

Jean-Frédéric COLOMBEL

Anti TNF et RCH

- Connaître les indications, modalités et résultats des traitements anti-TNF dans la RCH

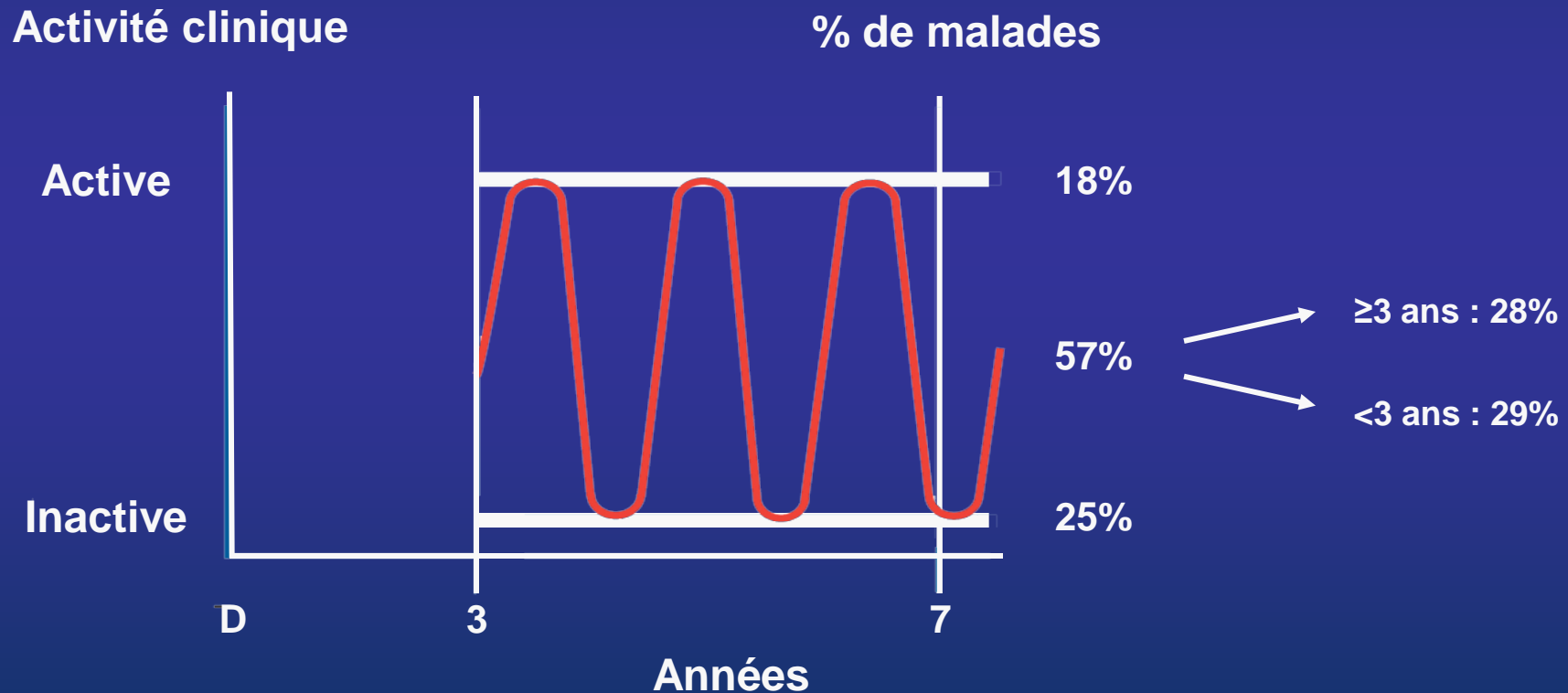
Anti-TNF et rectocolite hémorragique

Jean-Frédéric Colombel
CHU Lille

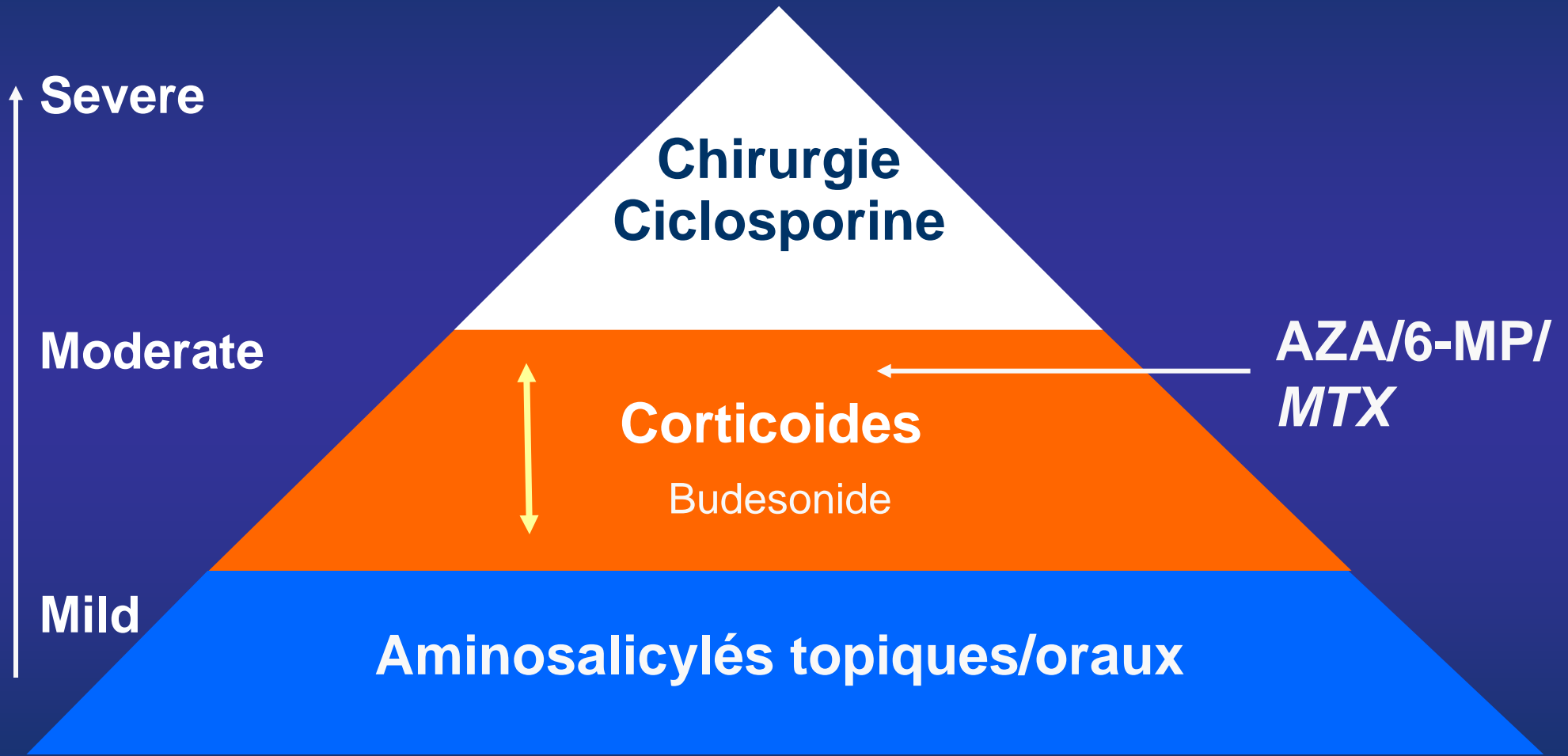


Histoire naturelle de la RCH

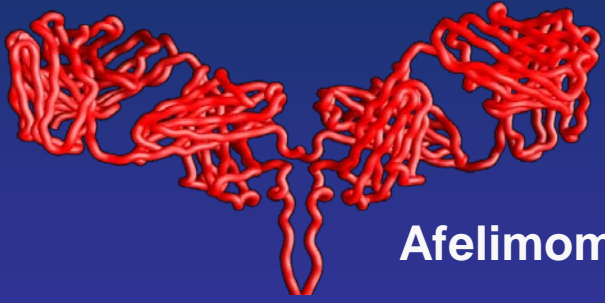
Evolution de la RCH 3 à 7 ans
après le diagnostic (en %) (n = 600)



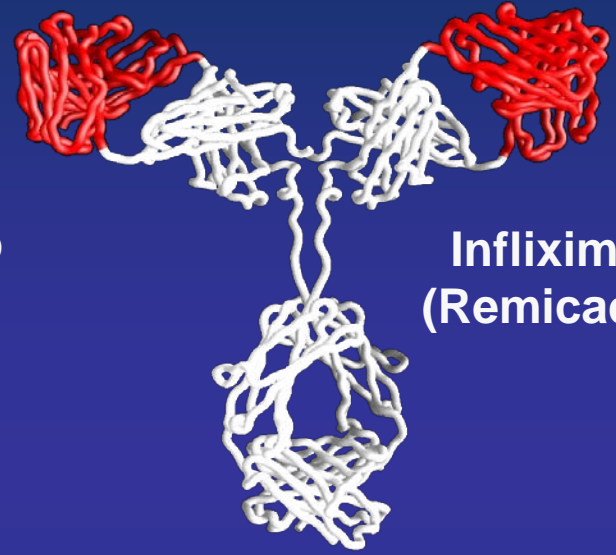
Approche actuelle du traitement de la RCH



Molécules anti-TNF α



Afelimomab

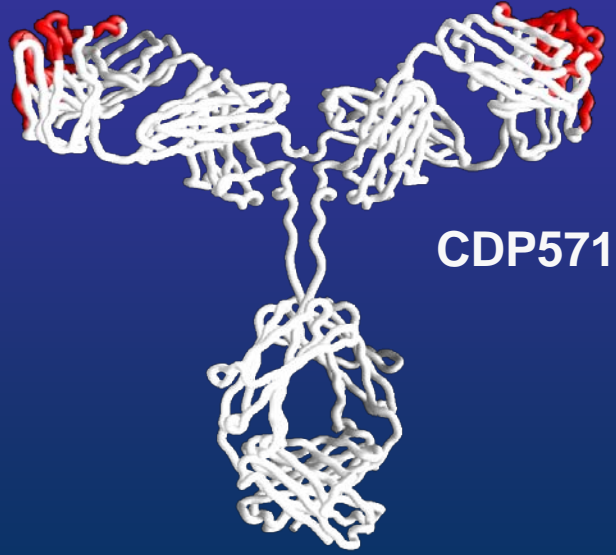


Infliximab
(Remicade^R)

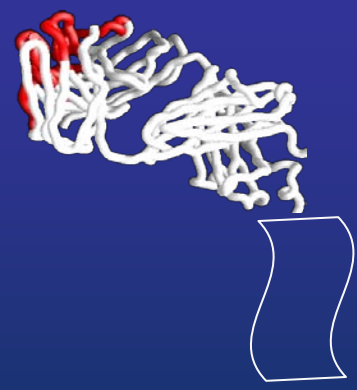


Adalimumab
(Humira^R)

Murine sequences
Human sequences



CDP571



CDP870
(Cimzia^R)



Etanercept

L'infliximab dans la RCH :

Quelles sont les questions importantes ?

- Quelle est l'efficacité du traitement en terme de :
 - Induction et maintien d'une réponse et d'une rémission ?
 - Amélioration de la Qualité de vie ?
 - Cicatrisation endoscopique ?
 - Sevrage en corticoïdes ?
 - Réduction du risque de colectomie ?
- Quels sont les effets secondaires ?
- Quelles sont les indications ?

L'infliximab dans la RCH : essais randomisés pré-2005

Etude	Année	n	Design	Indication	IFX dose	Outcome
Sands et al	2001	11	Randomisé	RCH sévère réfractaire	5 mg/kg vs placebo	Réponse chez 4/8 IFX versus 0/3 placebo
Probert et al	2003	42	Randomisé	RCH sévère réfractaire	IFX 0-2 vs placebo	Rémission chez 39% IFX versus 30% placebo
Ochsenkuhn et al	2004	13	Randomisé	RCH sévère non cortico-résistante	5 mg/kg 0-2-6 vs prednisolone 1.5 mg/kg	Réponse chez 5/6 IFX versus 6/7 prednisolone

“Infliximab for UC: the need for adequately powered placebo-controlled-trials”

(P. Rutgeerts. Am J Gastroenterol 2002)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D.,
Walter Reinisch, M.D., Allan Olson, M.D., Jewel Johanns, Ph.D.,
Suzanne Travers, M.D., Daniel Rachmilewitz, M.D., Stephen B. Hanauer, M.D.,
Gary R. Lichtenstein, M.D., Willem J.S. de Villiers, M.D., Ph.D.,
Daniel Present, M.D., Bruce E. Sands, M.D., and Jean Frédéric Colombel, M.D.

ACT 1 / ACT2

Malades

- 364 malades dans chaque étude (ACT1 et ACT2)
- Malades avec RCH active :
 - Mayo score de 6 à 12 points
 - Sous-score endoscopique ≥ 2
- Traitements :
 - Traitement concomitant par (≥ 1) :
 - Corticoïdes, azathioprine/6-MP, **ou aminosalicylés (ACT 2)**
 - ou
 - Antécédents d'échec ou d'intolérance à (≥ 1) :
 - Corticoïdes, azathioprine/6-MP, **ou aminosalicylés (ACT 2)**

Score Mayo d'activité de la RCH

- **Fréquence des selles**
 - 0 (normal) à 3 (5 ou plus au delà du n.habituel)
- **Saignement rectal**
 - 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur)
- **Rectosigmoidoscopie**
 - 0 (normal) à 3 (anomalies sévères)
- **Appréciation globale par le médecin**
 - 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Score total
de 0 à 12

≤2 points (pas de sous-score >1)

3-5 points

6-10 points

11-12 points

Inactive

Activité faible

Activité modérée

Activité sévère

Sous-score endoscopique du score Mayo

Endoscopie
Score 0



Endoscopie
Score 1



Endoscopie
Score 2



Endoscopie
Score 3



ACT 1

Randomisation des malades (n=364)

(RCH modérée à sévère)

Placebo
(n=121)

5 mg/kg Infliximab
(n=121)

10 mg/kg Infliximab
(n=122)

Visites

Week 0

Week 2

Week 6

Week 8

Week 14

Week 22

Week 30

Week 38

Week 46

Week 54



Critère principal (Réponse clinique à S8)



Critères secondaires majeurs



Evaluation finale

- Perfusions

Randomisation des malades (n=364)

(RCH modérée à sévère)

Placebo
(n=123)

5 mg/kg Infliximab
(n=121)

10 mg/kg Infliximab
(n=120)

Visits

Week 0

Week 2

Week 6

Week 8

Week 14

Week 22

Week 30



Critère principal (Réponse clinique à S8)



Evaluation finale (critères majeurs secondaires)

Définition des critères

- **Réponse clinique**
 - Diminution du score Mayo $\geq 30\%$ & ≥ 3 points et baisse du sous-score de saignement ≥ 1 ou sous-score de 0 ou 1
- **Rémission clinique**
 - Score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score > 1
- **Cicatrisation endoscopique**
 - Sous-score endoscopique de 0 ou 1

Caractéristiques des malades

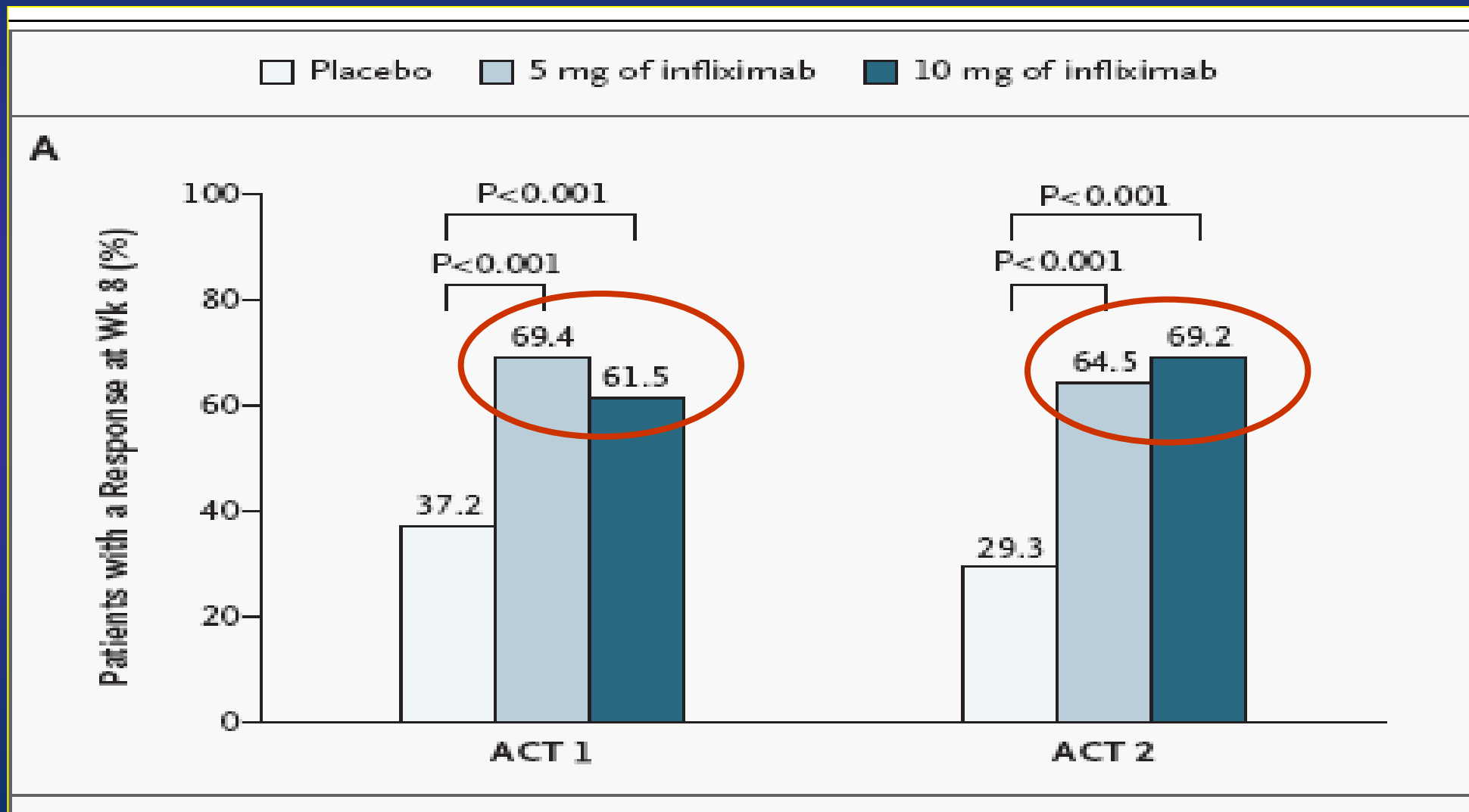
	ACT1	ACT2
Ancienneté de la RCH (ans)*	4.7	4.9
Age (ans)*	40	38
Réfractaires aux corticoïdes (%)	31	29
CRP*† (mg/L)	8	7
Score Mayo *‡	8	8
Pancolite (%)	46	40
Traitement concomitant :		
Corticoïdes	61%	51%
6-MP/AZA	49%	43%
5-ASA	70%	75%
5-ASA only	-	26%

*Mediane

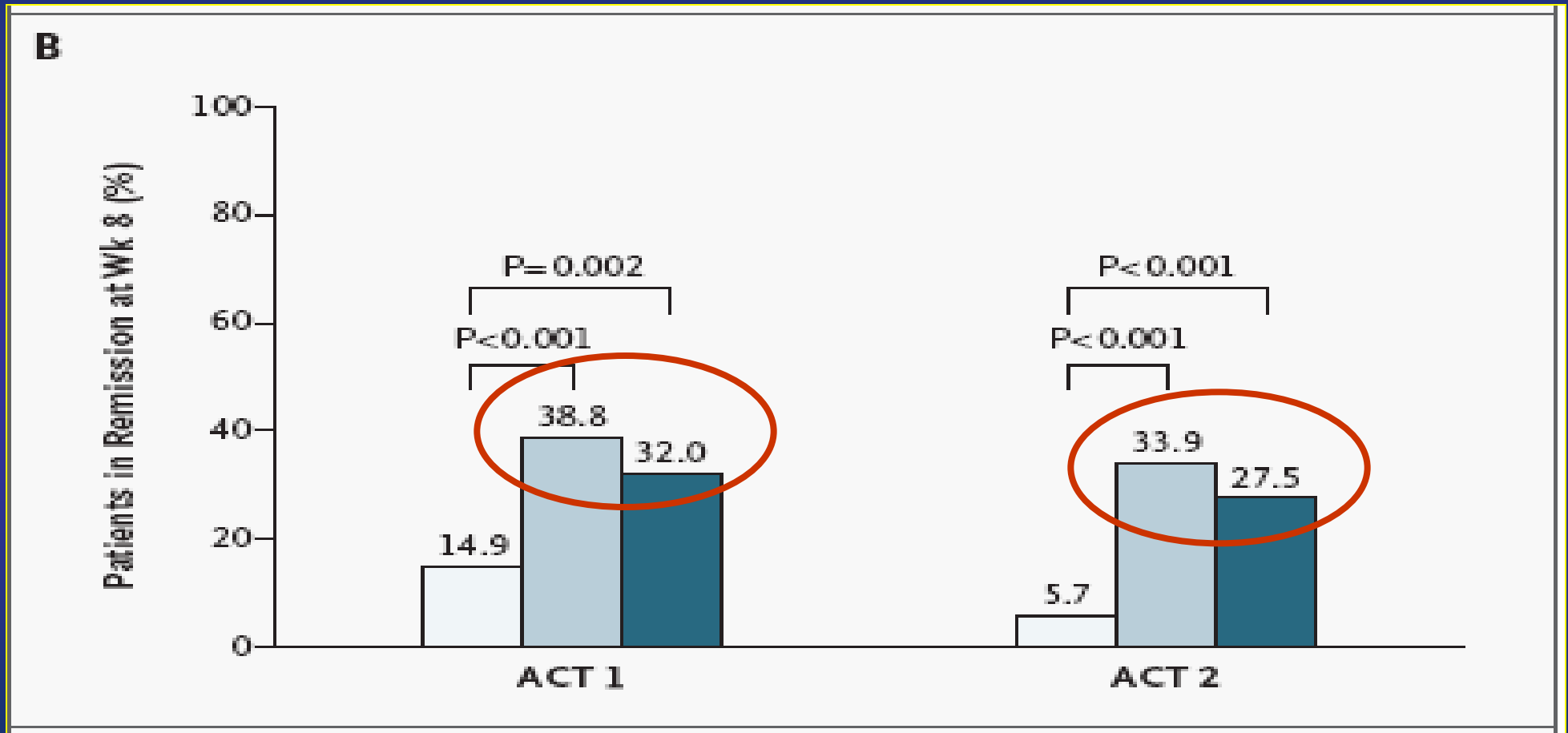
†CRP normale ≤ 6 mg/L

‡Score Mayo = 0-12; critère d'entrée ≥ 6

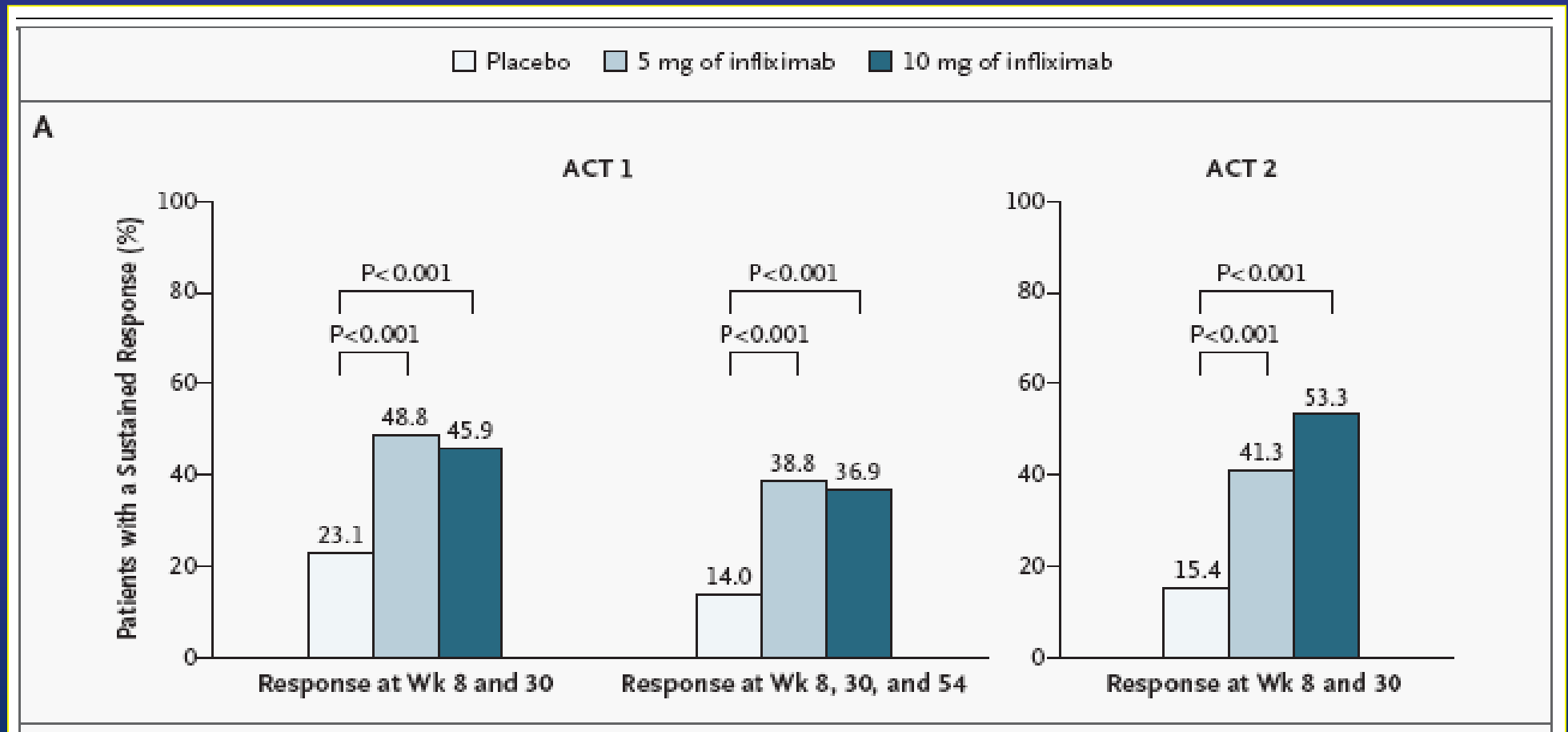
Réponse clinique à la 8^{ème} semaine



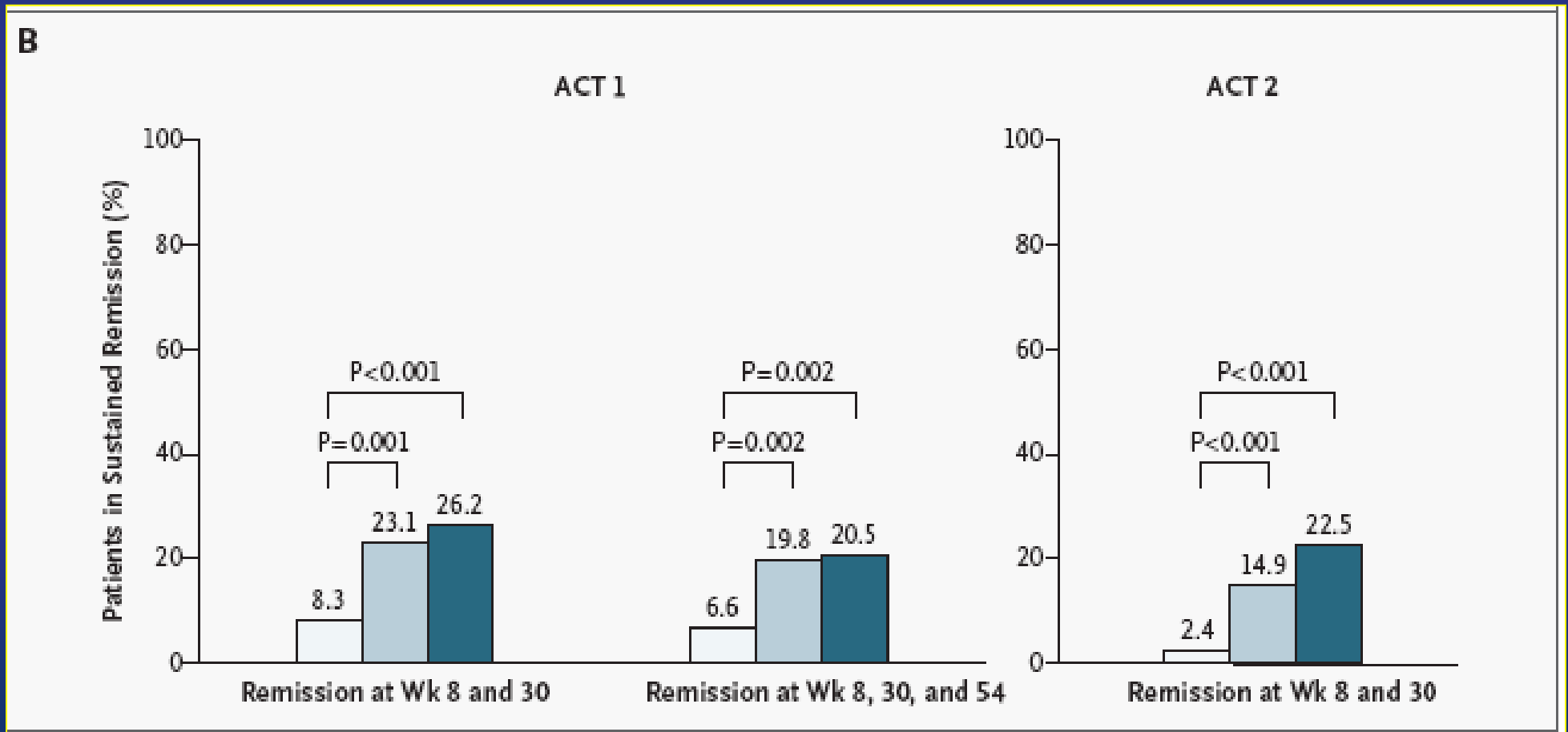
Rémission clinique à la 8^{ème} semaine



Maintien de la réponse clinique aux 8^{ème}, 30^{ème} et 54^{ème} (ACT1) semaines

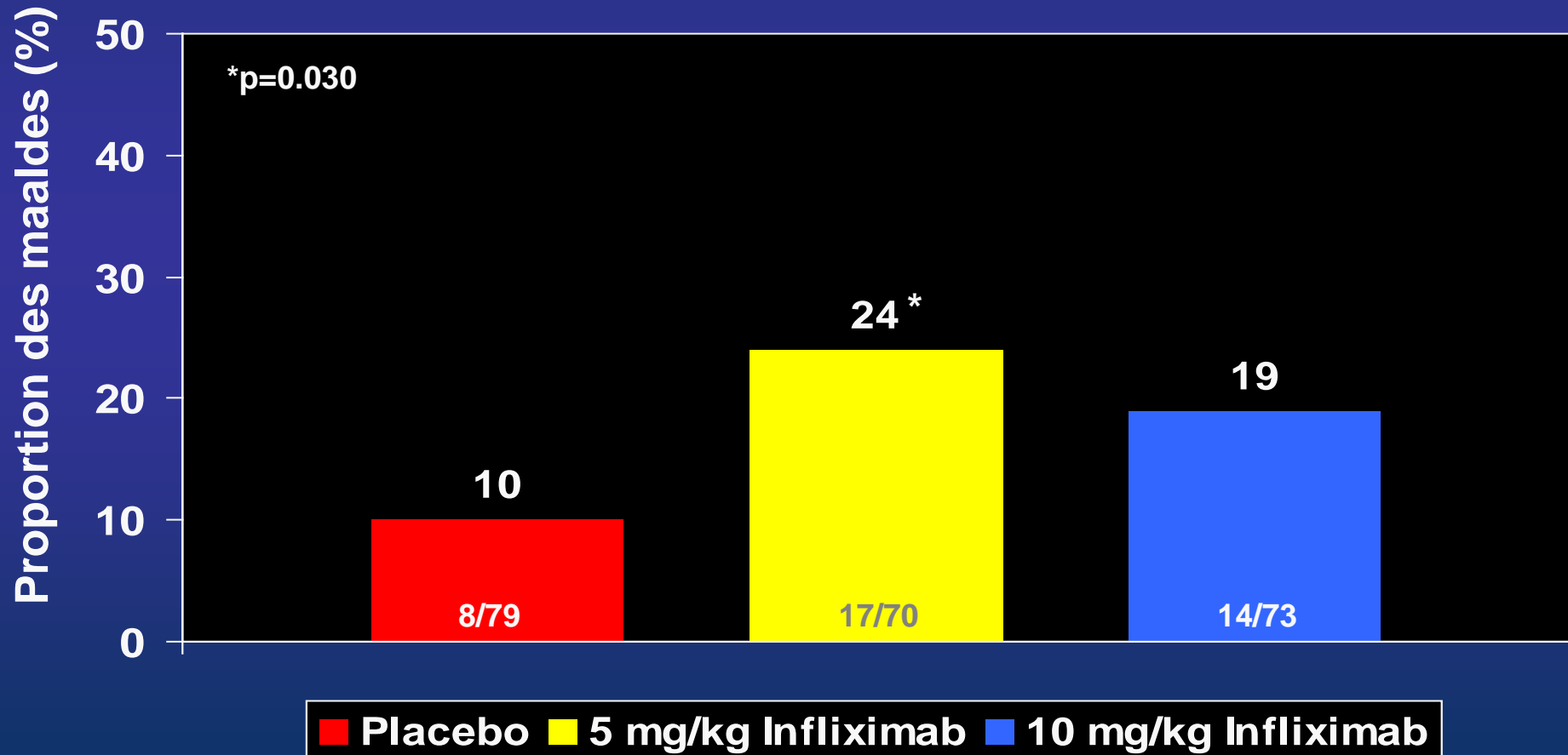


Maintien de la rémission clinique aux 8^{ème}, 30^{ème} et 54^{ème} (ACT1) semaines

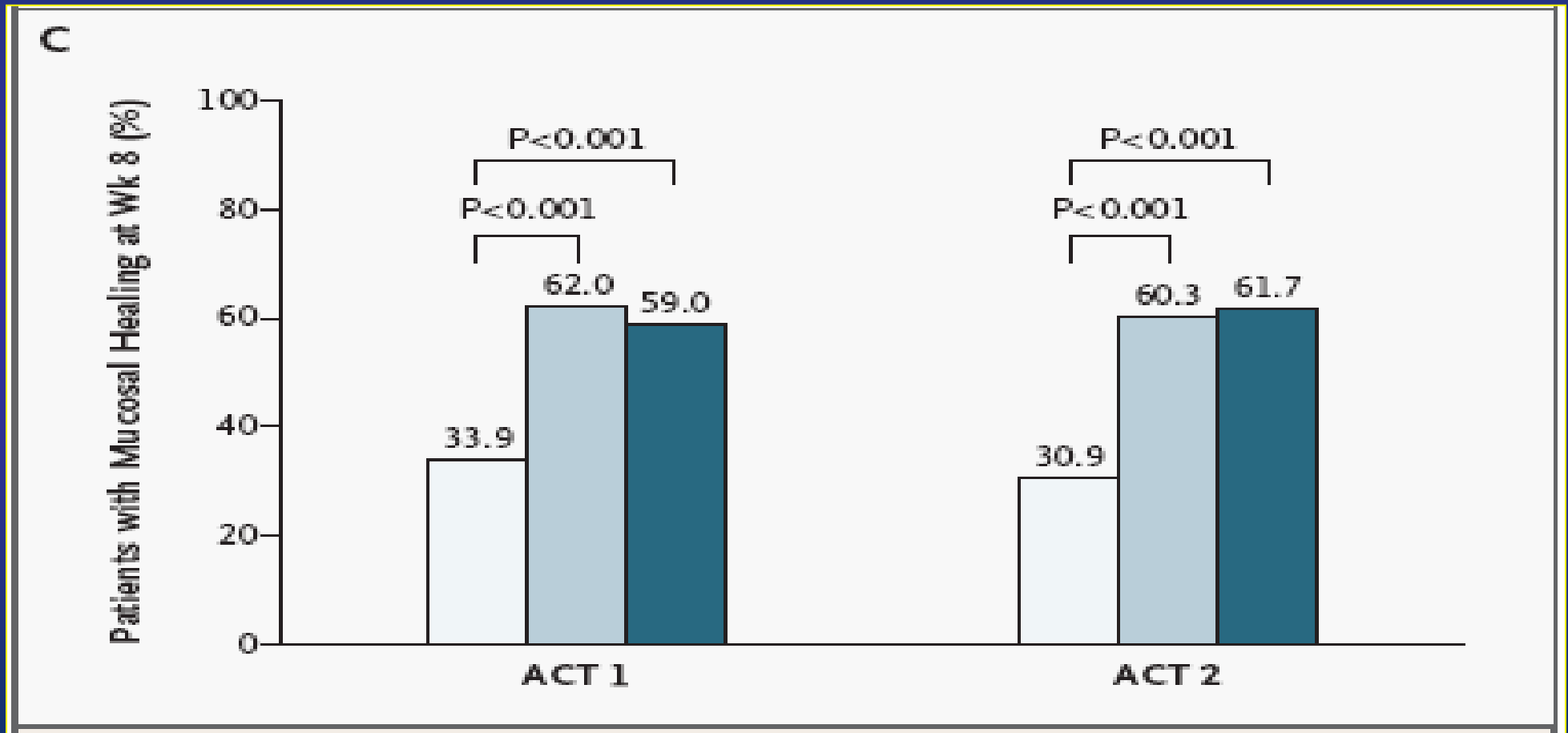


Rémission clinique + sevrage en corticoïdes

Malades traités par corticoïdes à l'entrée dans l'étude



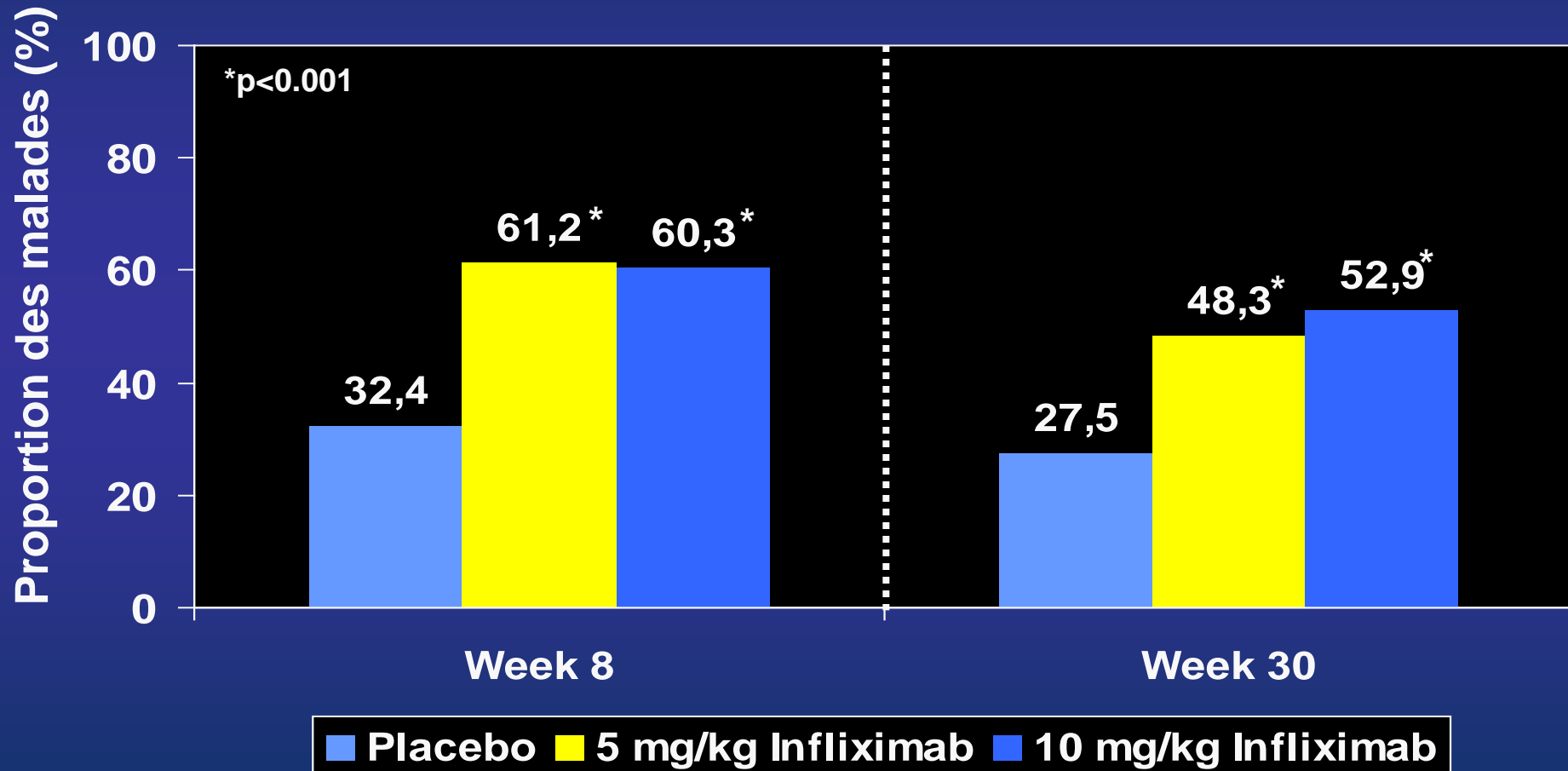
Cicatrisation endoscopique à la 8^{ème} semaine





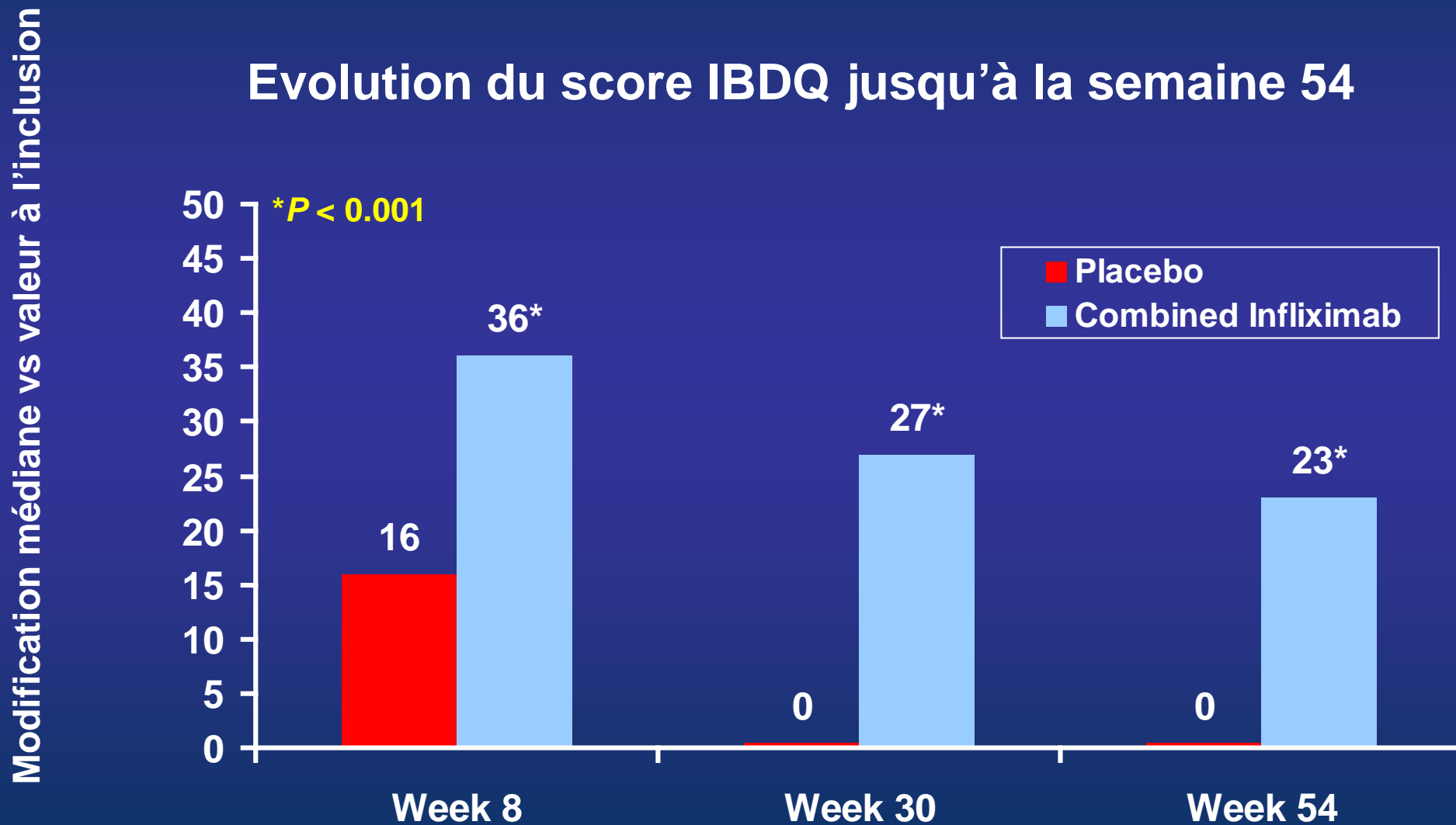
Maintien de la cicatrisation endoscopique

Sous-score endoscopique 0 ou 1

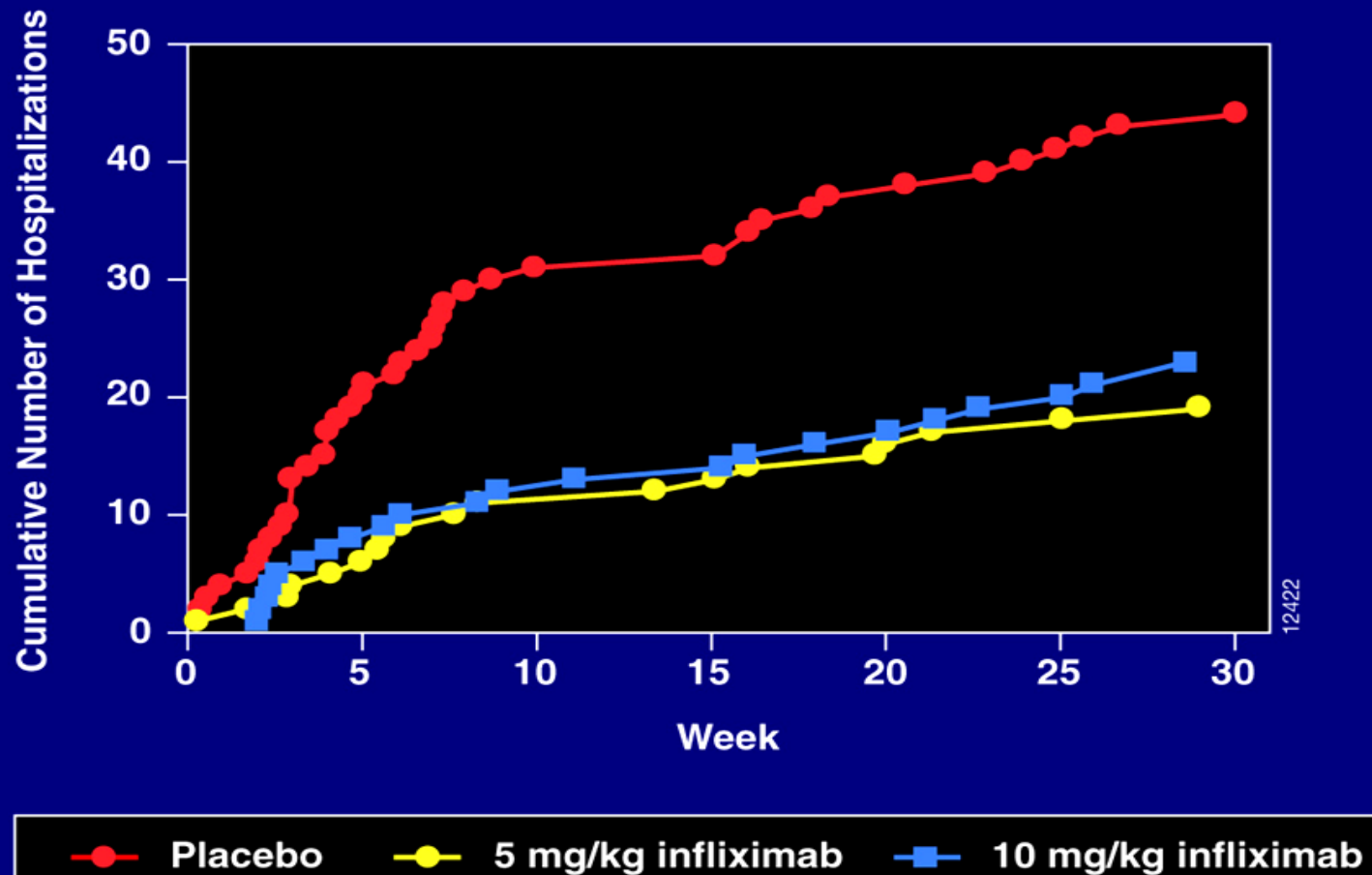


Amélioration de la qualité de vie

Evolution du score IBDQ jusqu'à la semaine 54



Réduction du nombre d'hospitalisations



Effets secondaires

Pas de nouveau



Effets secondaires notables

■ Infections

- TB (1 malade dans le groupe 10 mg/kg group)
- Histoplasmosse (1 malade décédé dans la phase d'extension groupe 5mg/kg)
- Pneumopathie (8 malades)
 - 2 dans le groupe 5 mg/kg
 - 6 dans le groupe 10 mg/kg

■ Effets secondaires neurologiques

- Névrite optique (2 malades : groupe 5 mg/kg et 10mg/kg phase d'extension)
- Neuropathie multifocale (1 malade : groupe 5mg/kg)

Effets secondaires notables

■ Immunogénicité

- ATI : 6% des malades
- Pas de relation ATI/réponse (faible effectif)
- Réactions immédiates à la perfusion ~ 10% des malades
- Relation ATI et réactions à la perfusion

■ Cancers/lymphomes

- Groupe placebo : cancer baso-cellulaire (1)
- Groupe 5mg/kg : cancer du rectum (1), cancer de la prostate (1), dysplasie colique (1)
- Groupe 10mg/kg : cancer baso-cellulaire (1)

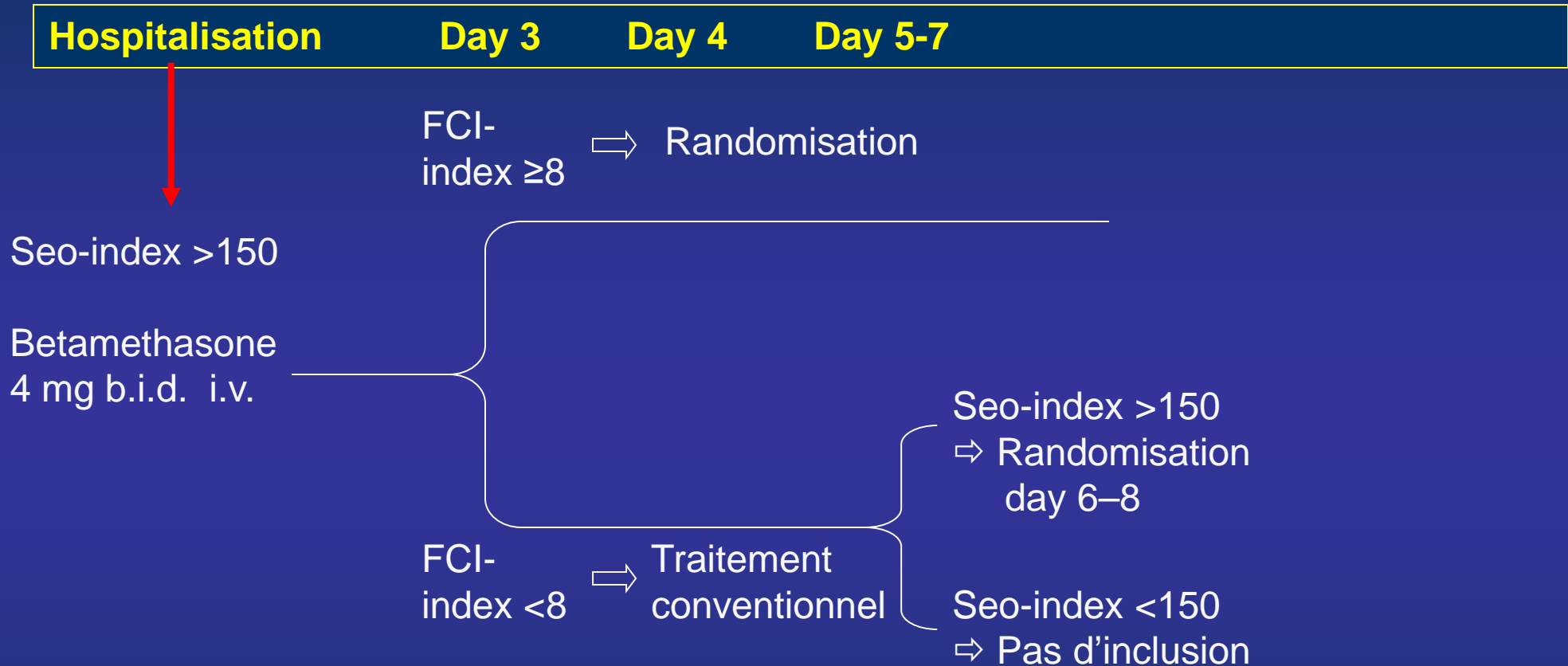
CLINICAL–ALIMENTARY TRACT

Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study

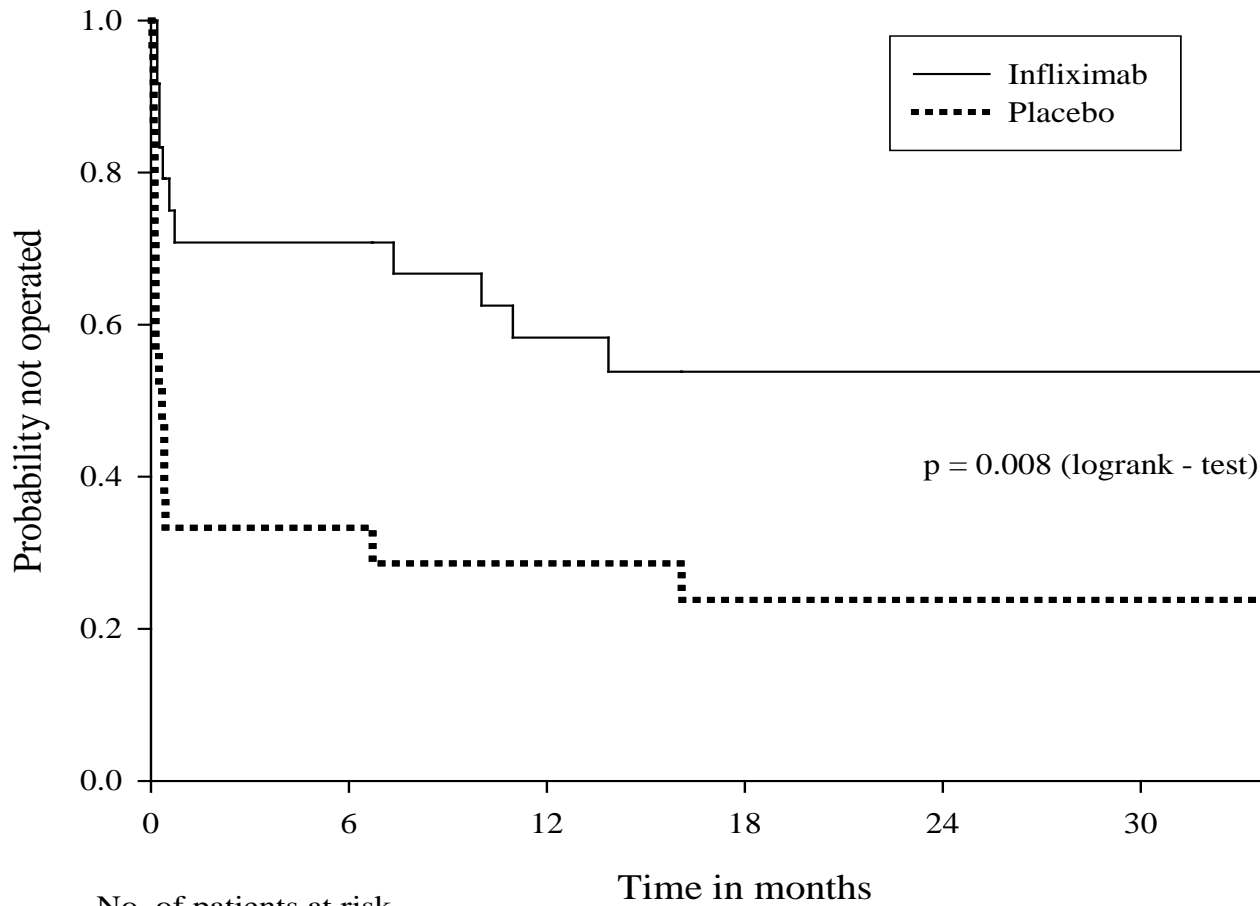
GUNNAR JÄRNEROT,* ERIK HERTERVIG,[†] INGALILL FRIIS-LIBY,[§] LARS BLOMQUIST,^{||} PER KARLÉN,[¶] CHRISTER GRÄNNÖ,[#] MOGENS VILIEN,** MAGNUS STRÖM,^{††} ÅKE DANIELSSON,^{§§} HANS VERBAAN,^{|||} PER M. HELLSTRÖM,^{||} ANDERS MAGNUSON,^{¶¶} and BENGT CURMAN*

*Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden; [†]Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Lund University Hospital, Lund, Sweden; [§]Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ^{||}Department of Gastroenterology and Hepatology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; [¶]Department of Medicine, Division of Gastroenterology, South Hospital, Stockholm, Sweden; [#]Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Ryhov Hospital, Jönköping, Sweden; ^{**}Department of Medicine, Division of Gastroenterology, West Zealand Hospital, Slagelse, Denmark; ^{††}Department of Molecular and Clinical Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health Sciences, Linköping, Sweden; ^{§§}Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Umeå University Hospital, Umeå, Sweden; ^{|||}Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Malmö General University Hospital, Malmö, Sweden; and ^{¶¶}Unit of Statistics and Epidemiology, Centre for Clinical Research, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

Schéma de l'étude



Trimetoprim-sulfonamide pendant 8 semaines chez tous les malades



77% évitent la colectomie

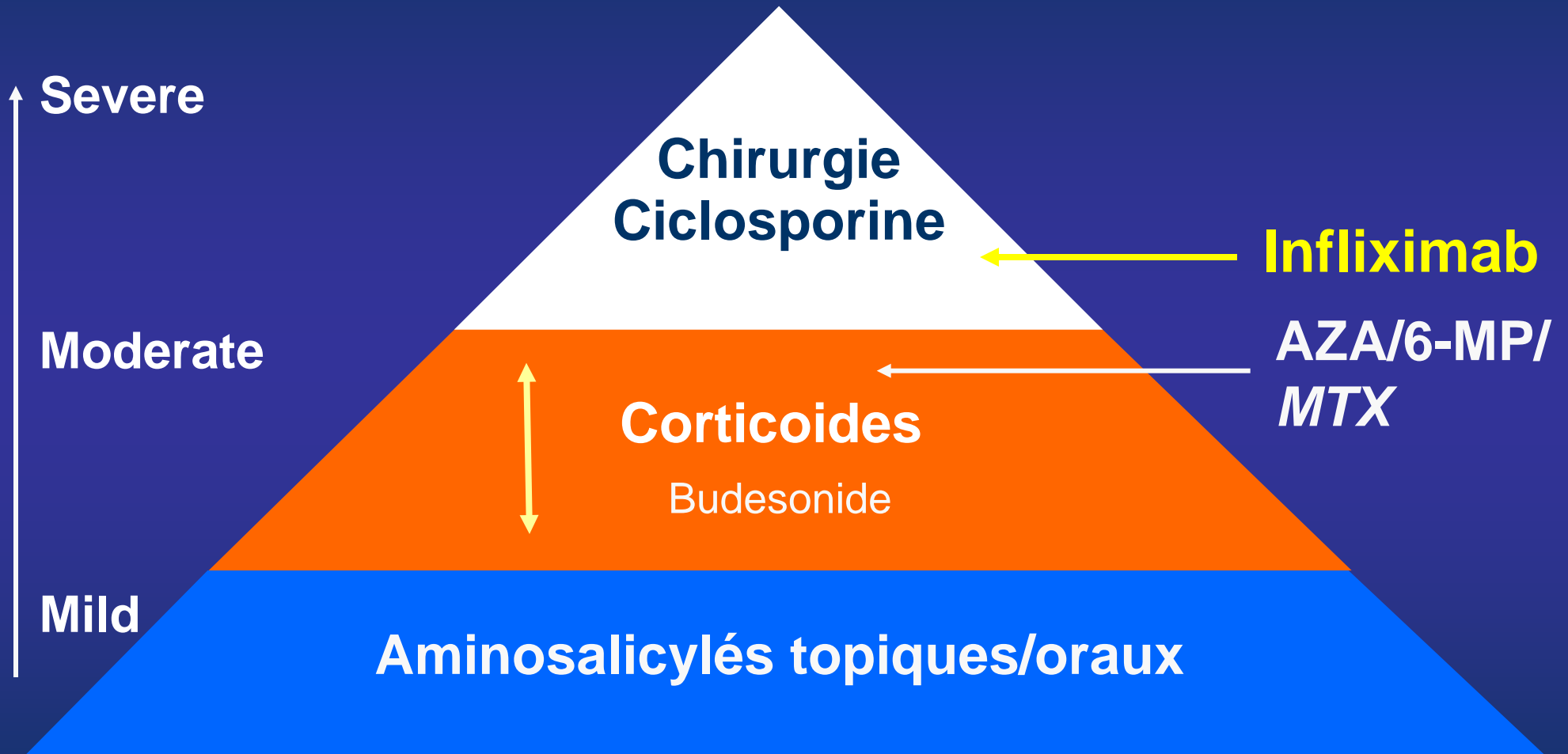


33% évitent la colectomie

Conclusions

- L'Infliximab est efficace dans le traitement de la rectocolite hémorragique
 - Formes modérées à sévères
 - Colites graves
- L'Infliximab est globalement bien toléré dans la rectocolite hémorragique

Approche actuelle du traitement de la RCH



AMM de l'Infliximab dans la RCH

- Remicade est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.



FMCHGE