Sécurité des immunosuppresseurs au long cours et pauses thérapeutiques

Patrick Faure,
Clinique Pasteur, Toulouse



Tolérance au long cours des IS et biothérapies

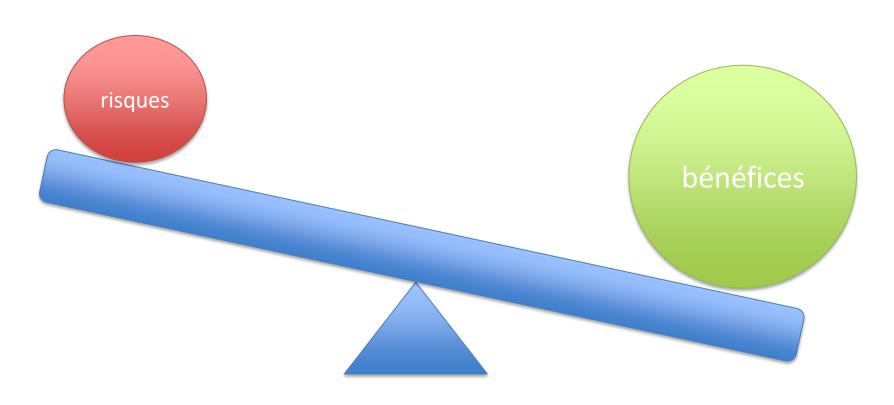
Risques infectieux

Risques de cancers induits

Combothérapie : cumule des risques ?

Risques inflammatoires induits : réactions paradoxales

Balance bénéfice / risque IS et Biothérapies



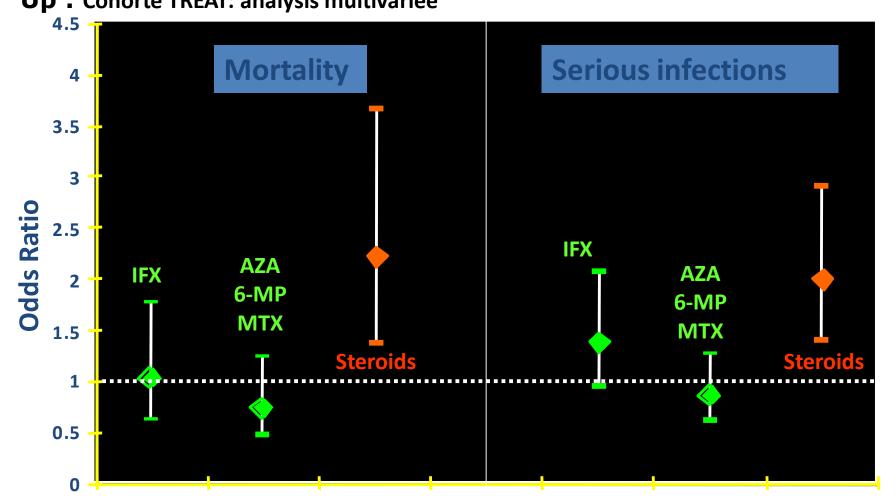
Les infections sont une cause fréquentes de décés dans les MICI

- Population-based study of mortality and cause of death in CD:
 - Standardized mortality ratio for infections :
 - 8.3 (1.0-30.9) in women
 - 2.1 (0.0-11.8) in men
- Population-based study of mortality and cause of death in UC:
 - Standardized mortality ratio for infections :
 - 3.3 (0.6-9.5) in women
 - 1.6 (0.33-4.7) in men

Registre PYRAMID : étude observationnelle de l'adalimumab dans la maladie de Crohn - Résultats à 7 ans

Traitement registre - effets secondaires émergents			
	Rapport année 5 13,351.8 PA Évènement (E/100 PA)	Rapport année 6 13,924.3 PA Évènement (E/100 PA)	Rapport année 7 15,449.3 PA Évènement (E/100 PA)
N'importe quel effet secondaire	4673 (35,0)	5106 (36,7)	5685 (36,8)
Effet secondaire sévère	3389 (25,4)	3604 (25,9)	3902 (25,3)
Effet secondaire conduisant à l'arrêt du médicament étudié	530 (4,0)	610 (4,4)	673 (4,4)
Infection	928 (7,0)	1092 (7,8)	1233 (8,0)
Infection sévère	596 (4,5)	682 (4,9)	750 (4,9)
Infection opportuniste (excluant la candidose orale et TB)	17 (0,1)	25 (0,2)	18 (0,1) [‡]
ТВ	15 (0,1)	13 (< 0,1) [‡]	15 (< 0,1)
N'importe quelle tumeur maligne	90 (0,7)	104 (0,7)	113 (0,7)
Lymphome	6 (< 0,1)	9 (< 0,1)	10 (<0,1)
Effet secondaire conduisant au décès	46 (0,3)	47 (0,3)	52 (0,3)*

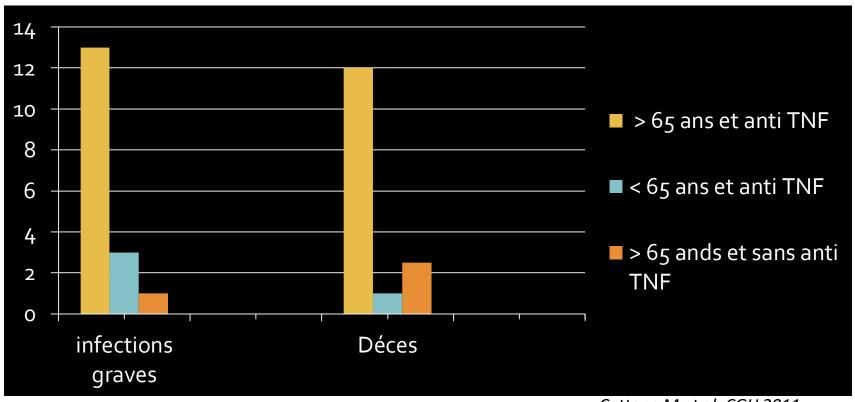
Safety of Infliximab and Other Crohn's Disease Therapies – TREAT™ Registry Data with Nearly 15,000 Patient-Years of Follow-Up: Cohorte TREAT: analysis multivariée



Les corticoïdes sont un facteur de risque indépendant d'infections et de décès

Augmentation du risque d'infections sévères chez les gens âgés sous anti-TNF

- Etude multicentrique, avec 3 groupes
 - Age > 65 ans et anti TNF
 - Age < 65 ans et anti TNF
 - Age > 65 ans et autres traitements



Cottone M et al. CGH 2011

Risque d'infection sévère chez les professionnels de santé et atteints de MICI

- Objectif: déterminer si les professionnels de santé ayant une MICI ont un risque accru d'infection
- **Méthode**: étude cas-témoin multicentrique du GETAID évaluant la survenue d'infection sévère chez les patients atteints de MICI travaillant ou non comme professionnels de santé (482 cas/482 témoins)

	Professionnels de santé (n = 482)	Témoins (n = 482)	р	Facteurs de risque en analyse multivariée
				Augmentation du risque
Toutes infections confondues	n = 74 0,66*	n = 65 0,56*	0,35	Corticoïdes, immuno- suppresseurs, anti-TNF
Tuberculose	n = 8 0,07*	n = 1 0,009*	0,02	Médecins, corticoïdes, anti-TNF
Clostridium difficile	n = 14 0,13*	n = 16 0,14*	0,99	Immunosuppresseurs, anti-TNF
Pneumopathie communautaire	n = 8 0,07*	n = 13 0,11*	0,39	Âge > 50 ans, anti-TNF, védolizumab
Infections virales sévères	n = 19 0,18*	n = 14 0,12*	0,46	Thiopurines, infirmières
Infections avec hospitalisation	n = 25 0,23*	n = 21 0,18*	0,30	

→ Les professionnels de santé atteints de MICI ne présentent pas de surrisque d'infection sévère en dehors d'une augmentation des infections tuberculeuses

Combothérapie et risques infectieux

Author	Setting	Patients	Main results	P values
Toruner et al. 2008 ¹⁷	Case-control study assessing risk of opportunistic infection in IBD patients receiving corticosteroids, thiopurines, and/or IFX	100 consecutive IBD patients with opportunistic infections matched with 200 IBD patients with no history of opportunistic infection	OR 2.9 (95% CI 1.5–5.3) for risk of opportunistic infection with use of one drug OR 14.5 (95% CI 4.9–43) for risk of opportunistic infection with use of 2 or 3 drugs OR 3.0 (95% CI 1.2–7.2) for risk of opportunistic infection with age over than 50 years relative to age of 24 years or less	<0.04
Fidder et al. 2009 ¹⁹	Case-control study assessing long-term safety of IFX in IBD patients treated over a 14-year period	611 IBD patients treated with combination therapy (501 with thiopurines and/ or 168 with MTX) vs. 400 IBD controls treated with thiopurines (385) and/or MTX alone (39)	OR 2.69 (95% CI 1.18–6.12) for risk of infection with concomitant conticosteroids use (no effect on occurrence of infections with concomitant treatment with MTX or AZA)	0.018
Marehbian et al. 2009 ²⁰	Case-control study assessing risk of adverse events in CD patients receiving corticosteroids, IS and/or IFX	22 310 CD patients and 111 550 controls without CD	OR 2.06 (95% CI 0.61–7.00) for opportunistic infections with use of any two or more drugs	N.S.
Lin et al. 2011 ¹⁸	Meta-analysis assessing efficacy and safety of combination therapy of IFX and IS as compared with monotherapy in CD patients	396 patients treated with combination therapy 545 patients treated with IFX alone 217 patients treated with IS alone	OR 0.88 (95% CI = 0.69– 1.11; P = 0.27) for infection, OR 0.68 (95% CI = 0.37–1.24; P = 0.21) and OR 0.58 (95% CI = 0.31–1.08; P = 0.08) for infusion reaction, with combination therapy as compared to monotherapy	N.S.
Lichtenstein et al. 2012 ¹⁶	Prospective, observational, multicentre, long-term registry evaluating dinical safety of various treatment regimens in CD	3420 patients treated with IFX (52% associated with an IS) 2853 patients treated with other treatments	No more infection in patients under combo-therapy vs. patients treated with IFX alone	N.S.

Tolérance long-terme védolizumab dans la RCH: effets indésirables d'intérêt

		GEM	GEMINI LTSb				
	PBO (n=275)		VDZ (r	n=620)	(n=675)		
Event	No. (%)	Evénem ents par Patient- Année	No. (%)	Evénem ents par Patient- Année	No. (%)	Evénem ents par Patient- Année ^c	
Infections	98 (35.6)	0.812	263 (42.4)	0.804	416 (61.6)	0.488	
Nasopharyngite	26 (9.5)	0.137	80 (12.9)	0.187	156 (23.1)	0.119	
Infection du tractus respiratoire haut	21 (7.6)	0.132	52 (8.4)	0.125	111 (16.4)	0.080	
Infection à Clostridium difficile	0	0.004	1 (<1)	0.003	10 (1.5)	0.006	
Tuberculose	0	0	0	0	1 (<1)	0.0006	

^a All patients from the GEMINI 1 maintenance ITT and non-ITT populations combined. ^b All GEMINI 1 patients who received any amount of VDZ in GEMINI LTS. ^c Number of patients experiencing an AE per patient-year.

Facteur de risque indépendant pour une infection sévère dans la RCH : échec antérieur d'un anti-TNF a (HR, 1.99; 95% CIs 1.16 to 3.42; p=0.0122)

Effets secondaires déclarés dans l'étude GEMINI 1 (RCH) en fonction de l'âge des patients

	< 35 ans		35-55	āans	> 55	ans
	PBO/PB O (n=53)	VDZ/VD Z (n=246)	PBO/PBO (n=78)	VDZ/VDZ (n=286)	PBO/PB O (n=18)	VDZ/VD Z (n=88)
El	40 (75%)	196 (80%)	61 (78%)	228 (80%)	13 (72%)	73 (83%)
El graves	7 (13%)	31 (13%)	9 (12%)	39 (14%)	1 (6%)	7 (8%)
Infections	18 (34%)	108 (44%)	22 (28%)	118 (41%)	6 (33%)	37 (42%)

Risque d'infections opportunistes sous vedolizumab

eagan 2005	1	118	0	63	50.1%	1.61 (0.07, 39.04)	2005	 -
eagan 2008	0	127	0	58		Not Estimable	2008	
Parikh 2012	0	38	0	9		Not Estimable	2012	
Rutgeerts 2013	0	18	0	5		Not Estimable	2013	
eagan 2013 GEMINI-1	0	247	0	126		Not Estimable	2013	
Sandborn 2013 GEMINI-2	1	308	0	153	49.9%	1.50 (0.06, 36.49)	2013	 •
/ermeire 2014	0	81	0	43		Not Estimable	2014	
Sands 2014 GEMINI-3	0	209	0	207		Not Estimable	2014	
Subtotal (95% CI)		1146		664	100.0%	1.55 (0.16, 14.83)		
otal events	2		0					

Méta-analyse

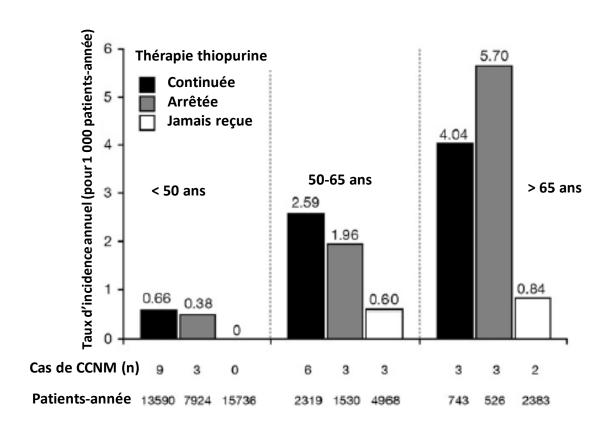
Pour la pratique

- Le risque infectieux sous anti TNF et thiopurine reste inférieur aux patients sous corticoïdes.
- Les anti TNF chez le sujet âgés, augmentent le risque de mortalité et d'infection.
- Le risque d'infection opportuniste sous combothérapie est théoriquement plus élevé qu'en cas de monothérapie. Avec un niveau de preuve scientifique faible
- Les anti-TNF favorisent les infections à germe intracellulaire telles que la tuberculose ou la légionellose alors que les thiopurines augmentent le risque d'infection virale (virus du groupe herpes, papilloma virus).

Le risque carcinologique

Vous verrez surtout des cancers cutanés... avec les thiopurines

Taux d'incidence des cancers cutanés non-mélanomes (CCNM) selon l'exposition à la thiopurine groupée par âge à l'entrée dans la cohorte

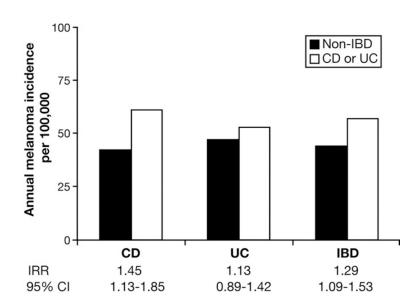




Gastroenterology. 2012 Aug;143(2):390-399.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.004. Epub 2012 May 11.

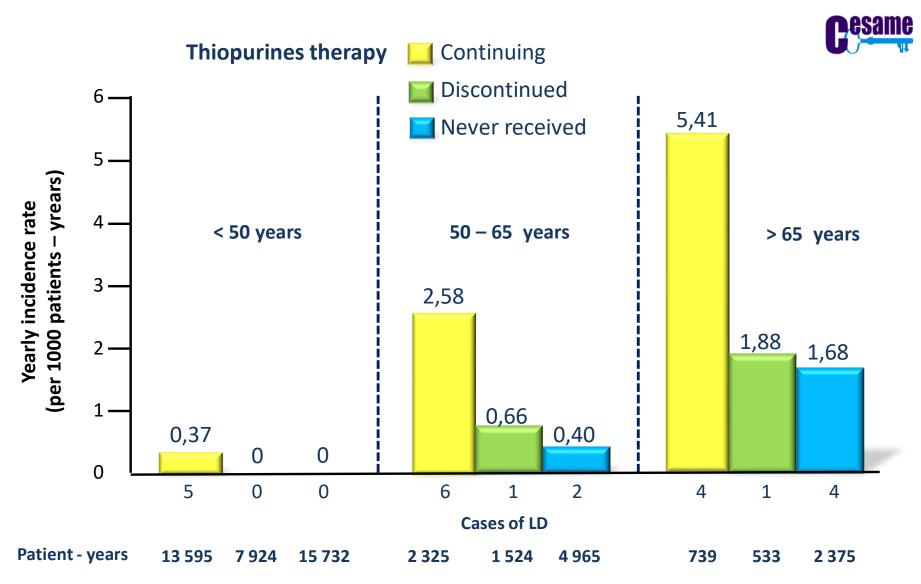
Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease.

Long MD1, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD.



Augmentation du risque de mélanome, avec un OR de 1,9 (IC 95 % : 1,0 - 3,7),

MICI, lymphomes et thiopurines Cohorte CESAME



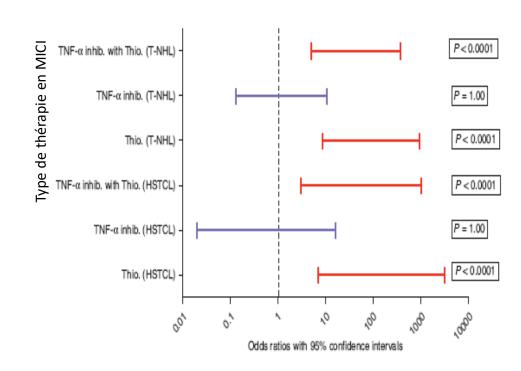
Comparaison du risque de lymphome

	Lymphome
Population générale	2/10.000 patients/année de suivi
Anti-TNF-α	6/10.000 patients/année de suivi
Anti-integrines (vedolizumab, natalizumab)	3/10.000 patients/année de suivi

MICI et risque de lymphome T selon le traitement

- Lymphoproliférations sévères non associées à EBV
- Surtout hommes jeunes < 35 ans
- Association thiopurines/anti-TNF, moins souvent monothérapies par les thiopurines
- Rare (< 10 %) dans les 2 premières années de traitement combiné

Registre FDA 91 cas de lymphome T



Kotlyar D et al. CGH 2011

Vedolizumab Treatment and Malignancy Risk

		Cancer,	Relative Risk			
Study	Disease	PBO	VDZ	(95% CI)		
Vedolizumab						
GEMINI 1 ¹	UC	3/275 (1)*	1/620 (<1) [†]	0.09 (0.01– 0.89)		
GEMINI 2 ²	CD	1/301 (<1)‡	4/814 (<1)§	1.39 (0.16– 12.44)		
GEMINI 3 ³	CD	0/207 (0)	1/209 (<1)	_		
GEMINI LTS ⁴	UC and CD	—	<1	_		
Gut-specific (α4β7 or αΕβ7 integrins) anti-integrin antibodies						
Meta-analysis ⁵	UC and CD	2/664 (<1)	3/1146 (<1)	0.78 (0.15– 4.02)		

[•] A meta-analysis of randomized controlled UC and CD trials detected no increased risk of malignancy with gut-specific anti-integrin antibodies⁵

Long-term follow-up is needed to better define malignancy risk

^{*}Colon cancer, transitional cell carcinoma; †Colon cancer; ‡Borderline ovarian carcinoma; §Basal-cell skin carcinoma, breast cancer, carcinoid tumor in appendix, squamous-cell carcinoma of skin; ||Ependymoma.

^{1.} Feagan BG et al. N Engl J Med. 2013;369:699-710 (suppl info); 2. Sandborn WJ et al. N Engl J Med. 2013;369:711-21 (suppl info); 3. ClinicalTrials.Gov NCT01224171;

^{4.} Colombel J-F et al. United European Gastroenterol J. 2013;1(Suppl 1):A106. Abstract OP359; 5. Luthra P et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1227-36.

A retenir pour la pratique :

- > Le dépistage des cancers cutanées est essentiel
- Le risque de lymphome associé aux MICI est **3 fois** plus élevé chez les patients sous thiopurines (AZA et 6-MP)
- > Deux risques spécifiques à connaître chez les jeunes hommes (<30 ans)
 - Co-traitement AZA+anti TNF : lymphomes T hépato-spléniques (mortels le plus souvent) 1/5000
 - Séronégativité initiale EBV : lymphoproliférations post-MNI (mortelles le plus souvent)
- La combinaison d'un immunosuppresseur et d'un anti-TNF n'est pas associée à plus de cancers qu'en cas de monothérapie.

Réactions paradoxales

Cutanées
Articulaires
Digestives
Réactions d'hypersensibilités

Psoariasis induit sous anti-TNF α chez les patients porteurs de MICI

- Lésions de types psoriasiformes de topographie typique :
 - Cuir chevelu, paumes et plantes, face d'extension des membres, ombilic, ongles, muqueuse génitale chez l'homme
- Lésions observées quelques que soit l'anti-TNF
 - Forte association avec le sexe féminin (83%)
 - Fréquence élevée d'ATCD personnels ou familiaux de dermatose
 - Absence de corrélation avec l'activité de la maladie (quiescente dans 75% des cas)
 - Peu ou absence d'efficacité du switch
 - Nécessité d'interrompre le traitement anti-TNF α dans 40% des cas de psoriasis
 - Le stélara dans les formes sévère et une alternative







Rahier JF et al Clin Gastroenterology and Hepatology, 2010

« Lupus like » syndrome induit ou TAILS: TNF alpha antagonist-induced lupus like syndrome

- Rare: 0,5 à 1%, Registre Espagnol: BIOGEAS
- Infliximab++ ethanercept , plus rare avec Adalimumab
- Plus fréquent chez les patients porteur d'un Crohn et PR
- Sex ratio: 4 hommes / 1 femme
- Le temps d'apparition après initiation du traitement : de 10 jours à 54 mois, médiane 14 mois
- Age médian 37 ans (26 à 62 ans)
- Les critères diagnostiques pour un lupus induit :
 - Relation dans le temps entre l'exposition aux Anti-TNF et l'apparition des manifestations cliniques
 - L'absence d'ATCD de Lupus
 - La disparition des symptômes à l'arrêt des Anti-TNF
- Présentations cliniques
 - 45% des patients avec un « lupus cutané limité »: Symptômes cutanés uniquement et Anticorps limités : ANA ou anti-DNA
 - 55 % avec un lupus « complet » :
 - Manifestations cutanées : 72%,
 - Non cutanées : Arthrites 93%, Myosite, Peu ou rarement d'atteinte rénale ou cérébrale : 7%

Ramos-Casals, Best Pract Res Cllin Rheumatol 2008, Subramanian et al, IBD 2011

Concept de cycles de traitement ou pauses thérapeutiques

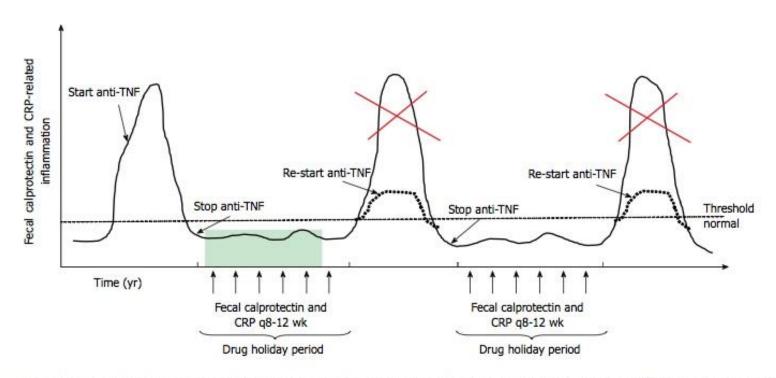


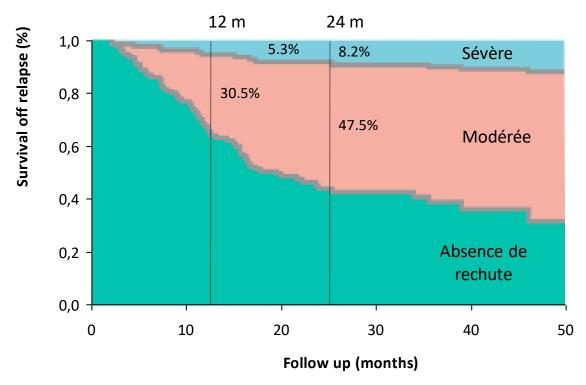
Figure 1 New concept of intermittent anti-tumor necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. Stopping anti-TNF α agents after achieving a deep remission may result in prolonged clinical remission. Close monitoring of these patients with fecal calprotectin and CRP measurements (arrows) will allow early reinitiation of anti-TNF α 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.

Essais prospectifs en cours (SPARE, CURE)

Risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF : registre britannique

n=160 MICI (141 MC) en rémission après \geq 1 an d'anti-TNF (130 IFX, 30 ADA)

Incidence et sévérité de la rechute



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

- Sexe masculin
- Tabagisme actif
- Maladie périnéal et iléale
- Corticothérapie prolongée (6-12 mois avant la rémission)
- Echec antérieur des thiopurines
- Durée longue entre le diagnostic et la première année d'initiation de la biothérapie
- Intensification des doses d'anti-TNF la première année

- Hb <14,5 g/dl
- GB > 6000/mm3
- CRP >5
- TR IFX >2 μg/L
- Calprotectine fécale > 300 μg/g
- CDEIS >0
- Faible taux de Bactéroïdes et F. prausnitzii

Conclusions

- Le risque infectieux ++ : prévention par vaccination
- Le risque néoplasique cutané : dépistage +
- · Les réactions paradoxales : les reconnaître et les gérer
- Avant d'envisager une désescalade, nécessité de prendre en compte
 - La maladie : sévérité initiale et conséquence d'une éventuelle rechute
 - Le retraitement : efficacité et tolérance
 - Importance des dosages pharmacocinétiques

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

Algorithme simple de désecalade en pratique

