

Nouveaux traitements des MICI

Mathurin FUMERY

Service d'hépatogastroentérologie

Registre EPIMAD - CHU Amiens Picardie

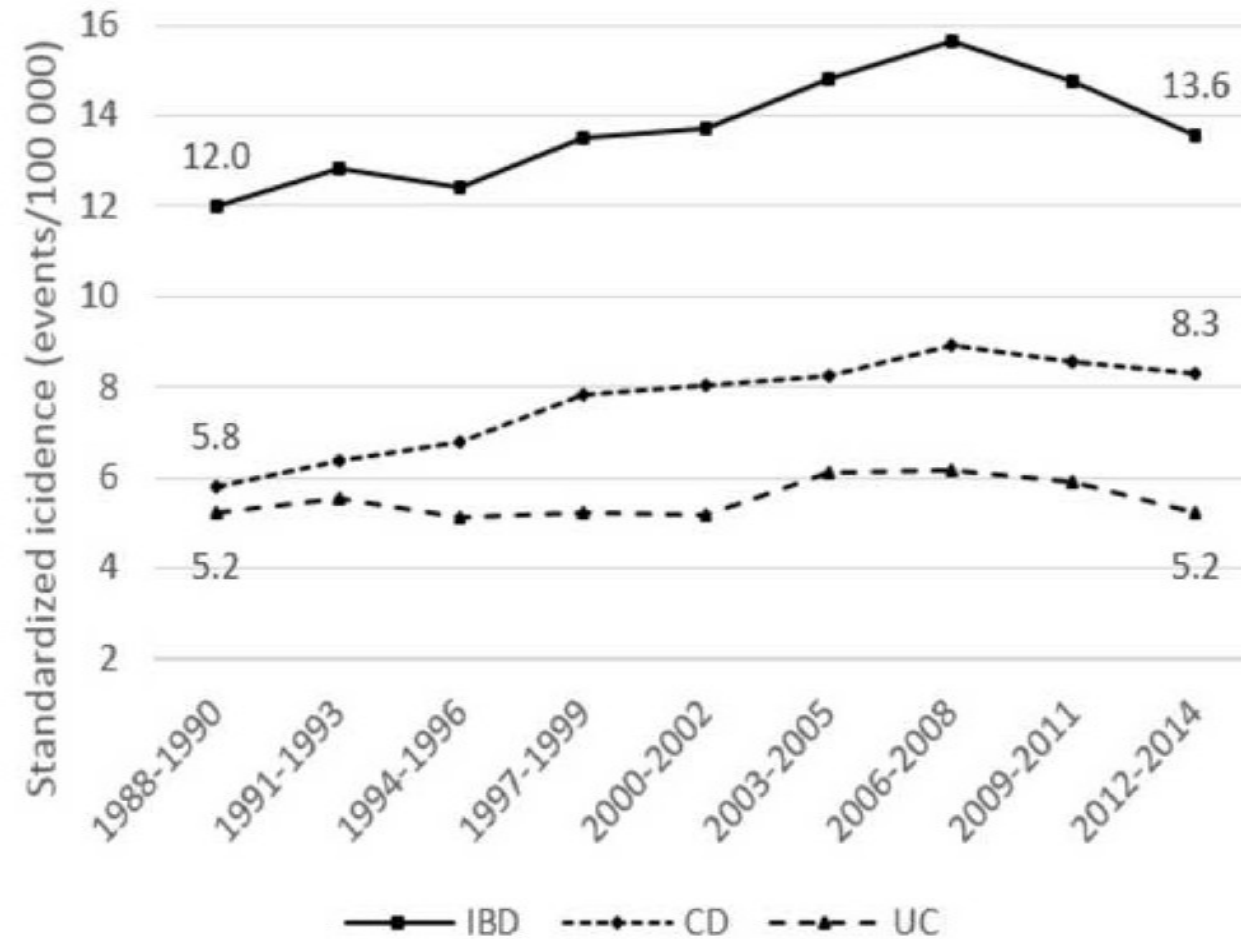
PeriTox, UMR-I 01, Amiens



Liens d'intérêts

- Abbvie, Ferring, Tillots, MSD, Takeda, Janssen, Biogen, Amgen, Pfizer, Boehringer, Celltrion, Celgene, Gilead, Galapagos, Biogen, Fresenius, CTMA, Sandoz

Incidence des MICI dans le nord de la France



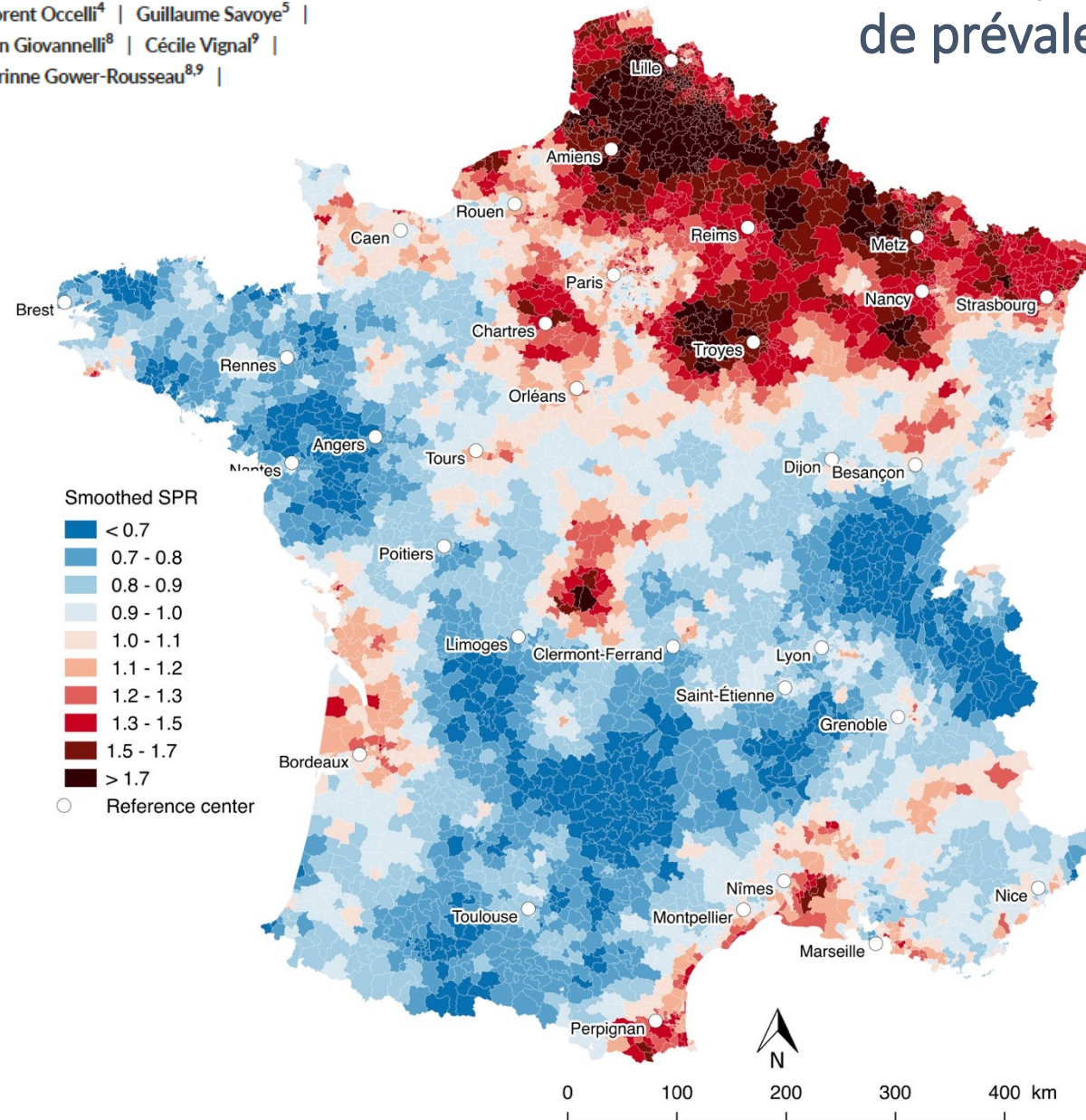
Silvia Ghione, MD¹, Hélène Sarter, MS^{2,3}, Mathurin Fumery, MD⁴, Laura Armengol-Debeir, MD⁵, Guillaume Savoye, MD, PhD⁵, Delphine Ley, MD, PhD^{1,3}, Claire Spyckerelle, MD⁶, Benjamin Pariente, MD, PhD^{3,7}, Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD⁸, Dominique Turck, MD, PhD^{1,3}, Corinne Gower-Rousseau, MD, PhD^{2,3} and the Epimad Group⁹

Dominique Turck, MD, PhD^{1,3}, Corinne Gower-Rousseau, MD, PhD^{2,3} and the Epimad Group⁹

Fine-scale geographical distribution and ecological risk factors
for Crohn's disease in France (2007-2014)

Michaël Genin^{1,2} | Mathurin Fumery³ | Florent Occelli⁴ | Guillaume Savoye⁵ |
Benjamin Pariente⁶ | Luc Dauchet⁷ | Jonathan Giovannelli⁸ | Cécile Vignal⁹ |
Mathilde Body-Malapel⁹ | Hélène Sarter^{8,9} | Corinne Gower-Rousseau^{8,9} |
Grégoire Ficheur^{1,2}

Distribution géographique de la MC en
France (2007-2014 : Ratio Standardisé
de prévalence (age et sexe)



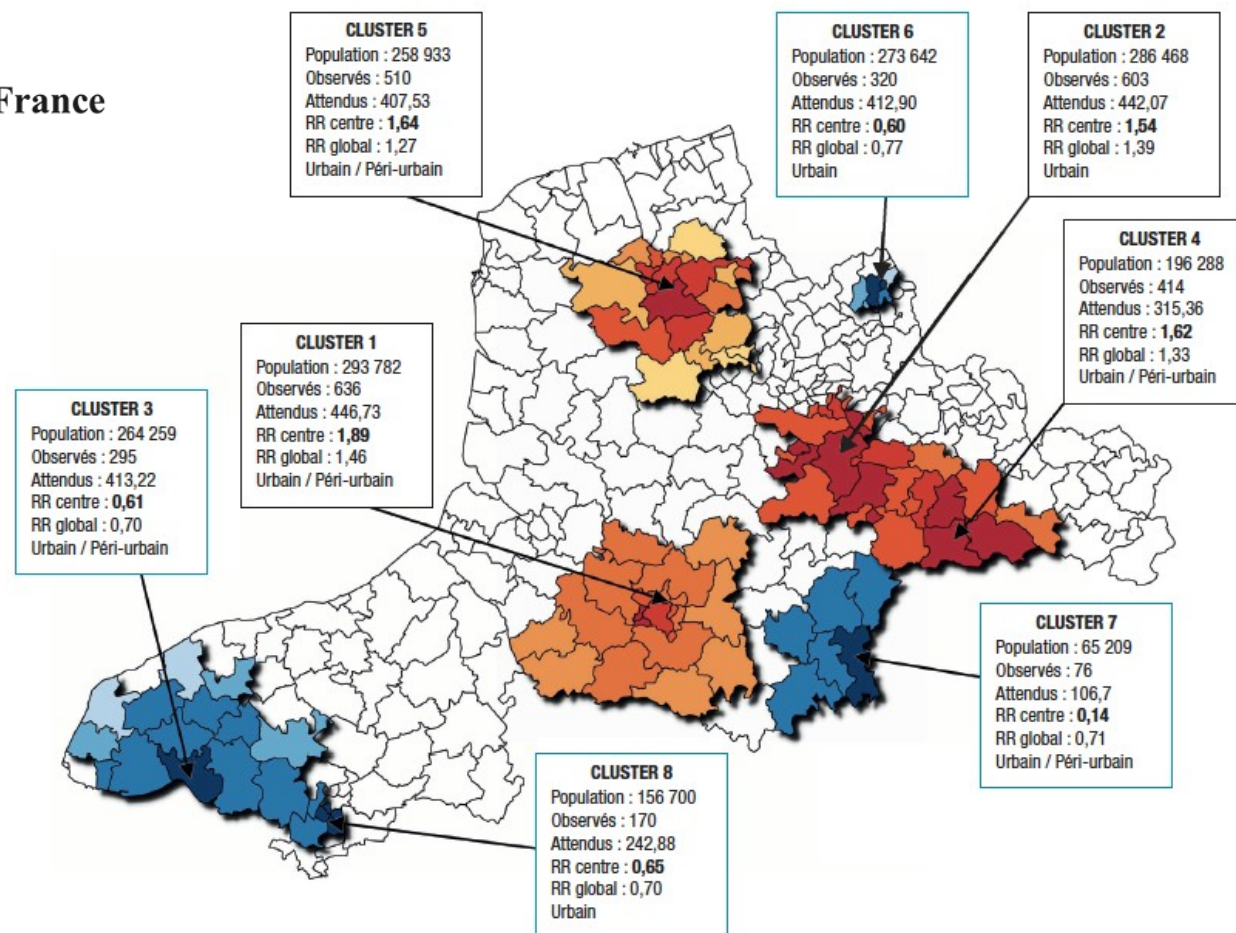
Epidemic areas of CD in Epimad Registry (1990-2014)

J Public Health
DOI 10.1007/s10389-013-0580-9

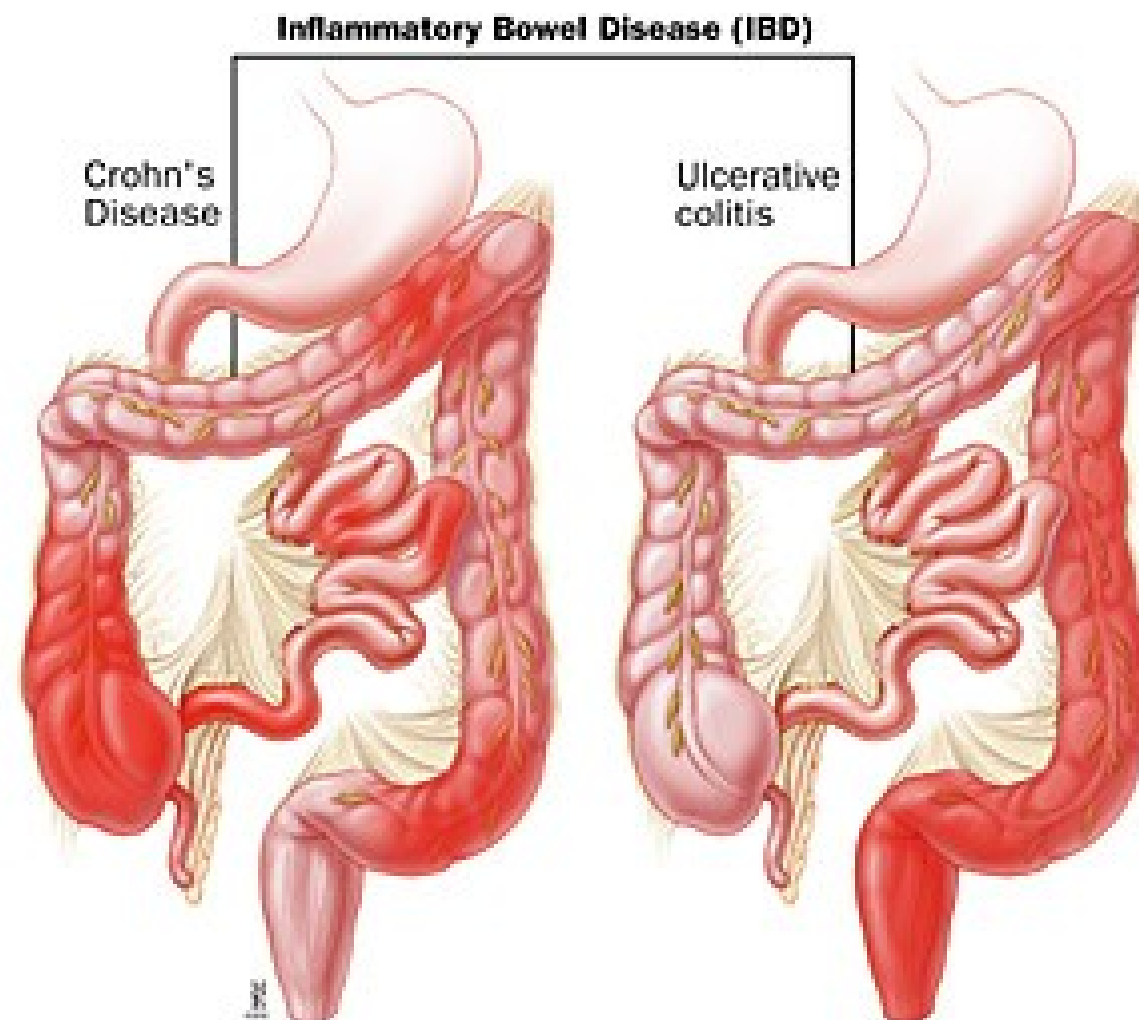
ORIGINAL ARTICLE

Space-time clusters of Crohn's disease in northern France

Michael Genin • Alain Duhamel • Cristian Preda • Mathurin Fumery •
Guillaume Savoye • Laurent Peyrin-Biroulet • Julia Salleron •
Eric Lerebours • Francis Vasseur • Antoine Cortot •
Jean-Frédéric Colombel • Corinne Gower-Rousseau



Maladie de Crohn et RCH

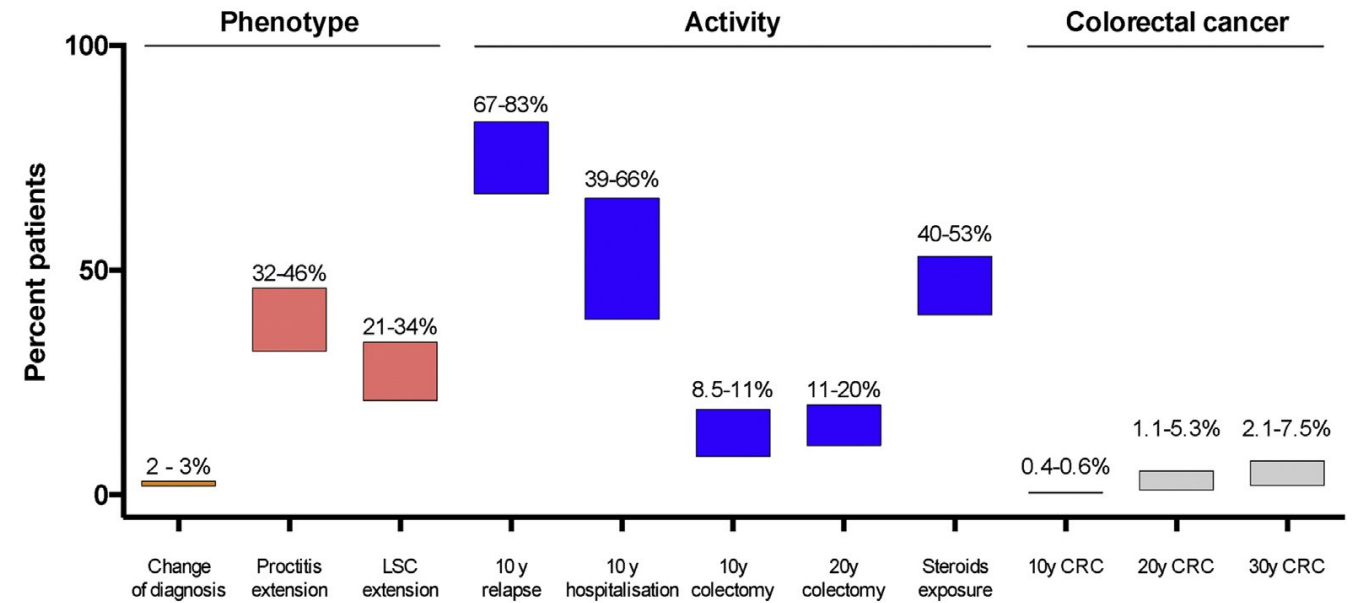
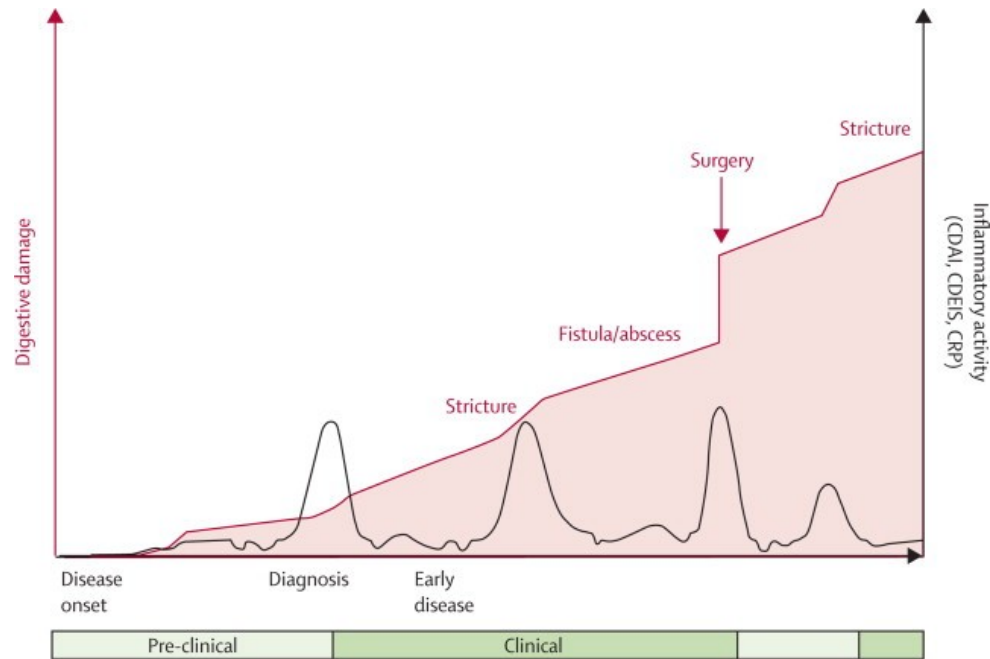


Présentation clinique

| CROHN | | RCH |
|--------------|---------------------------------|------------|
| 87% | Diarrhée | 78% |
| 85% | Douleurs abdominales | 72% |
| 65% | Amaigrissement/AEG | 59% |
| 25% | Fissures, abcès fistules anales | / |
| 18% | Syndrome occlusif | / |
| 10% | Rectorragies | 74% |
| 3% | Syndrome rectal/proctalgies | 50% |

Présentation biologique: anémie inflammatoire ou carencielle, syndrome inflammatoire

Présentation clinique



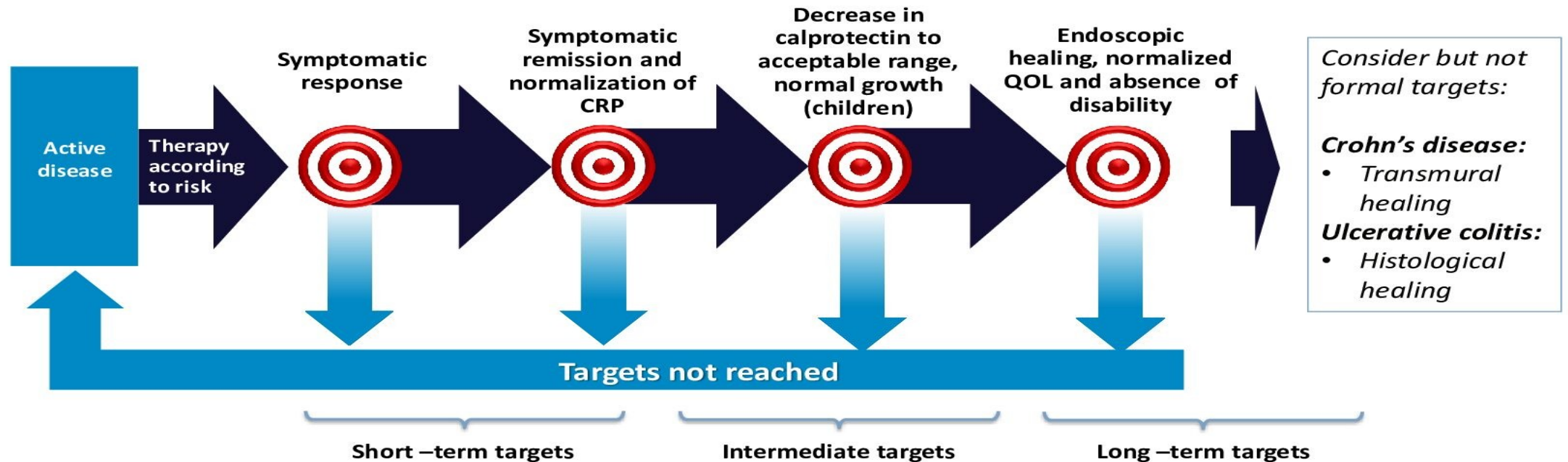
Evolution par poussée

Sandborn et al. Lancet 2012

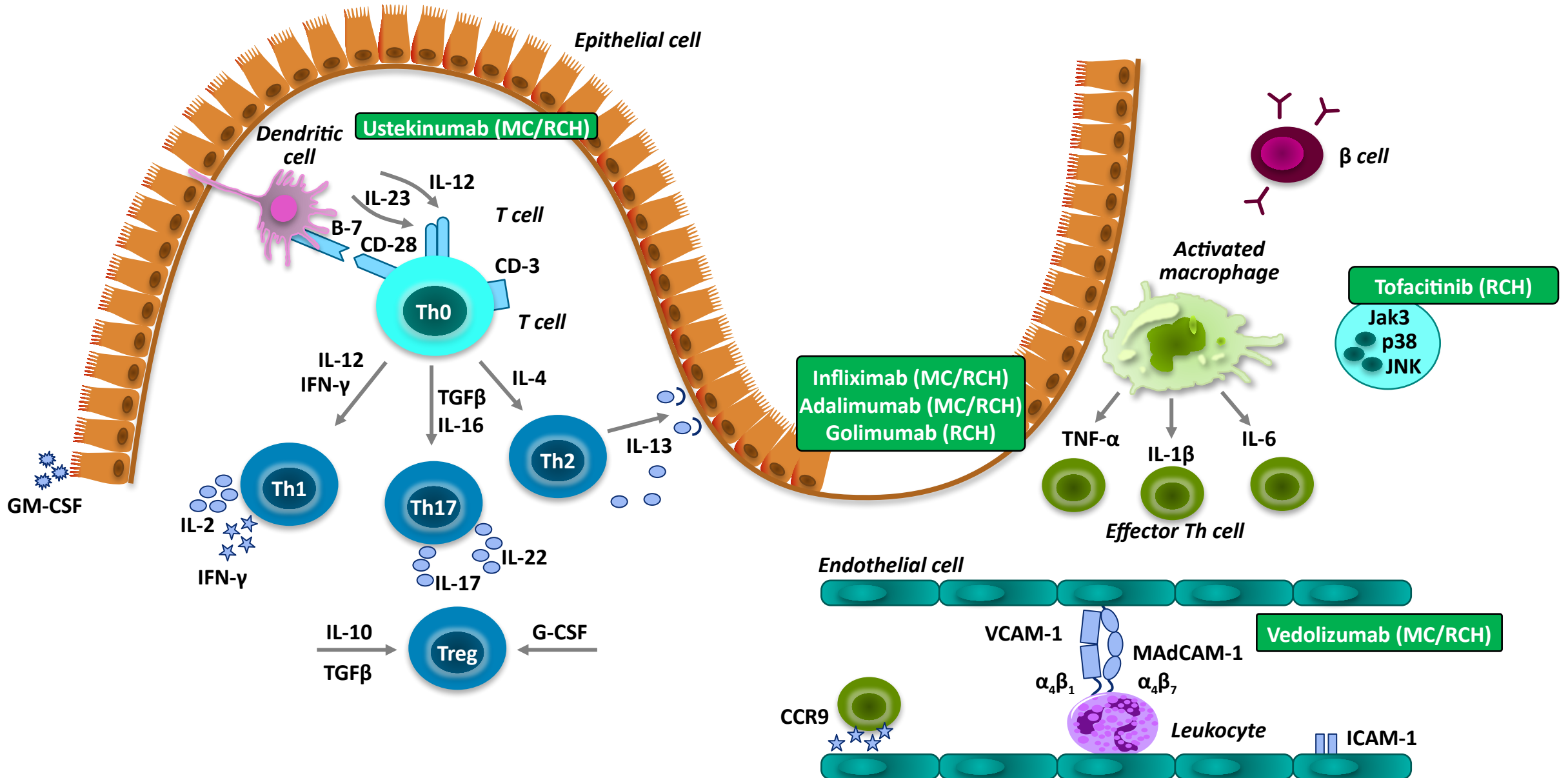
Fumery et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017

Quels sont les objectifs thérapeutiques de traitement ?

Figure 2: Treatment targets in both Crohn's disease and ulcerative colitis



Traitements des MICI en 2022 : biothérapies et petites molécules



Molécules disponibles = 1ere ligne

Crohn

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab)

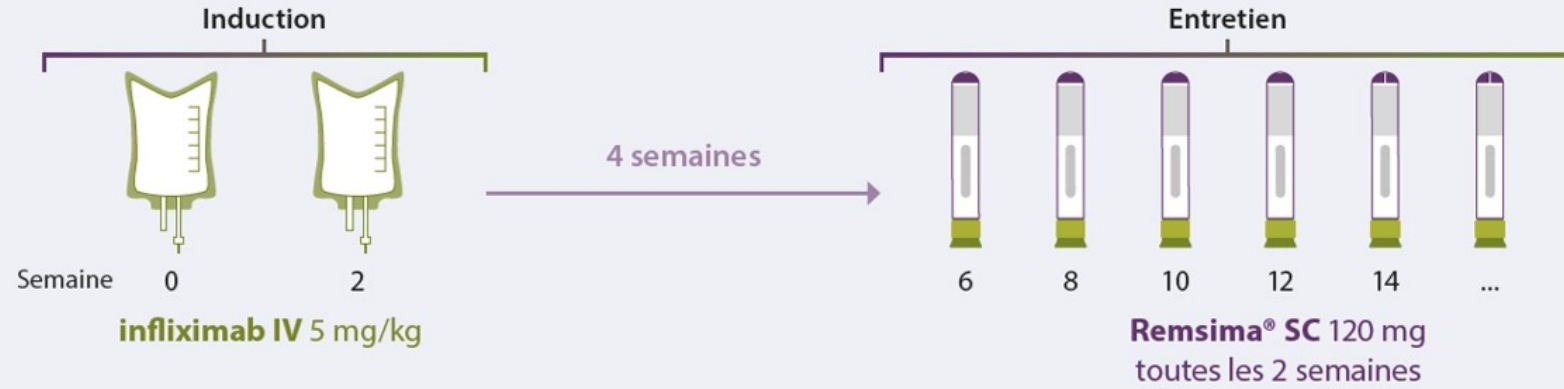
Mécanisme peu sélectif, avec inhibition du système immunitaire dans son ensemble

RCH

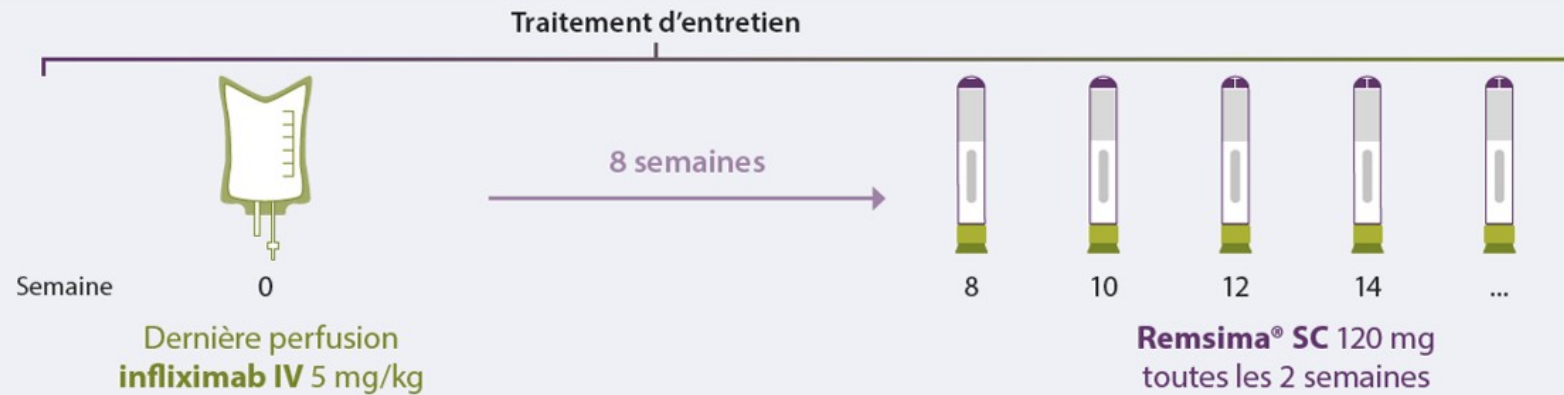
1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab, golimumab)

120 mg Toutes les 2 semaines

Patients naïfs de traitement par infliximab

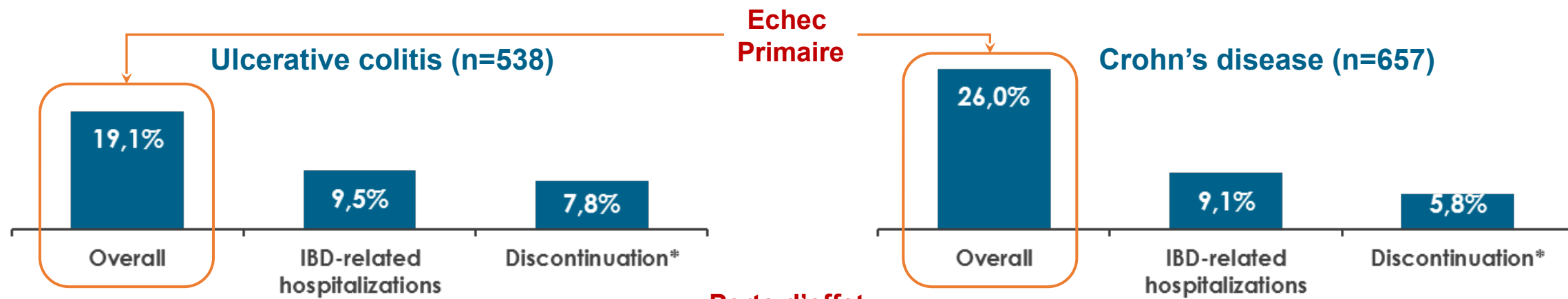


Patients sous traitement d'entretien par infliximab IV

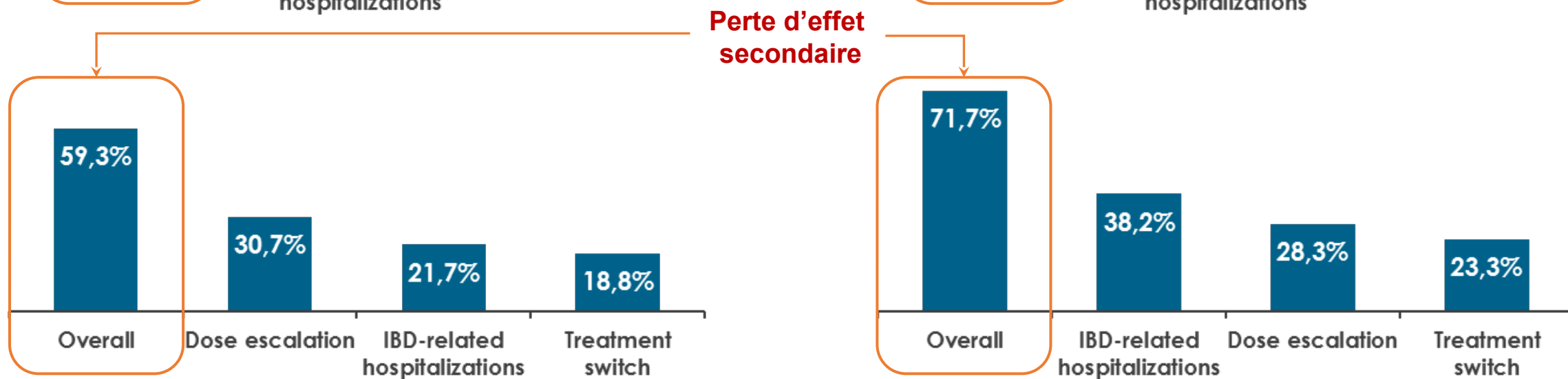


Echec primaire et perte de réponse secondaire aux Anti-TNF dans la maladie de Crohn et la RCH

Primary non-response



Secondary loss of response



Overall, 70.8% (846 out of 1195) of patients with IBD had either a primary non-response or secondary loss of response to anti-TNF therapy over a mean follow-up period of 32 months

Molécules disponibles = 2eme ligne

Crohn

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab)

Mécanisme peu sélectif, avec inhibition du système immunitaire dans son ensemble

Anti-intégrine (vedolizumab)

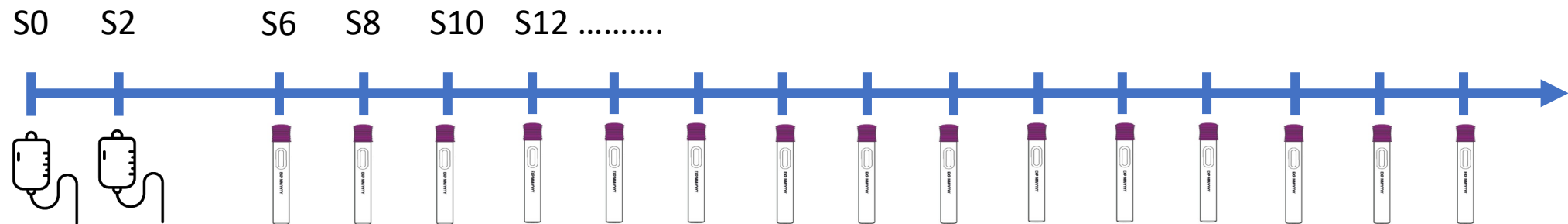
Mécanisme très sélectif, bloquant uniquement le recrutement des cellules immunes vers le tube digestif

RCH

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab, golimumab)

Anti-intégrine (vedolizumab)

Initiation SC



Switch IV vers SC



RISQUE D'INFECTION GRAVE SOUS VEDOLIZUMAB (vs anti-TNF)

| | Cohorte globale | Naïf au TNF-antagoniste | Exposé au TNF-antagoniste |
|----------------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------|
| Non pondéré | 0.887 (0.581-1.352) | 1.526 (0.579-3.594) | 0.809 (0.484-1.376) |
| IPW ATE | 1.183 (0.786-1.795) | 1.856 (0.681-4.507) | 1.111 (0.657-1.944) |
| Correspondance complète | 0.970 (0.638-1.474) | 2.130 (0.587-9.232) | 1.484 (0.905-2.466) |

Molécules disponibles = 2eme ligne

Crohn

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab)

Mécanisme peu sélectif, avec inhibition du système immunitaire dans son ensemble

Anti-intégrine (vedolizumab)

Mécanisme très sélectif, bloquant uniquement le recrutement des cellules immunes vers le tube digestif

RCH

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab, golimumab)

Anti-intégrine (vedolizumab)

Tofacitinib

Mécanisme peu sélectif, avec inhibition large du système immunitaire

ORAL surveillance – tolérance du tofacitinib

Etude oral surveillance

Essai randomisé contrôlé de non infériorité incluant des patients atteints de PR > 50 ans avec un moins 1 facteur de risqué CV (n=4324)



Table 2. Adverse Events (Safety Analysis Population, 28-Day On-Treatment Time).*

| | Tofacitinib, 5 mg Twice Daily | Tofacitinib, 10 mg Twice Daily | TNF Inhibitor |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|

Table 2. Adverse Events (Safety Analysis Population, 28-Day On-Treatment Time).*

| Event | Tofacitinib, 5 mg Twice Daily (N = 1455) | Tofacitinib, 10 mg Twice Daily (N = 1456)† | TNF Inhibitor (N = 1451) |
|--|--|--|-----------------------------|
| Adjudicated pulmonary embolism — no. (%) | 9 (0.6) | 24 (1.6) | 3 (0.2) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 2.93 (0.79–10.83) | 8.26 (2.49–27.43) | Referent |
| Adjudicated DVT — no. (%) | 11 (0.8) | 15 (1.0) | 7 (0.5) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 1.54 (0.60–3.97) | 2.21 (0.90–5.43) | Referent |
| Adjudicated VTE — no. (%) | 17 (1.2) | 34 (2.3) | 10 (0.7) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 1.66 (0.76–3.63) | 3.52 (1.74–7.12) | Referent |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|----------|
| Adjudicated pulmonary embolism — no. (%) | 9 (0.6) | 24 (1.6) | 3 (0.2) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 2.93 (0.79–10.83) | 8.26 (2.49–27.43) | Referent |
| Adjudicated DVT — no. (%) | 11 (0.8) | 15 (1.0) | 7 (0.5) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 1.54 (0.60–3.97) | 2.21 (0.90–5.43) | Referent |
| Adjudicated VTE — no. (%) | 17 (1.2) | 34 (2.3) | 10 (0.7) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 1.66 (0.76–3.63) | 3.52 (1.74–7.12) | Referent |
| Adjudicated death from any cause — no. (%) | 26 (1.8) | 39 (2.7) | 17 (1.2) |
| Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI) | 1.49 (0.81–2.74) | 2.37 (1.34–4.18) | Referent |



EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders

On 23 January 2023, EMA's human medicines committee ([CHMP](#)) endorsed the measures recommended by the [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#) to minimise the risk of serious side effects with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several chronic inflammatory disorders. These side effects include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections..

These medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

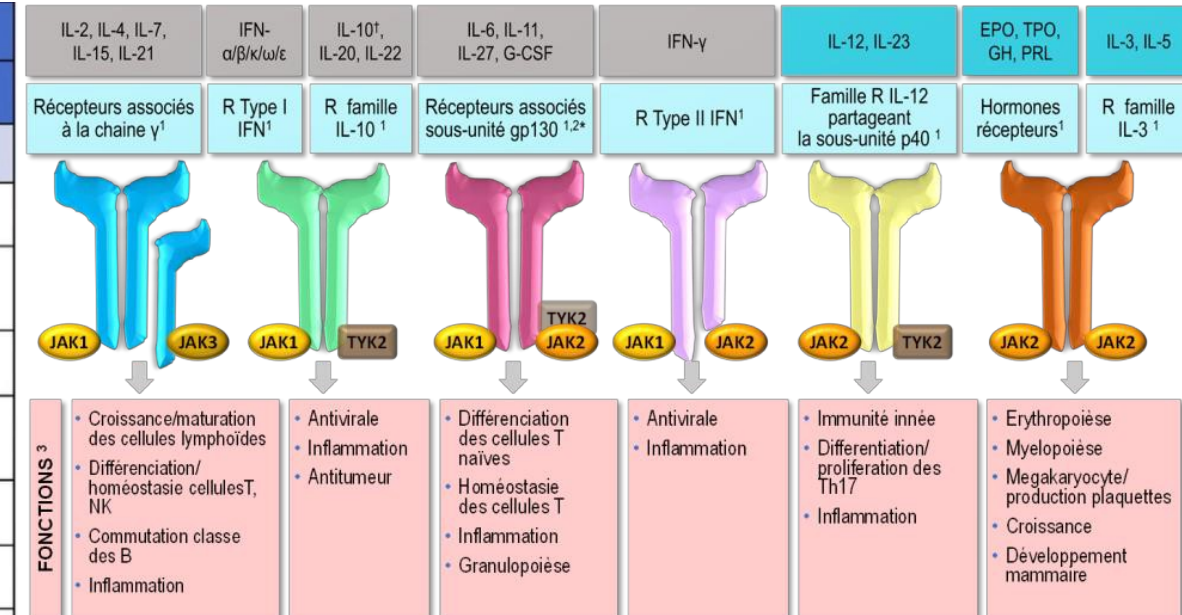
JAK inhibitors should be used with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in patient groups who are at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems, where possible.

The recommendations follow a review of available data, including the final results from a [clinical trial](#)¹ of the JAK inhibitor Xeljanz (tofacitinib) and preliminary findings from an observational study involving Olumiant. The review also included advice from an expert group of rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists and patient representatives.

The review confirmed Xeljanz increases the risk of major cardiovascular problems, cancer, VTE, serious infections and death due to any cause when compared with medicines belonging to the class of TNF-alpha inhibitors. EMA has now concluded that these safety findings apply to all approved uses of JAK inhibitors in chronic inflammatory disorders (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis and alopecia areata).

Nouveaux JAKi : sélectivité

| JAK-associated receptors | | Ligand | Non/pan-selective | | | Selective | | | |
|---------------------------|------------------|---|-------------------|-------------|---------|------------|--------------|-------------|-------------|
| | | | Tofacitinib | Peficitinib | TD-1473 | JAK1 | | JAK1+TYK2 | JAK3 |
| | | | | | | Filgotinib | Upadacitinib | PF-06700841 | PF-06651600 |
| Type I cytokine receptor | JAK1, JAK2, TYK2 | IL6, IL11, IL13, LIF, OSM | + | + | + | + | + | + | - |
| | JAK1, JAK3 | IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21 | + | + | + | + | + | + | + |
| | JAK2, TYK2 | IL12, IL23 | + | + | + | - | - | + | - |
| | JAK2 | IL3, IL5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptin | + | + | + | - | - | - | - |
| Type II cytokine receptor | JAK1, JAK2, TYK2 | IL10, IL19, IL20, IL22 | + | + | + | + | + | + | - |
| | JAK1, JAK2 | IFN γ | + | + | + | + | + | + | - |
| | JAK1, TYK2 | IFN α and IFN β | + | + | + | + | + | + | - |



*Type II cytokine receptors such as those for IL-10, IL-19, IL-20, and IL-22 as well as gp130 subunit sharing receptors for IL-6 and IL-11 mainly signal through JAK1, but also associate with JAK2 and TYK2.² - ¹IL-10/IL-22 may have pro- or anti-inflammatory activities depending on the cellular environment and/or disease state.⁴

1. O'Sullivan LA, et al. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-506; 2. Ghoreschi K, et al. *Immunol Rev.* 2009;228:273-287; 3. Vijayakrishnan L, et al. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:25-34; 4. Sanjabl S, et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(4):447-453.

Sélectivité ne veut pas dire spécificité

- Intérêt : les dimères JAK/STAT ont des effets biologiques différents
- Efficacité égale ou différente ? → absence d'étude comparée face/face
- Tolérance meilleure ? → absence d'étude comparée face/face
- Profil de efficacité/tolérance : classe JAKi ou molécule ?

Filgotinib dans la RCH



★★★★★ (aucun avis, cliquez pour noter)

[#Médicaments](#) [#Prise en charge](#)

Par [David Paitraud](#) - date de publication : 06 décembre 2022 -  Lecture : 5 minutes

JYSELECA : prise en charge étendue aux femmes souffrant de rectocolite hémorragique

Déjà remboursables dans le traitement des femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, les spécialités JYSELECA (filgotinib) sont désormais également prises en charge (remboursement et agrément aux collectivités) chez les femmes atteintes de rectocolite hémorragique.

PARTAGER 

IMPRIMER 

Côlon sigmoïde atteint de rectocolite hémorragique (illustration @UC granularity sur Wikimedia).

Les spécialités JYSELECA 100 mg et JYSELECA 200 mg comprimé pelliculé (filgotinib) bénéficient d'une extension de remboursement et d'agrément aux collectivités dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère, uniquement chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab [1, 2].

Évaluation médico-économique : avis favorable au remboursement dans la rectocolite hémorragique chez certaines femmes

Upadacitinib dans la RCH

Guide maladie chronique

Guide méthodologique

Guide usagers

Indicateur

Indicateur Statistiques

Lien utile (Bookmark)

Médecin accrédité

Média

Médicament

Newsletter

Newsletter

3. RINVOQ (upadacitinib hémihydraté) - Rectocolite hémorragique

Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 12/1/2023

Nouvelle(s) indication(s).

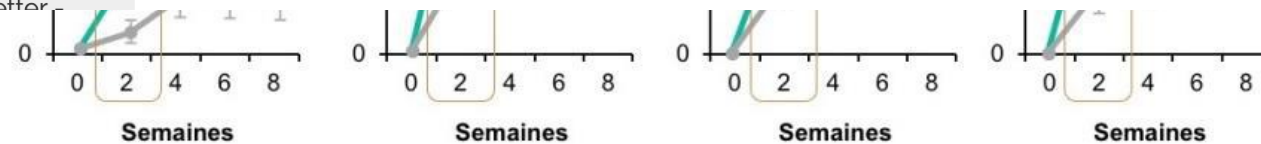
Avis favorable au remboursement de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge.

Avis du 4/1/2023

Extension d'indication



SFS : stool frequency score ; RBS : rectal bleeding score

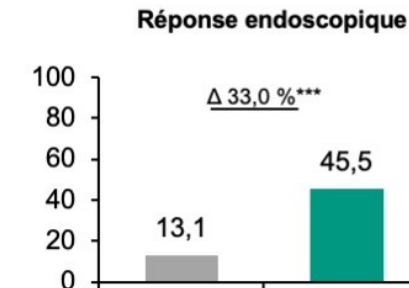
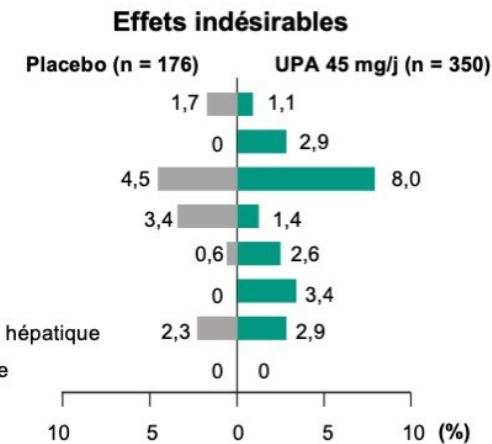
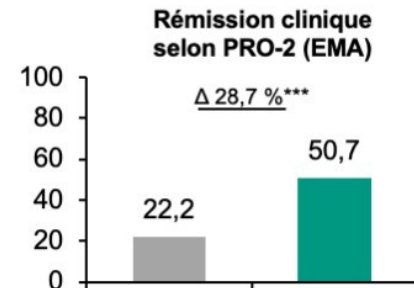
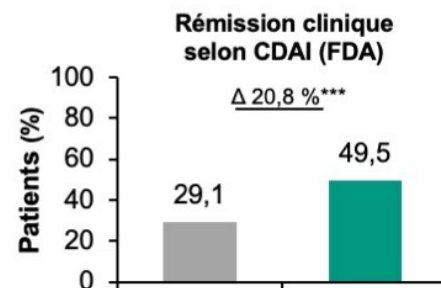


D'après les congrès JFHOD, ECCO, DDW, UEGW

Upadacitinib en traitement d'induction dans la maladie de Crohn : résultats de l'essai U-EXCEL

Ce que l'on a appris

- Méthode :
 - Essai d'induction de phase III dans la maladie de Crohn modérée à sévère
 - Randomisation (2:1) : UPA 45 mg/j (n = 328) versus placebo (n = 155) pendant 12 semaines
- Résultats à la semaine 12 :



PRO-2 : fréquence des selles < 2,8
douleurs abdominales ≤ 1

■ Placebo (n = 176) ■ UPA 45 mg/j (n = 350)

*** $p < 0,001$

Molécules disponibles = 2eme ligne

Crohn

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab)

Mécanisme peu sélectif, avec inhibition du système immunitaire dans son ensemble

Anti-intégrine (vedolizumab)

Mécanisme très sélectif, bloquant uniquement le recrutement des cellules immunes vers le tube digestif

Ustekinumab

Mécanisme plus sélectif, avec inhibition ciblée du système immunitaire

RCH

1er anti-TNF (Infliximab, adalimumab, golimumab)

Anti-intégrine (vedolizumab)

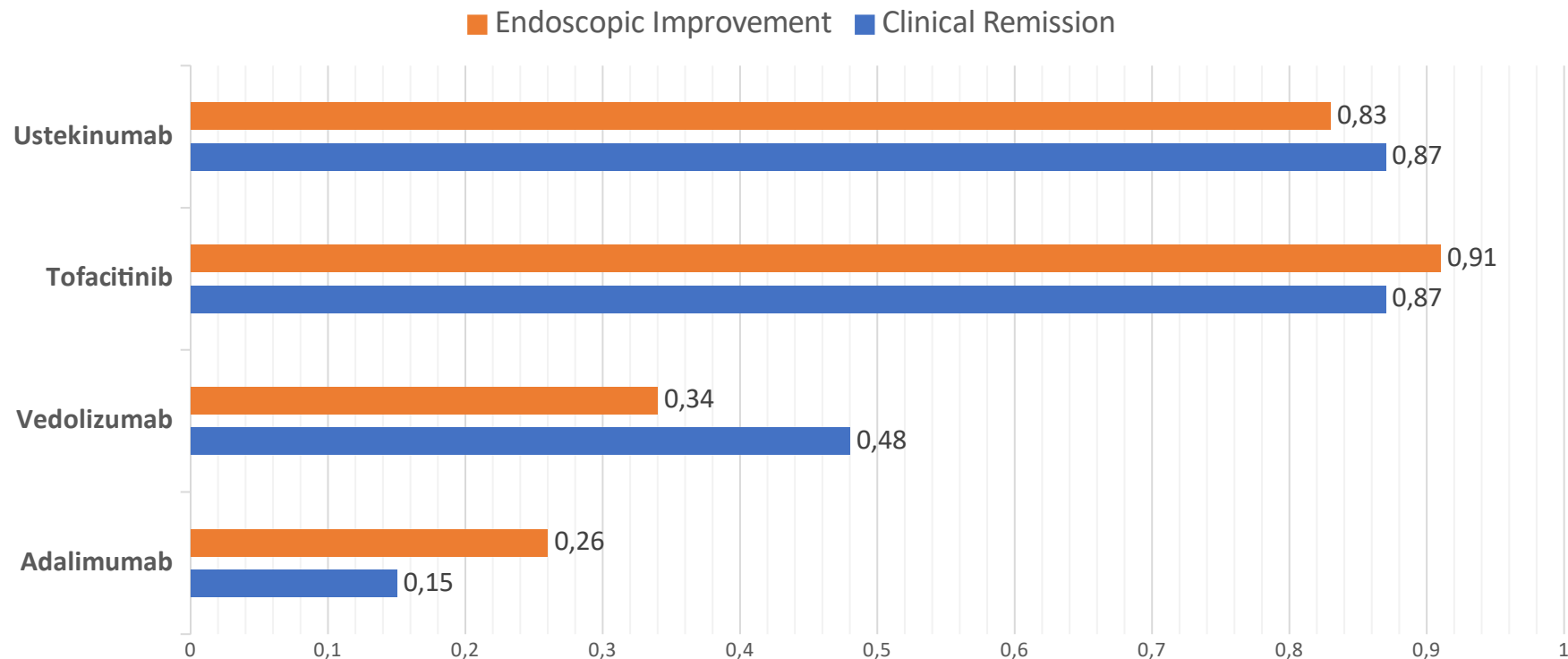
Tofacitinib

Mécanisme peu sélectif, avec inhibition large du système immunitaire

Ustekinumab

Comparative Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Biologic-naïve and Biologic-exposed Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis:
A Network Meta-Analysis

SUCRA Ranking of Induction Therapy in Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis with Prior Exposure to TNF α antagonists

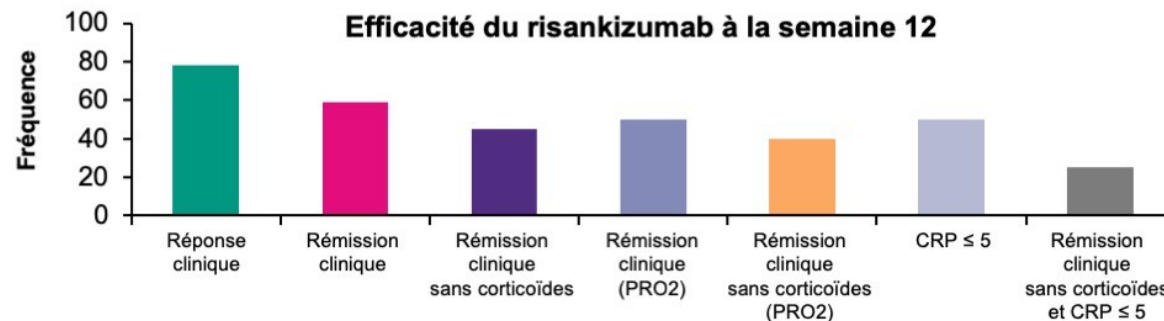


D'après les congrès JFHOD, ECCO, DDW, UEGW

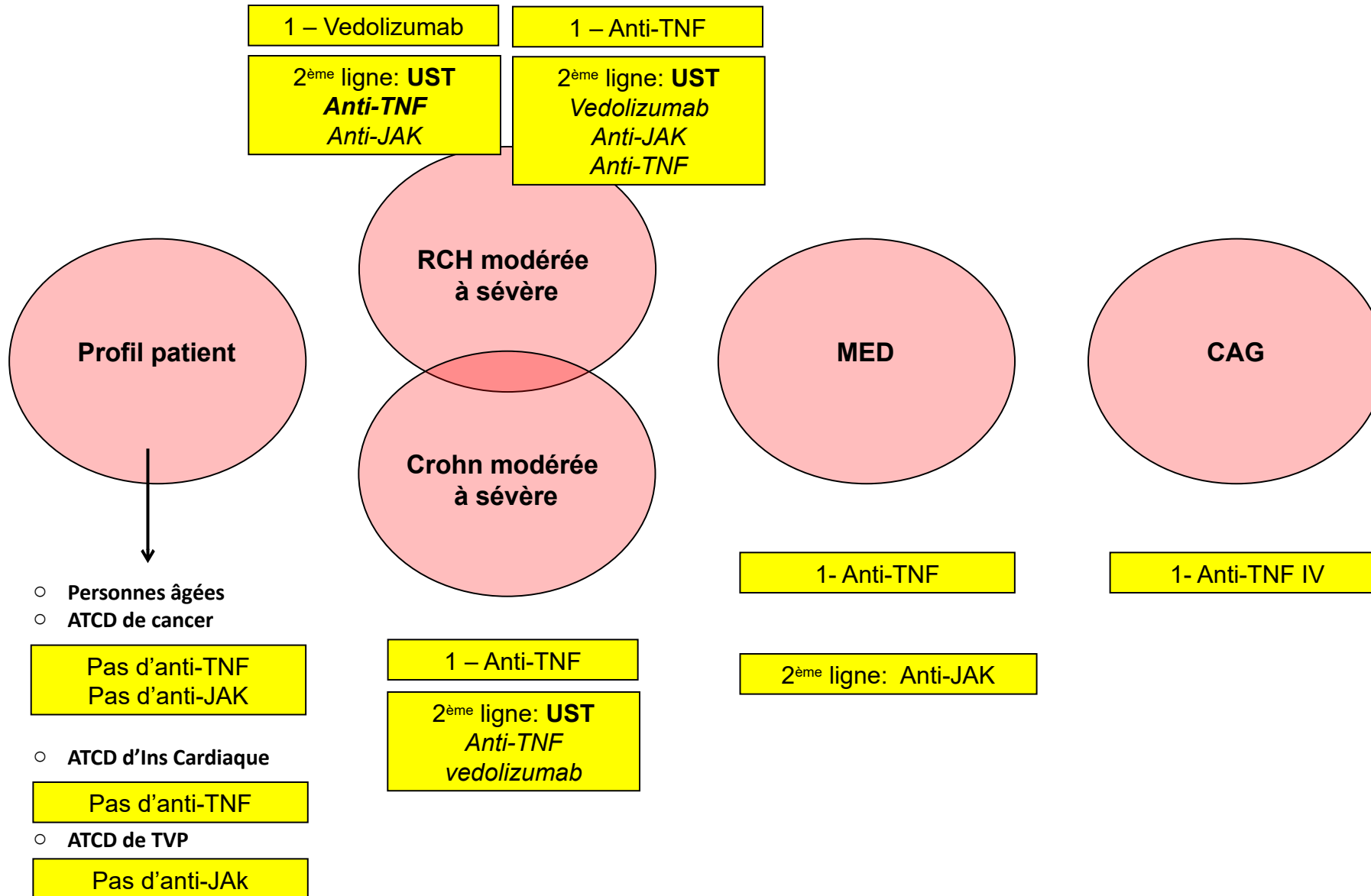
Risankizumab et maladie de Crohn multiréfractaire : l'expérience du GETAID

Ce que l'on a appris (3/3)

- Méthode :
 - Cohorte rétrospective de 100 patients atteints de maladie de Crohn, traités par risankizumab (RZB) dans 22 centres du GETAID
 - Évaluation de la réponse à la semaine 12
- Résultats :
 - Patients multiréfractaires :
 - 100 % traités au préalable par au moins 3 biologiques
 - Dont 100 % anti-TNF, 98 % ustékinumab et 94 % védolizumab
 - À la semaine 12 : 78 % de réponse clinique et 46 % de rémission clinique sans corticoïdes



Choix d'une biothérapie - exemple

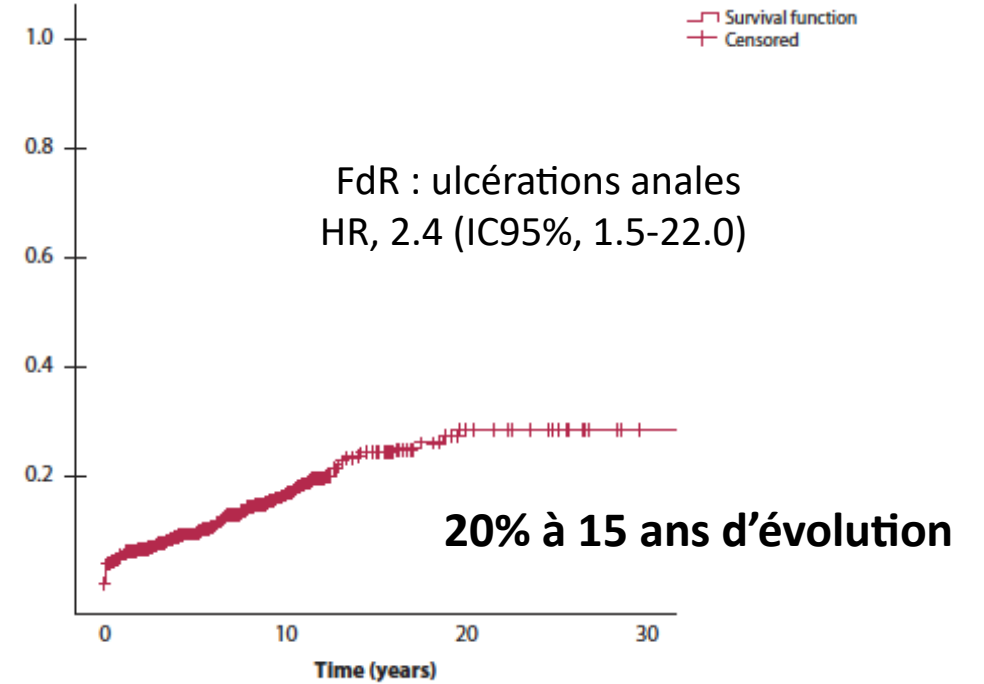


Epidémiologie



Fistules anales

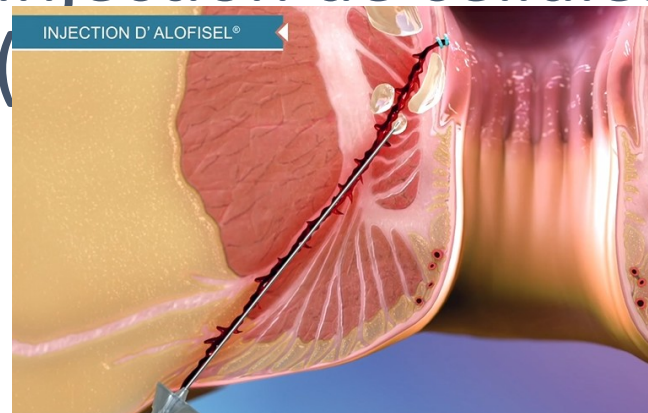
Cumulative probability
of perianal fistula



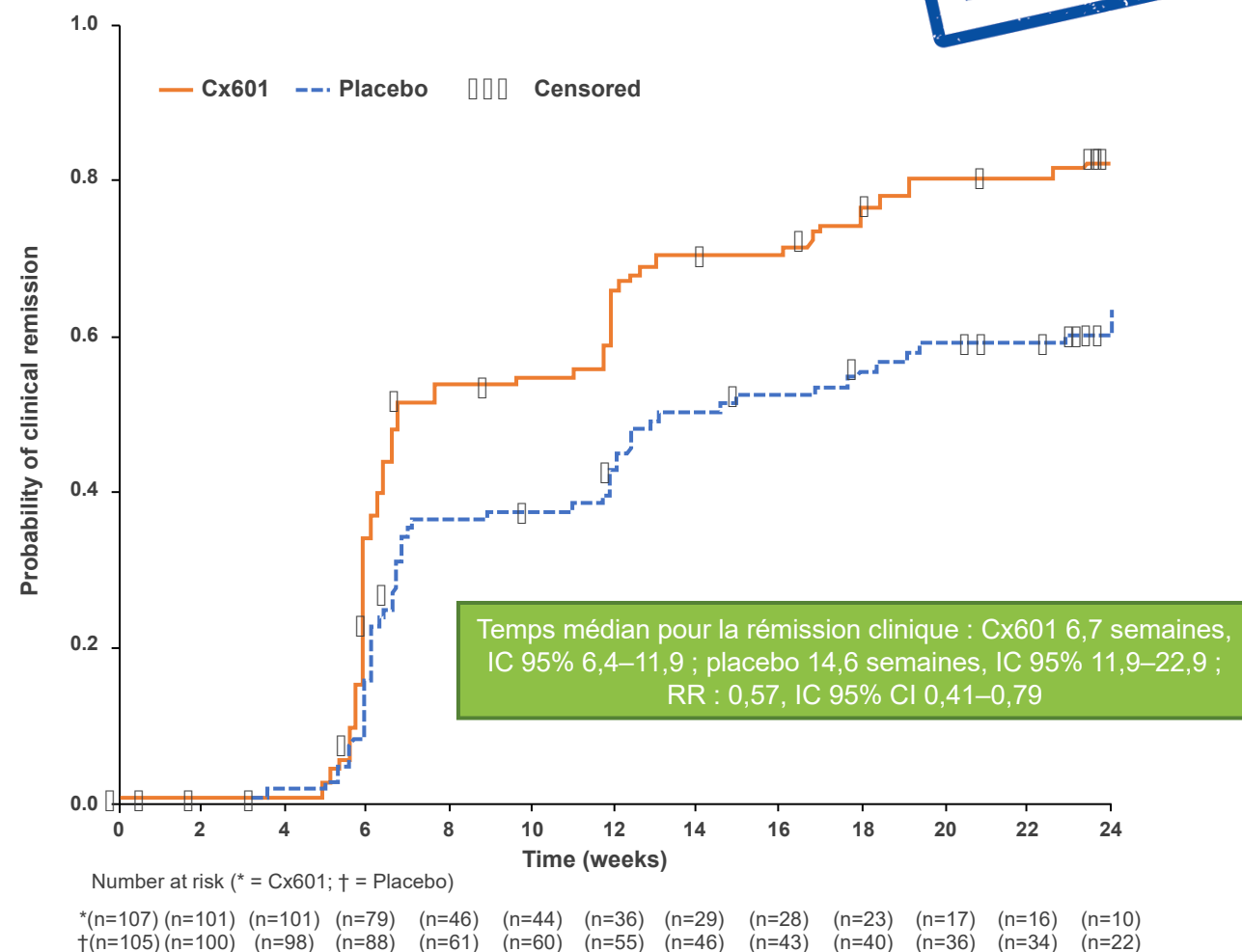
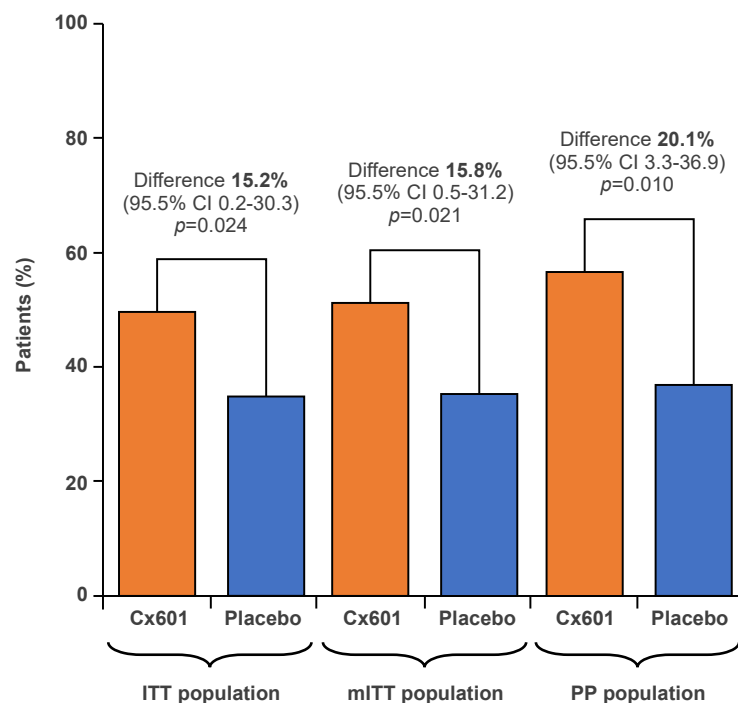
Eglinton et al. Dis Colon Rectum 2012

Schwartz et al. Gastroenterology 2002

Injection de cellules souches mésenchymateuses allogènes



DISPONIBLE BIENTÔT



Pipeline

