

Les MICI à l'ECCO 2019

Compte-rendu d'après le congrès
de l'European Crohn's and Colitis Organisation

Copenhague
6-9 mars 2019



COORDONNATEUR

Pr Arnaud Bourreille (*Nantes*)

RÉDACTEURS

Dr Jérôme Filippi (*Nice*)

Pr David Laharie (*Bordeaux*)

Pr Xavier Roblin (*Saint-Étienne*)

Dr Lucine Vuitton (*Besançon*)

Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson

Directeur scientifique : Pr M.A. Bigard (*Nancy*)

Rédacteurs en chef : Prs L. Peyrin-Biroulet (*Nancy*) et P. Sogni (*Paris*)

Ce diaporama a été réalisé en toute indépendance et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordonnateur et du directeur de la publication, qui sont garants de l'objectivité de l'information délivrée. Attention : l'objectif de ce document (compte-rendu de congrès) est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données, publiées dans cette édition, peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. Les médicaments éventuellement mentionnés doivent être prescrits conformément aux référentiels ANSM et HAS en vigueur en France.

Sous l'égide de



Avec le soutien financier de



Avec le parrainage de



Éditeur : Edimark SAS

Siège social : 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris

Société détenue à 100%

par la SAS PHILI@MEDICAL ÉDITIONS

Représentant légal et Directeur des publications :

Claudie Damour-Terrasson

Président et Directeur de la publication :

Claudie Damour-Terrasson

Directeur scientifique : Pr M.A. Bigard (Nancy)

Rédacteurs en chef :

Pr L. Peyrin-Biroulet (Nancy), Pr P. Sogni (Paris)

Rédacteur en chef adjoint : Pr V. Abitbol (Paris)

Comité de rédaction :

Pr T. Aparicio (Paris) - Pr F. Bretagnol (Colombes)

Pr X. Hébuterne (Nice) - Pr D. Laharie (Pessac)

Pr V. Leroy (Grenoble) - Dr A. Lopez (Nancy)

Pr P. Mathurin (Lille) - Dr A. Pauwels (Gonesse)

Dr G. Rahmi (Paris) - Dr A. Senéjoux

(Saint-Grégoire) - Pr D. Thabut (Paris)

Conseil de rédaction :

Dr L. Choné (Nancy) - Pr V. Croisé-Laurent

(Nancy) - Pr P. Desreumaux (Lille)

Dr B. Landi (Paris) - Dr D. O'Toole (Dublin)

Pr Y. Panis (Clichy) - Pr L. Siproudhis (Rennes)

Pr J. Taïeb (Paris) - Dr T. Vallot (Paris)

Comité scientifique :

Pr G. Bommelaer (Clermont-Ferrand)

Pr J.F. Bretagne (Rennes) - Pr A. Cortot (Lille)

Pr J.C. Delchier (Paris) - Pr M. Doffoel

(Strasbourg) - Pr D. Jaeck (Strasbourg)

Pr R. Jian (Paris) - Pr F. Michot (Rouen)

Pr T. Poynard (Paris) - Pr P. Rampal (Monaco)

Pr J.C. Souquet (Lyon)

Comité de lecture : Dr J.P. Arpurt (Avignon)

Pr L. Beaugerie (Paris) - Pr L. Bedenne (Dijon)

Pr J.P. Bernard (Marseille) - Pr O. Bouché (Reims)

Dr B. Denis (Colmar) - Pr E.D. Dorval (Tours)

Dr M. Ducreux (Villejuif) - Pr J.L. Dupas (Amiens)

Dr T. Du Puy-Montbrun (Paris)

Pr B. Flourié (Lyon) - Pr J.C. Grimaud (Marseille)

Pr J.L. Raoul (Rennes) - Pr D. Régent (Nancy)

Pr D. Sautereau (Limoges) - Pr C. Silvain

(Poitiers) Pr J.P. Vinel (Toulouse)

Pr J.P. Zarski (Grenoble)

Fondateur scientifique : Marc-André Bigard

Fondateur : Claudie Damour-Terrasson

Rédaction - Infographie - Média

Directeur des rédactions : Magali Pelleau

Secrétaire général de rédaction :

Laurence Ménardais

Premiers secrétaires de rédaction :

Anne-Claire Blanchet, Virginie Condamine

Secrétaire de rédaction :

Carole Hurviev

Rédacteurs-réviseurs : Sylvie Duverger,

Philippe-André Lorin, Isabelle Mora

Premier rédacteur graphiste : Dino Perrone

Rédacteurs graphistes : Stéphanie Dairain,

Thibault Menguy, Romain Meynier

Dessinateur de création : Maud Prunier

Dessinateurs d'exécution : Véronique Beuvignon,
Florence Langlais

Infographiste multimédia : Christelle Ochin

Webmaster : Mouna Issaadi-Allem

Commercial

Directeur des opérations :

Béatrice Malka-Tisserand

Directeur du développement commercial :

Sophia Huleux-Netchevitch

Directeur des ventes : Chantal Géribi

Régie publicitaire et annonces professionnelles

Valérie Glatin - Tél. : 01 46 67 62 77

Abonnements

Responsable/responsable adjoint :

Badia Mansouri/Florence Lebreton

Tél. : 01 46 67 62 74/87 - Fax : 01 46 67 63 09



EDIMARK
PRESSE ÉDITION MÉDIA



44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris

Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10

E-mail : contacts@edimark.fr

Site Internet : www.edimark.fr

Adhérent au SPEPS

Revue indexée dans la base ICMJE

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef. Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse : accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements ; adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé) ; indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) ; déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs ; identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.

Les MICI à l'ECCO 2019

Compte-rendu d'après le congrès
de l'European Crohn's and Colitis Organisation



SOMMAIRE

2

I • Nouveaux traitements	3
II • Anti-TNF	12
III • Biothérapies	19
IV • Monitoring	29



Chapitre I

Nouveaux traitements

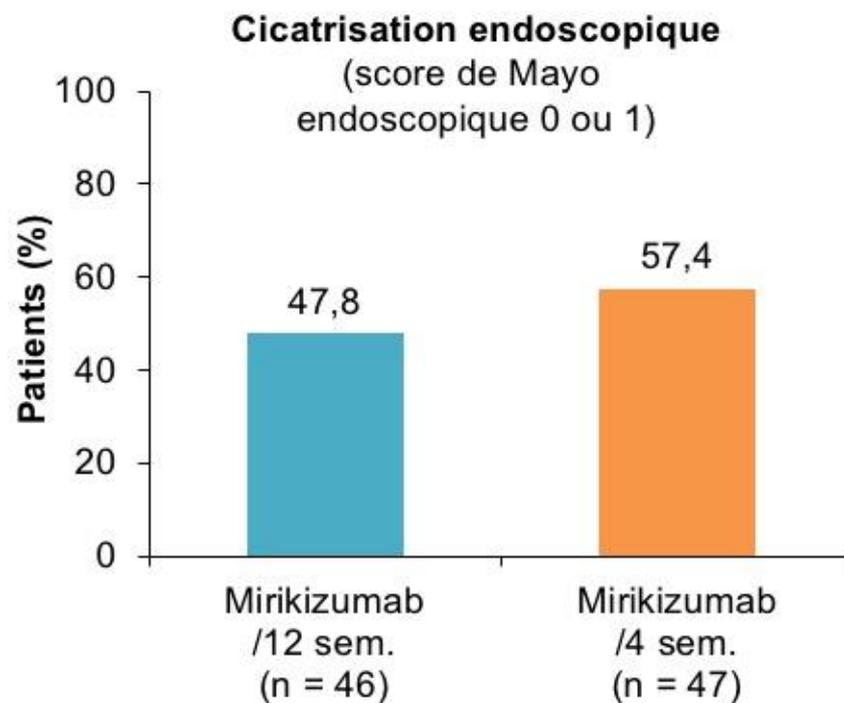
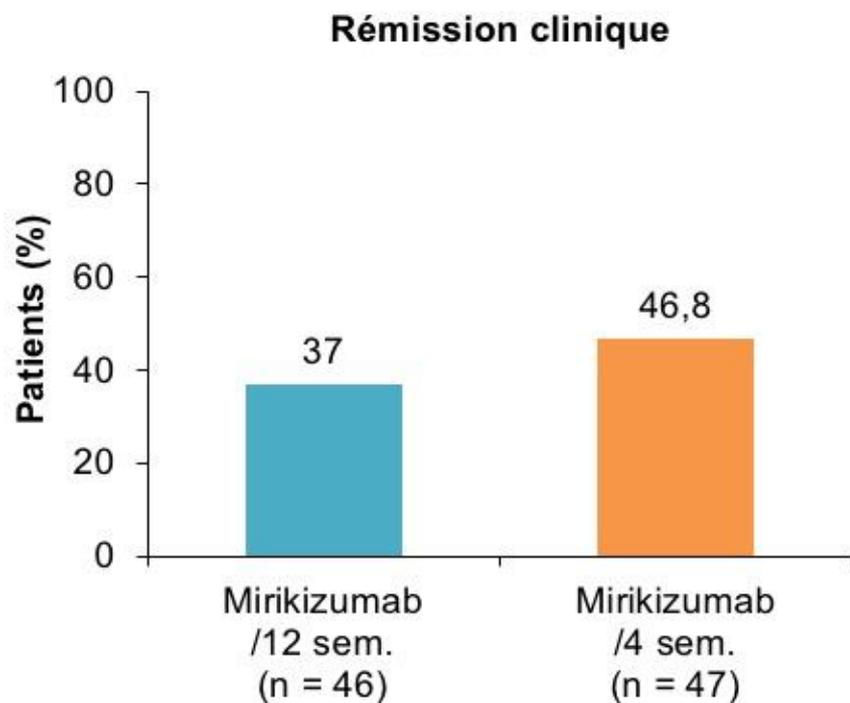
Dr Jérôme Filippi (*Nice*)

Pr David Laharie (*Bordeaux*)

Pr Xavier Roblin (*Saint-Étienne*)

Dr Lucine Vuitton (*Besançon*)

- Essai multicentrique randomisé comparant l'efficacité en traitement d'entretien à S52 du mirikizumab 200 mg/4 sem. ou 200 mg/12 sem.
- Patients atteints de RCH modérée à sévère initialement répondeurs à l'induction à S12



- Essai de phase IIa
- 32 patients atteints de RCH modérée à sévère
 - Patients intolérants ou réfractaires aux traitements disponibles
 - Randomisation en 2 groupes : ABX464 50 mg par voie orale ou placebo

Données d'efficacité à J56

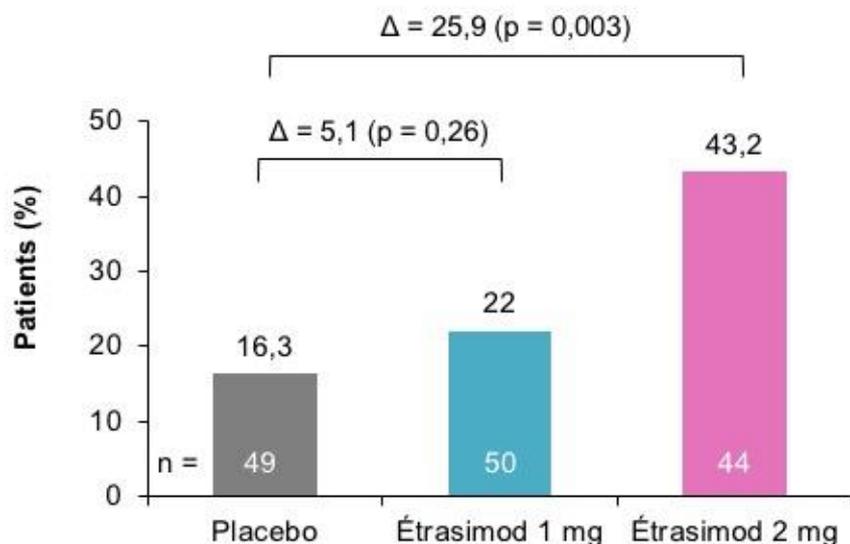
	ABX464 (n = 20/23) PP/ITT	Placebo (n = 9/9) PP/ITT	p (PP)
Rémission clinique (%)	35/30	11/11	0,16
Amélioration endoscopique (%)	50/43	11/11	0,03
Réponse clinique (%)	70/61	33/33	0,06
Diminution du score de Mayo total (%)	-53	-27	0,03
Diminution du score de Mayo partiel (%)	-62	-32	0,02
Réduction de la calprotectine fécale > 50 % (%)	75	50	na
Expression de miR-124 en biopsie rectale (rapport à la normale)	7,69	1,46	0,004

PP : per protocole ; ITT : intention de traiter.

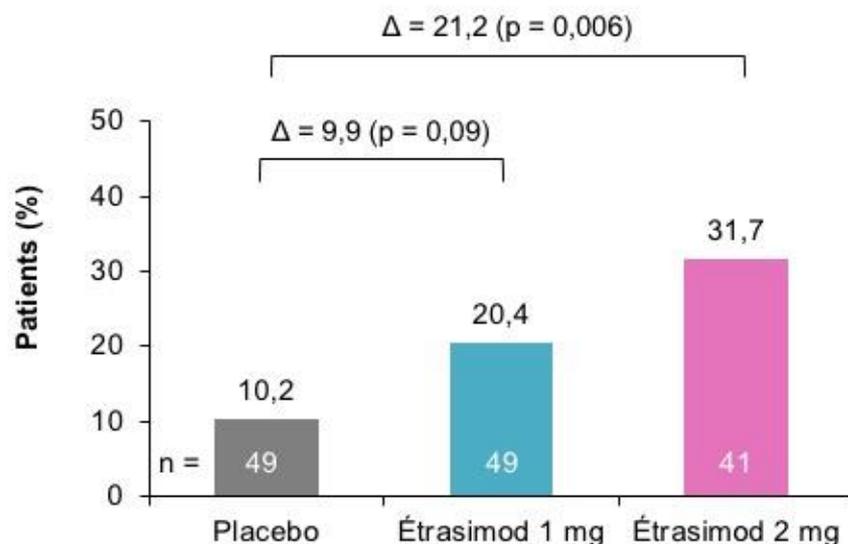
→ **Pas d'alerte vis-à-vis de la tolérance**

- Essai de phase II
- 156 patients randomisés en 3 groupes :
 - RCH active modérée à sévère
 - Étrasimod par voie orale 1 mg (n = 52) ou 2 mg (n = 50) ou placebo (n = 54)
- Résultats à la semaine 12 :

Réponse endoscopique (score de Mayo ≤ 1)

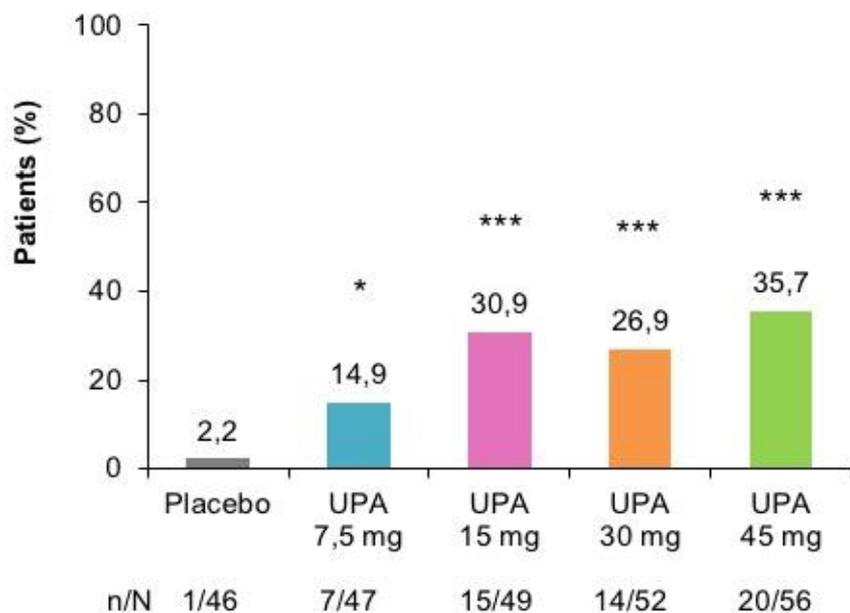


Réponse histologique (score de Geboes < 3,1)

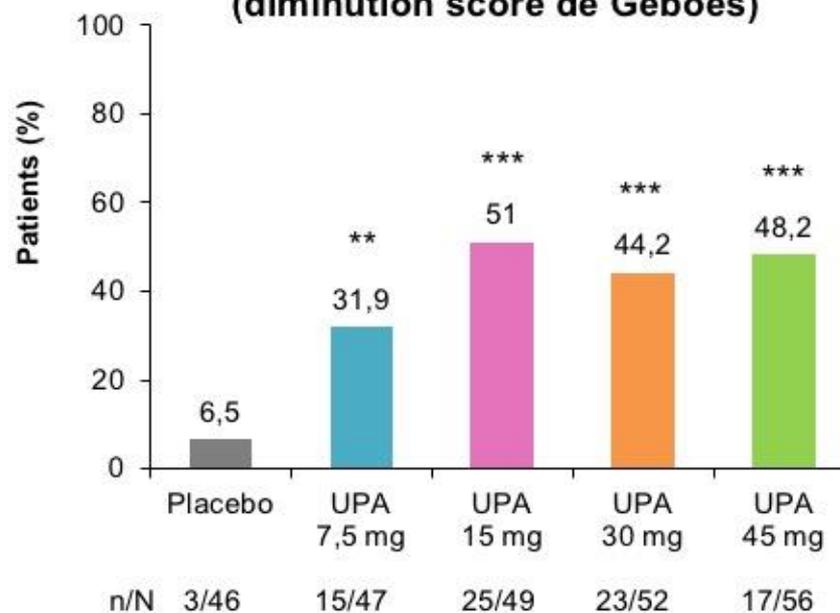


- 250 patients randomisés en 5 groupes :
 - RCH active (score de Mayo endoscopique 2-3)
 - Upadacitinib (UPA) oral 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg ou placebo x 1/j

Réponse endoscopique à S8 (score de Mayo ≤ 1)

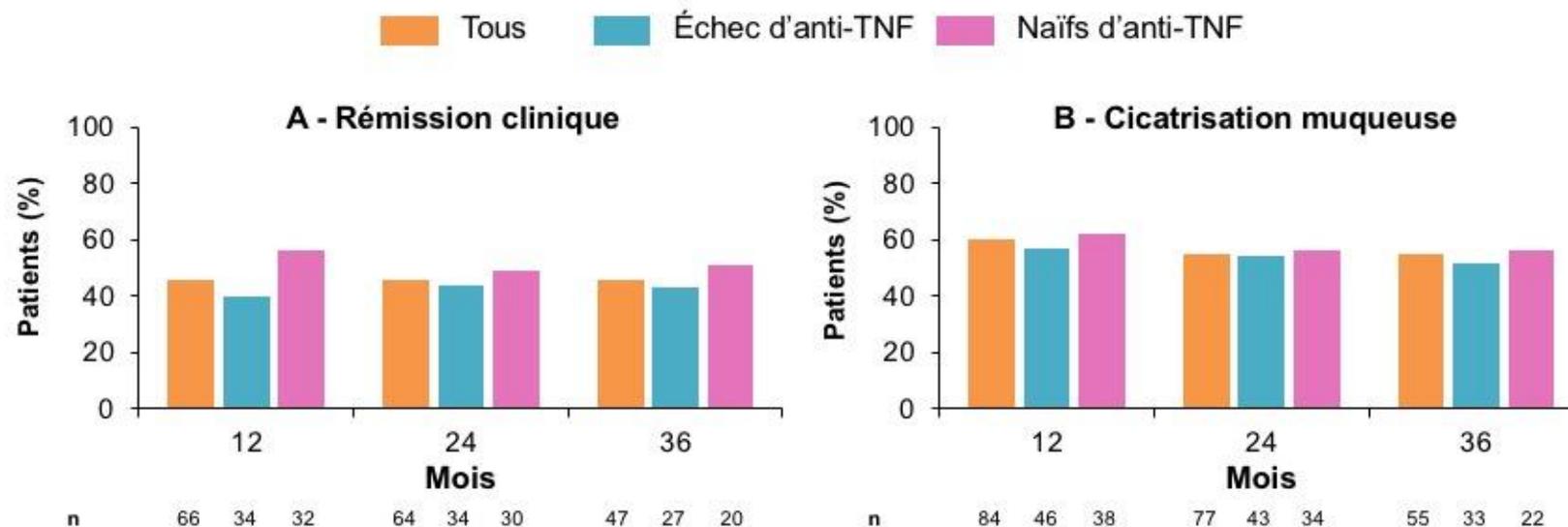


Réponse histologique à S8
(diminution score de Geboes)

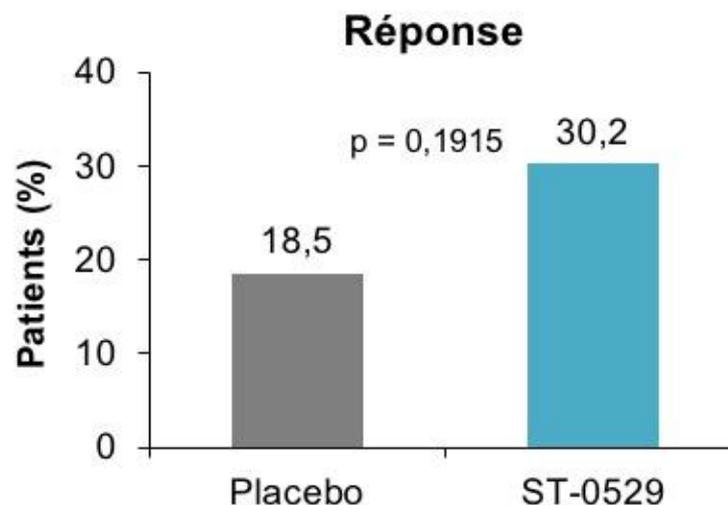
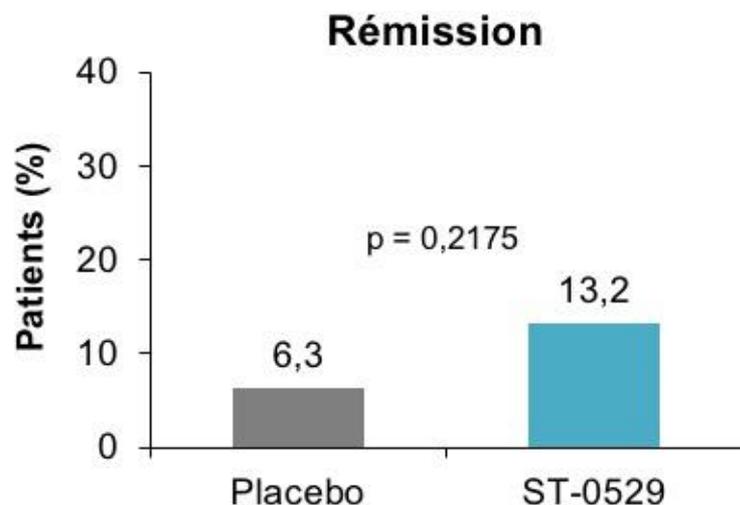


* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

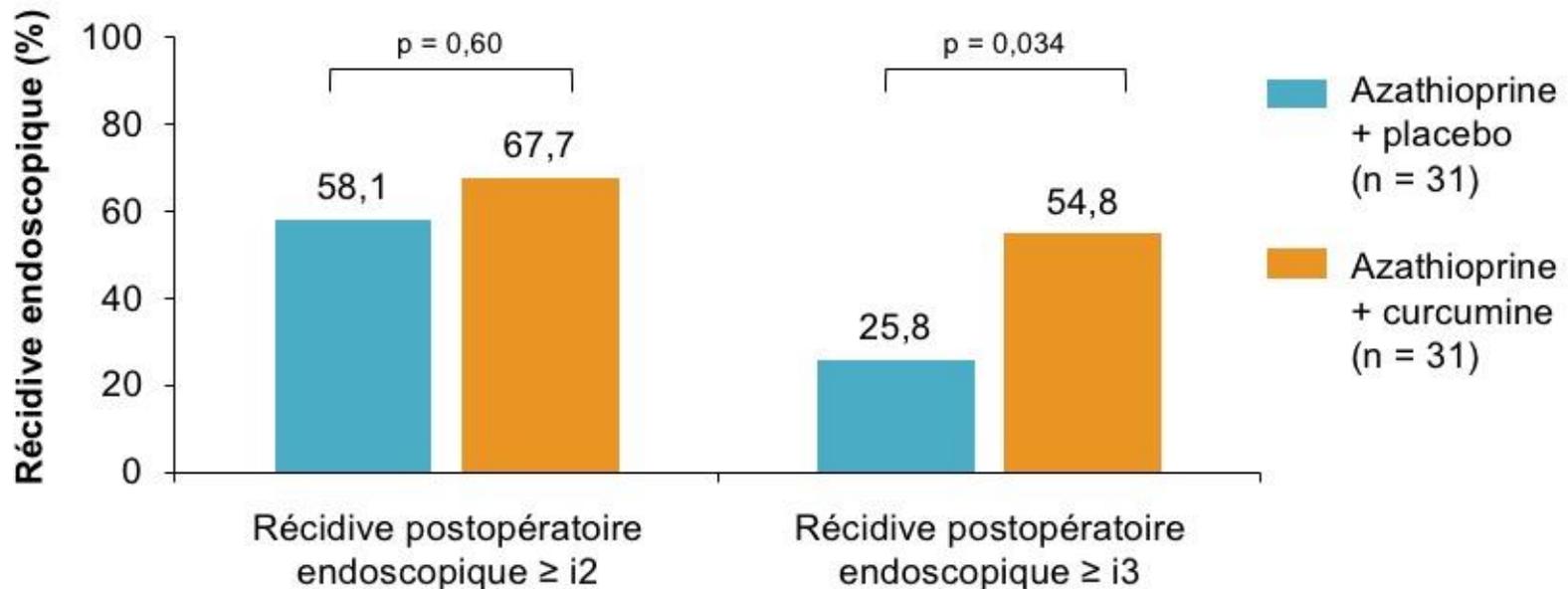
- Répondeurs tardifs = non-répondeurs à S8, répondeurs à S16
 - 148 (51 %) patients inclus dans l'étude OCTAVE 3 ont répondu tardivement à S16 et ont été suivis pendant 3 ans
- Résultats :



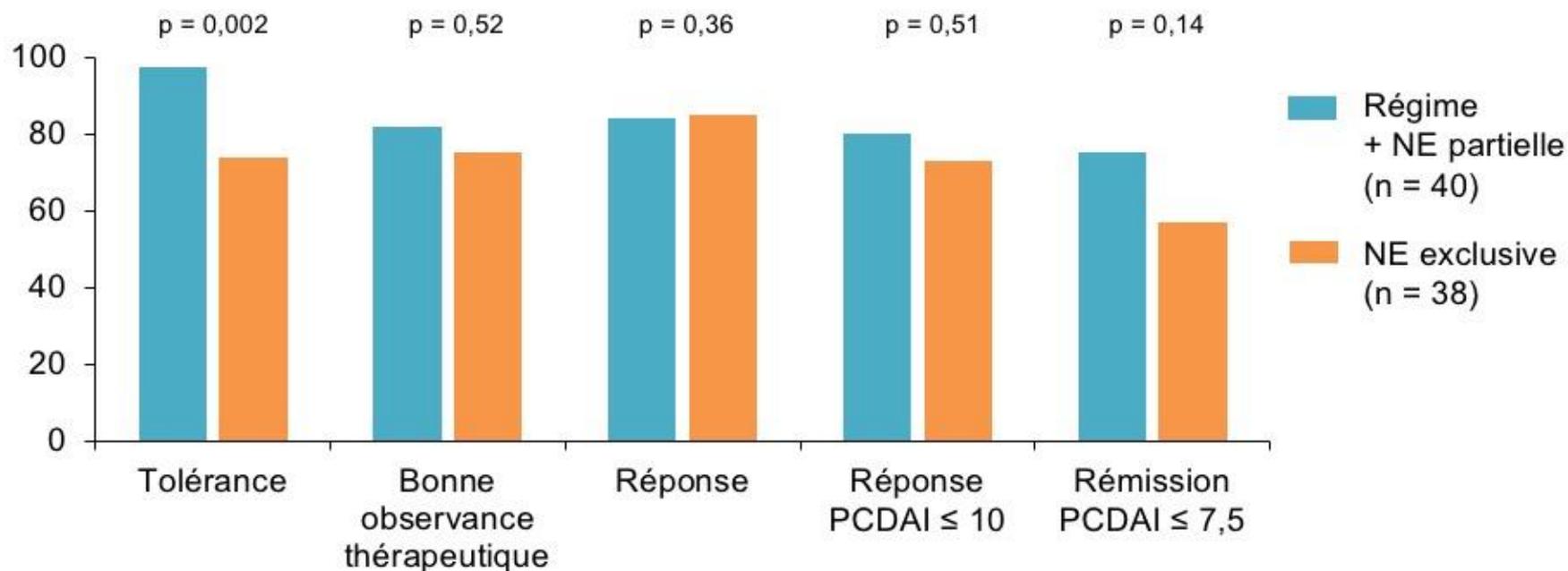
- Objectif : étudier l'intérêt d'une ciclosporine avec une galénique à libération retardée dans le côlon, dans la prise en charge de la RCH minime à modérée
- Étude randomisée contre placebo en double aveugle
 - Ciclosporine (ST-0529) : 75 mg en 1 prise (53 patients)
 - Placebo (65 patients)
 - Objectif principal : rémission clinique à S4



- Essai randomisé en double aveugle : curcumine (3 g/j) versus placebo
- Sélection : 62 malades opérés (résection iléocœcale) traités d'emblée par azathioprine 2,5 mg/kg/j
- Critère de jugement principal : score de Rutgeerts \geq i2 à 6 mois



- Essai randomisé comparant la nutrition entérale (NE) exclusive versus partielle (50 %) + régime alimentaire anti-inflammatoire
- 78 enfants ayant une MC cliniquement active (PCDAI ≥ 10)
- Critère de jugement principal : tolérance à 6 semaines



* Paediatric Crohn's Disease Activity Index



Chapitre II

Anti-TNF

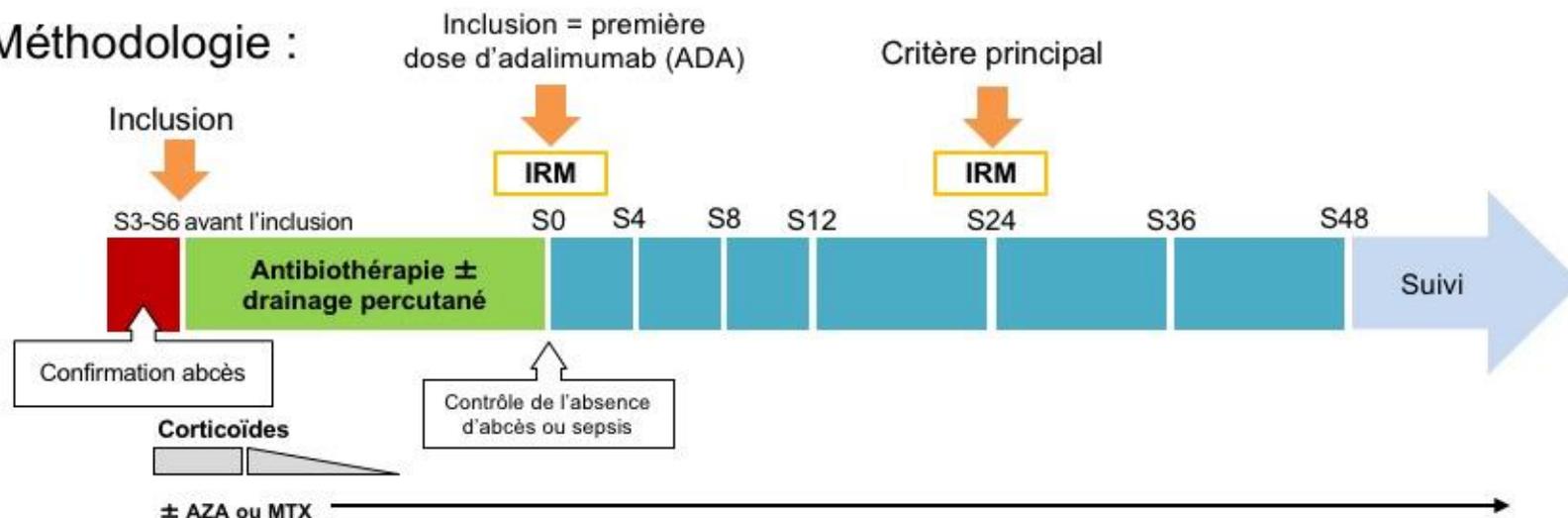
Dr Jérôme Filippi (*Nice*)

Pr David Laharie (*Bordeaux*)

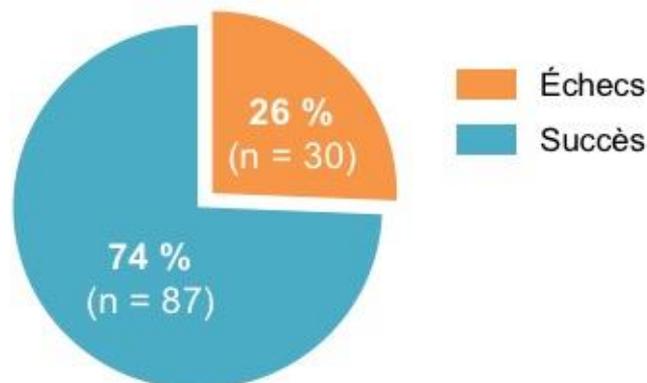
Pr Xavier Roblin (*Saint-Étienne*)

Dr Lucine Vuitton (*Besançon*)

• Méthodologie :



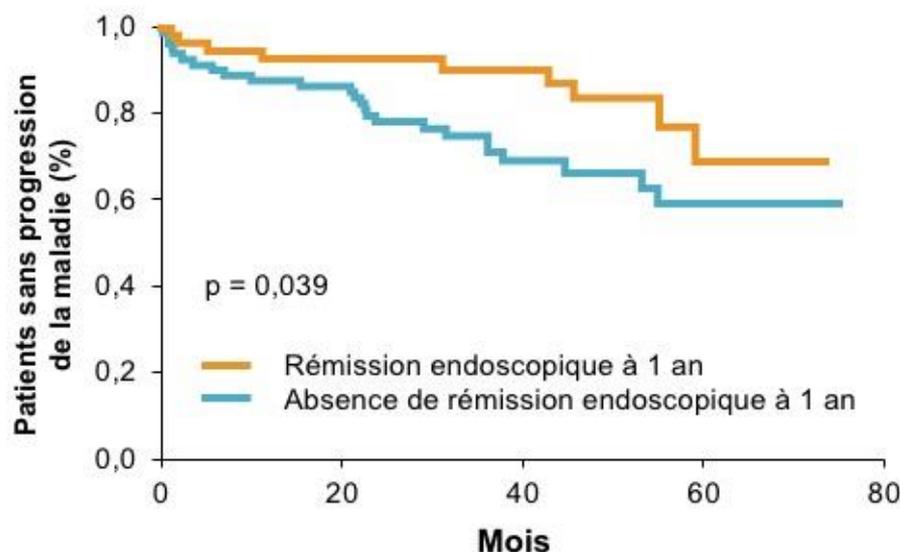
Résultats à 6 mois
(n = 117)



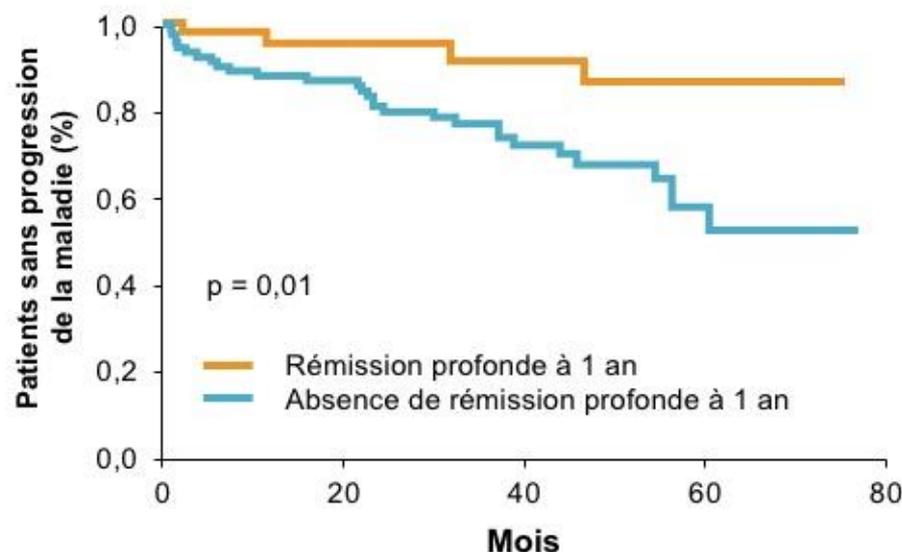
Facteurs prédictifs de succès
Analyse multivarié

Covariables	OR (IC ₉₅)	p
Tabagisme actif	0,37 (0,14-1,00)	0,05
Hypersignal T2 de la paroi intestinale en IRM	2,92 (1,06-7,99)	0,04

- Analyse rétrospective du suivi à 3 ans de 122 patients ayant obtenu une cicatrisation muqueuse à 1 an dans l'étude CALM
- Critère de jugement "composite" reflétant la progression de la maladie
- Résultats :



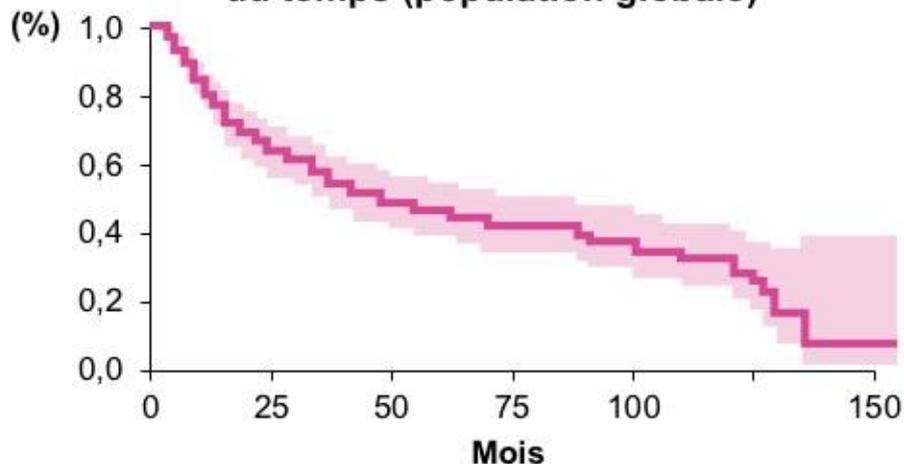
Patients (n)	0	20	40	60	80
— Absence de rémission endoscopique à 1 an	73	57	26	5	0
— Rémission endoscopique à 1 an	49	42	26	6	0



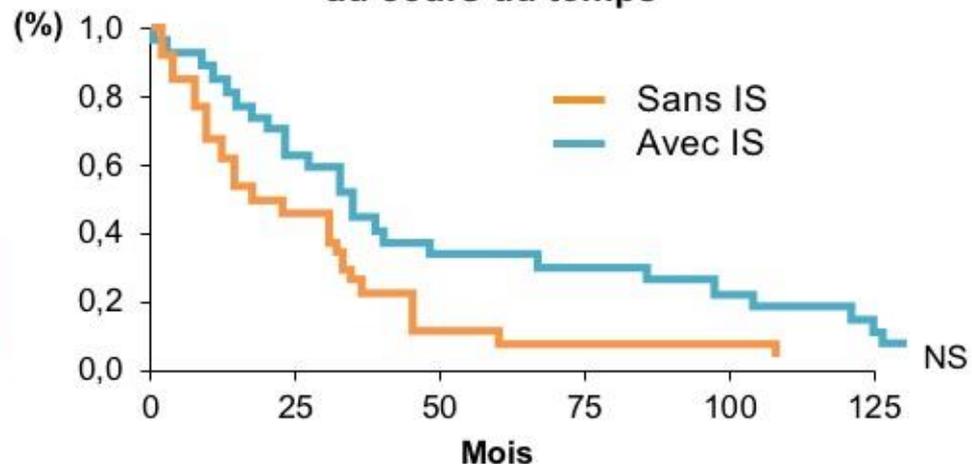
Patients (n)	0	20	40	60	80
— Absence de rémission profonde à 1 an	86	68	34	6	0
— Rémission profonde à 1 an	36	31	18	5	0

- Objectif : rapporter les données de "vraie vie" concernant la réponse thérapeutique à long terme du golimumab (GLM) dans la RCH
- Étude de cohorte multicentrique ayant inclus prospectivement
 - 193 patients ayant reçu du GLM en induction
 - Patients suivis pendant au moins 12 mois

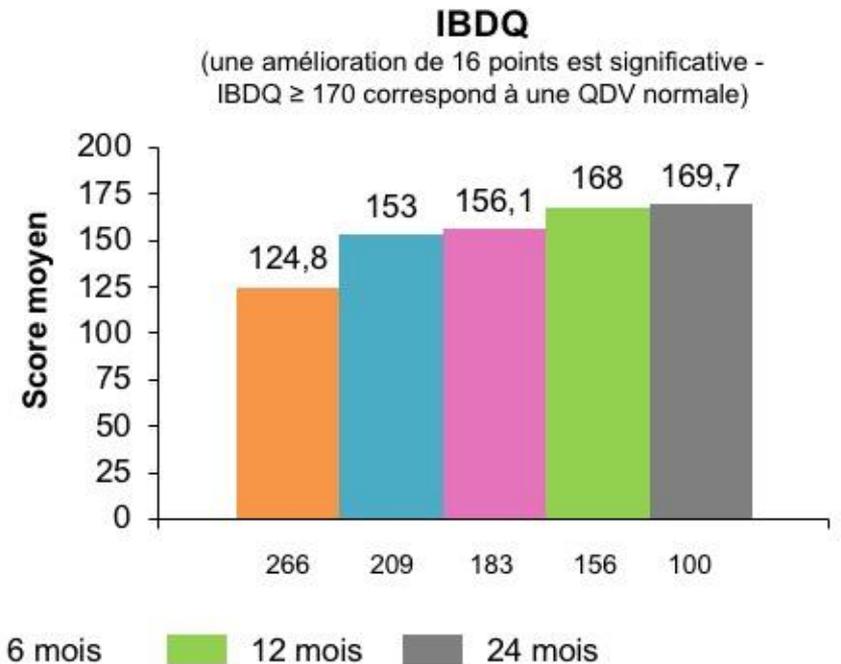
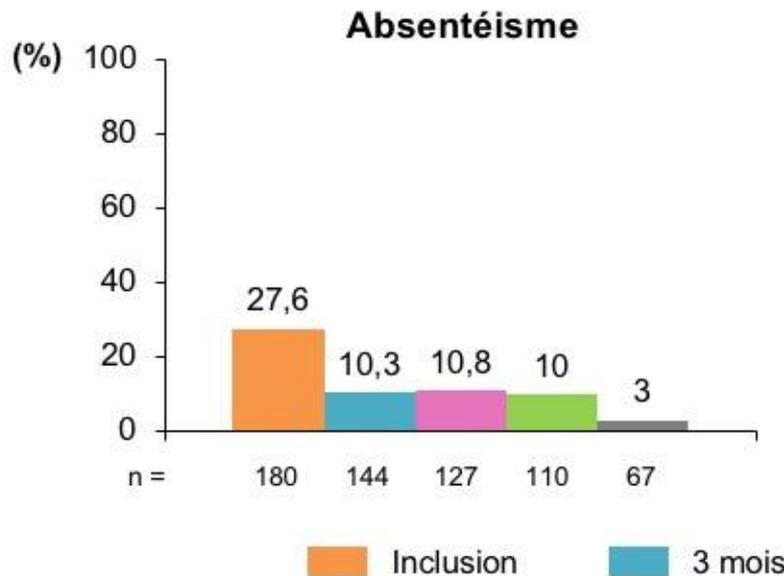
Traitement d'entretien au cours
du temps (population globale)



Traitement d'entretien
au cours du temps

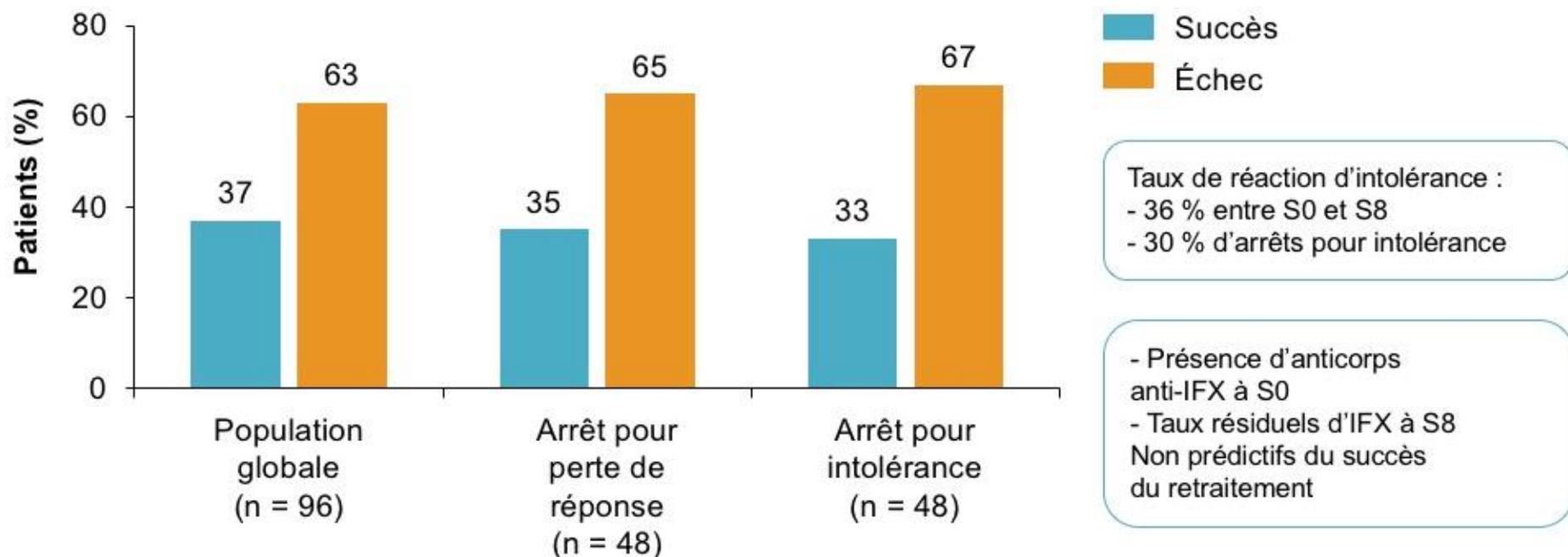


- Objectif : évaluer l'impact du golimumab (GLM) sur la qualité de vie et la productivité au travail
- Cohorte observationnelle prospective de patients atteints de RCH (n = 287) traités par GLM, suivis pendant 2 ans
- Résultats :



- GO OBSERVE :
 - Cohorte prospective observationnelle multicentrique
 - 102 malades ayant une RCH modérée à sévère traitée par golimumab (GLM) selon l'AMM
- Analyse intermédiaire sur la phase d'induction (jusqu'à la semaine 14)
- Efficacité (88 patients analysables) :
 - Réponse initiale : 36 %
(39 % chez les naïfs et 26 % chez les exposés aux anti-TNF)
 - Non-réponse primaire : 43 %
 - Arrêt pour intolérance : 20 %
 - Amélioration significative des scores PRO2 et de qualité de vie
- Tolérance (102 patients analysables) :
 - Événements indésirables : 20 % (dont 4 infections)
 - Événements indésirables graves : 7 % (dont 2 colites aiguës graves)

- Cohorte prospective multicentrique (16 centres du GETAID)
- 96 malades ayant une MC luminale active, réfractaire, ayant interrompu l'infliximab (IFX) depuis plus de 6 mois
- Schéma de retraitement par IFX : 5 mg/kg aux semaines 0-4-8, puis /8 sem.
- Critère de jugement principal : taux de succès à la semaine 26





Chapitre III

Biothérapies

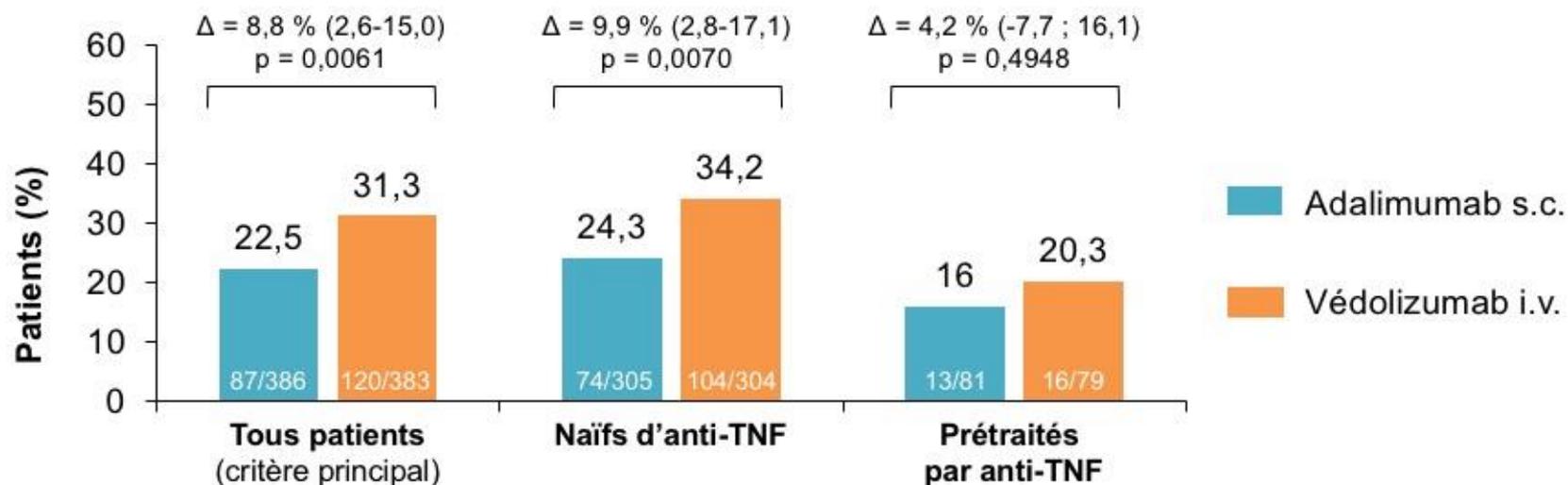
Dr Jérôme Filippi (*Nice*)

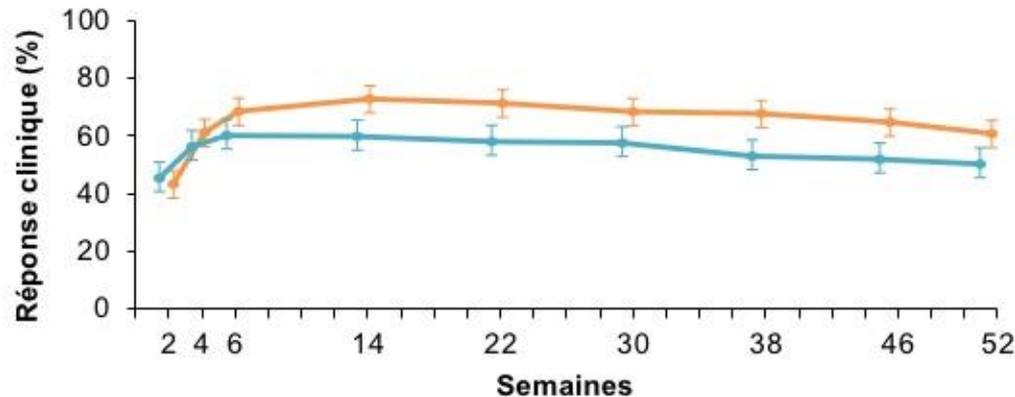
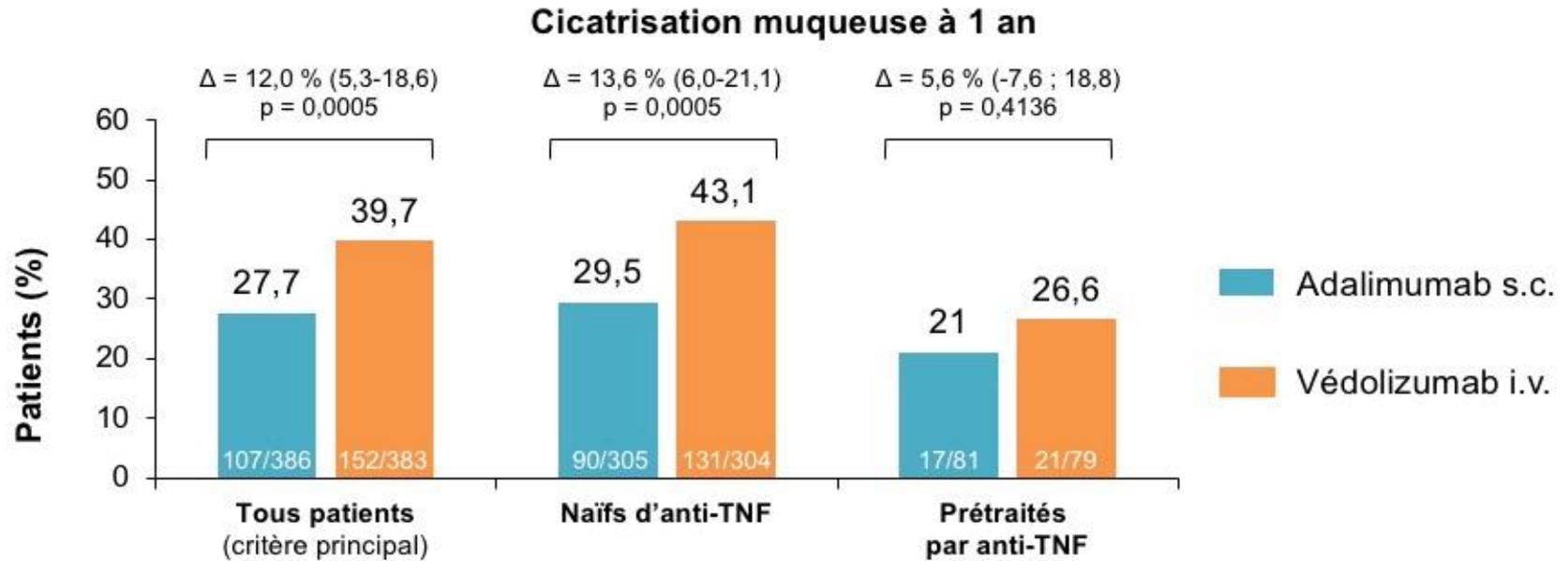
Pr David Laharie (*Bordeaux*)

Pr Xavier Roblin (*Saint-Étienne*)

Dr Lucine Vuitton (*Besançon*)

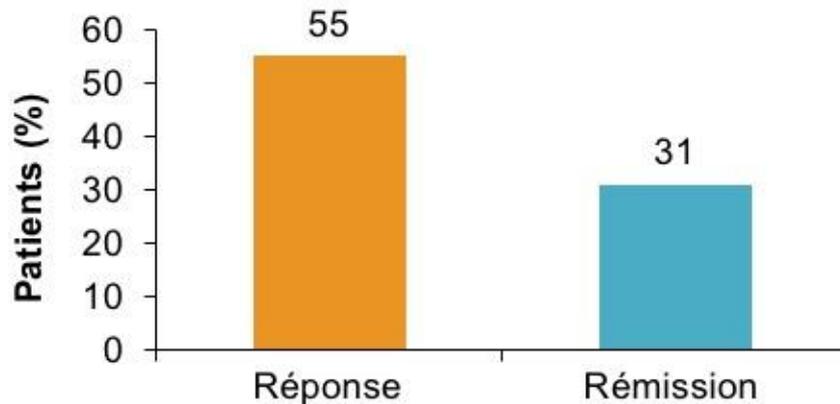
- Méthodologie :
 - Étude prospective multicentrique, randomisée en double aveugle
 - **Bras adalimumab (ADA) [n = 386]** : 160 mg S0, 80 mg S2 puis 40 mg/sem.
 - **Bras védolizumab (VDZ) [n = 385]** : 300 mg i.v. à S0, S2 et S6 puis toutes les 8 sem.
 - Aucune optimisation de dose acceptée durant l'étude
 - Décroissance des corticoïdes selon l'appréciation du clinicien
- Résultats :
 - Rémission clinique à 1 an (critère de jugement principal)



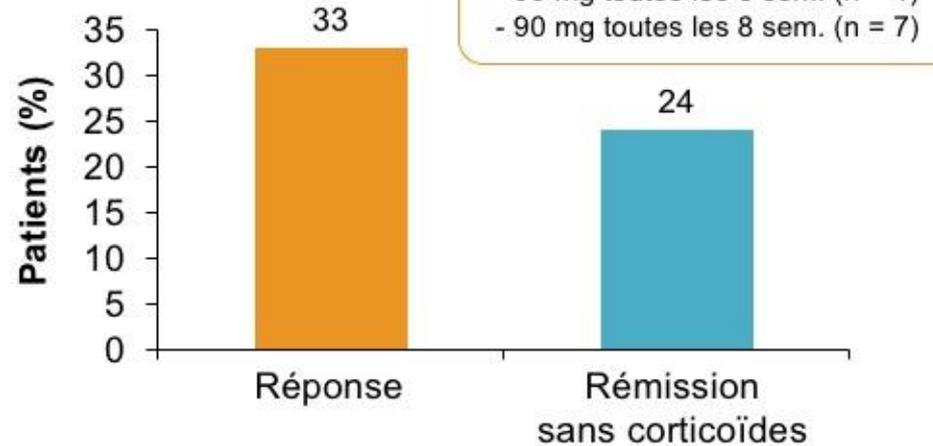


- Objectif : étudier l'intérêt de l'optimisation en cas de perte de réponse à l'ustékinumab (UST) à dose standard
- Étude rétrospective multicentrique :
 - 87 patients inclus
 - Échec secondaire (UST 90 mg/s.c./8 sem.) dans la MC

Efficacité à court terme
Délai médian d'évaluation :
2,1 (1,1-2,9) mois

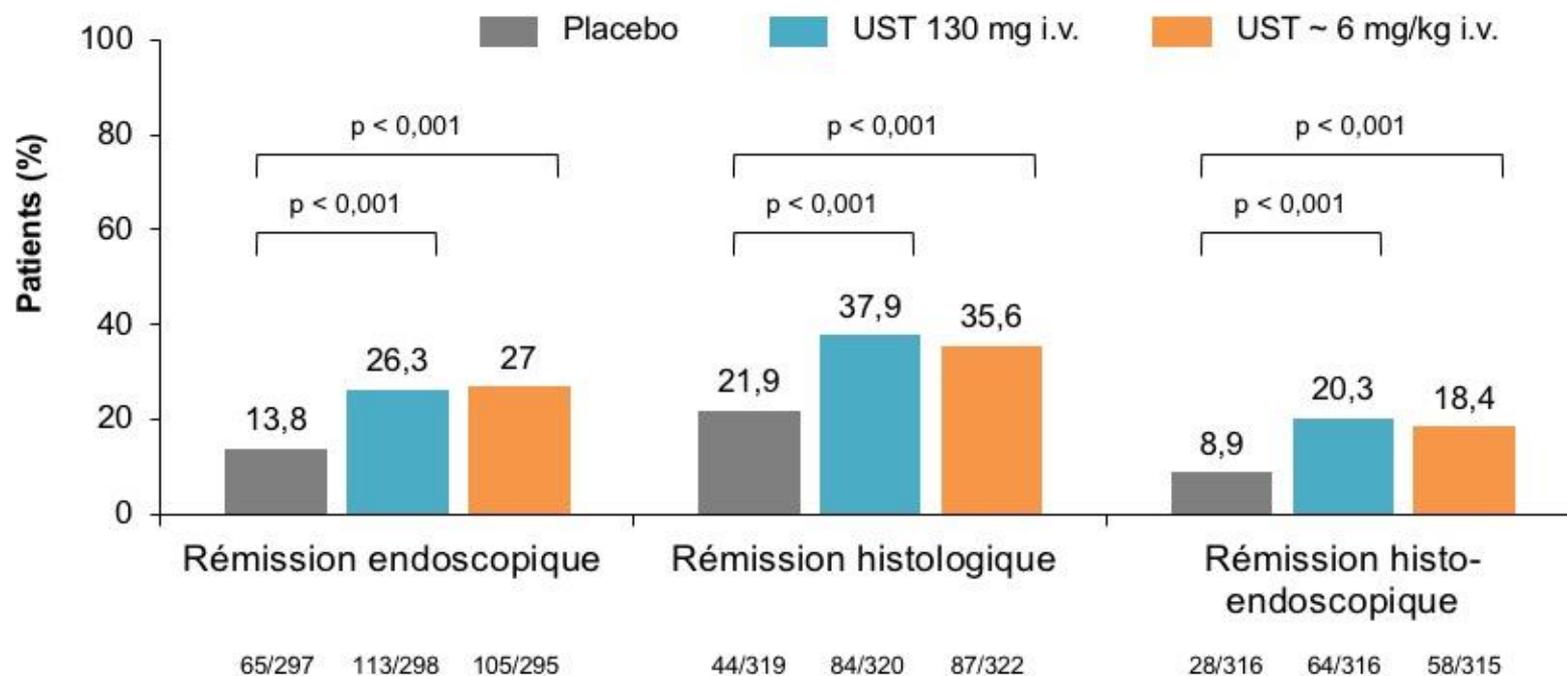


Efficacité à la fin du suivi
Délai médian d'évaluation :
8,2 (5,4-12,6) mois

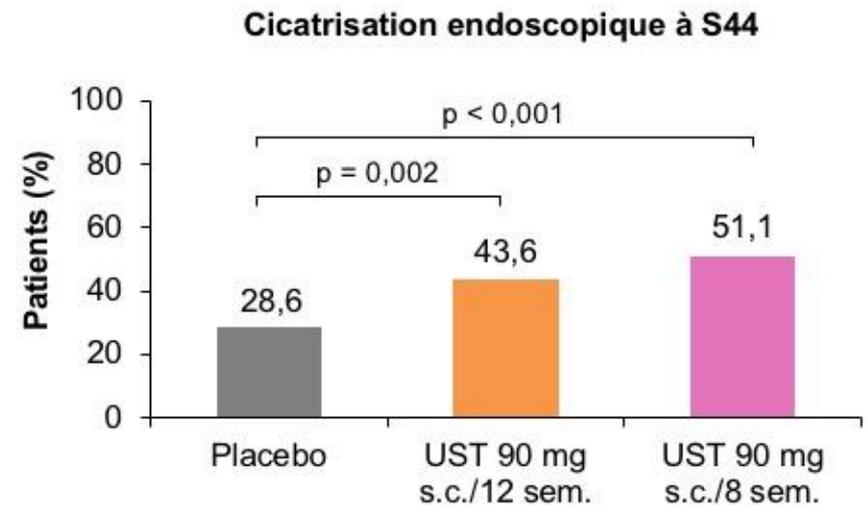
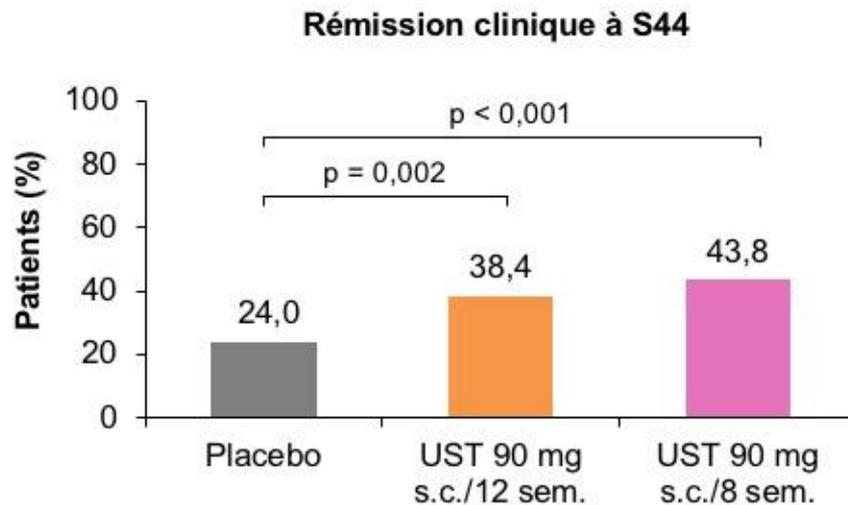


- Analyse post-hoc de l'essai UNIFI ayant comparé l'ustékinumab (UST) au placebo en traitement d'induction de la RCH
- Évaluation endoscopique et histologique à la semaine 8

Rémission endoscopique et/ou histologique à la semaine 8

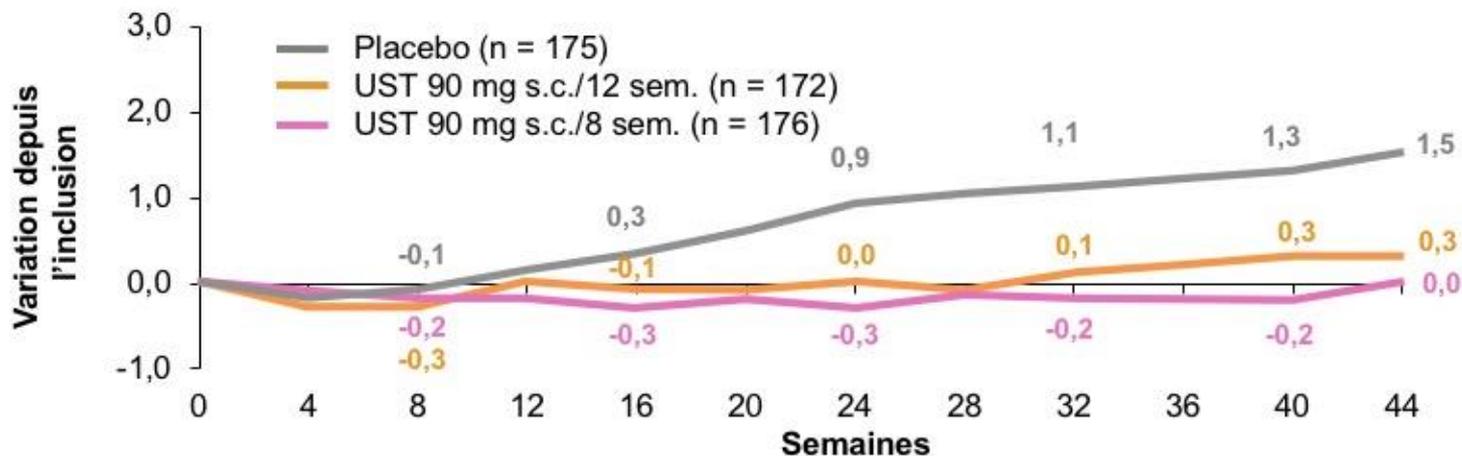


- Objectif : étudier l'efficacité de l'ustékinumab (UST) en traitement d'entretien chez des patients répondeurs à un schéma d'induction (523/961 patients inclus à S0) et ayant une RCH modérée à sévère à l'inclusion
- Étude randomisée, multicentrique, en double aveugle :
 - 3 bras : UST à la dose de 90 mg/s.c./8 sem. ou 90 mg/s.c./12 sem. ou placebo
 - Critère d'analyse principal : rémission clinique (score de Mayo < 3, sans sous-score > 1) à la semaine 44
- Résultats :

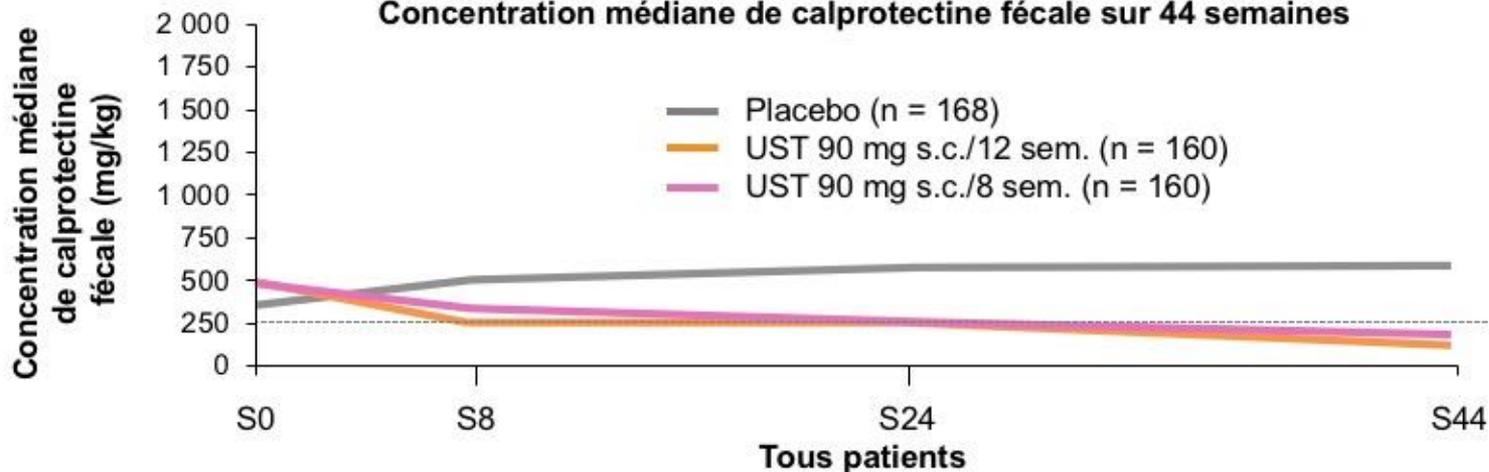


• Résultats :

Modification du score de Mayo partiel dans le suivi à S44



Concentration médiane de calprotectine fécale sur 44 semaines



Étude multicentrique observationnelle du GETAID

LAP active
(n = 148)

Succès clinique

+

Pas de traitement médical
autre que l'ustékinumab (UST)

+

Pas de traitement chirurgical
de la LAP

Succès à 6 mois = 56/148 (37,8 %)

Suivi moyen : 58 semaines

Retrait des sétos : 29/88 (33 %)

LAP inactive
(n = 59)

Récidive clinique de la LAP

±

Recours à un traitement médical
(antibiotiques ou topique)

±

Recours à un traitement
chirurgical spécifique des LAP

Récidive : 13/59 (22 %)

Délai moyen de récurrence : 25 semaines

Étude multicentrique observationnelle du GETAID

LAP active
(n = 102)

Succès clinique

+

Pas de traitement médical autre
que le védolizumab (VDZ)

+

Pas de traitement chirurgical
de la LAP

Succès à 6 mois : 23/102 (22,5 %)

Suivi moyen : 63 semaines

Retrait des sétons : 9/61 (15 %)

LAP inactive
(n = 59)

Récidive clinique de la LAP

±

Recours à un traitement médical
(antibiotiques ou topique)

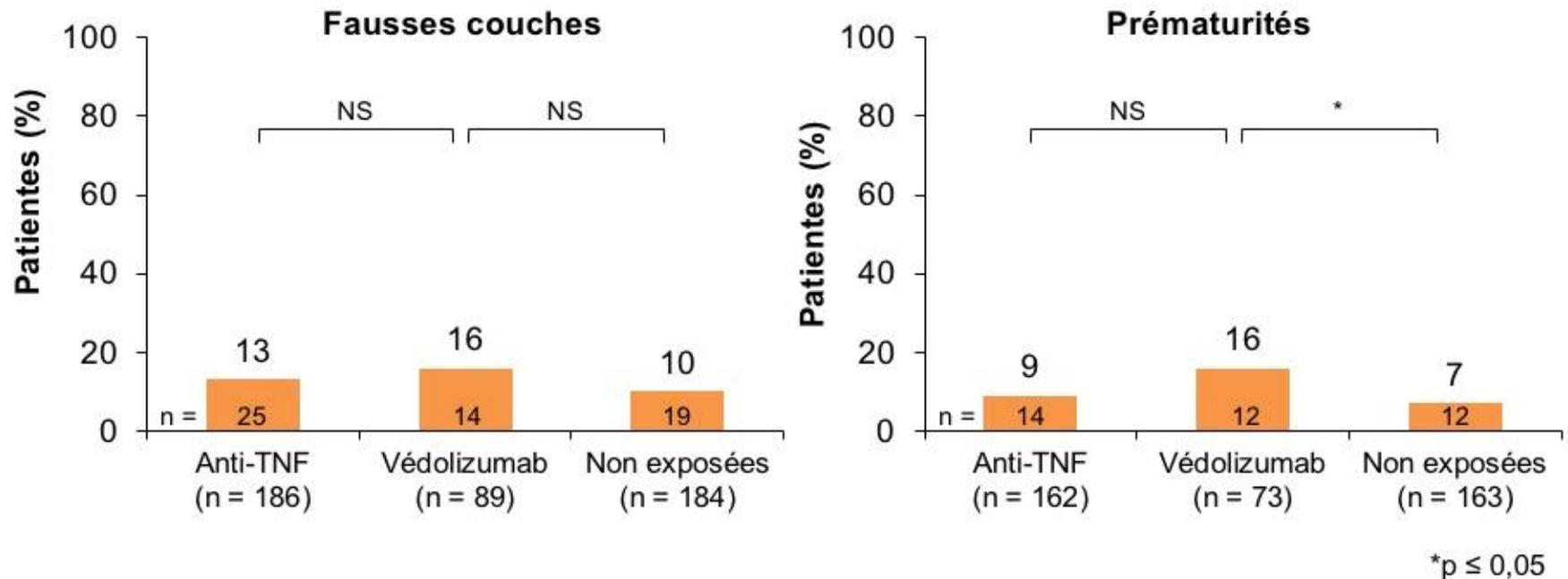
±

Recours à un traitement
chirurgical spécifique des LAP

Récidive : 15/49 (30,6 %)

Délai moyen de récurrence : 26 semaines

- Objectif : étudier l'évolution des grossesses de patientes atteintes de MICI sous védolizumab (VDZ)
- Étude : registre européen des grossesses sous biothérapie
 - Comparaison de patientes exposées à un anti-TNF, au VDZ ou non exposées aux biothérapies





Chapitre IV

Monitoring

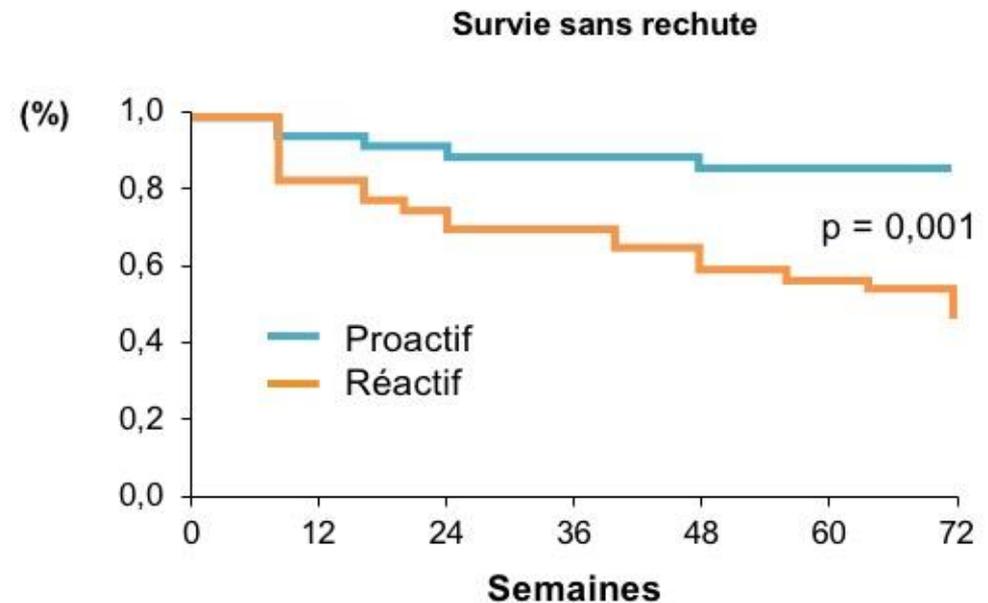
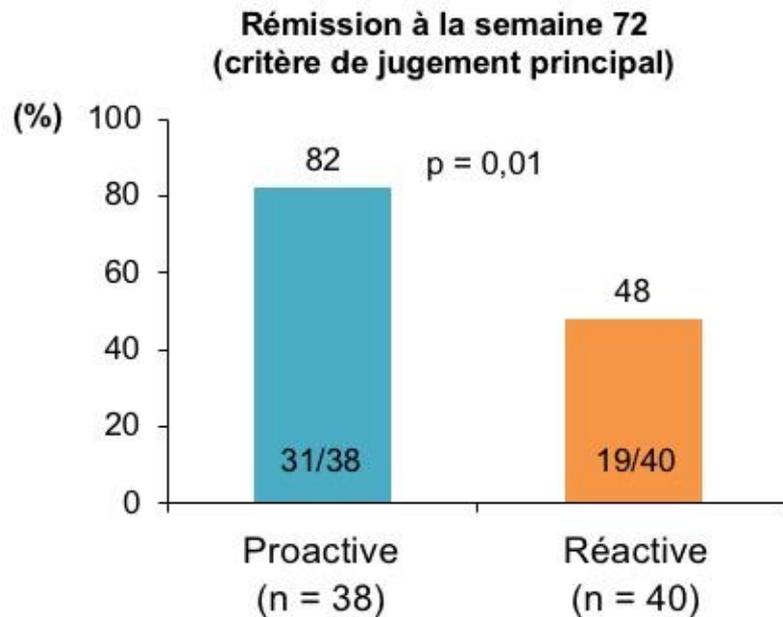
Dr Jérôme Filippi (*Nice*)

Pr David Laharie (*Bordeaux*)

Pr Xavier Roblin (*Saint-Étienne*)

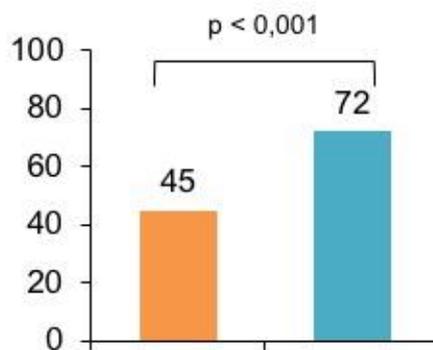
Dr Lucine Vuitton (*Besançon*)

- Étude prospective, randomisée comparant une stratégie proactive (optimisation pour maintenir des taux résiduels d'ADA $\geq 5 \mu\text{g/ml}$) et une stratégie réactive (dosage des taux résiduels en cas de rechute clinique et/ou biologique et optimisation si taux $< 5 \mu\text{g/ml}$)
- Résultats : rémission clinique sans corticoïdes

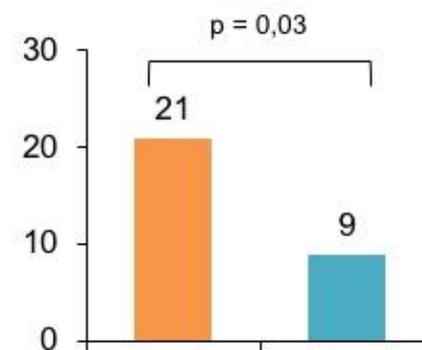


- Comparaison de 2 cohortes :
 - Cohorte "proactive" : optimisation de l'infliximab (IFX) pour une cible de 3-7 $\mu\text{g/ml}$ (MC) ou de 5-10 $\mu\text{g/ml}$ (RCH)
 - Bras contrôle : absence de dosage pharmacologique
- Résultats : optimisation plus fréquente dans le groupe "proactif" ($p < 0,001$)
 - 63 versus 16 % à 1 an
 - 74 versus 26 % à 2 ans

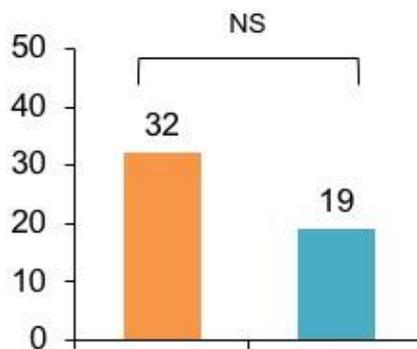
Cicatrisation muqueuse à 2 ans



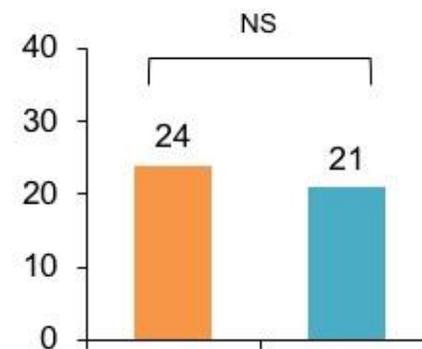
Chirurgie à 2 ans



Hospitalisation à 2 ans



Arrêt de l'IFX à 2 ans

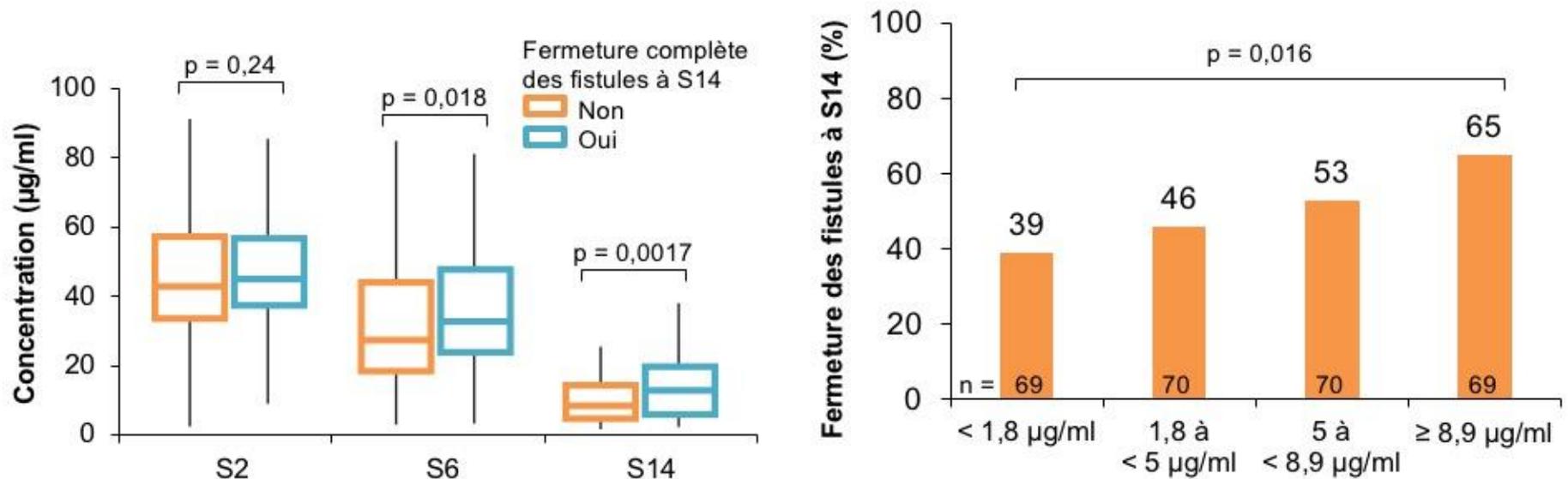


Contrôle

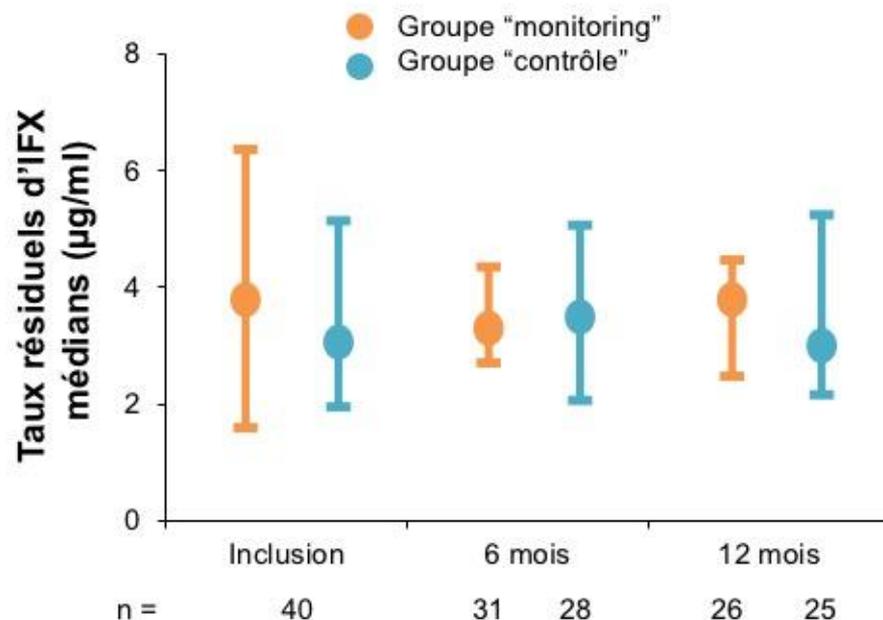
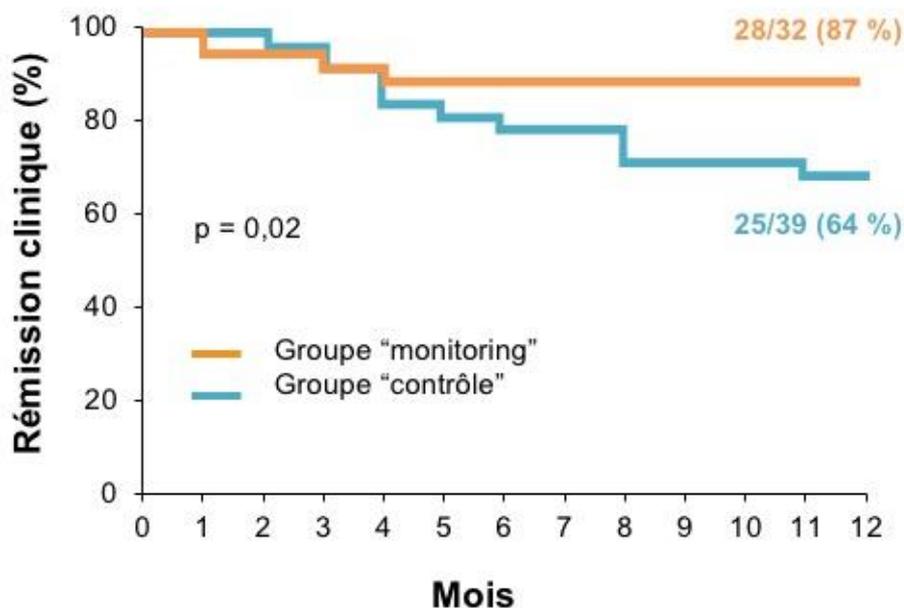
Proactif

- Objectif : rechercher s'il existe une association entre les taux résiduels d'infliximab (IFX) pendant l'induction et la fermeture des fistules anopérinéales dans la MC
- Étude post-hoc de l'essai ACCENT-2 ayant inclus :
 - 285 patients traités par IFX (5 mg/kg à S0, S2, S6)
 - Analyse de la réponse sur les fistules à S14
- Résultats :

Fermeture des fistules en fonction des taux résiduels

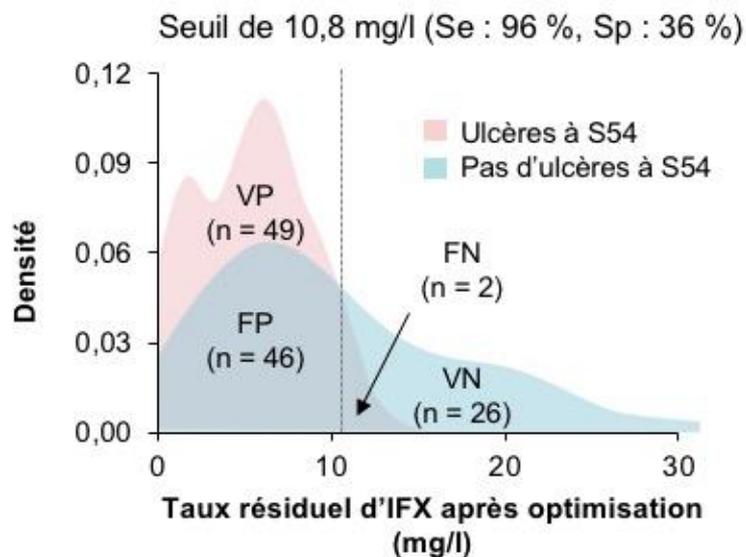


- Essai ouvert randomisé comparant
 - Bras "monitoring" : adaptation de la dose d'infliximab (IFX) [5 à 10 mg/kg] ou des intervalles d'injection (4-12 sem.) pour une cible de taux résiduels à 3 µg/ml
 - Bras "contrôle" : aucune adaptation
- Résultats :



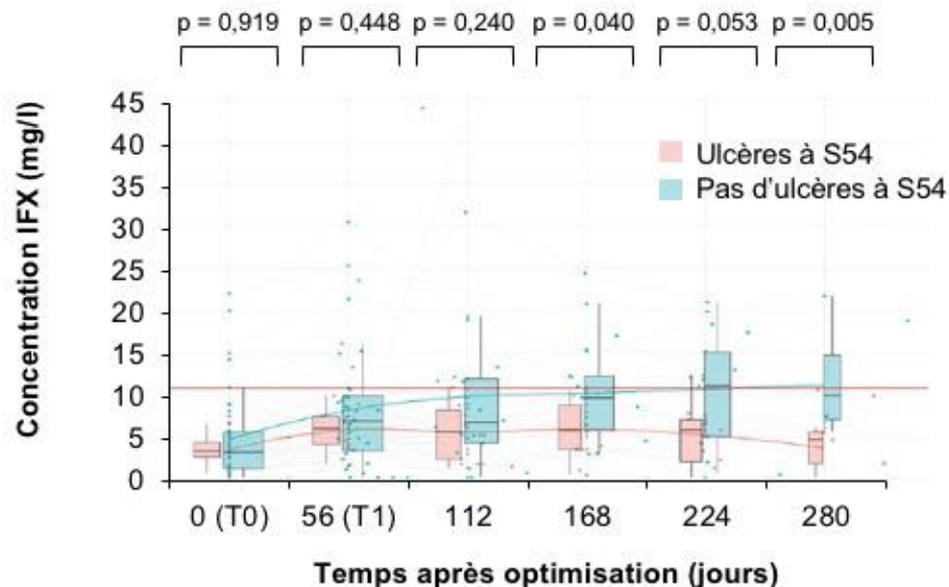
• TAILORIX :

- Essai randomisé comparant le traitement proactif basé sur les taux résiduels et l'activité clinique chez 122 patients débutant une combothérapie (infliximab [IFX] et IS) en traitement de la MC de diagnostic récent
- Analyse des taux résiduels d'IFX (TRI) après optimisation selon l'obtention d'une rémission endoscopique (CDEIS < 3) à la semaine 54



FN : faux négatif ; FP : faux positif ; VN : vrai négatif ;
VP : vrai positif

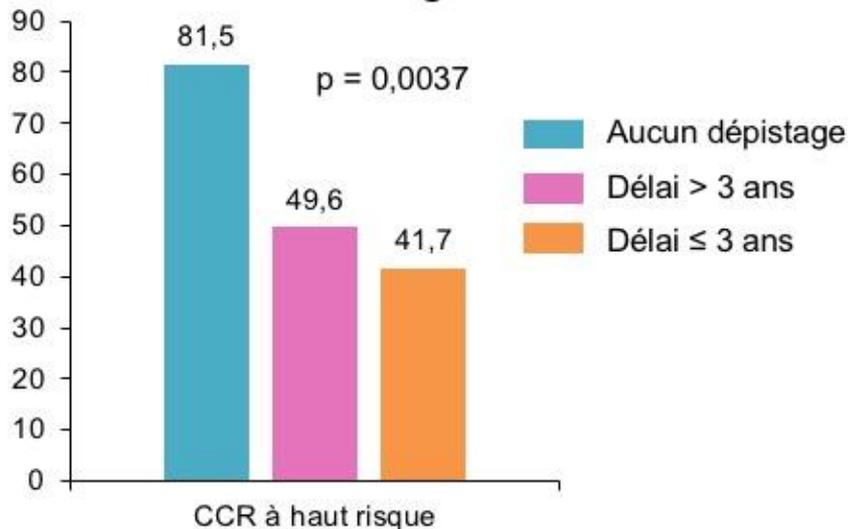
→ TRI après optimisation selon la rémission endoscopique à S54



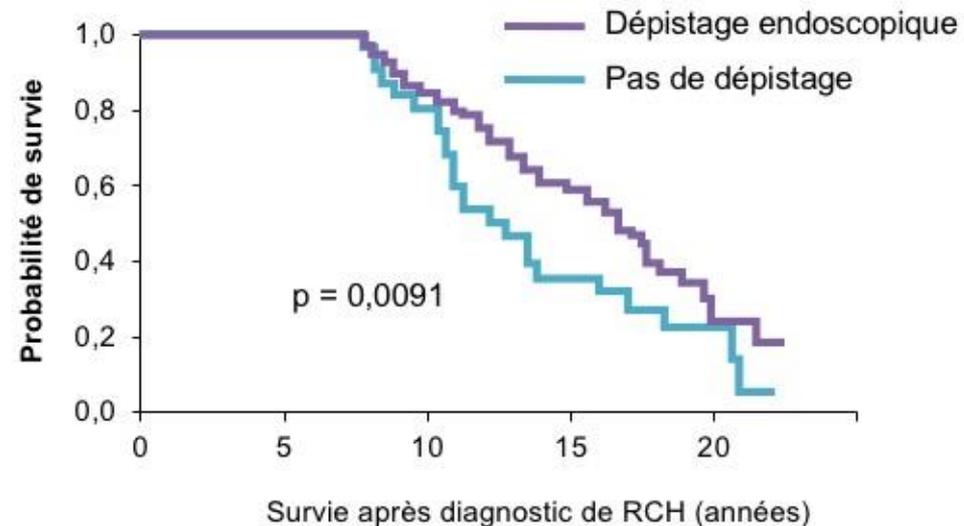
→ Évolution du TRI après optimisation selon la rémission endoscopique à S54

- Objectif : étudier l'impact du dépistage et du délai entre 2 coloscopies sur la mortalité et le stade du cancer colorectal (CCR) au diagnostic
- Analyse de la base de données de l'Ontario
 - 56 318 patients atteints de RCH diagnostiqués depuis 1994 et suivis pendant au moins 8 ans
 - 383 CCR

Taux de CCR à haut risque
au diagnostic



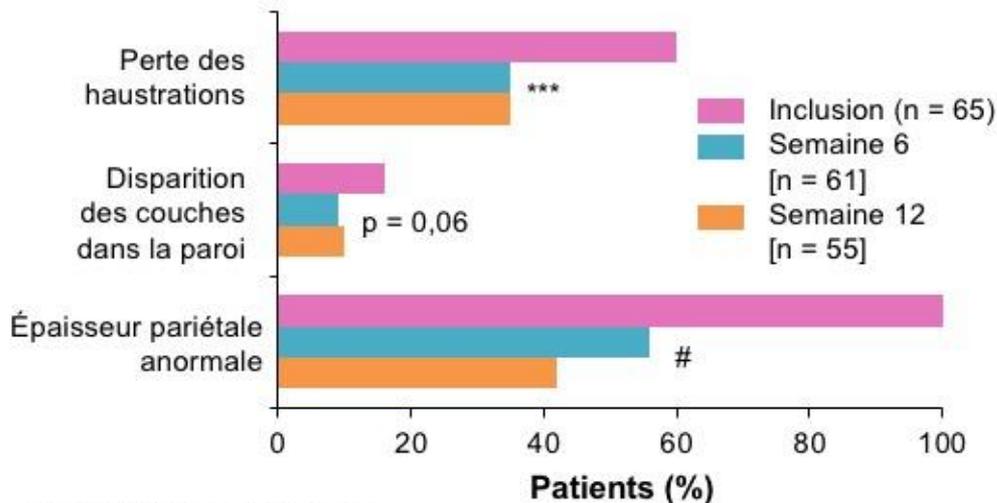
Survie globale selon la réalisation
d'un dépistage endoscopique



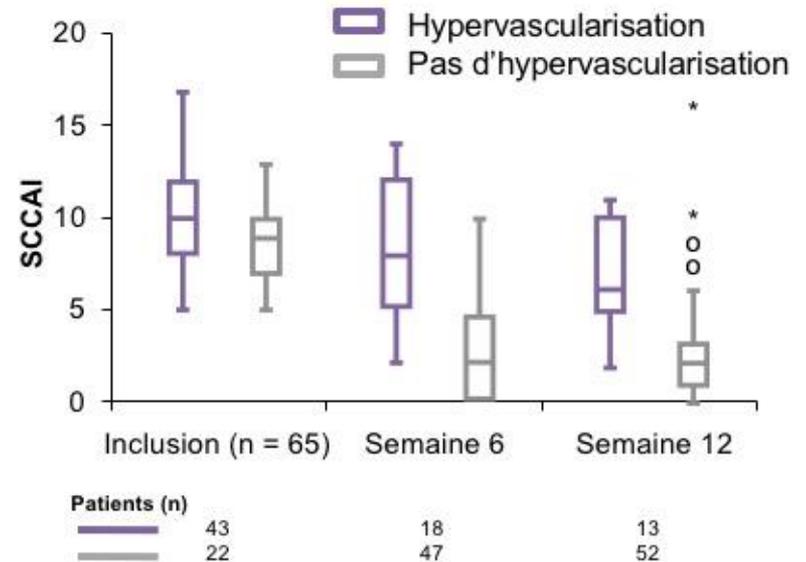
• Méthodologie :

- Cohorte prospective observationnelle TRUST&UC, incluant les patients traités par anti-TNF
- Paramètres évalués : cliniques, biologiques, échographiques (épaisseur de la paroi colique et signal Doppler)

Modifications des paramètres
échographiques



Hypervascularisation en fonction
de l'activité clinique (SCCAI)



- Ac : anticorps
- ADA : adalimumab
- 5-ASA : 5-amino-salicylés
- ATI : anticorps anti-IFX
- AZA : azathioprine
- CCR : cancer colorectal
- CDEIS : *Crohn's Disease Endoscopic Index Score*
- CRP : protéine C réactive
- EI : effets indésirables
- GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif
- GLM : golimumab
- HBI : *Harvey-Bradshaw Index*
- IBDQ : *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*
- IFX : infliximab
- IS : immunosuppresseur
- LAP : lésions anopérinéales
- MC : maladie de Crohn
- MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- MTX : méthotrexate
- NE : nutrition entérale
- PCDAI : *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*
- PRO : récurrence postopératoire
- RCH : rectocolite hémorragique
- SCCAI : *Simple Clinical Colitis Activity Index*
- TDM : *Therapeutic Drug Monitoring*
- TRI : taux résiduels d'IFX
- TNF : *Tumor Necrosis Factor*
- UPA : upadacitinib
- UST : ustékinumab
- VDZ : védolizumab
- WPAI : *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire*

- **Arnaud Bourreille** déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Ferring, MSD, Mauna Kea, Medtronic, OSE Immunotherapeutics, Janssen, Takeda, Tillotts
- **Jérôme Filippi** déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Biogen, Ferring, HAC Pharma, MSD, Janssen, Takeda, Pfizer
- **David Laharie** déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Janssen, Ferring, HAC Pharma, MSD, Takeda, Pfizer, Theradiag, Tillotts, Novartis, Roche
- **Xavier Roblin** déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, AbbVie, Takeda, HAC Pharma, Norgine, Ferring, Pfizer, Theradiag, Janssen, Amgen
- **Lucine Vuitton** déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, MSD, Takeda, Ferring, Pfizer, Janssen