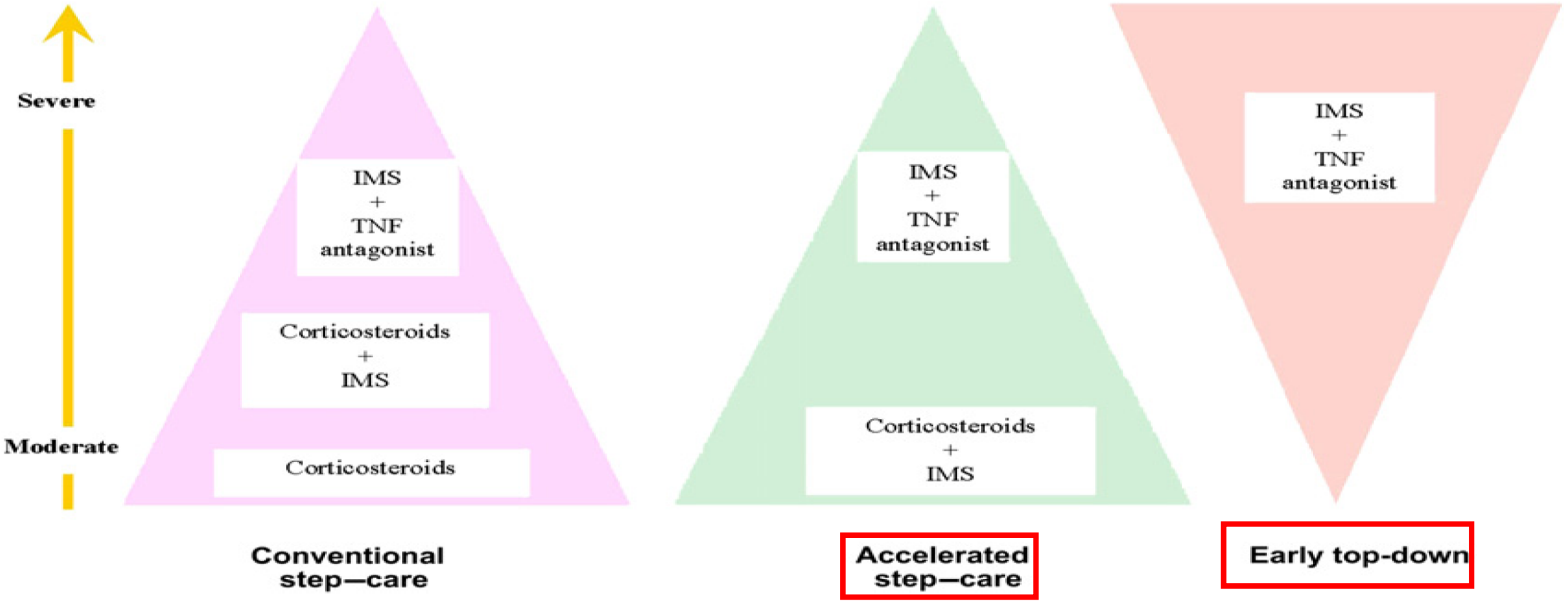
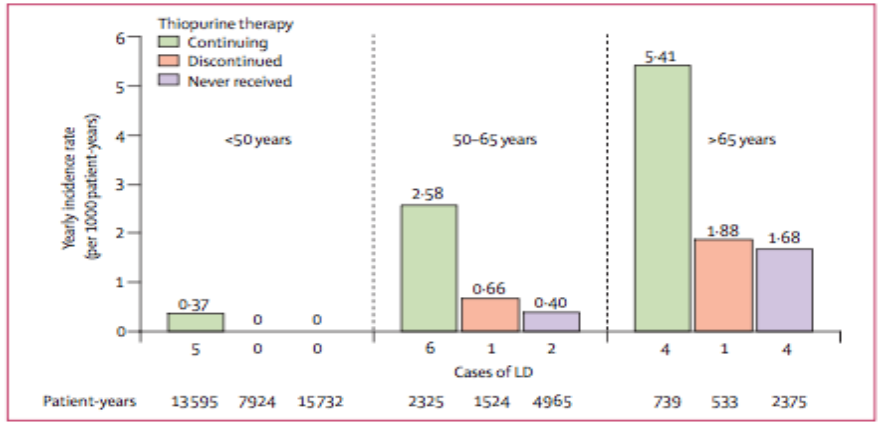
Concept de désescalade dans les MICI

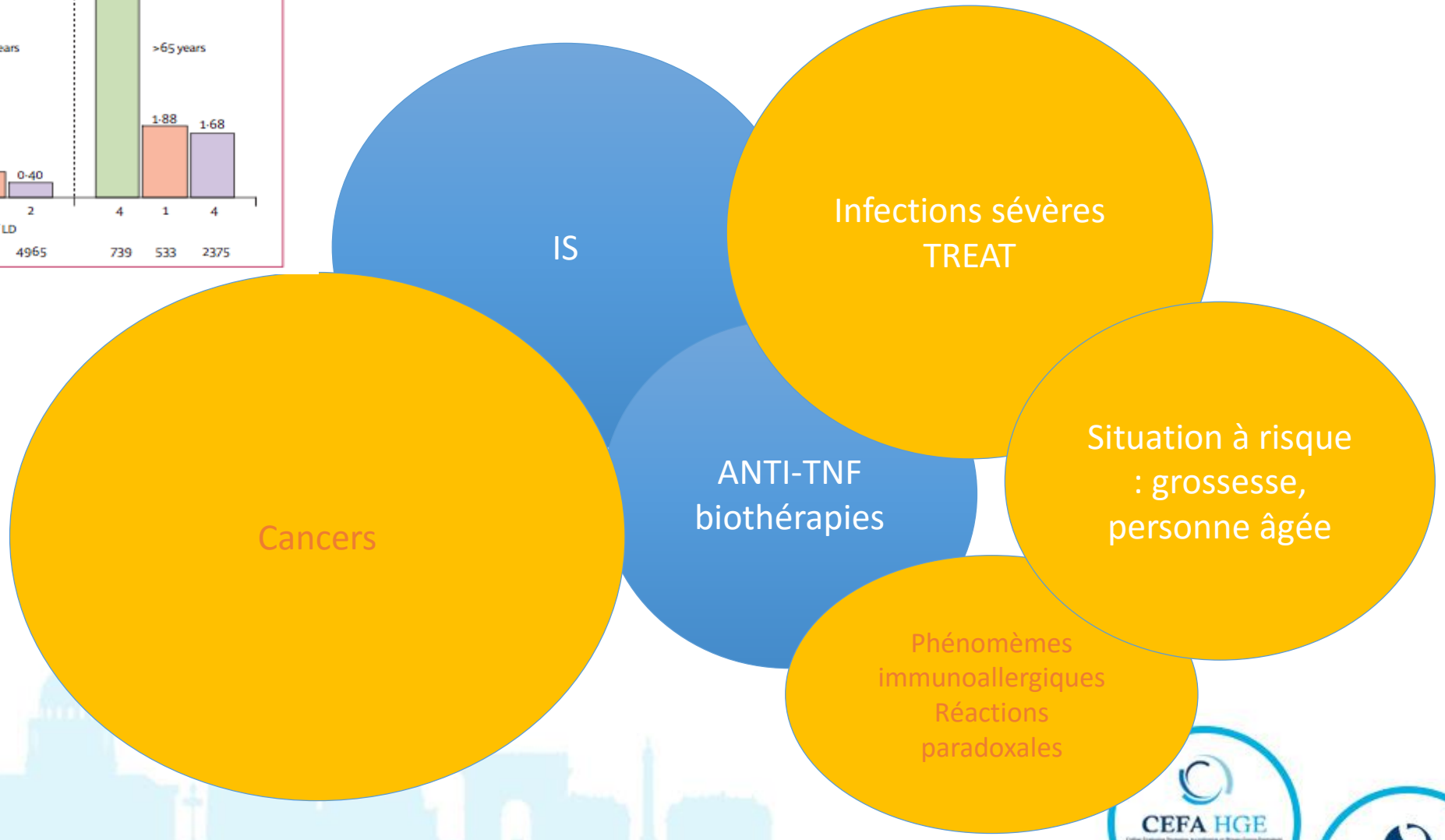
Patrick Faure, Toulouse

Trois stratégies thérapeutiques possibles au cours de la maladie de Crohn



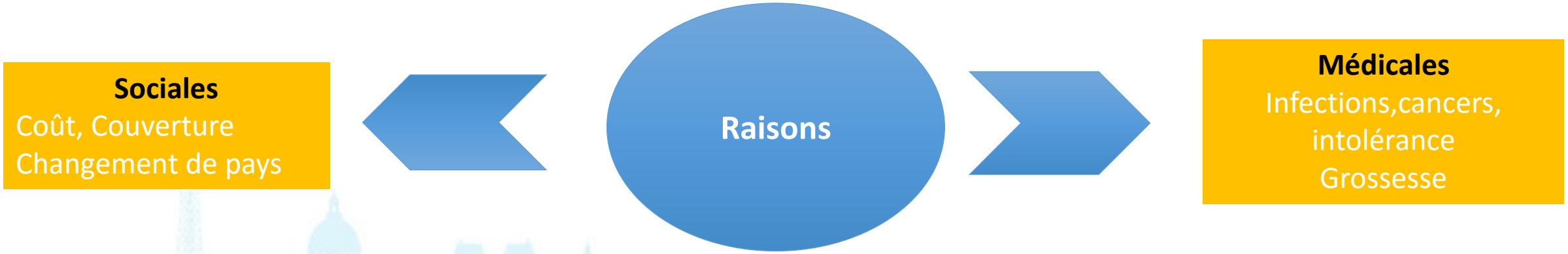
Ordás I et al. Gut 2011;60:1754-1763





Beaugerie et al, Lancet 2009
Lischtenstein 2011

Concept de désescalade



Choix du patient

Concept de désescalade

Quand ?
Rémission profonde
RCH : histologique ?

Quel est le risque de rechute ?
Maladie périnéale vs maladie isolée

Quelle sera l'efficacité de reprise du traitement ?

Louis E et al, Gastroenterology 2012
Peyrin Biroulet L, CGH 2014

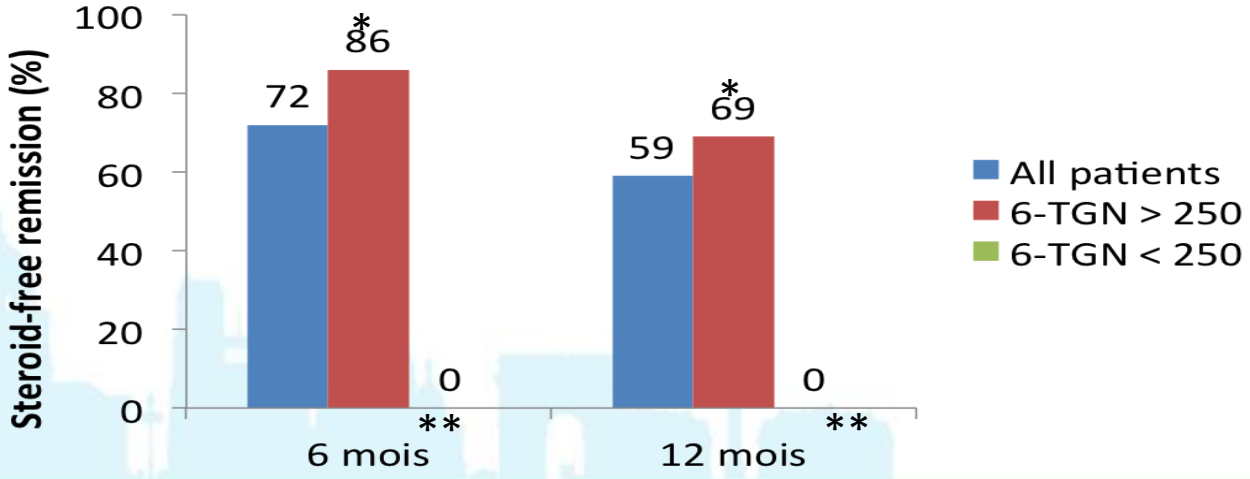
Réduction de dose

Réduction de dose

- Corticothérapie : consensus ECCO
  - Réduction rapide pas plus de 3 mois / an
  - Palier de 10 mg/sem puis 5 mg/sem à partir de 20 mg/ j

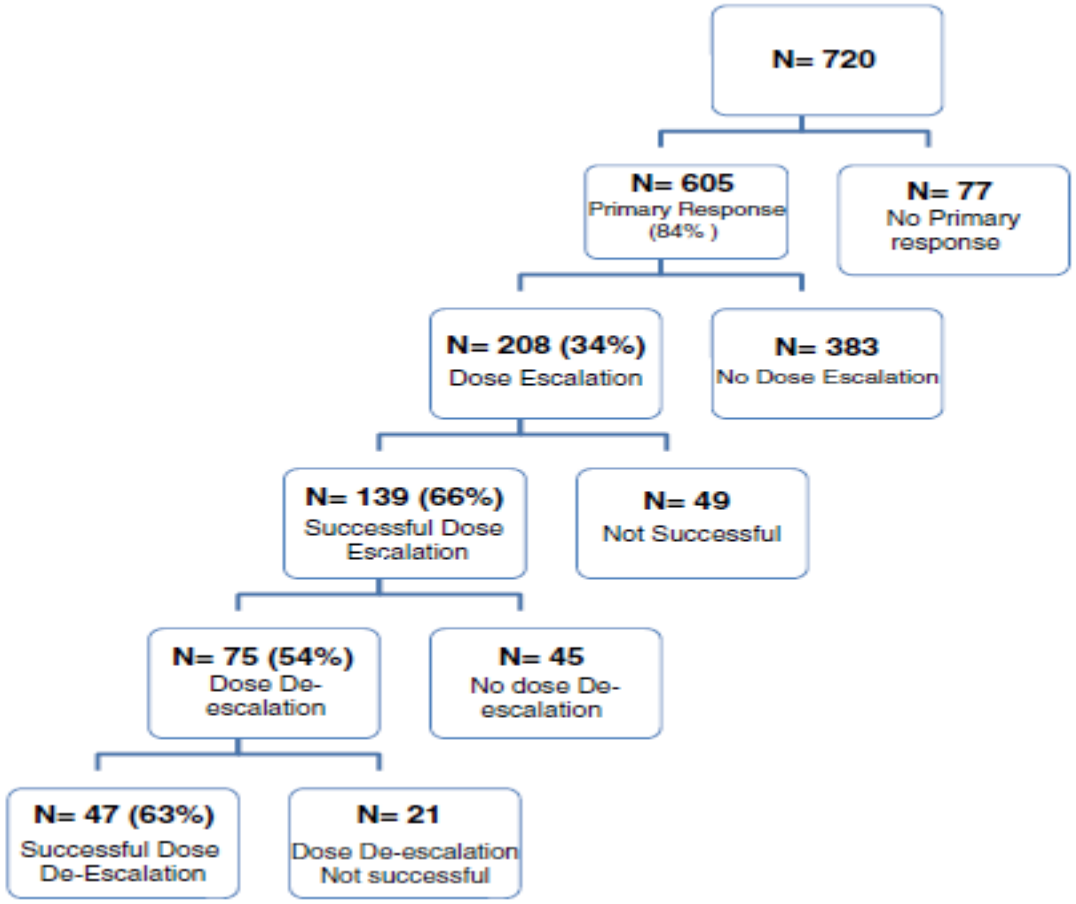
Dignass et al JCC 2010

- Les immunosuppresseurs :
  - Aucune étude sur la réduction de dose
  - Méta analyse (Moreau AC, IBD 2014) : 230 and 260 pmol/8.10^8 OR 3.15
  - Monitoring des 6 TGN pour trouver la dose optimale ++



Roblin X *et al.* Aliment Pharm Ther 2005; 21(7): 829-39.

Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients



- Etude rétrospective chez 720 patients traités par adalimumab pour une maladie de Crohn
  - Réponse primaire: 84%
  - Escalade de dose : 34%
- Réinduction d'une réponse pour au moins 6 mois: 67% (139/208)
- Facteurs prédictifs d'une escalade de dose : Analyse multi variée:
  - Traitement anti-TNF antérieur,
  - Aucun traitement concomitant et
  - CRP anormale

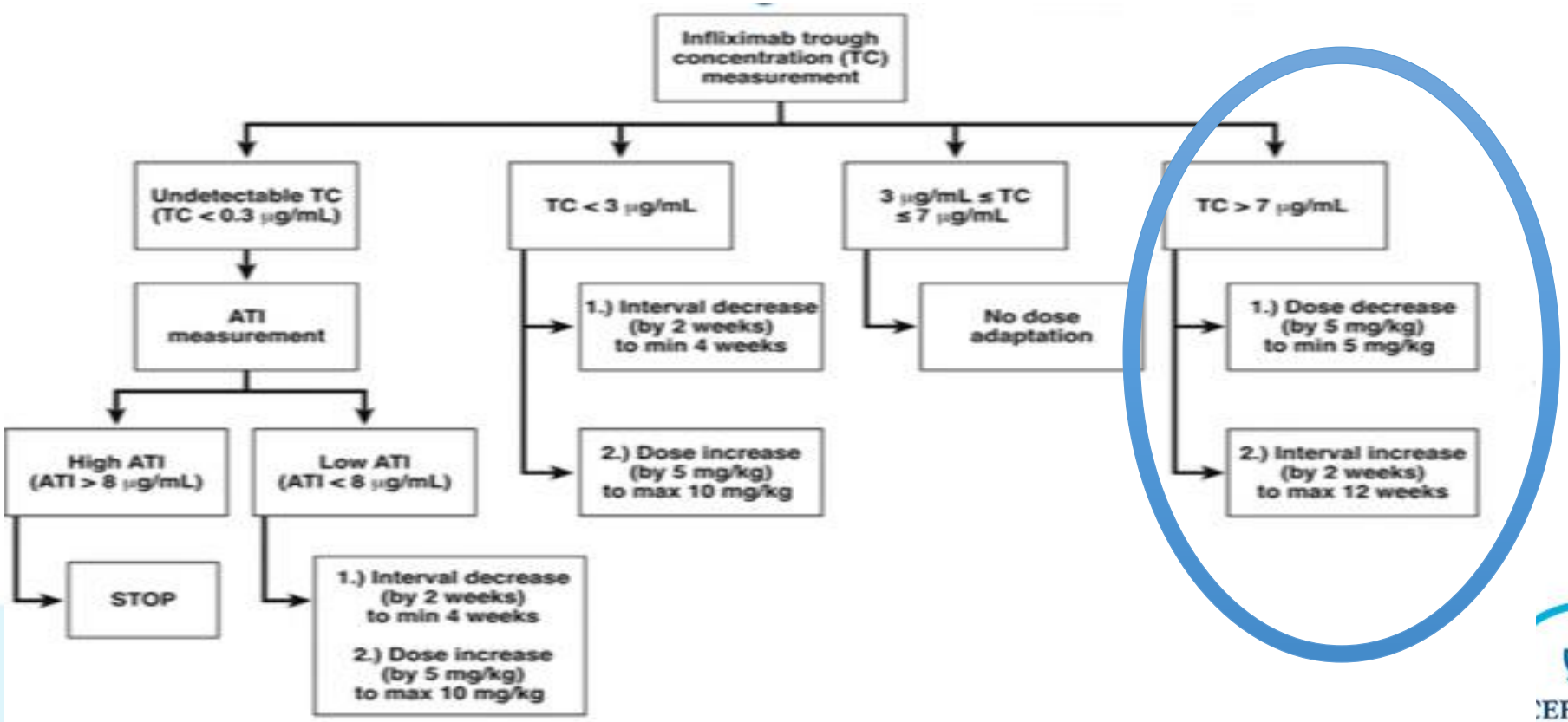
Baert et al. J Crohns Colitis 2013; 7(2) 154-160

Réduction des doses d'Anti TNF:

De 5 mg/kg à 3mg/kg ? Ou augmentation de l'intervalle ?

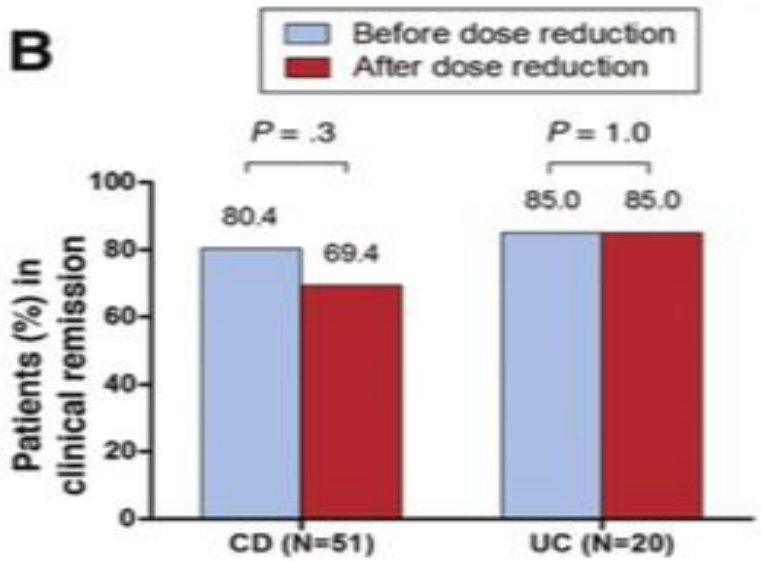
- Etude de Leuven : TAXIT

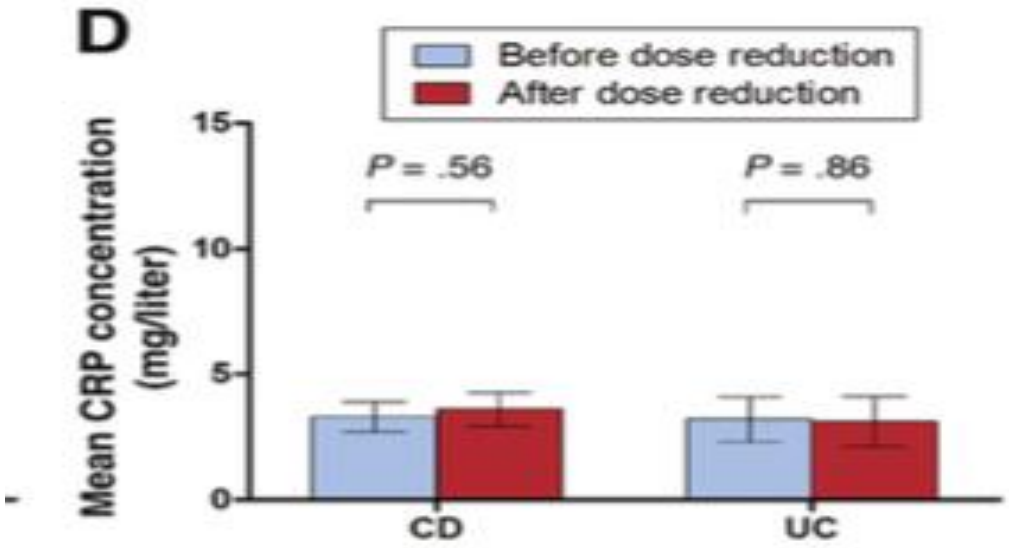
Algorithme de l'étude



Van de Casteele N et al , Gastroenterology 2015

TAXIT résultats



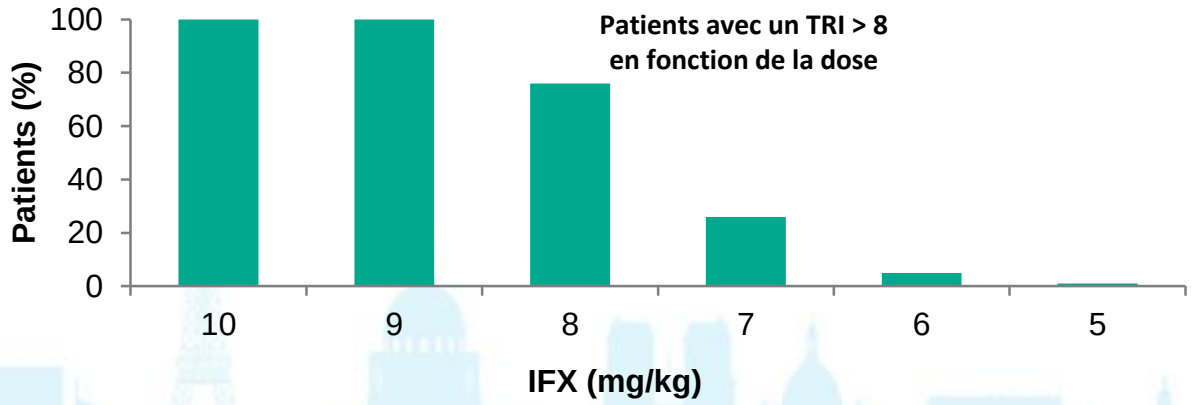


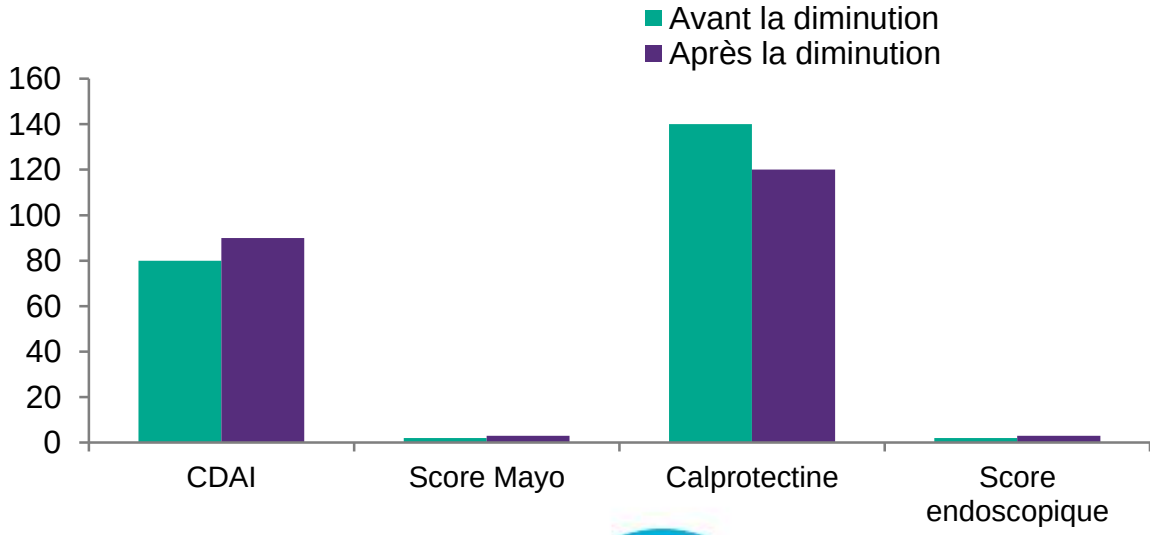
La réduction de dose pour être dans une valeur cible ne modifie pas le statut en rémission du patients . Réduction des coûts

Van de Casteele N et al , Gastroenterology 2015

Désescalade thérapeutique sur le suivi pharmacologique ?

- **Méthode**
  - Étude pilote, prospective, monocentrique
  - 20 patients traités par infliximab (IFX), optimisé à 10 mg/kg/8 sem. pour une perte de réponse clinique
  - Critères d'inclusion : rémission profonde (CDAI < 150 + calprotectine fécale (FC) < 250 ou score Mayo < 3 avec sous-score endoscopique < 2) depuis au moins 4 mois
    - Taux résiduels d'infliximab (TRI) >7 µg/ml à 2 perfusions consécutives
  - Schéma de désescalade
    - 1 mg/kg à chaque perfusion, jusqu'à 5 mg/kg. TRI cible : 3-7 µg/ml
    - Si rechute : retour à la dose de 10 mg/kg
- **Résultats**





→ **La désescalade de dose est faisable, permettant de maintenir des taux résiduels à des taux "thérapeutiques", sans conséquence néfaste clinique, biologique ou endoscopique**

L’arrêt des traitements

L'arrêt des traitements

- Les corticoïdes :
  - En cas de bi ou trithérapie avec des corticoides :
  - les corticoides seront les premiers à être stoppés : risque d'infection opportuniste.
    ECCO : Dignass et al 2010, Lichtentstein et al registre TREAT, 2012 AJG

- 5 ASA
  - Traitement à poursuivre au long cours +
  - Traitement sûr et coût bas
  - Réduction du risque colorectal de cancer
  - Risque de rechute x 3,5 responsable d'une majoration du coût de la prise en charge des RCH.
  - Non adhérence : 55% des patients

Arrêt des Thiopurines en monothérapie

157 Patients sous AZA depuis plus de 6 mois et en rémission depuis plus de 6 mois
Risque de rechute dans le groupe poursuite AZA à 1 an et 5 ans : 11% et 32%
Risque de rechute dans le groupe arrêt AZA (42) : 1 an 38% et 5 ans 75%

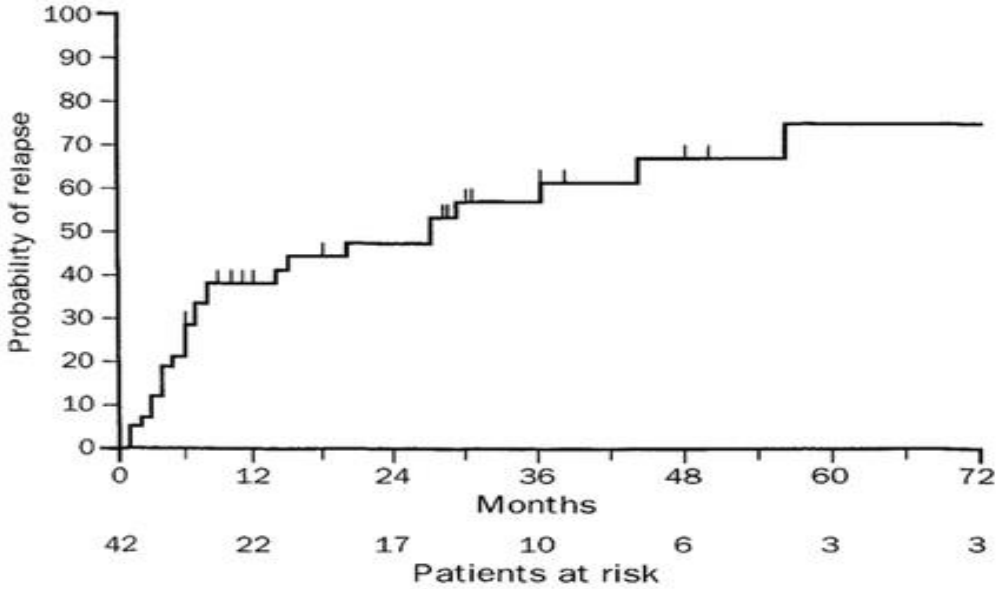
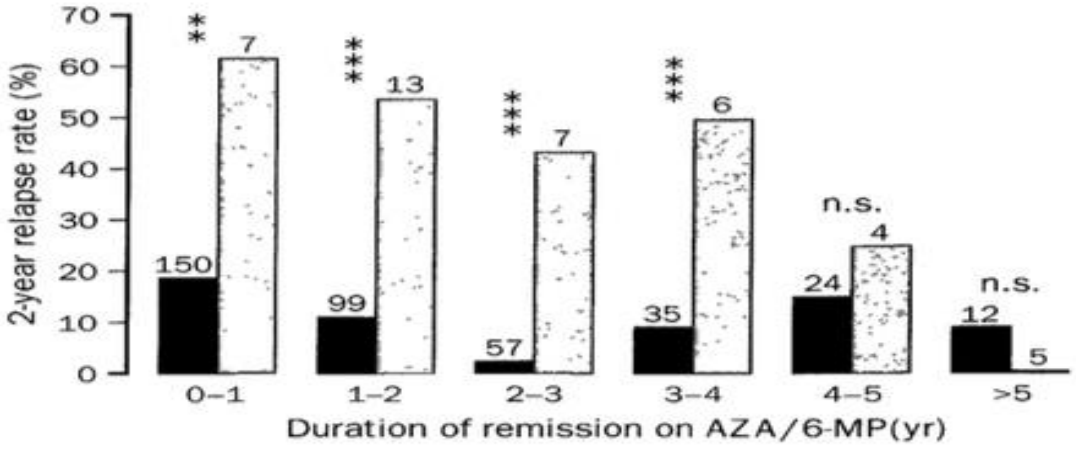


Figure 2: **Cumulative probability of relapse in 42 Crohn's disease patients after they stopped azathioprine or 6-mercaptopurine**



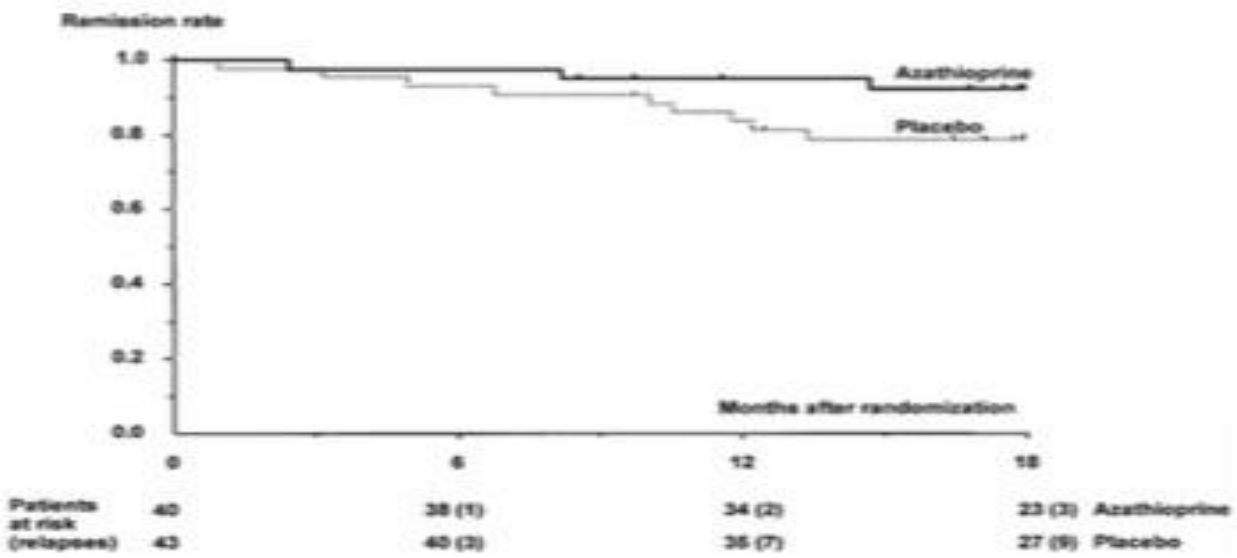
Risque de rechute sous AZA en noir vs arrêt (en blanc) stratifié selon la durée de rémission sous thiopurine

Au delà de 4 ans d'AZA en rémission le risque de rechute semble similaire que l AZA soit stoppé ou maintenu

Bouhnik et al Lancet 1996

Arrêt des thiopurines, essai de non infériorité chez les patient en rémission au long cours

- Étude randomisée, AZA vs placébo pdt 18 mois chez des patients en rémission sous AZA depuis plus de 42 mois
- Tx de rechute estimé 8% vs 21%
- Facteurs prédictifs de rechute
  - CRP >20
  - Temps sans stéroïde <50 mois
  - Hb <12 g/dl



L'arrêt de l'AZA n'est pas équivalent à la maintenance de l'AZA pour la rémission

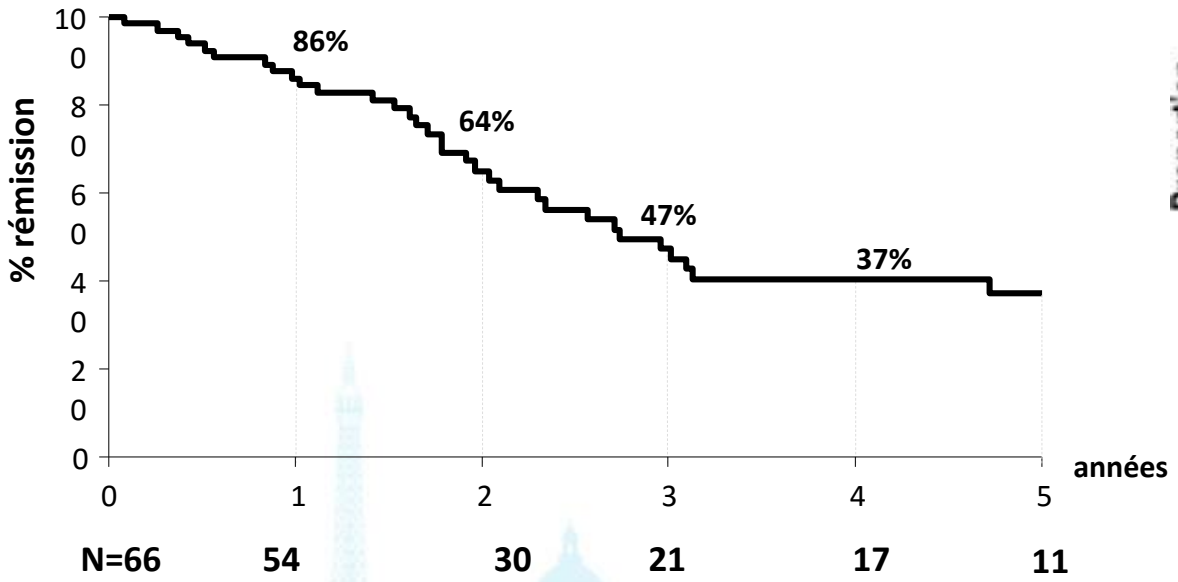
Lemann et al, Gastroenterology 2005

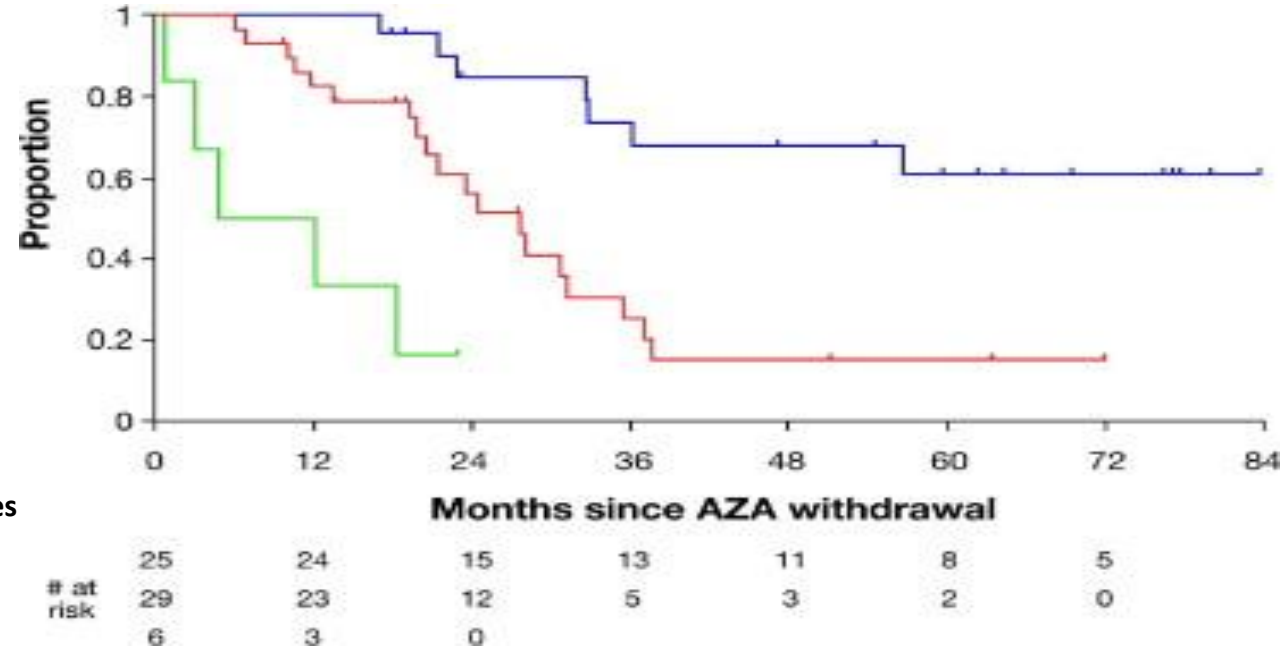
L'arrêt de l'AZA est associé avec un haut risque de rechute quelque soit la durée de rémission sous traitement

GETAID

Cohorte de 66 patients

Taux cumulé de rémission prolongée à long terme après arrêt de l'AZA





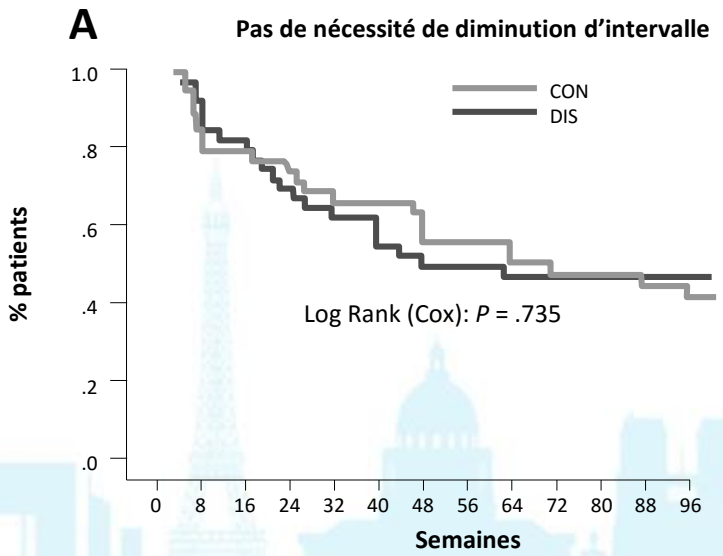
CRP >20
Hb < 12 g/dl
Neutrophiles >4000

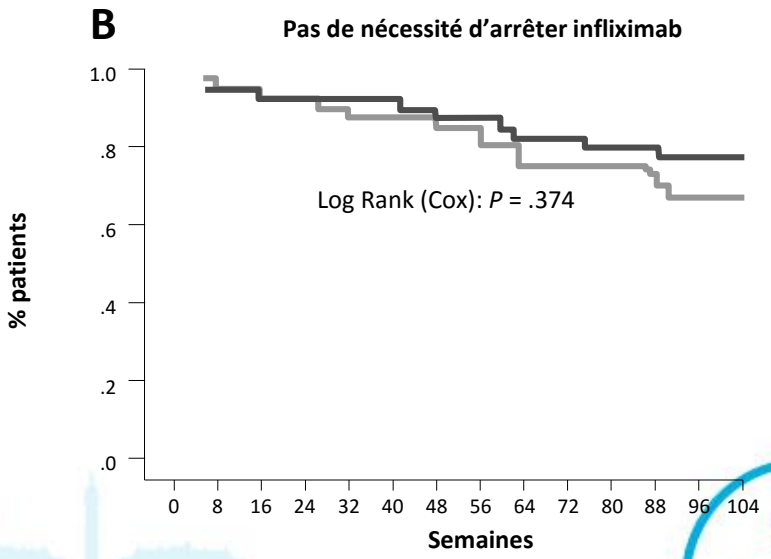
Xavier Treton, Yoram Bouhnik, Jean–Yves Mary, Jean–Frédéric Colombel, Bernard Duclos, Jean–Claude Soule, Eric Lerebours, Jacques Cosnes, Marc Lemann. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2009

Combothéparie : arrêt IS ?

Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial

- **Objectif : étudier l'effet de l'arrêt ou de la poursuite des immunosuppresseurs (IS) avec IFX chez des patients en rémission**
- **Etude en ouvert, randomisée, contrôlée, 104 semaines, 80 patients, en rémission, traités depuis au moins 6 mois par IFX + IS :**
- **Critère principal : Patients avec changement d'intervalle ou arrêt du traitement**



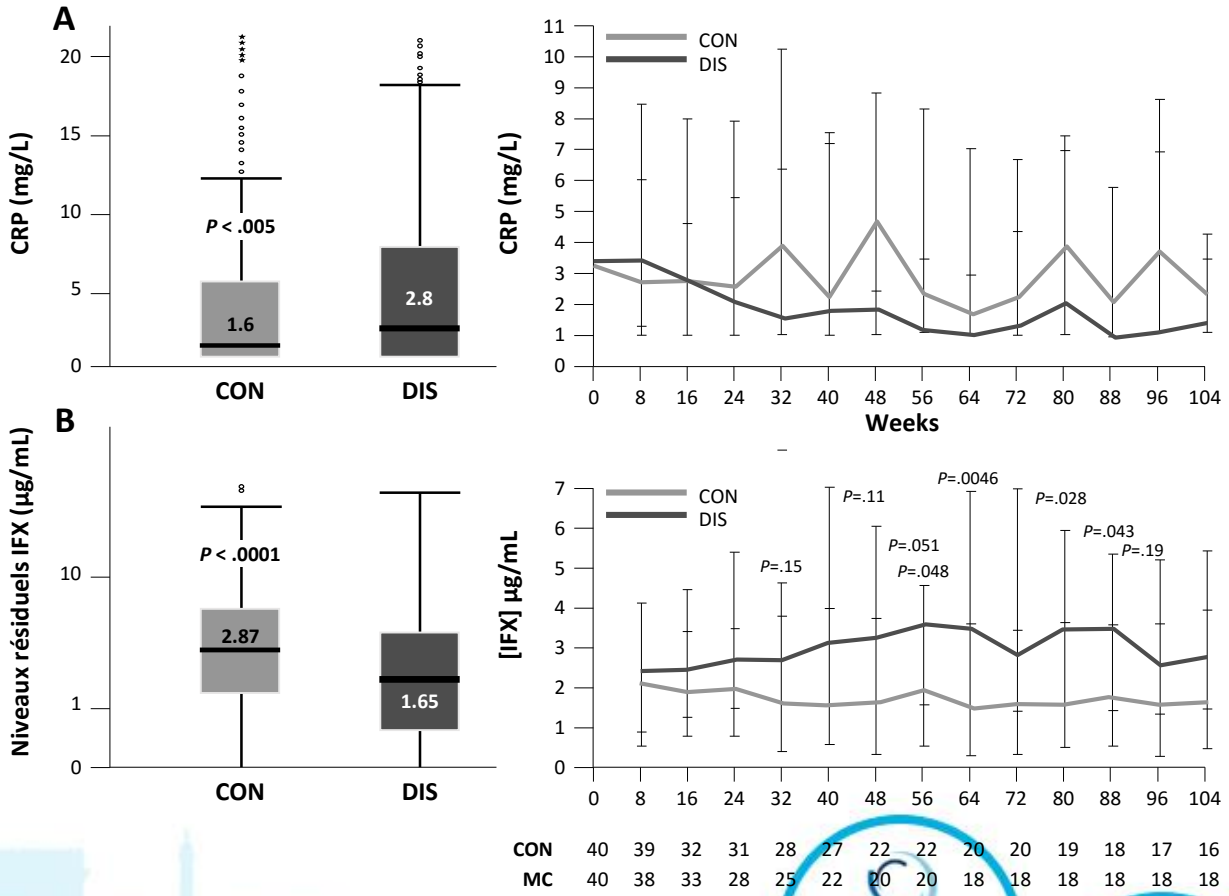


Pas de bénéfice clairement établit au traitement continu associé aux IS après 6 mois

Van Assche et al. Gastroenterology 2008;134(7):1861-18688.

Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial

- **Critères secondaires**
  - Traitement continu avec IS après 6 mois, associé à :
    - Augmentation du taux résiduel d'IFX
    - Diminution de la CRP



CRP (*A*) et niveaux résiduels d'IFX (*B*) dans les 2 groupes tout au long de l'étude.
La ligne en pointillés indique la limite supérieure de la normale pour la CRP (5 mg / L).
Les p significatifs sont indiqués le cas échéant.

N =

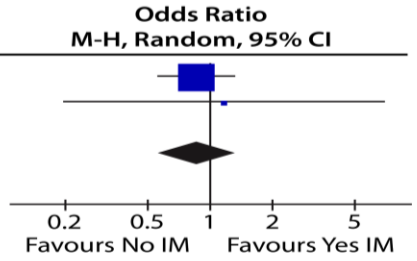
Van Assche et al. Gastroenterology 2008;134(7):1861-1868.

Méta-analyse des essais randomisés, contrôlés par anti-TNFα. Efficacité clinique à 6 mois avec combinaison thérapeutique

B) Adalimumab, 6 month remission

Study or Subgroup	Yes IM Events	Yes IM Total	No IM Events	No IM Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
CHARM	64	156	77	173	94.4%	0.87 [0.56, 1.34]
CLASSIC2	7	9	21	28	5.6%	1.17 [0.19, 6.98]
Total (95% CI)		**165**		**201**	**100.0%**	**0.88 [0.58, 1.35]**
Total events	71		98			

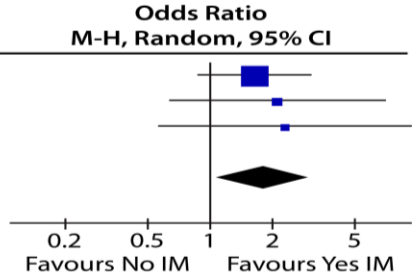
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)



C) Infliximab, 6 month remission

Study or Subgroup	Yes IM Events	Yes IM Total	No IM Events	No IM Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
ACCENT1	28	53	61	150	68.0%	1.63 [0.87, 3.07]
ACCENT2	24	28	43	58	18.4%	2.09 [0.62, 7.02]
RUTGEERTS	12	18	7	15	13.6%	2.29 [0.56, 9.37]
Total (95% CI)		**99**		**223**	**100.0%**	**1.79 [1.06, 3.01]**
Total events	64		111			

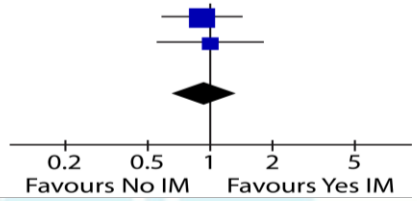
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.26, df = 2 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)



D) Certolizumab, 6 month remission

Study or Subgroup	Yes IM Events	Yes IM Total	No IM Events	No IM Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
PRECISE1	51	126	88	205	63.6%	0.90 [0.58, 1.42]
PRECISE2	61	87	90	128	36.4%	0.99 [0.55, 1.80]
Total (95% CI)		**213**		**333**	**100.0%**	**0.93 [0.65, 1.34]**
Total events	112		178			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.81); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)



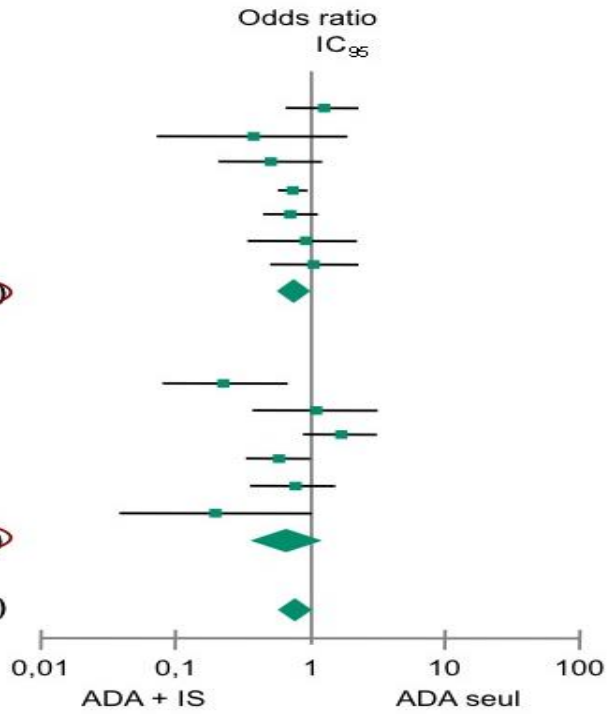
Jones JL, Gastroenterology, 2013;144:S179

Association ADA IS vs ADA monothérapie en période d'induction : méta analyse

- **Méthodes**
  - Méta-analyse intégrant 20 études (absence d'hétérogénéité statistique)
- **Résultats**

Traitement d'induction

Études ou sous-groupe	Adalimumab (ADA) Événements	Adalimumab (ADA) Total	Combination Événements	Combination Total	Poids (%)	Odds ratio IC_{95}
Rémission						
Hanauer 2006	43	159	15	66	8,9	1,26 (0,64-2,47)
Ishida 2013	8	16	8	11	2,1	0,38 (0,07-1,95)
Kiss 2012	7	62	28	139	6,0	0,50 (0,21-1,23)
Loftberg 2012	167	428	238	517	20,3	0,75 (0,58-0,97)
Panacione 2010	44	163	48	141	12,9	0,72 (0,44-1,17)
Rutgeerts 2013	15	75	10	48	5,9	0,95 (0,39-2,33)
Sandborn 2007	16	73	18	86	7,5	1,06 (0,50-2,27)
Sous-total (IC_{95})		**976**		**1 008**	**63,6**	**0,78 (0,64-0,95)**
Hétérogénéité : p = 0,59 ; I^2 = 0 %						
Réponse						
Bossa 2012	24	44	26	31	4,1	0,23 (0,07-0,71)
Fortea-Ormaechea 2011	71	78	54	60	4,0	1,13 (0,36-3,55)
Karmiris 2009	71	99	35	59	8,8	1,74 (0,88-3,43)
Kiss 2012	30	62	85	139	10,2	0,60 (0,33-1,09)
Reenaers 2012	117	143	63	74	7,4	0,79 (0,36-1,69)
Sprakes 2011	15	23	19	21	2,0	0,20 (0,04-1,07)
Sous-total (IC_{95})		**449**		**384**	**36,4**	**0,68 (0,37-1,25)**
Hétérogénéité : p = 0,02 ; I^2 = 63 %						
Total (IC_{95})		**1 425**		**1 392**	**100,0**	**0,78 (0,61-1,00)**
Hétérogénéité : I^2 = 34 %						



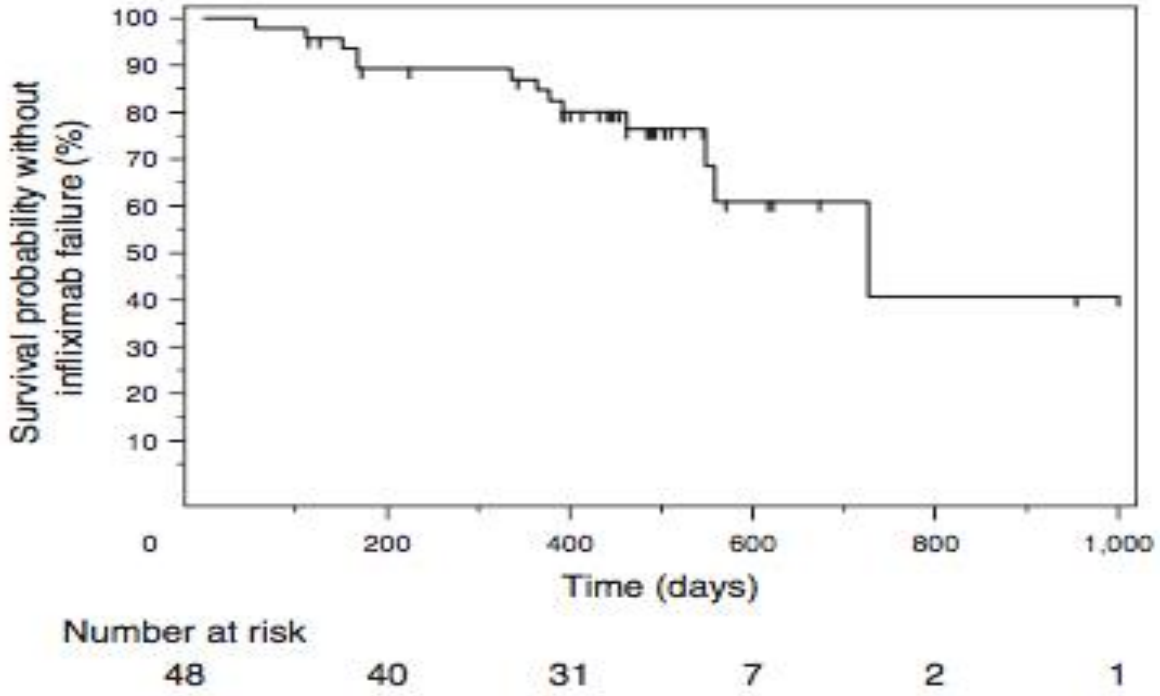
→ **Léger bénéfice à associer un IS à l'ADA en traitement d'induction**

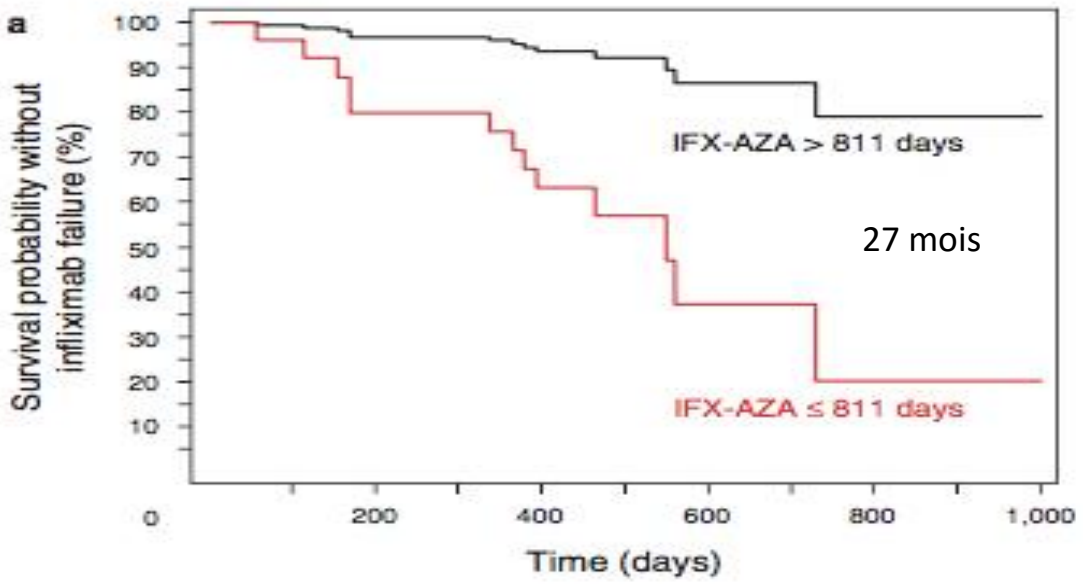
Kopylov U, JCC 2014 Dec

L'expérience de Nancy

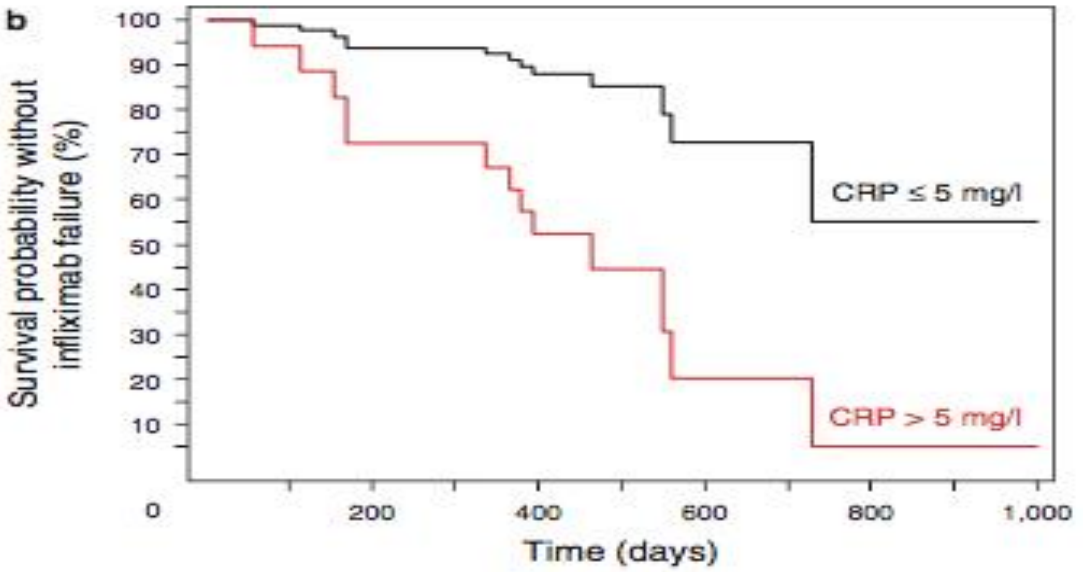
Etude rétrospective, observationnelle d'arrêt de l'aza après au moins 6 mois de combothérapie sur 88 MC

41% à 2 ans





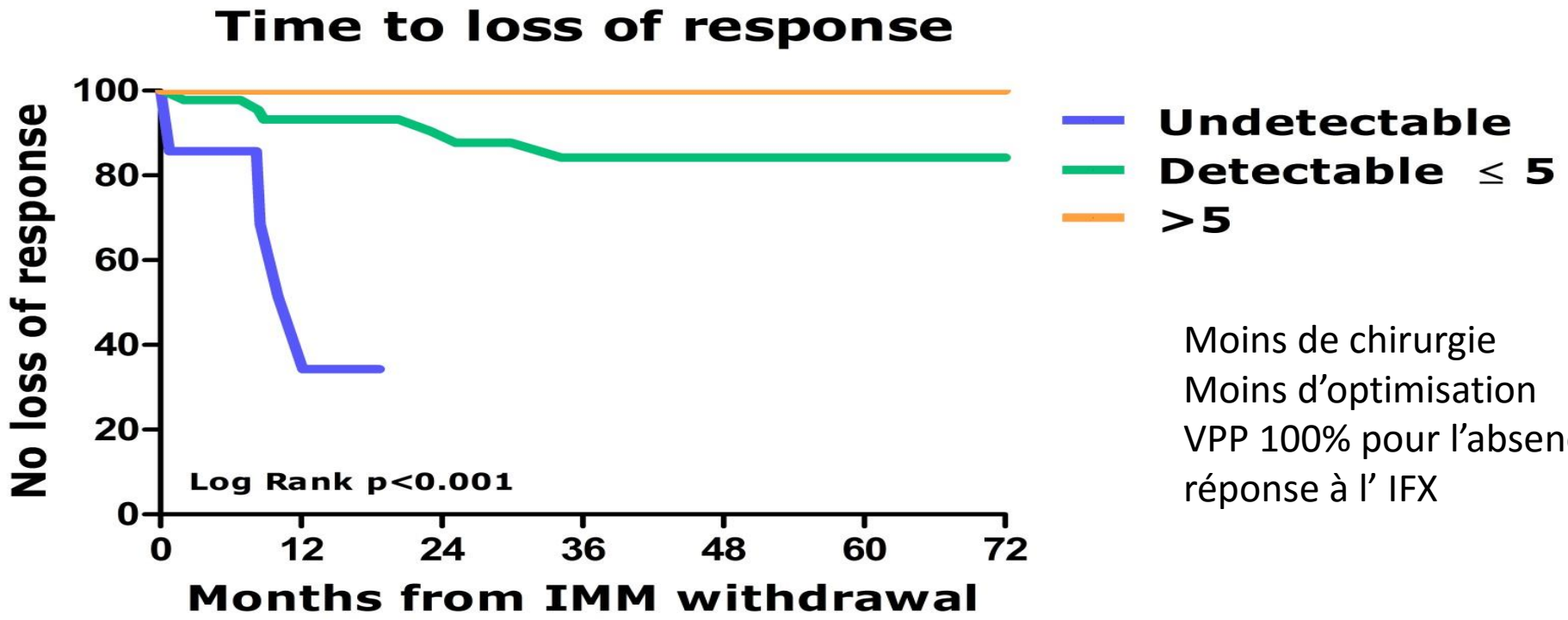
27 mois



Oussalah et al Gastroenterology 2010

Un taux d'IFX détectable à l'arret des IS est associé à une réponse soutenue à long terme

Analyse rétrospective sur 223 patients avec une maladie de Crohn,
comparaison des taux IFX et de l'arrêt des IM chez des patient en monothérapie ou combothérapie.

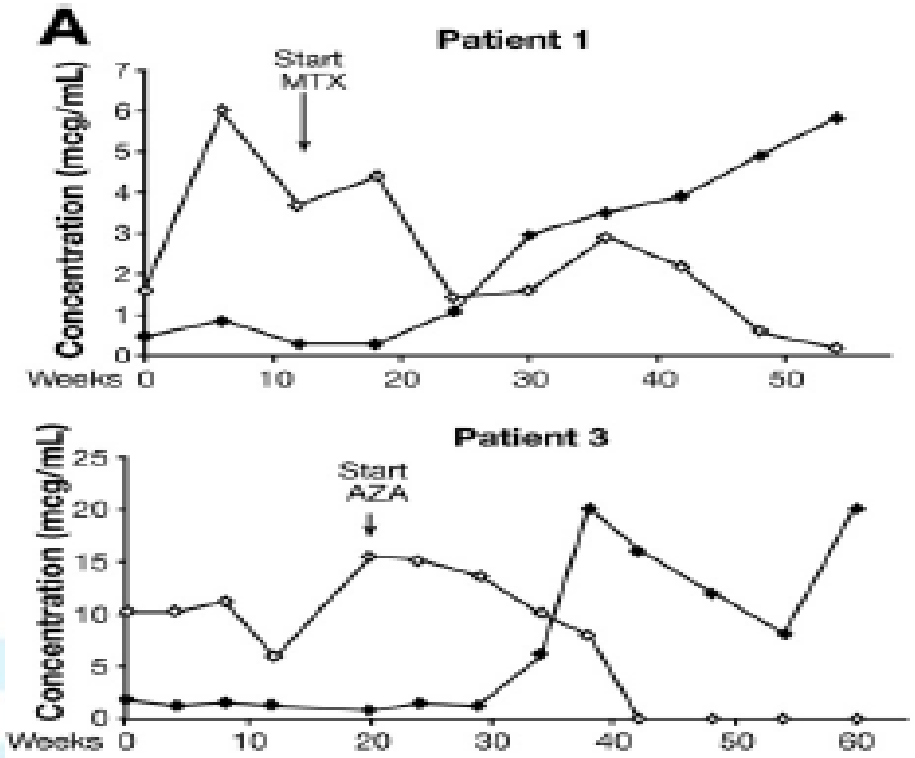


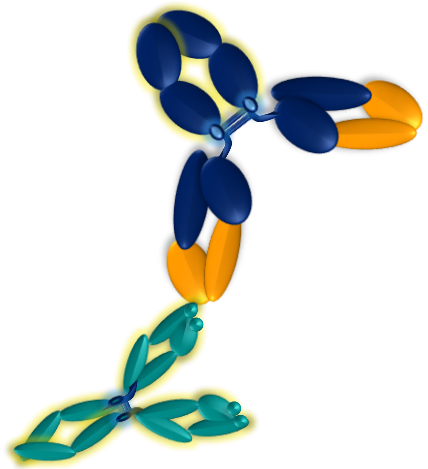
Moins de chirurgie
Moins d'optimisation
VPP 100% pour l'absence de perte de réponse à l' IFX

Drobne D et al , CGH 2015

Ajout d'IS : en présence d'ATI !!

- Présentation de 5 cas





Pas de données sur ADA et Ac

Ben Horin et al. CGH 2012

Combothérapie : arrêt des anti-TNF ?

évaluer le risque de rechute ?

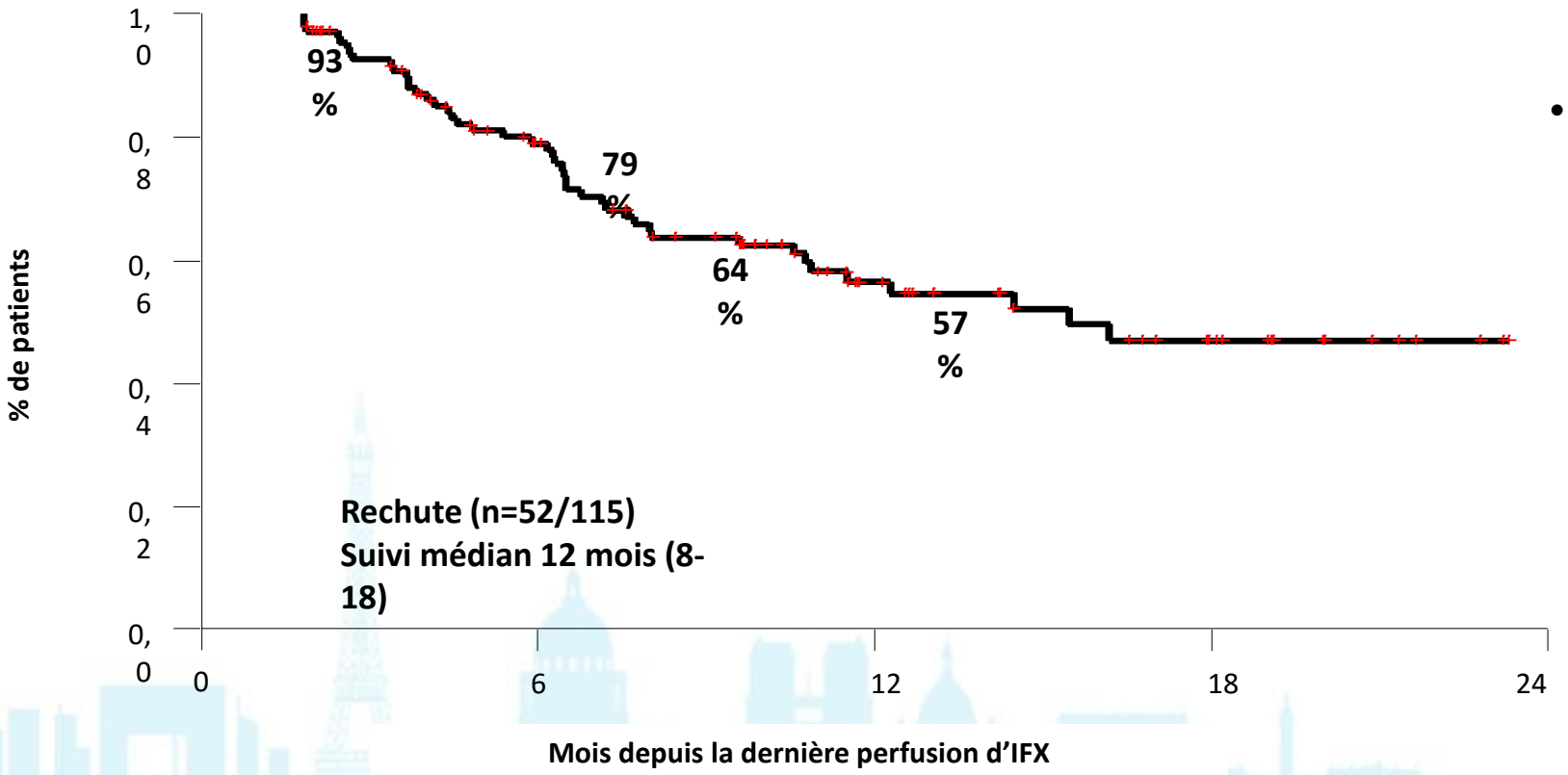
- IFX vs ADA ?
- Durée de la rémission
- La maladie : Crohn vs RCH
- Localisation : iléale ou périnéale
- Luminale ou fistulisante
- Stade de la maladie : inflammatoire, fibreuse, sténosante

La reprise des anti-TNF est elle possible ?

- Adalimumab ou Golimumab pas de phénomène allergique décrit, pas d'étude sur l'efficacité
- Infliximab : réaction allergique
  - LAHARIE et al APT 2009 : au delà de 50 semaines de phénomène allergique
  - STORI : 36/37 , BAERT et al : CGH 2014

STORI

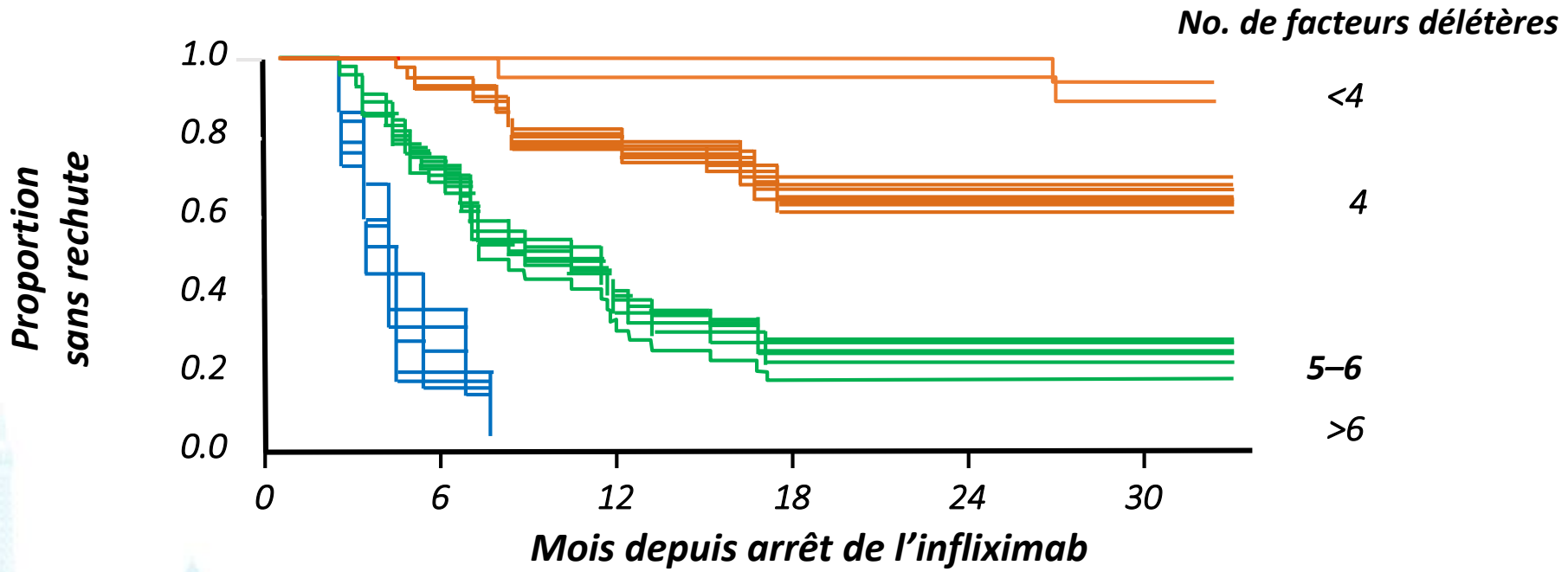
Arrêt de l'infliximab chez des patients en rémission sous IFX + IS (poursuite IS seul)



- **Facteurs prédictifs de rechute** (analyse univariée) :
  - **Hémoglobine ≤14,5g/dl**
  - **Niveaux IFX >2 mcg/ml**
  - **CRP ≥ 5 mg/l**
  - **CDEIS ≥ 2**
  - Fumeur actif
  - Corticothérapie

Louis E et al, Gastroeterology2012

Stori : prédiction de la rechute à l'arrêt de l'infliximab et poursuite IS seul



Les facteurs délétères étaient :

Pas d'antécédent de chirurgie, corticoïdes utilisés entre 12-6 mois avant arrêt de l'infliximab, sexe masculin, hémoglobine ≤ 14.5 g/dl, leukocytes > 6 10^9/l, hsCRP ≥ 5 mg/l, Calprotectine fécale ≥ 300 µg/g, CDEIS > 0, concentration infliximab ≥ 2 mg/l

Louis E et al Gastroenterology 2012

Conclusion de STORI

- Des marqueurs biologiques et endoscopiques permettent d'identifier des patients à faible risque de récidive.
- Plus de 50% des patients n'ont pas de rechutent après 1 an d'arrêt de l'IFX.
- Chez les patients rechuteurs, le retraitement par IFX était efficace (rémission) et bien toléré chez presque tous les patients (36/37)

Arrêt des anti-TNF après 1 an de traitement chez des patients en rémission clinique

- 121 pts en rémission clinique sous anti-TNF (IFX et ADA) . Maladie luminale, arrêt après un an de rémission

- **Résultats :**
  - 45 % de rechute avec une médiane de 6 mois
  - 54,7 % de rémission clinique chez les patients retraités
  - 9,1 % opérés

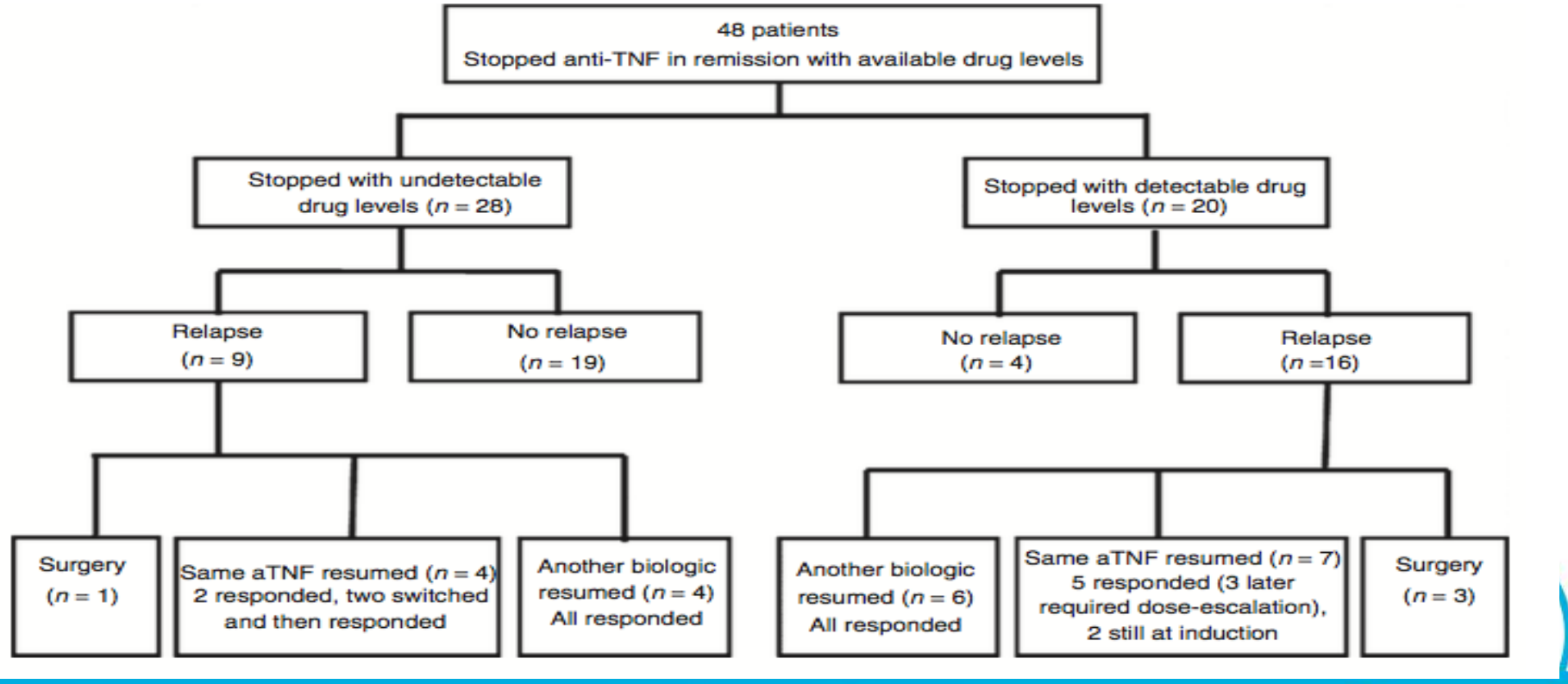
Table 3 | Multivariate logistic regression: predictive factors for restarting biological therapy in Crohn's disease

Factor	*P*-value	OR	95% CI
Dose intensification	0.024	12.96	1.39–120.5
Previous biological therapy	0.011	4.23	1.39–12.84
Smoking	0.053	2.74	0.99–7.59
Elevated CRP at start of 1-year biological therapy	0.08	2.38	0.92–6.19
Corticosteroid use at start of 1-year biological therapy	0.06	1.67	0.97–2.83
Female gender	0.15	0.49	0.19–1.28

Molnar et al, APT 2013

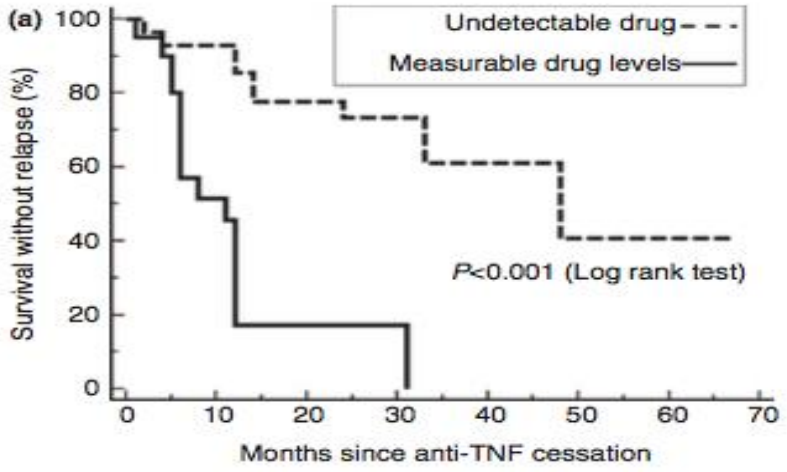
Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal

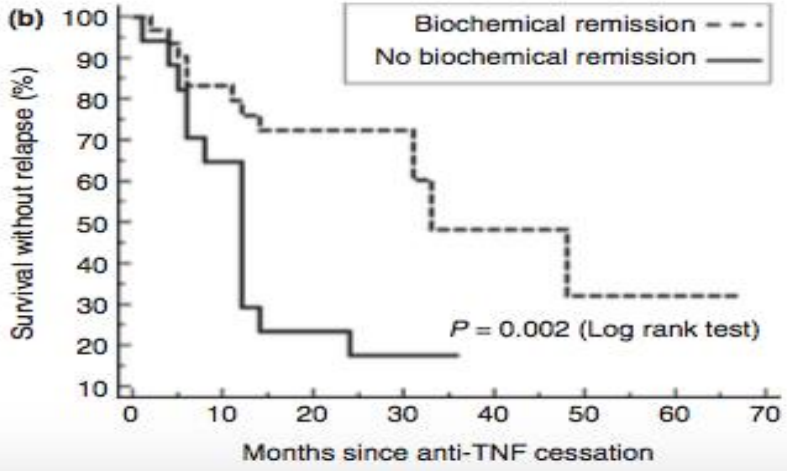
- Étude rétrospective 2009 à 2014 chez 48 patients avec MICI en rémission profonde sous Anti-TNF et qui ont stoppé le traitement. Mesure du taux résiduel IFX ou ADA



Ben-Horin S et al, Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 356–364

Résultats (2)





A 12 mois : 41 % de rechute

Groupe TR indétectable 14% vs 81 %

En analyse Multivariée ou univariée :
un taux résiduel indétectable d'anti-TNF et biomarqueurs normaux (CRP et calprotectine) sont des facteurs prédictifs d'un faible taux de rechute.

Ben-Horin S et al, Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 356–364

Facteurs de risques de rechute après arrêt des anti-TNF dans les MICI

- Utilisation de corticoides prolongée 6 à 12 mois avant la rémission
- Sexe masculin
- Intensification des doses la première année de biothérapie
- Durée longue entre le diagnostic et la première année d'initiation de la biothérapie
- Tabagisme actif
- Echec des thiopurines
- Maladie périnéale, Maladie iléo colique

- Age > 25 ans
- Hb <14,5 g/dl
- GB > 6000/mm3
- CRP >5
- TR IFX >2 microg/l
- Calprotectine > 300 microg/mL
- CDEIS >0
- Taux faible de bactéroïdes et F prausnitzii

Ben-Horin S et al, Aliment Pharmacol Ther 2015;
Louis E et al Gastroenterology 2012
Molnar et al, APT 2013
Papamichael et al WJG avril 2015
Gisbert et al APT; 2015

Pour la pratique clinique : quand stopper un anti-TNF ?

- Rémission clinique complète CDAI<150 avec rémission endoscopique et rémission biologique : **rémission profonde**
- En rémission profonde **depuis au moins 1 à 2 ans**
- Le choix peut être guidé par les taux résiduels d'IFX ou ADA
- Le taux de rechute semble plus bas en cas d'arrêt de l'IS que des anti-TNF.

Parient et al, 2014 APT

Concept du cycle thérapeutique

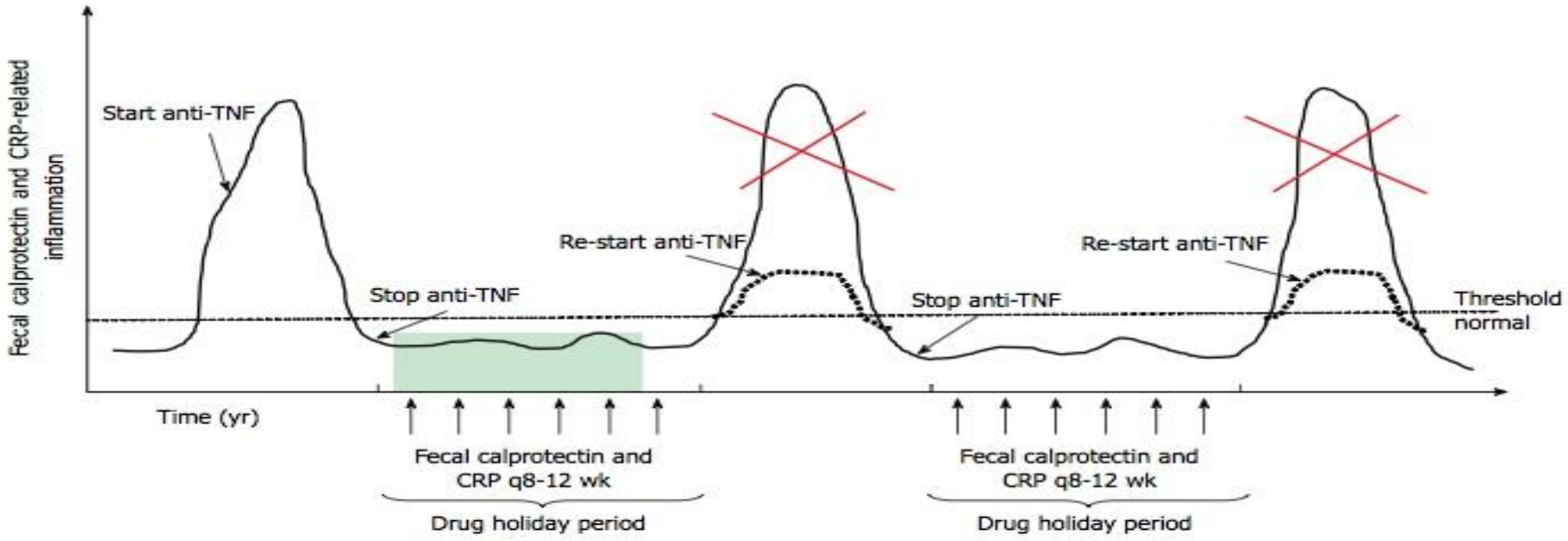


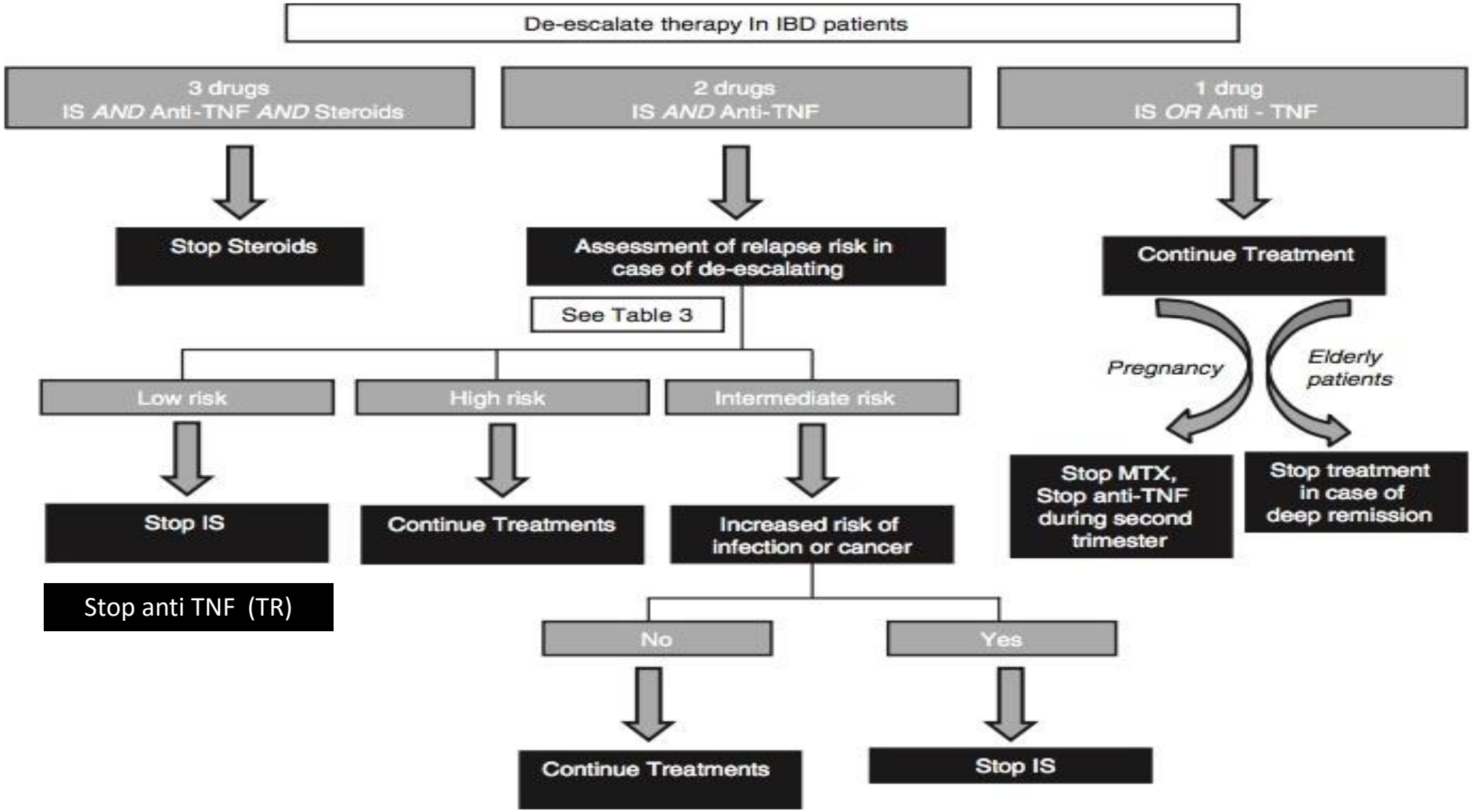
Figure 1 New concept of intermittent anti-tumor necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. Stopping anti-TNFα agents after achieving a deep remission may result in prolonged clinical remission. Close monitoring of these patients with fecal calprotectin and CRP measurements (arrows) will allow early re-initiation of anti-TNFα therapy, when inflammation is starting to rise, which may result to a sustained clinical benefit (dotted line) preventing a disease flare (red cross). These patients may be considered as treated periodically and not episodically. TNF: Tumor necrosis factor; CRP: C-reactive protein.

Papamichael et al WJG avril 2015

Évaluer les risques

Facteurs de Désescalade	Patient en rémission clinique	Facteurs de poursuite
Homme jeune Homme vieux	Patient	Age jeune au diagnostic
Maladie peu étendue Début court entre le diagnostic est le début des traitements	Type de maladie	Maladie périnéale Maladie iléale Maladie extensive
Traitement stable (pas d'escalade ou de traitement aigu de sauvetage)	Historique du traitement	Atcd de chirurgie Atcd d'échec IS Besoin antérieur d'anti-TNF Rechute antérieure
Cicatrisation muqueuse Rémission biologique Taux résiduels (bas pour les anti-TNF/ élevé pour les IS) Rémission prolongée	Statut en cours de la maladie	Marqueurs d'inflammation Ulcérations muqueuse Rémission courte Maladie transmurale
ATCD de cancer ou d'infection sévère	ATCD	Absence de comorbidité

D'après Joana Torres et al, Gastroenterology 2015



Pariente et al APT 2014

Les messages à retenir

- En cas d'association avec d'autres immunomodulateurs, la corticothérapie doit être interrompue rapidement et complètement.
- Avant d'envisager l'interruption d'un traitement de fond, les risques liés à la rechute de la maladie et ceux de la reprise du traitement doivent être pris en compte.
- Chez un malade en combothérapie (immunosuppresseur + anti-TNF), la désescalade n'est envisageable que chez un malade en rémission clinique et endoscopique.
- Chez un malade en combothérapie, les dosages pharmacologiques semblent utiles avant de suspendre un traitement.
- Les traitements de fond des MICI ayant un effet suspensif, l'arrêt de tout médicament expose les malades à une rechute.