

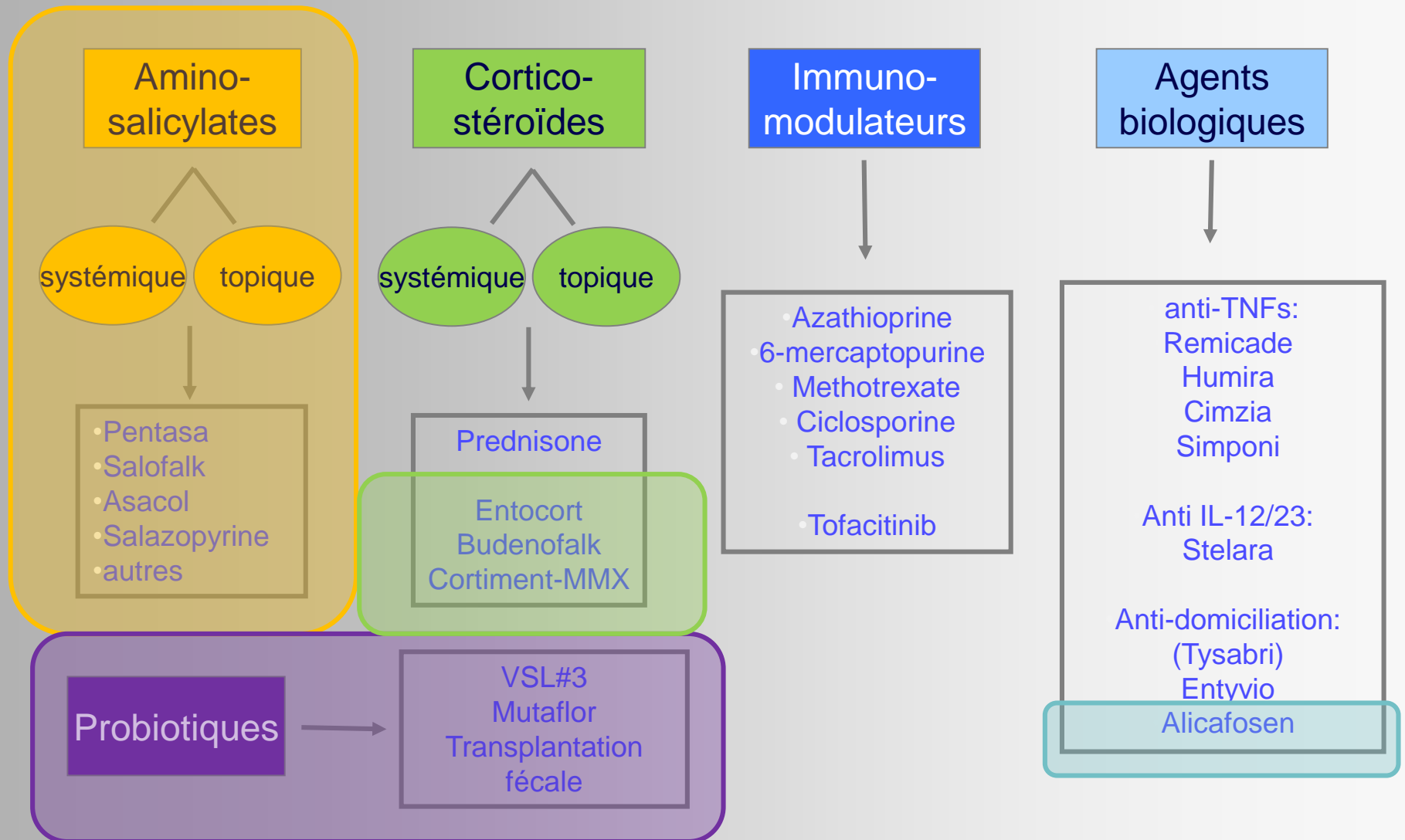
Faire la lumière...

Faire la lumière sur les thérapies endoluminales des MICI

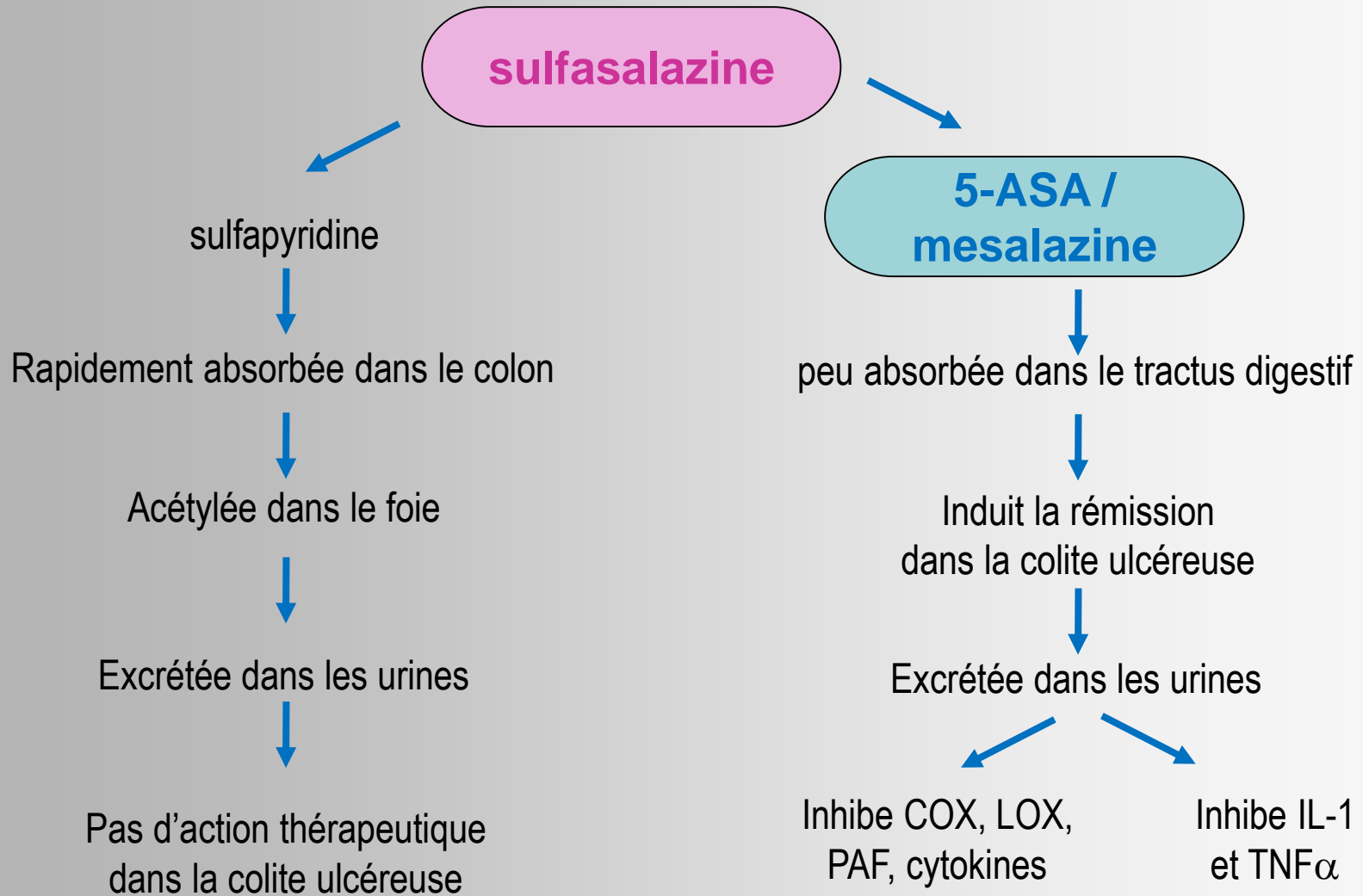


Prof. Pierre Michetti
Gastro-entérologie La Source-Beaulieu
Service de Gastro-entérologie, CHUV
Lausanne

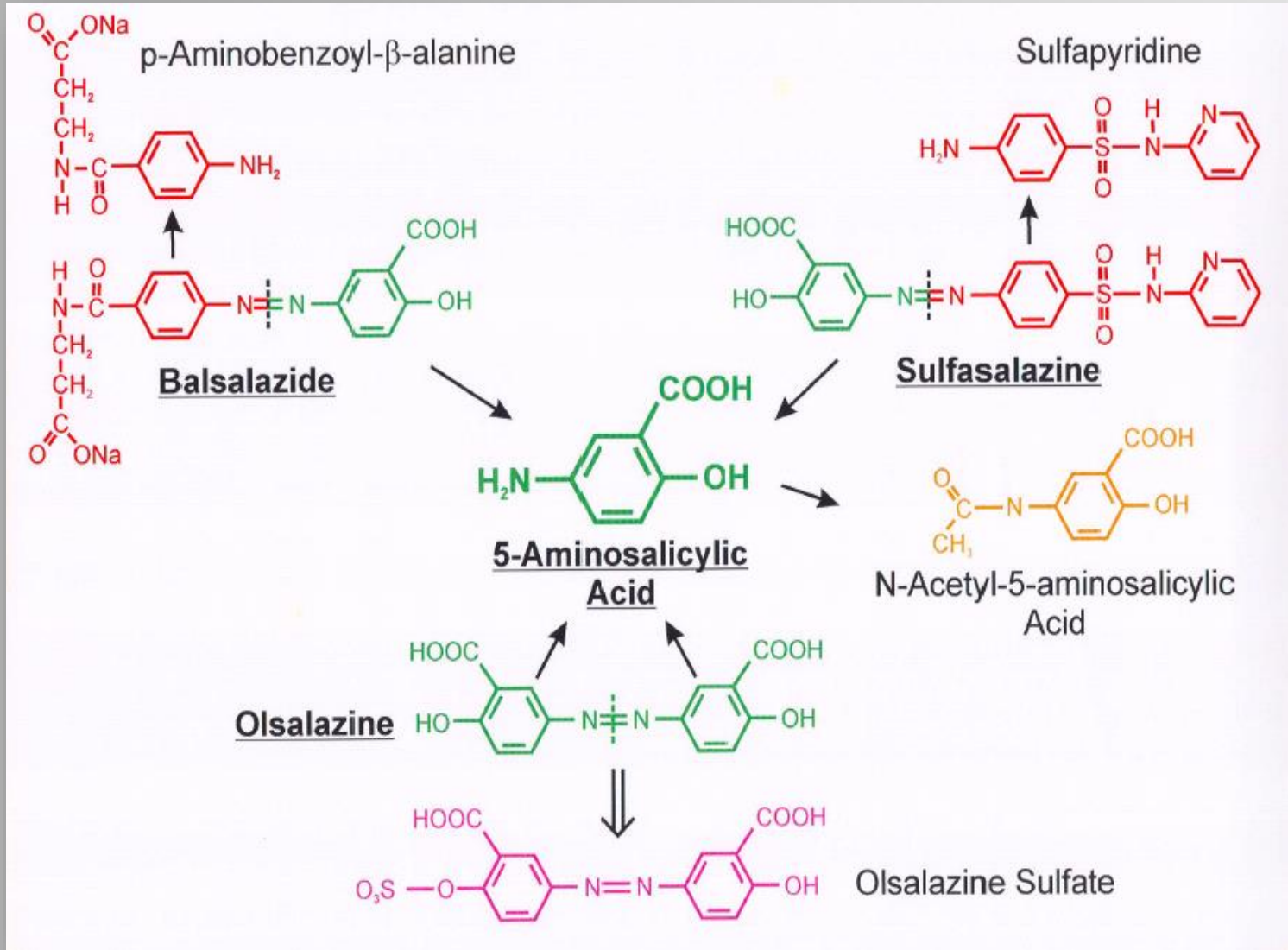
Les différentes classes thérapeutiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin



La pro-drogue des 5-ASA

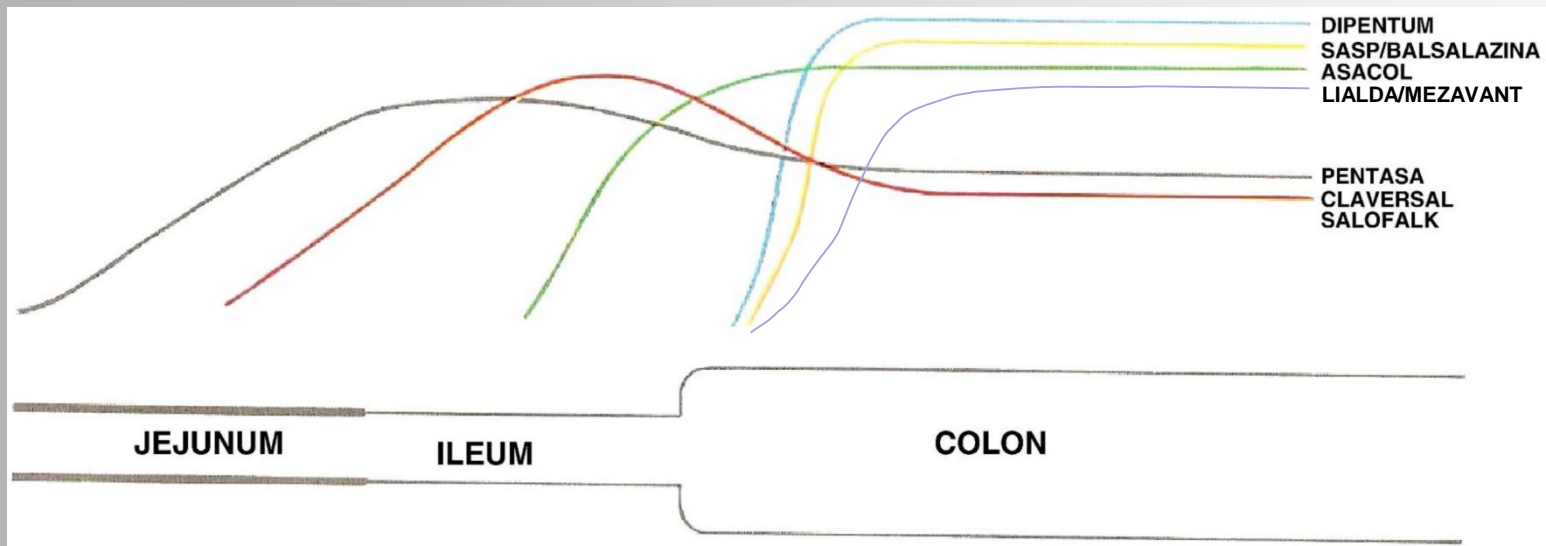


Les dérivés de la mesalazine

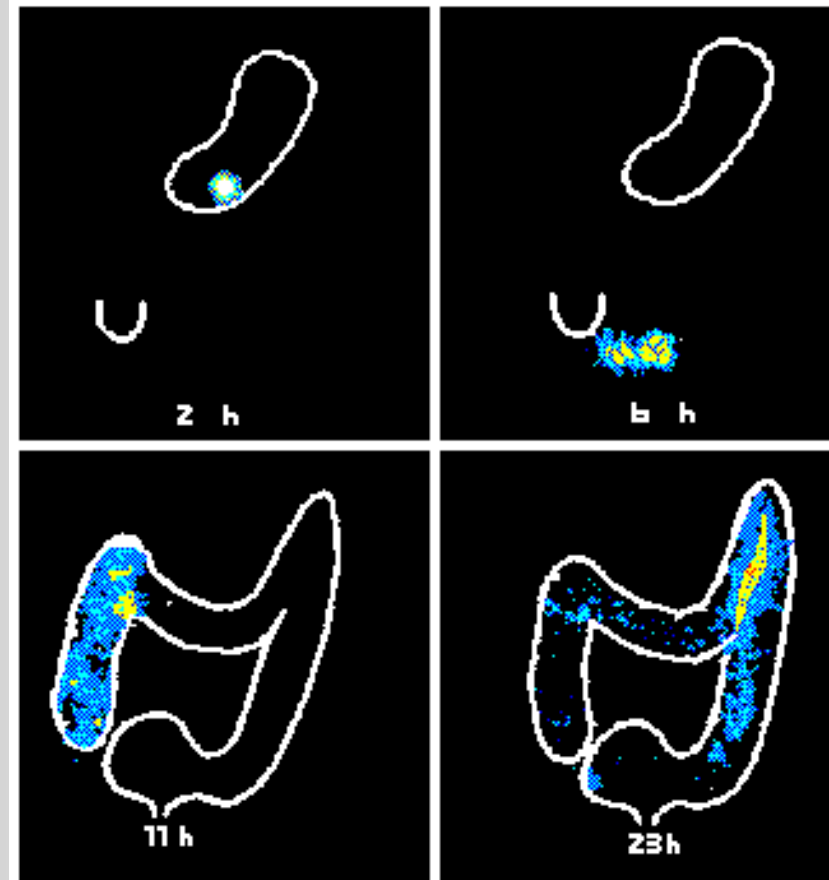
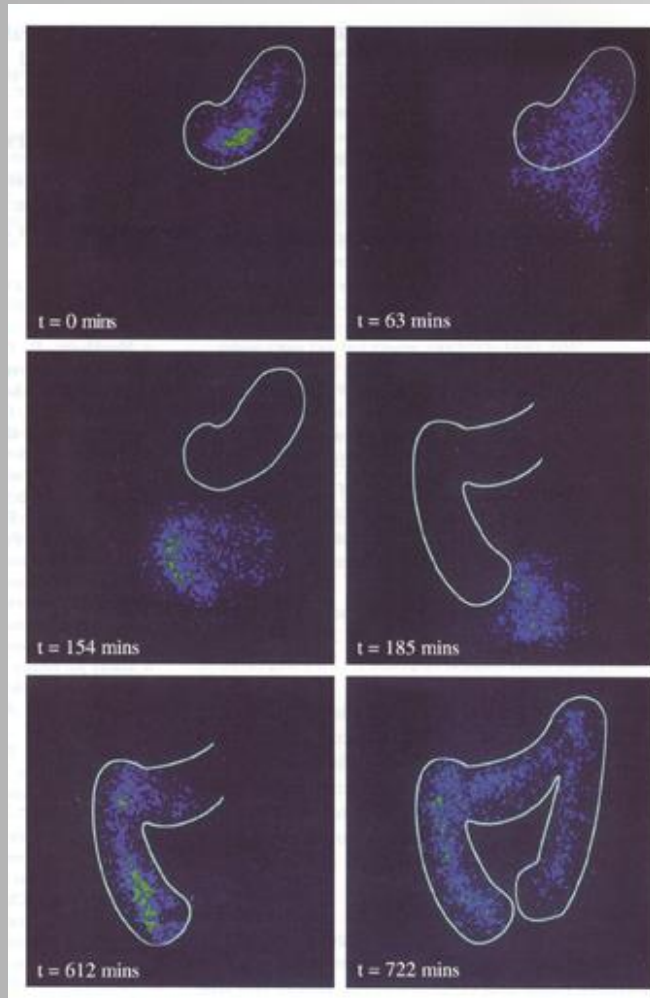


Les différentes formes de relâchement de la mesalazine

Type de relâchement	Noms commerciaux
Temps-dépendant	Pentasa
pH-dépendant	Salofalk, Claversal (pH>6), Asacol (pH>7)
Mixte: pH et temps-dép.	Lialda, Mezavant (MMX)
Pro-drogue	Salazopyrin-EN, Balsalazide, Olsalazine, Dipentum

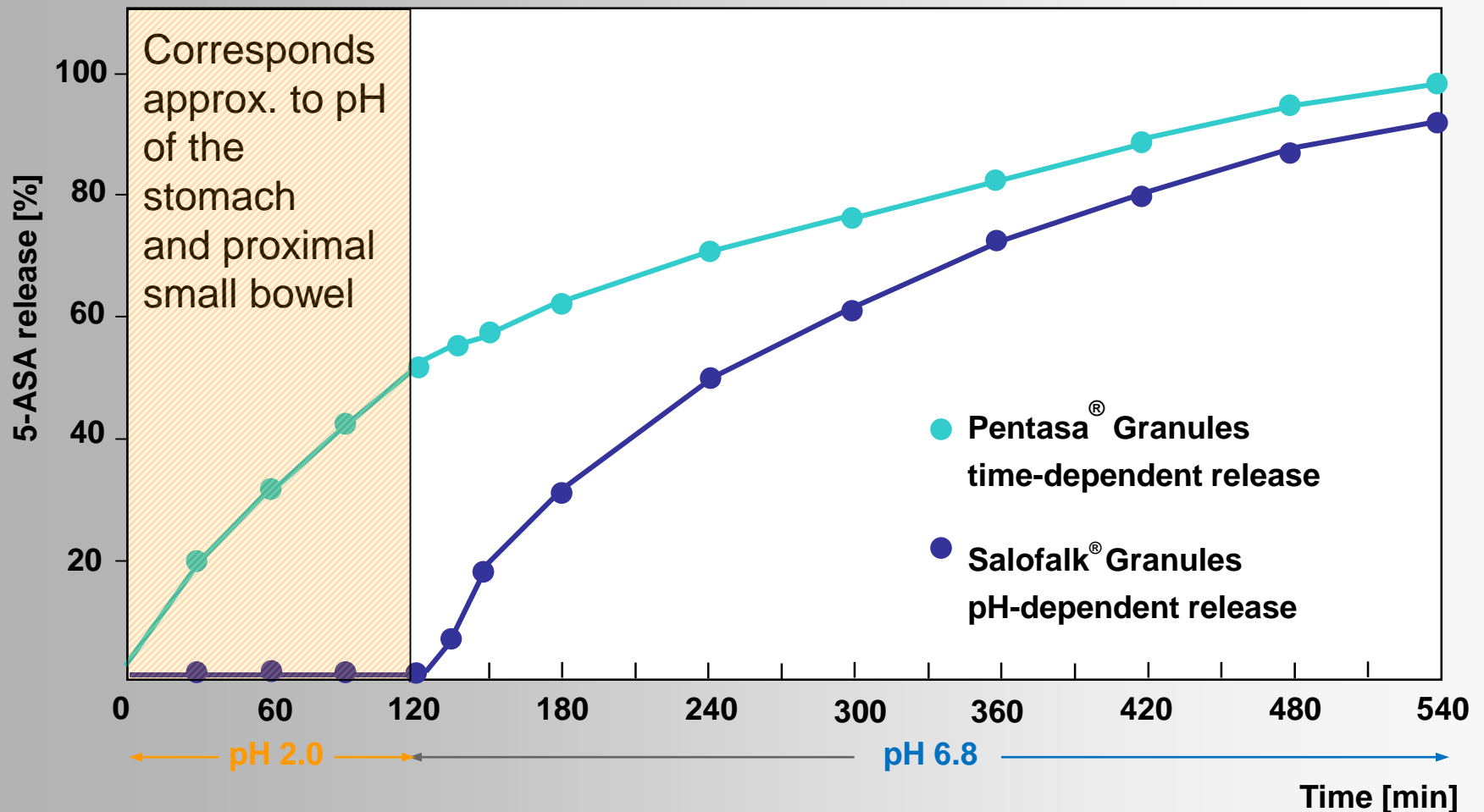


Représentation scintigraphique de la libération de 5-ASA du Pentasa® et de l'Asacol®

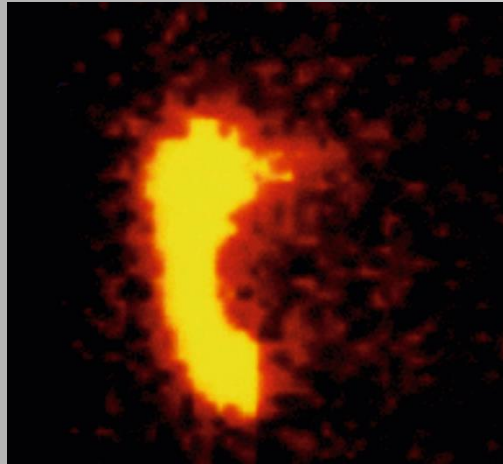


Profil de relâchement du Salofalk Granules et du Pentasa

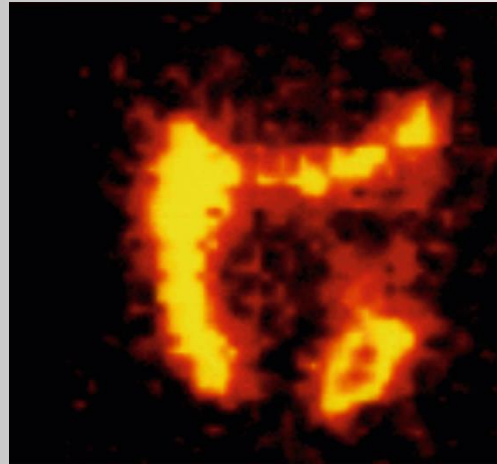
Profil de dissolution in vitro à pH 2.0 et pH 6.8



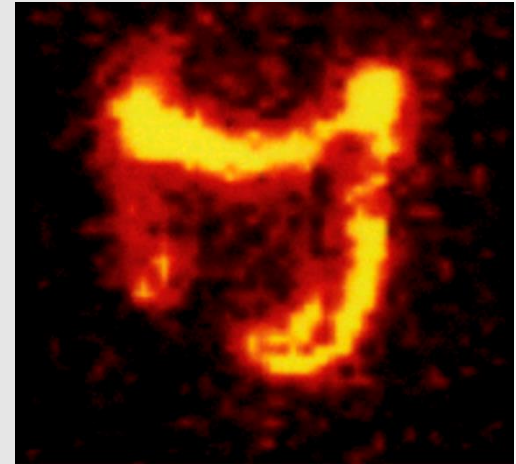
Images scintigraphiques du Salofalk Granules



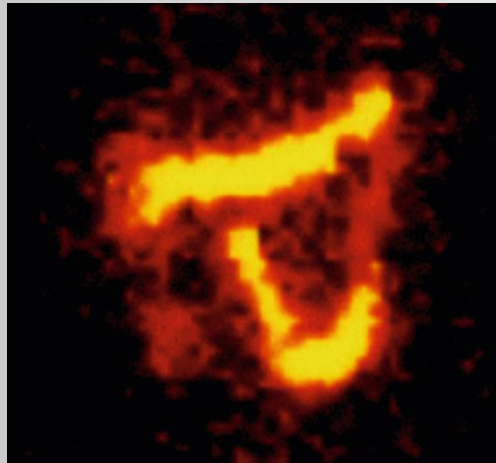
6h colon ascendant



8h colon

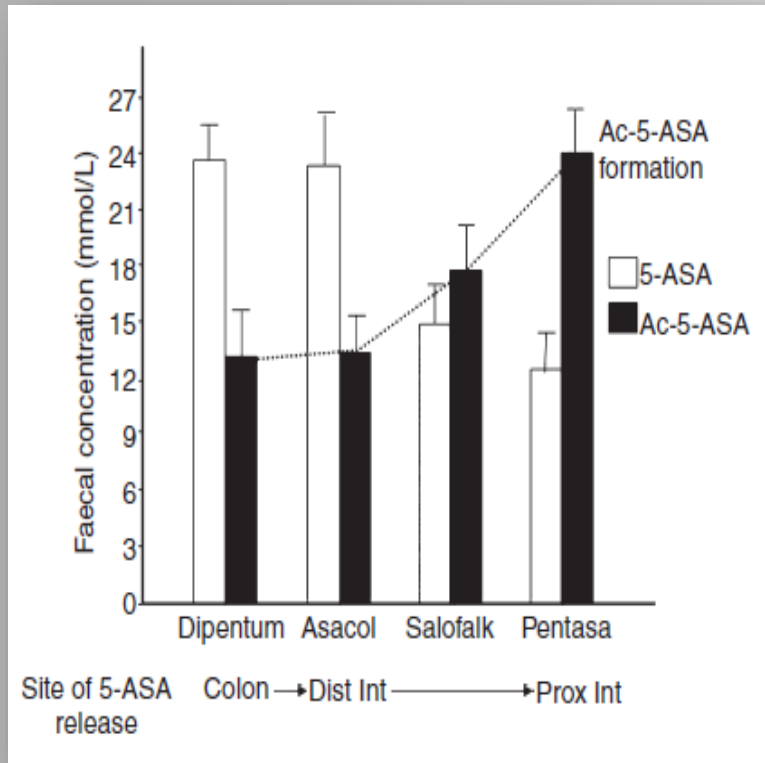


10 colon

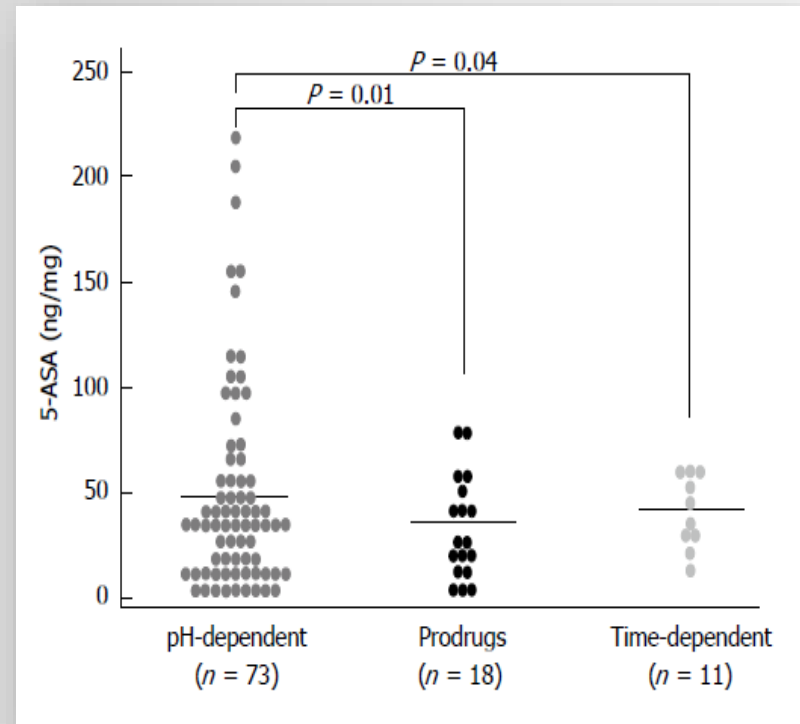


Les images scintigraphiques montrent une bonne activité distale

Différence de concentration colique entre Salofalk® et Pentasa®



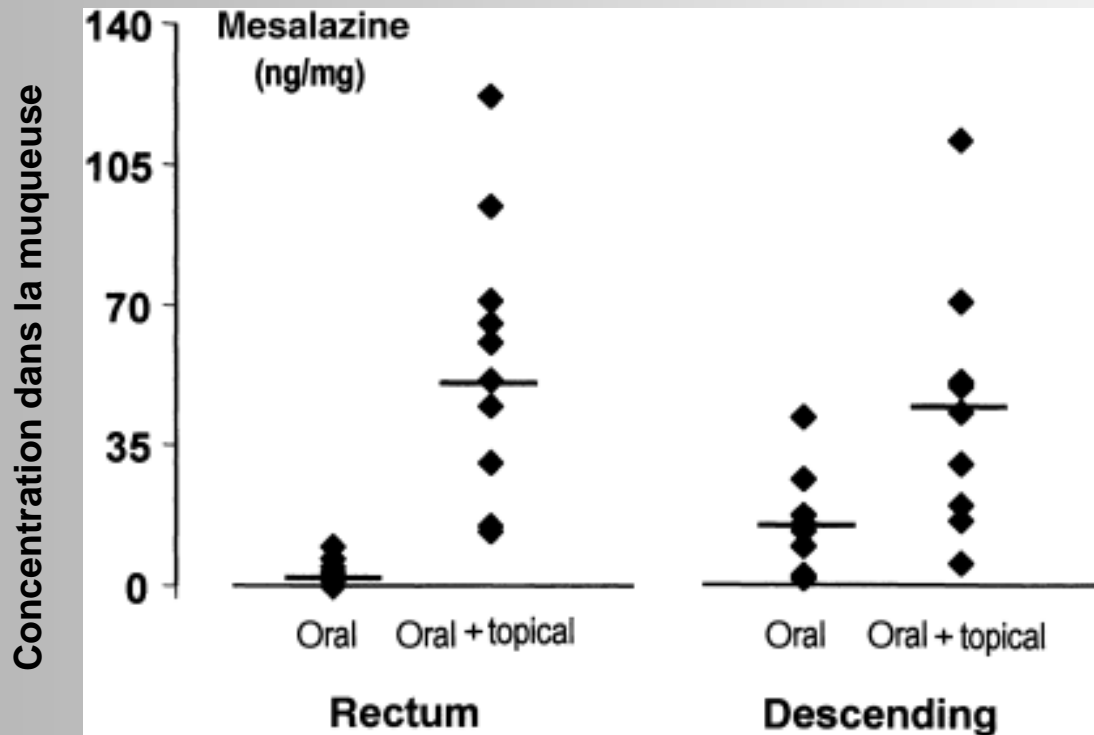
Un relâchement proximal est associé avec un excès d'acétylation et d'inactivation en composé Ac-5-ASA¹



Concentration sigmoïde moindre du 5-ASA time-dépendant (Pentasa®) que les 5-ASA pH-dépendant (Salofalk®, Asacol®)²

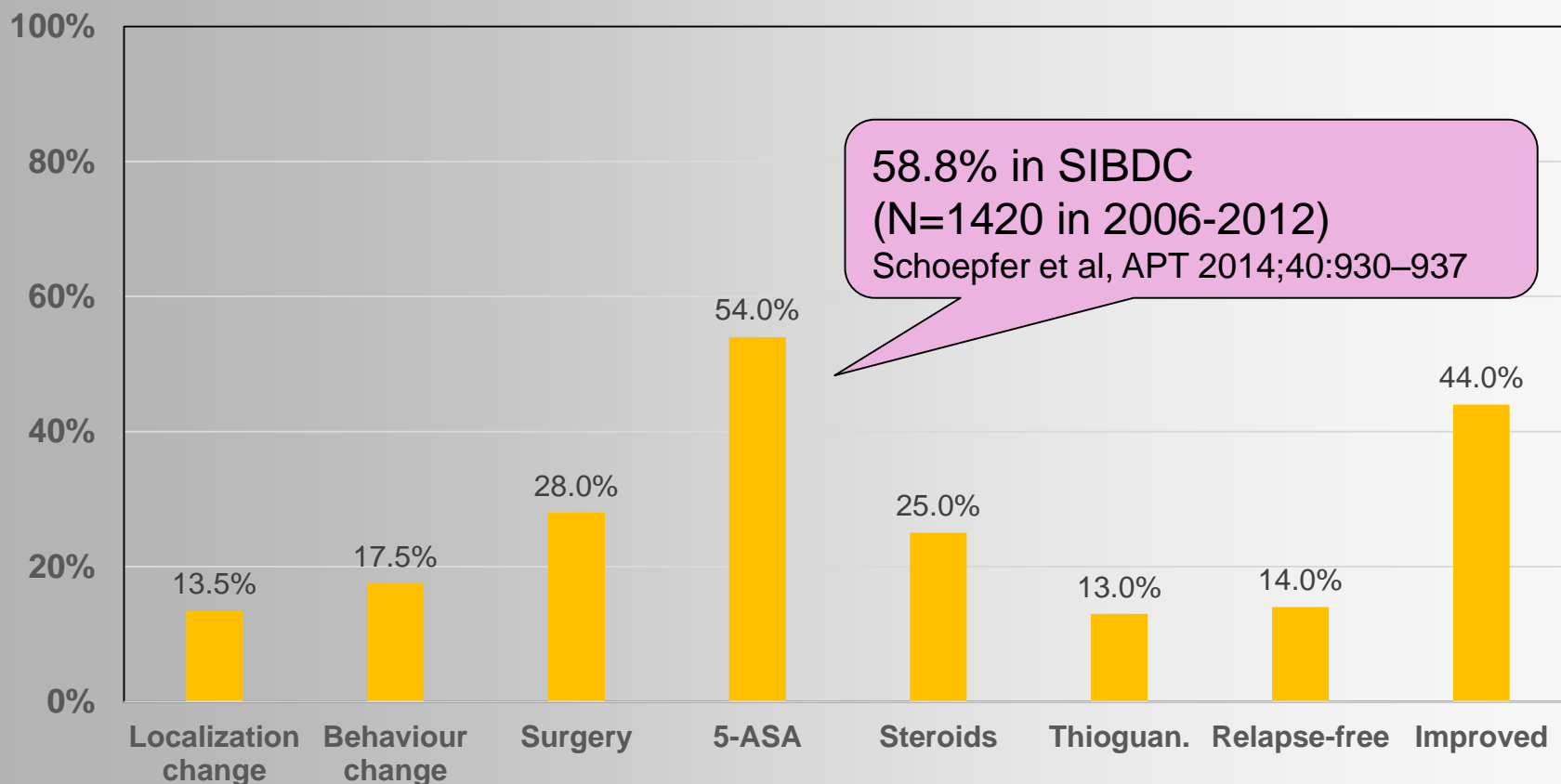
1. Harris MS & Lichtenstein GR. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 996-1009
2. D'Inca R, Paccagnella M et al. WJG. Sep 14, 2013, vol 19 (34)

L'administration topique augmente fortement la concentration distale



Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study)

N=200 CD pts out of 843 pts in IBSEN enrolled in 1990-1993



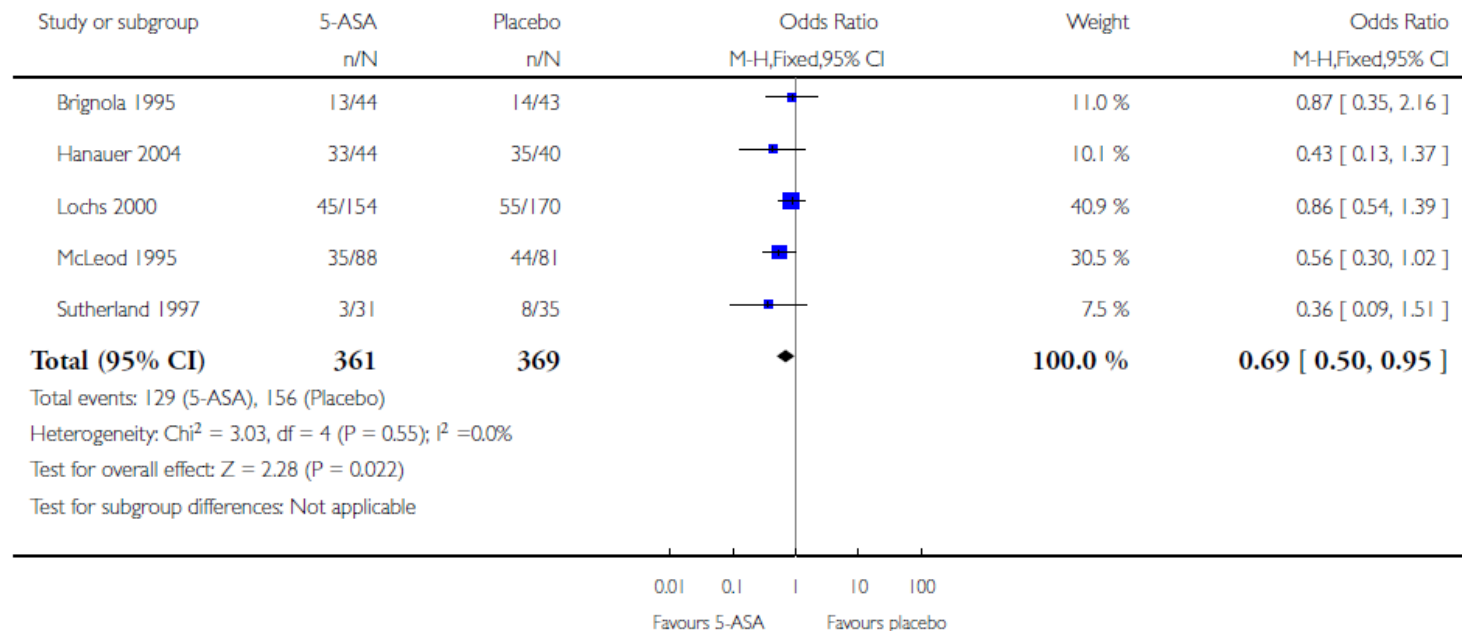
Mesalazine for the maintenance of Surgically-induced Remission in Crohn's disease

Analysis 1.9. Comparison 1 5-ASA versus Placebo, Outcome 9 Subgroup analysis - relapse, mesalamine/mesalazine agents, dropouts classes as relapses, fixed effects model.

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease

Comparison: 1 5-ASA versus Placebo

Outcome: 9 Subgroup analysis - relapse, mesalamine/mesalazine agents, dropouts classes as relapses, fixed effects model



5-ASA versus Steroid Enemas for mild-moderate UC - A meta-analysis

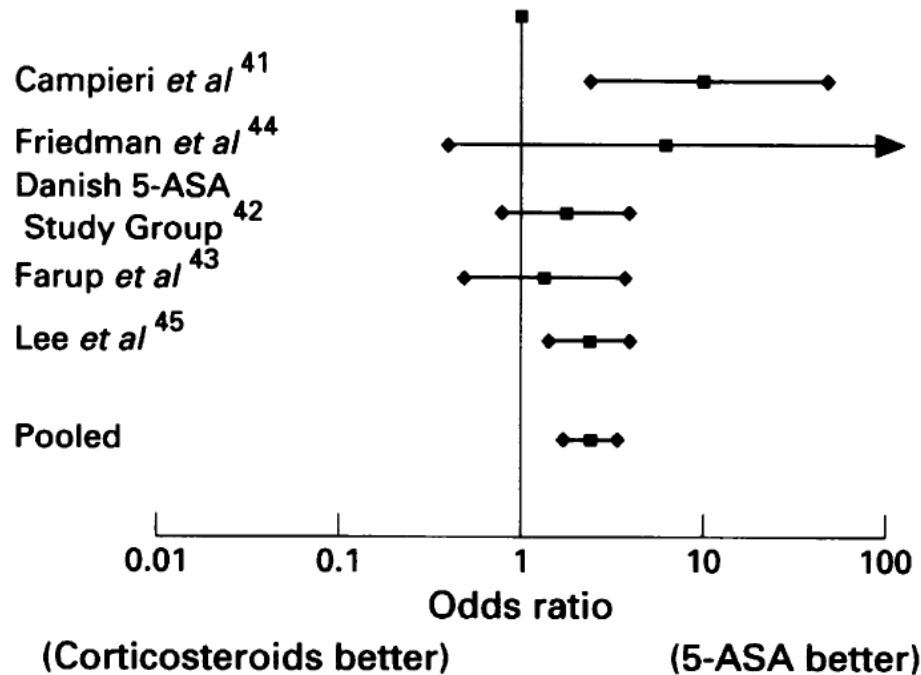


Figure 2: Symptomatic remission: rectal corticosteroids v rectal 5-aminosalicylic acid (5-ASA).

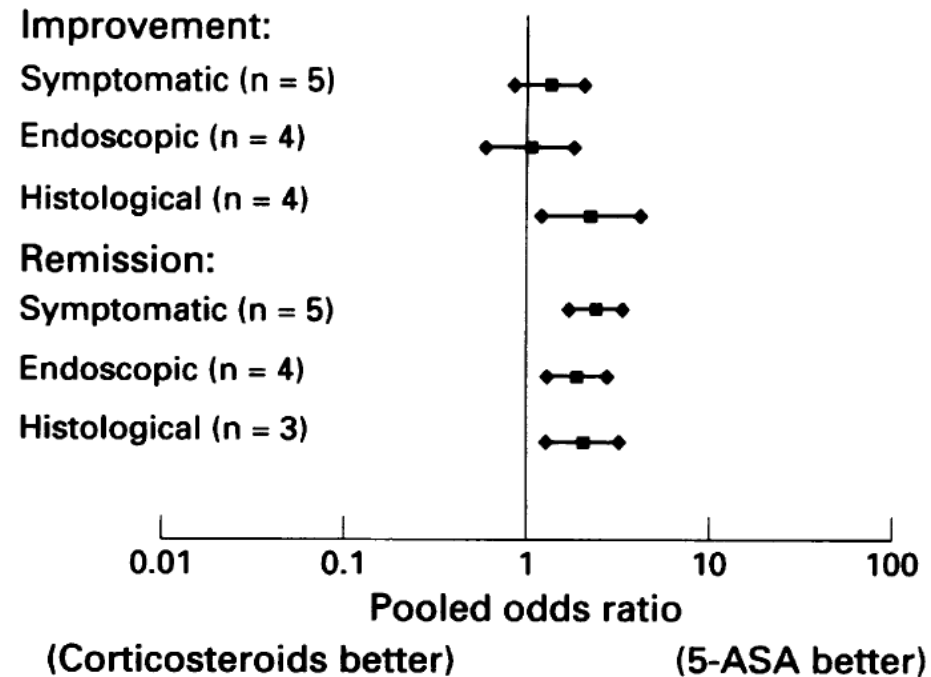
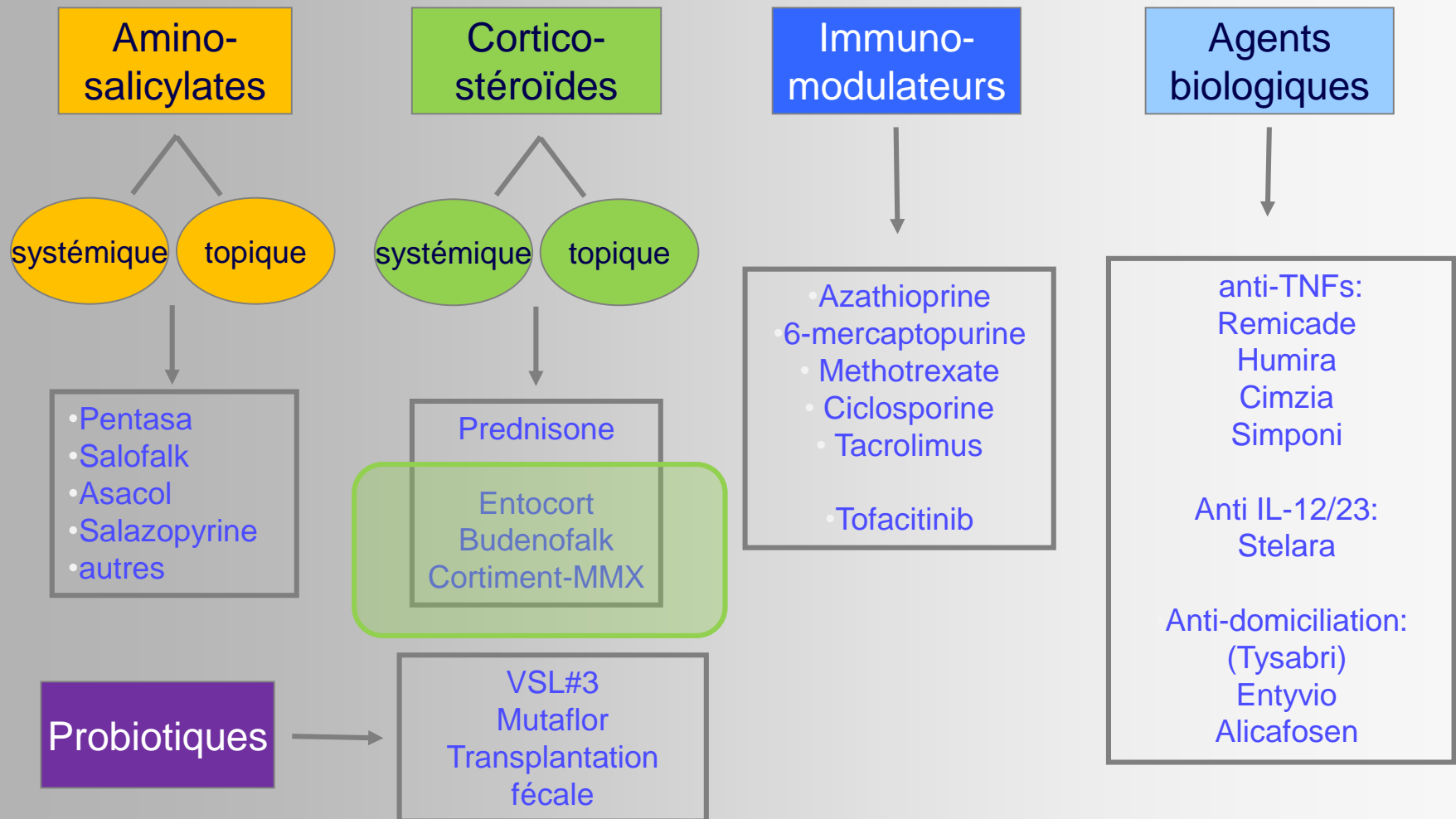


Figure 3: Pooled odds ratios for all outcomes: rectal corticosteroids v rectal 5-aminosalicylic acid (5-ASA).

Les différentes classes thérapeutiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin



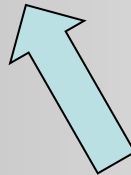
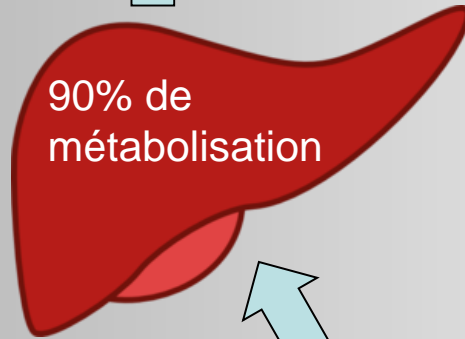
Budesonide: Métabolisation hépatique rapide

10% de budesonide systémique

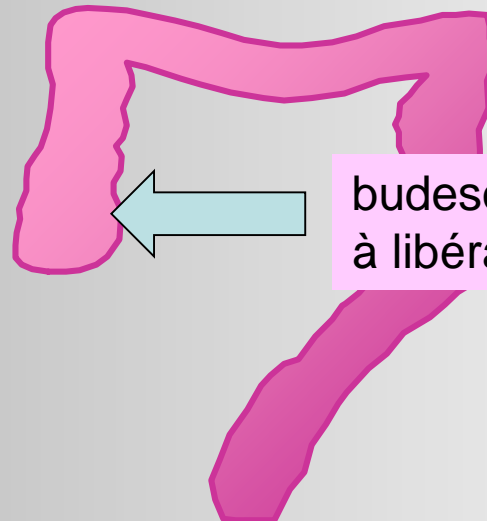


90% de GCS à faible activité (<1% du budesonide)

90% de métabolisation



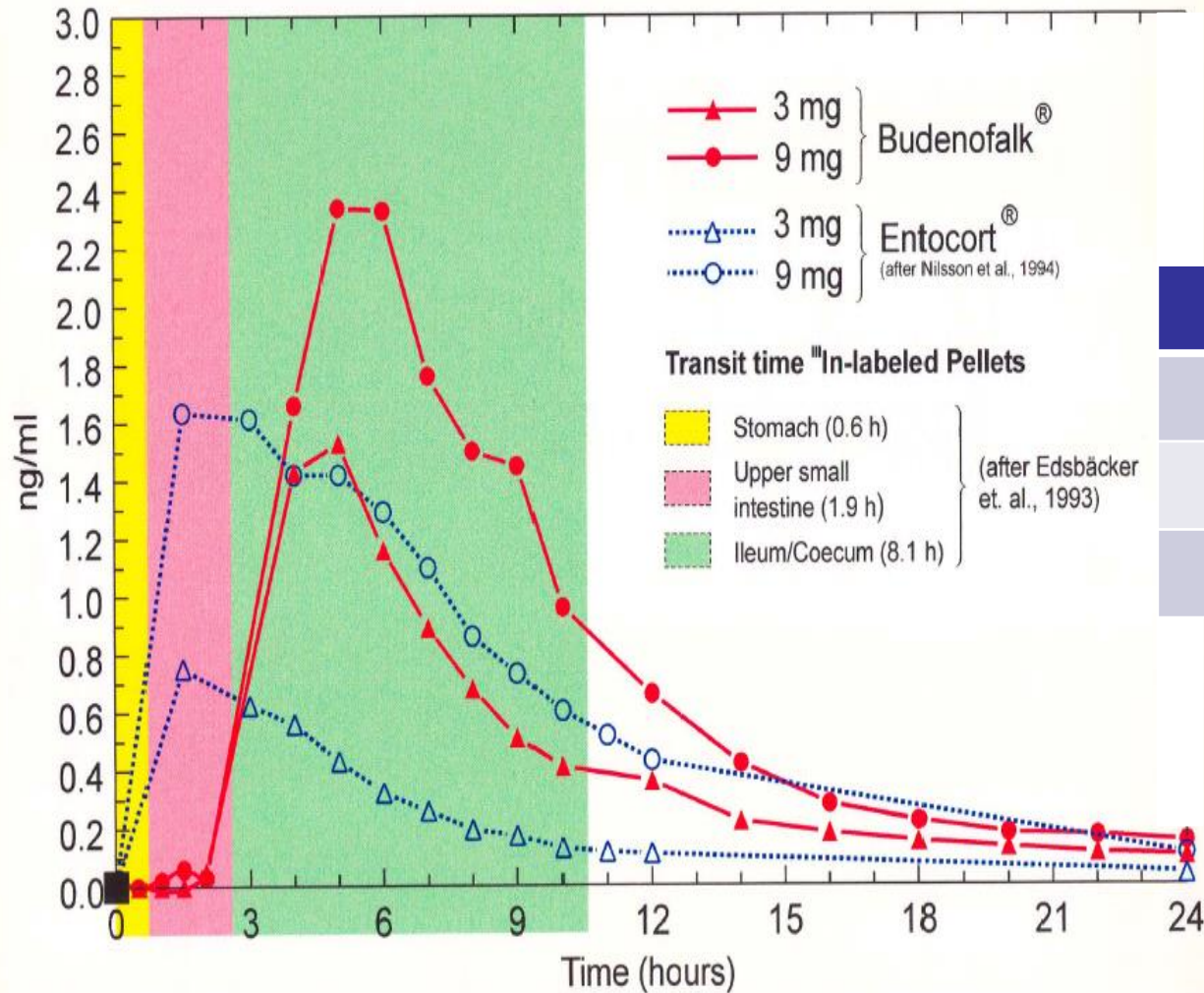
budesonide luminal à libération entéro-colique



Affinité relative de liaison au récepteur GCS hépatique¹

Hydrocortisone	8
Prednisolone	16
6-Methylprednisolone	42
Dexaméthasone	100
Budesonide	935

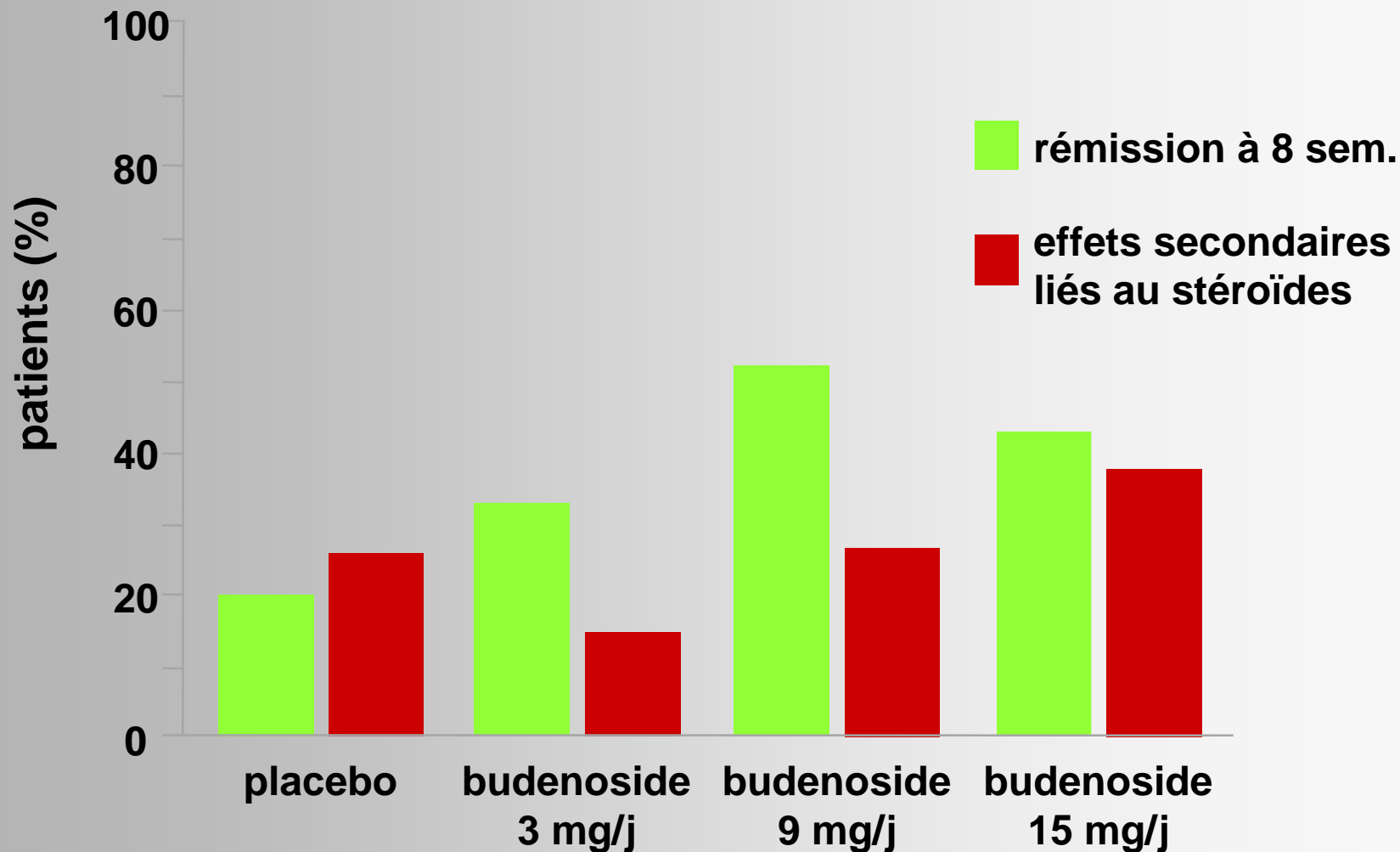
Pharmacokinetic serum profiles of budesonide¹⁻³ correlated with transit times using in-marked pellets⁶



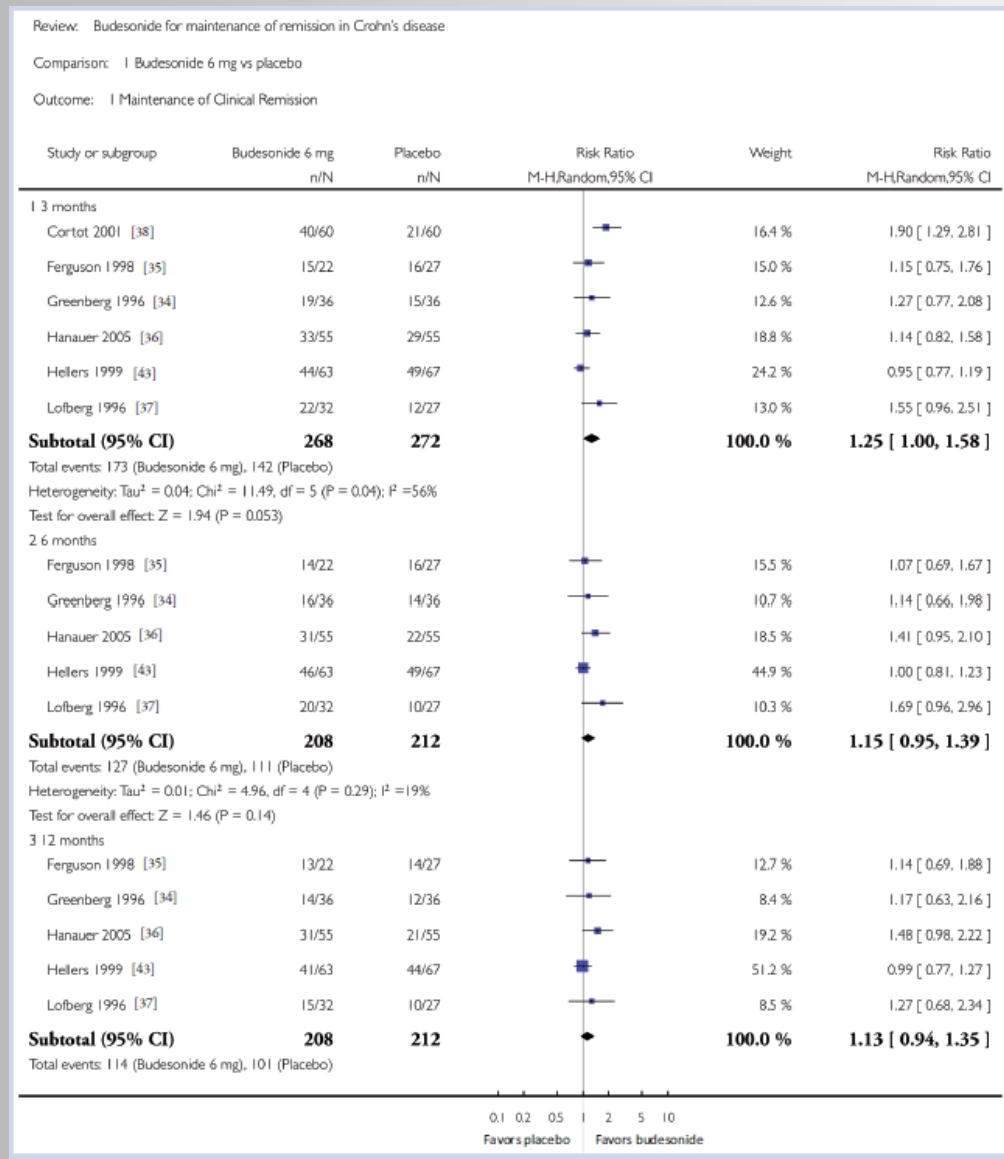
Nom	pH de libération	Bio-disp.
Entocort	pH 5.5	Iléon et colon ascendant
Budenofalk	pH 6.4	Iléon terminal et colon
Cortiment-MMX	pH 7.0	colon

1 Möllmann H.W. et al. Final Reports (1998, unpublished). 2 Nilsson M. et al. Gastroenterol 108 (1995), No. 4, A 885. 3 Budenofalk® Product Monograph. 8th revised edition (2010). Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland. 4 Lundin, P. et al. APT 2001. 15, 45-51. 5 SPCs for Budenofalk® and Entocort®: www.swissmeicinfo.ch. 6 Tauschel HD. Internal report (1998). Falk, Freiburg, Deutschland.

Budesonide oral dans la maladie de Crohn active (Entocort ou Budenofalk)



Longterm Oral Budesonide in Crohn's Disease



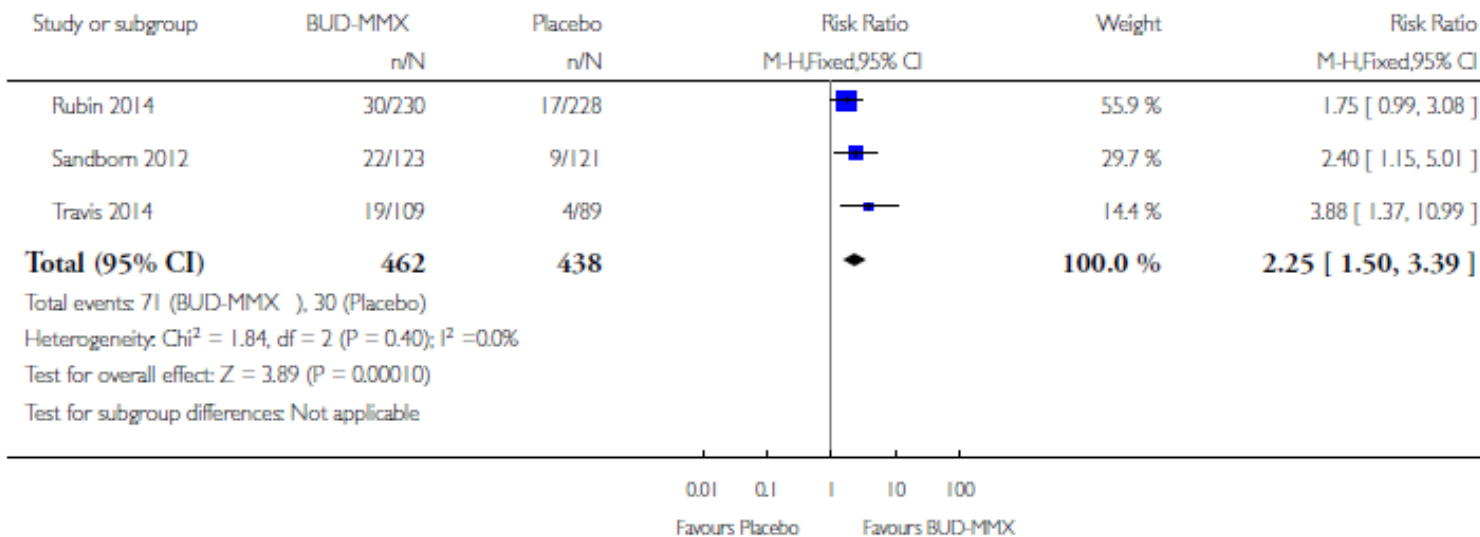
Budesonide-MMX for induction and remission of UC – Cochrane review

Analysis 1.1. Comparison 1 Budesonide MMX® 9 mg versus placebo, Outcome 1 Remission (combined clinical and endoscopic remission).

Review: Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis

Comparison: 1 Budesonide MMX 9 mg versus placebo

Outcome: 1 Remission (combined clinical and endoscopic remission)



Evaluation of oral Budesonide in the Treatment of Active Distal Ulcerative Colitis

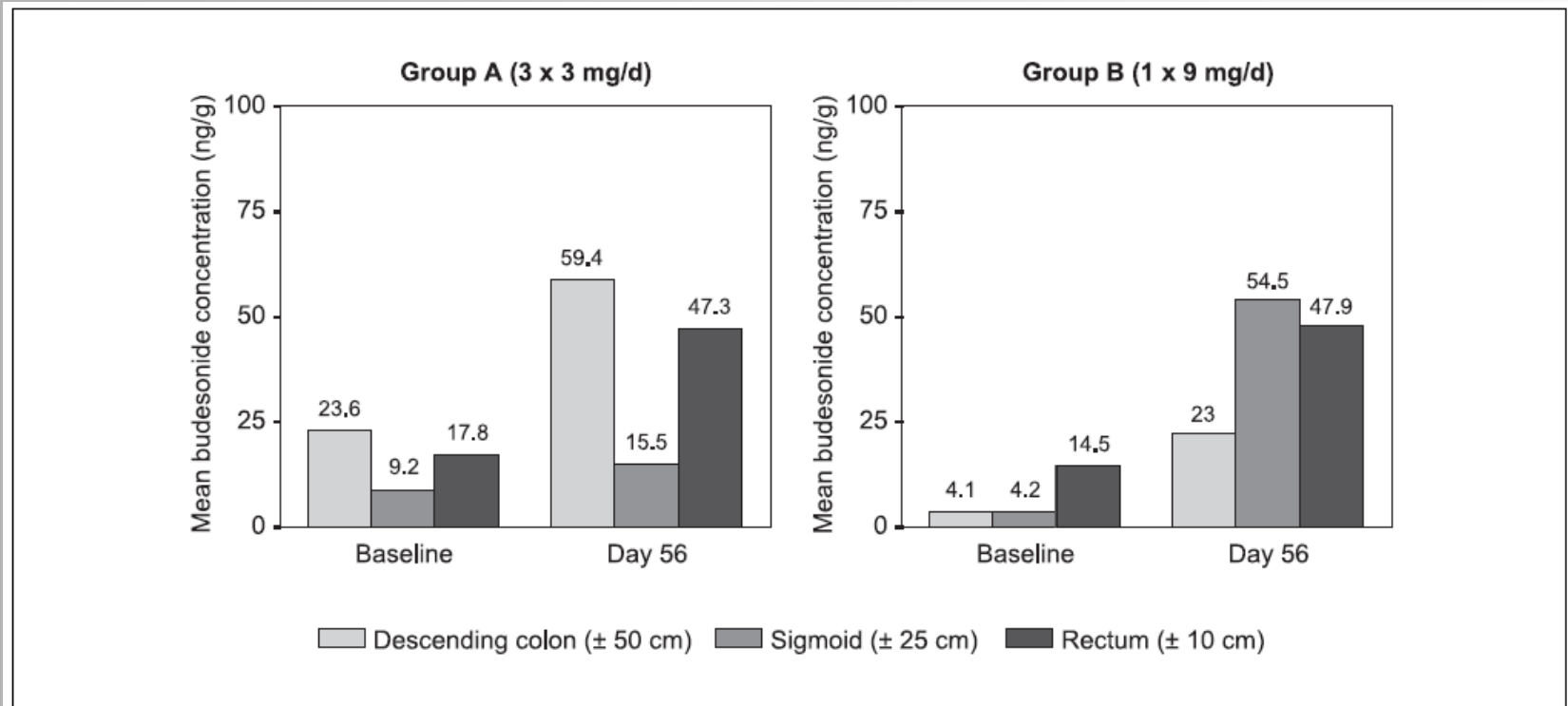
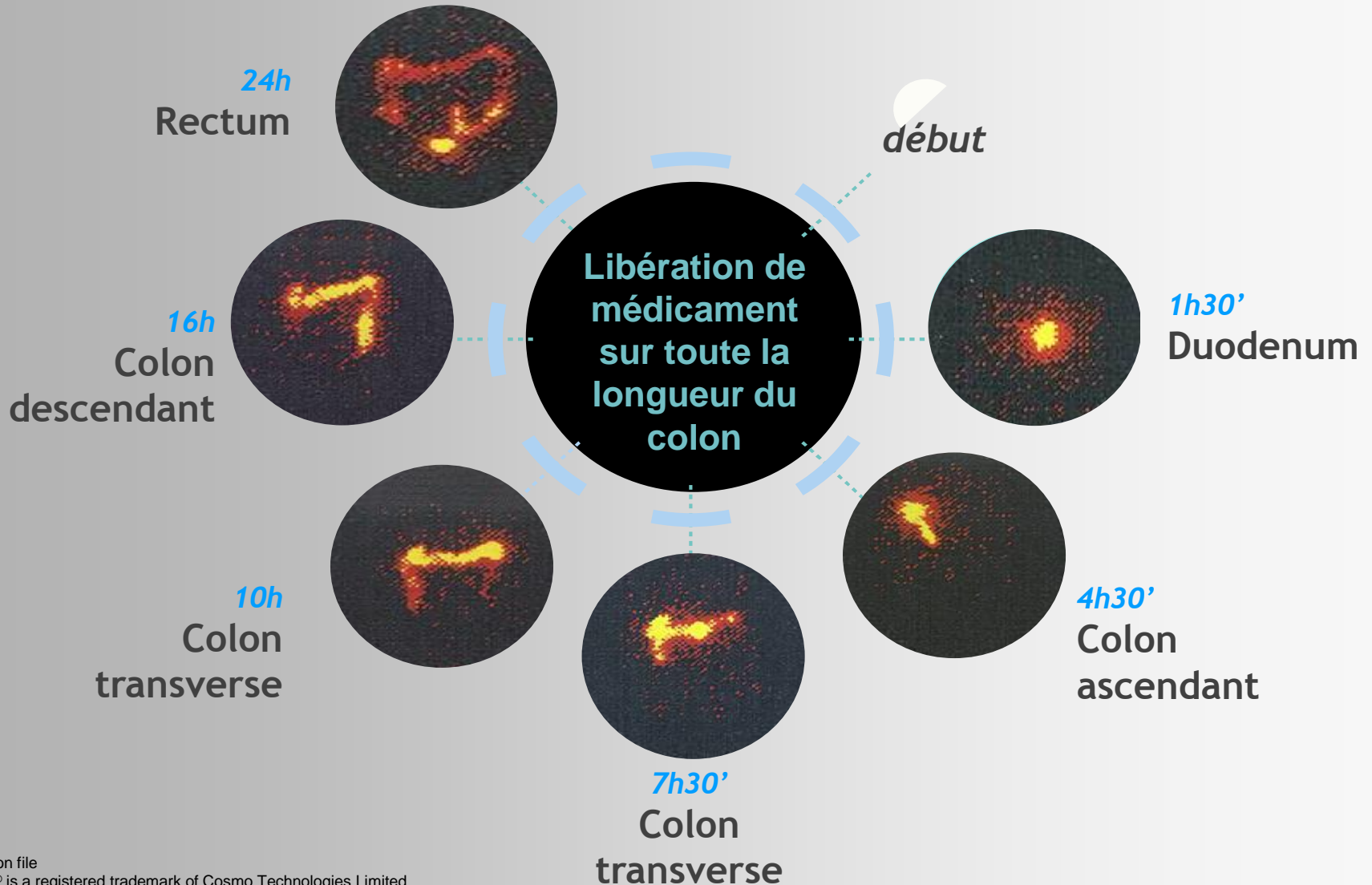


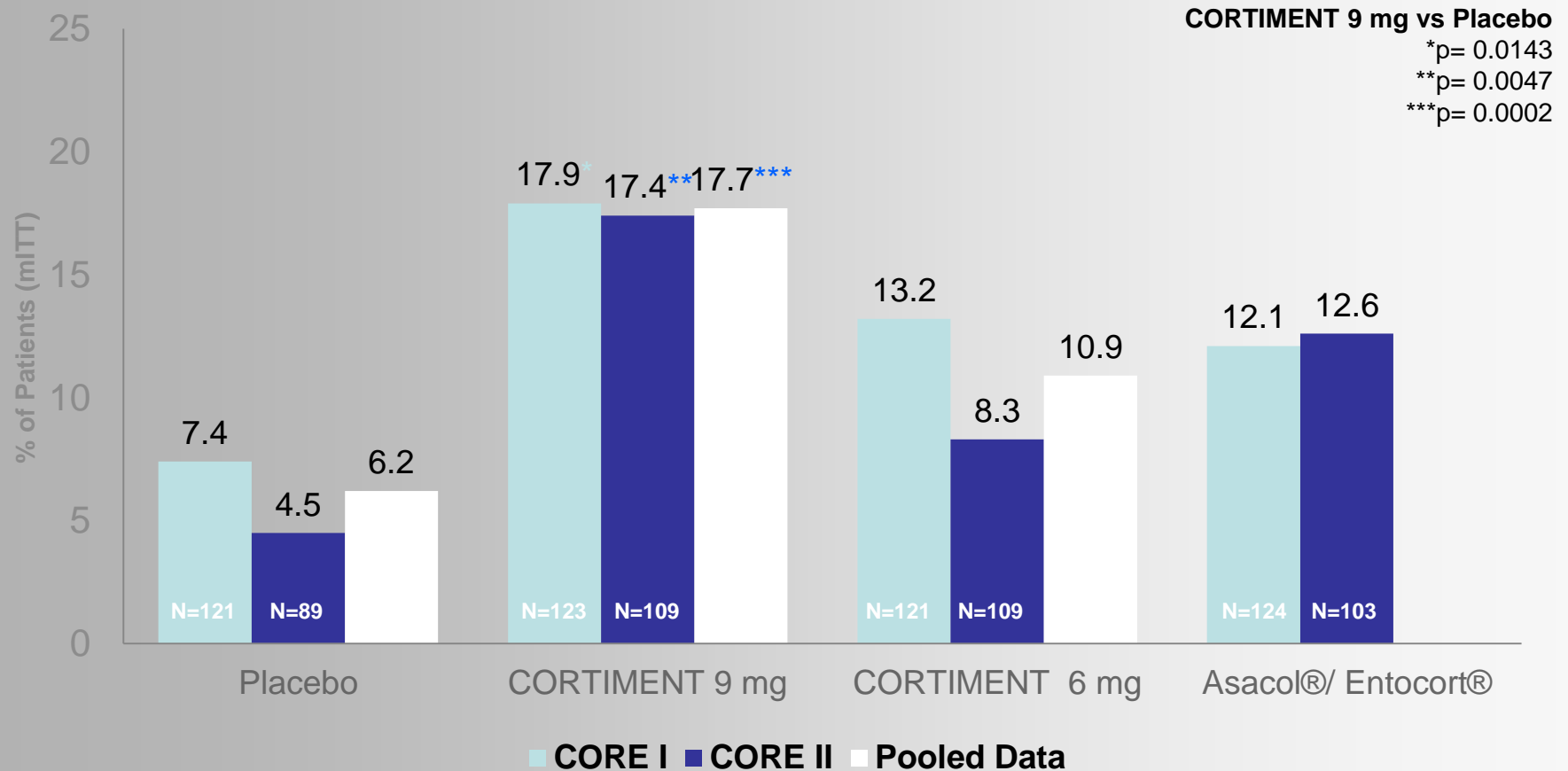
Fig. 2. Budesonide mean concentration. Biopsies in the descending colon, sigmoid and rectum in patients with ulcerative colitis after administration of 3 x 3 mg (group A) and 1 x 9 mg (group B) budesonide at baseline and on day 56.

Budesonide – MMX (CORTIMENT®): Libération sur toute la longueur du colon



Cortiment in mild-to-moderate UC

Combined Clinical and Endoscopic Remission

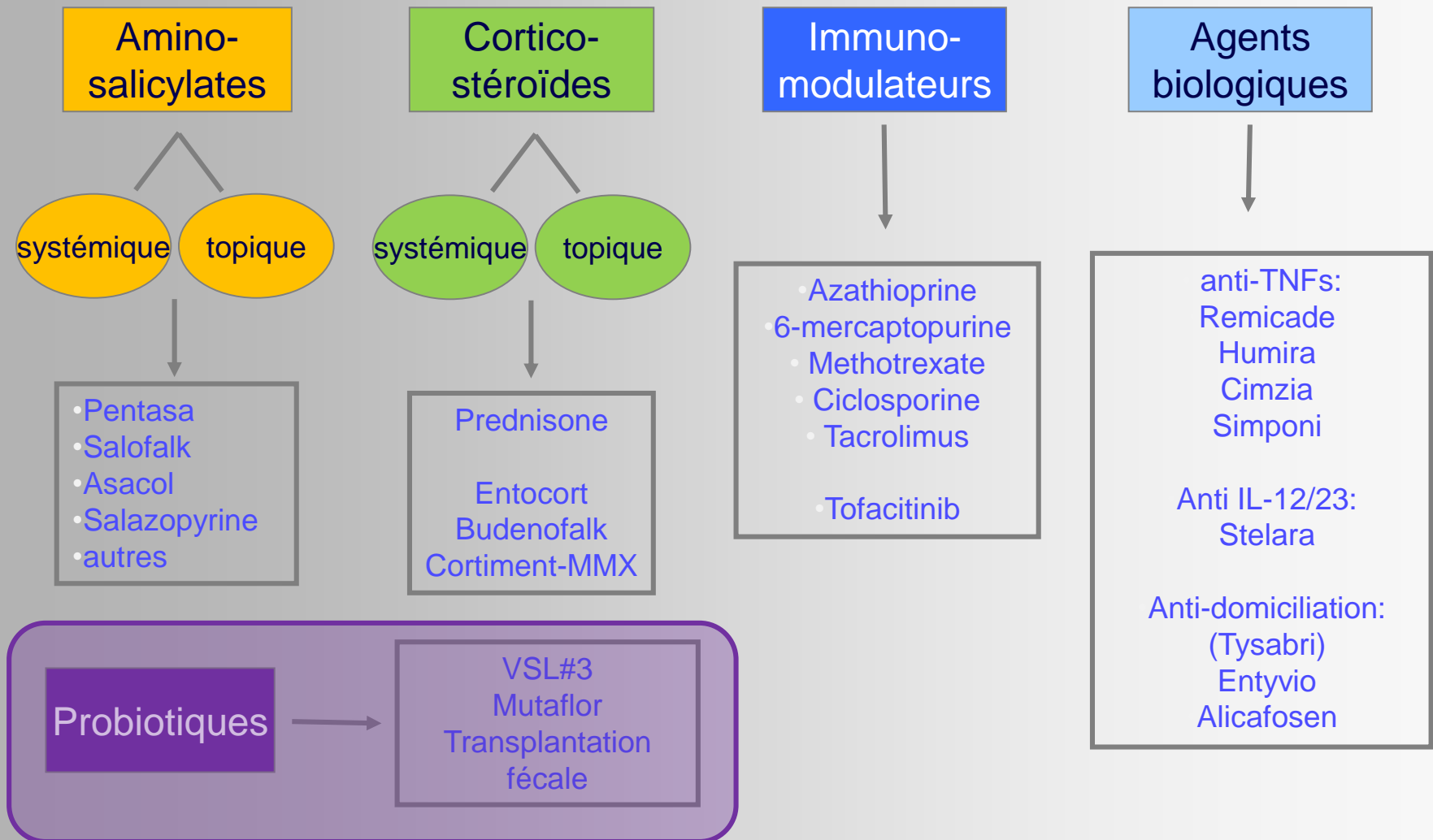


CORE I: Sandborn et al. Gastroenterology 2012;143:1218–1226

CORE II: Travis SPL, et al. Gut 2014;63:433–441

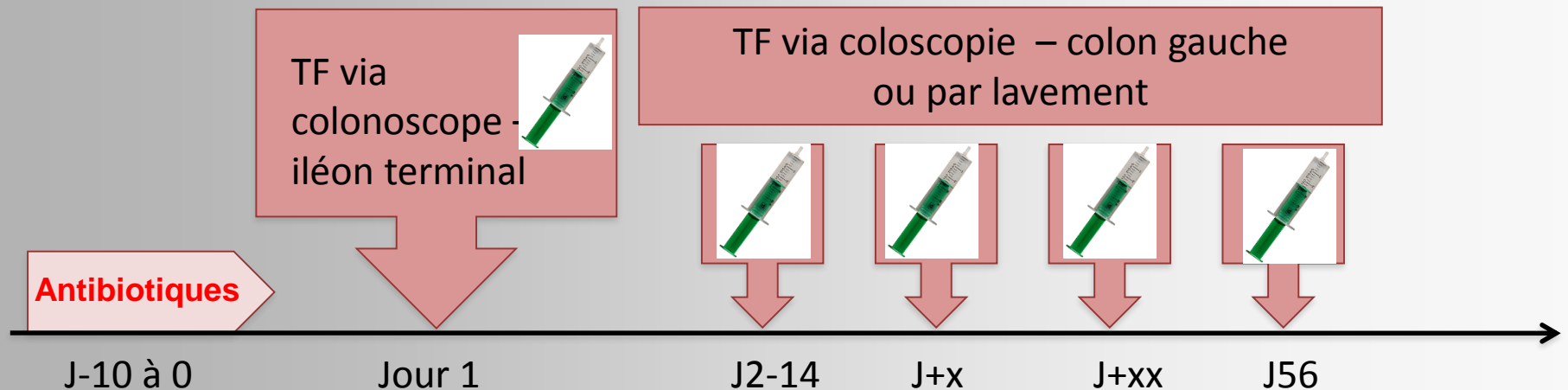
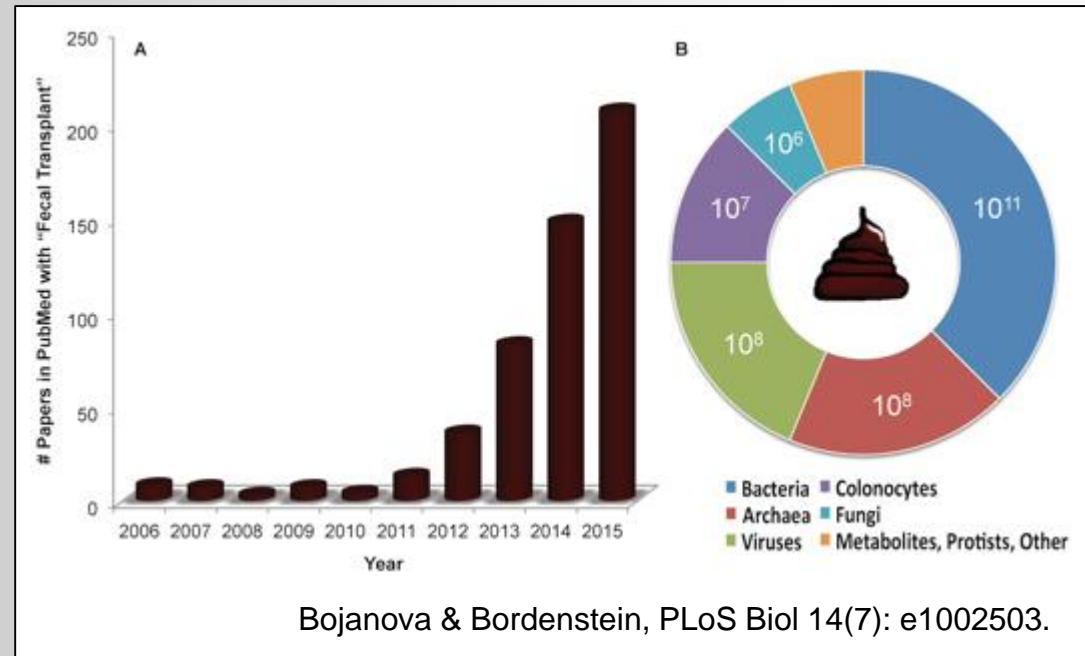
POOLED CORE I & II: Travis S, et al. ECCO congress 2012

Les différentes classes thérapeutiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin



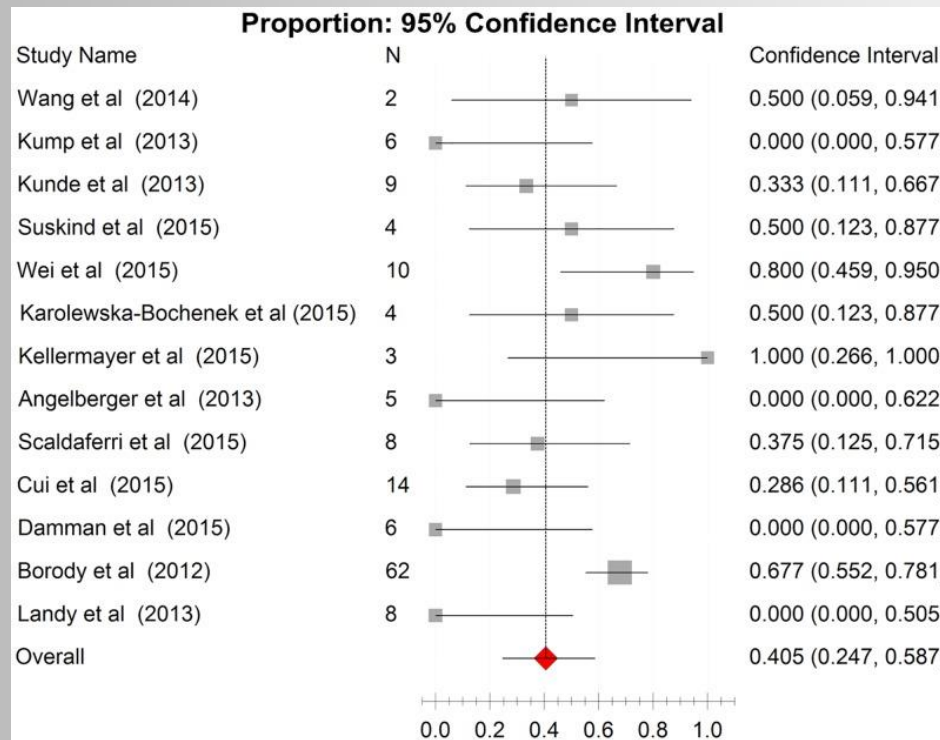
Transplantation fécale: Principe

Pré-traitement antibiotique
suivi de
transplantations répétées



Transplantation fécale dans la colite ulcéreuse

méta-analyse des séries cliniques et études randomisées



Auteurs	N	Rémission dans groupe traité	Rémission dans groupe contrôle	Valeur statistique
Moayyedi et al (2015)	75	24%	5%	P=0.03
Rossen et al (2015)	48	30.4%	20%	P=0.51
Paramsothy et al (2017*)	85	27%	8%	P=0.021

Shi et al, PLoS One. 2016 Jun 13;11(6):e0157259

* Lancet. 2017 Feb 14. pii: S0140-6736(17)30182-4.[Epub ahead of print]

Transplantation fécale, Trucs de la littérature

- **Programme de dosage intensif:**
 - Infusion par coloscopie suivie de lavements 5 jours sur 7 pendant 8 semaines ¹
- **Préparation fécale à haute diversité de bactéries:**
 - Préparation multi-donneur¹
 - Sélection de donneurs avec microbiote très diversifié²
 - Les patients préfèrent un donneur de leur famille³
- **Pré-conditionnement par antibiotiques:**
 - Information de méta-analyse⁴

1. Paramsothy et al, Lancet. 2017 Feb 14 [Epub ahead of print]

2. Vermeire et al, J Crohns Colitis 2016;10:387-94

3. Zeitz et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29:322-330

4. Keshteli et al, Mucosal Immunol. 2016 Dec 21 [Epub ahead of print]

Probiotiques dans la colite ulcéreuse

Table 2 Probiotics in UC: induction of remission.

Study	N	Duration	Probiotic	Control	Remission Probiotic/Cont	μ -value
Rembacken 1999	116	4 mo	Prednisone/ Gentamicin + <i>E coli</i>	Prednisone/ Gentamicin + 5ASA	68%; 75%	equal to 5-ASA? Pred effect
Guslandi 2003	25	1 mo	Nissle	open label	63%	
Bibiloni 2005	34	6 wk	<i>S boulardii</i>	open label	32.5%; 10%	
Sood 2009	147	12 wk	VSL#3	placebo	Improvement in UCDAI	<0.001
Tursi 2010	144	8 wk	VSL#3	placebo	60.5%	<0.017
Miele 2009	29	1 mo	VSL#3	placebo	92%; 36.4%	<0.001
Huynh <i>et al</i> 2009	13	8 wk	VSL#3	open label	56%	

Table 3 Probiotics in UC: maintenance of remission

Study	N	Duration	Probiotic	Control	Remission Probiotic; Cont	μ -value
Rembacken 1999	116	12 mo	<i>E coli</i> Nissle	5ASA	26%; 25%	Relapse rates near placebo
Kruis 1997	120	3 mo	<i>E coli</i> Nissle	5ASA	84%; 89%	Equivalence to 5ASA
Kruis 2004	327	12 mo	<i>E coli</i> Nissle	5ASA	64%; 66%	Equivalence to 5ASA
Venturi 1999	20	12 mo	VSL#3	open label	75%	
Ishikawa 2003	21	12 mo	Bifidobacterium fermented milk	placebo	73% ; 10%	0.018
Miele 2009 [pediatric patients]	29	12 mo	VSL#3	Mesalamine	79.6%; 26.7%	0.014

Probiotiques dans la maladie de Crohn

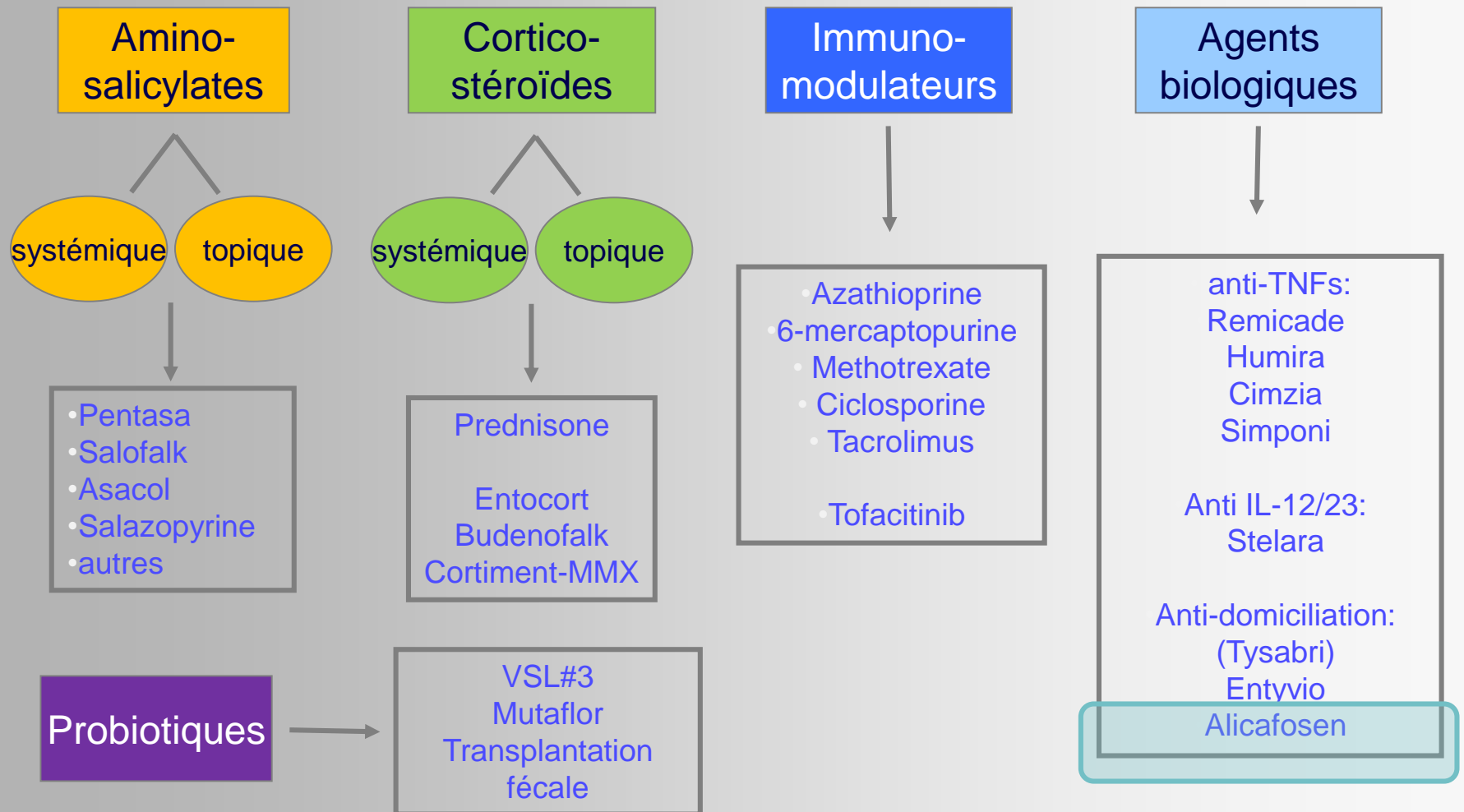
Table 5 Probiotics in CD: maintenance of remission.

Study	N	Duration	Probiotic	Control	Remission Probiotic; Cont	p-value
Malchow 1997	28	12 mo	<i>E coli</i> Nissle 1917	placebo	70%; 30%	ns
Guslandi 2000	32	6 mo	<i>S boulandi</i>	5ASA	62.5%; 93.75%	0.04
Bousvaros 2005	75	24 mo	<i>L rhamnosus</i> GG+standard therapy	placebo+ standard therapy	71%; 83%	ns
Willert 2010	38	12 mo	VSL#3+ standard therapy	Placebo+ standard therapy	43%; 11%	ns

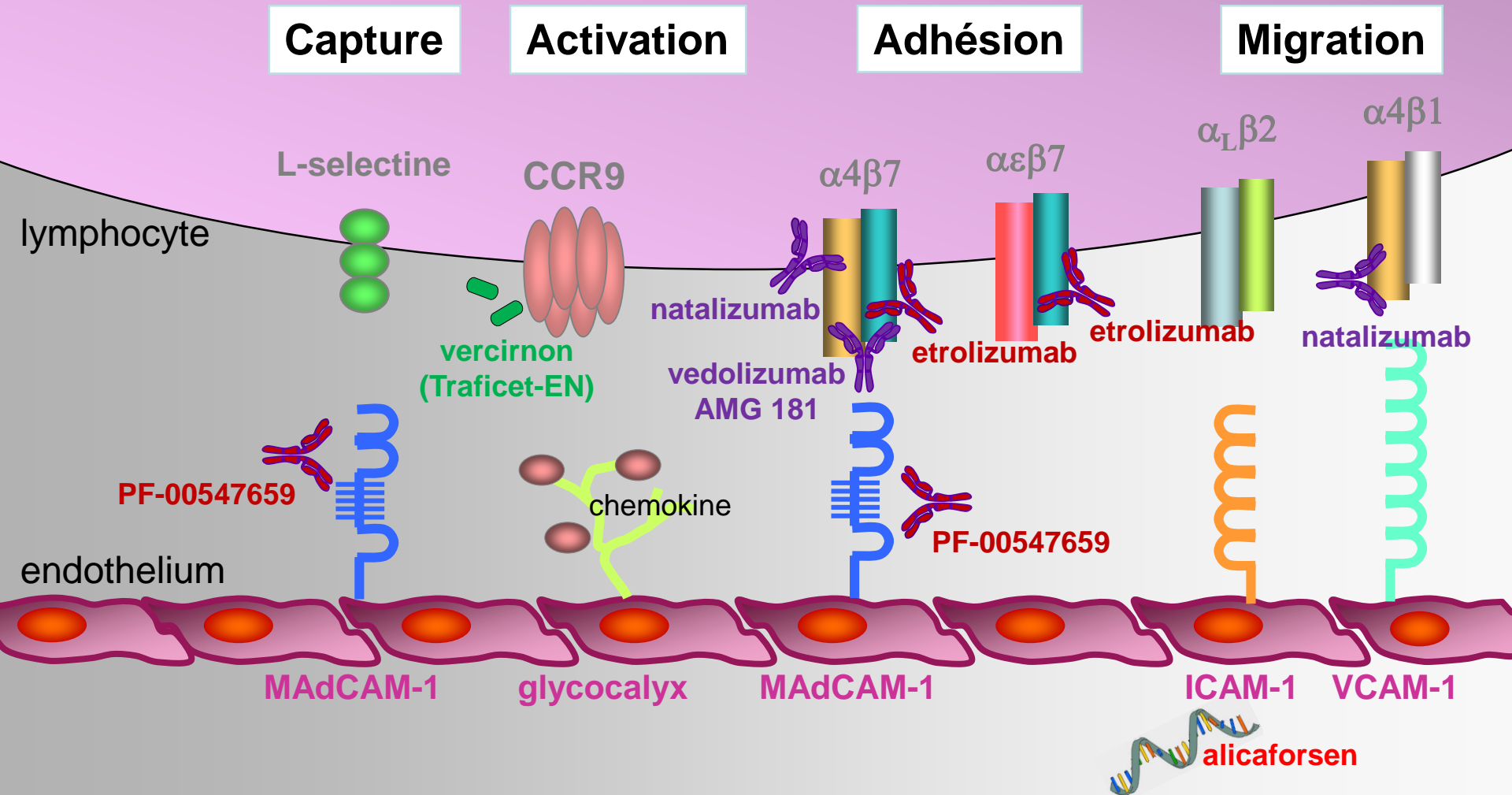
Table 6 Probiotics in CD: prevention of postoperative recurrence.

Study	N	Duration	Probiotic	Control	Remission Probiotic; Cont	p-value
Campieri 2000	40	12 mo	Rifaximin 3 mo followed by VSL#3	5ASA	endoscopic 80%; 60%	benefit probiotic
Prantera 2002	45	12 mo	<i>L rhamnosus</i> GG	placebo	clinical 83%; 89% endoscopic 40%; 65%	ns
Marteau 2006	98	6 mo	<i>L johnsonii</i> LA1	placebo	endoscopic 51%; 36%	ns
Van Gossum 2006	70	3 mo	<i>L johnsonii</i> LA1	placebo	endoscopic 21%; 15%	ns

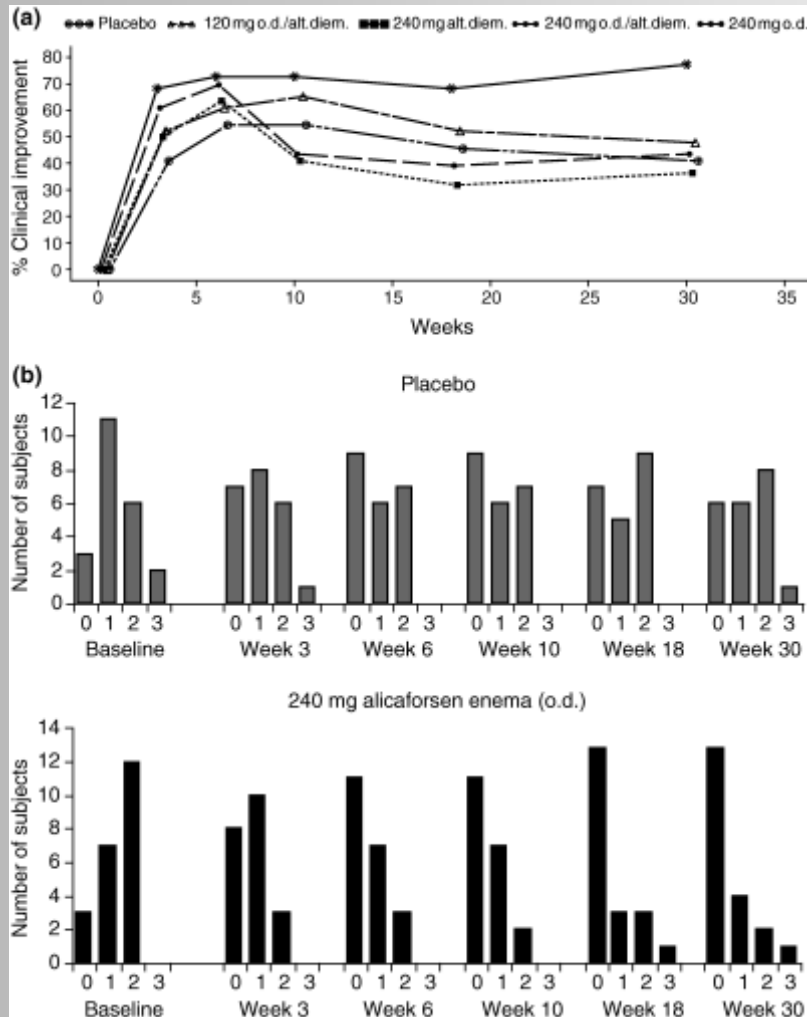
Les différentes classes thérapeutiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin



Molécules d'adhésion impliquées dans la domiciliation des lymphocytes vers l'intestin



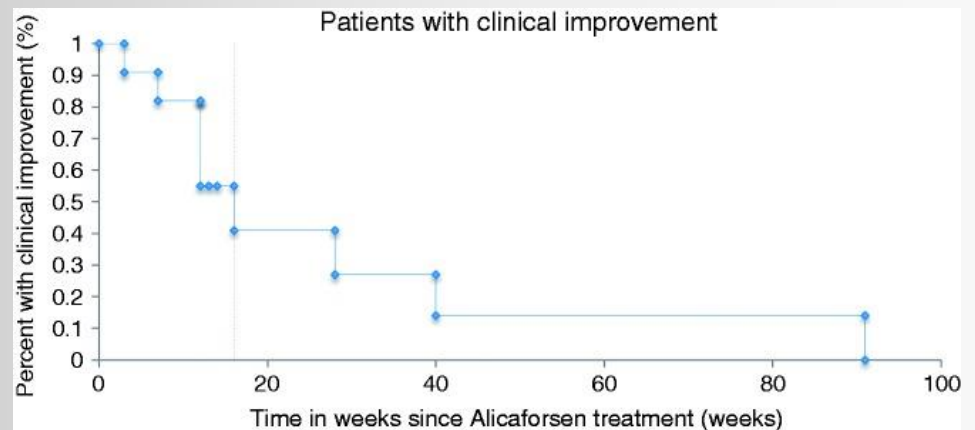
A Phase II dose ranging, RCT of Alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided UC



N=112 patients

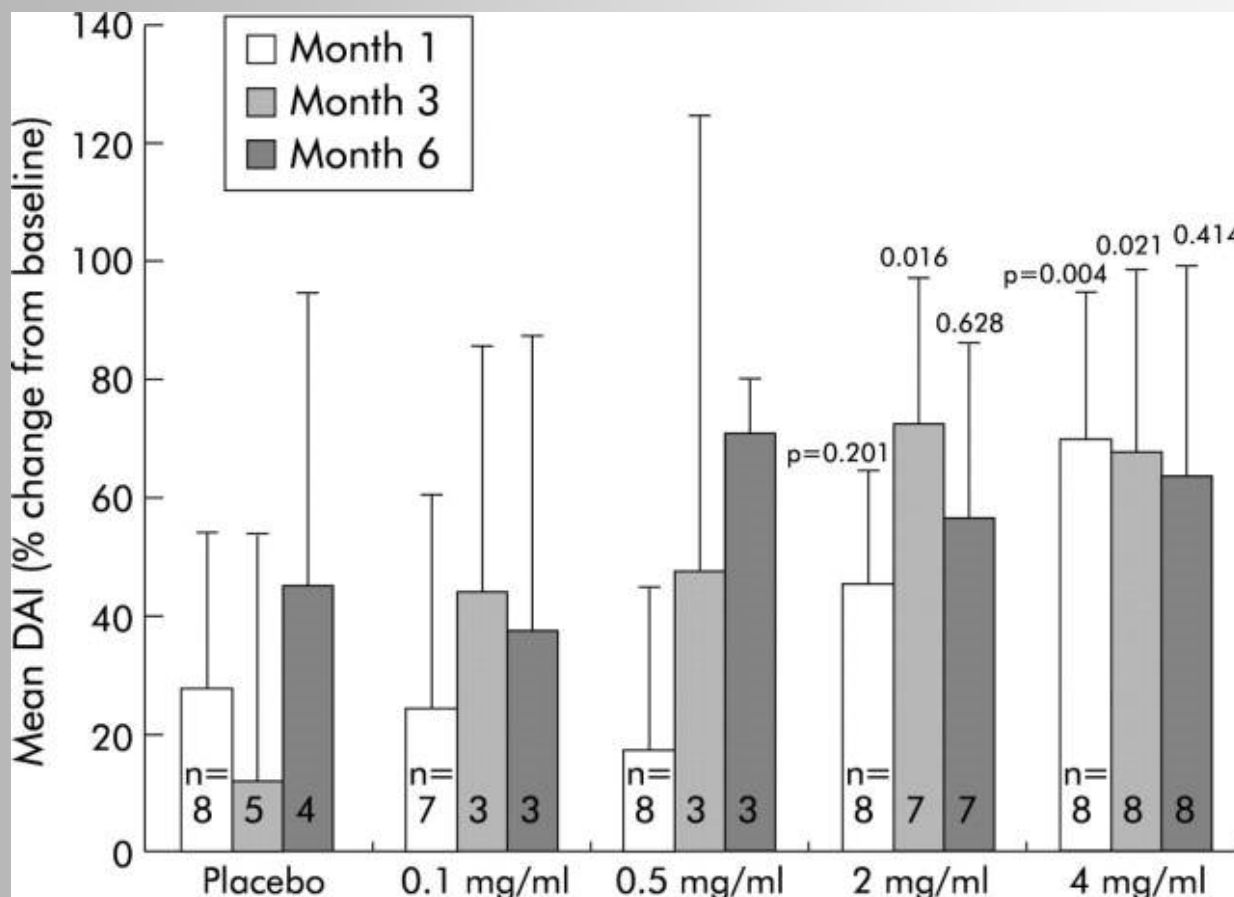
Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis

Retrospective analysis of 22 pts in 3 Swiss referral centers
13 pts treated for chronic refractory pouchitis.



A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active UC

RCT in 40 pts with mild-to-moderate distal UC treated for 28 days.



Messages finaux

- Les 5-ASA restent le traitement de 1^{ère} ligne de la colite ulcéreuse.
- Leur rôle dans le traitement de la maladie de Crohn est controversé et se limite à une petite fraction de patients avec maladie légère précoce ou en post-opératoire.
- Les stéroïdes topiques sont utiles dans la maladie de Crohn légère à modérée de localisation iléo-colique et dans la colite ulcéreuse.
- Les différentes formes de 5-ASA et de budesonide topiques ne sont pas identiques sur le plan de la biodisponibilité et doivent être ciblé sur le segment intestinal à traiter.
- Les probiotiques ont un intérêt limité dans la colite ulcéreuse et la pouchite. La transplantation fécale représente une possibilité dans la colite ulcéreuse mais le succès semble dépendre de paramètres très empiriques.
- L'alicaforsen est un traitement de dernier recours dans la pouchite ou la proctite réfractaire

