

JFHOD

2019

obésité

Invité LE MAROC

PALAIS DES  
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS

Société Nationale Française  
de Gastro-Entérologie  
SNFGE

FMC  
HGE

# Maladies inflammatoires articulaires et MICI : quelles thérapeutiques ?

Pr Thao PHAM  
CHU Sainte-Marguerite  
Marseille

# Objectifs pédagogiques

- Connaître la stratégie thérapeutique initiale en cas de manifestations articulaires associées à une MICI débutante
- Connaître la place des AINS dans la prise en charge des spondyloarthrites
- Savoir si la sulfasalazine a encore une place dans la prise en charge des manifestations articulaires associées à une MICI
- Connaître les stratégies thérapeutiques des spondyloarthrites associées aux MICI

# Liens d'intérêt

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Abbvie, Amgen, Biogen, Boehringer-Ingelheim, BMS, Fresenius-Kabi, Hospira, Janssen, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, Sandoz, Sanofi, UCB
- Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, BMS

# Spondylarthropathies

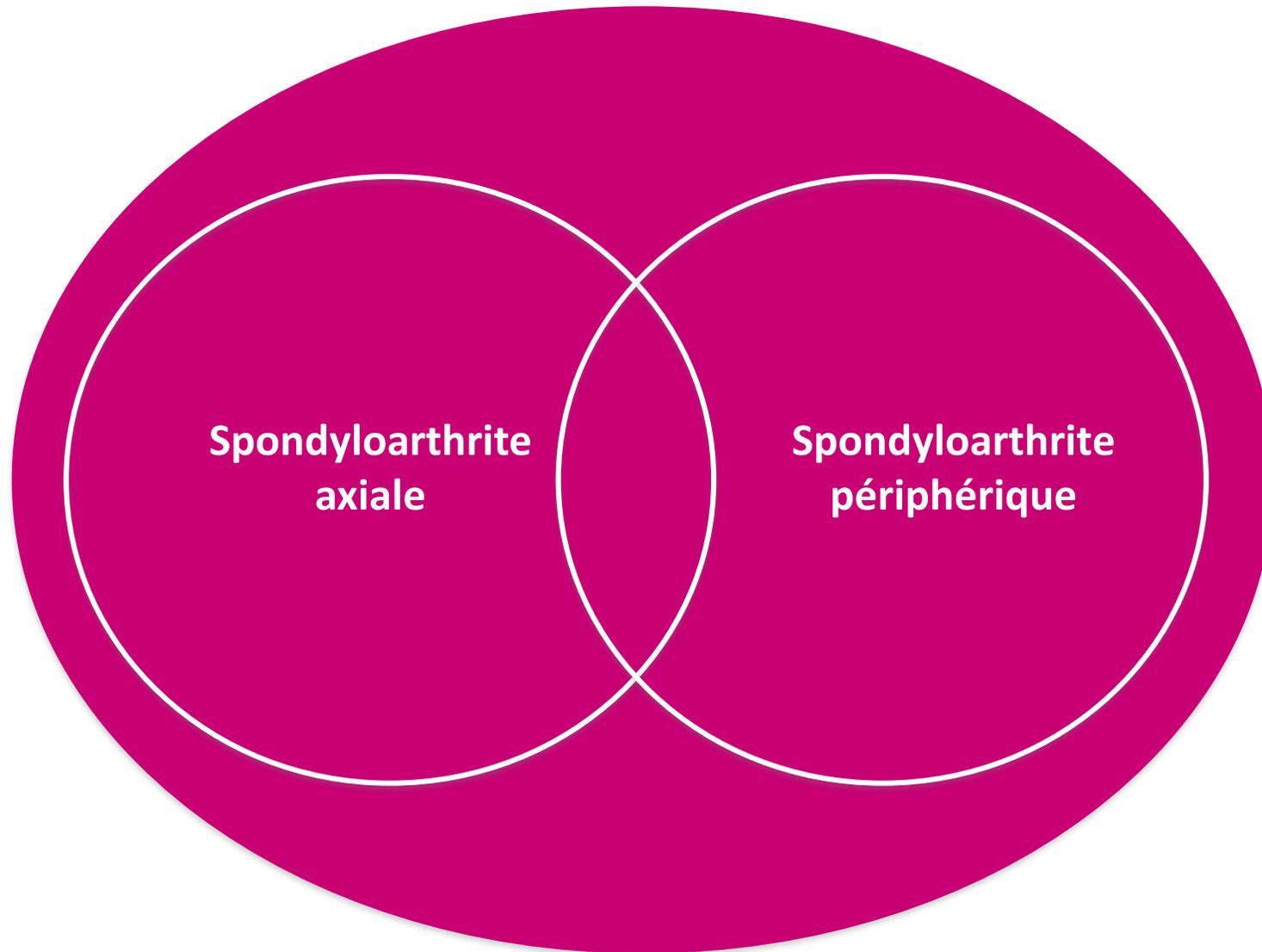


# Spondyloarthritides



**Spondyloarthrite**

# Spondyloarthrites



**Spondyloarthrite  
axiale**

**Spondyloarthrite  
périphérique**



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

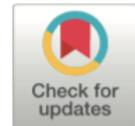
Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

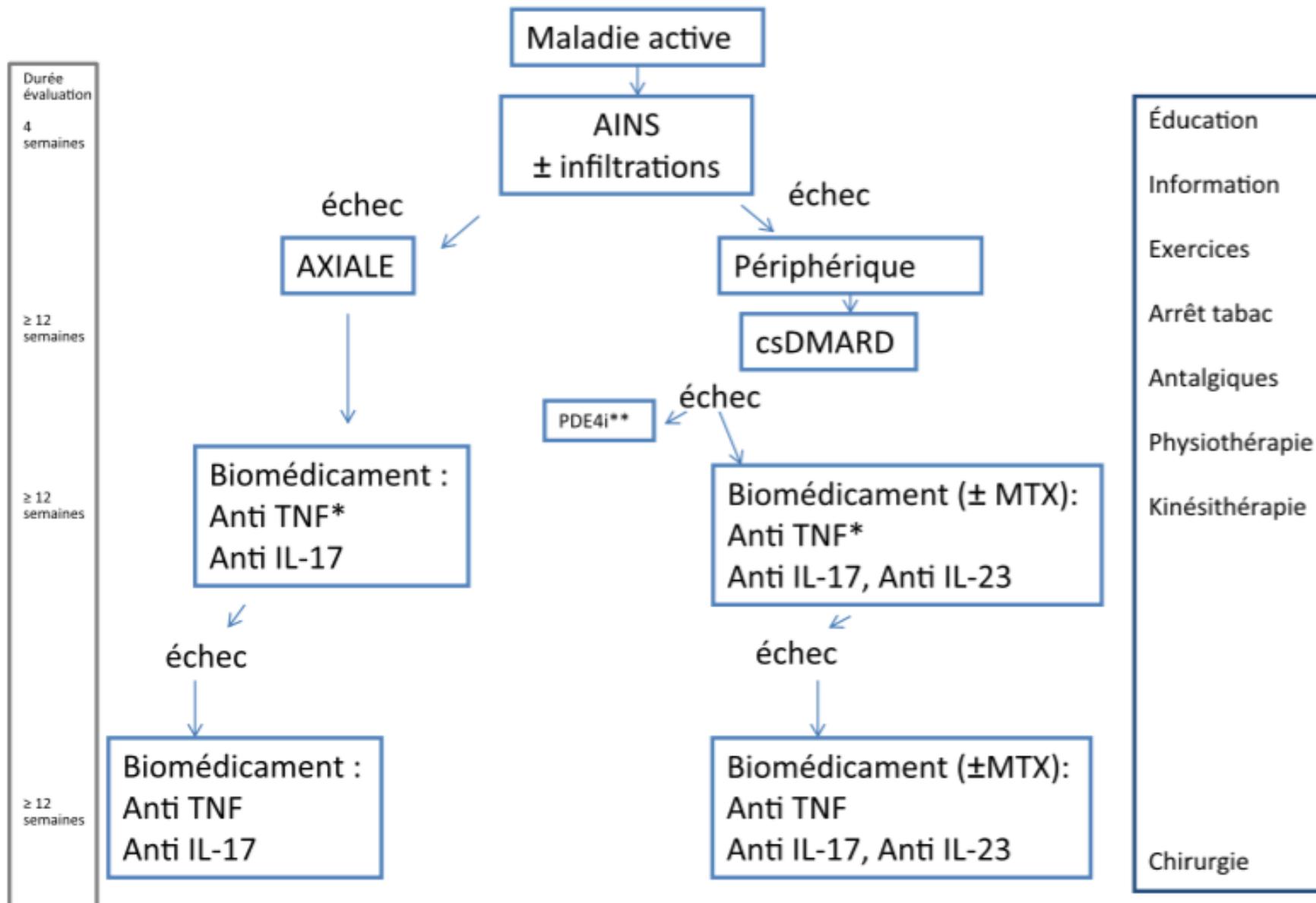


Recommandations et méta-analyses

## Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite<sup>☆</sup>

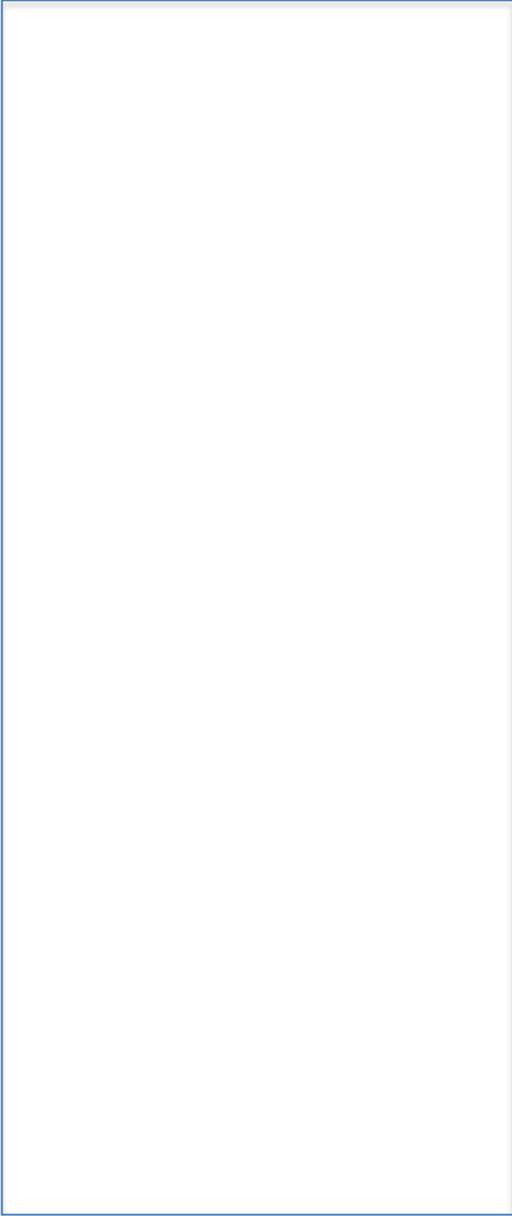


Daniel Wendling<sup>a,\*</sup>, Cédric Lukas<sup>c,1</sup>, Clément Prati<sup>a,d,1</sup>, Pascal Claudepierre<sup>e,f</sup>,  
Laure Gossec<sup>g,h</sup>, Philippe Goupille<sup>i,j</sup>, Christophe Hudry<sup>k,l</sup>, Corinne Miceli-Richard<sup>l</sup>,  
Anna Molto<sup>l,m</sup>, Thao Pham<sup>n</sup>, Alain Saraux<sup>o,p</sup>, Maxime Dougados<sup>l,m</sup>



\*actuellement en première intention en général

\*\*dans certains cas particuliers



**1<sup>ère</sup> intention**

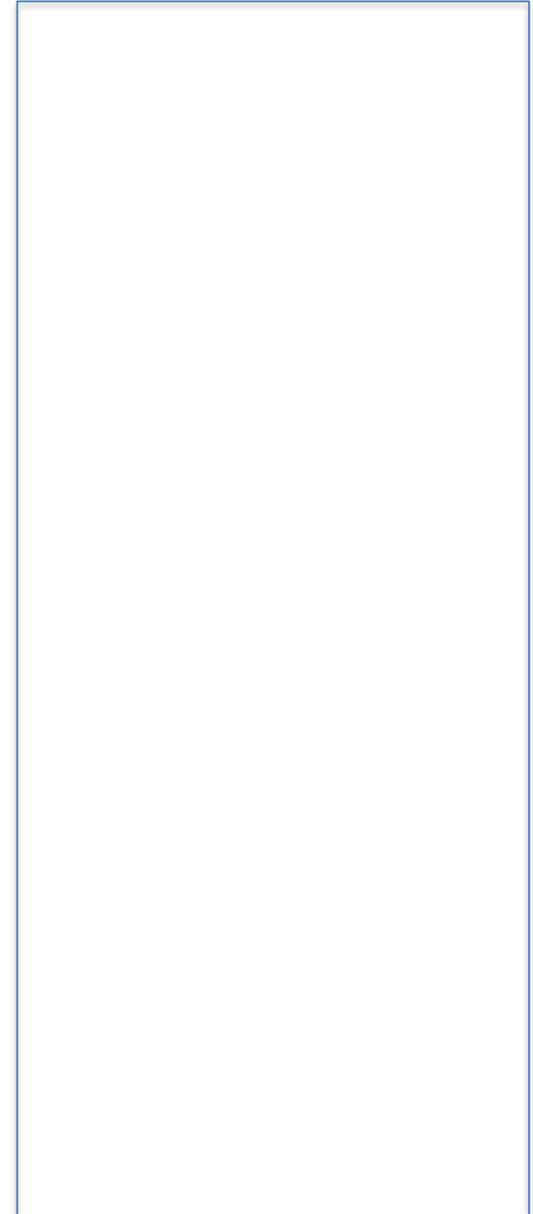
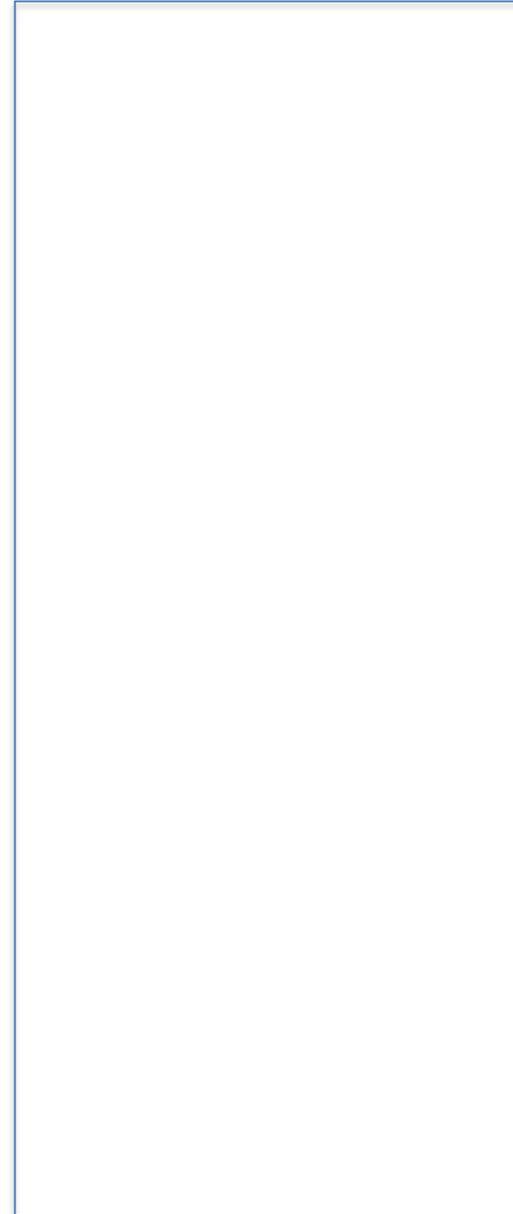
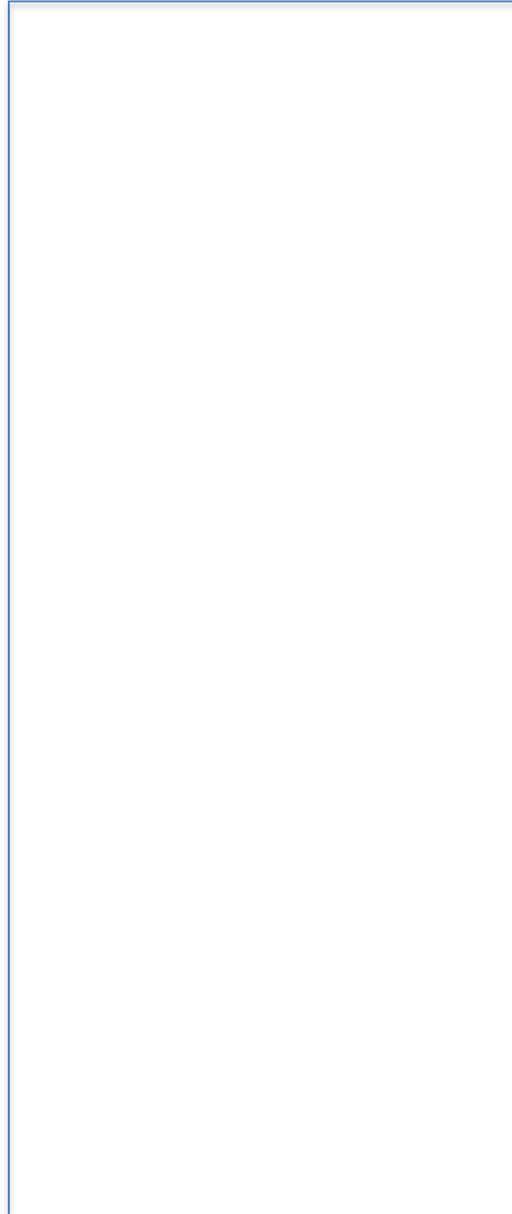
**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale  
active**

**MICI**

**SpA périphérique  
active**



**1<sup>ère</sup> intention**

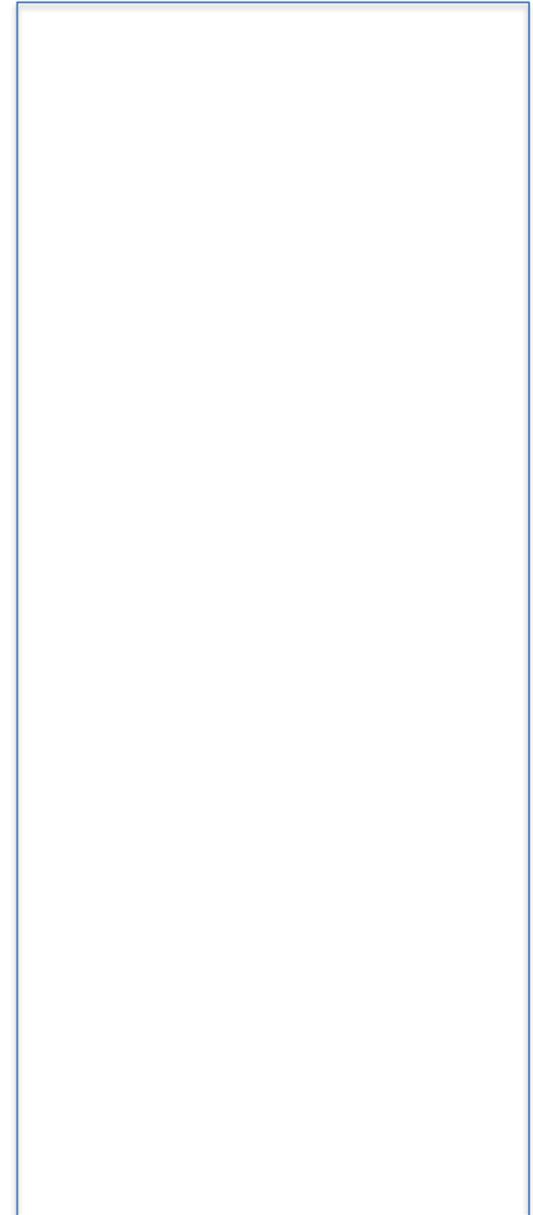
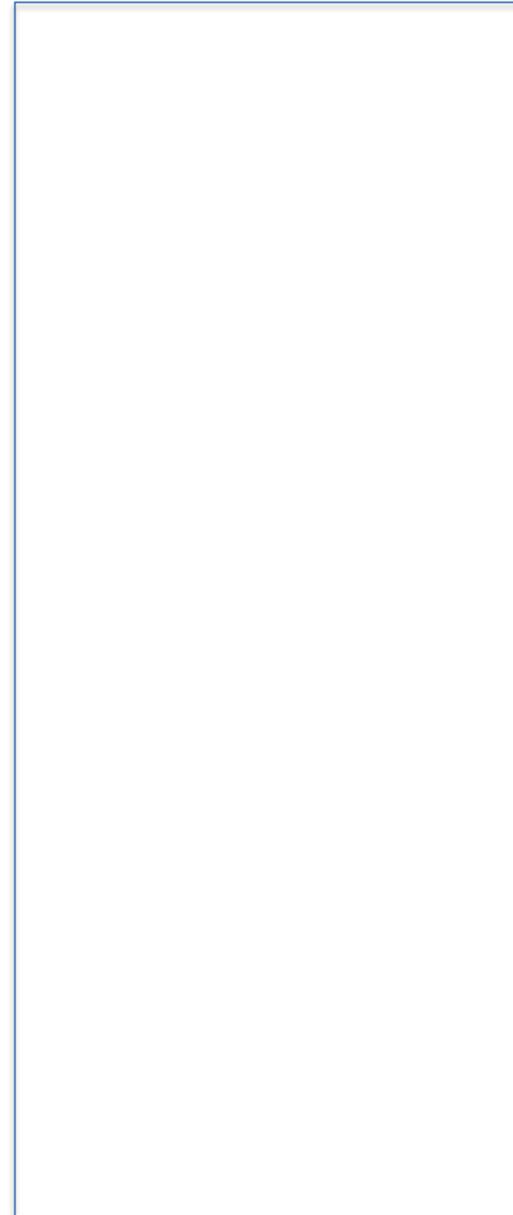
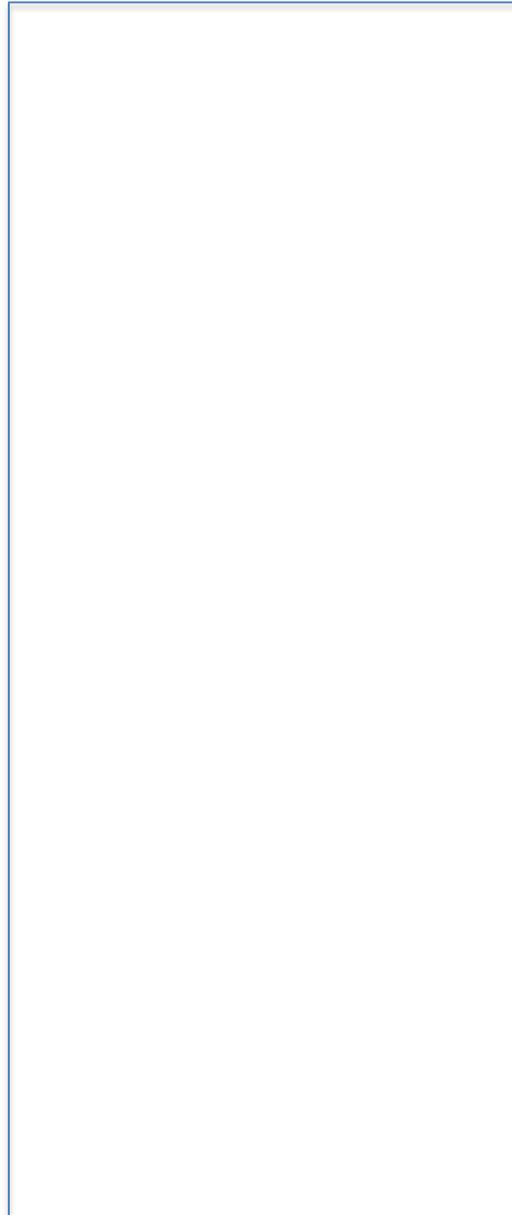
**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale  
active**

**MICI  
Non ou peu active  
Sans traitement de fond**

**SpA périphérique  
active**



**1<sup>ère</sup> intention**

**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale**  
**active**

**AINS**

**MICI**  
**Non ou peu active**  
**Sans traitement de fond**

**AINS**  
**Infiltrations**  
**de corticoïdes**

**SpA périphérique**  
**active**

# AINS et SpA

- Grande sensibilité des SpA aux AINS
- Critère de diagnostic
  - Nette amélioration de symptômes en moins de 48 heures sous AINS et rechute à l'arrêt
  - Valeur « similaire » aux autres arguments cliniques des critères
  - Test diagnostique
- Traitement de première intention
  - Pierre angulaire du traitement des SpA, en particulier axiales

# AINS et MICI

- Revues de la littérature
  - Résultats discordants des données observationnelles
  - AINS non sélectifs associés à 15 - 30 % d'exacerbation des MICI, dans les 7 - 10 jours suivant leur prise
- Hypothèses nombreuses
  - Augmentation de la perméabilité de la muqueuse
  - Inhibition de la phosphorylation oxydative des entérocytes par la prise AINS oraux
  - Réduction des prostaglandines
  - Inhibition de COX-1 et COX-2

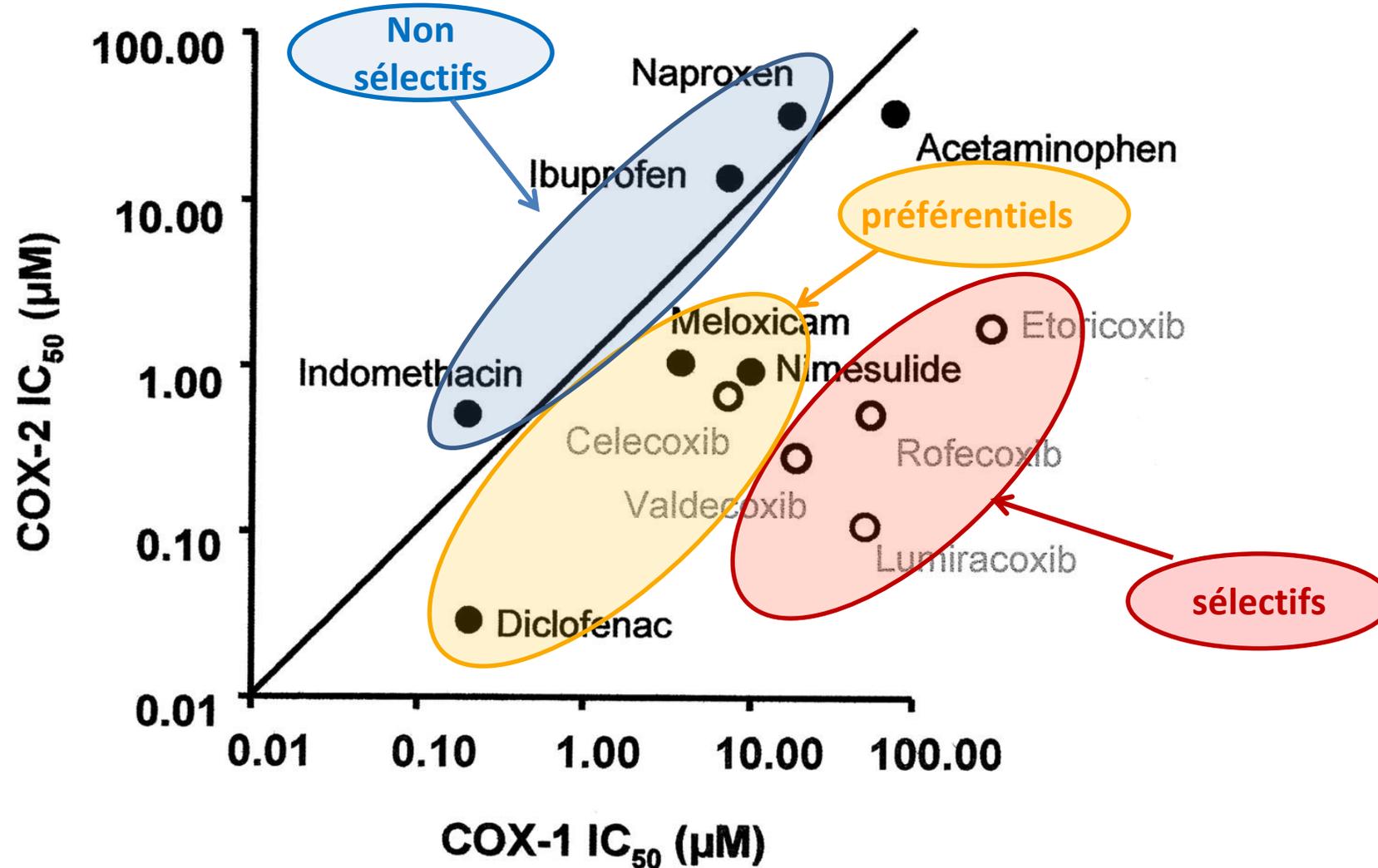
Takeuchi K et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(2):196-202.

Kefalakes et al. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 693-70

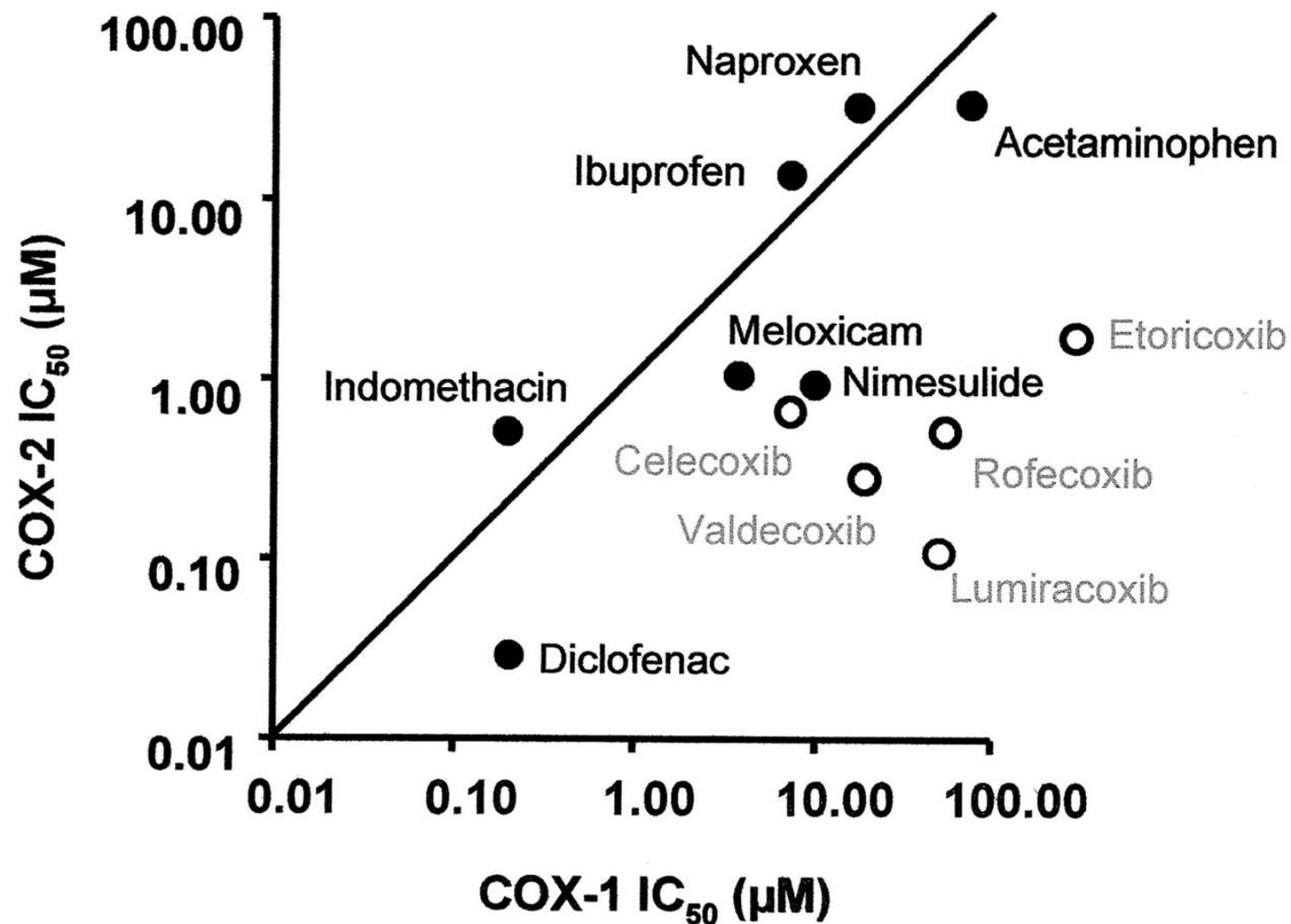
Kvasnovsky CL et al, Scand J Gastroenterol. 2015; 50: 255-63

Thiéfin G, Beaugerie L. Joint Bone Spine. 2005 ;72(4):286-94

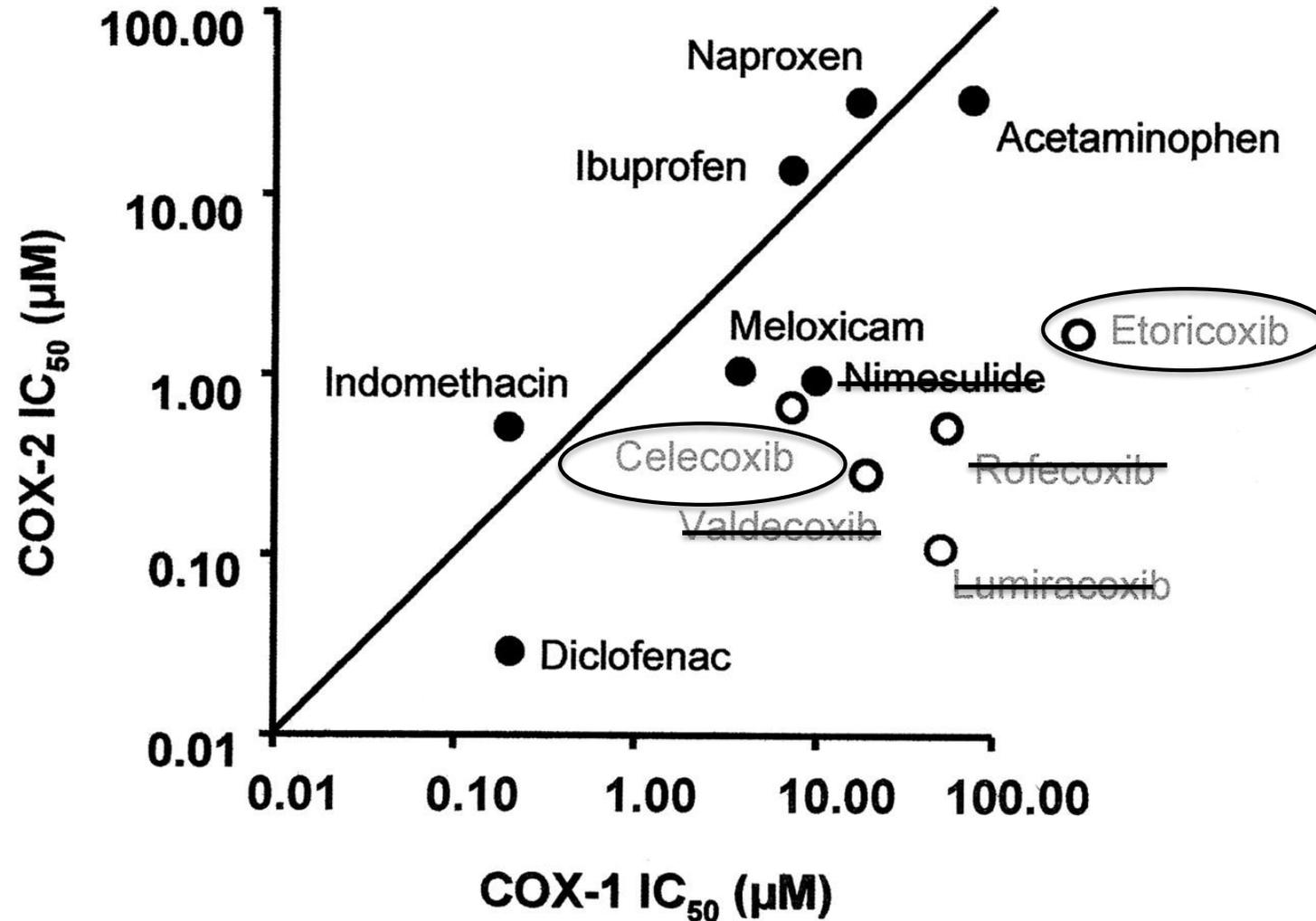
# Sélectivité des AINS pour la COX 2



# Sélectivité des AINS pour la COX 2



# Sélectivité des AINS pour la COX 2



# Coxibs et MICI

- 2 essais contrôlés versus placebo
    - 222 RCH en rémission, célécoxib (200 mg X 2/jour) vs placebo pendant 2 semaines
    - Exacerbation de la RCH :
      - Célécoxib : 3 %
      - Placebo : 4 %
- ] p = 0,719

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Celecoxib versus placebo			
Exacerbation of ulcerative colitis	<b>64 per 1000<sup>1</sup></b>	<b>45 per 1000</b> (15 to 137)	<b>RR 0.70</b> (0.23 to 2.14)	222 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>low<sup>2</sup></b>
GI adverse events	<b>110 per 1000<sup>1</sup></b>	<b>107 per 1000</b> (51 to 228)	<b>RR 0.97</b> (0.46 to 2.07)	221 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>low<sup>3</sup></b>

# Coxibs et MICI

- 2 essais contrôlés versus placebo
    - 146 MICI, étoricoxib (60 à 120 mg/jour) vs PBO pendant 3 mois
    - Exacerbation de la MICI
      - Etoricoxib : 10,5 %
      - Placebo : 11,4 %
- ] NS

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	Etoricoxib versus placebo			
Exacerbation of IBD	<b>195 per 1000<sup>1</sup></b>	<b>172 per 1000</b> (88 to 330)	<b>RR 0.88</b> (0.45 to 1.69)	159 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>low<sup>2</sup></b>

## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale**  
**active**

**MICI**  
**Non ou peu active**  
**Sans traitement de fond**

**SpA périphérique**  
**active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**AINS**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

SpA axiale  
active

MICI  
Non ou peu active  
Sans traitement de fond

SpA périphérique  
active

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**AINS**

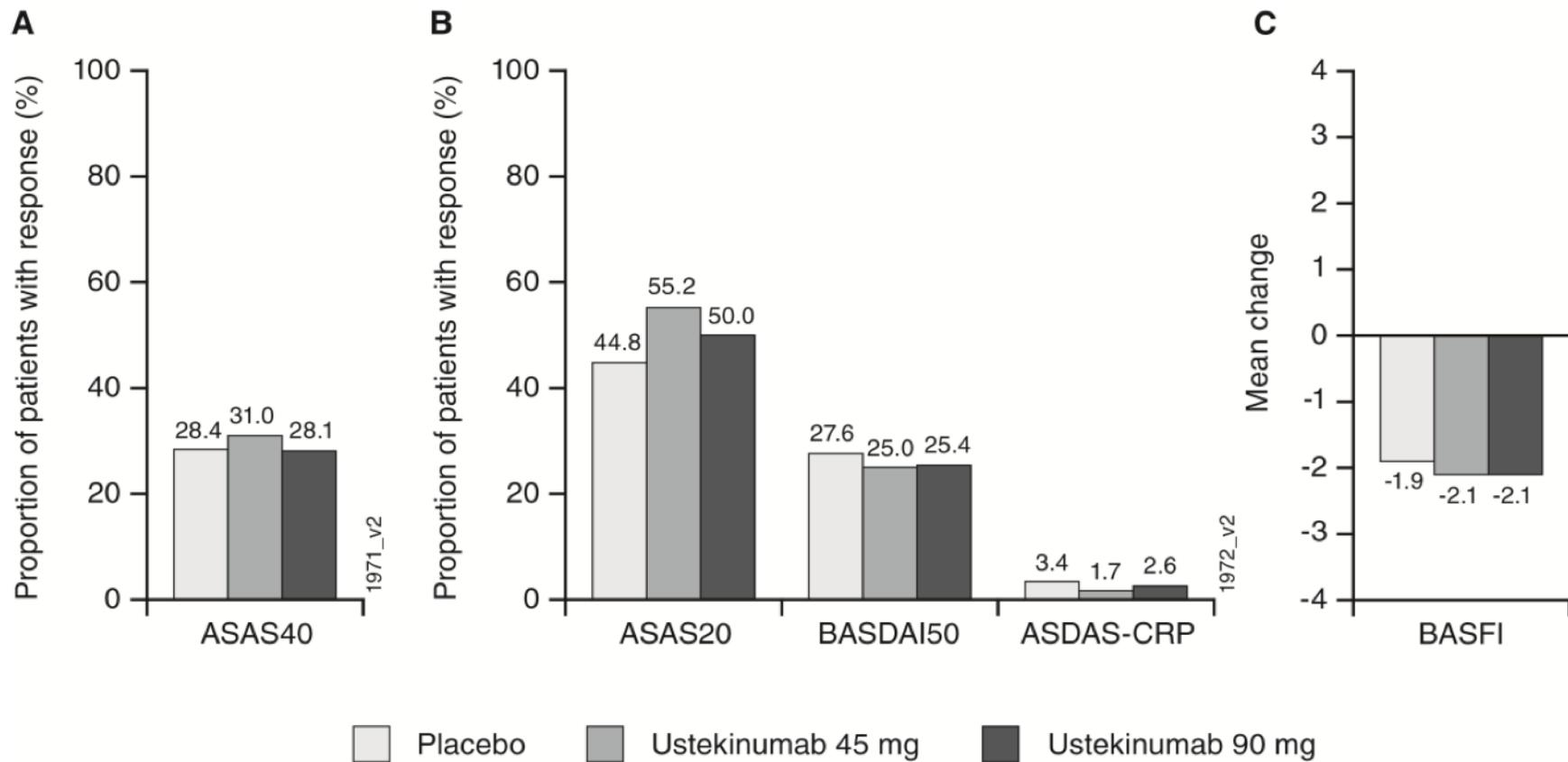
**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Anticorps anti-TNF**

~~Récepteur soluble anti-TNF (étanercept)~~  
~~Anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab)~~  
~~Anti-IL12/23 (ustékinumab)~~

**Anticorps anti-TNF**

# Ustékinumab dans la SpA axiale radiographique



## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale  
active**

**MICI  
Non ou peu active  
Sans traitement de fond**

**SpA périphérique  
active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**AINS**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

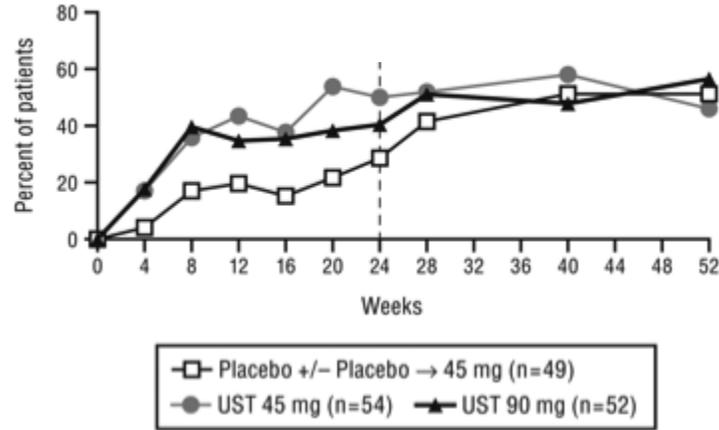
**Méthotrexate  
Sulfasalazine  
Léflunomide**

**Azathioprine  
Mésalazine**

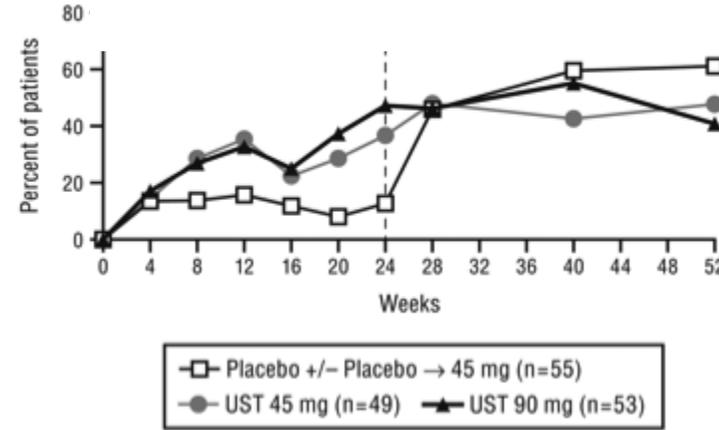
**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

# Ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique

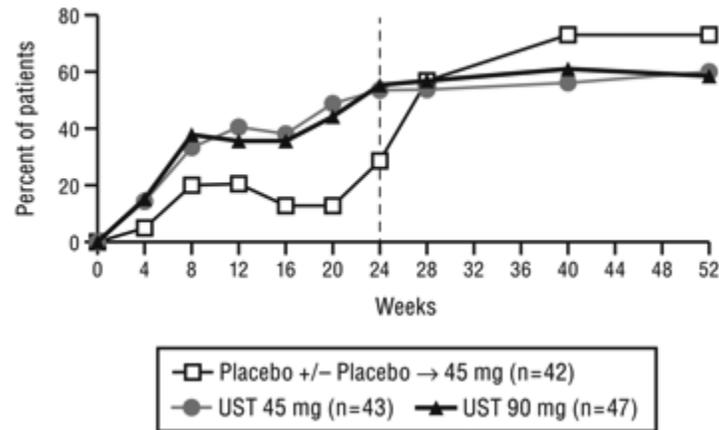
**B. % répondeurs ACR20 / MTX+**



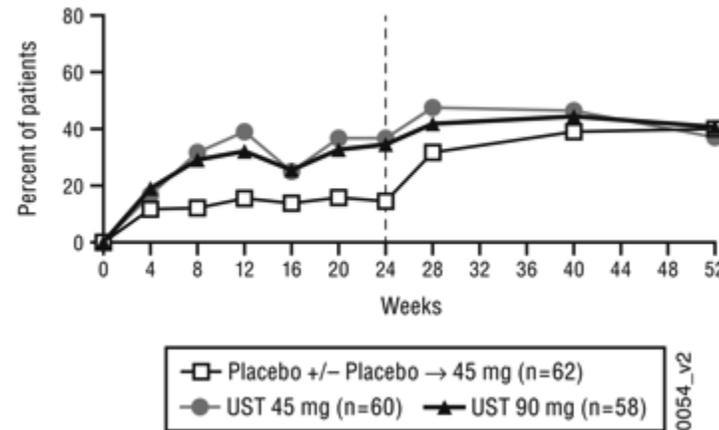
**C. % répondeurs ACR20 / MTX-**



**D. % répondeurs ACR20 / anti-TNF naïfs**



**E. % répondeurs ACR20 / anti-TNF IR**



## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale  
active**

**MICI  
Non ou peu active  
Sans traitement de fond**

**SpA périphérique  
active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**AINS**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate  
Sulfasalazine  
Léflunomide**

**Azathioprine  
Mésalazine**

**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale  
active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**MICI**

**Non ou peu active**

**Avec traitement de fond  
conventionnel**

**AINS**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate  
Sulfasalazine  
Léflunomide**

**Azathioprine  
Mésalazine**

**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

**SpA périphérique  
active**

## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale  
active**

**Maladie de Crohn  
Non ou peu active  
Avec traitement de fond  
conventionnel**

**SpA périphérique  
active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**AINS**

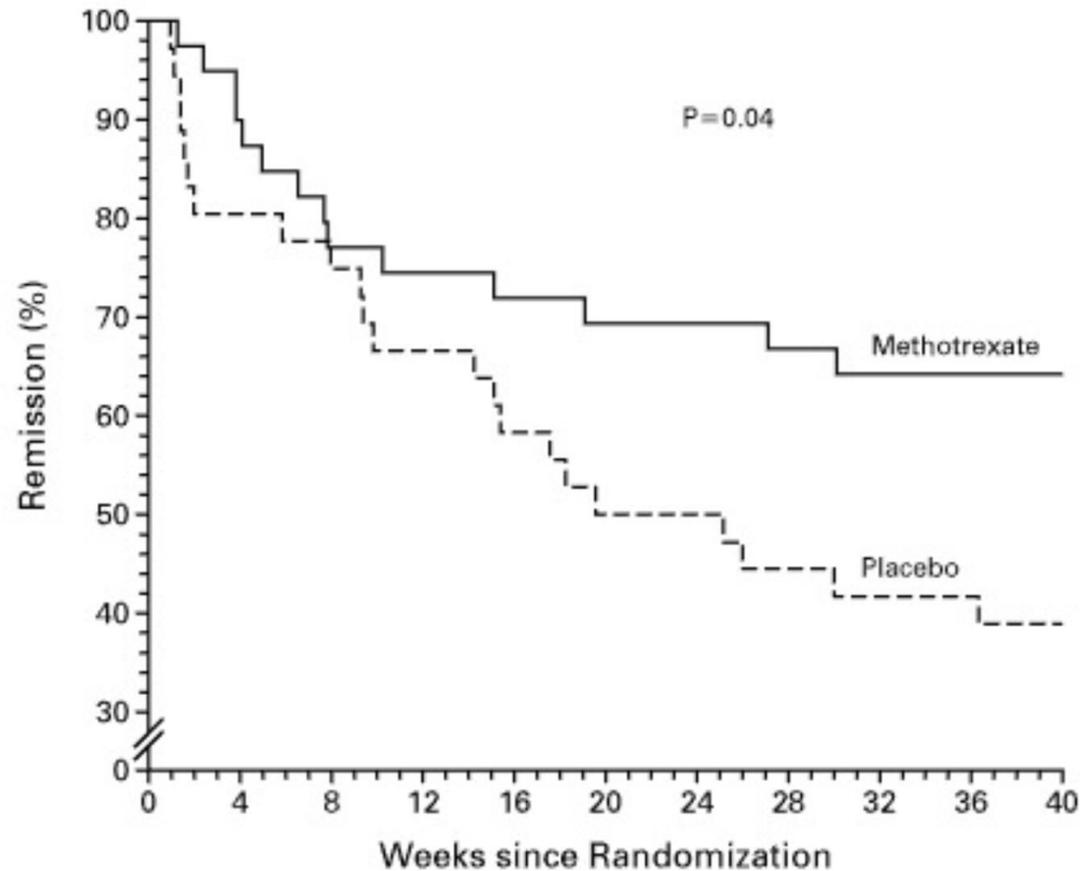
**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate**  
Sulfasalazine  
Léflunomide

**Azathioprine**  
**Mésalazine**

**Anticorps anti-TNF**  
**Anti-IL12/23**

# Maintien de la rémission de la MC sous MTX



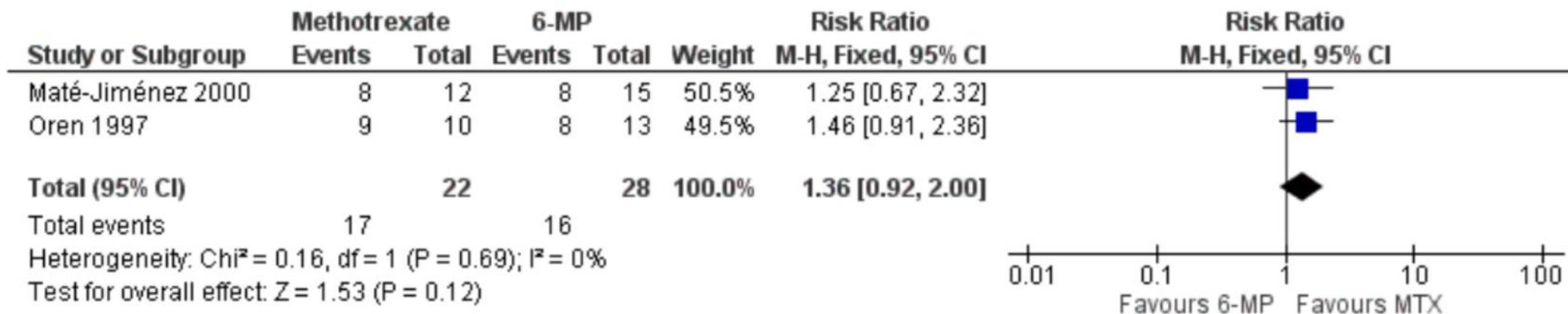
No. AT RISK

Methotrexate	40	36	30	29	28	27	27	26	25	24	19
Placebo	36	29	28	24	21	18	18	16	15	15	12

# Maintien de la rémission de la MC sous MTX

## Methotrexate versus 6-mercaptopurine

**Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Methotrexate versus 6-MP, outcome: 2.1 Proportion of patients maintaining clinical remission.**



## Methotrexate versus 5-aminosalicylic acid

- 13 patients inclus dans l'analyse
- Pas de différence significative : RR 2.62, 95 % CI 0,23 - 29,79

## 1<sup>ère</sup> intention

## 2<sup>ème</sup> intention

## 3<sup>ème</sup> intention

**SpA axiale  
active**

**Rectocolite hémorragique**  
**Non ou peu active**  
**Avec traitement de fond  
conventionnel**

**SpA périphérique  
active**

**AINS**

Court terme  
Privilégier coxib  
Avec accord du  
gastroentérologue

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**AINS**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate**  
**Sulfasalazine**  
Léflunomide

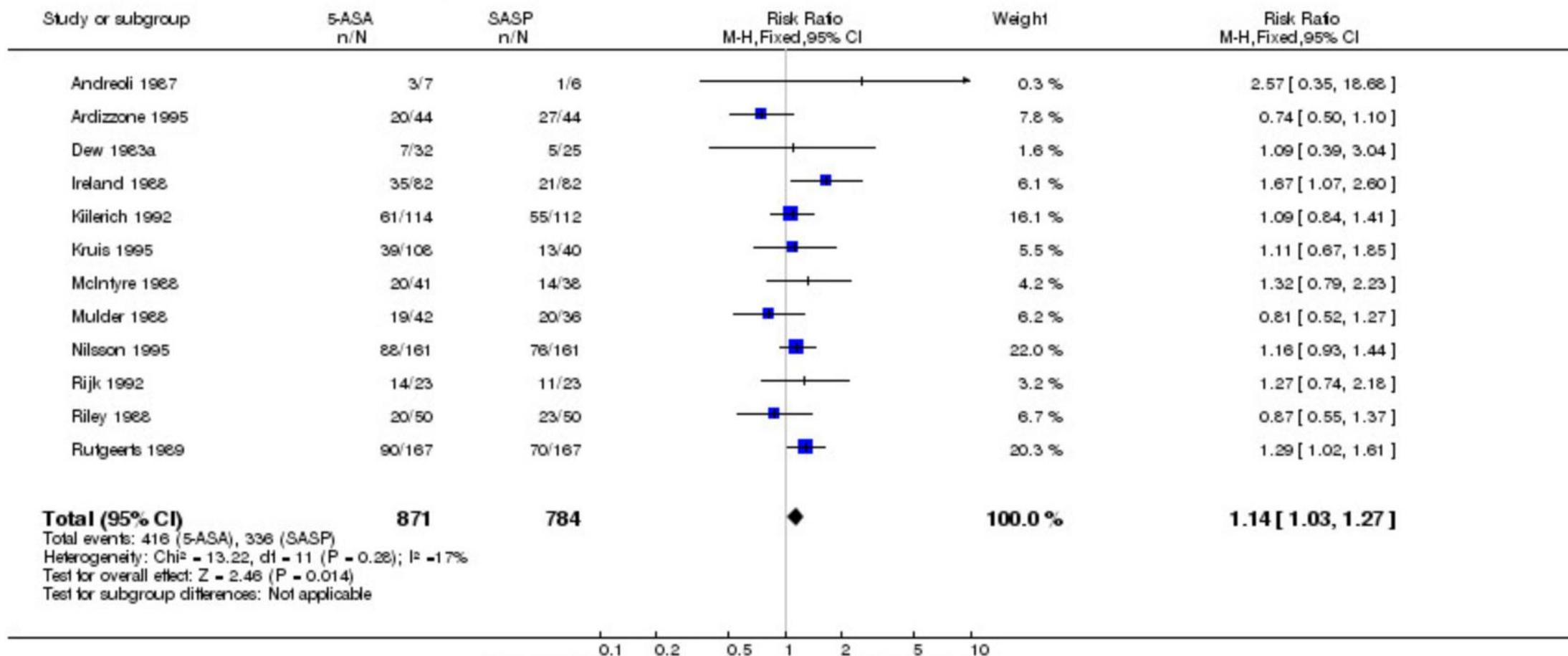
**Azathioprine**  
**Mésalazine**

**Anticorps anti-TNF**  
**Anti-IL12/23**

# 5-ASA versus SLZ pour le maintien rémission de la RCH

## Efficacité

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 1 Failure to Maintain Clinical or Endoscopic Remission



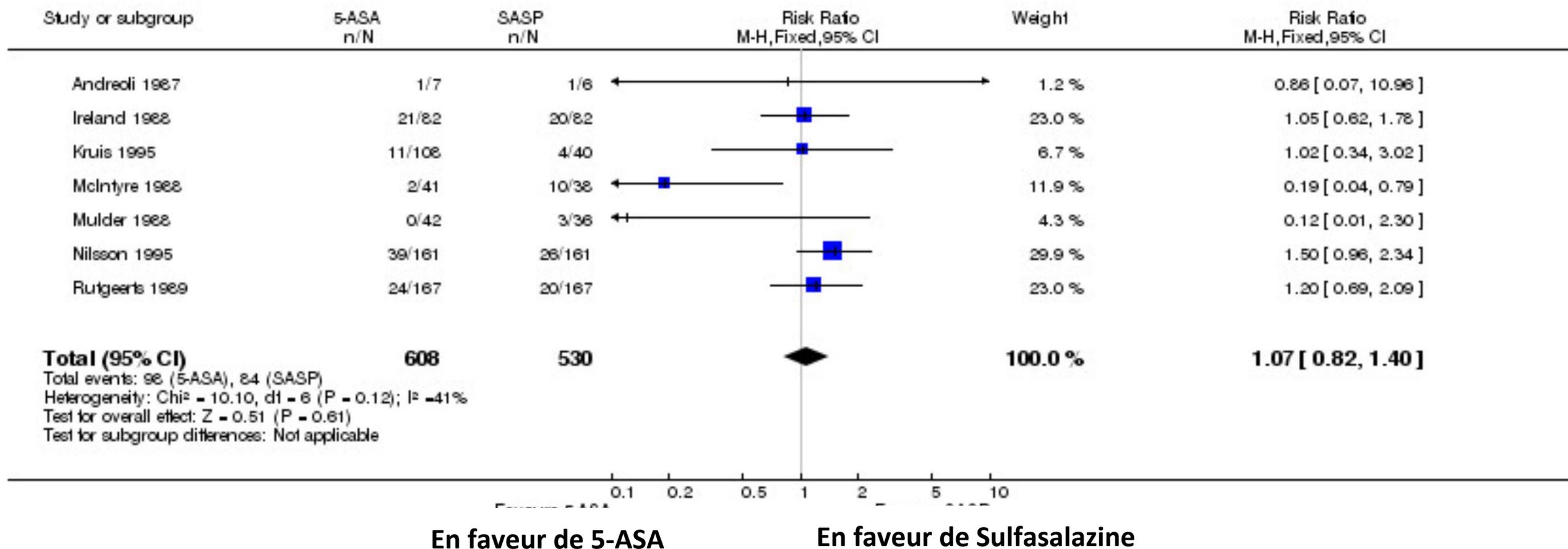
En faveur de 5-ASA

En faveur de Sulfasalazine

# 5-ASA versus SLZ pour le maintien rémission de la RCH

## Tolérance

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 3 Development of Any Adverse Event



**1<sup>ère</sup> intention**

**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale**  
**active**

**AINS**

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**MICI**  
**active**

**Avec ou sans traitement de  
fond conventionnel**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate  
Sulfasalazine**

**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

**SpA périphérique**  
**active**

**1<sup>ère</sup> intention**

**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale  
active**

**AINS**

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**MICI  
active**

**Avec ou sans traitement de  
fond conventionnel**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

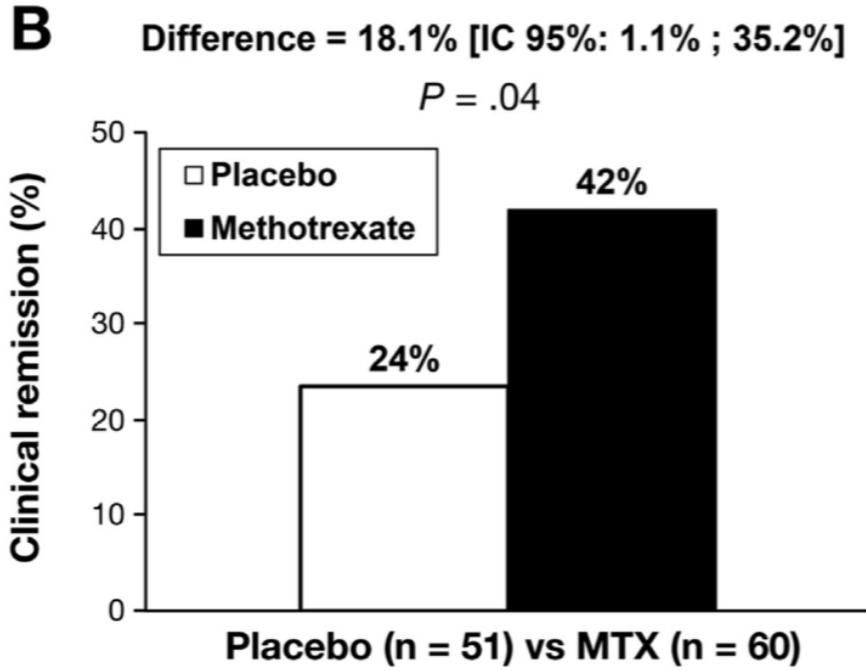
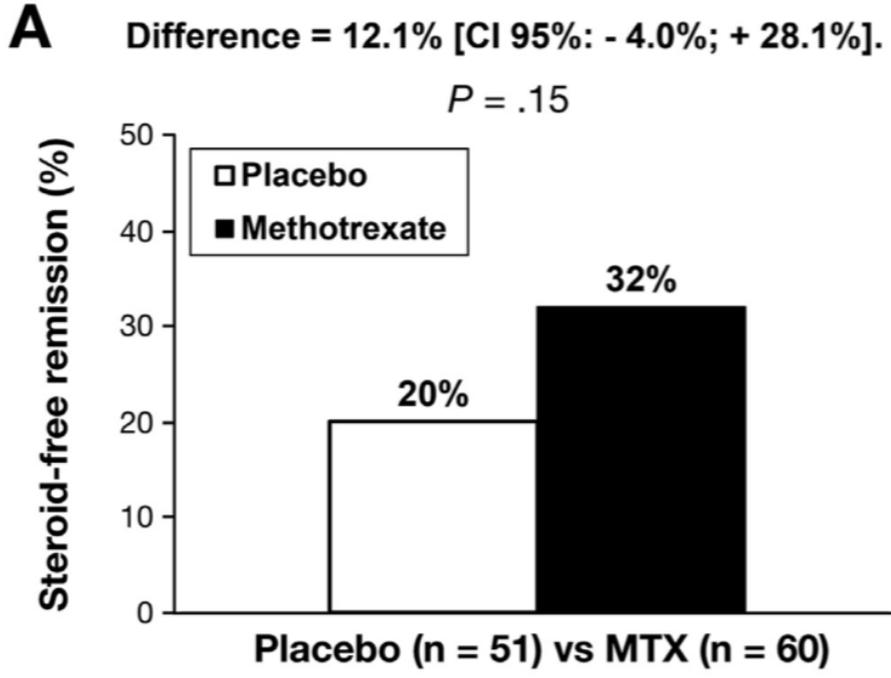
**Méthotrexate  
Sulfasalazine**

**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

**SpA périphérique  
active**

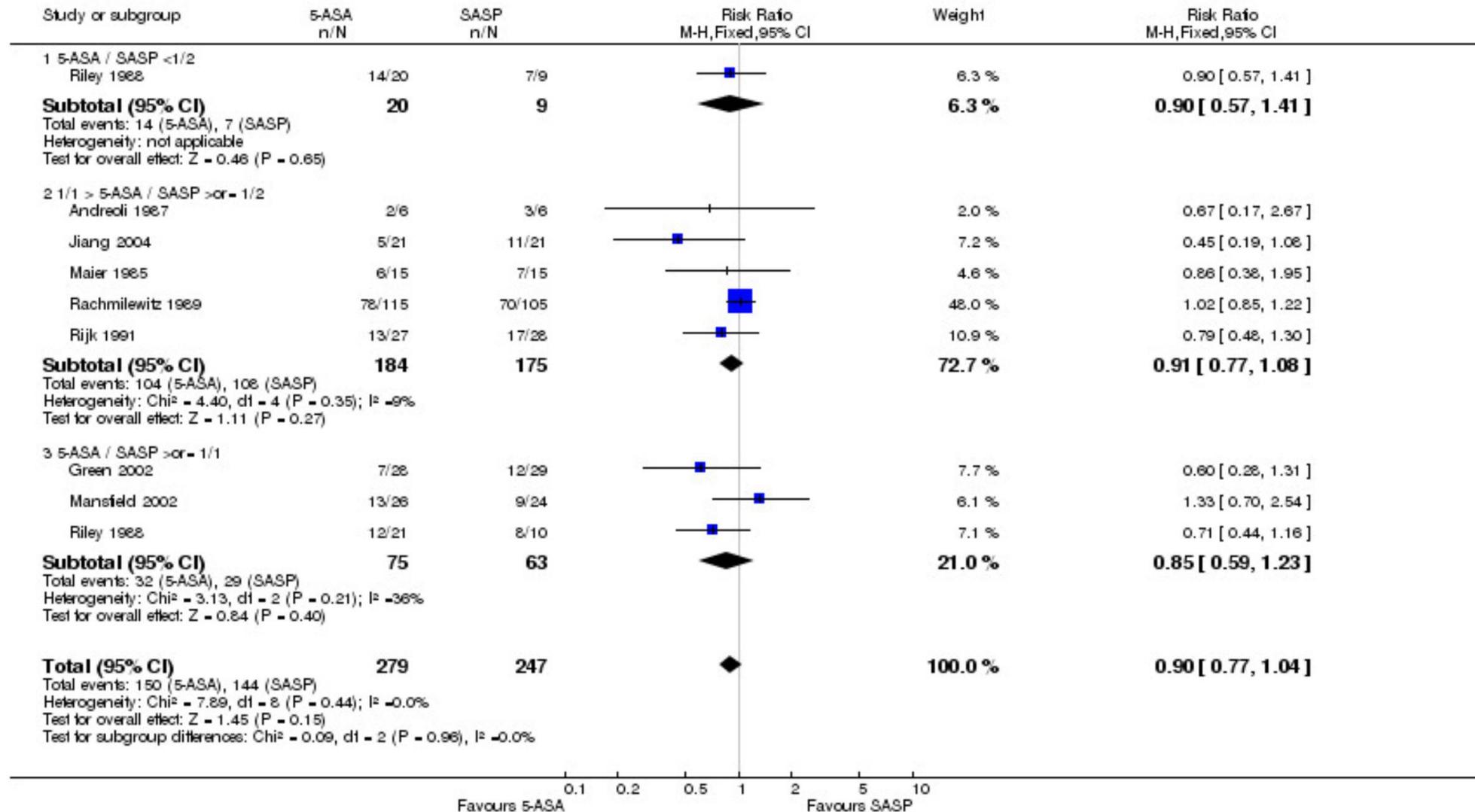
# MTX versus placebo dans l'induction de la rémission de la RCH

## Essai METEOR



# 5-ASA versus SLZ dans l'induction de la rémission de la RCH

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 1 Failure to Induce Global/Clinical Remission



**1<sup>ère</sup> intention**

**2<sup>ème</sup> intention**

**3<sup>ème</sup> intention**

**SpA axiale**  
**active**

**AINS**

**Anticorps anti-TNF**

**Anticorps anti-TNF**

**MICI**  
**active**

**Avec ou sans traitement de  
fond conventionnel**

**Infiltrations  
de corticoïdes**

**Méthotrexate  
Sulfasalazine**

**Anticorps anti-TNF  
Anti-IL12/23**

**SpA périphérique**  
**active**

# Associations de traitements ciblés

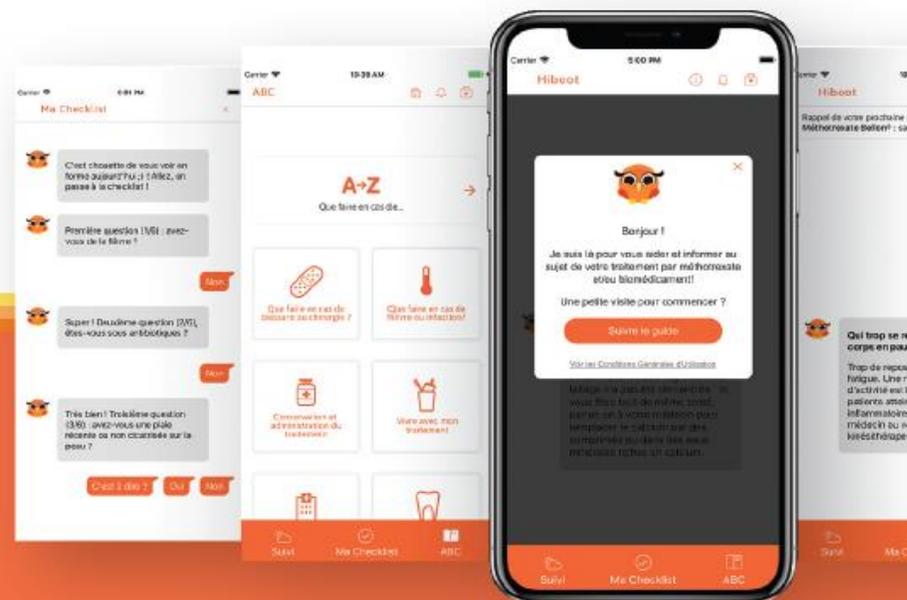
- Nombreux cases reports
    - Vedolizumab/natalizumab + anti-TNF (dont l'éтанercept)
    - Ustekinumab + anti-TNF (dont l'éтанercept)
    - Vedolizumab + tofacitinib
  - Étude conjointe CRI/GETAID sur efficacité et tolérance de ces associations
- appel à observations prochain

# L'application Smartphone SFR HIBOOT



**NOUVEAU !**

L'appli **Hiboot**, le compagnon de vos patients traités par **méthotrexate** ou **biomédicament** !



**Hiboot** est une application d'aide situationnelle vous permettant d'informer vos patients suivant un traitement anti-rhumatismal de longue durée et faciliter ainsi leur quotidien.

**Hiboot** est une application smartphone gratuite éditée par la Société Française de Rhumatologie.

Elle accompagnera vos patients au quotidien: rappel des prises de traitement, informations face aux situations de la vie quotidienne (voyage, soins dentaires, infection, oubli, conservation des traitements, etc).

## POINTS FORTS

- L'utilisation des AINS peut être utile, à la fois pour le diagnostic et le traitement des SpA associées aux MICI. Cette utilisation doit être prudente, doit privilégier les coxibs et doit se faire avec l'accord du gastroentérologue.
- L'intérêt de la sulfasalazine est limité dans le traitement des associations de MICI et SpA. Elle ne concerne que la première ligne de traitement de SpA périphérique associée à une RCH avec des formes peu actives et/ou peu sévères.
- L'association d'un immunosuppresseur et d'une biothérapie n'a pas d'intérêt dans les formes axiales de SpA
- La première biothérapie pour la prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA est un anticorps anti-TNF
- Il n'y a pas d'argument pour préférer une autre voie d'inhibition à un deuxième anti-TNF en cas d'échec à un premier anti-TNF

## LA FRANCE VUE PAR LES MARSEILLAIS



-  Pôle Nord
-  Nord
-  Sud
-  Capitale

# Backup

## Indication d'un biomédicament

### SpA axiale

Réponse AINS  
insuffisante

ET

ASDAS  $\geq 2.1$

ou

BASDAI  $\geq 4$

ET:\*

Rx+ ou inflammation  
IRM

ou CRP +

### SpA périphérique Enthésitique

Réponse AINS insuffisante  
 $\pm$  infiltration

ET

-CRP élevée ou  
inflammation IRM

-Douleur  $\geq 4$

### SpA périphérique Articulaire

Réponse AINS  
insuffisante  
 $\pm$  infiltration

Et échec  $\geq 1$  DMARD

ET

NAG et NAD  $\geq 3^{**}$

ET

**Conviction du rhumatologue de débiter le traitement**

**\*sauf cas particuliers**

**\*\* nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique**

# Leflunomide et Maladie de Crohn

- J Clin Gastroenterol. 2003 Aug;37(2):125-8.
- Leflunomide treatment of Crohn's disease patients intolerant to standard immunomodulator therapy.
- Prajapati DN1, Knox JF, Emmons J, Saeian K, Csuka ME, Binion DG.
- Author information
- Abstract
- BACKGROUND:
  - Immunomodulator therapy with the purine analogs azathioprine and 6-mercaptopurine (6-MP), is efficacious in the treatment of moderate to severe Crohn's disease (CD), but is not tolerated by a significant minority of patients. The pyrimidine analog, leflunomide, has demonstrated efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients. Because established RA immunomodulator agents may demonstrate success in the treatment of CD, we reviewed our clinical open-label experience with leflunomide in a refractory CD population. GOALS Assess the effect of leflunomide 20 mg daily, on disease activity, steroid requirement and serologic measures of inflammatory activity in our series of CD patients intolerant to azathioprine/6-MP.
- STUDY:
  - CD patients intolerant of azathioprine/6-MP were offered leflunomide treatment. The Harvey-Bradshaw (H-B) disease activity index, global assessment, serologic parameters and ability to taper corticosteroids of those who accepted were retrospectively assessed.
- RESULTS:
  - Leflunomide was well tolerated and resulted in a significant reduction in the H-B score, global assessment and serologic parameters in 8/12 patients. Average follow-up was 38 weeks and a majority of steroid-dependent patients were able to successfully taper following leflunomide initiation.
- CONCLUSIONS:
  - Our case series demonstrates that the pyrimidine analog leflunomide may be effective for treating moderate to severe CD patients intolerant to standard immunomodulator therapy and warrants further investigation in a randomized controlled trial.

# Leflunomide et Maladie de Crohn

- Dig Dis Sci. 2008 Apr;53(4):1025-32. Epub 2007 Oct 13.
- Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression : a phase 1 open-label trial on efficacy, tolerability and safety.
- Holtmann MH1, Gerts AL, Weinman A, Galle PR, Neurath MF.
- Author information
- Abstract
- The aim of this study was to assess the potential of leflunomide, an immunosuppressant in rheumatoid arthritis, as a second-line immunosuppression treatment of patients with Crohn's disease refractory or intolerant to azathioprine. The study cohort consisted of 24 patients. The primary end point was steroid-free remission, and secondary end points were changes in the Crohn's disease activity index (CDAI) and steroid intake, responsiveness of arthralgias and adverse events. Results were expressed in medians (quartiles). The remission rate increased from 21 to 42% by week 16 ( $P < 0.05$ ). In the intention-to-treat analysis, the CDAI decreased from 219 to 87 ( $P = 0.018$ ) and the steroid intake from 25 to 3 mg/day ( $P = 0.033$ ). In the per-protocol analysis, the CDAI decreased from 182 to 87 ( $P = 0.0183$ ) and the steroid intake from 45 to 4 mg/day ( $P = 0.0778$ ). Patients with arthralgias improved significantly. However, adverse side effects were frequent. Leflunomide may improve disease activity, especially in terms of arthralgias, and reduce steroid intake. Adverse events were more frequent in our patients than has been reported in controlled studies for rheumatoid arthritis but corresponded to those found in post-marketing studies.
- PMID: 17934840 DOI: 10.1007/s10620-007-9953-7

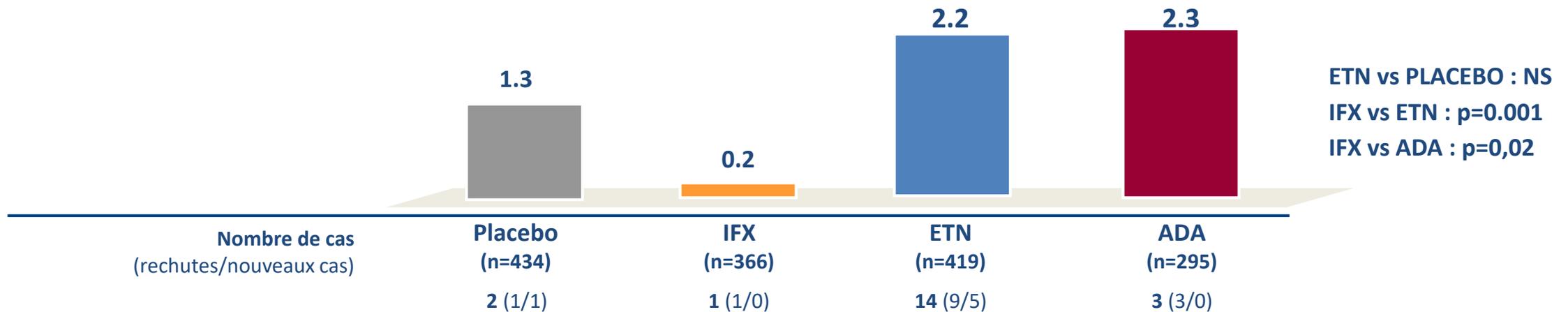
# Tolérance des AINS dans les MICI

- Risque d'hospitalisation pour poussée de MICI
  - Utilisation d'AINS dans les 45 j précédents
    - OR 1,77 (1,01 – 3,10)
  - Utilisation d'AINS dans les 180 j précédents
    - OR 1,93 (1,20 – 3,09)
- 629 MICI – 1315 visites
  - Pas d'augmentation de l'activité de la MICI si AINS faibles doses (MC ou RCH)
  - Si AINS fortes doses, augmentation des index d'activité de MC quand localisation colique mais pas d'augmentation significative des rechutes

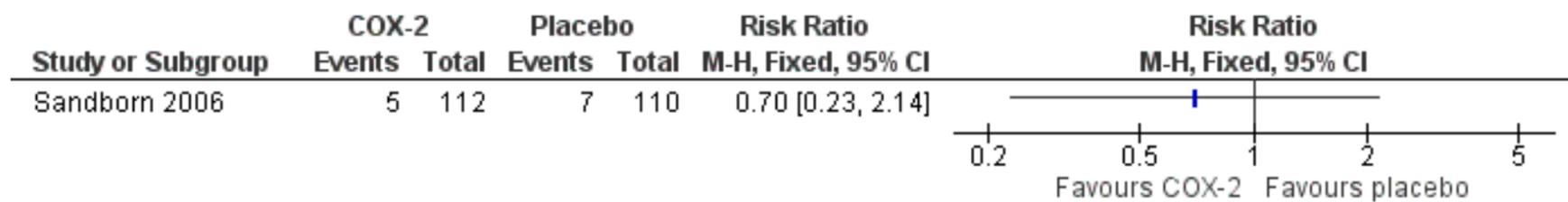
# Evaluation des poussées et nouveau cas de MICI sous anti-TNF : *Méta-analyse de Braun*

- Analyse des données des essais publiés
- **717 patients répertoriés**
  - ATCD de maladies digestives : ~ 6 % des patients

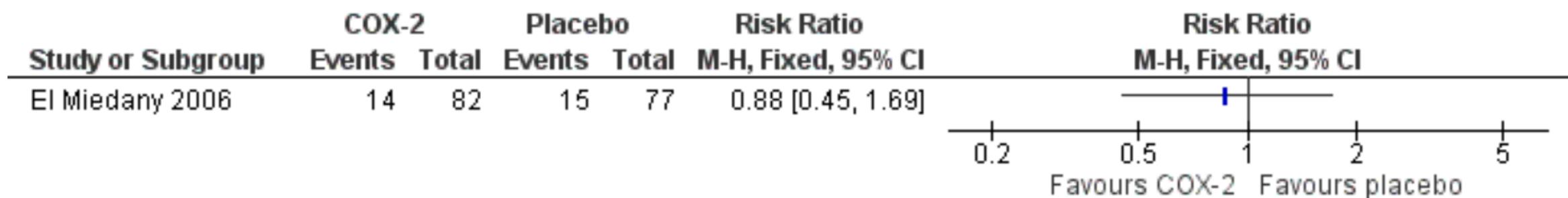
## ■ Incidence des maladies digestives pour 100 patients-année



- A noter que pour ETN : 6 cas de RCH (5 rechutes); 8 cas de MC (4 rechutes)



**Figure 4** Forest plot of comparison: 1 COX-2 inhibitors versus placebo, outcome: 1.2 Exacerbation of ulcerative colitis.



**Figure 3** Forest plot of comparison: 1 COX-2 inhibitors versus placebo, outcome: 1.1 No. of IBD exacerbations.

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 6 Withdrawal from Study due to Adverse Event

