

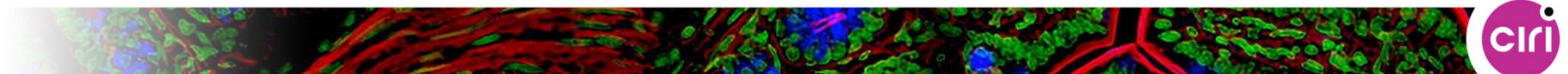
Actualités

De la prise en charge des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Pr Stéphane Nancey
CH Lyon-Sud – Hospices Civils de Lyon
INSERM U1111 – CIRI

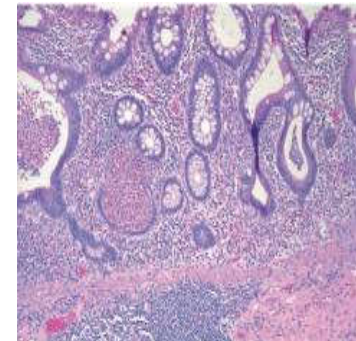
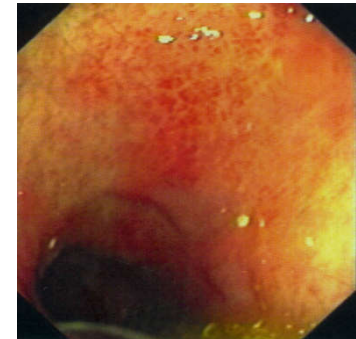
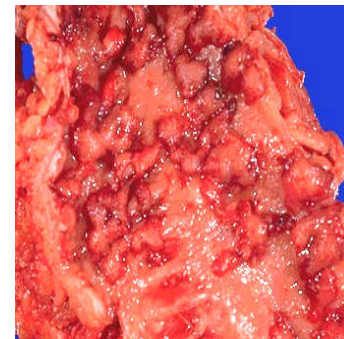
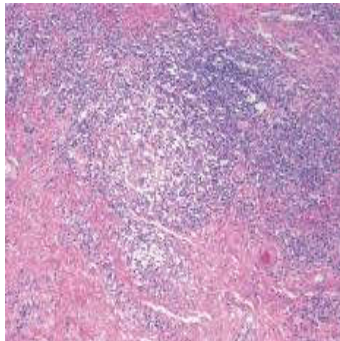
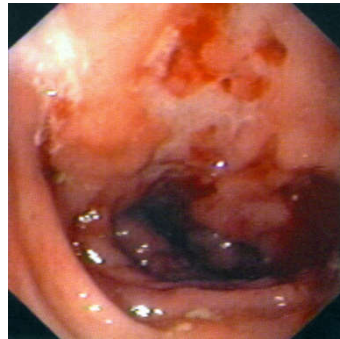
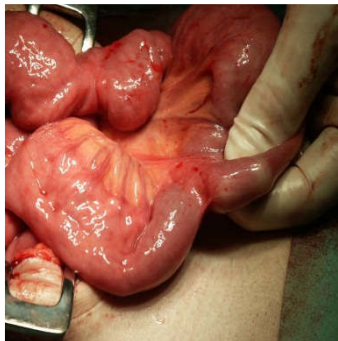
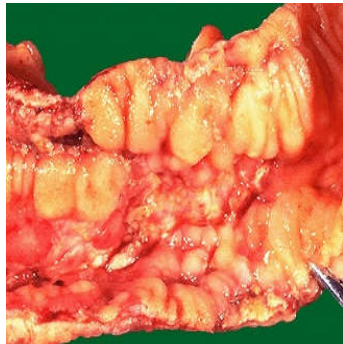
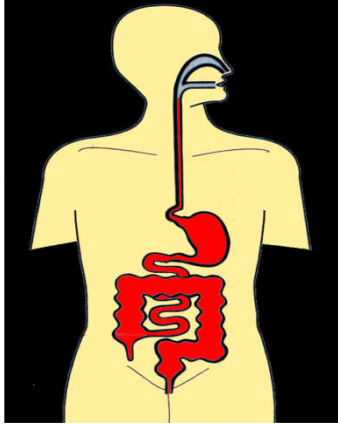


ACOPHRA, 06 octobre 2016, Lyon

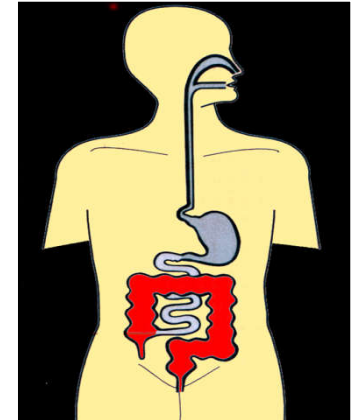


MICI

Maladie de Crohn

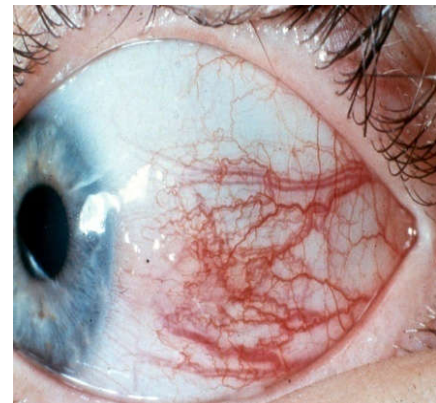
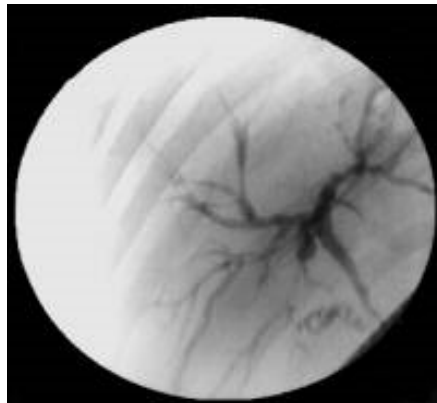
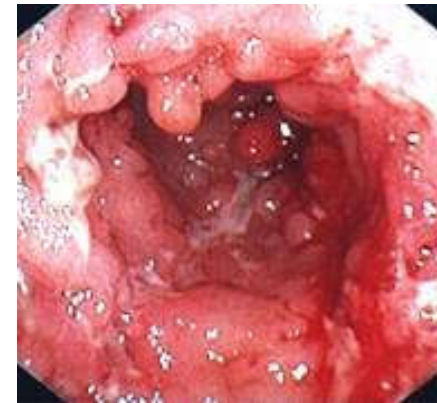
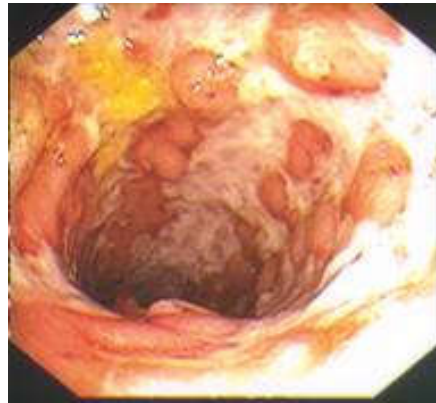
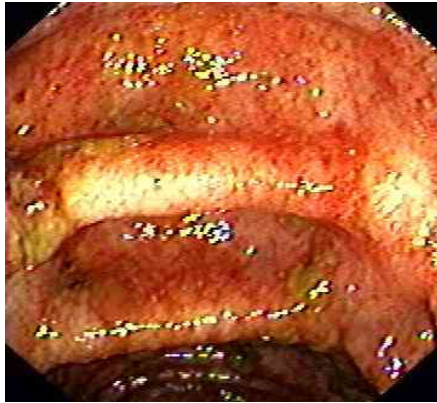


Rectocolite hémorragique

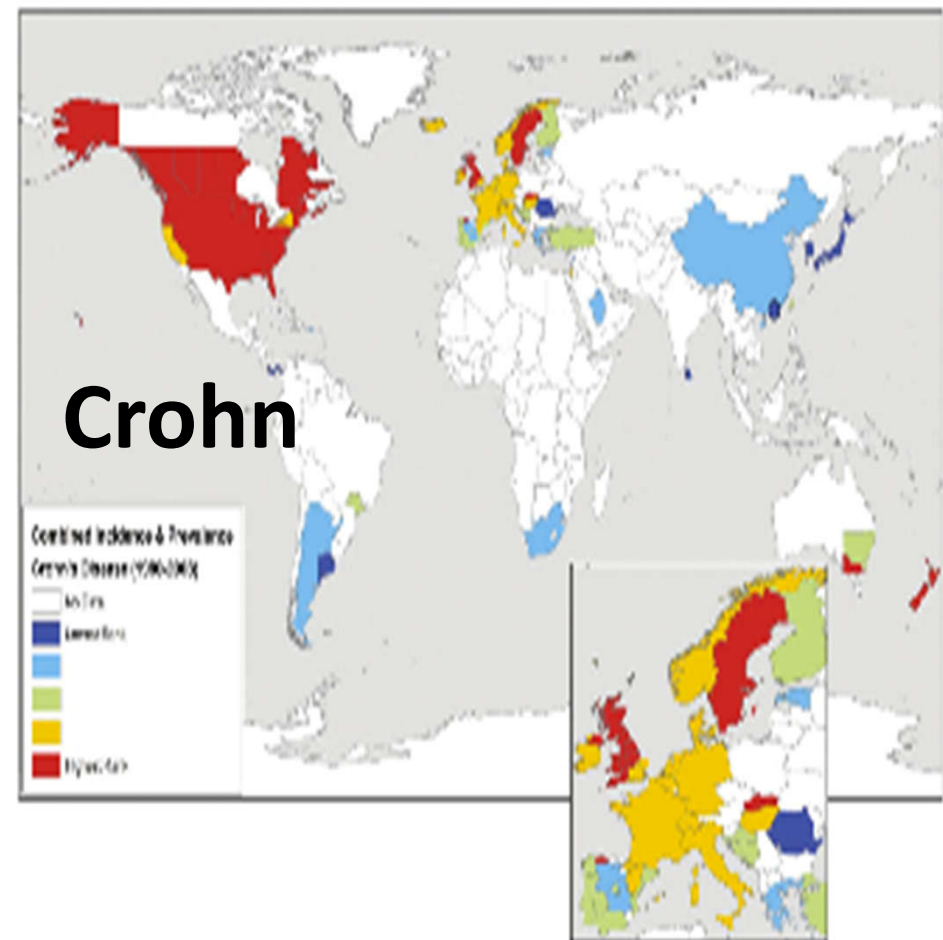
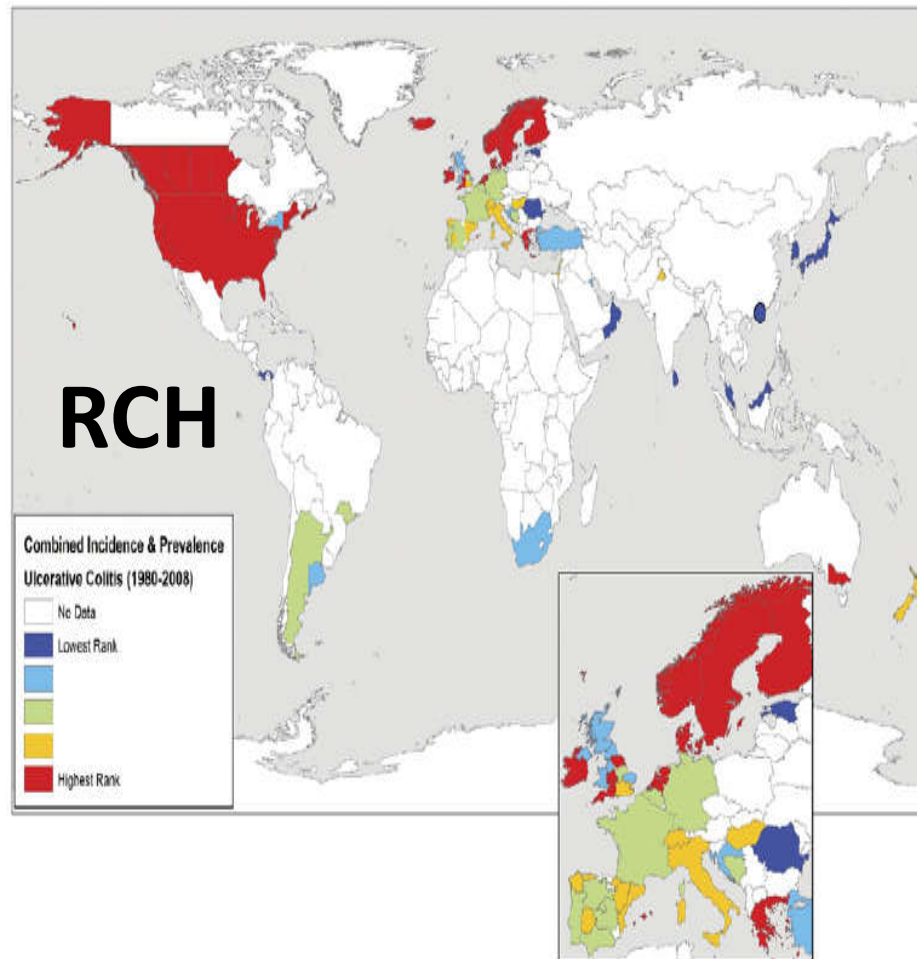


- 150 000 patients en France
- 70 000 Rectocolite hémorragique
- 60 000 maladie de Crohn
- + des colites indéterminées
- > 3,6 millions de patients MICI dans le monde
- Augmentation de son incidence

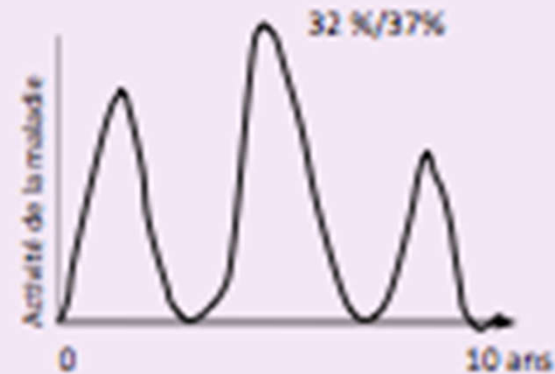
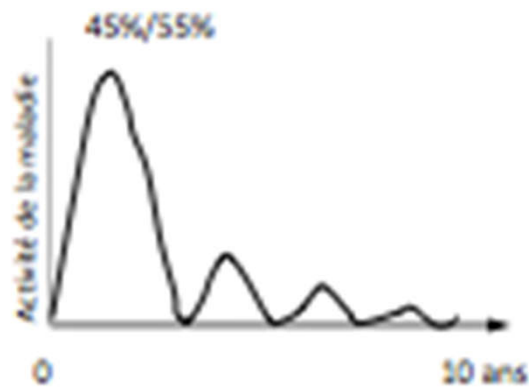
MICI = maladie systémique



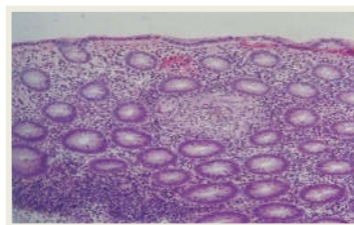
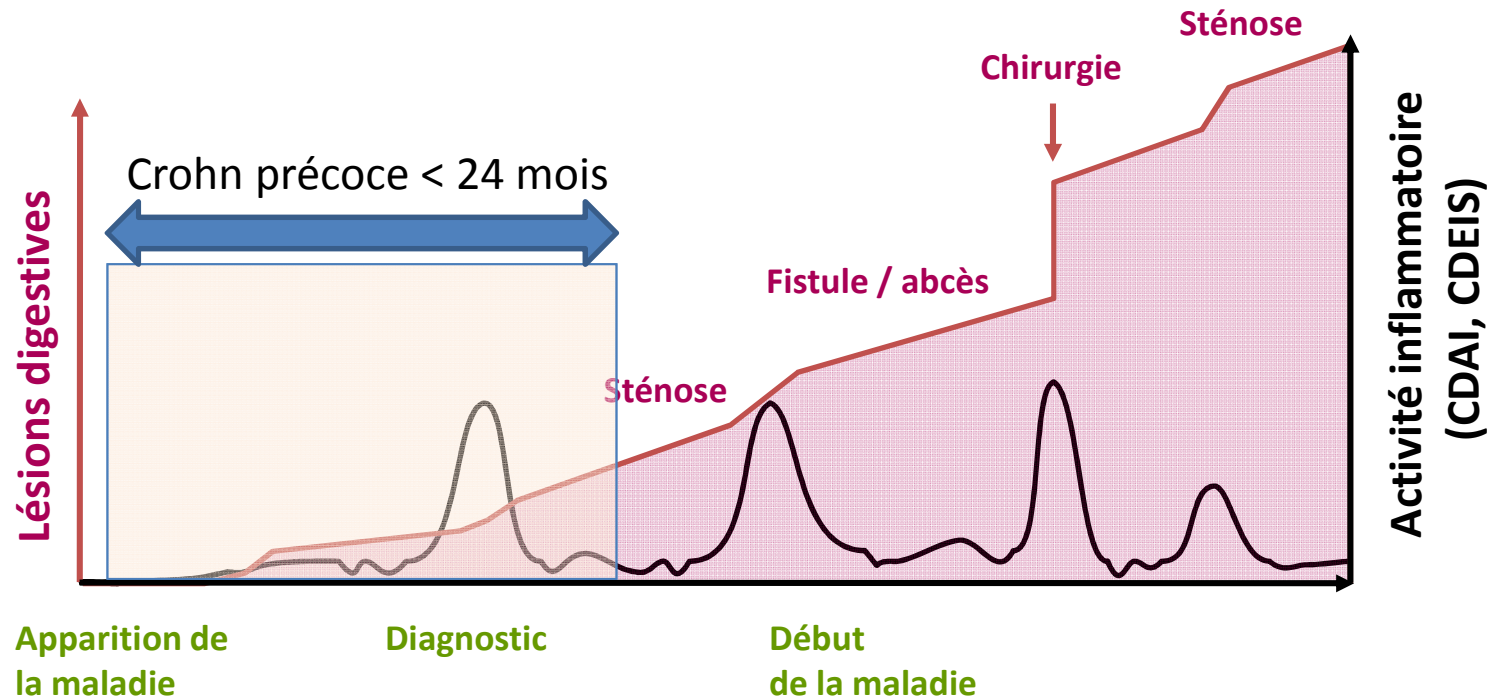
Epidémiologie des MICI



Evolution imprévisible des MICI par poussée entrecoupées de rémission



Histoire naturelle de la maladie de Crohn



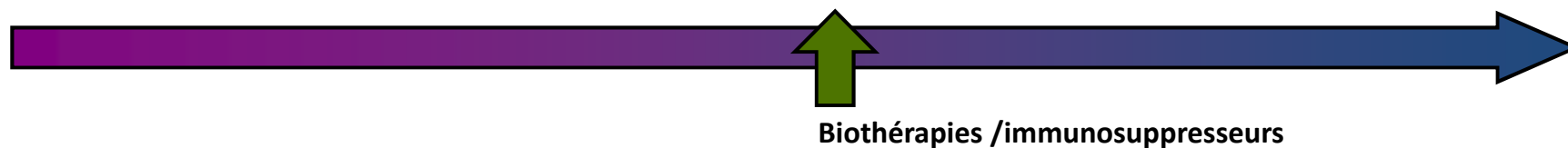
Preclinical phase



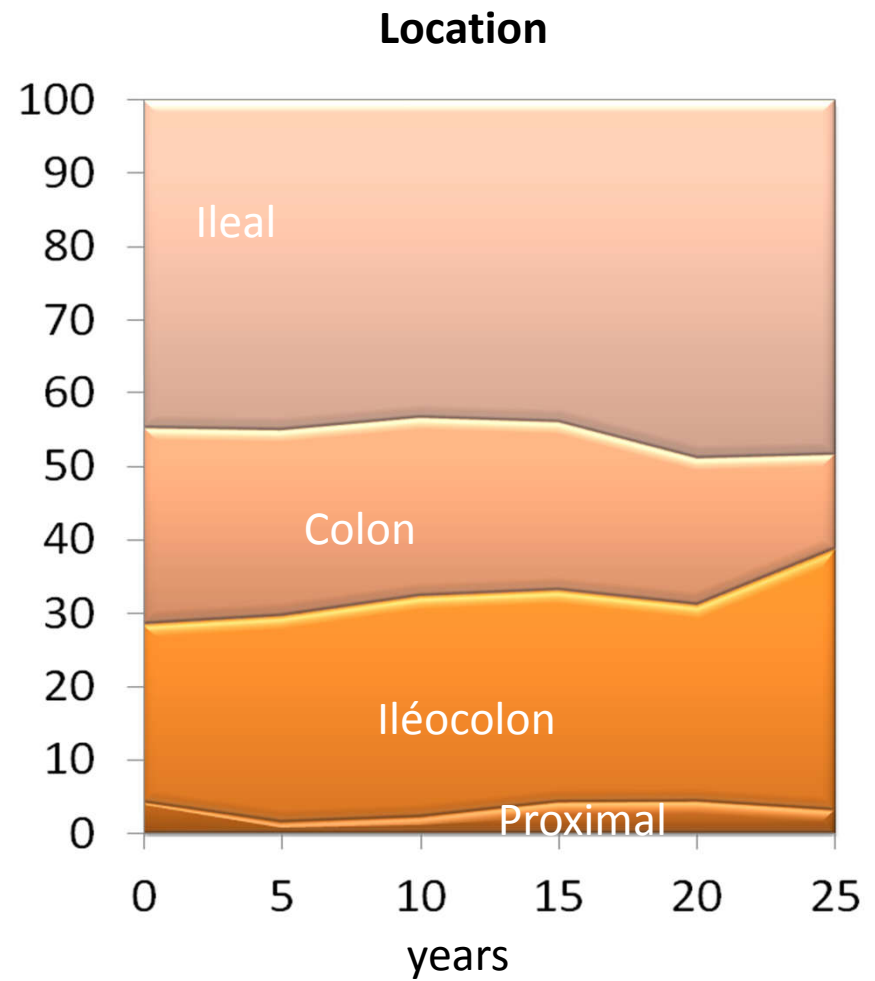
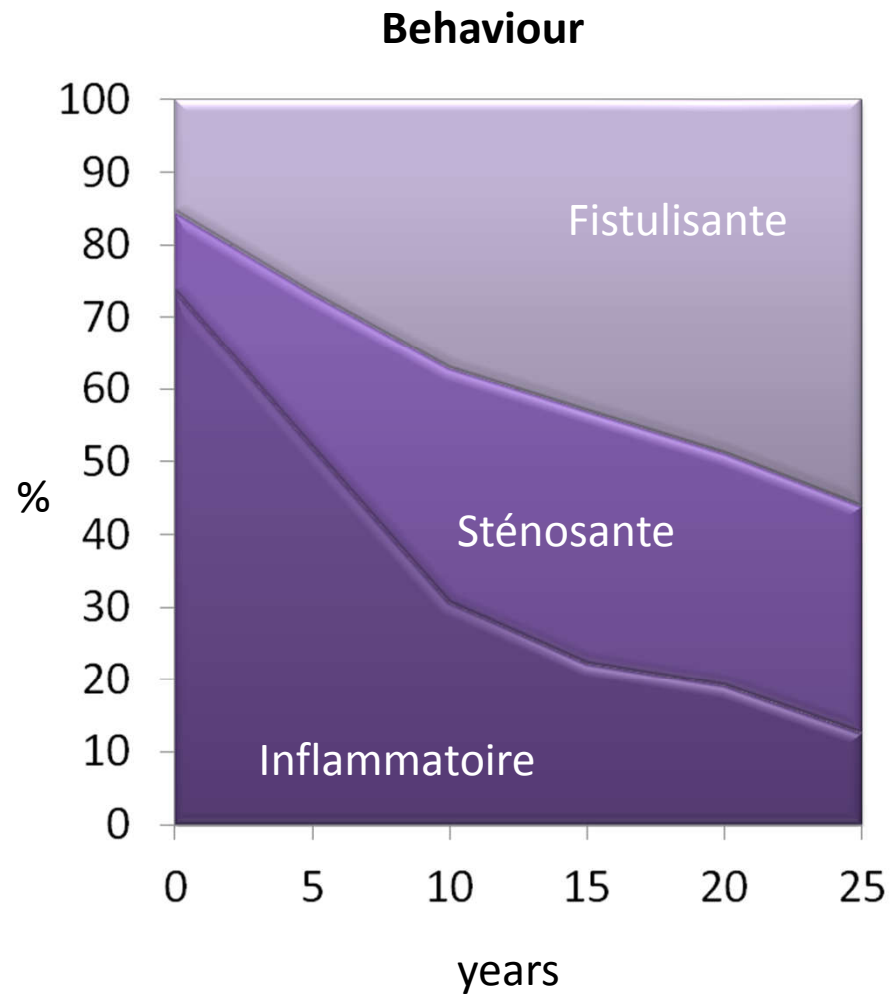
Early CD



Late CD



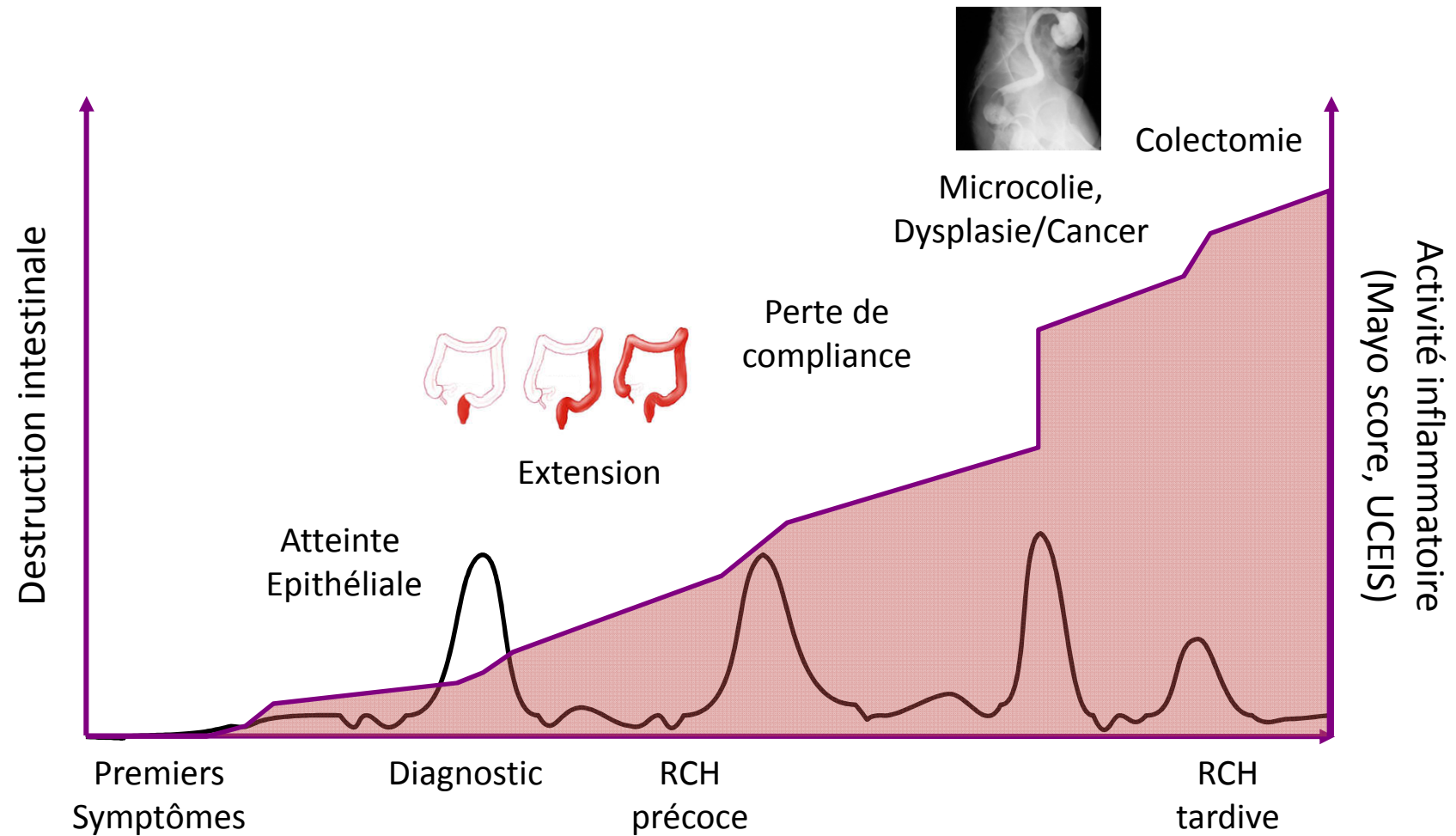
Maladie de Crohn compliquée



Quelques données sur la maladie de Crohn

Activité de la maladie	• Maladie en permanence active : 1 % • Rémission prolongée spontanée : 10 % • Alternance de poussées et de rémissions : 89 %
Hospitalisations	• Durée moyenne de séjour : 8 à 9 jours • Taux annuel d'hospitalisations : 20 % • La majorité des hospitalisations ont lieu la 1^{ère} année suivant le diagnostic
Chirurgie	Environ 50 % des patients à 10 ans
Récidive post-opératoire	1/3 des patients à 5 ans, 50 % des patients à 10 ans

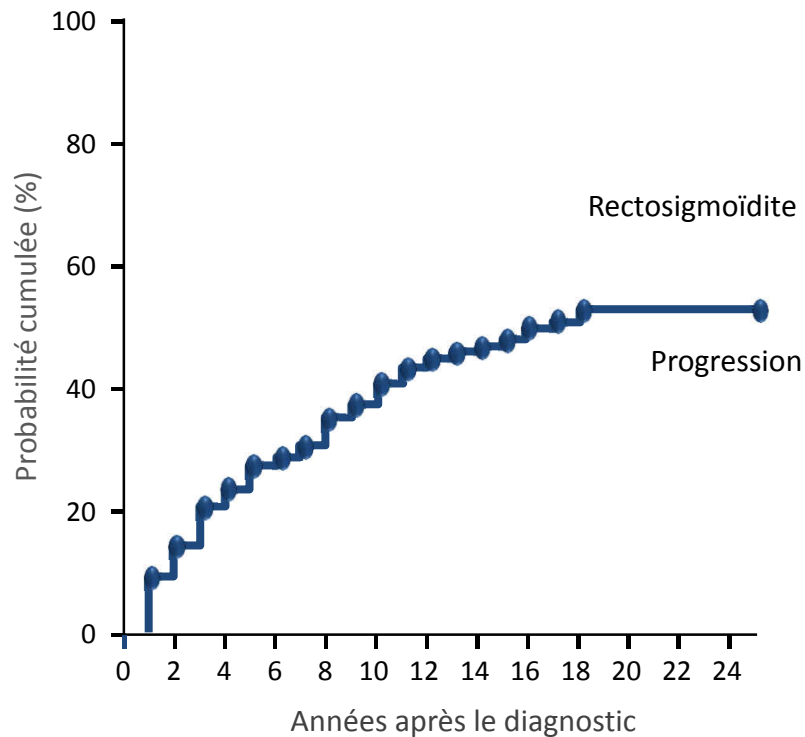
Histoire naturelle de la RCH



Evolution de la rectocolite hémorragique

- **Risque d'extension au cours du temps**

- Cohorte de 1161 patients RCH suivis au Danemark (1962–87).

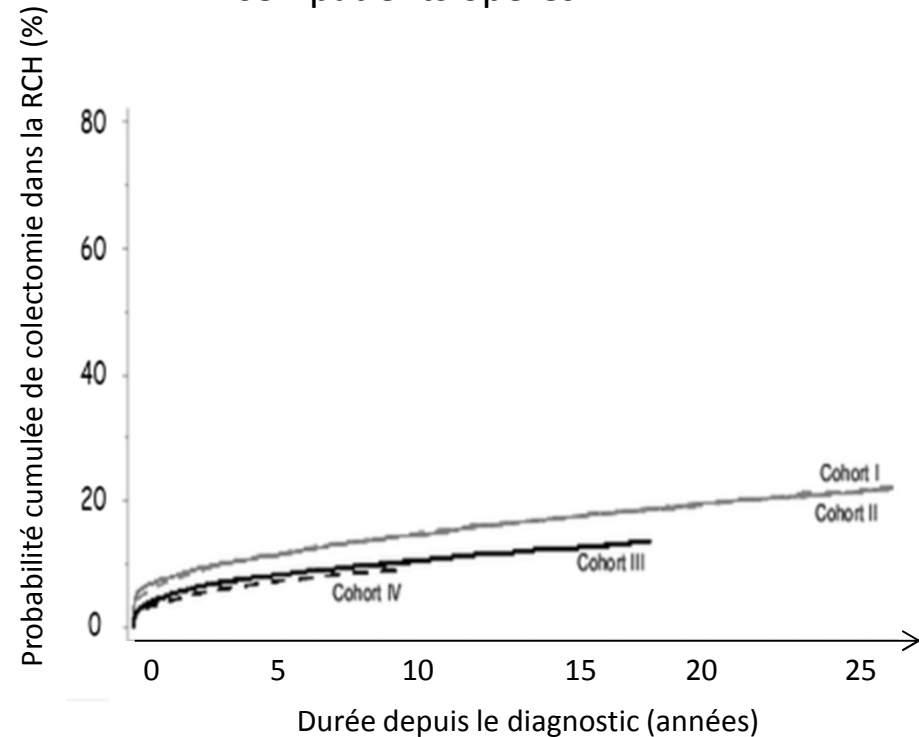


Langholz E et al. Scand J Gastroenterol 1996

Rungoe C et al. Gut 2014

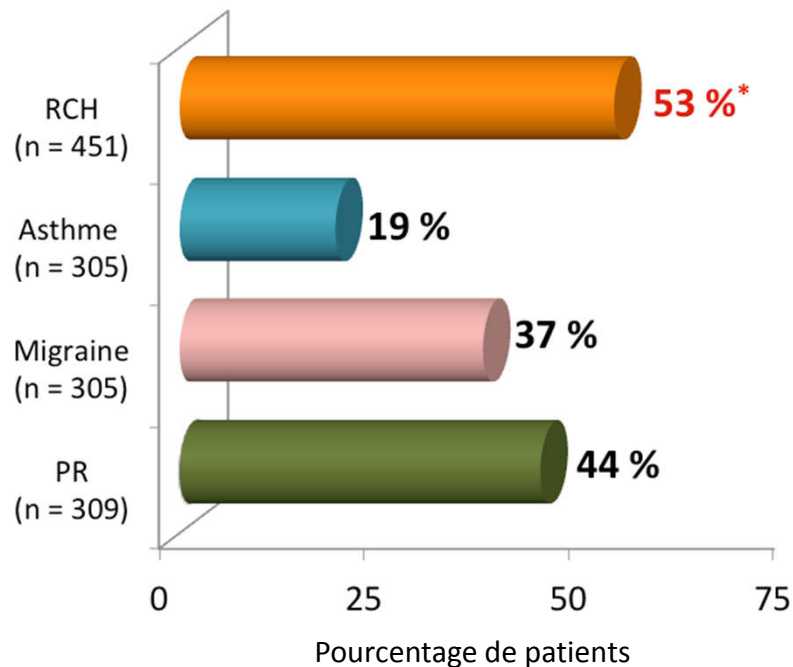
- **Colectomie dans la RCH**

- Cohorte danoise : 35782 patients RCH suivis entre 1979 et 2011.
4037 patients opérés.

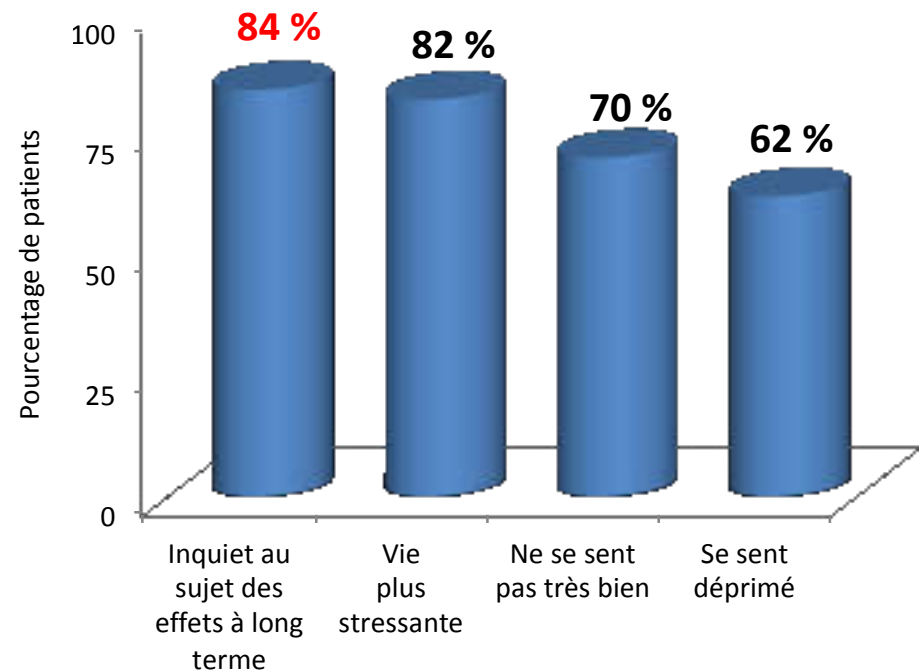


Impact de la RCH sur la vie des patients

Proportion de patients qui pensent que la maladie impacte leur vie



Impact psychologique de la RCH**



* $p < 0.05$ vs autres pathologies chroniques

** pour les 3 autres pathologies, données significativement inférieures

Traitements disponibles dans les MICI chez l'adulte

5-ASA

corticoïdes

immunosuppresseurs

infliximab

adalimumab

certolizumab

vedolizumab

Biosimilaires
antiTNF

ustekinumab

1950

1970

1999

2005

2015

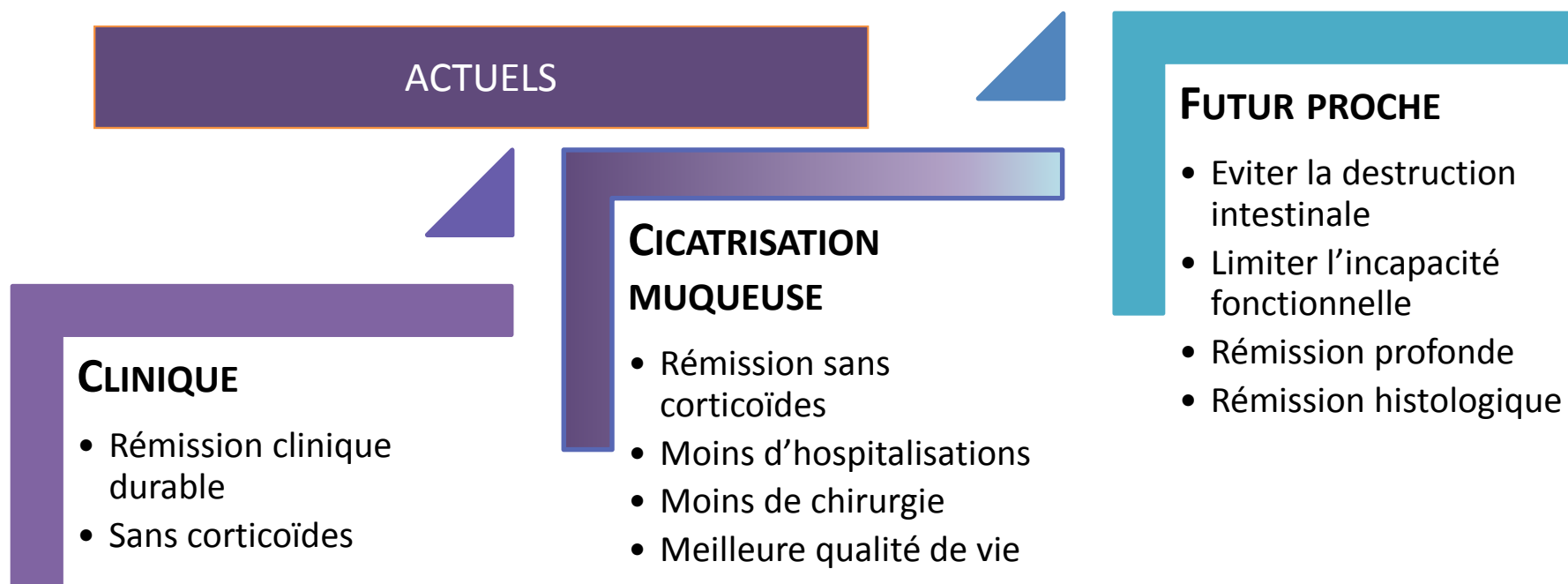
Biothérapies disponibles dans les MICI chez l'adulte

Anti-TNF	Route of administration	Half-life (days)	Dosing interval	Crohn	RCH
Infliximab	IV	8.0–9.5	Every 6–8 weeks		
Certolizumab*	SC	14	Every 2–4 weeks		
Adalimumab	SC	14	Every 1–2 weeks		
Golimumab	SC	12 ± 3	Every 4 weeks		
Vedolizumab	IV	25	Every 8 weeks		
Ustekinumab (RTU)	IV-SC		Every 8-12 weeks		

* Uniquement dans certains pays

Quels objectifs thérapeutiques en 2016 ?

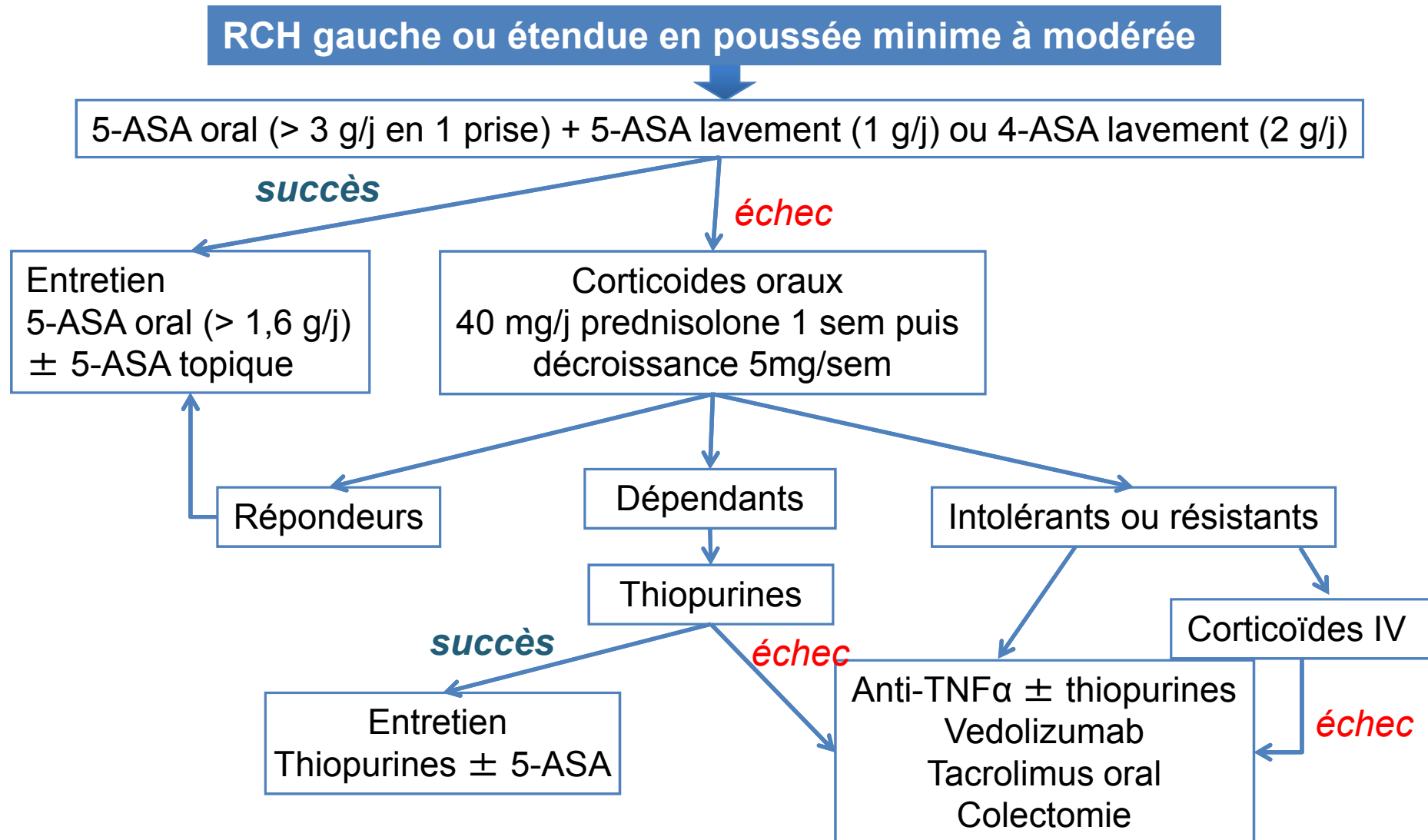
En transition ...



Prise en charge RCH dépend
2 – de la localisation de la maladie
3 – du risque d'évolution péjorative (risque de colectomie)

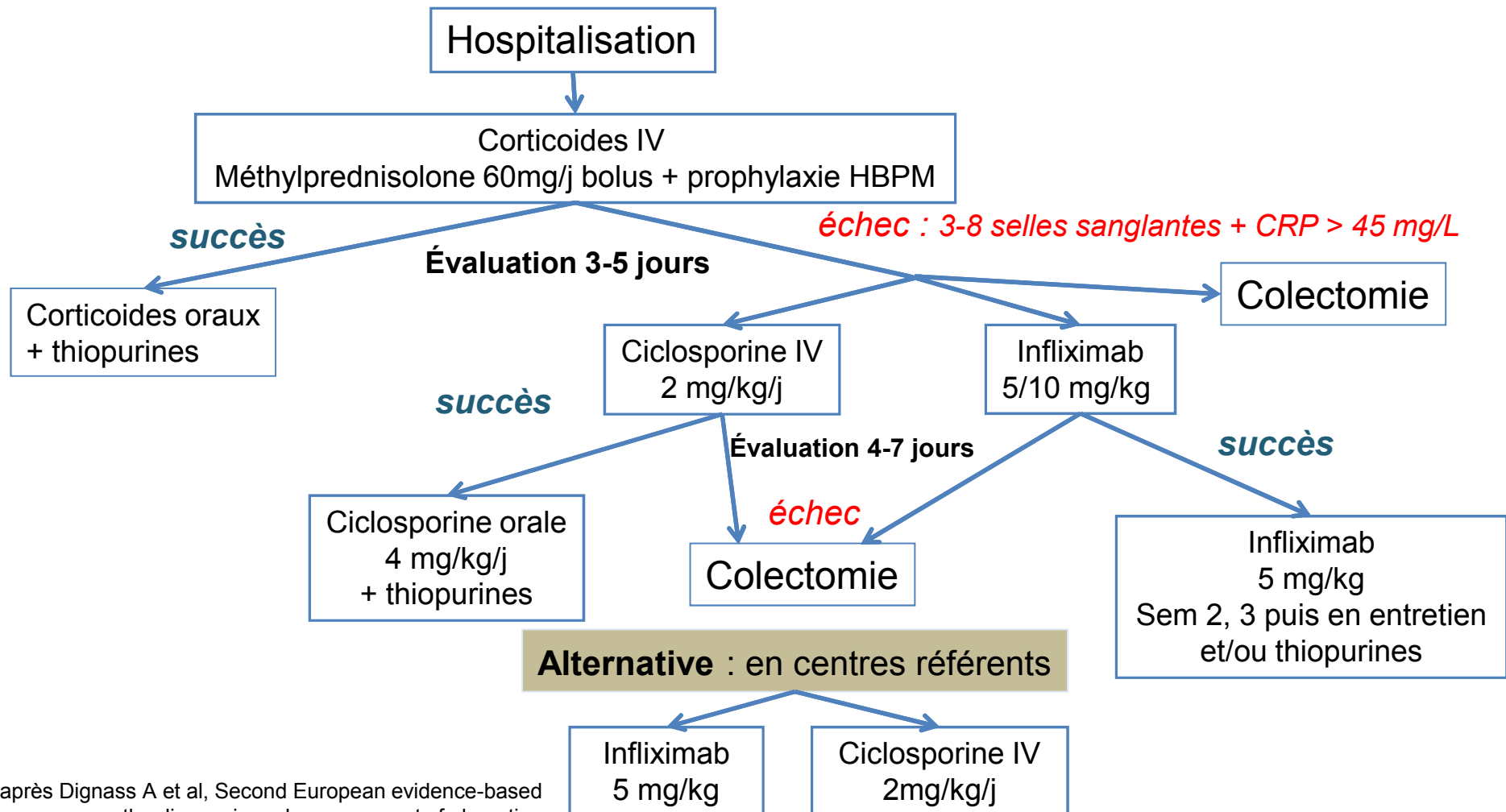
sexe masculin
âge jeune au diagnostic
arrêt du tabagisme
durée d'évolution > 10 ans
colite étendue
colite grave d'emblée
hospitalisations répétées
cholangite sclérosante associée

Prise en charge d'une rectocolite gauche ou étendue en poussée minime à modérée



Prise en charge d'une RCH gauche ou étendue en poussée sévère

Colite grave : ≥ 6 selles sanglantes/j + pouls > 90 bpm ou $t^{\circ} > 37,8^{\circ}$ C ou Hb $< 10,5$ g/dl ou VS > 30 mm/h ou CRP > 30 mg/L



Ciclosporine vs infliximab dans la RCH en poussée sévère (Colite aiguë grave)

111 patients ayant une RCH sévères non répondeurs aux corticoïdes IV après 5 jours
Essai randomisé comparatif ciclosporine vs infliximab.

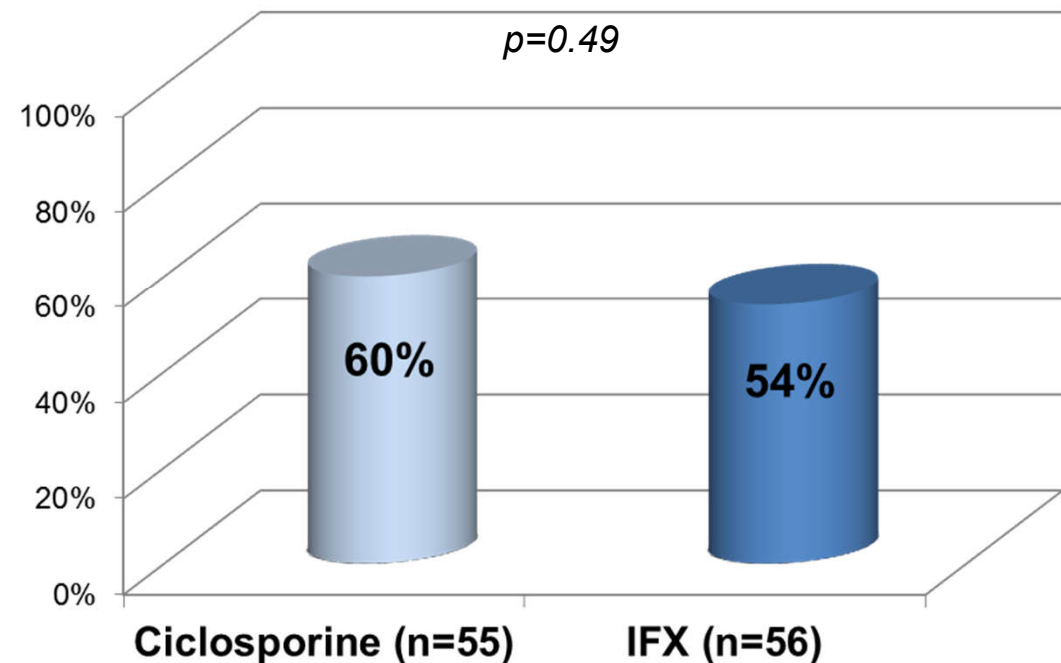
Ajout azathioprine 7 jours plus tard et décroissance des corticoïdes.

Critère principal = Taux d'échec

Echec du traitement :

- Non-réponse à J+7
- Rechute entre J+7 et J+98
- Absence de rémission sans corticoïdes à J+98
- Colectomie
- Effet indésirable grave
- Décès

Taux d'échec ciclo vs IFX à J+98



Maladie de Crohn

Prise en charge dépend

- 1 - de la sévérité de la poussée
- 2 - de la localisation de la maladie
- 3 - du risque d'évolution péjorative

facteurs de bon pronostic

- atteinte iléale courte
- phénotype inflammatoire
- âge > 40 ans

Budésonide ou
cs systémiques



- rechutes à court terme
- cortico-dépendance
- cortico-résistance

facteurs de pronostic intermédiaire

- pas de complications
- pas de facteurs de mauvais pronostic

Cs systémiques
+ thiopurines
ou MTX



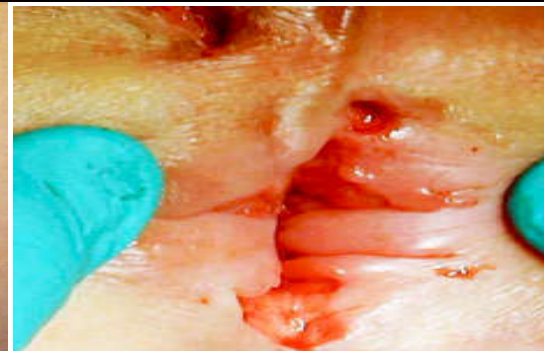
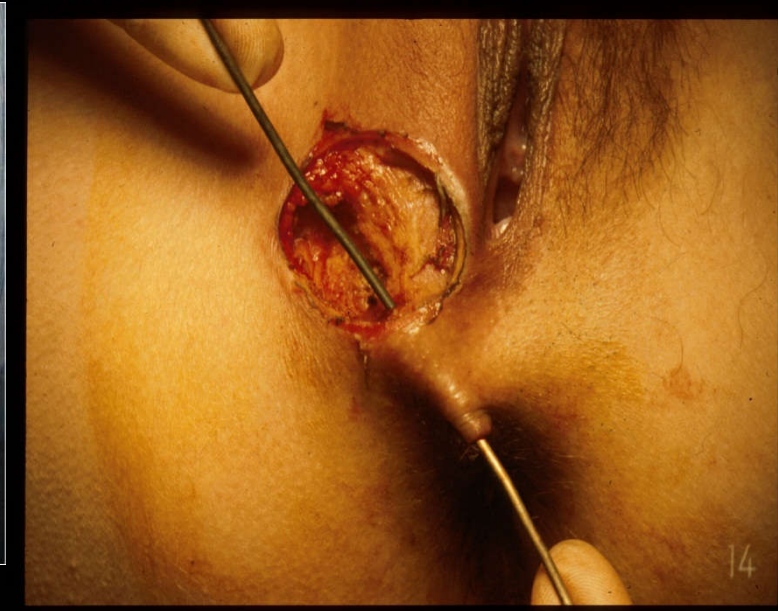
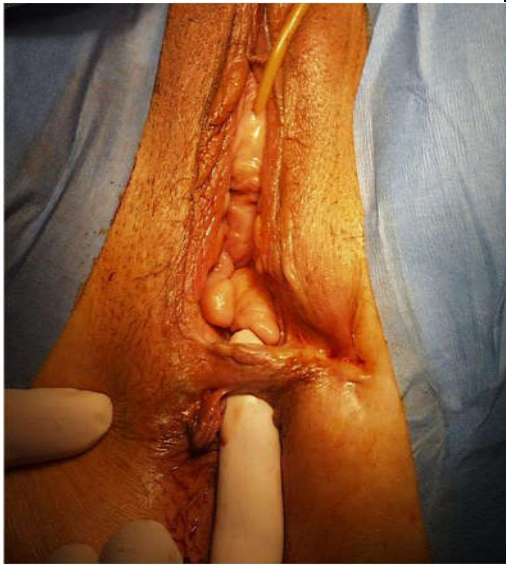
facteurs de mauvais pronostic

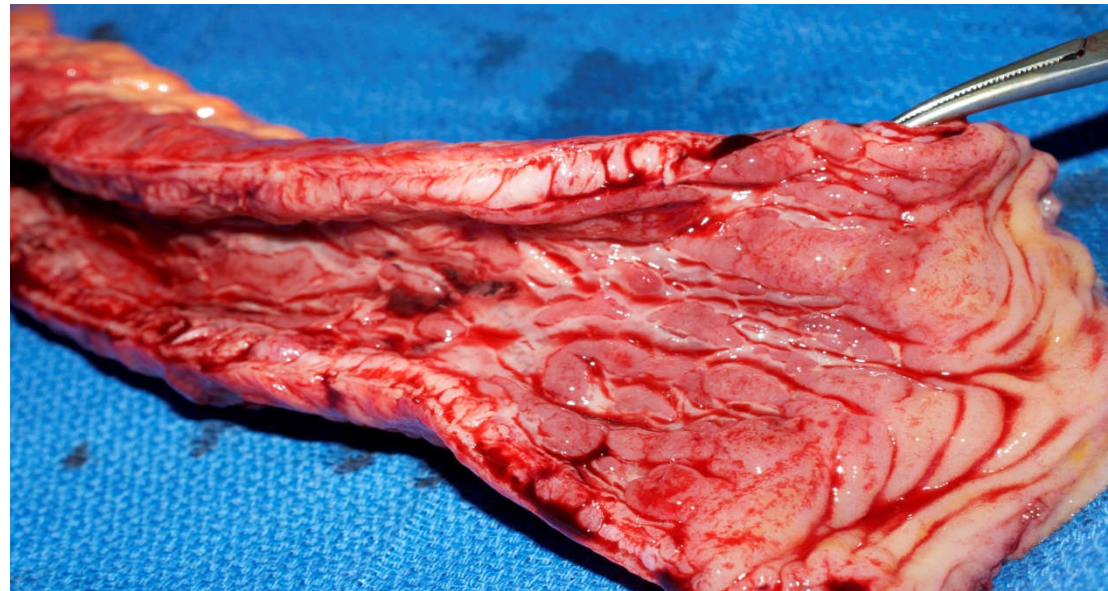
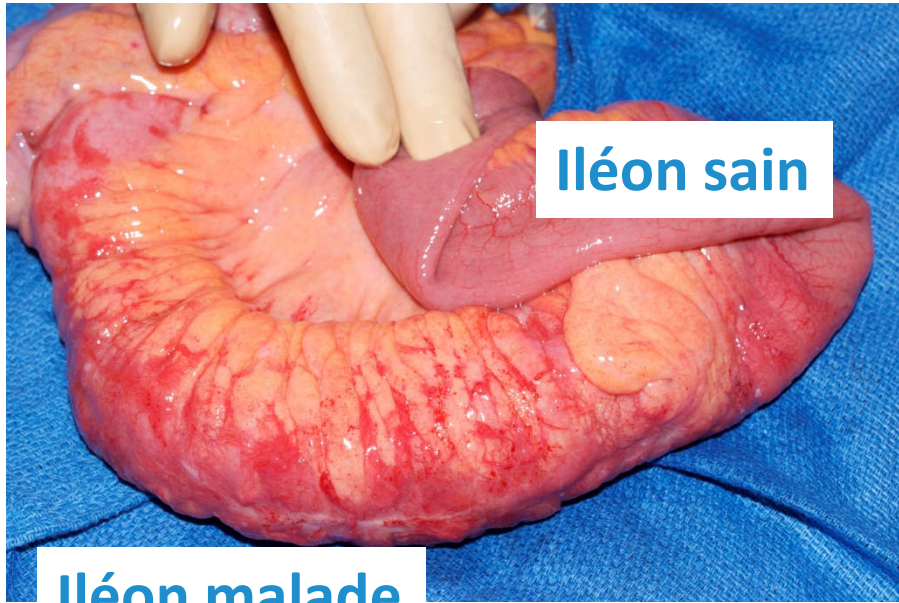
- sténoses/fistules
- atteinte étendue du grêle
- atteinte sévère du TD haut
- atteinte sévère du rectum
- lésions péri-anales
- tabagisme
- âge jeune au diagnostic
- ulcères profonds
- corticothérapie d'emblée : marqueur de gravité initiale

Anti-TNF
(± thiopurines/MTX)



Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn



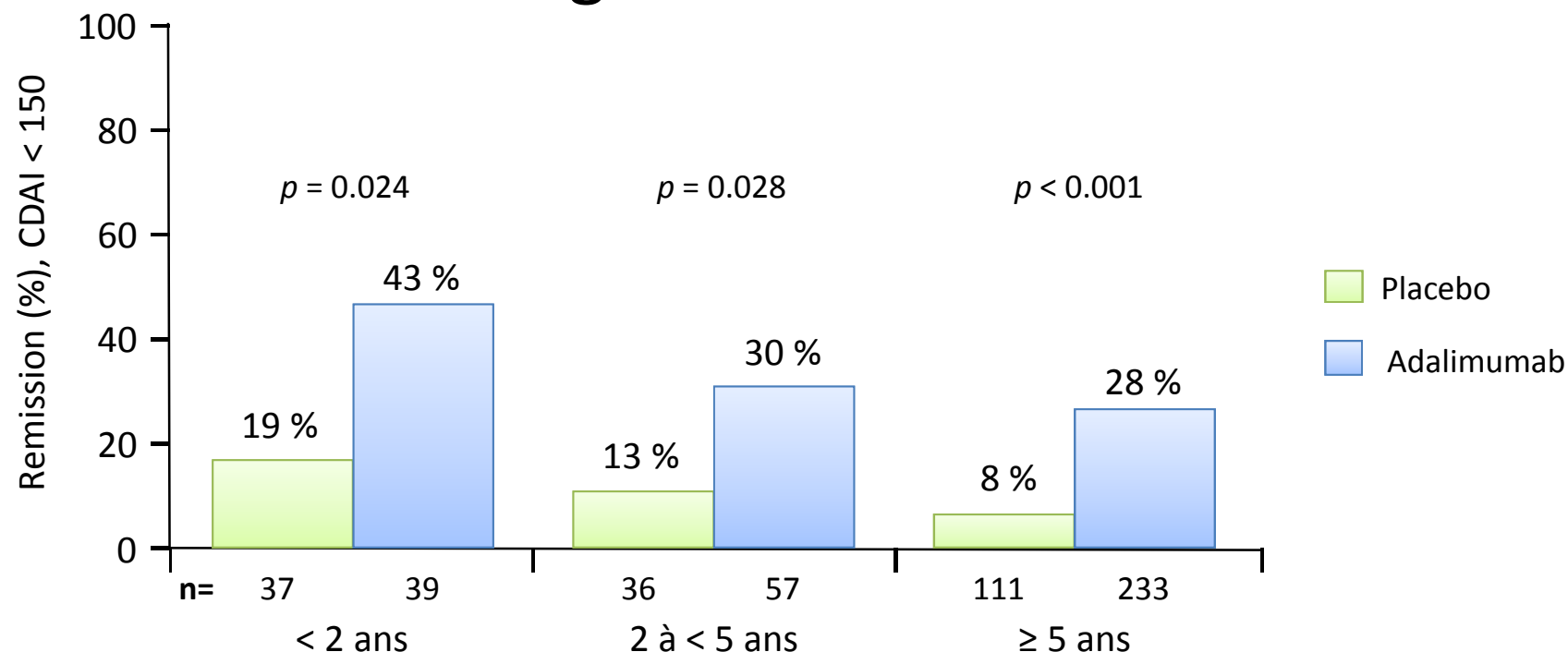


Traiter plus précocement

Efficacité accrue des anti-TNF α en cas d'utilisation précoce

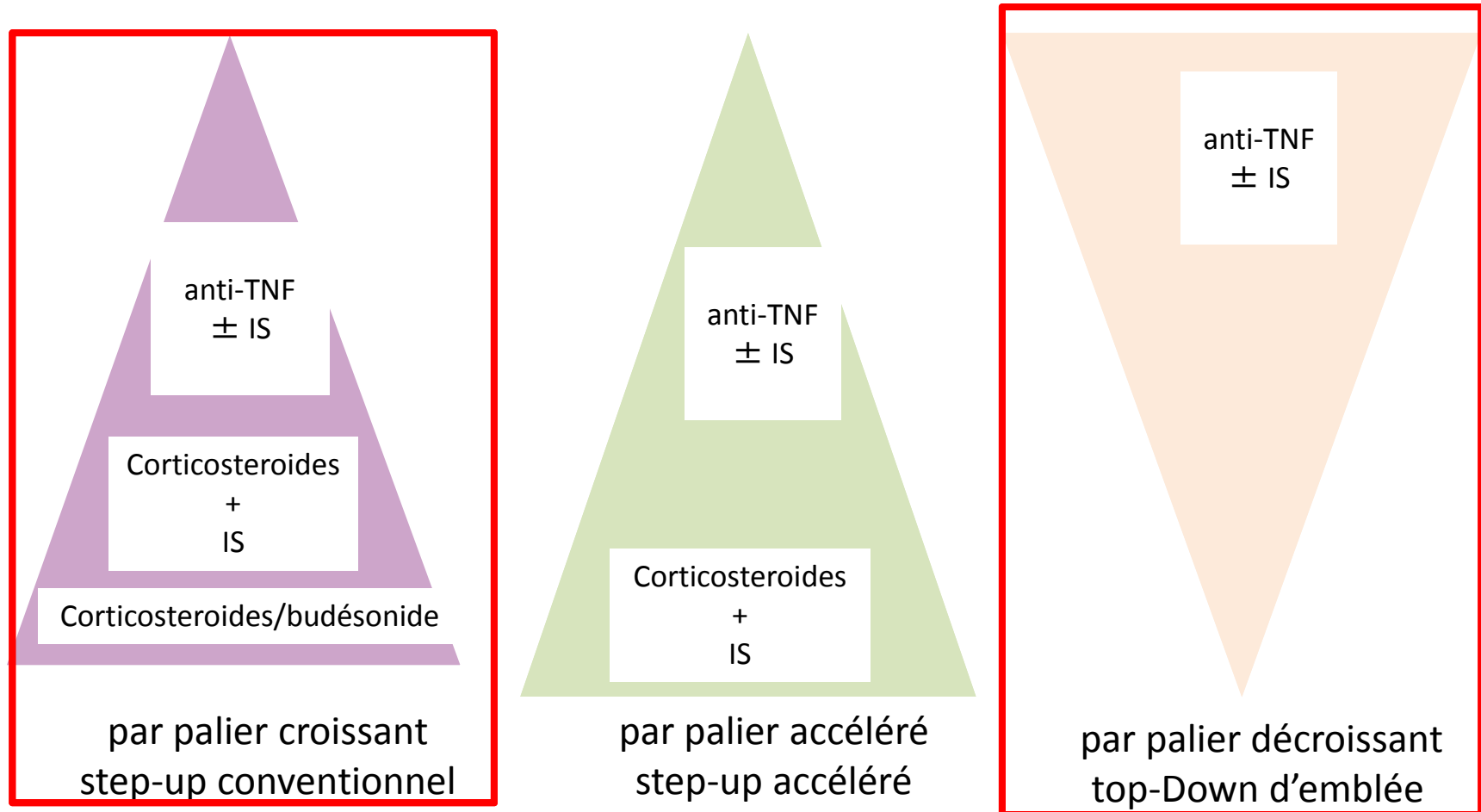
CHARM

Délai entre le diagnostic et la mise sous Anti-TNF



Traiter plus efficacement

3 stratégies thérapeutiques



Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

A Systematic Review and Network Meta-analysis

chez patients RCH naïfs de biothérapies

Silvio Danese, MD, PhD; Gionata Fiorino, MD, PhD; Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD; Ersilia Lucenteforte, ScD, PhD; Gianni Virgili, MD; Lorenzo Moja, MD, MSc, DrPH; and Stefanos Bonovas, MD, MSc, PhD

méta-analyse en réseau utile en l'absence de comparaisons 2 à 2
comparaison par rapport au même comparateur (placebo)
A comparé à B et B comparé à A, donc utilisation des résultats
pour comparer A et C

Limites : ce ne sont pas forcément les mêmes malades
(durée, sévérité, Tt antérieurs)
ni les mêmes moyens d'évaluation de l'efficacité

biothérapies	Induction de la rémission	biothérapies	Maintien en rémission
	Odds ratio vs placebo (95 % Intervalle crédible)		Odds ratio vs placebo (95 % Intervalle de confiance)
			avec tous les patients
adalimumab	1,9 (1,0-3,7)	adalimumab	2,3 (1,4-3,9)
golimumab	2,9 (1,2-6,5)	IFX	2,8 (1,8-4,4)
vedolizumab	4,5 (1,1-20,8)		avec les patients répondeurs
IFX	5,3 (2,3-13,6)	golimumab	1,8 (1,1-3,0)
	avec ada IFX	vedolizumab	3,6 (1,7-7,5)

Aucune différence entre les biothérapies dans l'induction d'une rémission (sauf ada IFX) et le maintien en rémission

Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis



Glen S. Hazlewood,^{1,*} Ali Rezaie,^{3,*} Meredith Borman,¹ Remo Panaccione,¹ Subrata Ghosh,¹ Cynthia H. Seow,^{1,2} Ellen Kuenzig,² George Tomlinson,⁴ Corey A. Siegel,⁵ Gil Y. Melmed,³ and Gilaad G. Kaplan^{1,2}

Limites: hétérogénéité entre les essais: différences
dans la sévérité
dans l'évaluation de l'efficacité
dans l'exposition antérieure aux anti-TNF

biothérapies immunoSup	Induction de la rémission	biothérapies immunoSup	Maintien en rémission
	Odds ratio vs placebo (95 % Intervalle crédible)		Odds ratio vs placebo (95 % Intervalle crédible)
azathioprine	1,2 (0,8-2,1) NS	azathioprine	1,7 (1,3-2,6)
certolizumab	1,4 (0,9-2,0) NS	certolizumab	2,0 (1,4-3,0)
MTX	1,5 (0,7-3,2) NS	vedolizumab	2,2 (1,3-3,7)
vedolizumab	2,0 (1,2-3,3)	MTX	2,4 (1,1-4,8)
IFX+MTX	2,6 (0,8-11,0) NS	IFX+MTX	2,6 (1,0-6,6)
IFX	2,8 (1,4-7,2)	IFX	2,8 (1,8-4,5)
adalimumab	2,9 (1,6-5,5)	adalimumab	5,1 (3,3-8,1)
IFX+azathio	4,3 (2,0-9,8)	IFX+azathio	5,2 (2,8-11,0)

IFX ± azathioprine et adalimumab sont les meilleurs dans l'induction de la rémission et son maintien et sont supérieurs à l'azathioprine
Adalimumab le moins de « sorties » pour événements indésirables

Quels outils de surveillance en 2016 ?

MARQUEUR	PRÉCISION	REPRODUCTIBILITÉ	RÉPONSE AU TRAITEMENT	PRÉDICTIF DU DEVENIR	PROBLÈMES SPÉCIFIQUES
Endoscopie	«Gold standard»	+	+	+	- Définition de la CM et cicatrisation histologique ?
IRM/CT*/US**	+	+	-	-	- IRM préférentielle - CT : irradiation - US : opérateur-dépendant
CRP	+/-	+	+	+/-	- Définition du seuil - Patient sans élévation de la CRP
Calprotectine fécale	+/-	-	+/-	-	- Variabilité - Définition du seuil

Bouguen G, Clin Gastroenterol Hepatol, 2013

Vermeire S, et al, Gut, 2006

Nancey S, Inflamm Bowel Dis 2016

Panés J, Aliment Pharmacol Ther. 2011

Nancey S, Am J gastroenterol 2015

Concept du « treat to target »



Traiter jusqu'à l'obtention d'une cible fixée en optimisant le traitement à l'aide de la mesure régulière de paramètres objectifs
la cible pour le médecin : rémission clinique

endoscopique, IRM
biologique (CRP, calpro)
histologique ?

rémission profonde

la cible pour le malade : patient-reported outcomes (PRO, fatigue, humeur, QoL, productivité ...)

Budésonide ou
cs systémiques

Anti-TNF
(± IS)

Optimisation/combo
Switch intra/extra
classe (vedolizumab)

**recherche régulière (3 à 6 mois) de
signes persistant d'inflammation
endoscopie, IRM, CRP, calprotectine**

Nouvelles biothérapies dans les MICI

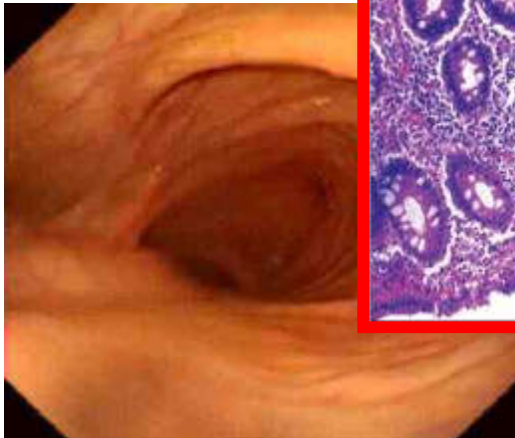
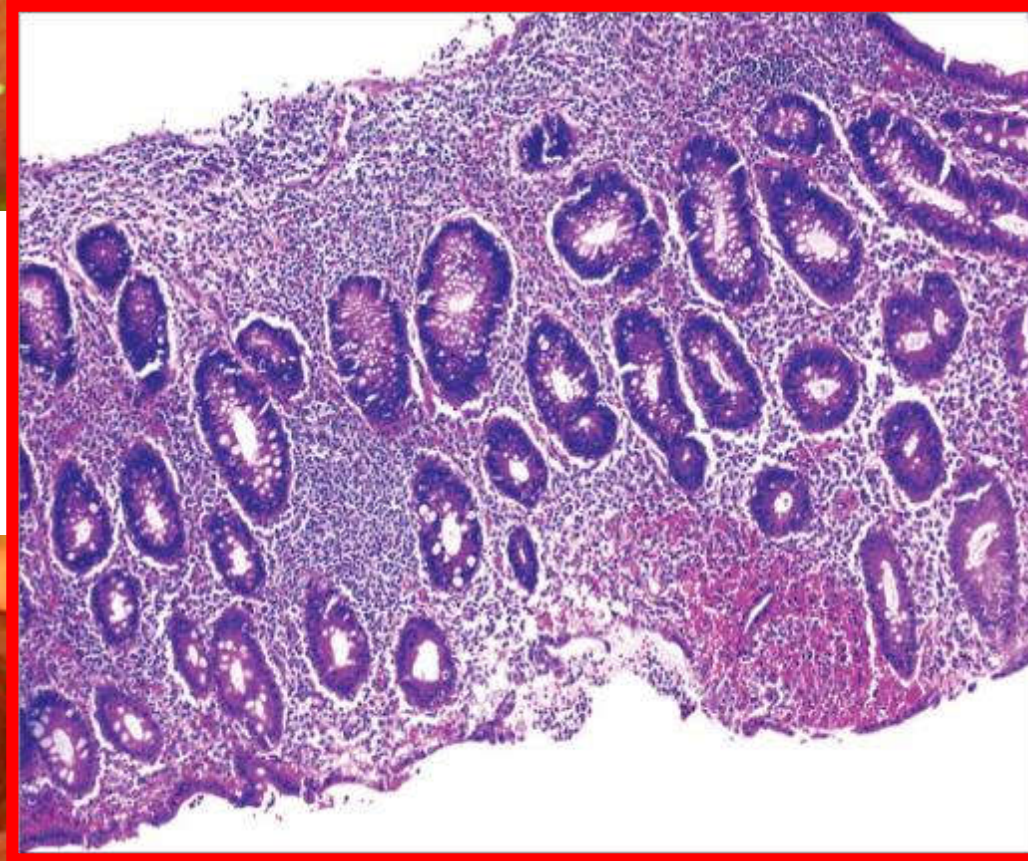
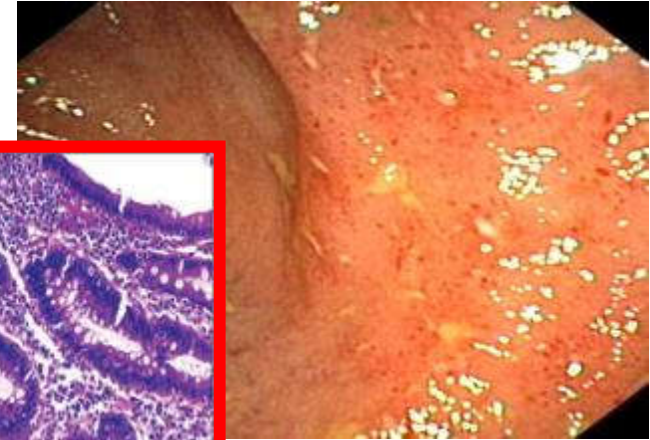
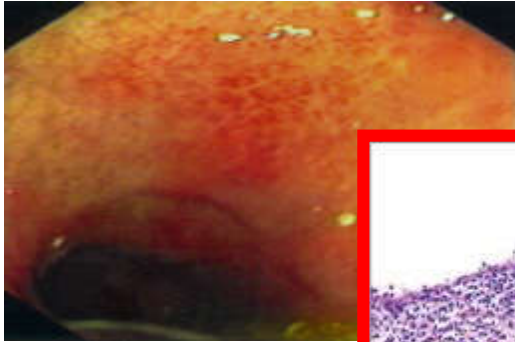
1. Vedolizumab (Crohn, RCH)
2. Ustekinumab (Crohn en RTU, essai RCH)

Biothérapies

**Cible : migration des leucocytes
vers l'intestin**

L'infiltrat inflammatoire dans les MICI

crucial et omniprésent quel que soit son stade d'évolution

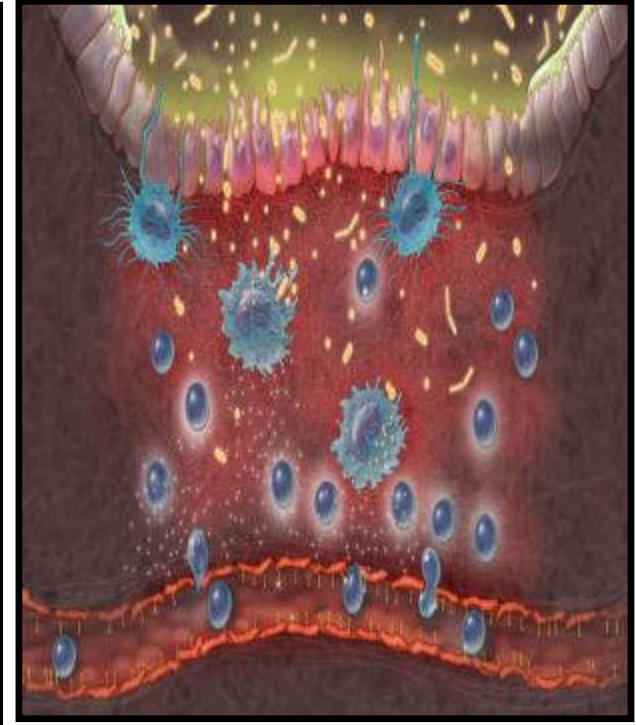
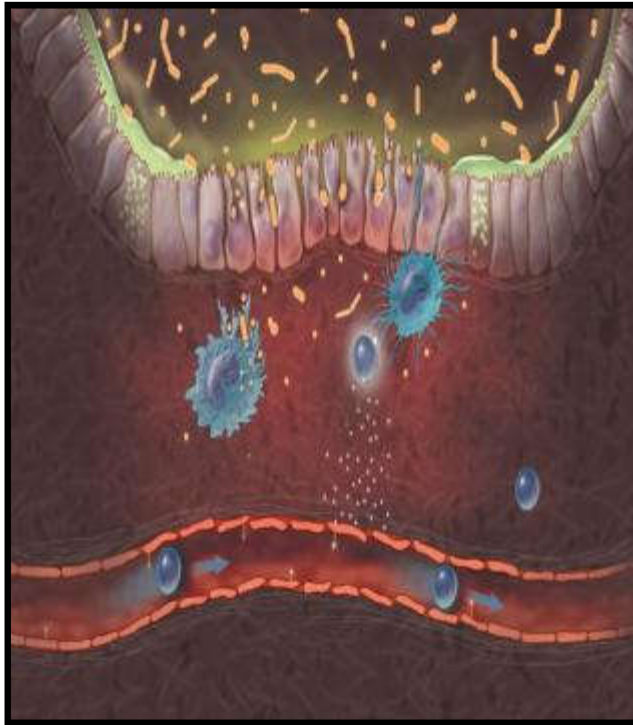


Biothérapies bloquant la migration des leucocytes

Cascade inflammatoire dans l'intestin



Homéostasie
intestinale

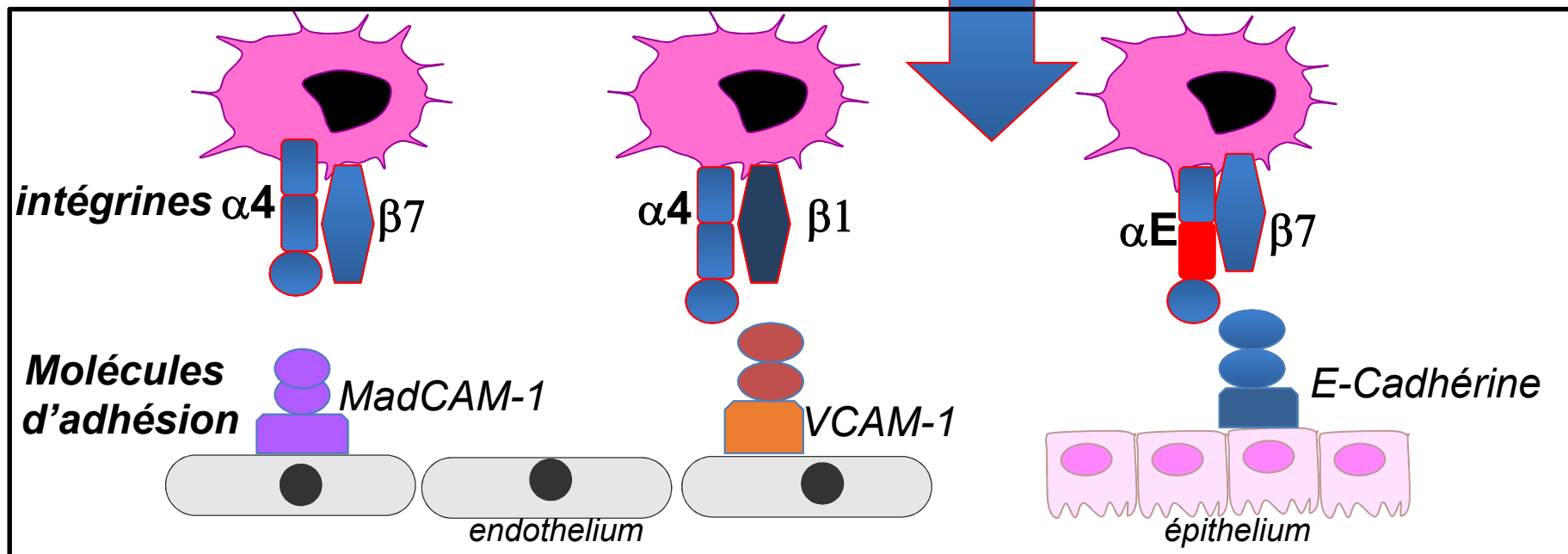
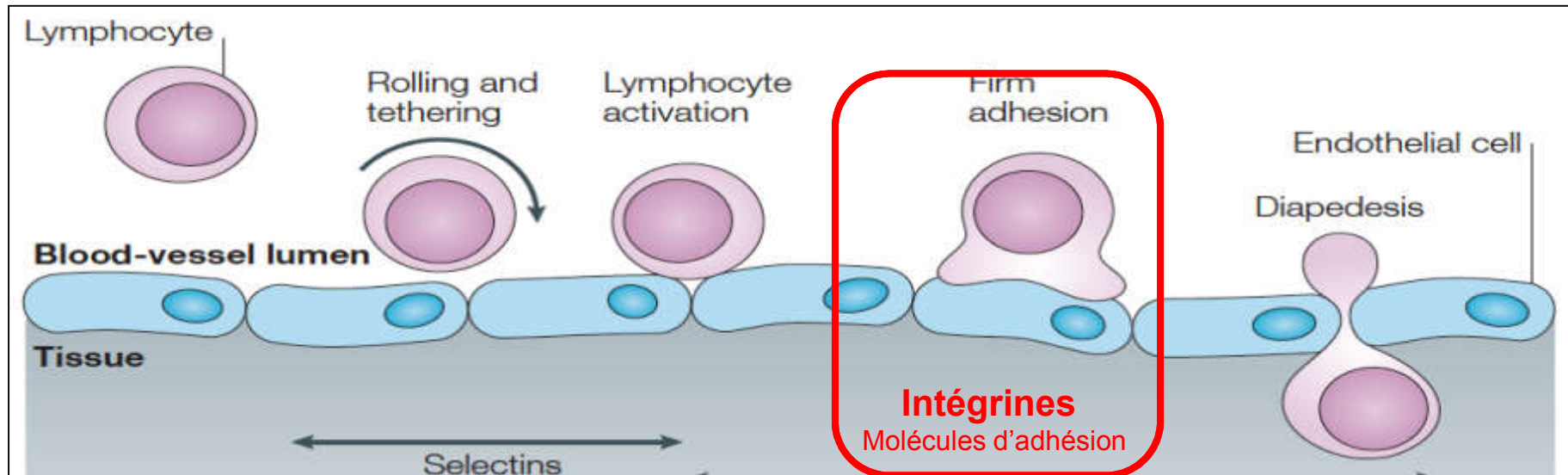


Recrutement et
amplification de
l'inflammation
et des lésions
(aggravation / amplification)

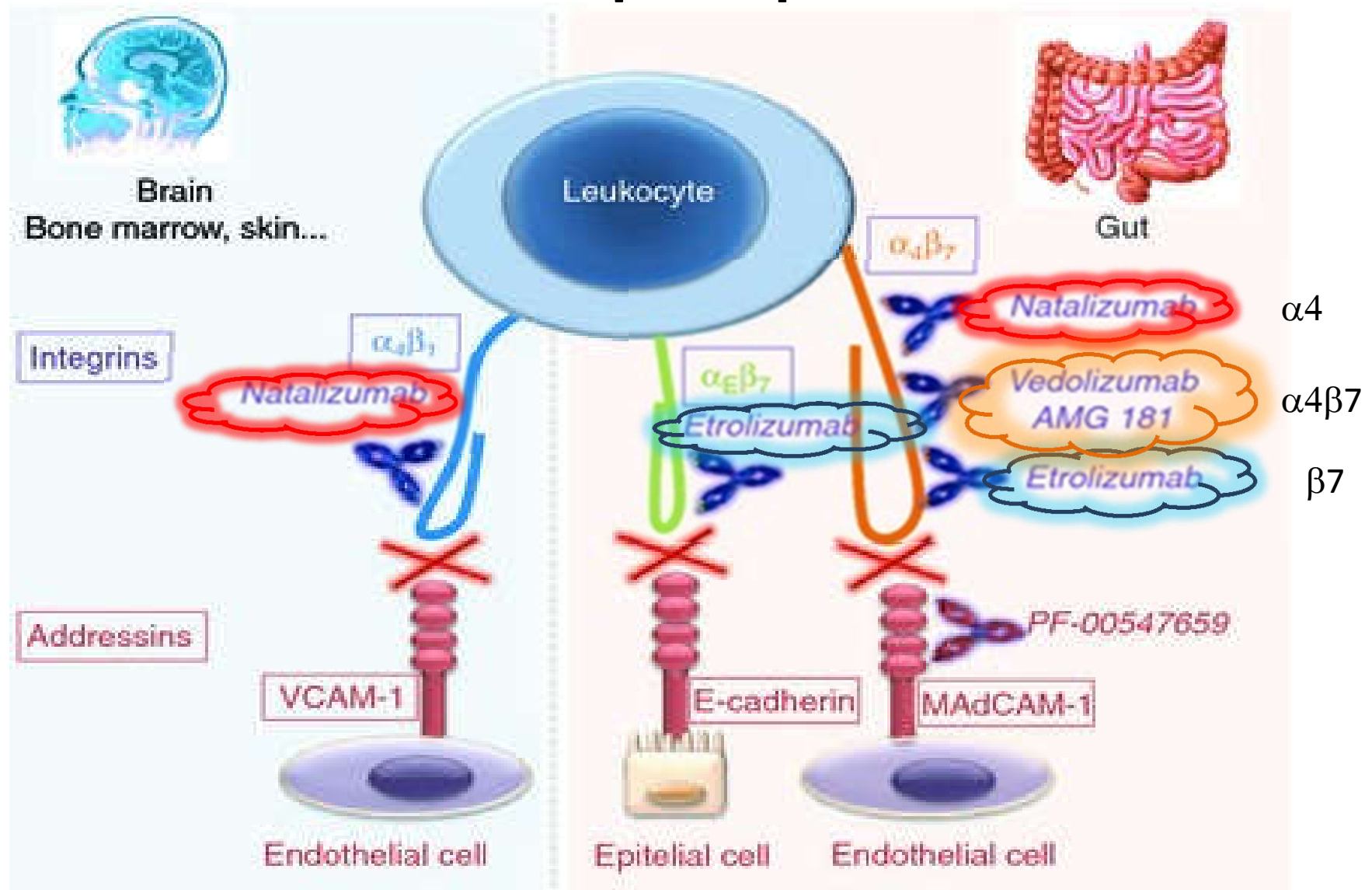
Lee SC, et al. J Immunol 2000
Hanauer SB. Inflamm Bowel Dis 2006
Xavier RJ, et al. Nature 2007

Recrutement des lymphocytes vers l'intestin :

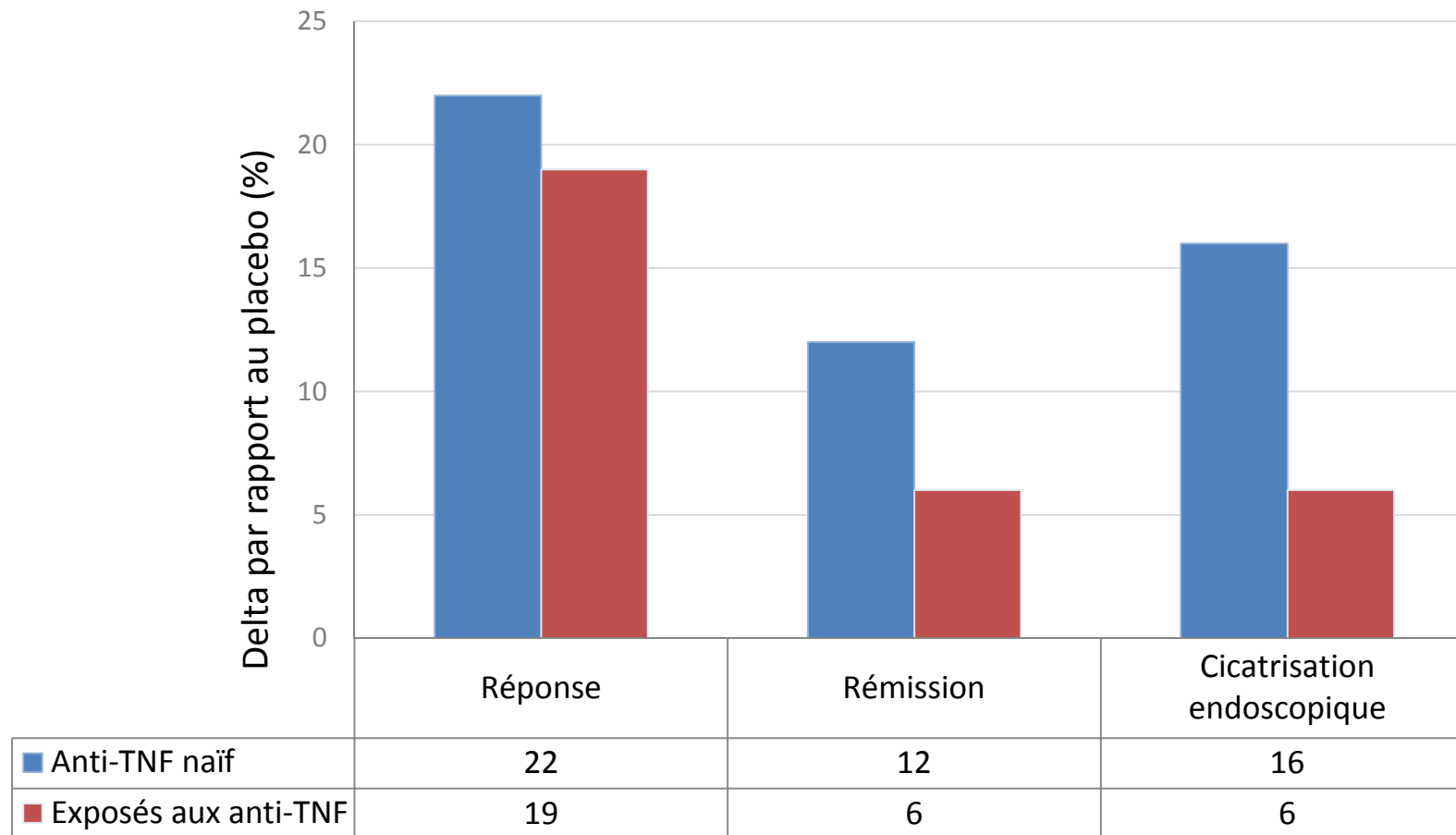
un processus complexe et multi-étapes



Migration des leucocytes : une nouvelle cible thérapeutique ?

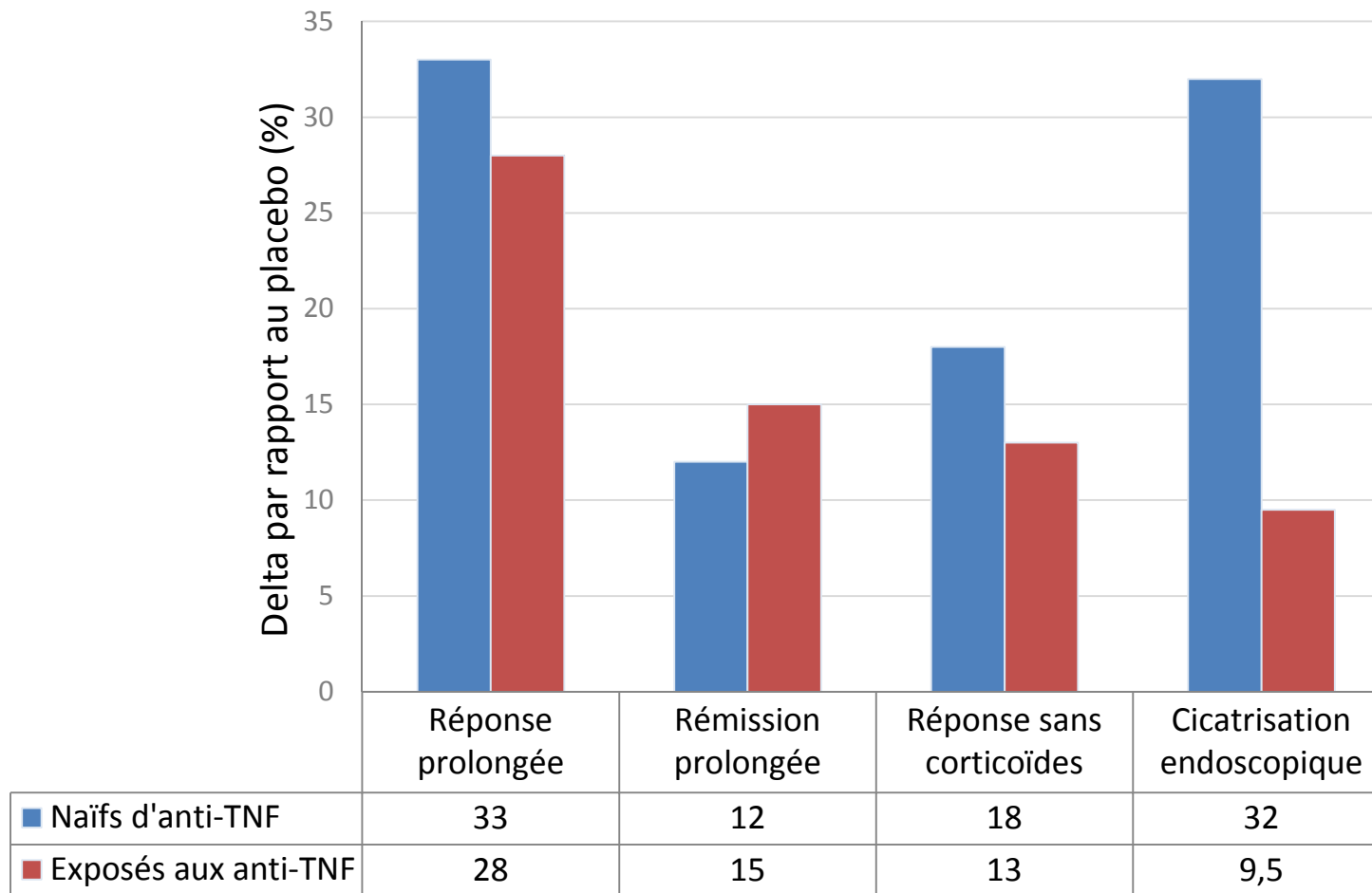


Bénéfice du vedolizumab (delta par rapport au placebo) chez les malades porteurs d'une RCH préalablement exposés aux anti-TNF- α : traitement d'induction



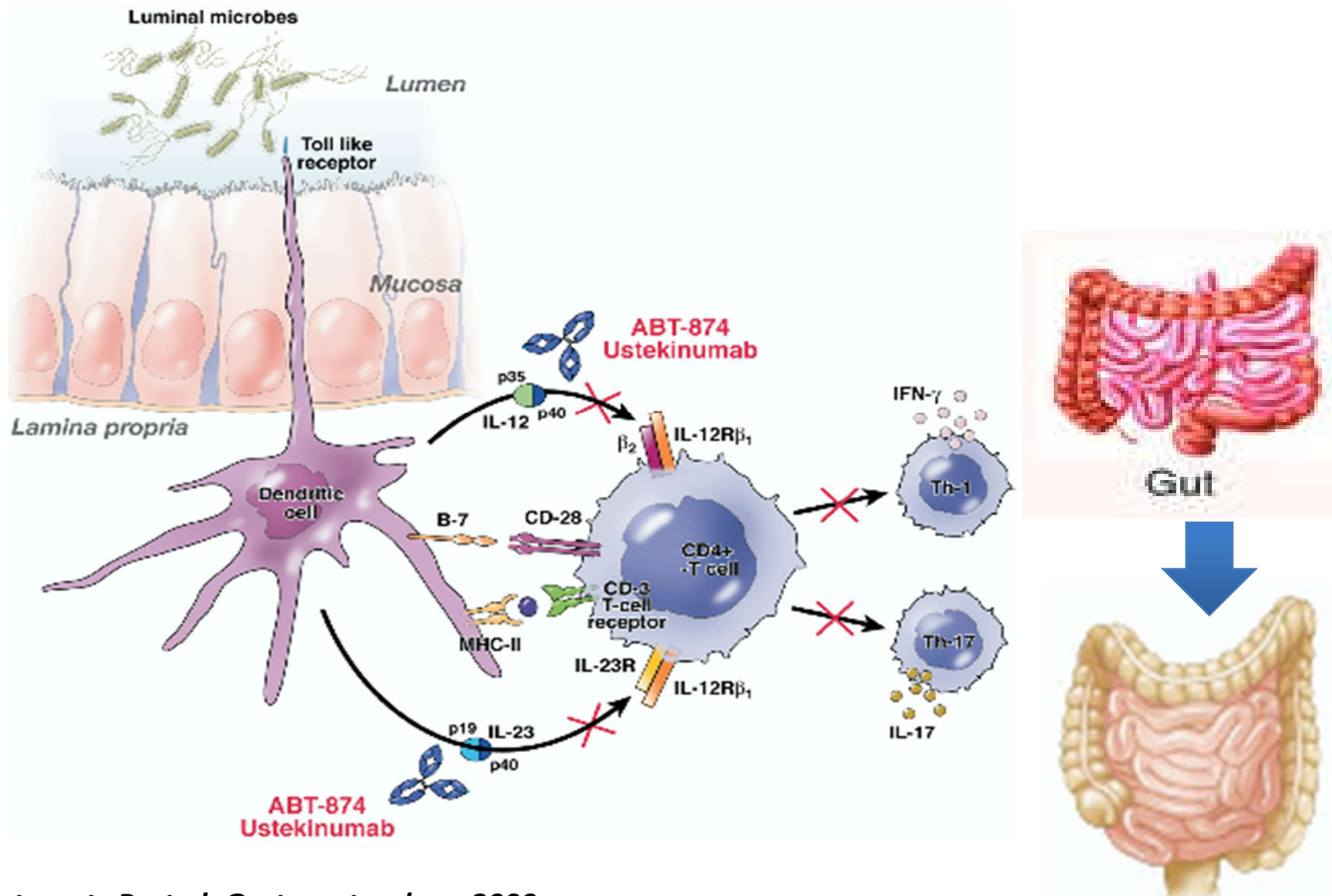
Feagan et al. N Engl J Med 2013

Bénéfice du vedolizumab (delta par rapport au placebo) chez les malades porteurs d'une RCH préalablement exposés aux anti-TNF- α : traitement de maintenance



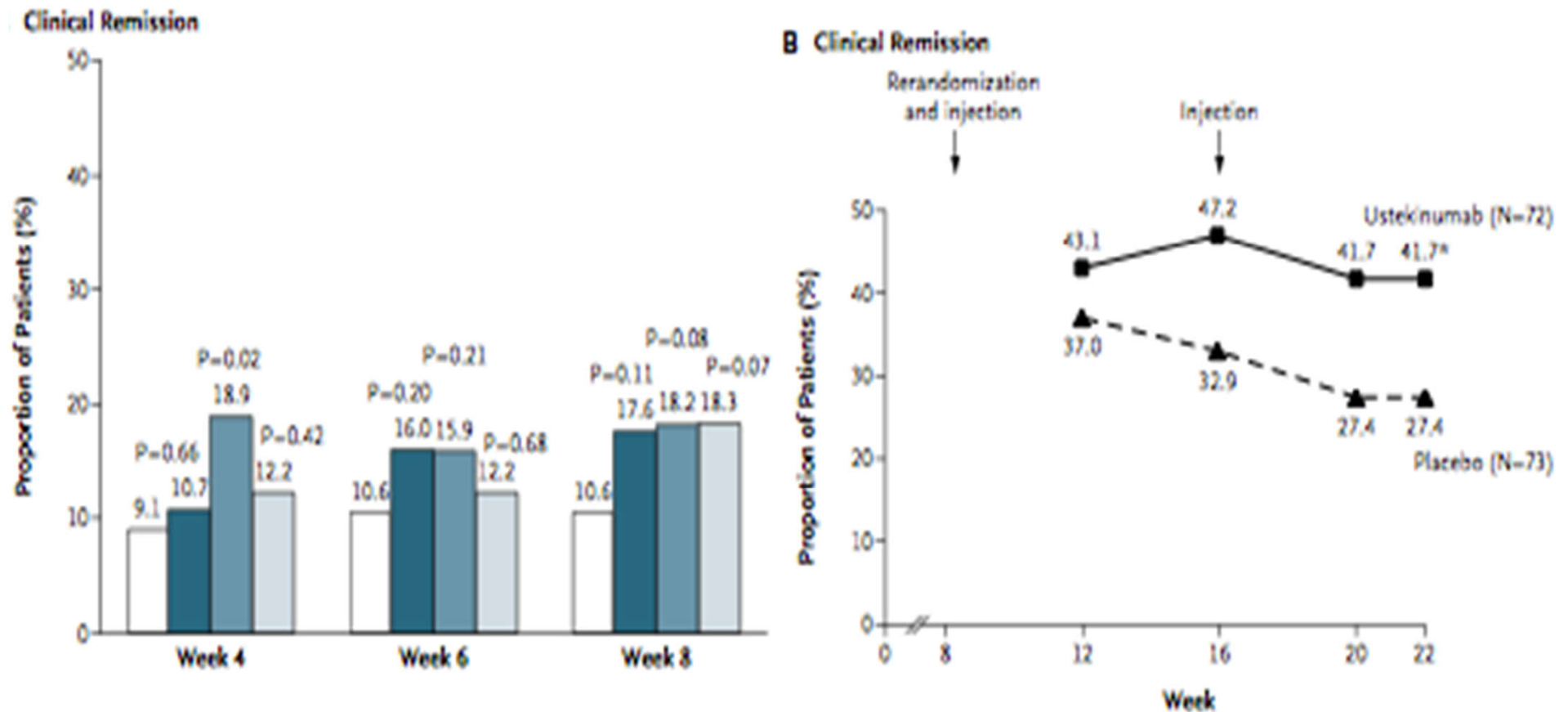
Feagan et al. N Engl J Med 2013

Ustekinumab, anti-IL-12/IL-23 p40 IgG1



Rutgeerts P, et al. *Gastroenterology* 2009

Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease



Tolérance ustékinumab

Table 3. Adverse Events during the Maintenance Phase (Week 8 to Week 36).						
Adverse Event	Patients with Response to Ustekinumab at Week 6		Patients with No Response to Ustekinumab at Week 6		All Patients	
	Placebo (N=73)	Ustekinumab (N=72)	Placebo (N=110)	Ustekinumab (N=109)	Placebo (N=183)	Ustekinumab (N=181)
			<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	62 (84.9)	54 (75.0)	89 (80.9)	86 (78.9)	151 (82.5)	140 (77.3)
Common adverse events*						
Crohn's disease event	22 (30.1)	11 (15.3)	25 (22.7)	17 (15.6)	47 (25.7)	28 (15.5)
Abdominal pain	8 (11.0)	3 (4.2)	11 (10.0)	10 (9.2)	19 (10.4)	13 (7.2)
Nausea	5 (6.8)	7 (9.7)	8 (7.3)	4 (3.7)	13 (7.1)	11 (6.1)
Nasopharyngitis	6 (8.2)	5 (6.9)	0	6 (5.5)	6 (3.3)	11 (6.1)
Arthralgia	3 (4.1)	5 (6.9)	12 (10.9)	5 (4.6)	15 (8.2)	10 (5.5)
Cough	4 (5.5)	1 (1.4)	3 (2.7)	4 (3.7)	7 (3.8)	5 (2.8)
Infection						
Any	29 (39.7)	23 (31.9)	44 (40.0)	48 (44.0)	73 (39.9)	71 (39.2)
Serious	3 (4.1)	2 (2.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	7 (3.8)	4 (2.2)
Serious adverse event†						
Any	12 (16.4)	9 (12.5)	21 (19.1)	22 (20.2)	33 (18.0)	31 (17.1)
Malignant neoplasm	0	1 (1.4)‡	0	0	0	1 (0.6)

Bénéfice de l'ustekinumab dans la maladie de Crohn (MC) réfractaire aux anti-TNF



- **Méthode**

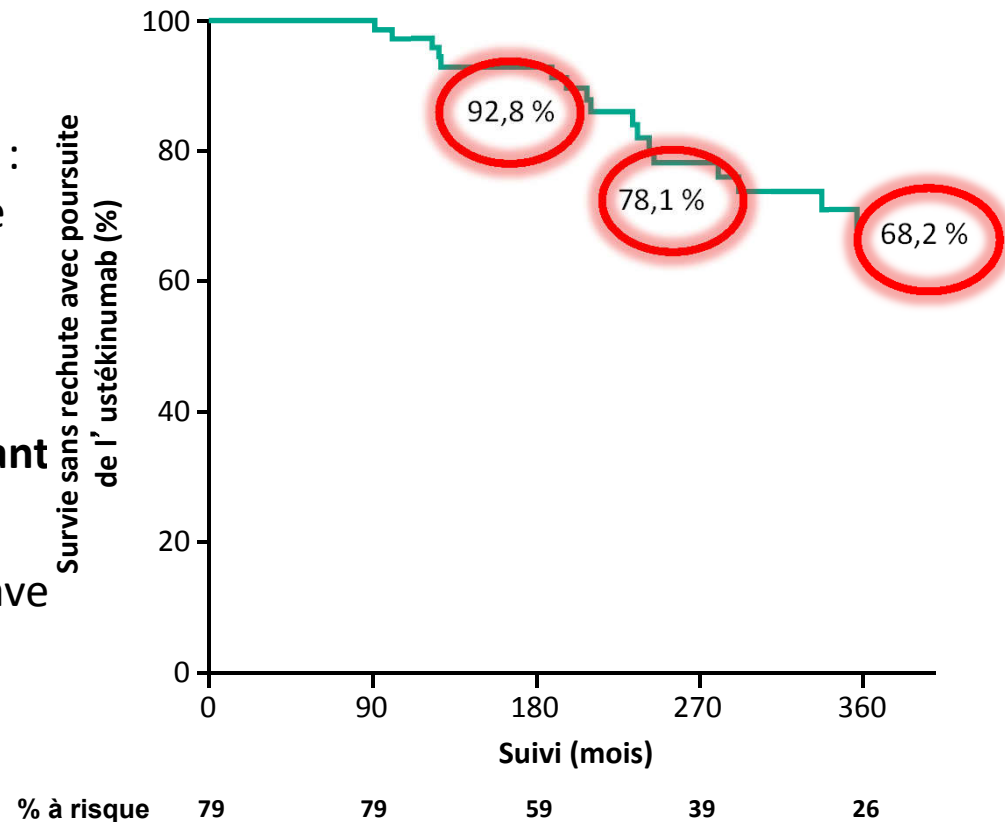
- Registre rétrospectif du GETAID des patients atteints de MC traités par ustekinumab par voie sous-cutanée

- **Efficacité**

- 122 patients inclus (110 MC lumineales et 12 ano-périnéales) : 79 (65 %) avec bénéfice clinique à 3 mois
- Facteur prédictif d'une bonne réponse : **traitement immunosuppresseur concomitant**

- **Tolérance**

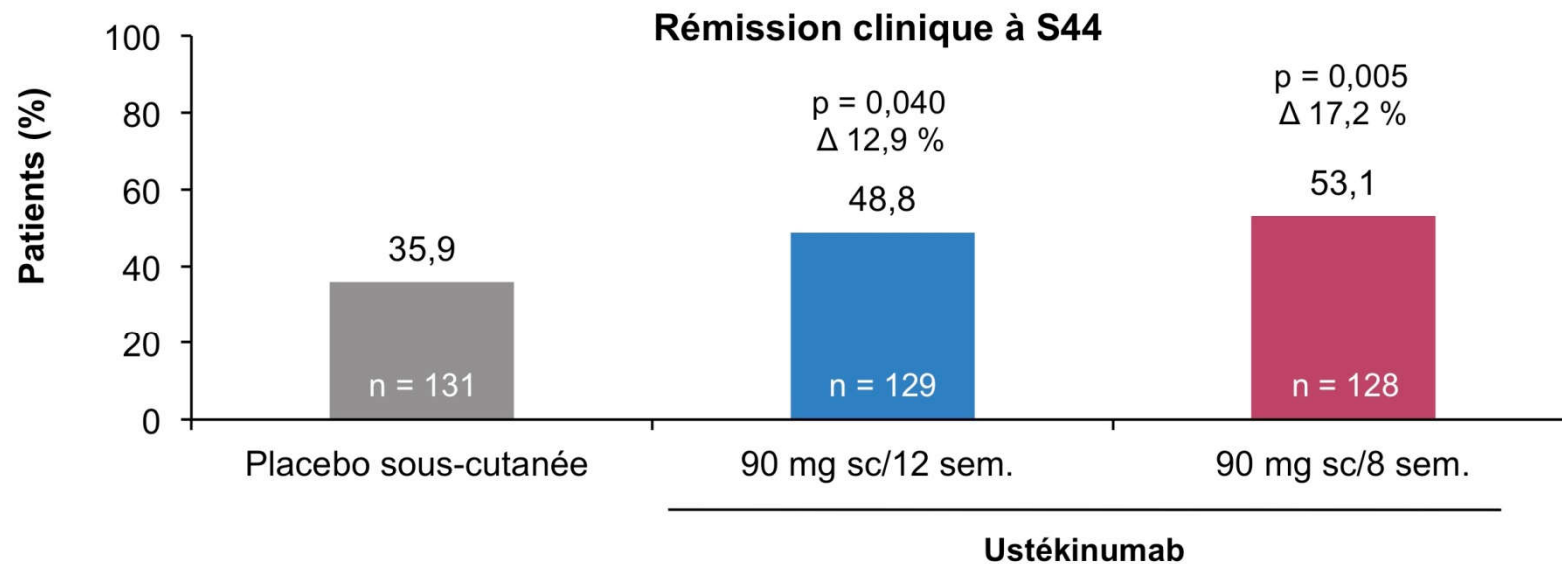
- 20 effets indésirables dont 1 grave (pneumopathie)



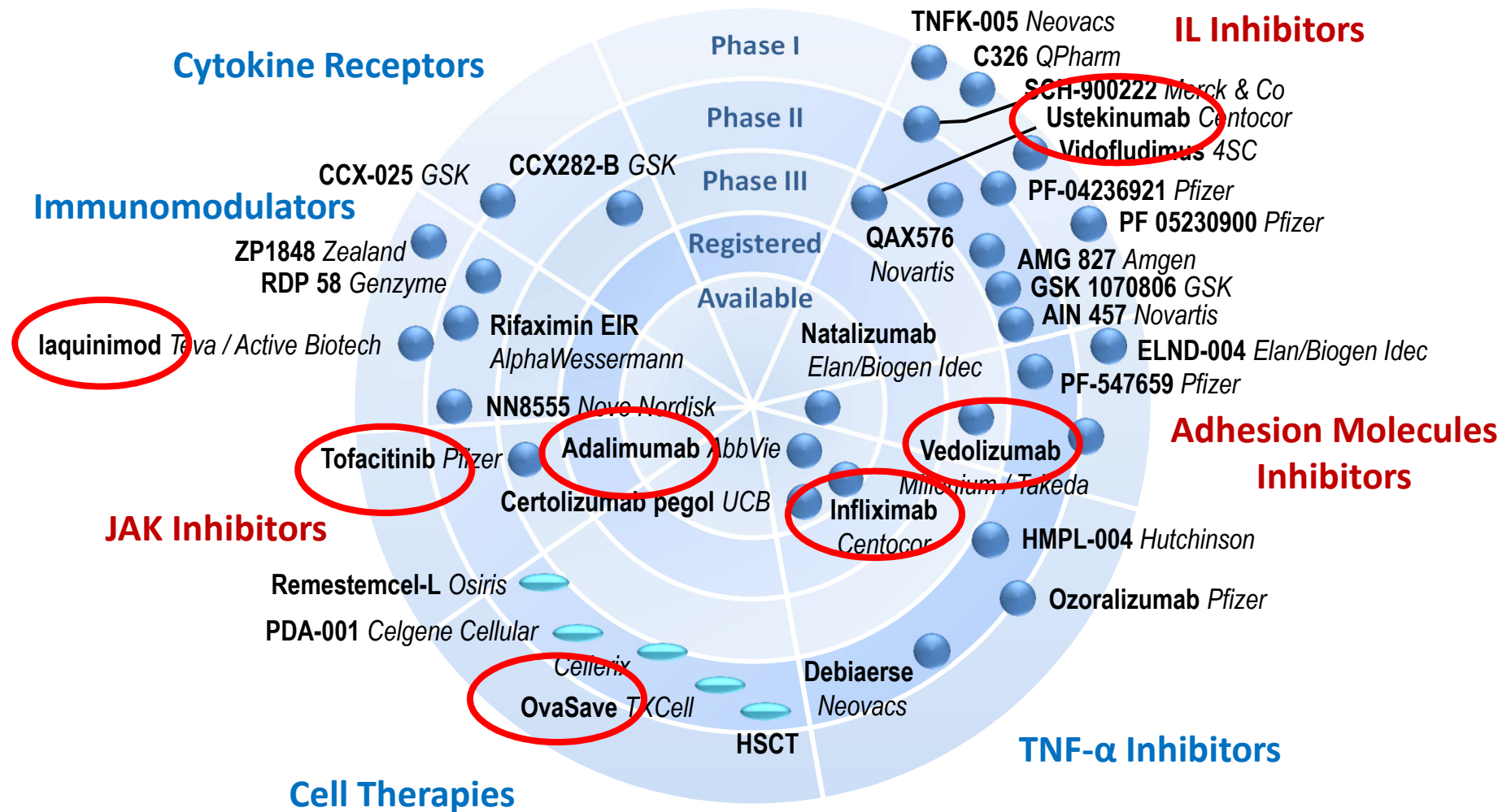
- **Méthode**

- Étude de phase III ayant re-randomisé les patients répondeurs à un traitement d'induction par ustékinumab dans les études UNITI 1 et 2
- MC modérée à sévère
- Randomisation 1:1:1 (90 mg/8 sem. [n = 132] versus 90 mg/12 sem. [n = 132] versus placebo [n = 133])

- **Résultats** : critère principal d'évaluation : rémission clinique à la semaine 44 (diminution CDAI < 150)



La galaxie thérapeutique ds MICI



+ fingolimod

Modulation des récepteurs sphingosine 1 et 5Phosphate

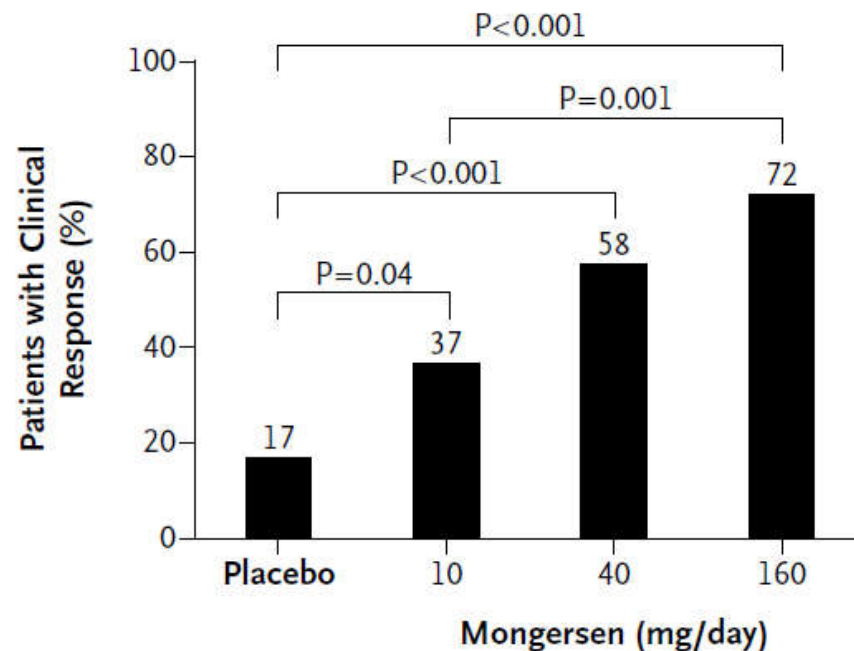
ORIGINAL ARTICLE

Mongersen, an Oral *SMAD7* Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease

METHODS

In a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, we evaluated the efficacy of mongersen for the treatment of persons with active Crohn's disease. Patients were randomly assigned to receive 10, 40, or 160 mg of mongersen or placebo per day for 2 weeks.

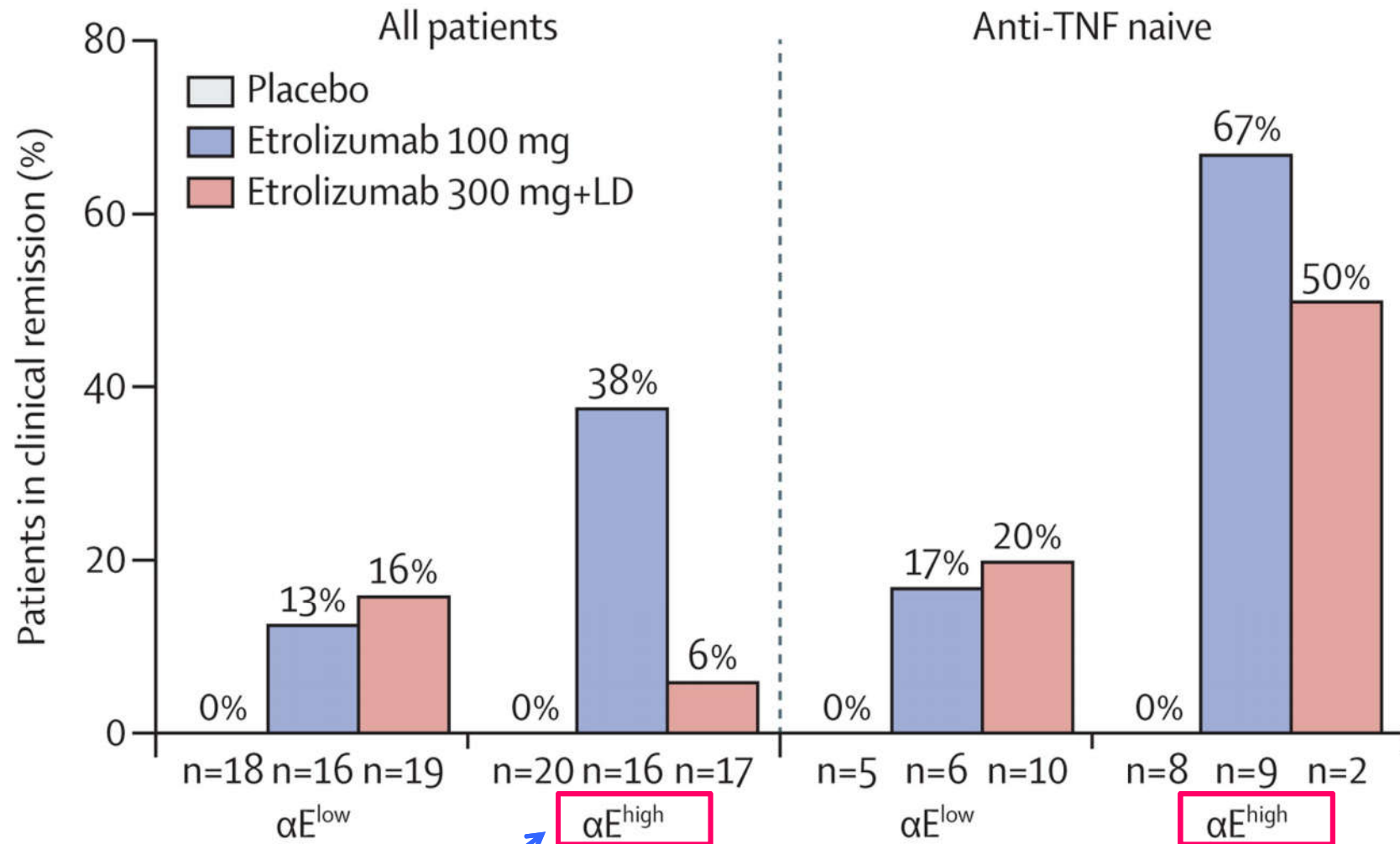
C Secondary End Point, Day 28 vs. Baseline



Etrolizumab

- IgG1 monoclonal antibody (rhuMAb beta7)
- Selective binds the $\beta 7$ subunit of $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha E\beta 7$ integrins
- **Antagonizes** the $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 mediated **leukocyte recruitment** in the intestinal vasculature
- **Antagonizes** the **retention** of **leucocytes** within the **intestinal mucosa** by **blocking** the $\alpha E\beta 7$ /E-cadherin interaction
- Safety has been demonstrated in a phase I trial in UC

Etrolizumab - Phase II trial in moderate to severe UC



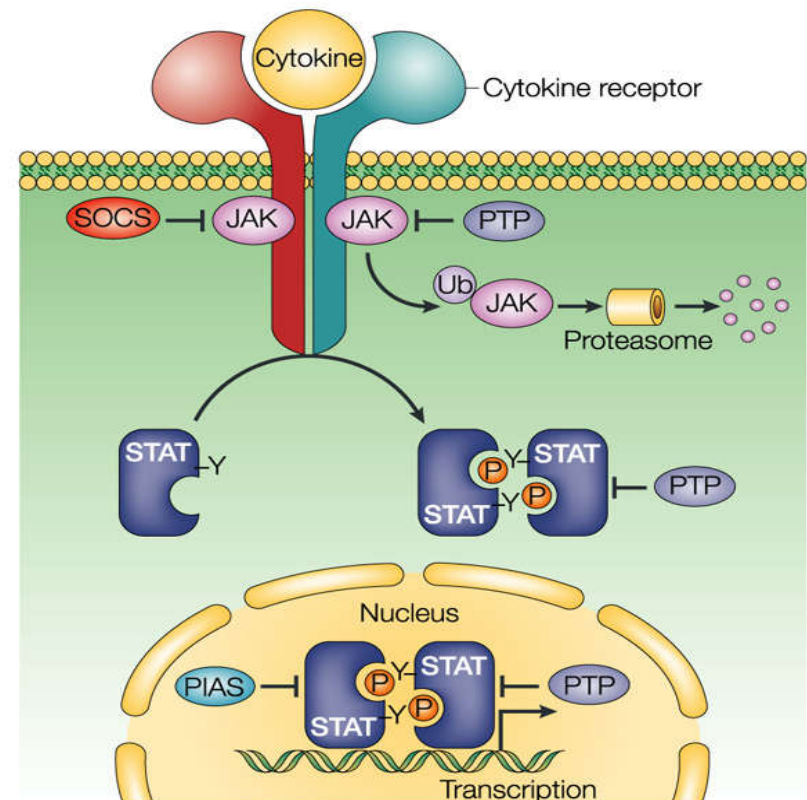
Predictor of Response

Gene Expression at baseline

Vermeire S et al. Lancet 2014

Tofacitinib

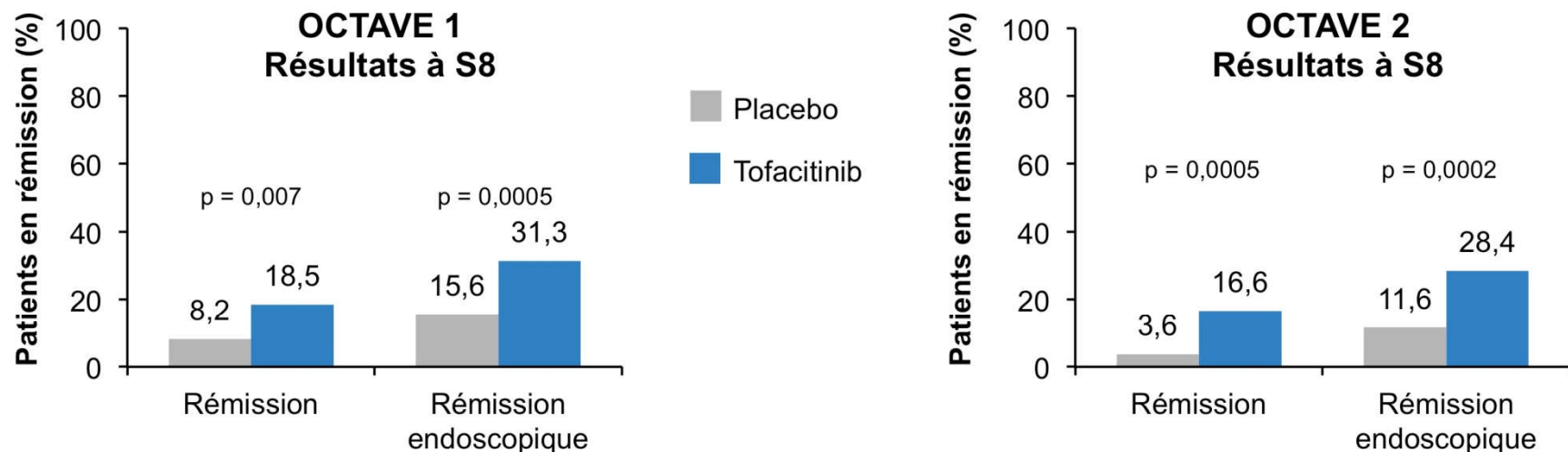
- Small molecule
- **ORAL**
- **JAK kinase inhibitor**
 - Affinity for **JAK 1 and 3**
 - **Inhibits cytokine signaling**
- Approved for RA
- Metabolized by liver
- Phase 2 clinical trial suggests efficacy in ulcerative colitis



• Méthode

- 2 essais de phase III :
 - OCTAVE 1 : tofacitinib 10 mg 2x/j per os (n = 476) / placebo (n = 122)
 - OCTAVE 2 : tofacitinib 10 mg 2x/j per os (n = 429) / placebo (n = 112)
- RCH réfractaire modérée à sévère, dont environ 50 % d'exposition aux anti-TNF
- Critère d'évaluation principal : rémission à S8

• Résultats

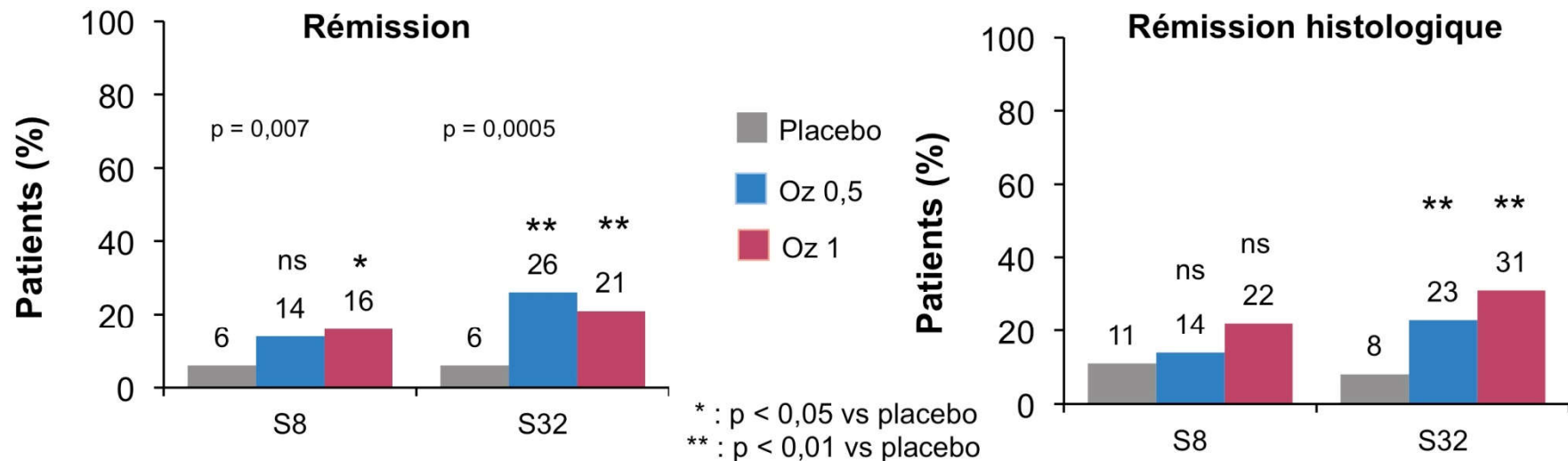


→ **Le tofacitinib est efficace en traitement d'induction de la RCH**

• Méthode

- Essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle :
 - Ozanimod (0,5 mg/j) per os (n = 65)
 - Ozanimod (1 mg/j) per os (n = 67)
 - Placebo (n = 65)
- Critère d'évaluation principal : rémission à S8 et S32
- Critère secondaire : rémission histologique à S8 et S32 (score de Geboes < 2)

• Résultats

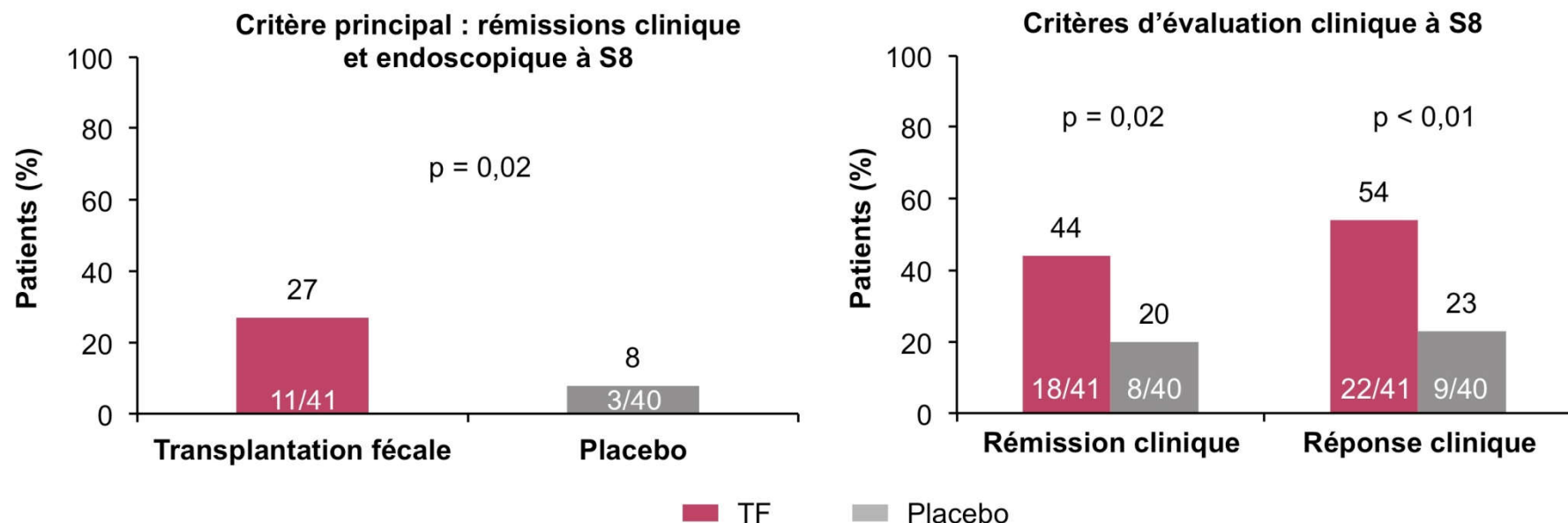


→ **L'ozanimod est efficace en traitement d'induction de la RCH**

• Méthode

- Essai contrôlé randomisé anglais, en double aveugle : lavement de selles multi-donneurs (3 à 7) versus placebo dans la RCH modérée à sévère
- 1 lavement par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines

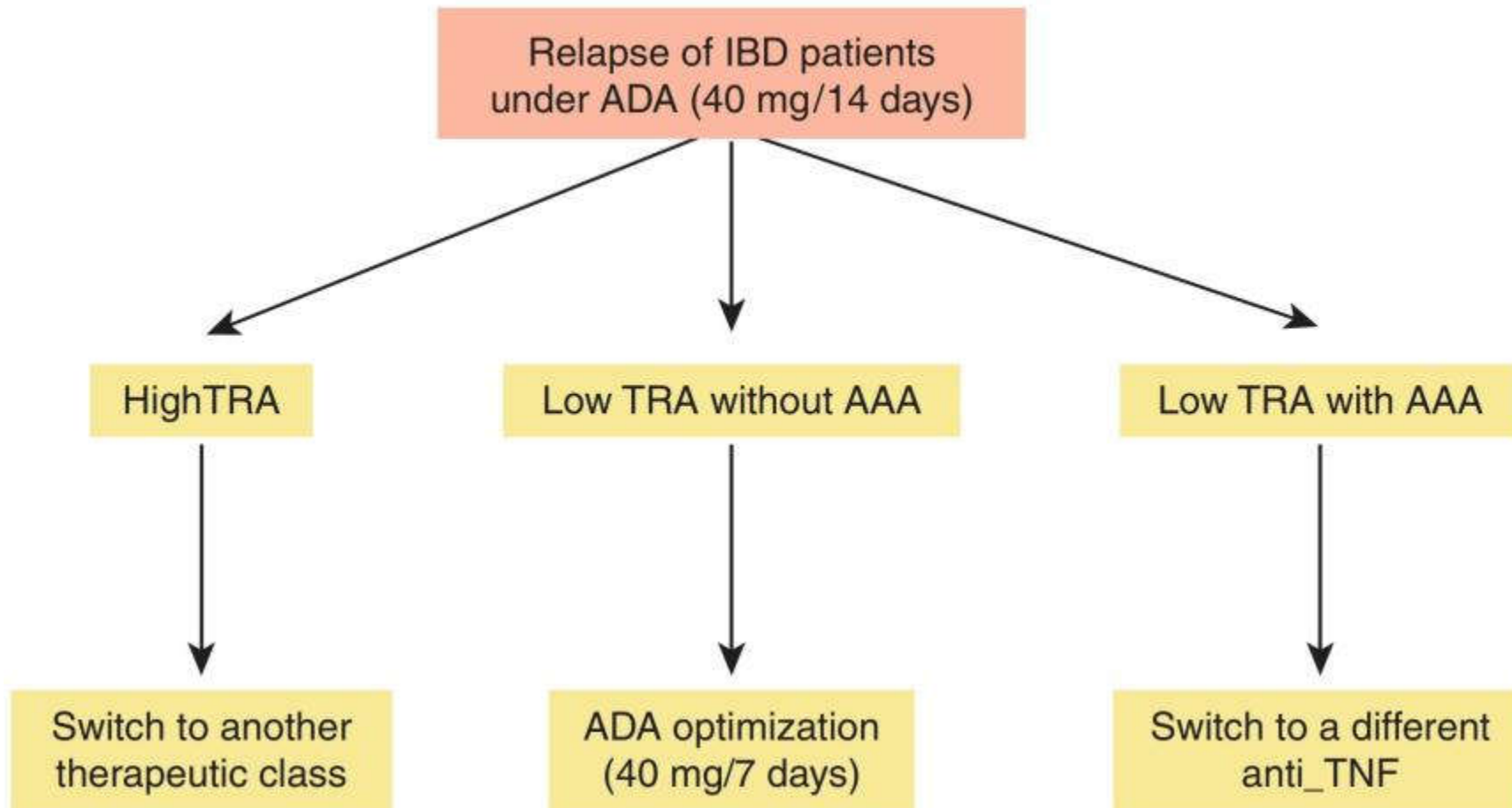
• Résultats



→ La TF multi-donneurs est plus efficace que le placebo dans le traitement de la RCH

Algorithme de prise en charge

en cas d'échec d'antiTNF en fonction des marqueurs pharmacologiques



Prise en charge des MICI pluridisciplinaires

Médecin traitant

Gastro-entérologue

Radiologue

Biologiste et
anatomopathologiste

Chirurgien

Hôpital

Infirmière

Pharmacien

Psychologue

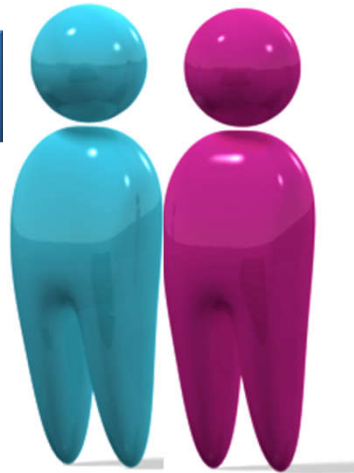
Diététicien

Stomathérapeute

Assistante sociale

Rhumatologue

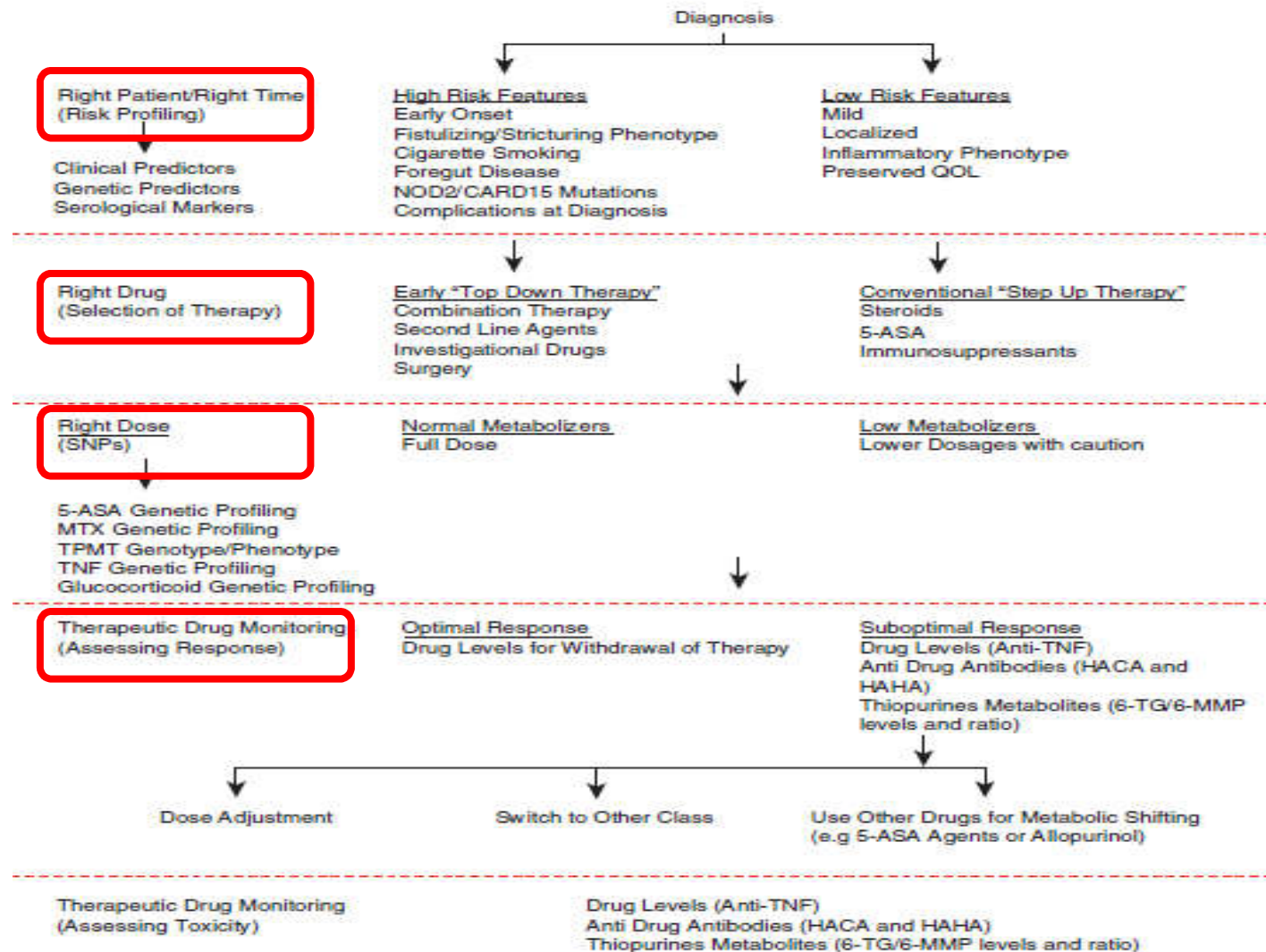
Dermatologue



Intérêt des programmes d'éducation thérapeutique

Toward a Personalized Medicine Approach to the Management of Inflammatory Bowel Disease

Mahmoud H. Mosli, MBBS^{1,3}, William J. Sandborn, MD^{2,4}, Richard B. Kim, MD⁵, Reena Khanna, MD^{1,2}, Bandar Al-Judalbi, MBBS^{1,6} and Brian G. Feagan, MD^{1,2}



Conclusions / Perspectives

Nouvelle ère thérapeutique dans les MICI avec de plus en plus de biothérapies ciblées

- Stratégies de traitement
- Rapport bénéfices/risques et cout/efficacité

Reste à déterminer la place de ces nouvelles thérapeutiques, des facteurs de réponse au traitement

- Perspectives: association de biothérapies ou biothérapies à double spécificité (DVD Ig) ?