



Maladies de l'Appareil Digestif
L'Institut des

MICI : actualités post-AGA 2011

Arnaud Bourreille, MD, PhD

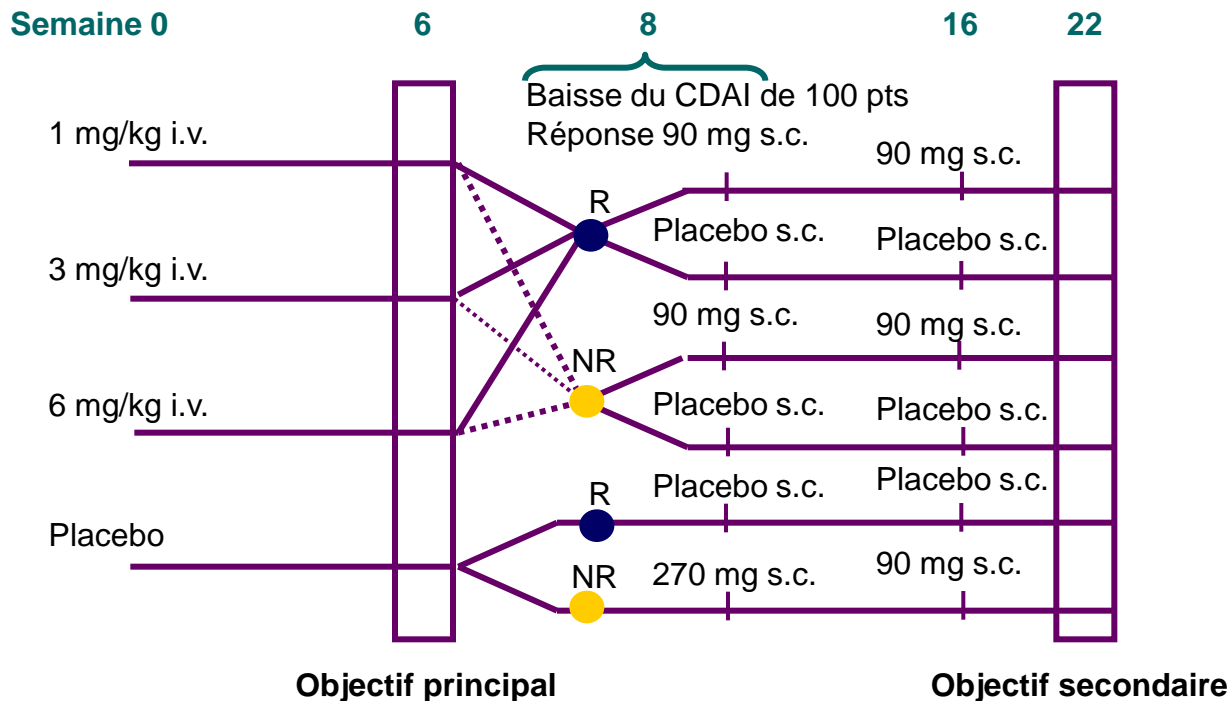
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif

CHU, Nantes

Ustékinumab dans la MC en échec des anti-TNF (étude CERTIFI)

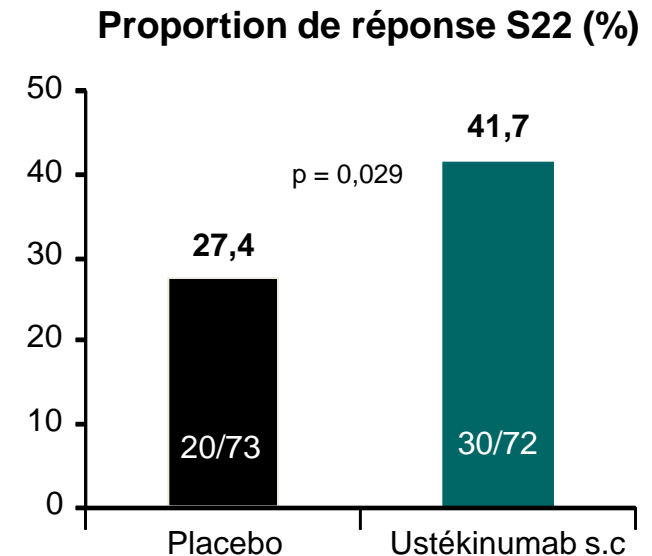
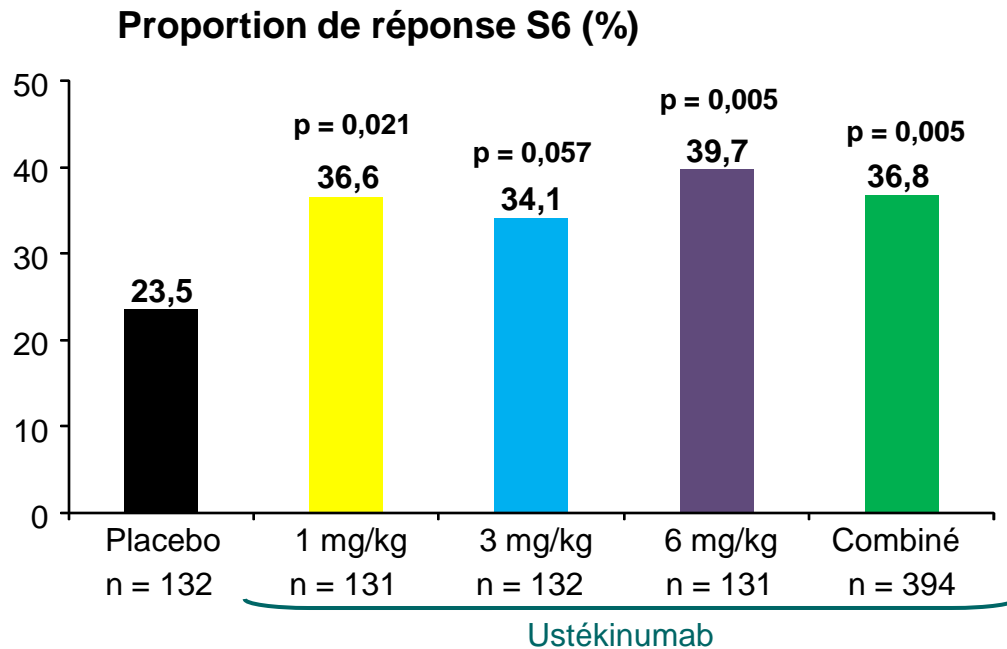
- **Méthode**

- essai de phase II chez 526 patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère (CDAI entre 220 et 450) avec échec des anti-TNF (perte de réponse ou intolérance)
- objectif principal : réponse clinique (baisse du CDAI de 100 points) à S6



Ustékinumab dans la MC en échec des anti-TNF (étude CERTIFI)

■ Résultats



— tolérance : bonne

Vidofludimus dans les MICI : résultats de l'étude ENTRANCE

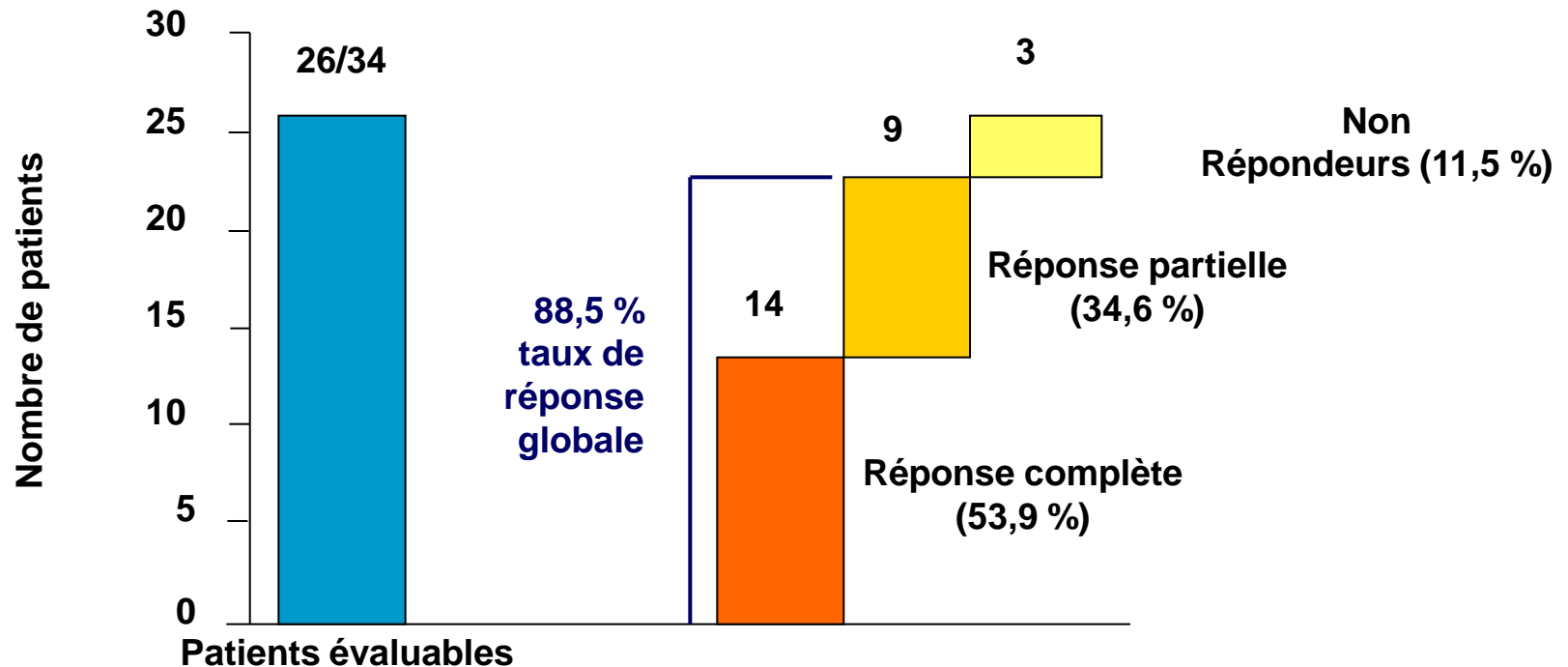
- **Rationnel**

- le vidofludimus est une petite molécule administrée oralement qui inhibe la dihydro-orotate déhydrogénase et l'interleukine-17

- **Méthode**

- essai ouvert de phase IIa dans 13 centres en Roumanie et en Bulgarie
- 34 patients avec une MICI corticodépendante (18 avec maladie de Crohn, 16 avec rectocolite hémorragique) en rémission clinique
- vidofludimus oral à la dose de 35 mg tous les jours pendant 12 semaines

Vidofludimus dans les MICI : résultats de l'étude ENTRANCE

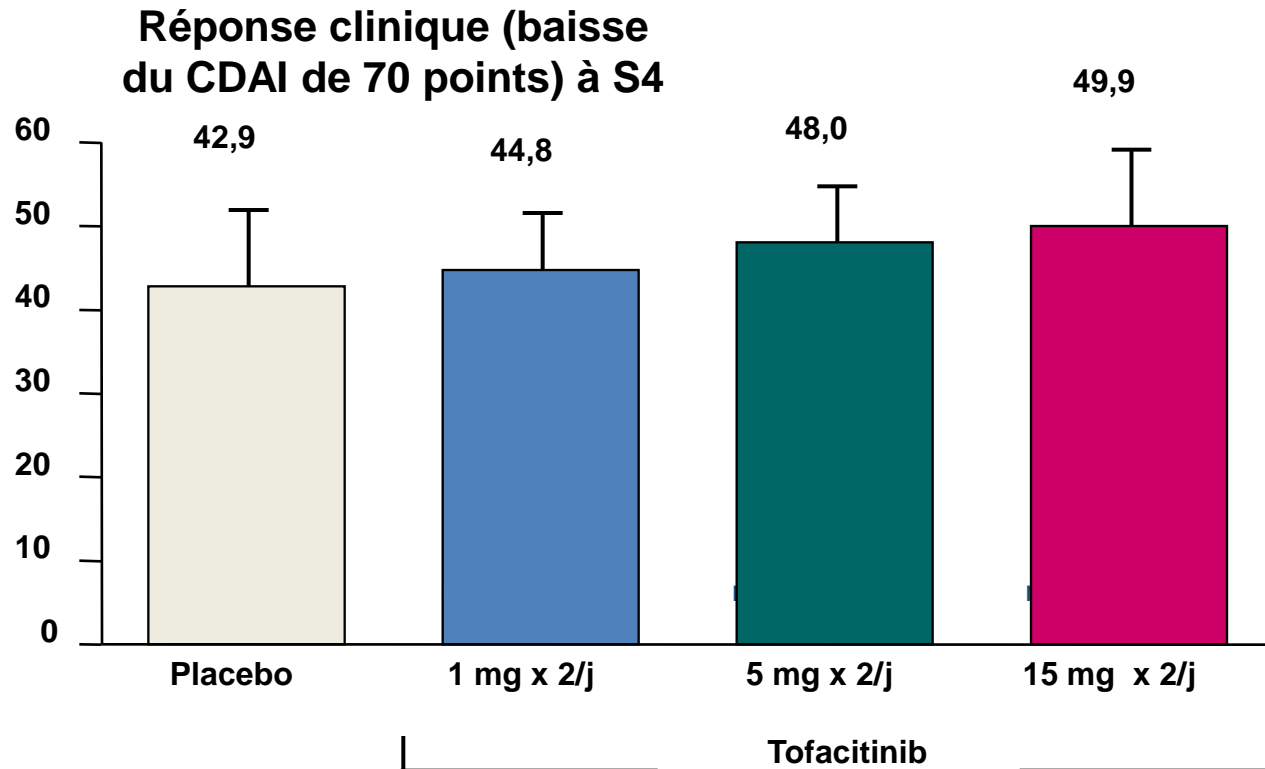


— Pas d'effets indésirables sévères

Tofacitinib (inhibiteur oral de JAK) et MC

- **Méthode**

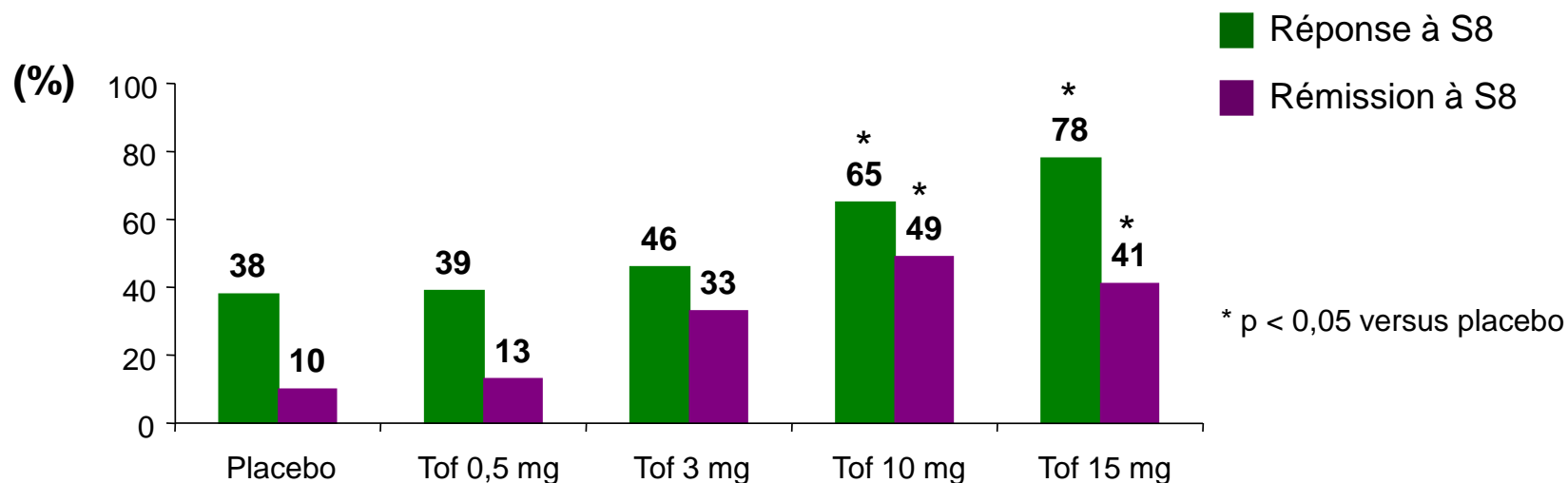
- essai de phase II chez 139 patients avec une maladie de Crohn (MC) modérée à sévère (CDAI entre 220 et 450)
- objectif principal : réponse clinique (baisse du CDAI de 70 points) à la S4



Tofacitinib et RCH

- **Méthode**

- essai de phase II (4 doses de CP-690,550) randomisée contre placebo, en double aveugle
- 194 RCH modérées à sévère Mayo ≥ 6 et sous score endoscopique ≥ 2
- objectif principal : réponse clinique (baisse $> 30\%$ score Mayo) à S8



Vaccination anti-TNF dans la maladie de Crohn

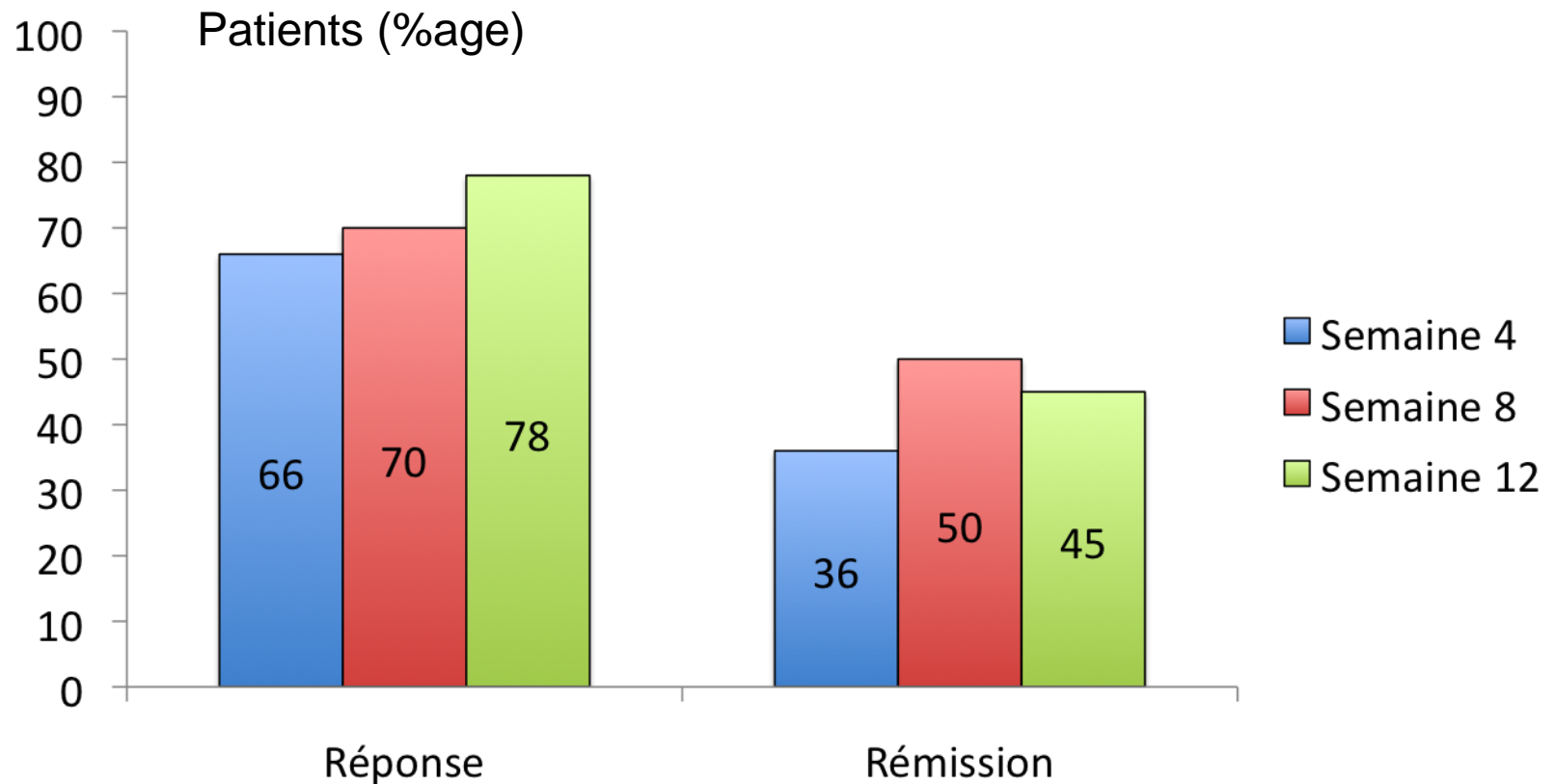
- **Méthode**

- étude de phase 1/2 évaluant l'efficacité et la tolérance du TNF-kinoïde (TNF-K) dans la maladie de Crohn modérée à sévère (n = 21)
- TNF-K : TNF α humain recombinant conjugué à une protéine porteuse + solution adjuvante
- 3 doses de TNF-K : 60 μ g (n = 3), 180 μ g (n = 9), 360 μ g (n = 9) ; injections intramusculaires à J0, J7 et J28, 4 patients ayant eu une injection supplémentaire à 6 mois.

- **Résultats**

- pas d'effets indésirables majeurs
- réponse immunitaire prolongée (3-4 mois)
- efficacité :

Vaccination anti-TNF dans la maladie de Crohn



Autres critères d'efficacité :

- diminution de la calprotectine fécale
- Amélioration endoscopique

Passage foetoplacentaire de l'adalimumab

- 8 patientes (6 avec maladie de Crohn, 2 avec rectocolite hémorragique)
- nombre moyen d'injections d'adalimumab (ADA) pendant la grossesse : 19,3
- intervalle moyen entre l'accouchement et la dernière injection d'ADA : 4 semaines (extrêmes : 1 jour-8 semaines)

Pte	Délai entre dernière injection et accouchement (j)	Mère (µg/ml)	Sang de cordon (µg/ml)	Nouveau-né (µg/ml)	Nouveau-né au cours du premier suivi (µg/ml)	Nouveau-né au cours du second suivi (µg/ml)
1	7	6,25	9,72	6,55	-	-
2	56	1,84	5,72	6,35	1,94 (6 sem.)	
3	7	3,94	4,65	-		
4	42	0	0,158	-		
5	35	2,2	4,32	4,41	1,93 (4 sem.)	0,934 (8 sem.)
6	42	3,21	4,74	4,87	1,31 (7 sem.)	
7	42	3,36	8,94	8,09	3,24 (4 sem.)	0,53 (11 sem.)
8	1	16,1	19,7	17,7		

- **Il ne faut pas administrer de vaccin vivant au nouveau-né durant les 6 premiers mois du post-partum sauf si l'adalimumabémie est indétectable**

Infliximabémie et anticorps anti-infliximab lors de la reprise de l'infliximab

- **Méthode**

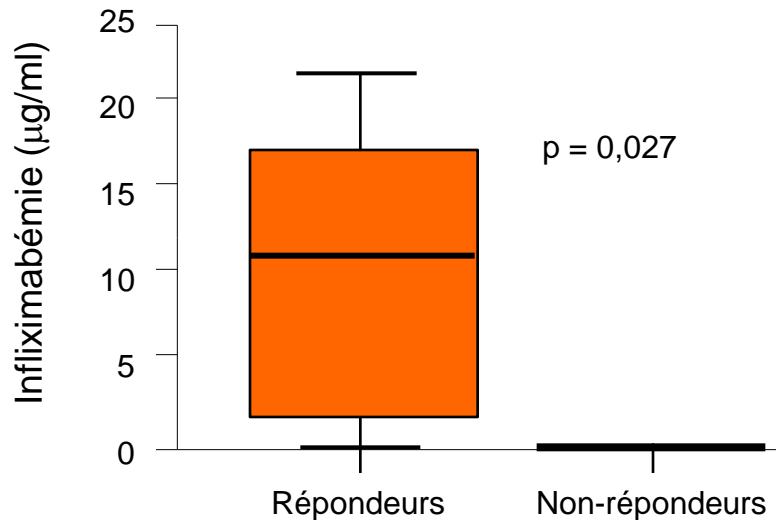
- 39 patients (32 MC, 7 RCH ayant repris l'IFX après au minimum 6 mois d'arrêt ; 27 avaient arrêté en raison d'une rémission (durée médiane d'arrêt de l'IFX : 18 mois.

- **Résultats**

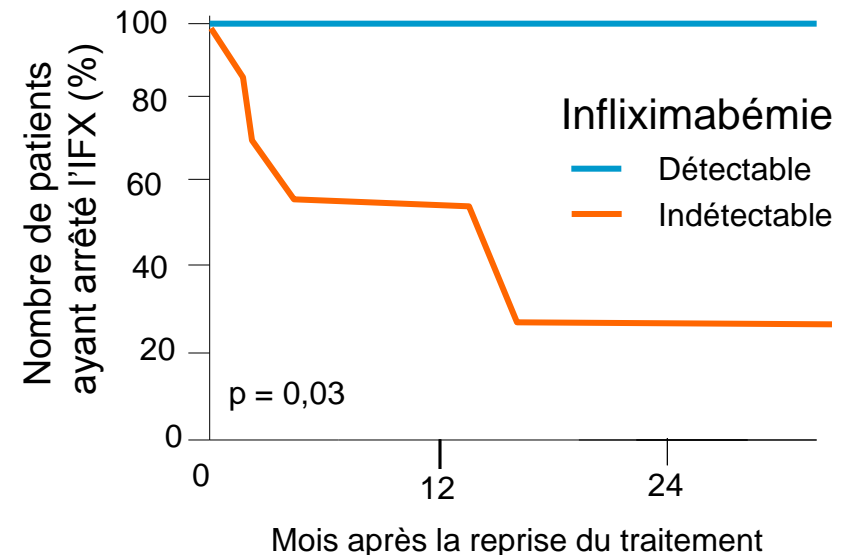
- **100 % de succès dans groupe ré-induit par S0, S2 et S6 contre 77 % de succès dans le groupe « sans induction » ($p = 0,052$)**
- **un traitement concomitant par immunosuppresseurs était associé à un meilleur taux de succès ($p = 0,041$)**
- Tolérance
 - 5 patients sur 39 (12,8 %) ont fait une réaction à la perfusion
 - les réactions à la perfusion étaient plus fréquentes en cas de taux d'anticorps anti-infliximab élevés et d'infliximabémie indétectable

Infliximabémie et anticorps anti-infliximab lors de la reprise de l'infliximab

Infliximabémie après reprise du traitement



Arrêt de l'infliximab (IFX) après reprise du traitement



Anticorps anti-infliximab, perte de réponse et réactions à la perfusion

- **Méthode**

- 38 patients avec MICI (25 MC, 13 RCH), traités par IFX et chez qui le dosage des anticorps anti-infliximab (AAI) était disponible
- étude rétrospective, (de 2008 à 2010)

- **Résultats**

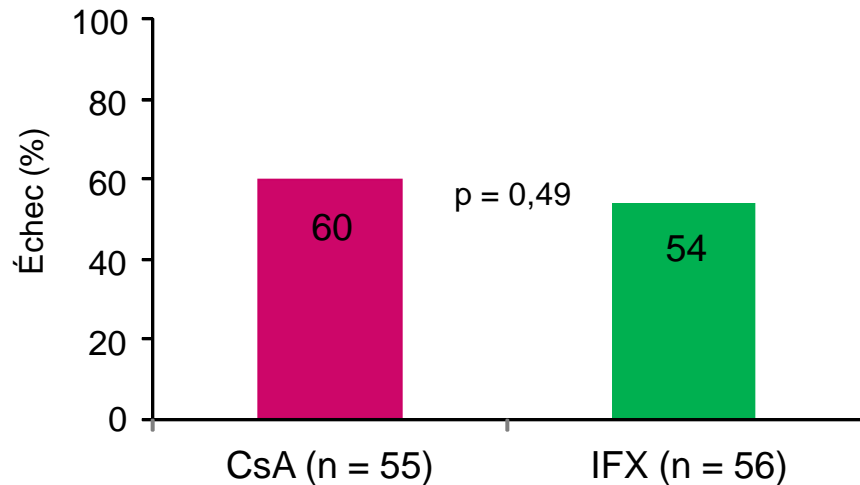
- 29 patients sur 38 avaient des AAI positifs
- 2 patients sur les 7 (29 %) qui ont présenté une réaction à la perfusion avaient des AAI positifs
- seuls 2 patients sur les 26 (8 %) qui ont présenté une perte de réponse avaient des AAI positifs
- Le lien entre AAI et perte de réponse ou intolérance n'est pas clair

CYSIF : CsA versus IFX en cas de RCH sévère corticorésistante (GETAID)

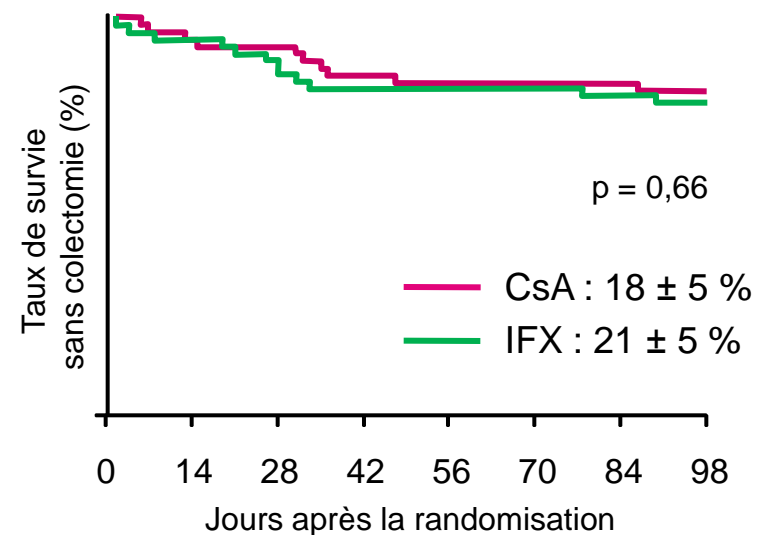
- **Rationnel** : premier essai comparant les deux traitements de seconde ligne des poussées sévères corticorésistantes de rectocolite hémorragique (RCH)
- **Objectif** : comparer l'efficacité de la CsA intraveineuse + azathioprine (AZA) versus IFX + AZA
- **Méthode**
 - essai randomisé (durée 98 jours)
 - critère principal de jugement : échec du traitement défini par
 - une absence de réponse clinique à J7
 - une rechute, colectomie ou effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement entre J7 et J98
 - une absence de rémission sans corticoïdes à J98

CYSIF : CsA versus IFX en cas de RCH sévère corticorésistante (GETAID)

**Objectif principal :
taux d'échec du traitement**



**Objectif secondaire :
le taux de survie sans colectomie**

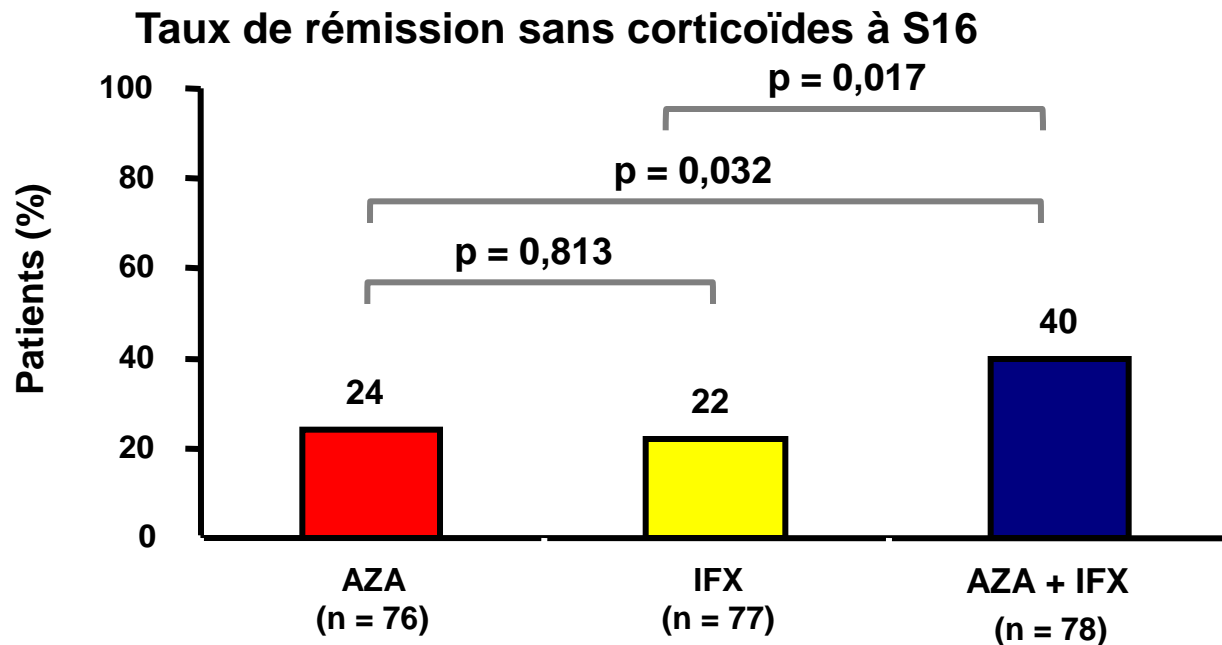


**Différence entre les taux d'échec des deux molécules :
6,4 % (IC₉₅ : -12,0-24,8)**

SUCCESS : IFX, azathioprine (AZA) ou IFX + AZA dans la RCH modérée à sévère

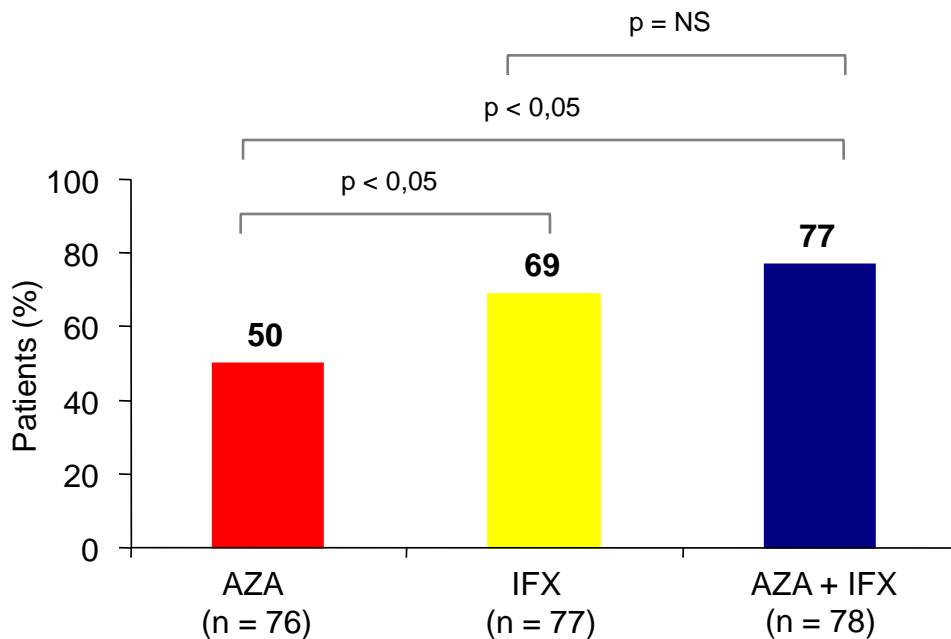
- **Méthode**

- essai multicentrique, contrôlé, en double aveugle
- rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère, naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF
- randomisation en trois bras : azathioprine (AZA), infliximab (IFX), AZA + IFX

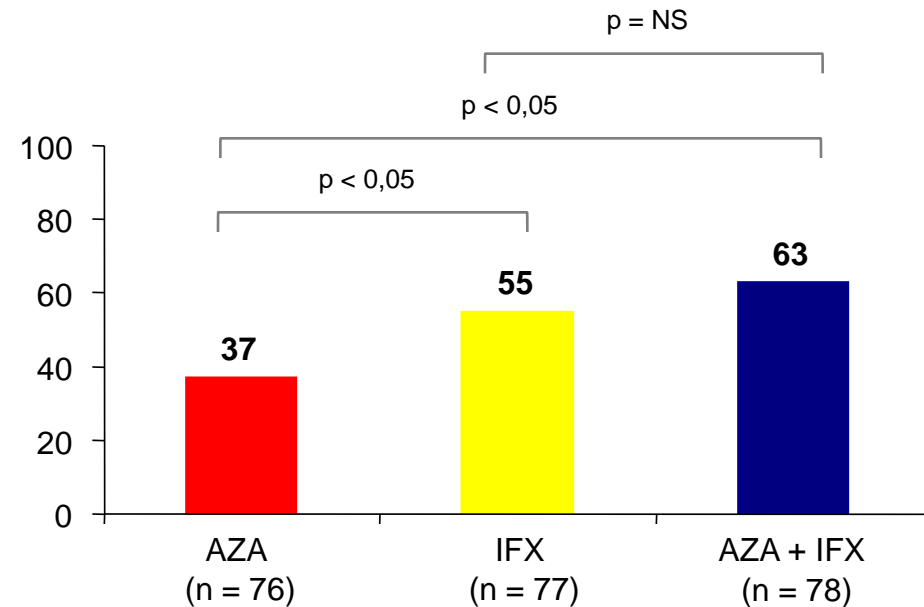


SUCCESS : IFX, azathioprine (AZA) ou IFX + AZA dans la RCH modérée à sévère

Taux de réponse clinique à S16



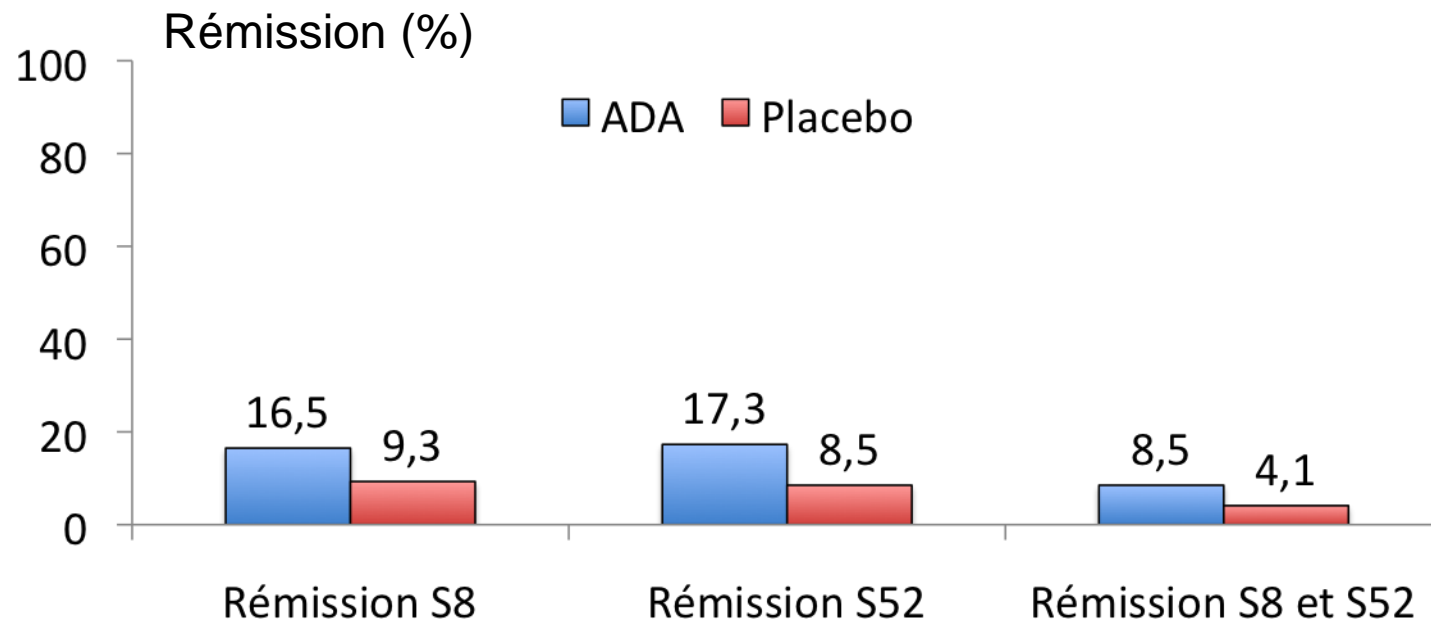
Taux de cicatrisation muqueuse à S16



Adalimumab *versus* placebo au cours de la RCH modérée à sévère

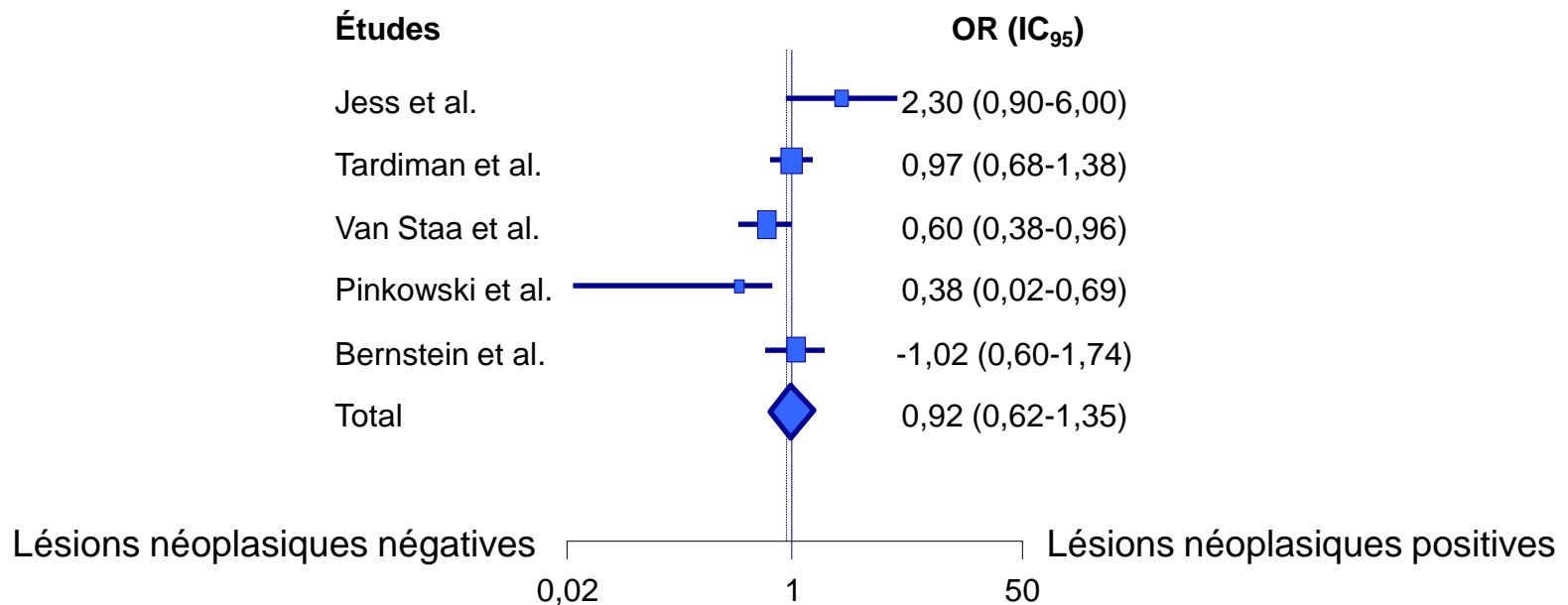
- **Méthode**

- essai multicentrique, contrôlé, randomisé contre placebo, en double aveugle
- 494 rectocolites hémorragiques modérées à sévères
- adalimumab (ADA) : 160/80 mg en induction puis 40 mg/2 sem.



5-ASA et cancer colorectal au cours des MICI

- **Étude** : méta-analyse de 5 études de population ayant évalué le risque relatif de lésions néoplasiques sous 5-ASA au cours des MICI

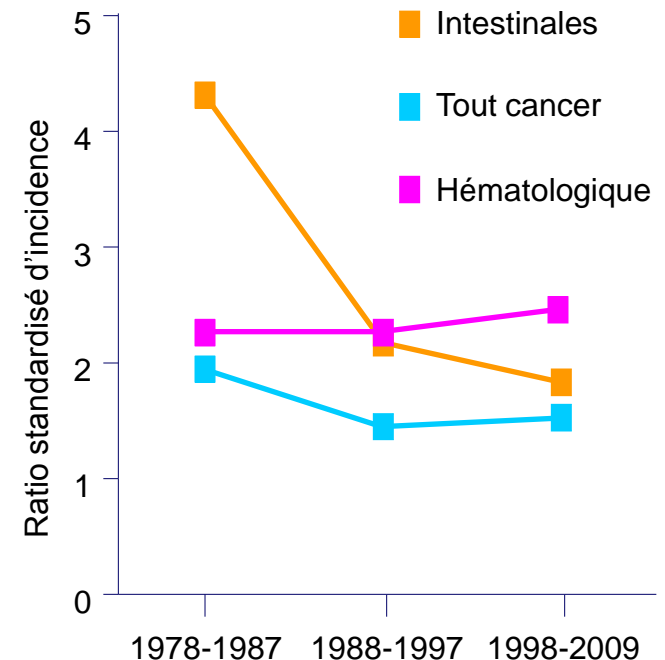


➔ **Conclusion** : Le 5-ASA ne réduit pas le risque de CCR au cours des MICI

Augmentation du risque de cancer au cours des MICI

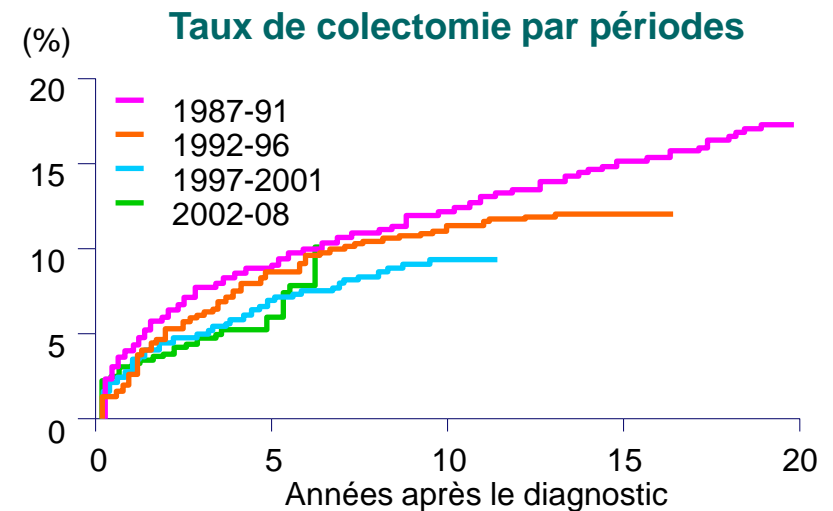
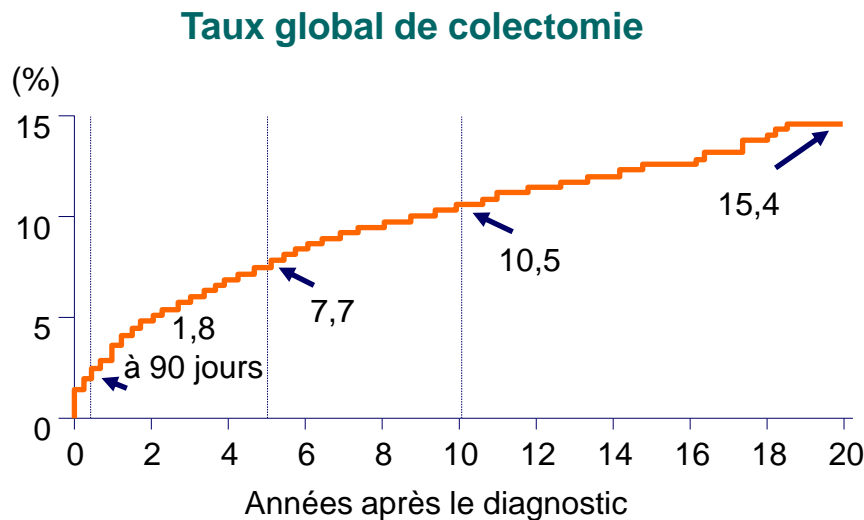
- **Objectif** : déterminer la prévalence des cancers de tous types
- **Méthode** : étude danoise de population à partir des registres nationaux

Cancer	MICI	OR
Rectum-côlon	RCH - MC	1,5 - 1,7
Foie	RCH	1,7
Tractus biliaire	RCH - MC	2,7 - 4,2
Prostate	RCH - MC	1,2 - 1,3
Lymphome non-hodgkinien	RCH - MC	1,3 - 1,3
Intestin grêle	MC	14,7
Canal anal	MC	3,1
Poumon	MC	1,5
Mélanome	MC	1,5
Leucémie myéloïde	MC	3,5



Taux actualisé de chirurgie au cours de la RCH

- **Méthode** : étude en population (Manitoba) depuis 1984 (suivi maximal de 25 ans)

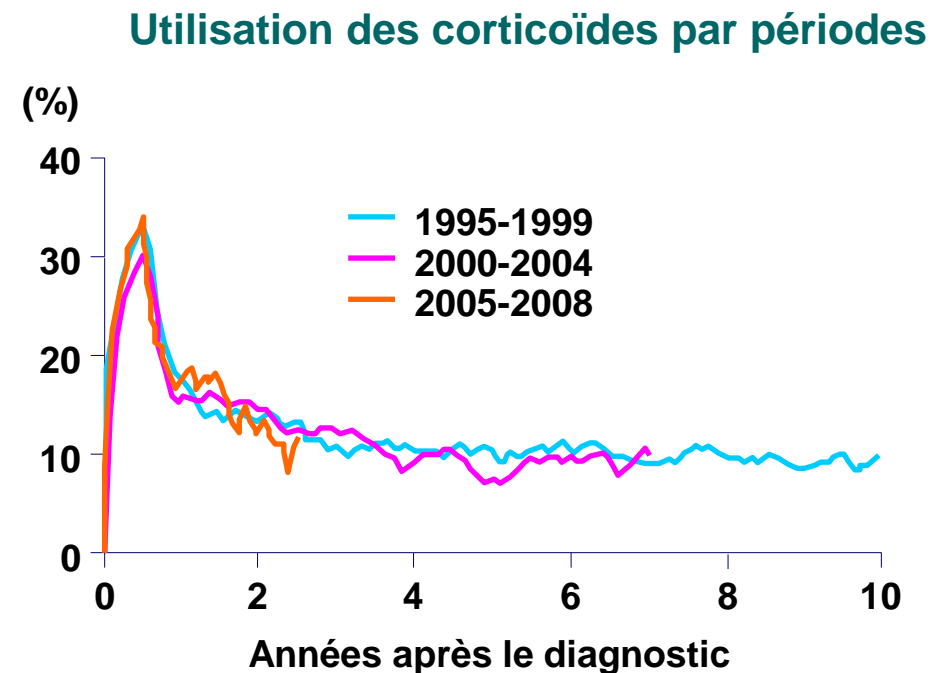
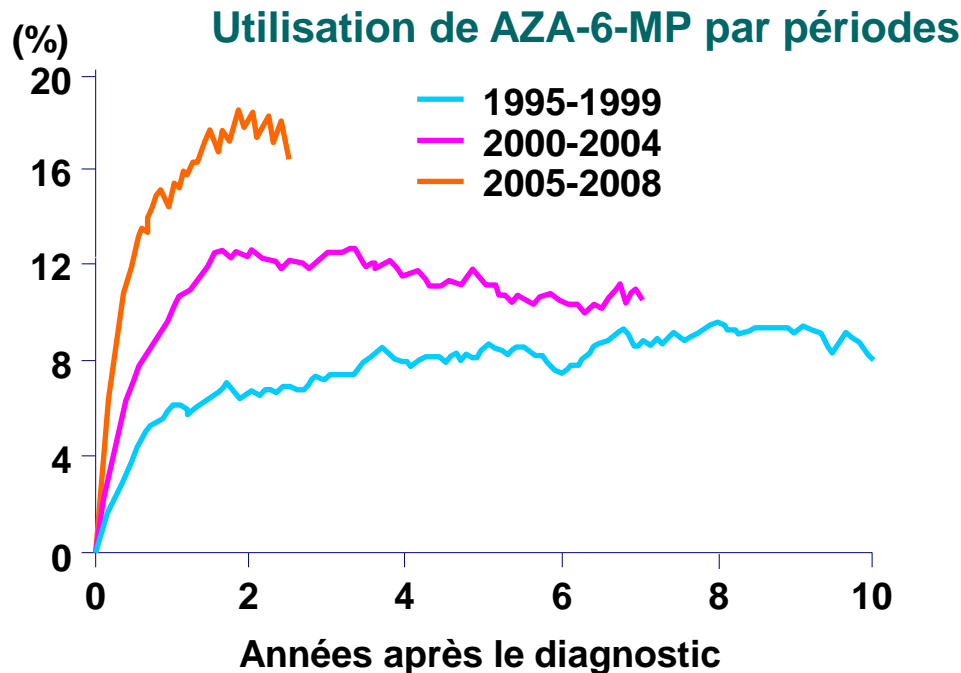


- facteurs de risque de colectomie
 - sexe masculin : $HR = 1,34$, $p < 0,0064$
 - âge > 65 ans : $HR = 0,63$, $p < 0,0001$
 - hospitalisation au diagnostic : $HR = 2,01$, $p < 0,0001$

Quelle est la proportion de patients atteints de MICI traités par immunosuppresseurs ?

- **Méthode**

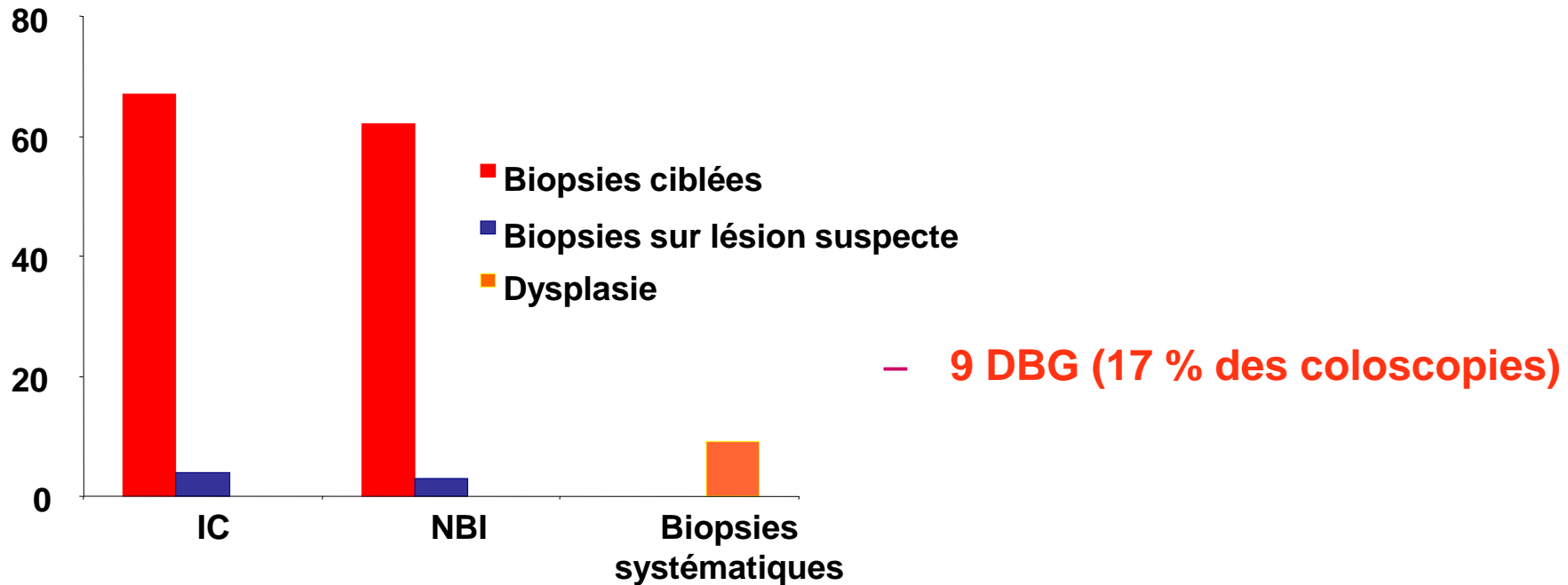
- étude en population (Manitoba) depuis 1984 (suivi maximal de 25 ans)



Chromoendoscopie et recherche de la dysplasie dans les MICI

- **Objectif** : chez des patients avec MICI en rémission, comparer :
 - coloscopie avec coloration à l'indigo carmin (IC)
 - coloscopie NBI avec magnification
 - coloscopie en lumière blanche (WL) et biopsies systématiques
- **Résultats**
 - 25 RCH / 28 MC
 - durée de la maladie : 16,9 ans
 - 83 % de pancolite

Chromoendoscopie et recherche de la dysplasie dans les MICI



	WL	NBI	IC	p
Lésions planes (LP)	11	62	67 (+ 5)	> 0,05
LP suspectes (LPS)	-	3 (4,8 %)	4 (5,97 %)	> 0,05
Dysplasie sur LPS	0	0	0	> 0,05

Conclusions

- Peu de nouvelles biothérapies
- Adalimumab efficace dans la RCH
- Passage foetoplacentaire confirmé
- Augmentation très nette du risque de cancer de l'intestin grêle
- L'effet protecteur des 5-ASA est moins net qu'espéré