

Pathogenèse des MICI et nouvelles approches thérapeutiques

Michel H Maillard, Md-PhD

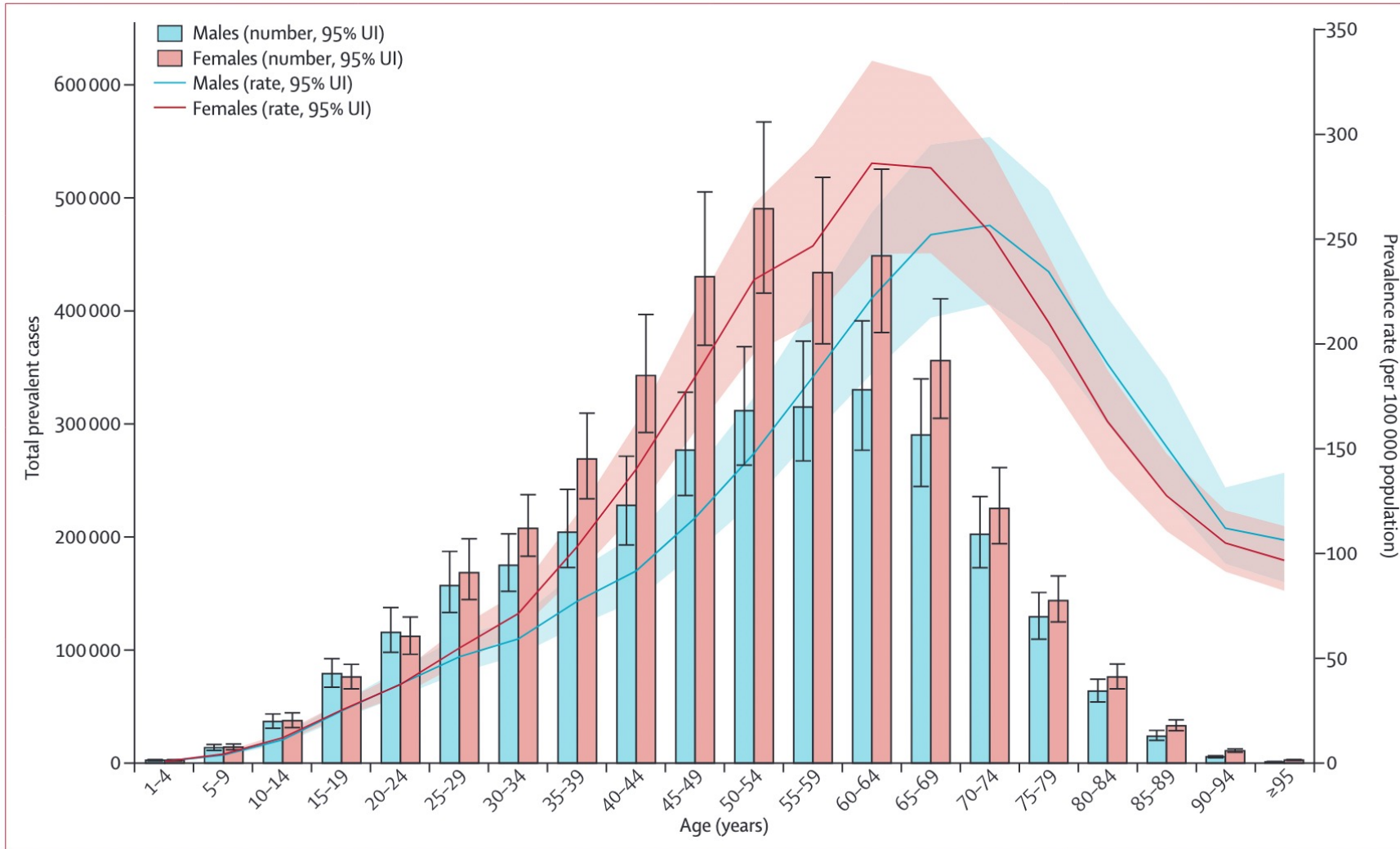
Spécialiste en gastroentérologie, membre FMH



Pathogenèse

Bref tour d'horizon

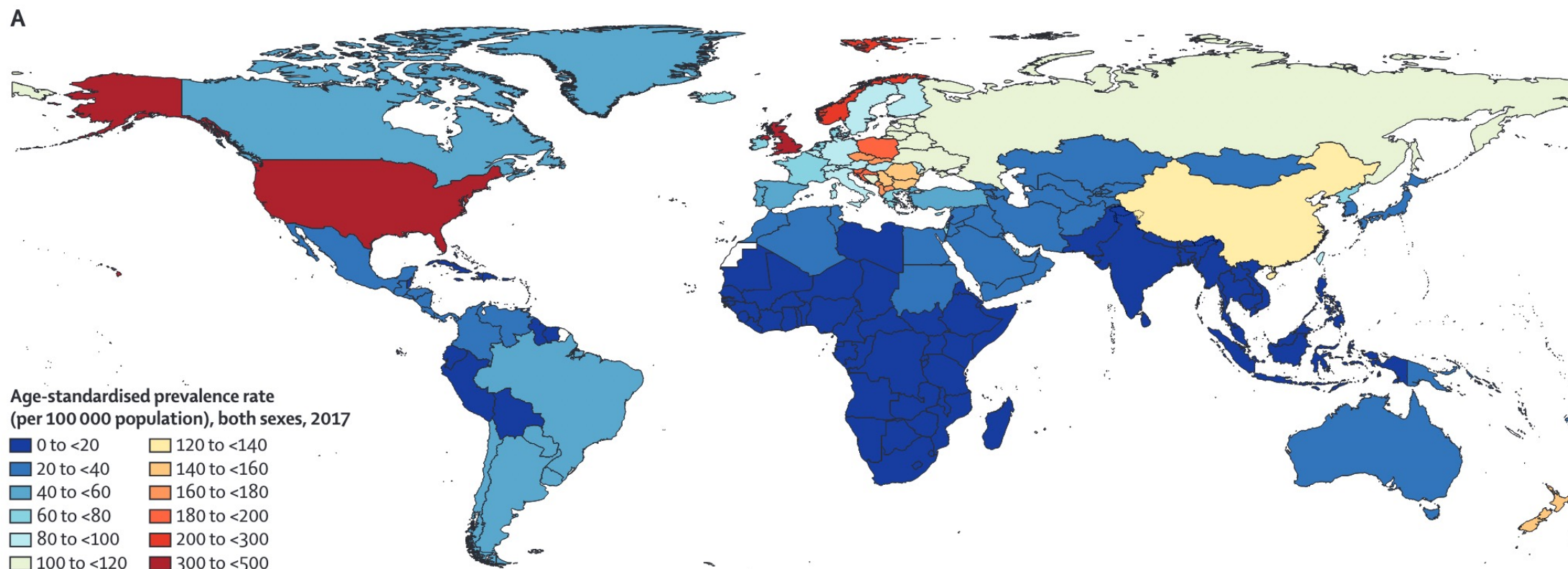
Prévalence en fonction du sexe des MICI



- Crohn = CU
- Femmes > hommes
- Prévalence mondiale en 2017: 84.3 (79.2–89.9) par 100 000 habitants
- Estimation pour la Suisse (Population 8.7 Mio): 7334 cas

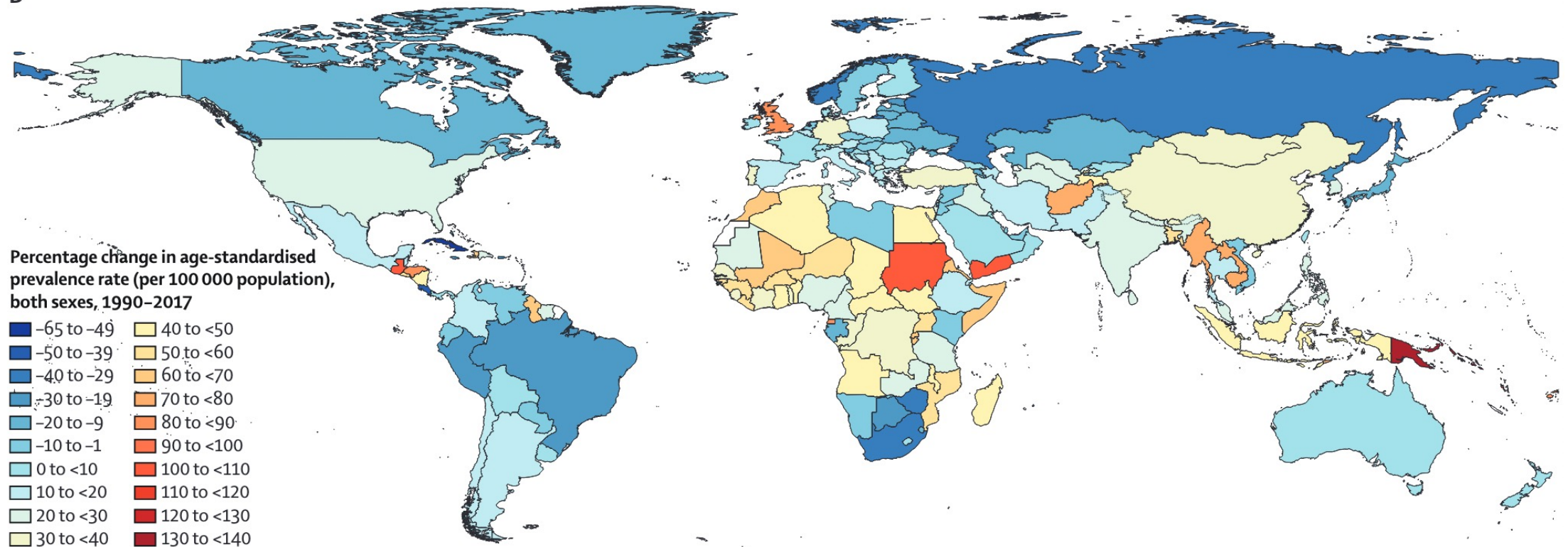
Environ 1 sur 1000

Distribution des cas selon les pays



Pourcentage de changement annuel

B

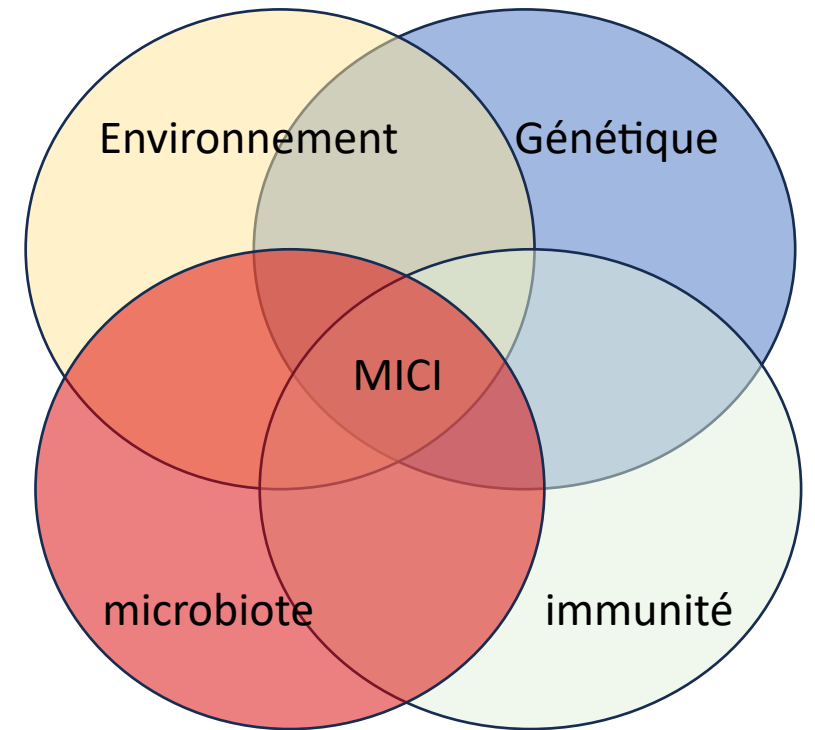


Pourquoi? A quoi est due la maladie?

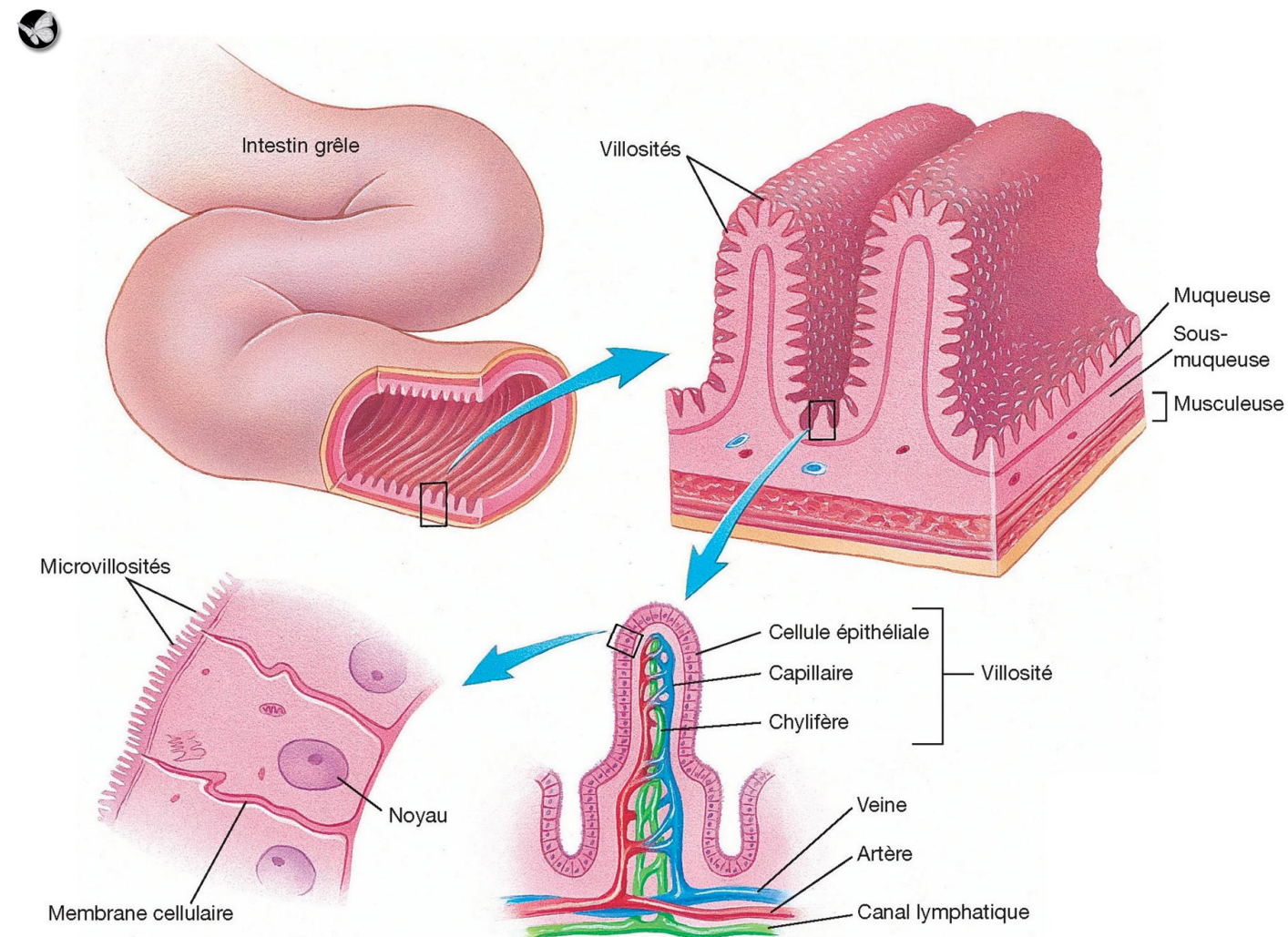
Définition des MICI

Inflammation chronique intestinale liée à:

1. Une perte de **tolérance** envers la flore intestinale *chez*
2. Des individus **génétiqumement prédisposés** *qui sont*
3. *Exposés à des* **facteurs environnementaux nocifs** *ce qui les conduit à*
4. Une réaction immunologique incontrôlée de type **autoimmune**



La tolérance immunitaire c'est quoi?



Rupture de la tolérance

=

MICI



Génétique: risque global

- Anamnèse familiale positive dans 2-14% (CRohn) et 8-14% (RCUH)
- Risque si un parent du 1^e degré

	Crohn	RCUH
Juif	8%	5.2%
Autre	5%	1.6%

- Risque si 2 parents affectés: environ 30%
- Etude chez les jumeaux

	Crohn	RCUH
Monozygote	20-50%	16%
Dizygote	10%	4%

Crohns

UC

IBD

Cellular innate immunity

NOD2
ATG16
IRGM
LRRK2

Immune-mediated

PTPN22
CCR6
IL2RA
IL18RAP
IL27
ERAP2
ITLN1
CCL2/CCL7
TNFSF11
BACH2
TAGAP
VAMP3

Other

DENND1B
DNMT3A
GCKR
THADA
SP140
PRDX5
ZPF36L1
ZMIZ1
MUC1/SCAMP3
CPEB4
FADS1
5q31 (IBD5)

Th17
IL23R*
IL12B*
STAT3* JAK
2*
TYK2

Other

NKX2-3*
CREM*
C11orf30*
ORMDL3*
RTEL1*
PTGER4*
KIF21B*
CDKAL1
ZNF365

HLA
DRB*103

Immune-mediated

MST1*
IL10*
CARD9*
REL*
PRDM1*
TNFSF15*
ICOSLG*
IL1R2*
YDJC
SMAD3
PTPN2

Epithelial barrier

ECM1
HNF4A
CDH1
LAMB1
GNA12

Immune-mediated

IFN γ / IL26
IL8RA / IL8RB
IL2 / IL21
IL7R
TNFRSF9
TNFRSF14
FCGR2A
IRF5
LSP1

Other

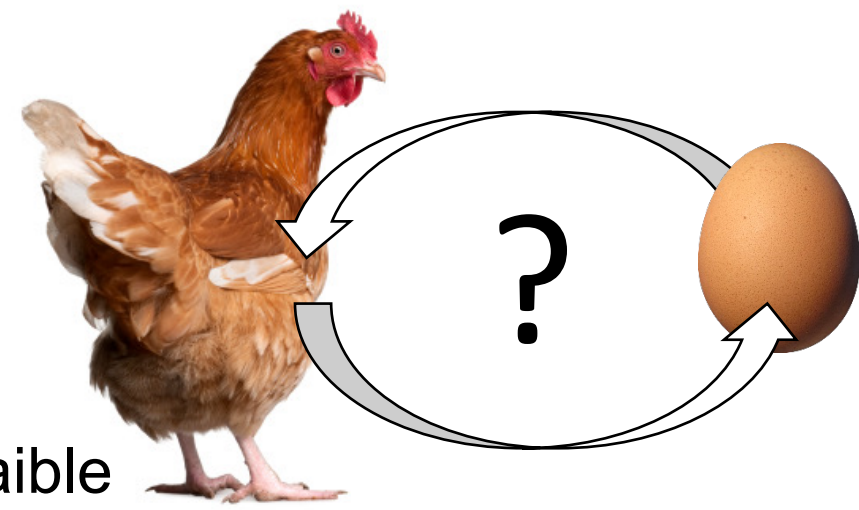
OTUD3 / PLA2G2E
DAP
PIM3
CAPN10

Génétique: Apport actuel pour la prise en charge



- La maladie de Crohn colique est proche génétiquement de la RCUH
- Certains gènes permettent de prédire la réponse à certaines molécules ou la toxicité (ex. TPMT et azathioprine)
- En développement: Stratification des patients avant de démarrer une thérapie (Médecine personnalisée)

Microbiote: La poule ou l'œuf?



- Les patients MICI ont une diversité bactérienne plus faible
- Augmentation des bactéries de type Firmicutes
- Flore instable et très rapidement déstabilisée par des facteurs externes
- Certains germes pro-inflammatoires ont été identifiés comme *Escherichia coli* adhéro-invasif, *Ruminococcus gnavus*, or *Fusobacterium*.
- Approches thérapeutiques:
 - Antibiotiques
 - Probiotiques
 - Transplantation fécale

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Pro-inflammatory ecosystem

- *Proteobacteria*
- *Enterobacteriaceae*
- AIEC
- *Ruminococcus gnavus*
- *Fusobacterium* sp.
- *Candida albicans*
- *Debaryomyces hansenii*
- *Caudovirales*

Pro-inflammatory metabolites

- Primary biliary acid
- Insufficient production of indole derivatives

Anti-inflammatory ecosystem

- Alpha-Diversity
- *Faecalibacterium prausnitzii*
- *Roseburia* sp.
- *Coprococcus* sp.
- *Saccharomyces cerevisiae*
- *Blastocystis hominis*

Anti-inflammatory metabolites

- Desulfated Secondary biliary acid
- AhR agonist
- SCFA - butyrate

Altered microbiome

Inflammation

TARGETING THE GUT MICROBIOTA

Fecal microbiota transplantation
Live biotherapeutics
Phage therapy
Microbiota-designed dietary interventions

TARGETING HOST INFLAMMATORY RESPONSE

Immunosuppressive drugs
Modulators of kynurenine metabolic pathways
...

TARGETING ALTERED MICROBIOME FUNCTION

AhR agonist
Butyrate
Indole derivatives
...

RESTORED SYMBIOSIS

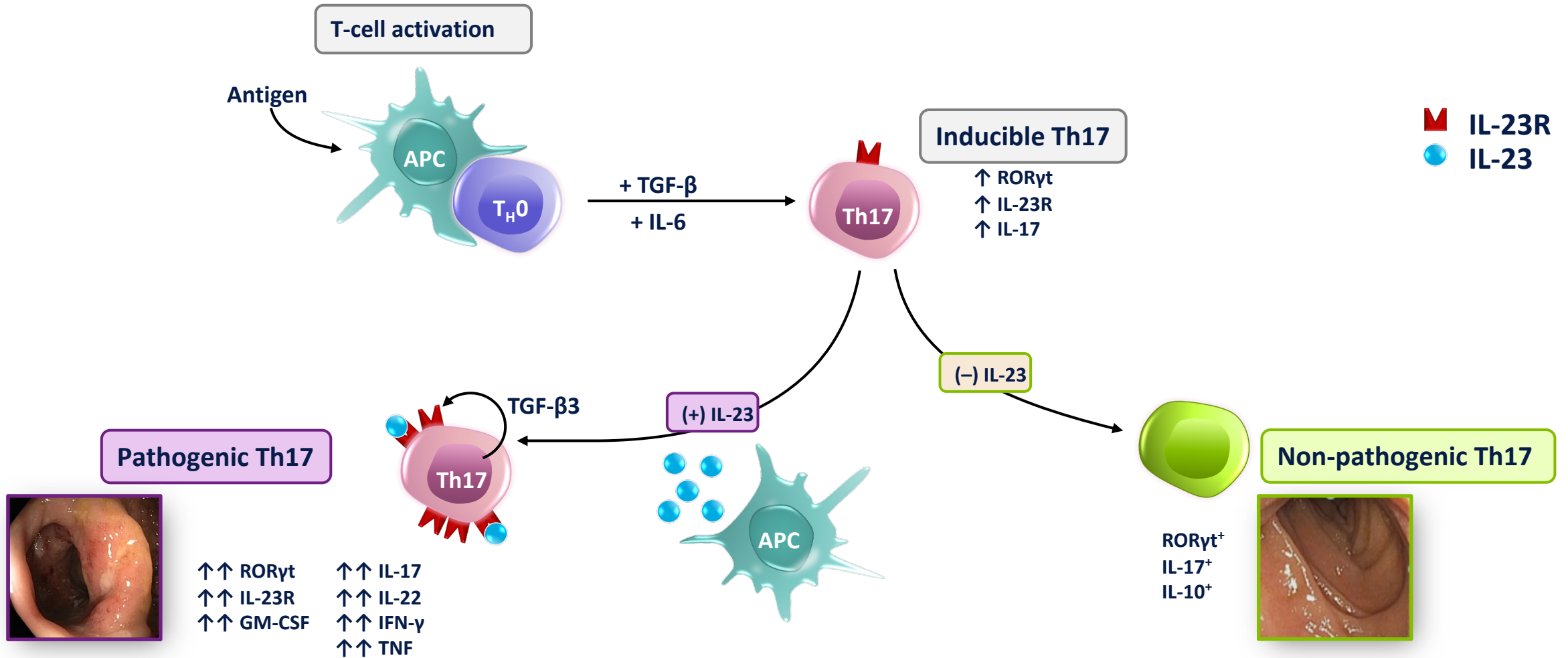
Facteurs immunologiques

- Balance entre les facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires déséquilibrée
- Désordres objectivés dans les types de cellules immunitaires mais les **lymphocytes T** sont actuellement considérés comme au cœur de l'inflammation

Les hypothèses physiopathologiques englobent des désordres

1. Cellulaires
2. De l'interaction entre les cellules immunitaires (cytokines, interleukines...)
3. De la migration et du recrutement cellulaire
4. De la reconnaissance des signaux de danger (microbiens, environnementaux ou endogènes)

Role déterminant de l'interleukine-23 dans la pathogenèse des MICI



• APC, antigen-presenting cell; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; iTreg, induced regulatory T cells; RORyt, retinoic acid receptor-related orphan receptor-γt; TGF-β, transforming growth factor-β; Th, T helper; TNF, tumour necrosis factor.

• Schmitt H et al. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. Front. Immunol., 2021 Mar 30;12:622934.

Approches thérapeutiques

Comment procéder en 2023??

Dialogue Médecin-patient: Perspectives

Comment puis-je me sentir mieux?

Puis-je partir en vacances?

Travail?




Comment puis-je influencer ma maladie?



Efficacité du traitement?

Effets secondaires?

Dernière endoscopie?



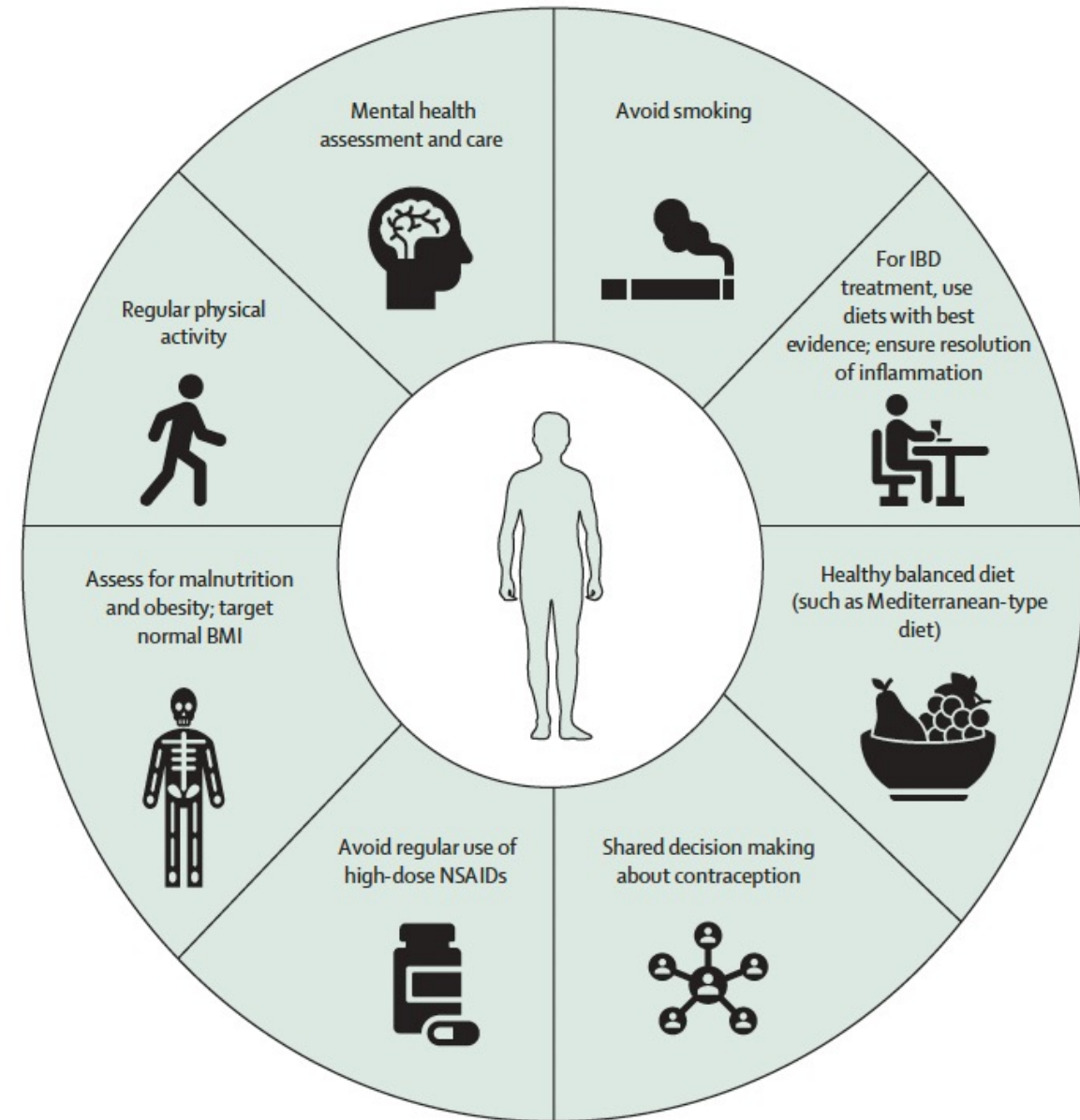
Quelle est la molécule la plus appropriée?

Stratégie thérapeutique dans la perspective du patient

- Notion de « patient empowerment »: Donner les outils aux patients pour compléter le travail du médecin
- Hygiène de vie au centre de la discussion
- Qualité de vie comme préoccupation centrale
- Rôle important de l'environnement: Tout ce qui influence le corps sans en faire partie

Recommandations globales modifications du style de vie

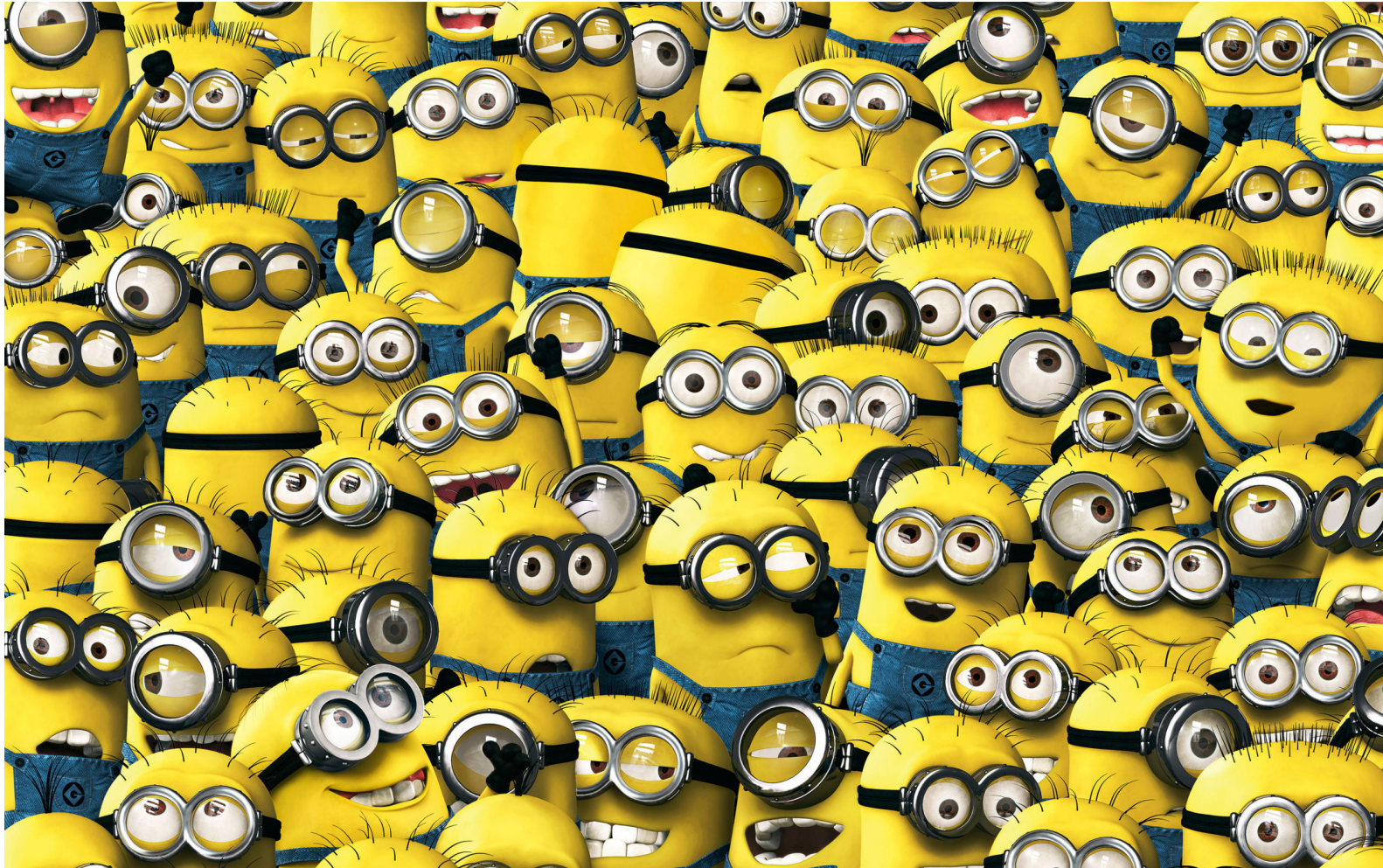
- Stop tabac
- Alimentation équilibrée et saine (méditerranéenne)
- Contraception: limiter les oestrogènes si possible
- Eviter l'utilisation régulière d'anti-inflammatoires (ibuprofène, mefenacide...)
- Viser un poids normal
- Exercice physique régulier
- Soutien psychologique/psychiatrique au besoin



Perspectives thérapeutiques non-pharmacologiques

- Responsabilisation du patient par le biais d'informations et d'une éducation thérapeutique
- Rôle clé du réseau paramédical:
 - Infirmier(e)s spécialisé(e)s
 - Diététicien(ne)s
 - Psychologues
 - ...
- Apport des outils online: Vidéos éducatives, plateformes de discussion, forums...
- Implication des proches et de l'entourage

Naissance de nouvelles classes thérapeutiques: La famille grandit!



1998-2014

Anti-TNFs

Immuno-
suppresseurs



2014- 2023



Anti-trafficking

Anti-IL12/23

Jak inhibitors

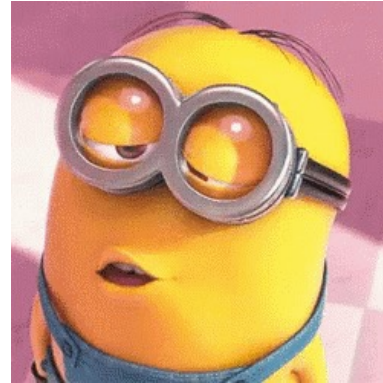
Anti-p19

Anti-TNFs

S1P inhibitors

Stratégies actuelles pour bloquer la réponse inflammatoire

Affaiblissement global de l'immunité:
immunosuppresseurs
(Imurek®)



Blocage de la transmission d'information entre les cellules immunitaires
anti-TNFs, anti-interleukines
(Remicade®, Stelara®)

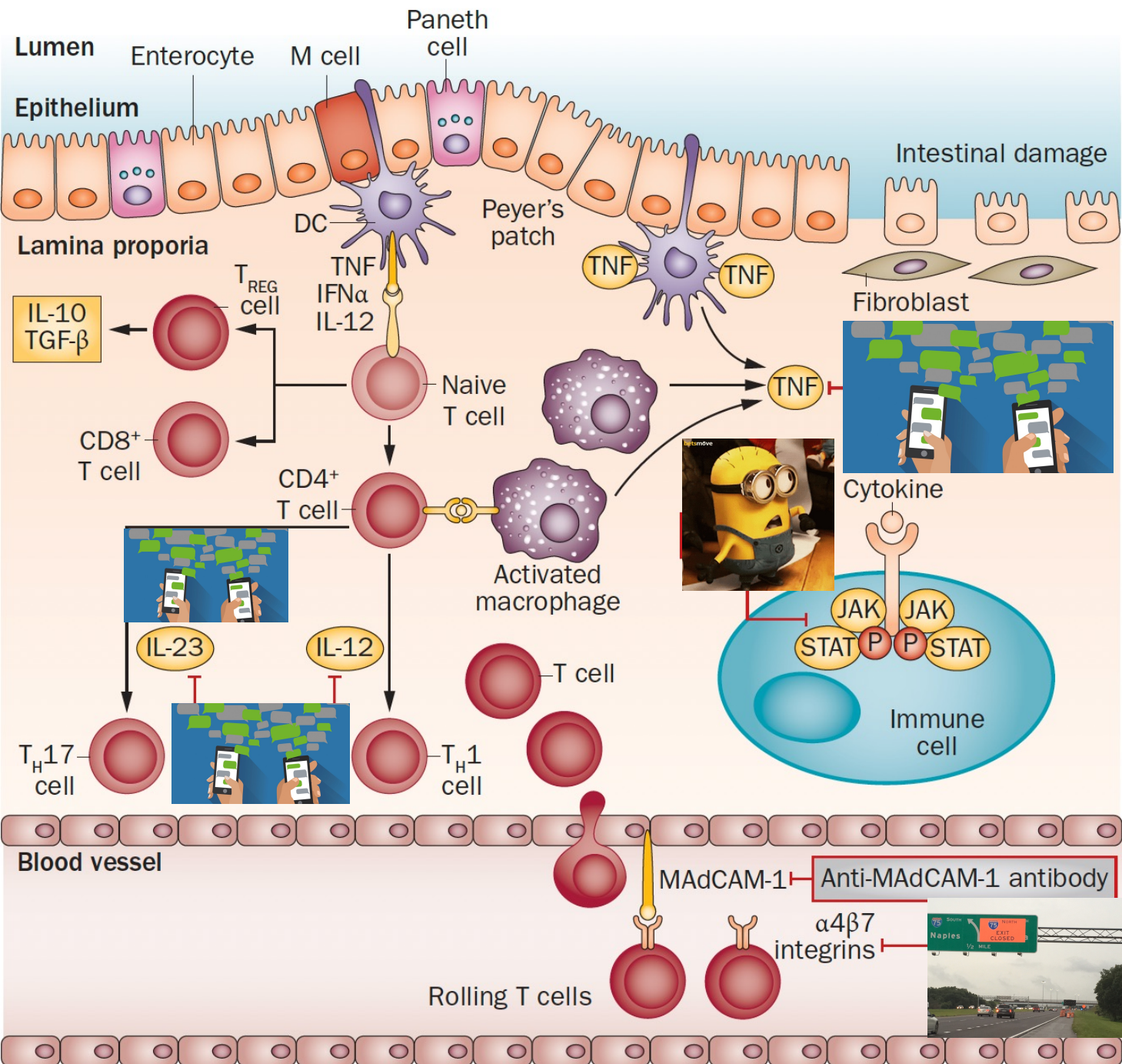


Blocage de l'accès à l'intestin: anti-trafficking
(Entyvio®)



Blocage de la transmission d'information DANS la cellule immunitaire
Inhibiteurs JAKs
(Tofacitinib)





PERSPECTIVES (2023-2024)

Actuel

Nouveau

Anti-TNFS (ex: Humira®)
Anti-IL12+23: Stelara®

Anti-IL23:
Mirikizumab
Risankizumab (Skyrizi®)
Guselkumab (Tremfya®)

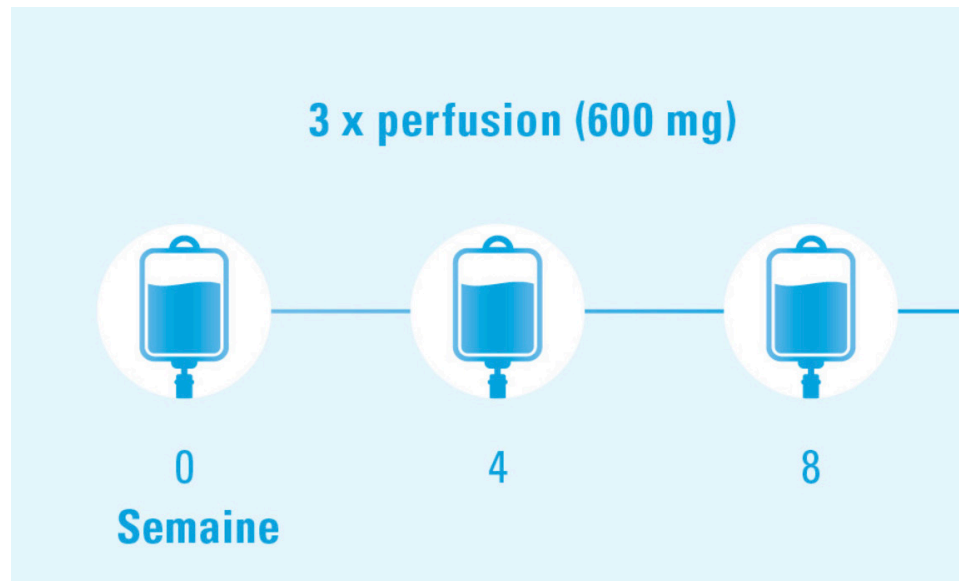
Tofacitinib (Xeljanz®)

upadacitinib (Rinvoq®)
Filgotinib

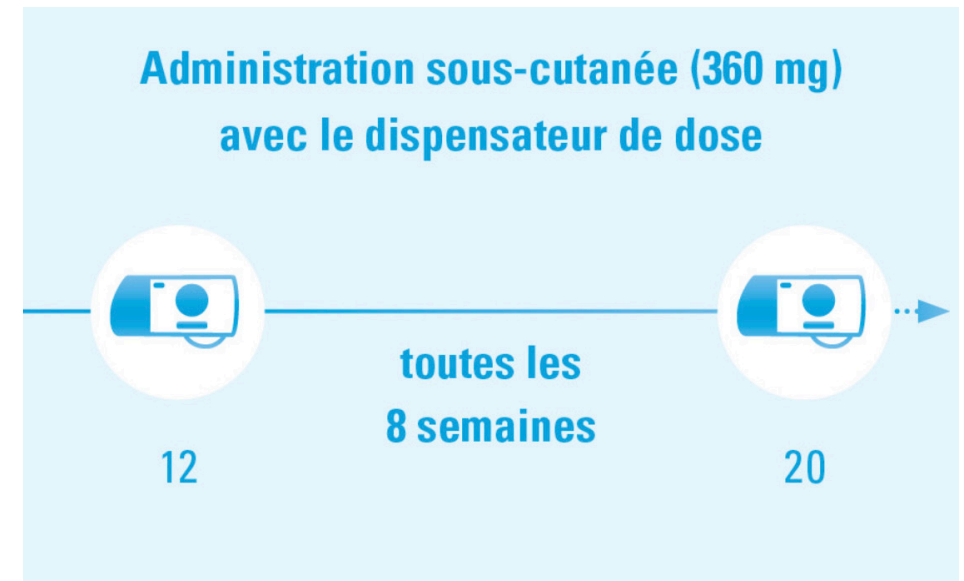
Vedolizumab (Entyvio®)

Ozanimod (Zeposia®)
Etrazimod

Approuvé par Swissmedic le 1^e septembre 2023: Risankizumab (Skyrizi)

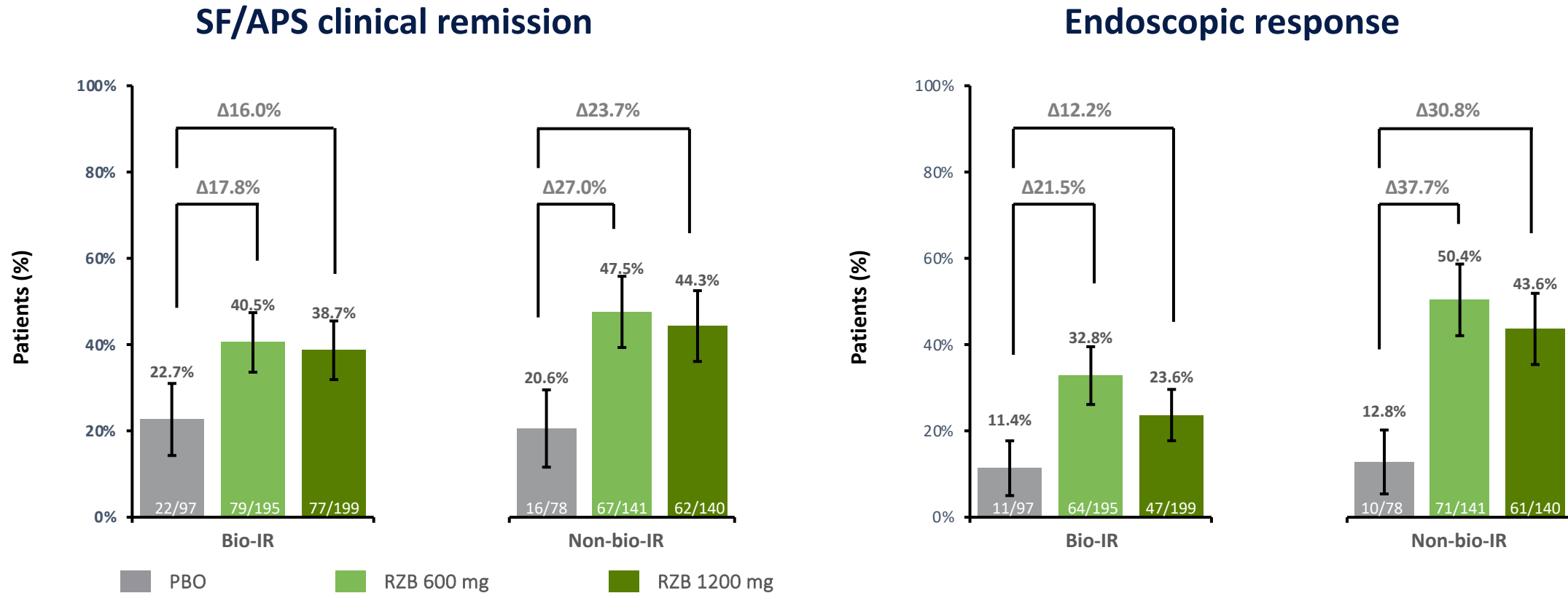


induction



maintenance

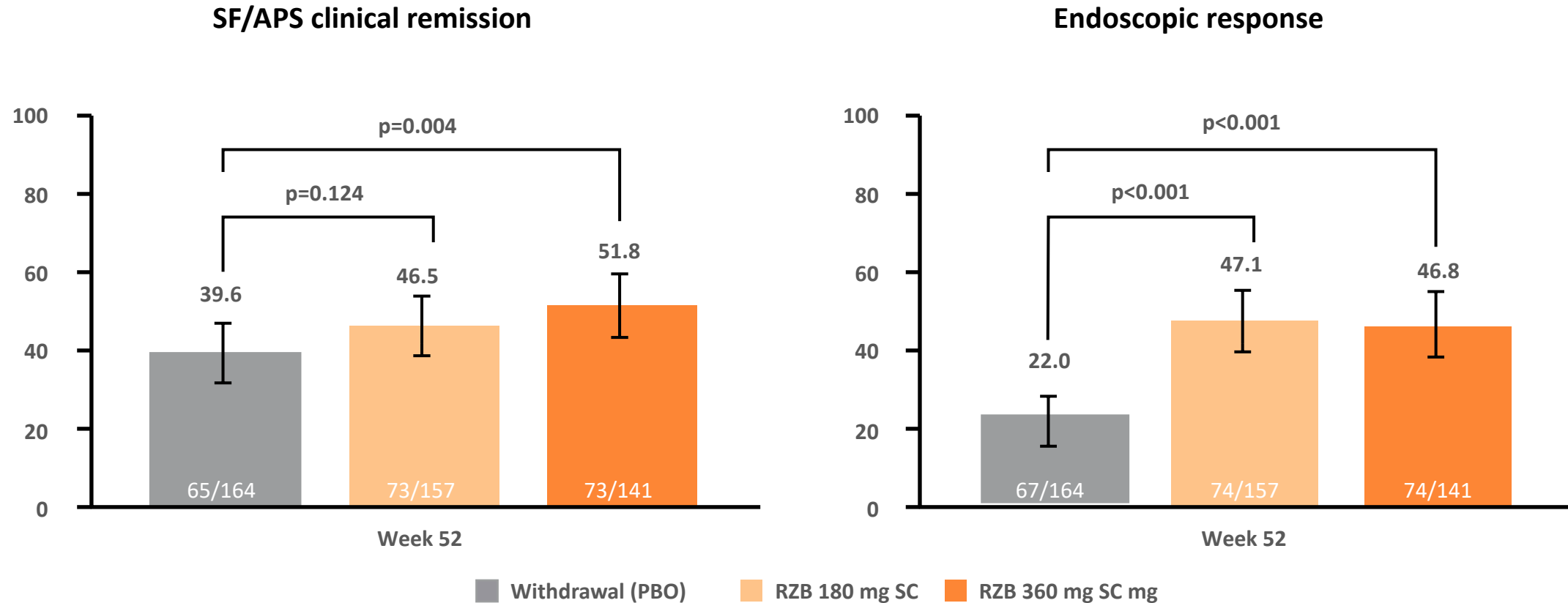
Résultats à la semaine 12 (co-primary endpoints)



APS, abdominal pain score; bio-IR, intolerance or inadequate response to prior biologic therapy and/or conventional therapy

D'Haens G et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction. Lancet. 2022;399:2015-2030.

Résultats à la semaine 52: Dose de 360mg supérieure



Ferrante M et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399:2031-2046.

Défis actuels autour de l'arrivée des nouvelles molécules

Trouver le bon traitement pour le bon patient (personnalisation du traitement)



Etablir une séquence de traitement qui permette de ne pas prêter le futur



Magnus Carlsen during World Chess Championship

Le futur...un cocktail thérapeutique

- Diagnostic précoce
- Bonne caractérisation de la maladie
- Alliance thérapeutique
- Suivi multidisciplinaire
- Education thérapeutique
- Suivi régulier
- Recherche d'atteintes extra-digestives



- Anti-TNFS
- + -
- Anti-Interleukines
- + -
- Inhibiteurs JAKs
- + -
- Inhibiteurs recrutement cellulaire
- + -
- Immunosuppresseurs

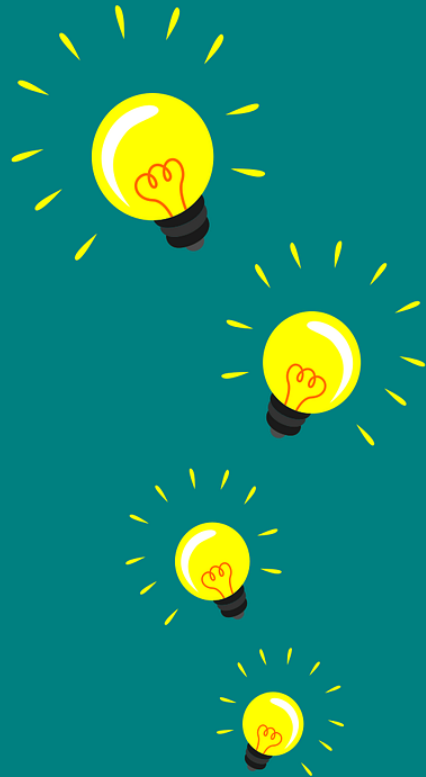


- Stabilisation du microbiote
- Mesures hygiéno-dététiques
- Suivi santé mentale et sommeil
- Suivi santé mentale et sommeil

Conclusions



- La pathogenèse des MICI inclut des facteurs multiples dont certains ne sont pas influencables (génétique)
- Rôle important de l'environnement et du microbiote
- Désordre immunitaire au centre de l'attention et la cible thérapeutique principale
- Arrivée actuelle de molécules orales et de nouveaux biologiques notamment agissant sur interleukine-23



**CENTRE DES
MALADIES DIGESTIVES**
LAUSANNE

HIRSLANDEN 
CLINIQUE BOIS-CERF
CLINIQUE CECIL

Michel Maillard, MD-PhD

*Centre maladies Digestives Lausanne
Avenue Ruchonnet 30
1003 Lausanne*

www.cmd-lausanne.ch