

Désescalade thérapeutique dans les MICI : Quand et comment?

W. Badre

Service d'Hépatogastroentérologie

CHU Ibn Rochd - Casablanca

Introduction

- Biothérapies : anti-TNF, anti-intégrines, anti-IL...
- Stratégies thérapeutiques : top-down, T2T...
- => Mettre MICI en Rémission profonde
«Deep remission » :
 - Rémission clinique
 - Rémission biologique
 - Cicatrisation muqueuse endoscopique
 - Cicatrisation histologique (RCH)

***Pourquoi envisager une
désescalade thérapeutique?***

Risque d'infections opportunistes sévères sous traitement pour MICI

N° 190.694 MICI, 8561 infections sévères, 674 infections opportunistes

Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-Up, Overall and by Infection Site and Pathogen

Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Exposed to Combination Therapy (11,143 PY)
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)
Opportunistic infections, overall	322 (0.4)	187 (1.7)	119 (2.1)	46 (4.1)
Viral infections	84 (0.1)	122 (1.1)	41 (0.7)	15 (1.3)
Mycobacterial infections	87 (0.1)	32 (0.3)	36 (0.6)	16 (1.4)
Bacterial infections	96 (0.1)	21 (0.2)	31 (0.5)	12 (1.1)
Fungal infections	51 (0.1)	12 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.3)

NOTE. Values are n (incidence rates/1000 person-years).
ENT, ear, nose, and throat; GI, gastrointestinal.

Risque de lymphomes sous thiopurines

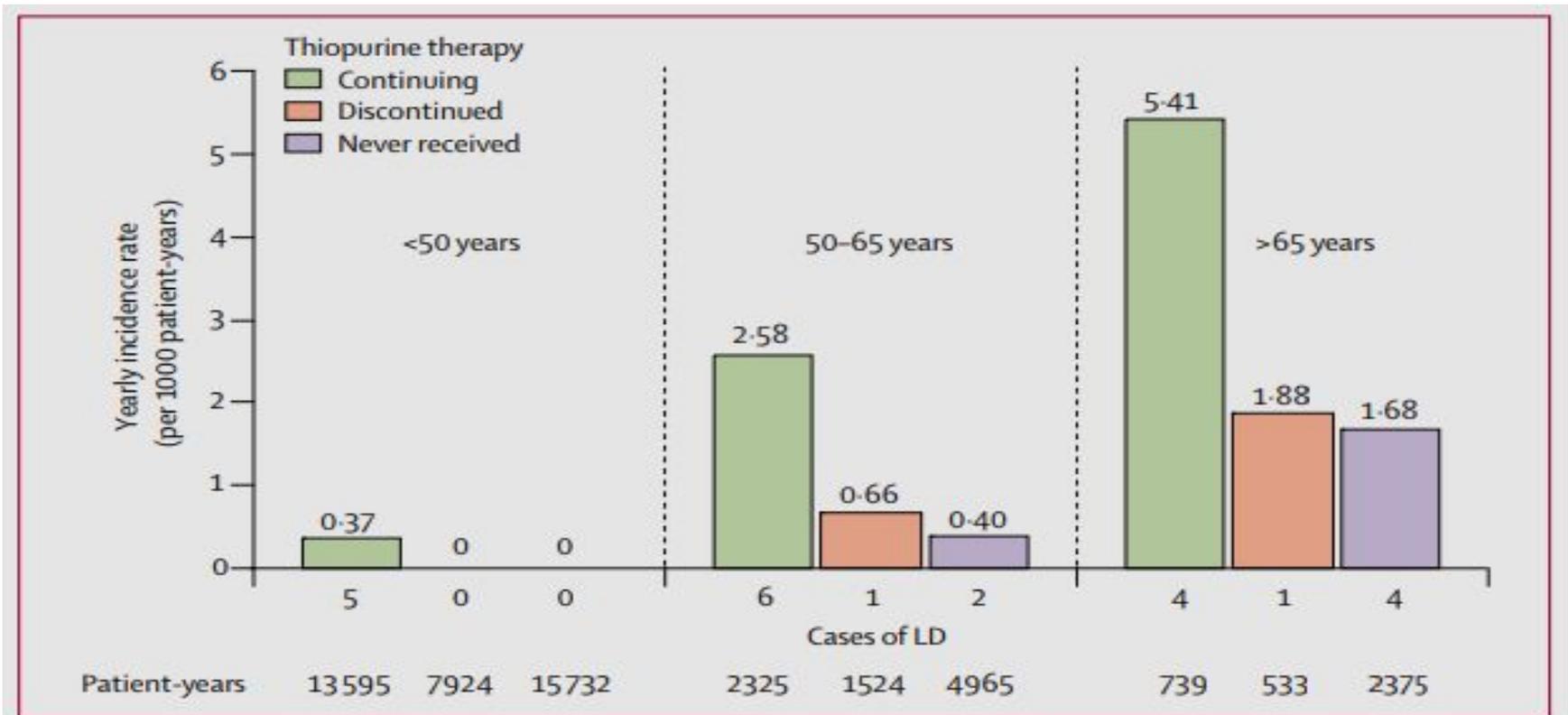


Figure: Incidence rates of lymphoproliferative disorders according to thiopurine exposure grouped by age at entry in the cohort

LD=lymphoproliferative disorder.

D'après les données de la cohorte prospective française CESAME : 19 486 MICI suivi moyen de 35 mois

Risque de cancers

N/A	Data not available
0	No risk
1	Very low risk

3	Potential risk
5	High risk

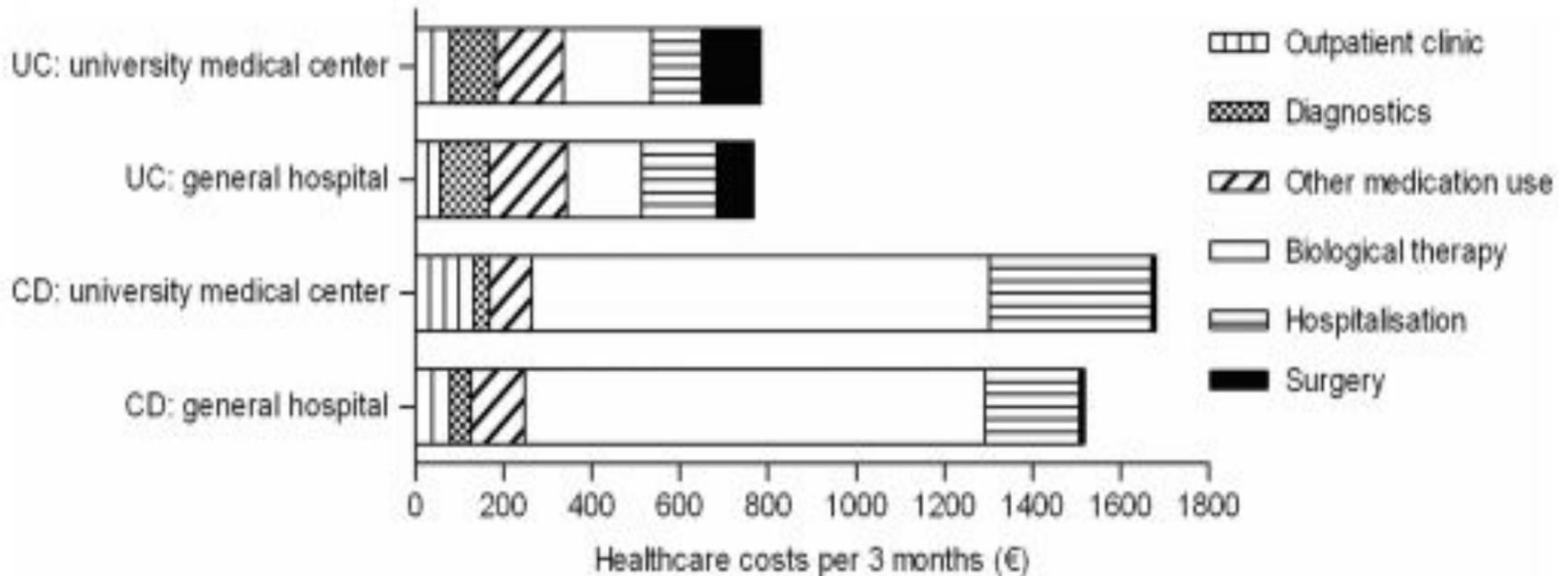
	Lymphoma	Melanoma	Nonmelanoma skin cancer	GI cancer	Cervical cancer	Lung cancer	Breast cancer	Urinary-tract cancer
Mesalazine	0	0	0	0	0	0	0	0
Steroids	0	0	1	0	0	0	0	0
Thiopurine	3	3	5	1	3	3	3	3
Methotrexate	1	1	1	0	1	3	3	1
Anti-TNFs	1	5	3	1	1	N/A	N/A	N/A
Vedolizumab	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ustekinumab	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Tofacitinib	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Sebastian S. and Neilaj S. Ther Adv Gastroenterol 2019

Autres effets secondaires liés aux traitements

- Dermatoses paradoxales : 11% arrêt Tt
- Manifestations dysimmunitaires : 4%
arrêt Tt
 - Lupus induit
 - Affections démyélinisantes

Coût de la Prise en charge des MICI



- Etude multicentrique prospective néerlandaise (COIN) (n=1315 MC and 937 RCH)
- Anti-TNF α : 64 % du coût total dans la MC, 31 % dans la RCH

La désescalade thérapeutique doit être discutée

- Risques liés aux traitements : infections opportunistes, lymphomes, cancers
- A l'occasion de complications liées au traitement
- A la demande du patient : peur des effets II^{aires}, désir de grossesse,  moyens financiers...
- A la demande des organismes payeurs : coût élevé de la prise en charge

Comment faire la Désescalade thérapeutique?

1. Diminution des doses
2. Arrêt d'un médicament utilisé en monothérapie
3. Diminution d'un médicament en combothérapie
4. Arrêt d'un médicament en combothérapie
5. Arrêt de la combothérapie

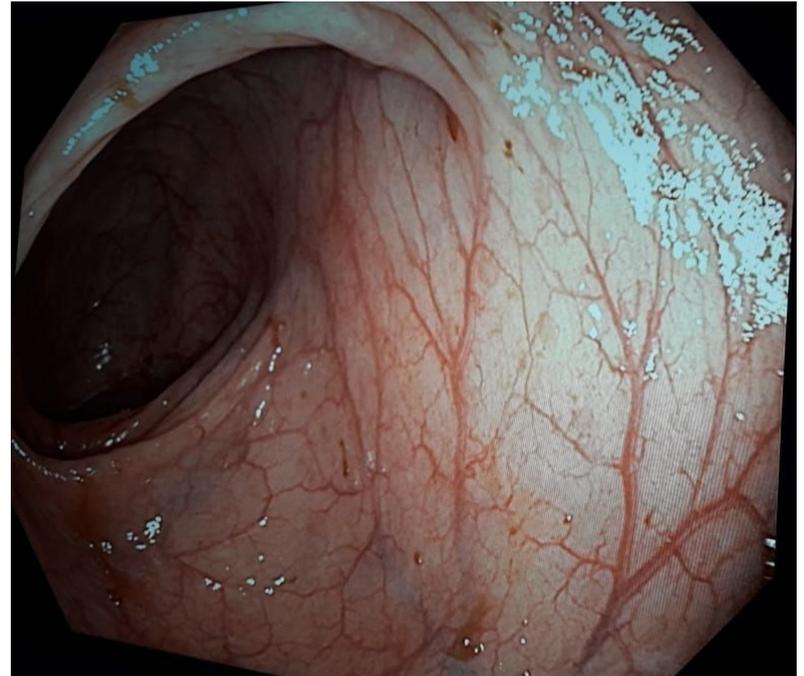
RCH en rémission sous 5ASA

Cas clinique

- M^{elle} Sara K., 23 ans
- RCH rectosigmoïdienne depuis 5 ans,
- Déclarée par une poussée modérée
- Rémission obtenue par 5ASA oral + local



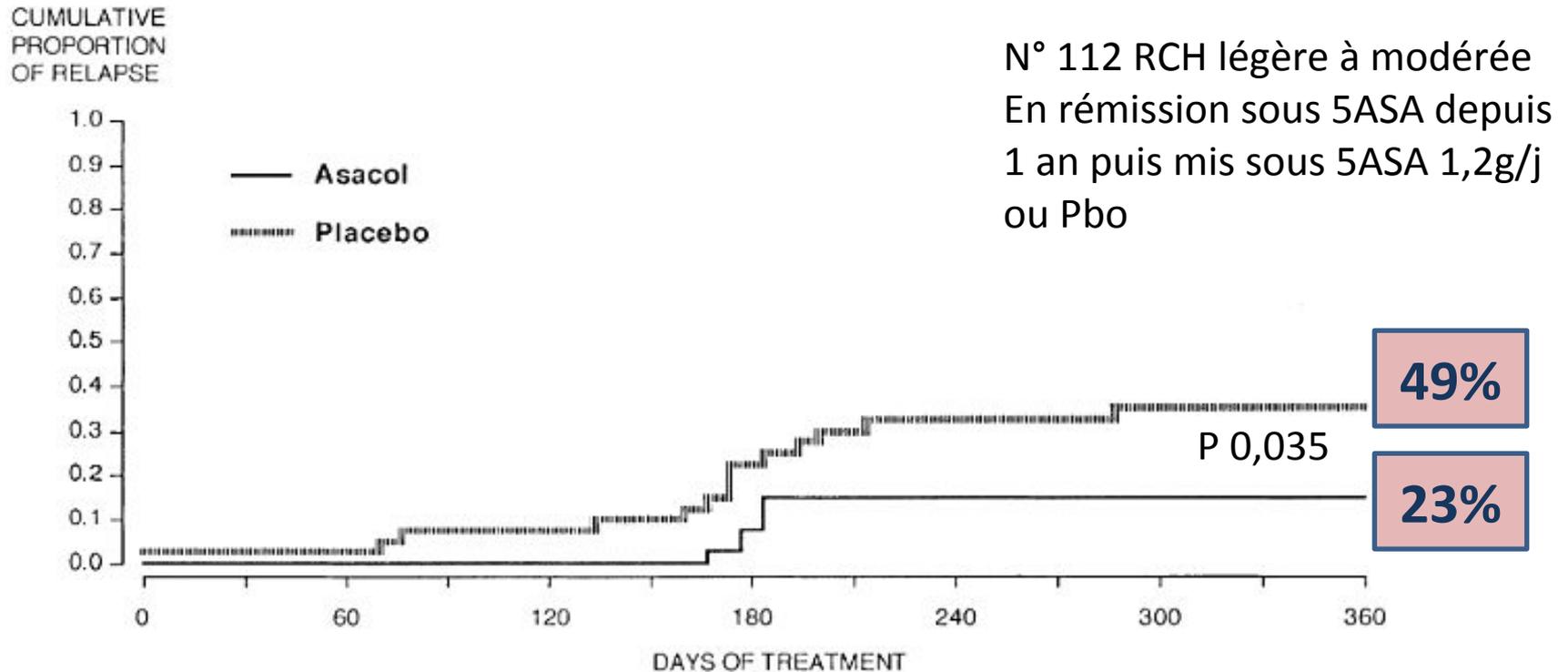
Cas clinique –suite-



- Calpro < 50 ug/g
- En traitement d'entretien par 5ASA oral (2g/j)

=> Sara veut arrêter son traitement?

Arrêt du 5ASA dan la RCH légère à modérée en rémission



Facteur de risque de rechute : colite étendue, antécédents de rechute fréquentes

Ardizzone S. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?, APT 1998.

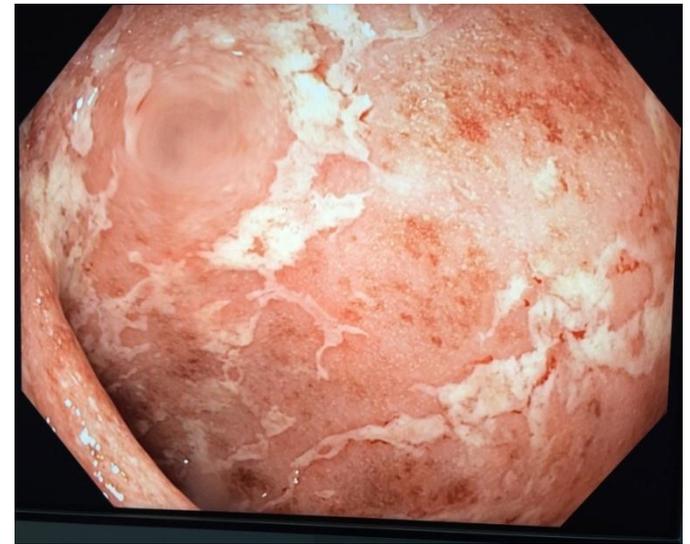


- Les 5ASA ne doivent pas être arrêtés en cas RCH en rémission : bénéfice > arrêt
- Une diminution de leur dose peut être proposée si :
 - Bonne adhérence au traitement
 - Poussée légère
 - Calprotective basse
 - Cicatrisation muqueuse (Histo++)Si rechute, revenir à la posologie initiale
- Les 5ASA ont un effet préventif sur la dysplasie et le CCR.

***MICI en rémission sous Azathioprine
en monothérapie***

Cas clinique

- Mr H.M., 34 ans
- RCH, E3, en poussée sévère diagnostiquée en 2014
- Mise en rémission par corticothérapie IV + Azathioprine



Cas clinique

- Sous AZA en entretien depuis 5 ans
- Rémission clinique
- Biologique (CRP négative, Calpro à 34 $\mu\text{g/g}$)
- Et endoscopique



Arrêt Azathioprine?

Dose optimale d'azathioprine?

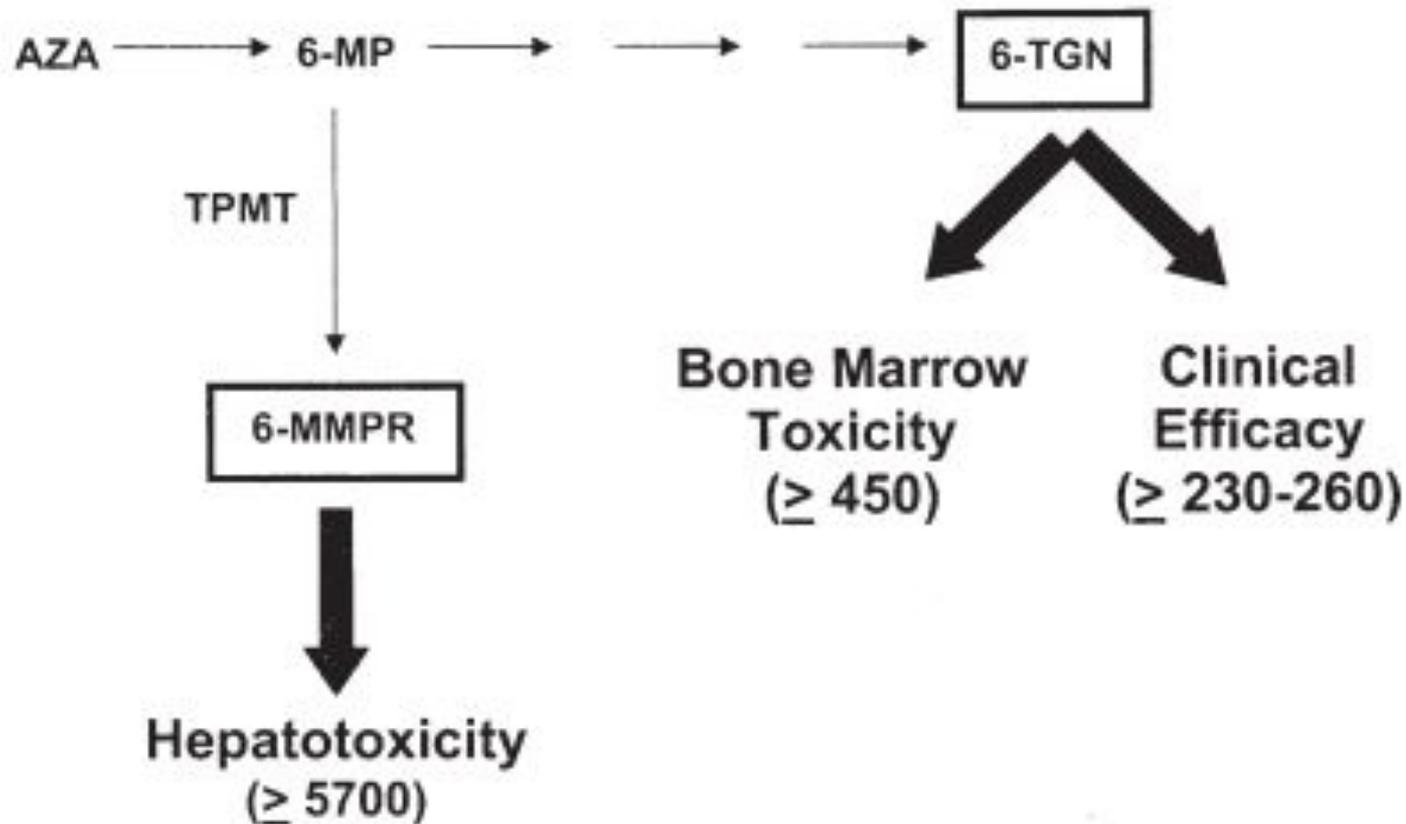


Figure 2. Metabolite levels of 6-MP and AZA in relationship to clinical efficacy and toxicities. All metabolite units are in pmol/ 8×10^8 RBCs.

Dose thérapeutique des thiopurines

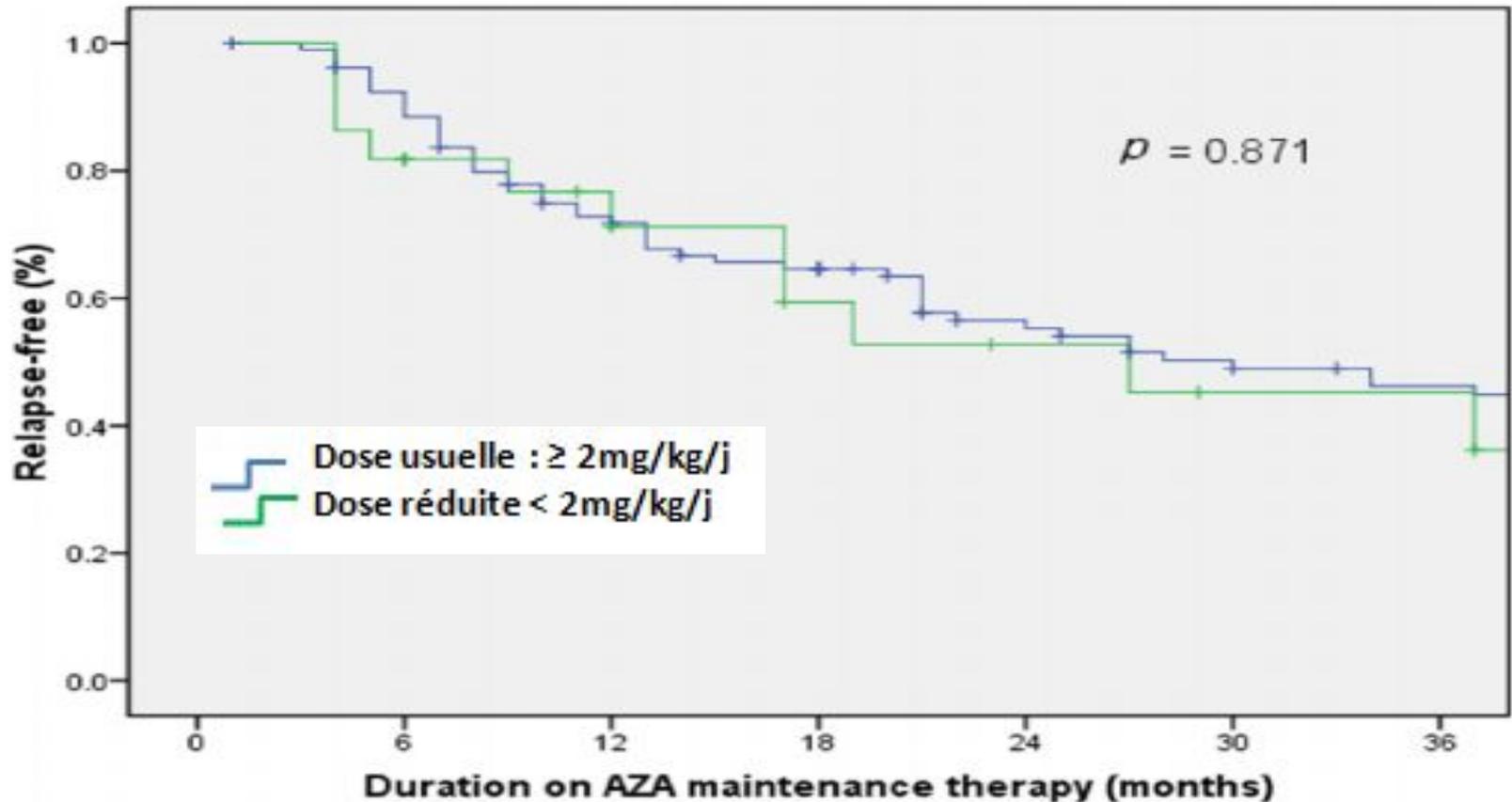
Table 3. Pooled Proportions Based on Threshold Values of 6-TGN Levels

Study	N	6-TGN threshold (pmol/8 × 10 ⁸ RBC)	Proportion above threshold in remission	Proportion below threshold in remission
Achkar et al, 2004 ⁸	60	235	.51	.22
Goldenberg et al, 2004 ¹²	74	235	.24	.18
Belalche et al, 2001 ⁹	28	230	.75	.65
Cuffari et al, 2001 ¹⁶	82	250	.86	.35
Gupta et al, 2001 ¹⁷	101	235	.56	.43
Dubinsky et al, 2000 ¹¹	92 ^a	235	.78	.40
Pooled proportions (95% CI)			62% (.43-.80)	36% (.25-.48)

NOTE. Random-effects results based on lowest threshold values shown only.

^aBased on 173 samples from 92 patients (NB: samples are not independent).

Réduction dose d'AZA dans la RCH en rémission



AZA : Azathioprine, Dose réduite : 0,8-1,5 mg/kg/j

Arrêt de l'AZA en monothérapie et risque de rechute dans la maladie de Crohn

4 Etudes randomisées contrôlées
11 études de cohortes retrospectives

Overall studies Thiopurines withdrawal	12 mois	24 mois
Relapse rate	14-38 %	39-71 %

Rechute à 12 et 24 mois, M. Crohn

Study or Subgroup	Continue azathioprine		Discontinue azathioprine		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Lémann 2005	3	40	9	43	25.0%	0.36 [0.10, 1.23]
O'Donoghue 1978	4	24	11	27	29.8%	0.41 [0.15, 1.12]
Vilien 2004	3	14	8	15	22.2%	0.40 [0.13, 1.22]
Wenzl 2014	4	26	8	26	23.0%	0.50 [0.17, 1.46]
Total (95% CI)		104		111	100.0%	0.42 [0.24, 0.72]

Total events

14

36

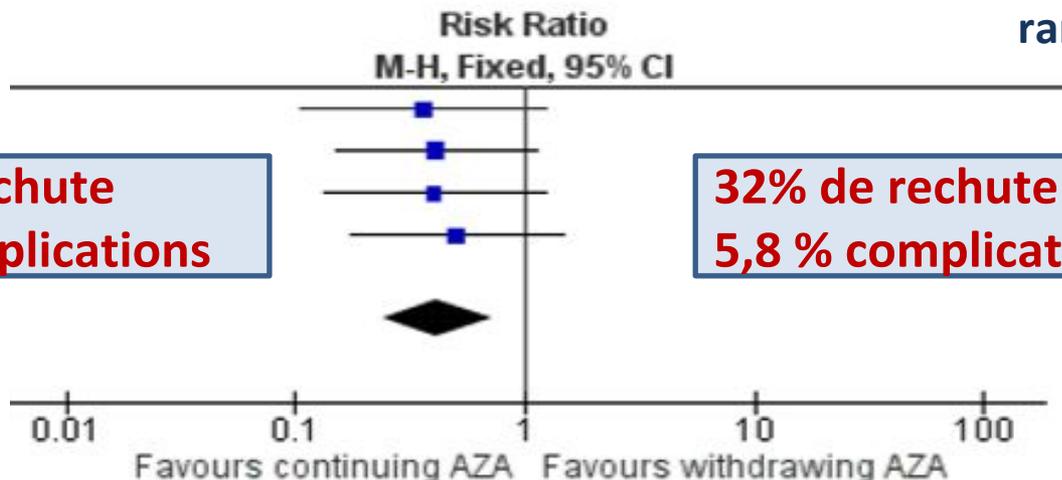
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.17$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.13$ ($P = 0.002$)

4 Etudes contrôlées
randomisées (215 MC)

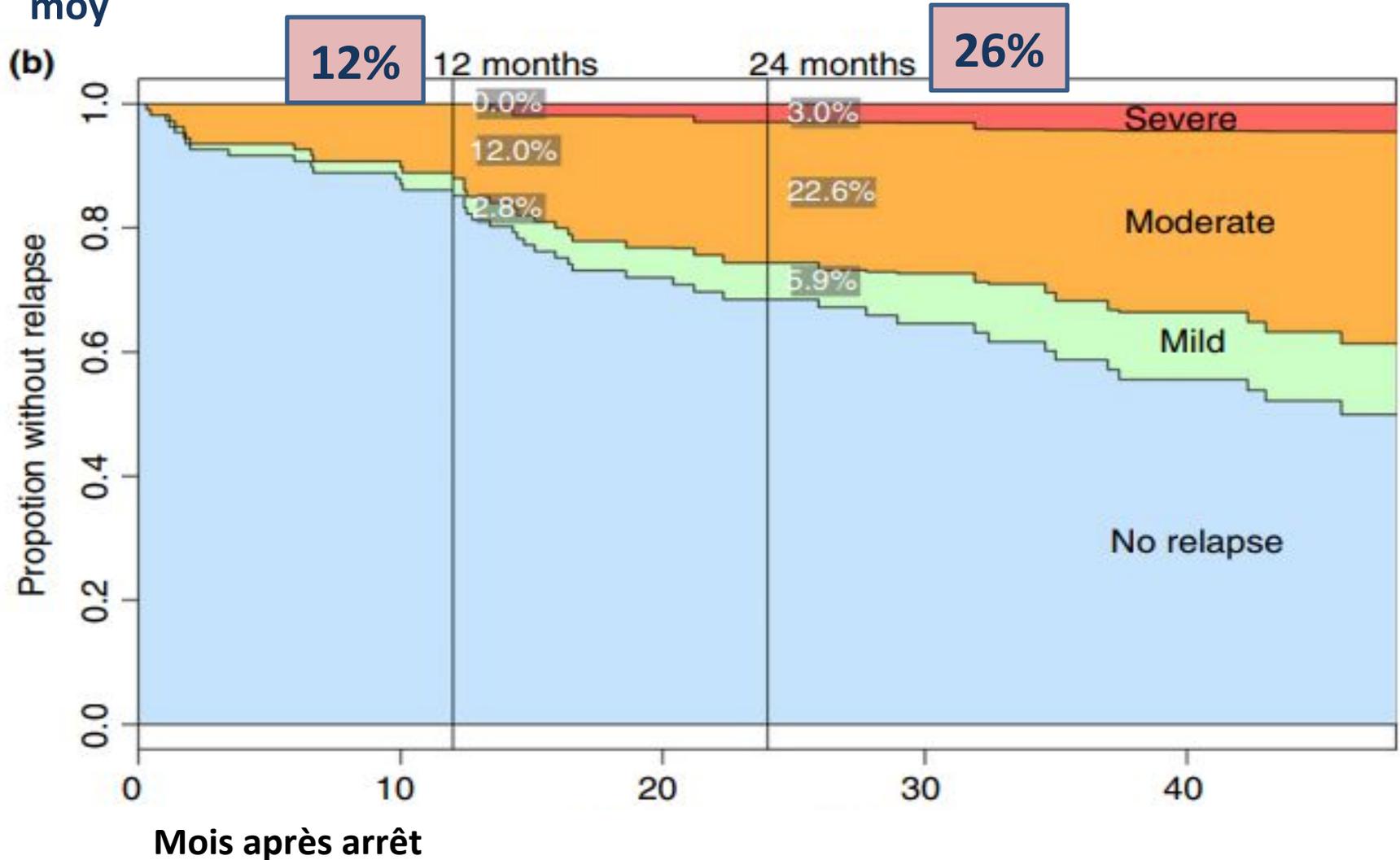
14% de rechute
1,5 % complications

32% de rechute
5,8 % complications

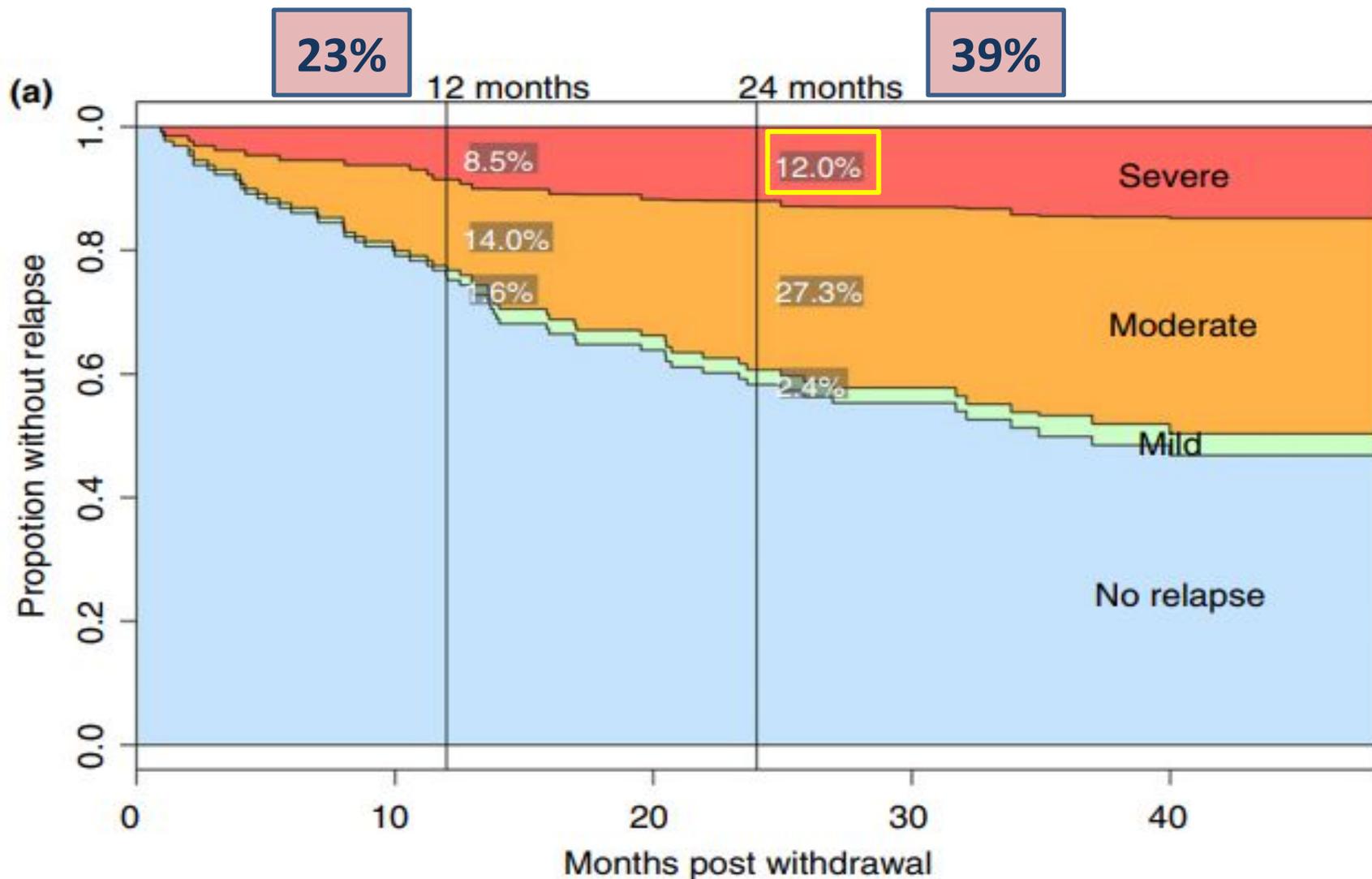


Arrêt de l'Azathioprine en monothérapie dans la RCH

Etude UK 11 centre, MC 129, RCH 108, Rémission clinique AZA x 6 ans moy



Arrêt azathioprine en monothérapie : Crohn



Arrêt Azathioprine en monothérapie dans les MICI en rémission

- Rechute à 1 an après arrêt AZA (durée moyenne de traitement de 6 ans) :
 - M. Crohn : 23%,
 - RCH : 12%
- En cas de rechute la reprise de l’AZA :
 - Réponse thérapeutique :
 - Dans 74% M. Crohn
 - Dans 92% RCH
 - Une induction / corticoïdes nécessaire : 50%

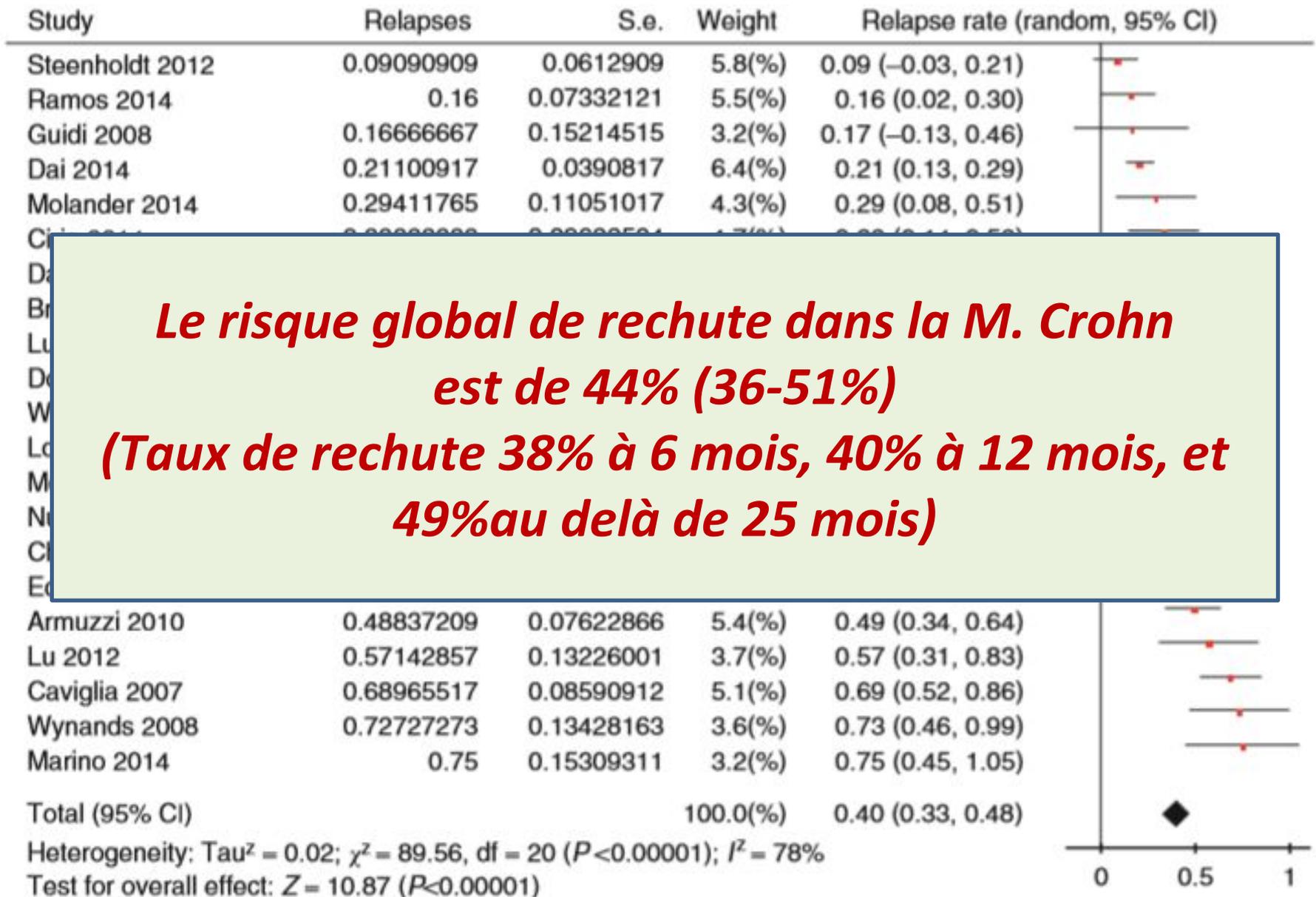
***MICI en rémission sous
anti-TNF en monothérapie***

Arrêt anti-TNF en monothérapie

The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

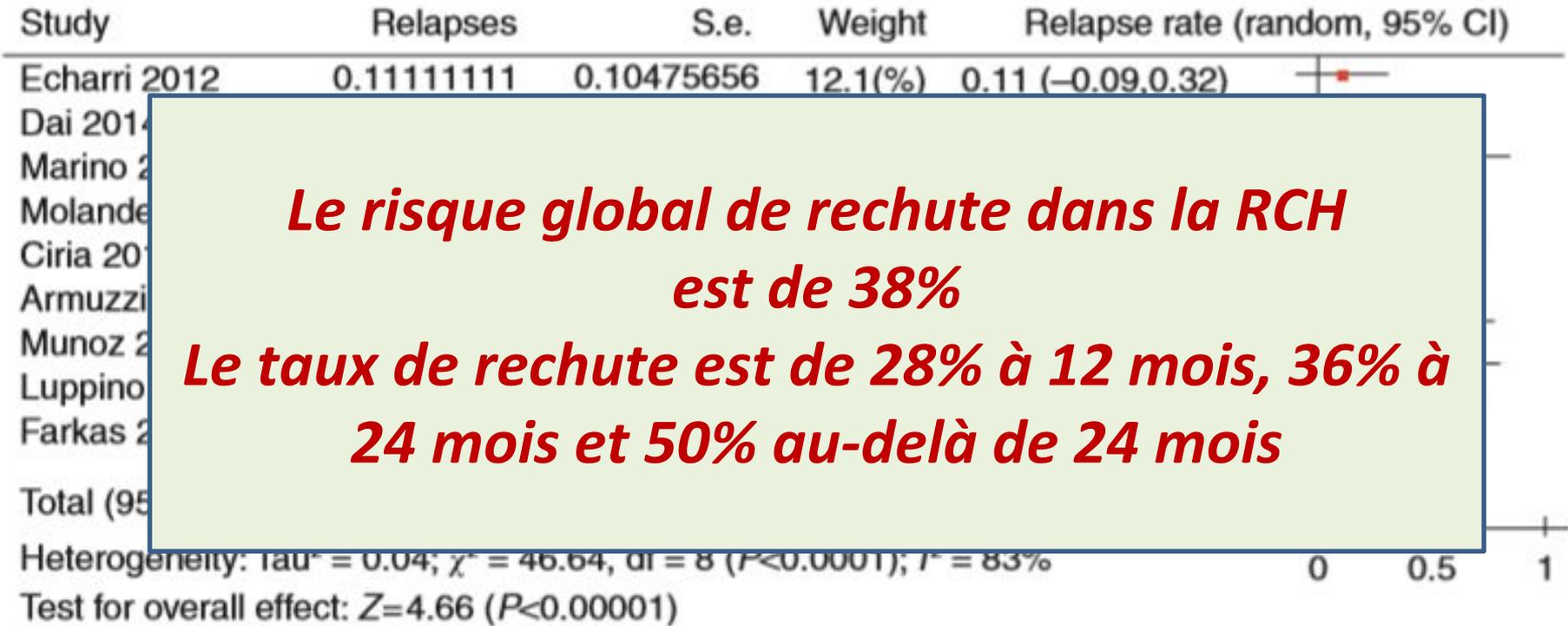
Javier P. Gisbert, MD, PhD¹, Alicia C. Marín, MSc¹ and María Chaparro, MD, PhD¹

- Revue systématique de la littérature + méta-analyse : 27 études
- Infliximab : 21 études, Infliximab et adalimumab : 6 études
- Arrêt anti-TNF pour MICI en rémission x 12 mois



Le risque global de rechute dans la M. Crohn est de 44% (36-51%)

(Taux de rechute 38% à 6 mois, 40% à 12 mois, et 49% au delà de 25 mois)



Le risque global de rechute dans la RCH est de 38%

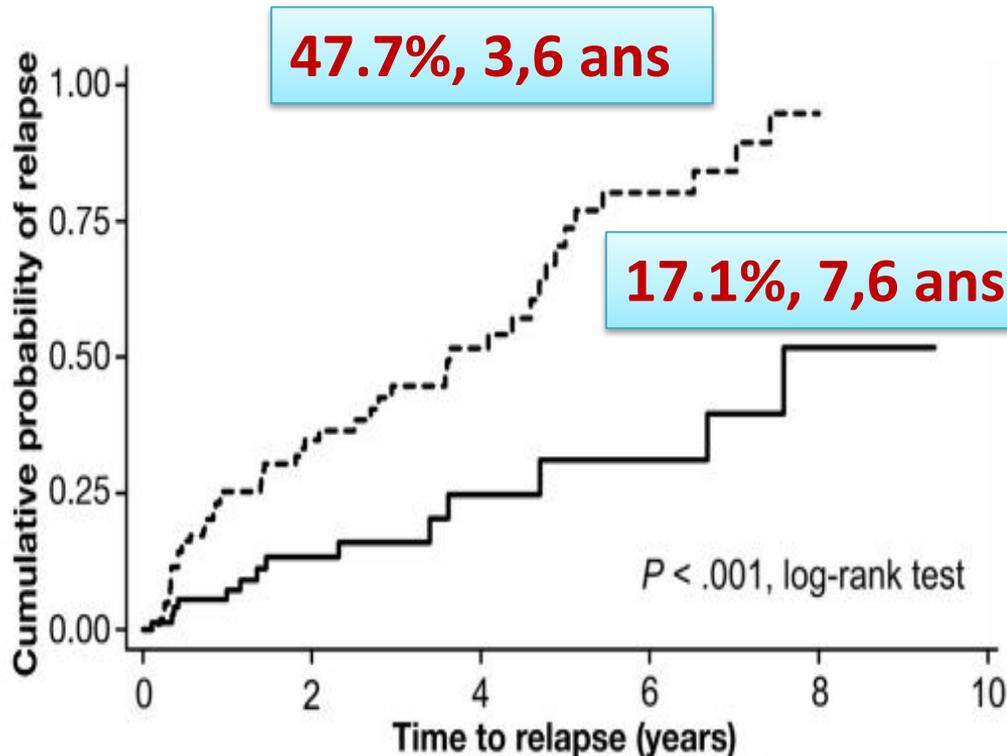
Le taux de rechute est de 28% à 12 mois, 36% à 24 mois et 50% au-delà de 24 mois

The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Javier P. Gisbert, MD, PhD¹, Alicia C. Marín, MSc¹ and María Chaparro, MD, PhD¹

- Taux de rechute global à 1 an
 - 42% si rémission clinique
 - 26% si rémission clinique et endoscopique
- Le retraitement par le même anti-TNF
 - Succès thérapeutique dans 80% des cas (68-91%)

Arrêt IFX après rémission dans la RCH



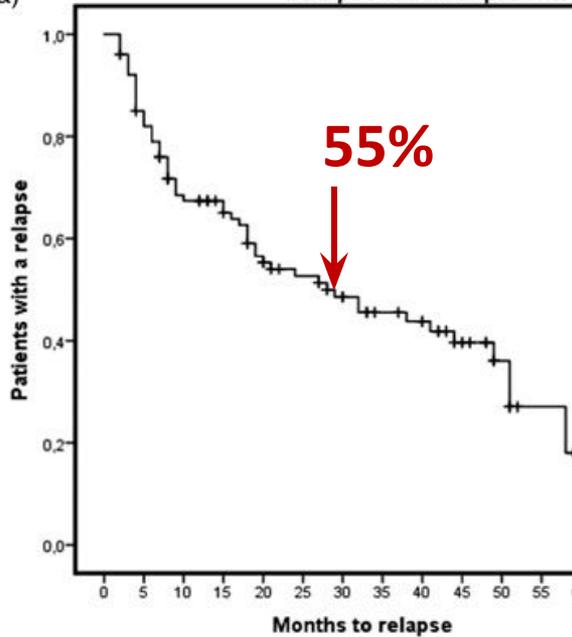
- Cohorte rétrospective
- 13 centres européens de référence IBD
- 193 RCH en rémission sous IFX x au moins 12 mois
- G1 : 111 arrêt IFX ---
- G2 : 82 poursuite IFX —

- Taux d'hospitalisation : 9,9 vs 3,7% (p 0,15)
- Taux de colectomie : 3,6 vs 3,7
- Retraitement /IFX : 77.1% réponse (51,4% rémission)
- Réaction/perfusion : 17,1%

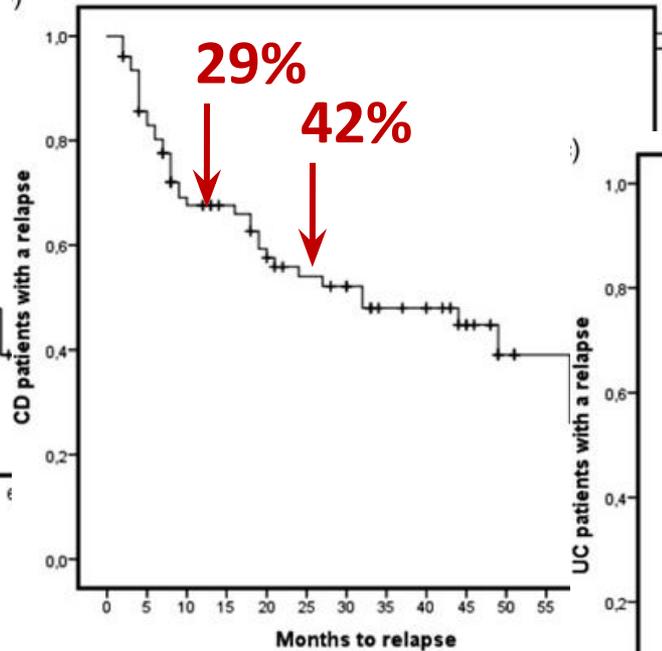
Taux de rechute par mois après arrêt de l'anti-TNF (RCH et Crohn) dans la vraie vie

Cohorte hollandaise 101
MICI (77MC, 24RCH)
53 mois d'anti-TNF
Suivi 18 mois après arrêt
anti-TNF
AZA ou Metho : 37%

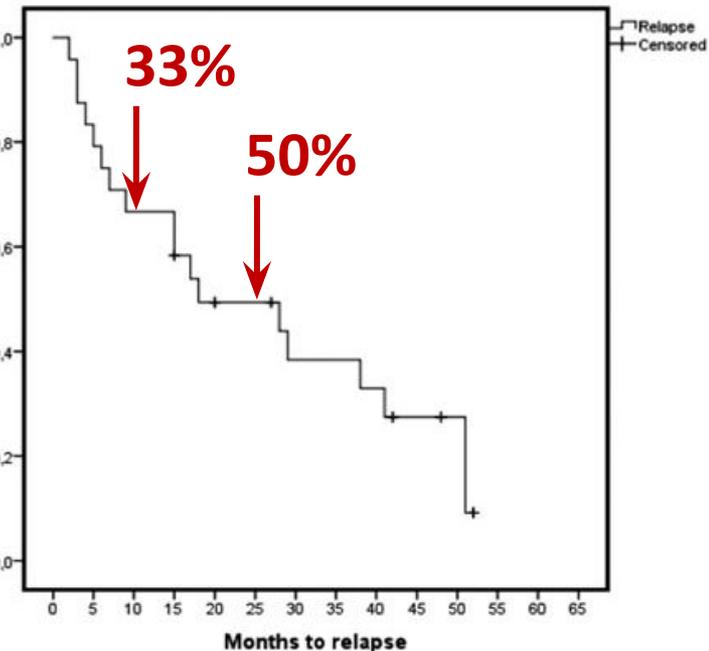
(a) Relapse rate in all patients



Délai moyen de
rechute : 28 mois



RCH : rechute à 1 et 2 ans



M. Crohn : rechute à 1 et 2 ans

Arrêt de l'anti-TNF (RCH et Crohn) dans la vraie vie : Facteurs de risque de rechute

- TRI > 2µg/ml
- Age jeune au diagnostic
- Patients ayant nécessité antérieurement l'intensification du traitement anti-TNF

- Faible risque de rechute :
 - Poursuite du traitement immunosuppresseur
 - Calprotectine fécale < 25 µg/g

Arrêt de l'anti-TNF (RCH et Crohn) dans la vraie vie : Retraitement par anti-TNF

- Retraitement par le même anti-TNF : 84% réponse thérapeutique
- Le retraitement par un anti-TNF : 81% de réponse thérapeutique
- Deux cas d'effets secondaires graves :
 - Réaction allergique + rash cutané : 1 cas
 - Lupus induit : 1 cas

***MICI en rémission sous
Combothérapie***

Cas clinique

- Mme K. H., 26 ans
- RCH en CAG diagnostiquée en Avril 2016
- Pas de réponse au schéma de Truelove

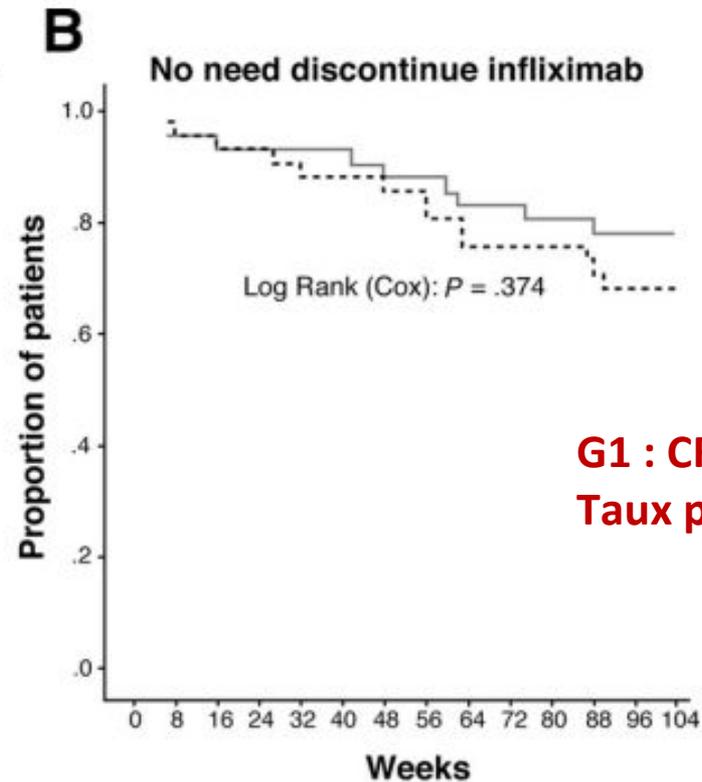
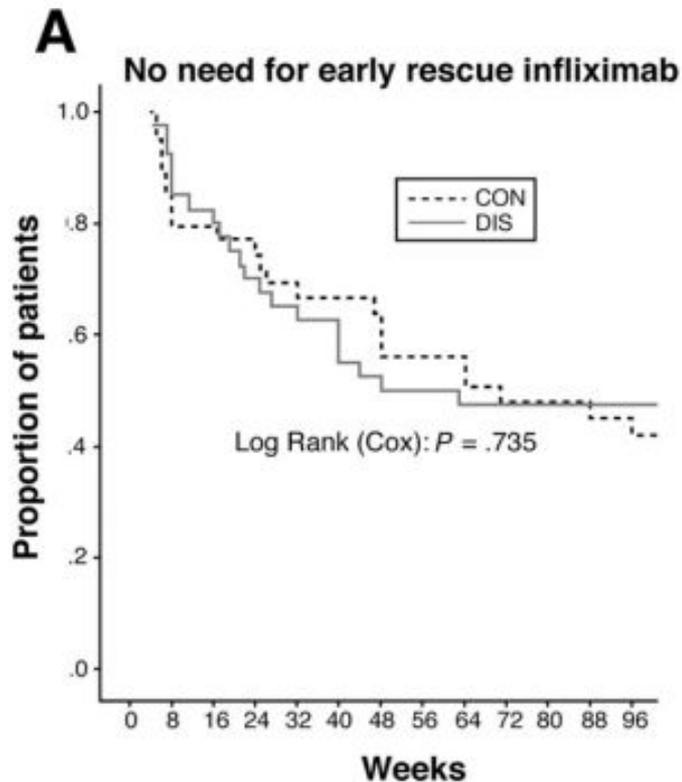


Cas clinique –suite-

- Mise en rémission par Infliximab + azathioprine
- Combothérapie pendant 1 an puis arrêt AZA
- Rémission stable, CRP < 5mg/l, calpro < 75ug/g

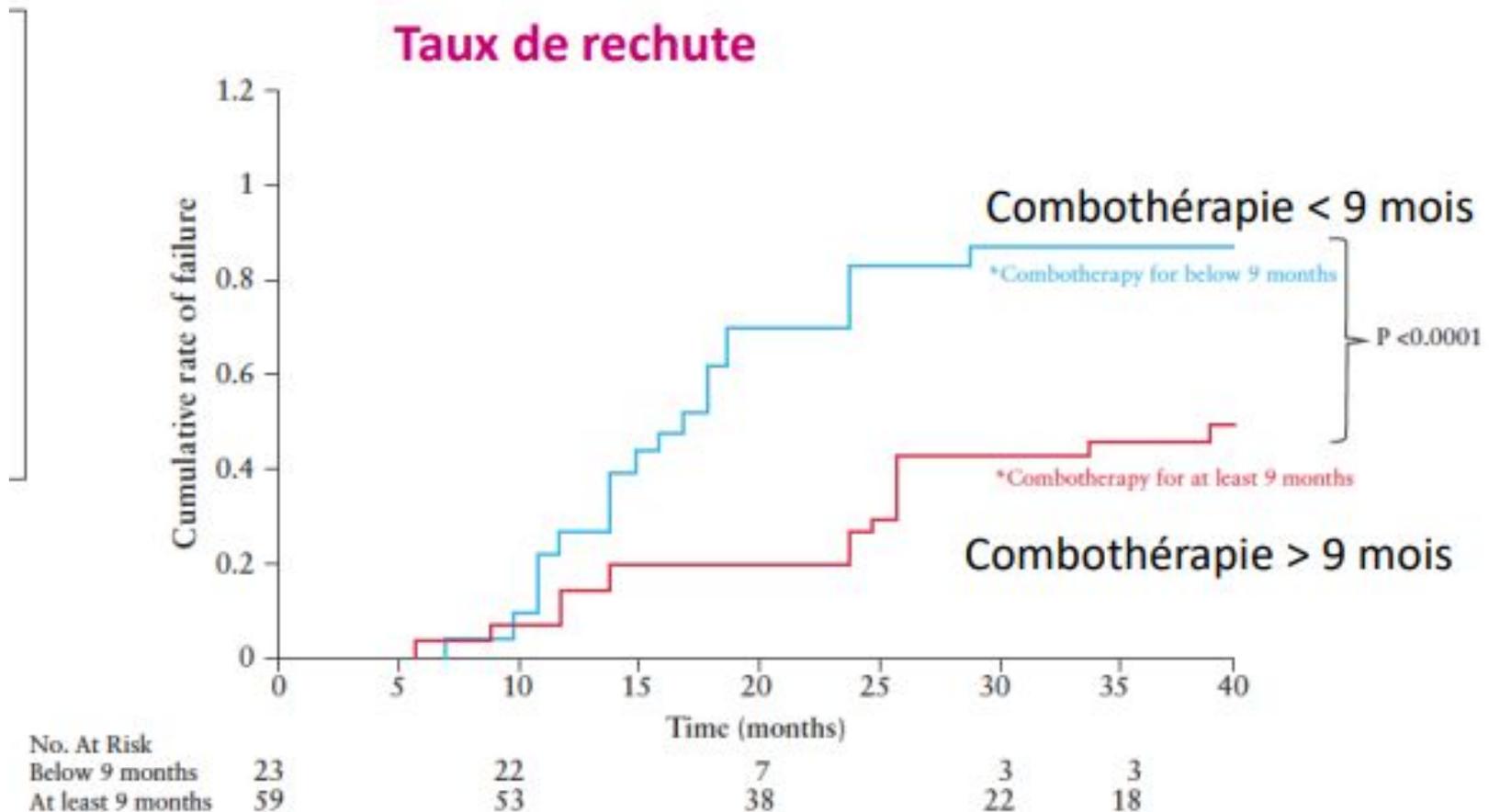
Arrêt AZA en combothérapie

- Etude contrôlée randomisée, 80 M. Crohn
- G1 : 40, arrêt IS (AZA, 6-MP ou Methotrexate)
- G2 : 40 continue IS

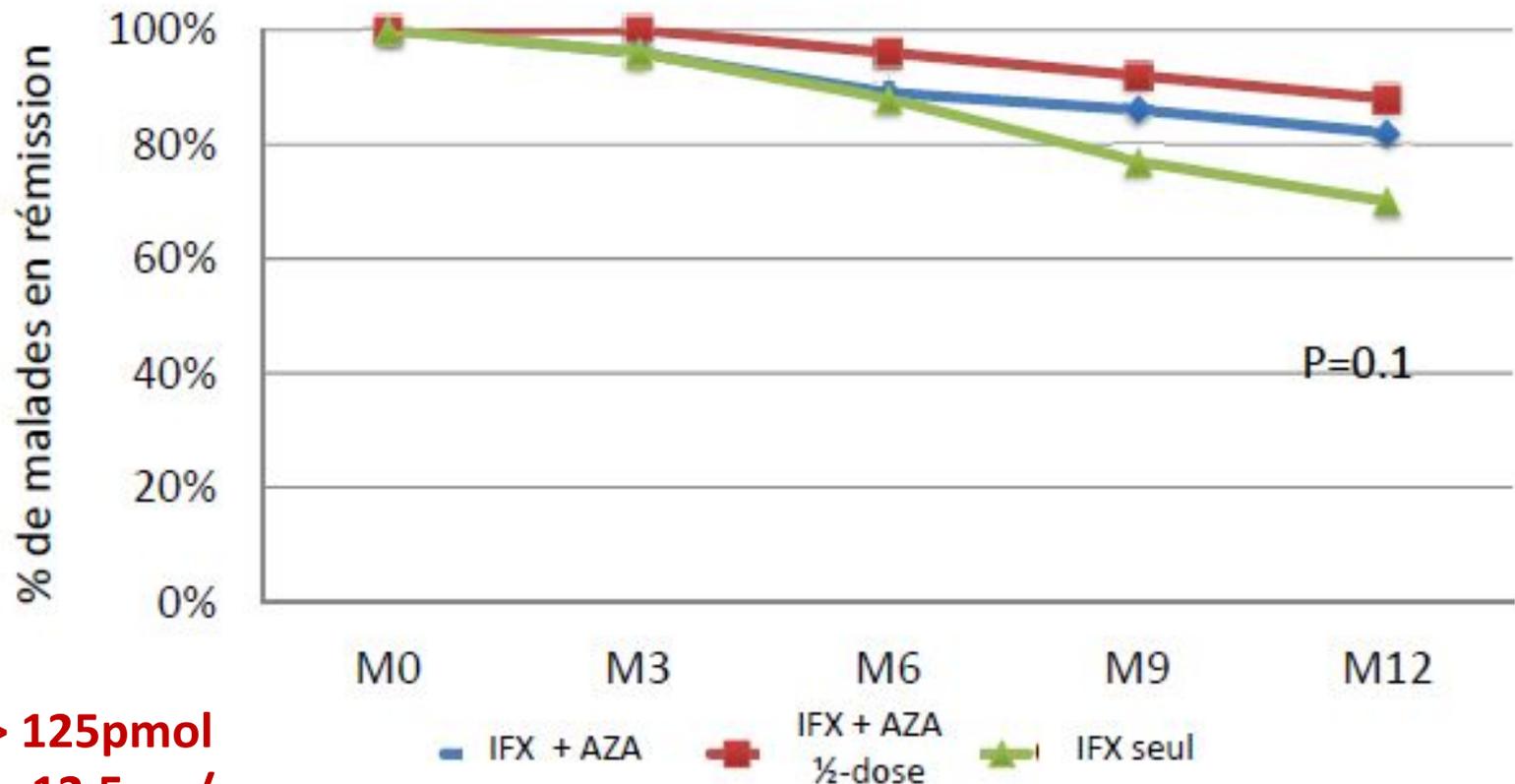


**G1 : CRP élevée
Taux pl IFX bas**

- Etude française retrospective multicentrique
- N°82 RCH, remission sous Combo x 6 mois puis deux groupes : Combo vs IFX seul



Diminution des doses d'AZA chez des patients en rémission sous combothérapie IFX+AZA depuis 12 mois

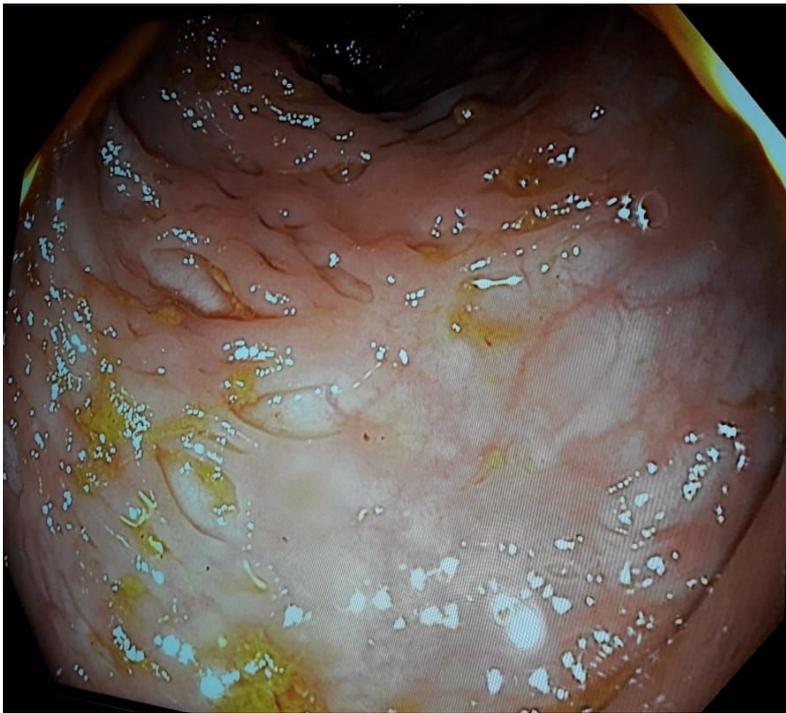


6-TGN > 125pmol
Metho > 12,5mg/sem

Taux de rechute clinique à 1 an

Cas clinique –suite-

- Décembre 2018 : réactions allergiques à la perfusion : gêne respiratoire, rougeurs face et rash cutanés
- Asymptomatique, Calpro 70ug/g, CRP < 6



Coloscopie mars 2019

Cas clinique –suite-

- Arrêt Infliximab
- 5ASA 2g/j
- Surveillance tous les 3 mois
 - Clinique
 - Caprotectine
 - CRP

Arrêt de l'IFX après combothérapie dans la MC

Essai STORI

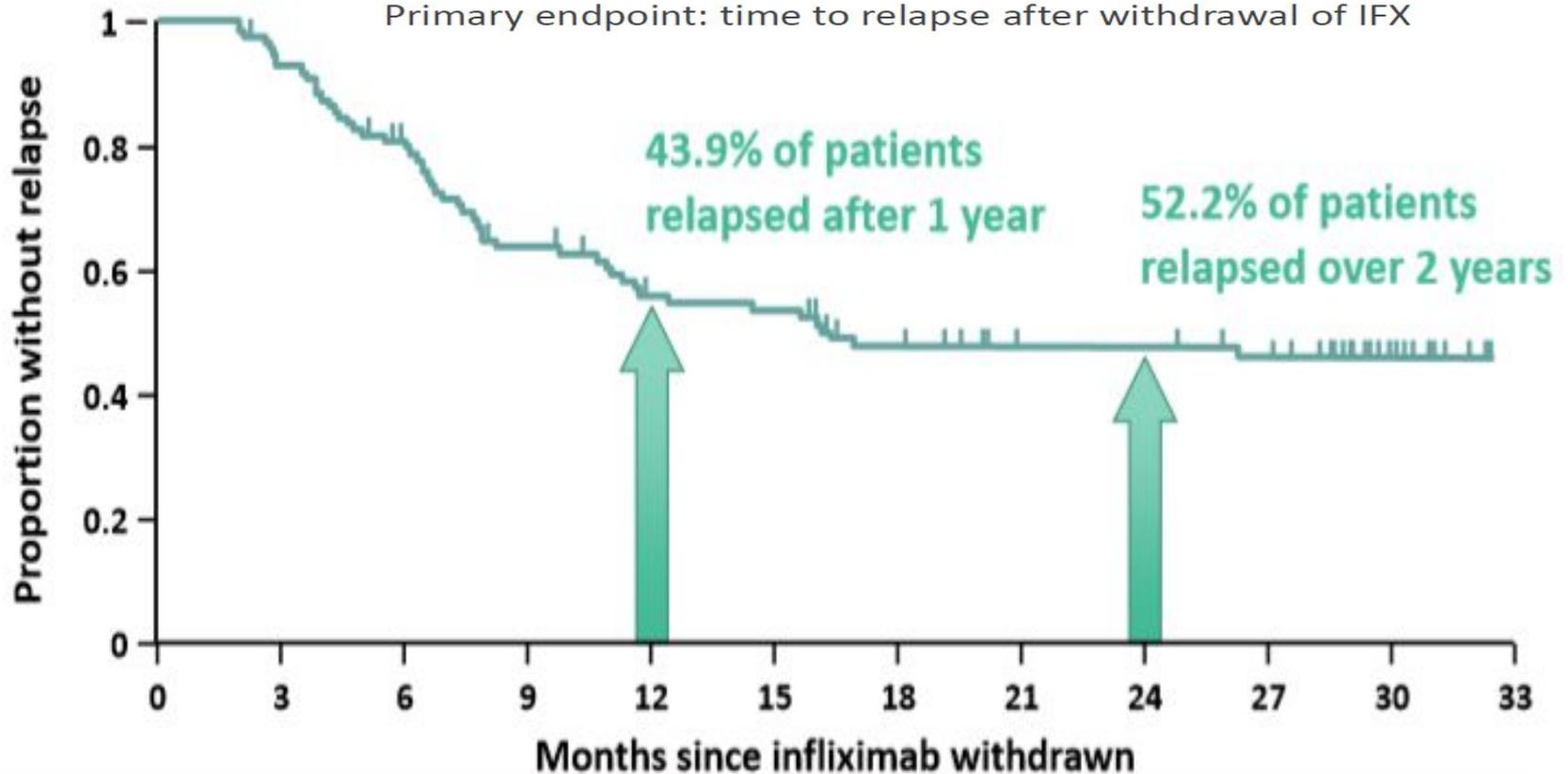
Prospective, multicentre cohort study in 20 centres

N=115 CD patients in remission on IFX and AZA, 6-MP or MTX

- At least 1 year on IFX/AZA and ≥ 6 months steroid-free remission

IFX stopped and patients followed every 2 months for ≥ 1 year (median: 28 months)

Primary endpoint: time to relapse after withdrawal of IFX



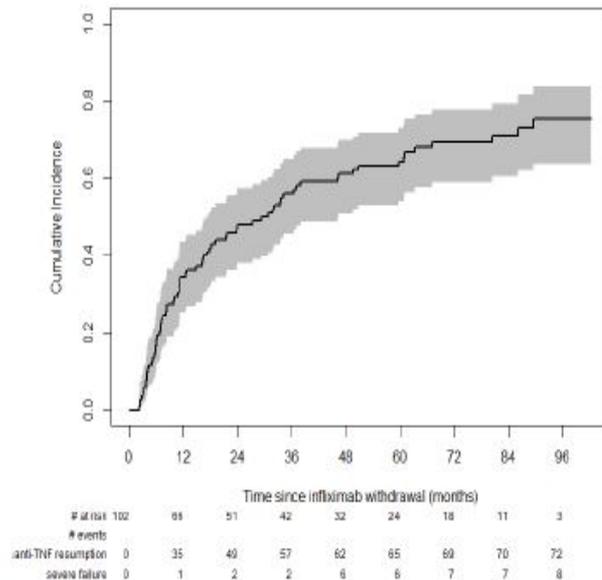
Evolution à long terme après arrêt anti-TNF



**N° 100 M. Crohn, Arrêt IFX après rémission clinique, 84 sous IS
52% rémission clinique soutenue à 10 ans**

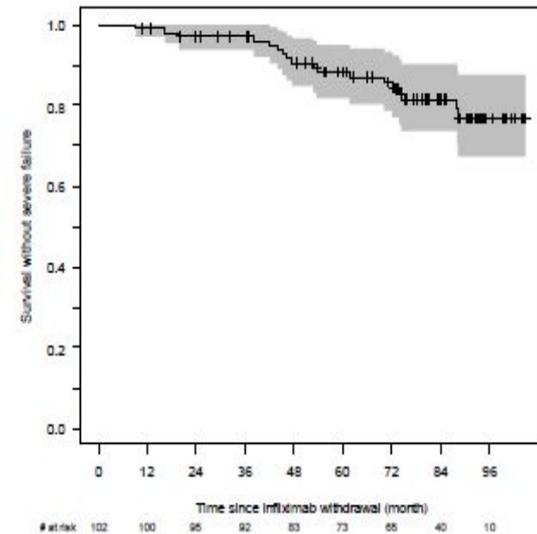
Evolution à long terme après arrêt IFX

Median follow up 7 years of the STORI cohort (n=102)



Cumulative incidence of starting or restarting a biologic

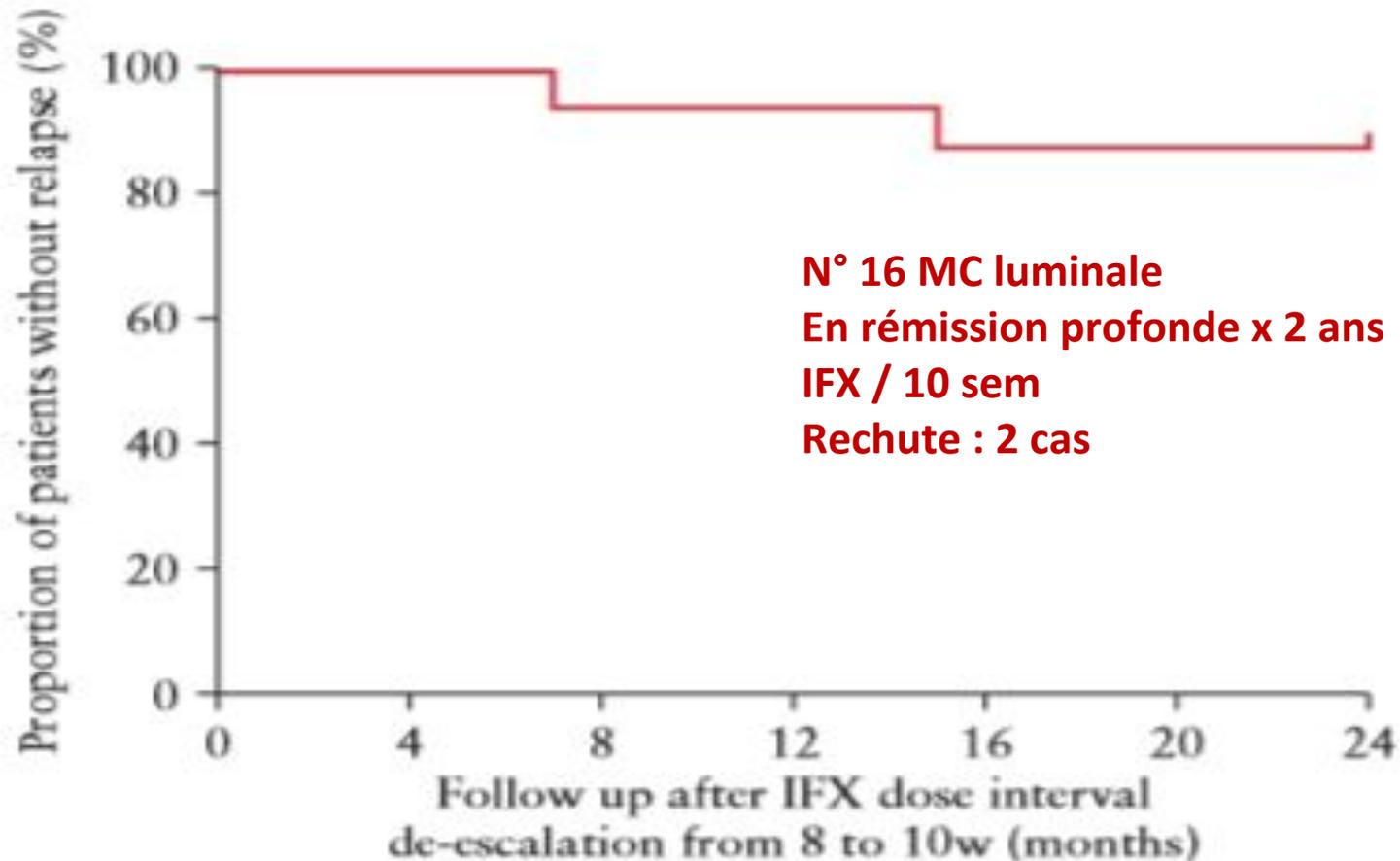
- Cumulative incidence of anti-TNF resumption: 34.3(±9.3)%, 56.0(±9.7)% and 64.4(±9.5)% respectively 1, 3 and 5 years after IFX withdrawal
- 29.0% (95%CI: 20.7-39.6) of the patients were still without biologic treatment 7 years after IFX withdrawal



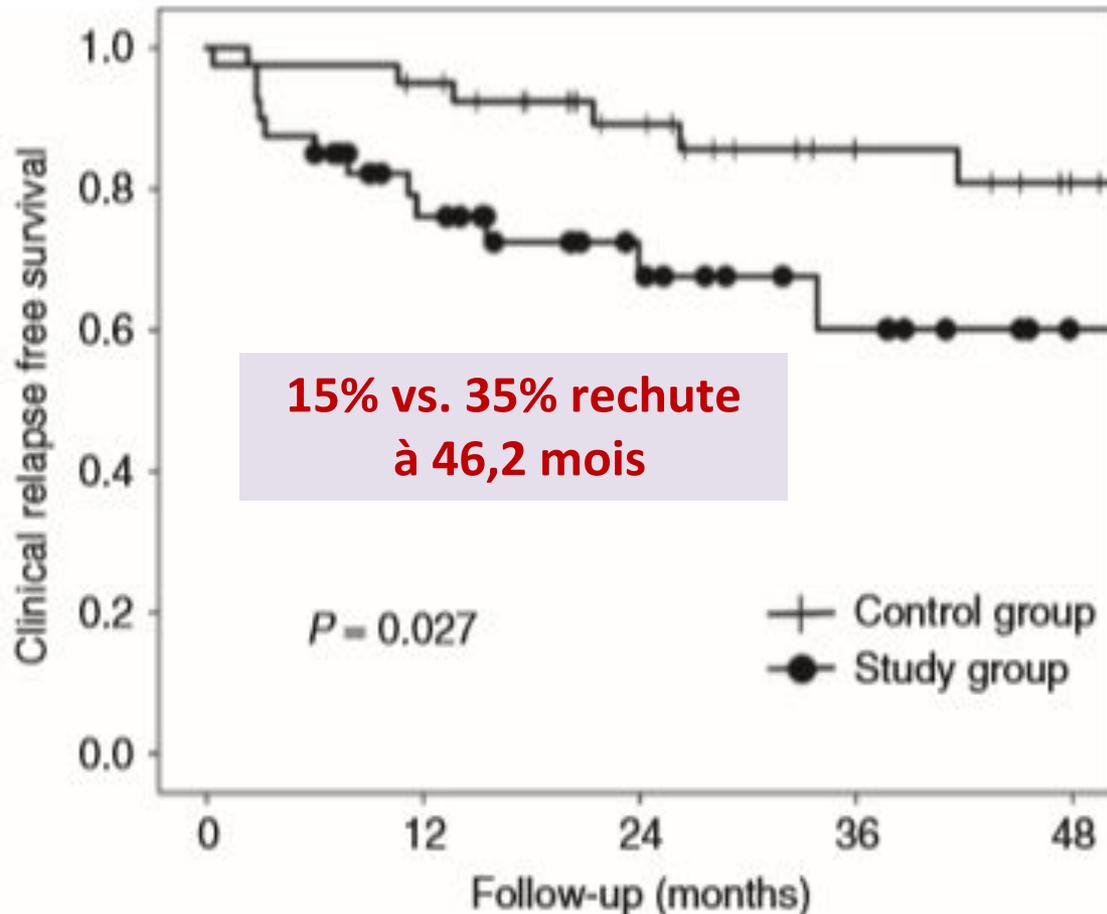
Time-to-major complication

- 18/102 experienced a **severe failure** after a median follow-up of 83.3 months (IQR: 71.1-92.9)
- 18.5% (95%CI: 10.2-26.8) major complications 7 years after IFX withdrawal

Espacement des doses d'anti-TNF (IFX)



Espacement des doses d'anti-TNF (Adalimumab)



N° 40 maladie de Crohn
Adalimumab 40mg toutes
les 3 sem pour E.II
Avec des taux sérique ADA
> 7µg/ml
Résultats : A 2 ans : 65%
Rémission clinique
maintenue
Disparition des E.II dans
53% des cas

Arrêt des anti-TNF

- L'arrêt des anti-TNF chez des patients en rémission profonde => taux de rechute 40% à 1 an et 50% à 2 ans
- Le retraitement par le même anti-TNF est associé à un succès de 50-90%
- Rémission profonde diminue le risque de rechutes

Facteurs prédictifs de rechute

FACTORS PREDICTIVE OF RELAPSE
Reflective of disease activity at de-escalation or during follow-up
<ul style="list-style-type: none">• Elevated inflammatory markers (leucocyte count, CRP, FC)• Laboratorial markers suggestive of ongoing inflammation (low hemoglobin)• Absence of mucosal healing
Factors reflective of disease poor prognostic features
<ul style="list-style-type: none">• Smoking• Perianal disease• Disease location (Ileocolonic disease; colonic vs ileal or ileocolonic disease, extensive colitis vs limited)• Young age at diagnosis
Previous disease course
<ul style="list-style-type: none">• Prior disease course marked by higher therapeutic requirements (higher steroid use, prior anti-TNF-α course, need for dose-escalation prior to discontinuation, prior immunosuppressive failure)
Other
<ul style="list-style-type: none">• Male sex (HR 3.7 [1.9-7.4])• Elevated/detectable IFX trough levels

Quand faire une désescalade thérapeutique dans les MICI?

- Patient en rémission profonde :
 - Clinique
 - Biologique (CRP, Calprotectine)
 - Endoscopique (cicatrisation muqueuse)
 - Radiologique (et/ou)
 - Histologique pour RCH
- Rémission stable pendant au moins 12 mois

Paramètres à prendre en considération avant la désescalade thérapeutique

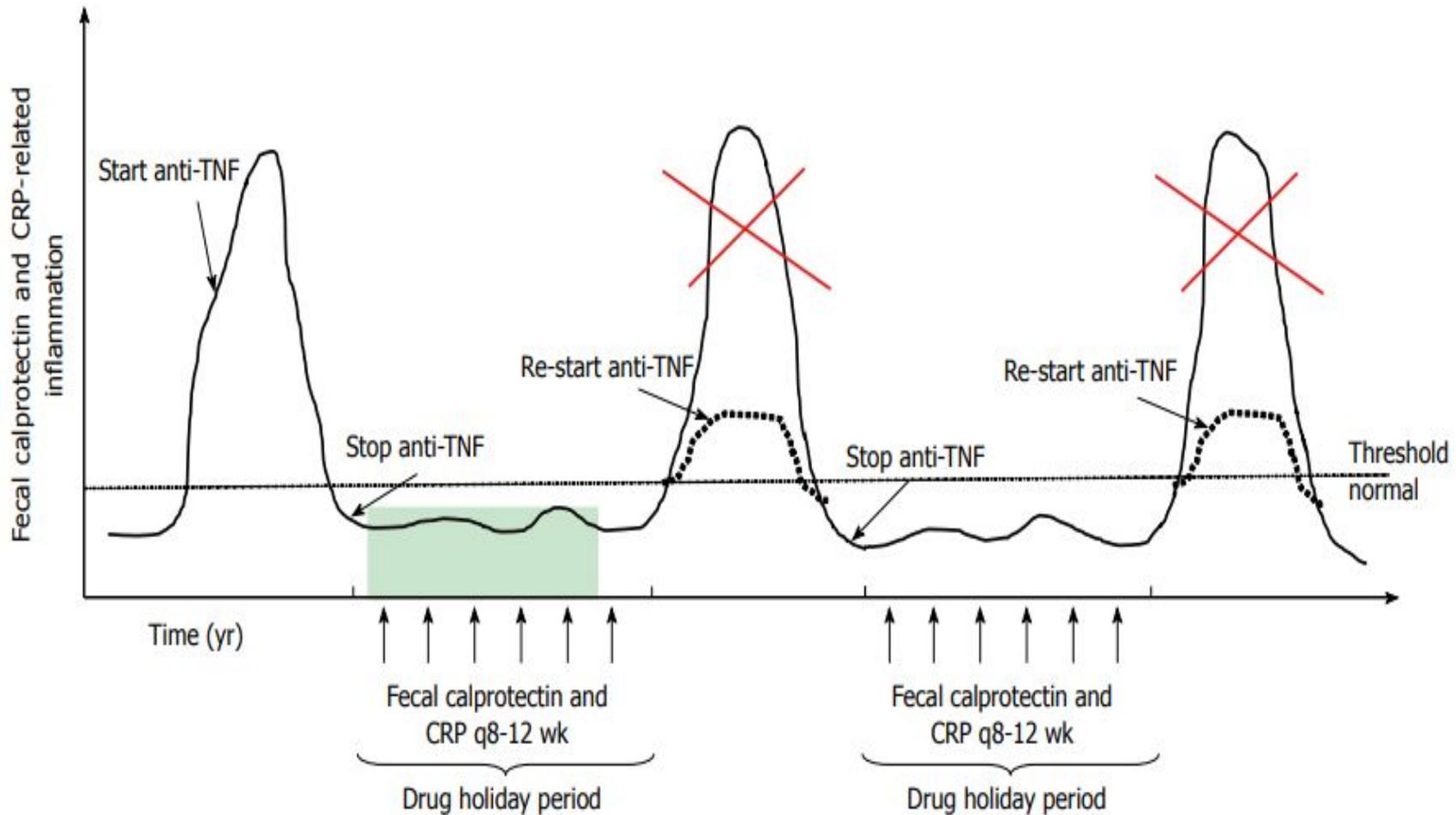
- Tenir compte de :
 - Histoire clinique de la MICI
 - Sévérité de la MICI
 - Extension de la MICI
- Discuter avec le patient :
 - Des risques de rechute
 - Des possibilités thérapeutiques en cas de rechute
 - Importance du suivi médical+++

En faveur de l'arrêt du traitement	D'après Torres J et al, Gastroenterology 2015	En faveur de la poursuite du traitement
Homme jeune (HSTCL) Homme âgé	Age Sexe	Age jeune
Maladie peu étendue Durée d'évolution courte de la maladie	Caractéristiques de la maladie	MAP Atteinte iléale Maladie étendue
Maladie stable Pas de nécessité d'ajouter un traitement aigu ou d'augmentation des doses	Evolution sous Traitement	Antécédents de chirurgie Echec Immunosupresseurs Recours aux anti-TNF Rechutes antérieurs (recours au corticoïdes, optimisation des doses)
Cicatrisation muqueuse Rémission biologique TDM (Anti-TNF bas, immunosupresseurs élevé) Rémission prolongée soutenue	Statut actuel de la maladie	Marqueurs d'inflammation Ulcérations muqueuses Epaississement transmurale Rémission de courte durée
Antécédents de cancer ou d'infections sérieuses	Préférences du patient Accepte risques	Absence de comorbidités

Quelle surveillance après arrêt des anti-TNF?

- Suivi clinique
- Suivi biologie : CRP, calprotectine fécale,
- Endoscopie si récurrence clinique et/ou biologique
- Rythme ? : 3-6 mois les 2 premières années puis /6-12 mois ensuite

Nouveau concept de traitement périodique par anti-TNF dans les MICI



Desescalade doit être discutée au cas par cas

