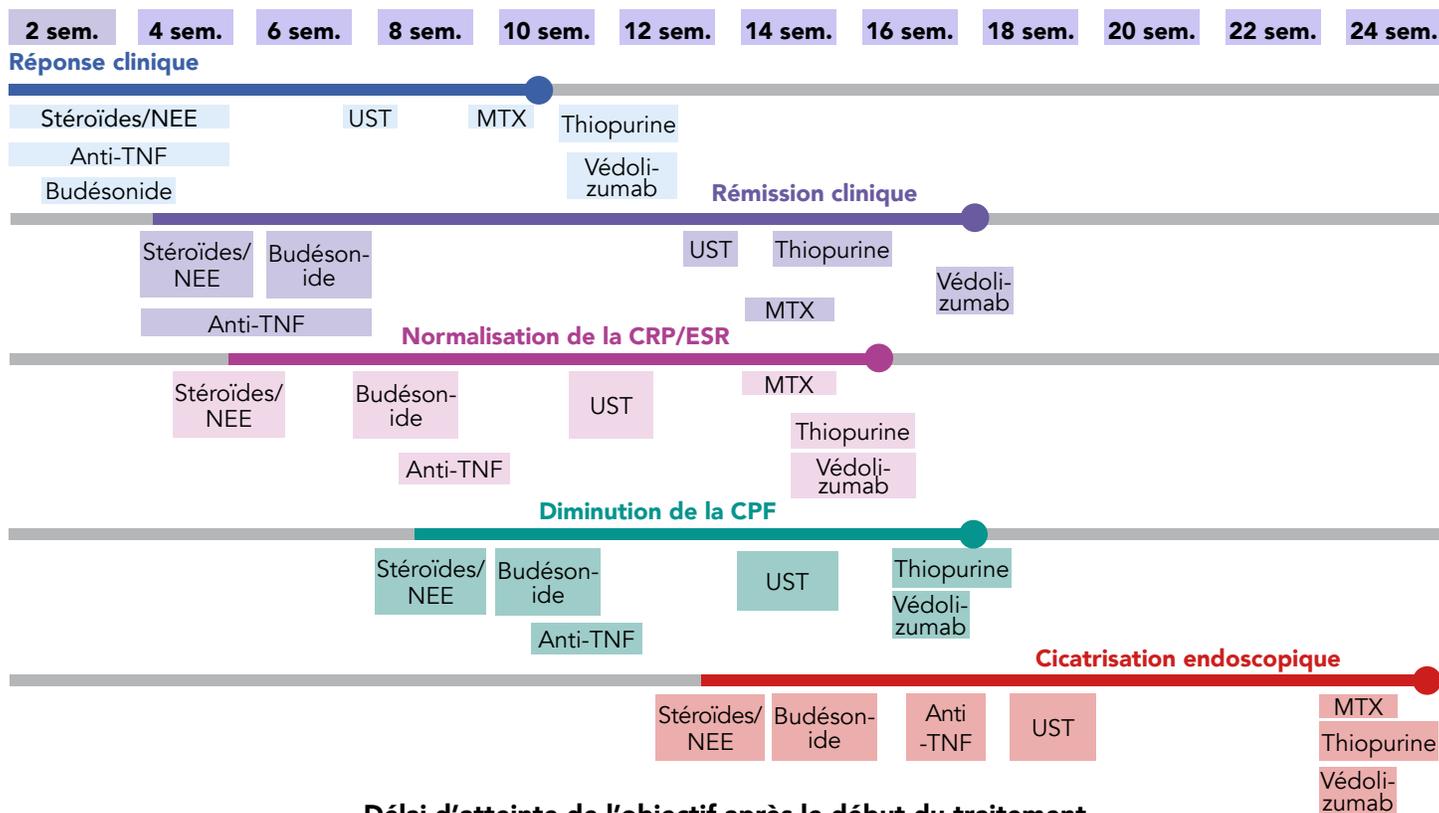
Il est assez facile de vérifier qu'un objectif thérapeutique n'est pas atteint; toutefois, les décisions qui en résultent sont souvent très complexes et doivent tenir compte de plusieurs facteurs dans le cadre d'un processus de décision partagée entre le médecin et le patient. Les facteurs qui entrent en jeu sont résumés dans la **Figure 2** et comprennent : 1) la gravité actuelle de la maladie (c'est-à-dire, l'écart entre le patient et l'objectif sur le plan clinique, biochimique et endoscopique), 2) la probabilité et la gravité des complications si aucune mesure n'est prise (par exemple, les conséquences potentielles d'une MC avec atteinte iléale sténosante sont très différentes de celles d'une MC avec atteinte rectale sténosante); 3) l'histoire de la maladie du patient, dont les traitements tentés et la réponse (preuve de la nature réfractaire); 4) les traitements qui doivent encore être tentés et la probabilité qu'un ou plusieurs d'entre eux soient plus efficaces que les traitements précédents; et 5) les valeurs et les préférences du patient. Les scénarios de patients présentés dans la **Figure 3** illustrent le processus de travail tout en tenant compte de ces facteurs. Dans le scénario A, la décision d'une intensification du traitement est évidente et tous les facteurs pèsent lourdement dans cette direction. Dans le scénario B, à première vue, la valeur nettement élevée de la CPF et la maladie endoscopique en cours semblent justifier un changement de traitement; toutefois, si l'on considère les autres facteurs énumérés, la décision devient moins facile. Dans ce scénario, la patiente se sent actuellement mieux qu'elle ne l'a jamais été au cours de sa maladie. Il s'est avéré que la patiente a déjà été réfractaire à plusieurs traitements et aucune raison convaincante ne porte à penser qu'un autre produit biologique ou une autre petite molécule sera plus efficace que l'association adalimumab et immunomodulateur qu'elle prend actuellement. Concrètement, plus un patient est réfractaire, plus la barre est haute (plus le patient doit être malade) pour envisager l'abandon du traitement en cours.

Dans le scénario B, le traitement a été intentionnellement présenté comme « optimisé » (niveau adéquat d'anti-TNF, association d'un immunomodulateur) pour en augmenter la difficulté. Toutefois, cela souligne les concepts de l'optimisation et des « ajouts », et le fait que tous les changements de traitement ne nécessitent pas forcément l'abandon complet du traitement en cours en faveur d'un nouveau traitement. C'est surtout le cas du patient qui a montré une certaine réponse à un traitement, mais qui n'a pas coché toutes les cases de STRIDE2. Il existe de nombreuses options pour l'optimisation/les ajouts, y compris, mais sans s'y limiter : vérification de l'observance du traitement; vérification de l'exposition adéquate au médicament (par une posologie appropriée, une surveillance thérapeutique des médicaments le cas échéant) avec une augmentation de la dose si nécessaire; ajout de 5-ASA par voie rectale en plus de l'administration par voie orale chez le patient atteint de RCH; ajout de 5-ASA par voie orale chez le patient atteint de RCH qui n'a pas encore tenté ce traitement (comme chez le patient atteint de RCH aiguë grave réfractaire aux corticostéroïdes, qui reçoit d'abord de l'infliximab); ajout d'un immunomodulateur à un produit biologique (pour son efficacité inhérente et/ou son rôle dans la réduction de l'immunogénicité); et ajout de régimes alimentaires (par exemple, régime d'exclusion dans la MC), ainsi que l'association de produits biologiques. L'utilisation de produits biologiques pourrait se répandre de plus en plus, car on pense généralement que des traitements d'association pourraient être nécessaires pour aller au-delà de la limite d'efficacité thérapeutique qui est apparue dans les MII. Enfin, la chirurgie ne doit pas être considérée comme le dernier recours après l'échec de toutes les options médicales, mais plutôt comme une option thérapeutique à part entière tant pour la MC que pour la RCH, à différents moments, peut-être même au début de la maladie.

Conclusions et orientations futures

STRIDE repose sur l'estimation éclairée qu'un traitement actif selon les objectifs visés augmentera la probabilité d'une évolution favorable de la maladie chez un patient, et part du concept idéalisé qu'il est possible d'atteindre ces objectifs. Ces objectifs sont établis d'après les « meilleures » données actuellement disponibles et, en tant que tels, fournissent une orientation importante au spécialiste des MII. Toutefois, il est nécessaire de tenir compte d'éléments concrets pour transposer STRIDE2 dans la vie réelle et il reste d'importantes lacunes dans les connaissances à combler. L'une des lacunes les plus critiques est le manque de biomarqueurs pour prédire la réponse individuelle des patients à des traitements spécifiques afin de permettre une approche personnalisée du positionnement des traitements. Il est probable qu'il existe un intervalle de temps limité durant lequel un traitement efficace peut modifier l'histoire naturelle de la MII. Il est donc impératif d'instaurer un traitement par le ou les agents les plus susceptibles d'être efficaces, mais qui assurent un

Délai d'atteinte de l'objectif après le début du traitement



Délai d'atteinte de l'objectif après le début du traitement

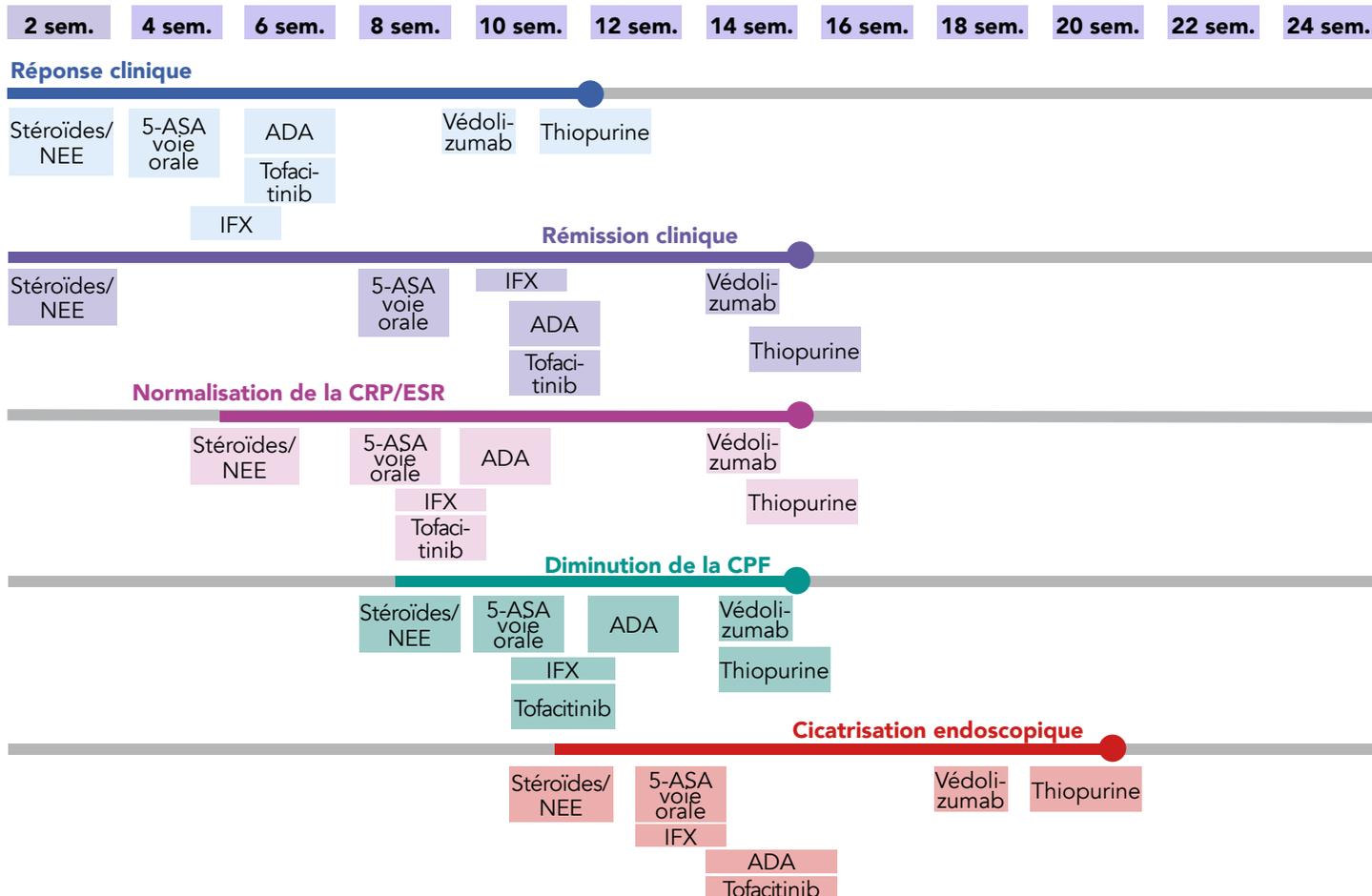
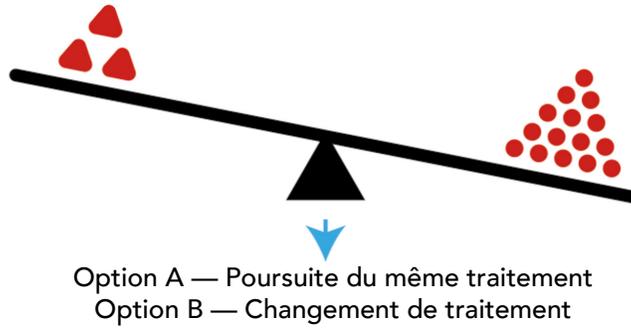


Figure 1. Nombre moyen de semaines pour atteindre divers objectifs thérapeutiques avec les traitements couramment utilisés, d'après le Tableau 4 de STRIDE2² — MC (A), RCH (B) ; Créé avec Biorender.com
 5ASA — acide 5-aminosalicylique; NEE — nutrition entérale exclusive; MTX — méthotrexate; TNF — facteur de nécrose tumorale; UST — ustékinumab

Facteurs influençant la décision de modifier le traitement de la MII lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint

Traitements tentés/échecs (réfractaire)

Traitements disponibles (et la « certitude » qu'ils seront plus efficaces que les essais antérieurs)



Gravité de la maladie, y compris les marqueurs objectifs, les symptômes, la QdV (écart entre le patient et l'objectif? Degré d'intolérabilité de l'état actuel?)

Figure 2. Facteurs influençant la décision de modifier le traitement lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint ; Créé avec Biorender.com
QdV — qualité de vie

Scénario A

40 ans, H, rectocolite hémorragique pancolite

- Actuellement : gravement évolutive sur le plan clinique, Mayo 3 au niveau de l'angle sigmoïde, 6 mois de traitement optimisé par 5-ASA oral + rectal
- Antécédents des traitements : induction efficace de corticostéroïdes oraux avant 5-ASA; rien d'autre n'a été tenté
- L'état actuel est inacceptable pour le patient et le médecin
- Le risque de « ne rien faire » est grave et élevé (perforation, nouvelle colectomie)
- Le patient a tenté plusieurs traitements, il existe plusieurs autres options qui sont statistiquement plus susceptibles d'être plus efficaces (par exemple, anti-TNF, védolizumab)



En faveur d'un changement



En faveur d'aucun changement

→ **Changement**

Scénario B

17 ans, F, MC avec atteinte iléale x 20 cm

- Actuellement : 2 ans sous ADA à 40 mg par semaine (niveau de médicament 30 + MTX concomitant, rémission clinique durable, excellente QdV, CRP normale, bonne croissance)
- MAIS CPF en hausse continue (1 500 µg/g), SES-MC 6 (9 lors du diagnostic), modifications sténotiques précoces à l'ERM (inchangées sur 2 ans)
- Antécédents des traitements : dépendance antérieure aux corticostéroïdes, échec de la thiopurine et de l'UST
- Plusieurs objectifs atteints (clinique, CRP)
- La patiente est hors objectif (CPF, endo)
- Le risque de « ne rien faire » est l'évolution vers une maladie sténosante franche et/ou pénétrante nécessitant une intervention chirurgicale
- D'autres agents peuvent être tentés
- Le risque de « ne rien faire » est probablement gérable au moyen d'une résection iléale limitée
- Il s'est avéré que la patiente était réfractaire, il n'y a aucune preuve convaincante que le prochain traitement sera meilleur, il peut être moins efficace.
- La patiente déménage bientôt pour aller à l'université, elle ne veut pas « jouer les trouble-fête » et risquer de nuire à ce qu'elle estime être son état actuel de « bonne santé » (elle comprend qu'au fil du temps, il existe un risque de devoir subir une intervention chirurgicale et elle l'assume)



En faveur d'un changement



En faveur d'aucun changement

→ ***Aucun changement**

*Optimisation si elle est possible

Figure 3. Scénarios de patients illustrant les facteurs dont il faut tenir compte pour décider de changer ou non le traitement de la MII lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le médecin et le patient ; Créé avec Biorender.com

5ASA — acide 5-aminosalicylique; ADA — adalimumab; MC — maladie de Crohn; CRP — protéine C réactive; CPF — calprotectine fécale; MTX — méthotrexate; QdV — qualité de vie; SES-MC — score endoscopique simple pour la MC; STM — surveillance thérapeutique des médicaments; TNF — facteur de nécrose tumorale; RCH — rectocolite hémorragique; UST — ustékinumab

équilibre raisonnable entre les avantages et les risques quant à la gravité de la maladie concernée. L'arrivée de tels biomarqueurs favorisera le passage de notre approche actuelle reposant sur l'essai et l'erreur à une approche de médecine de précision, qui permettra au paradigme du traitement ciblé préconisé par STRIDE d'atteindre son plein potentiel.

Coordonnées :

Dre Amanda Ricciuto

Courriel : amanda.ricciuto@sickkids.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Aucune déclaration

Références:

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease: (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-1338.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutics targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160:1570-1583.
3. Marcovitch L, Focht G, Carmon N, et al. Development and validation of the TUMMY-UC: a patient-reported outcome for pediatric ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023;164:610-618.e4.
4. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:1262-1275.e7.
5. Argmann C, Hou R, Ungaro RC, et al. Biopsy and blood-based molecular biomarker of inflammation in IBD. *Gut.* 2023;72:1271-1287.
6. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity is useful to predict medium-to-long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohns Colitis* 2016;10:1303-1309.
7. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2779-2789.
8. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802-19; quiz 820.
9. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:294-306.
10. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.
11. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology.* 2013;145:987-995.