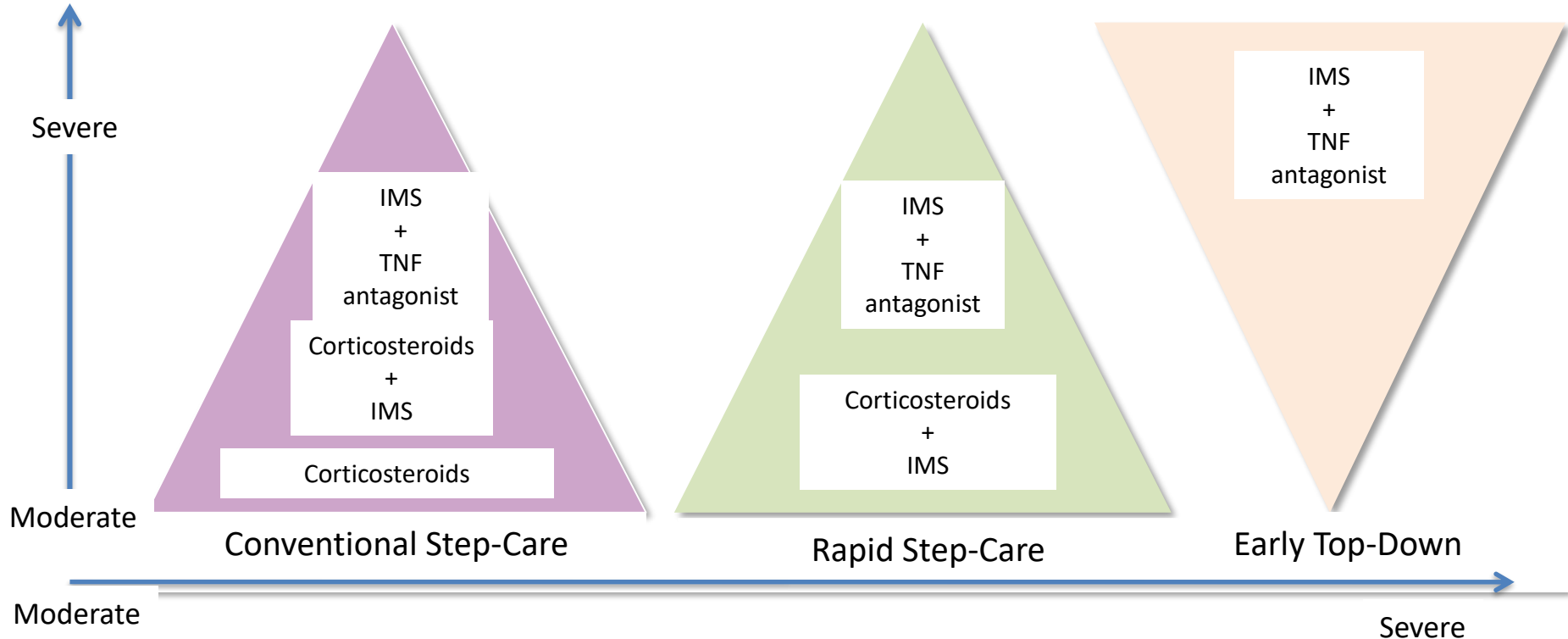




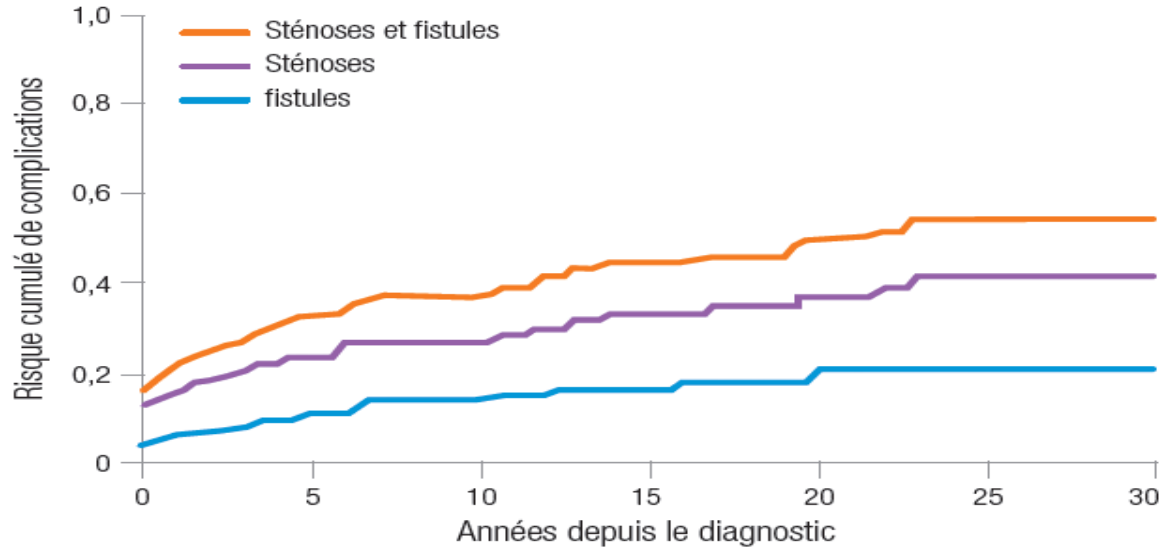
Quand débiter rapidement un traitement anti-TNF dans la maladie de Crohn ?

Dr Patrick Faure (Toulouse),
Clinique Pasteur

Stratégies thérapeutiques dans la MC : step up, top down ?



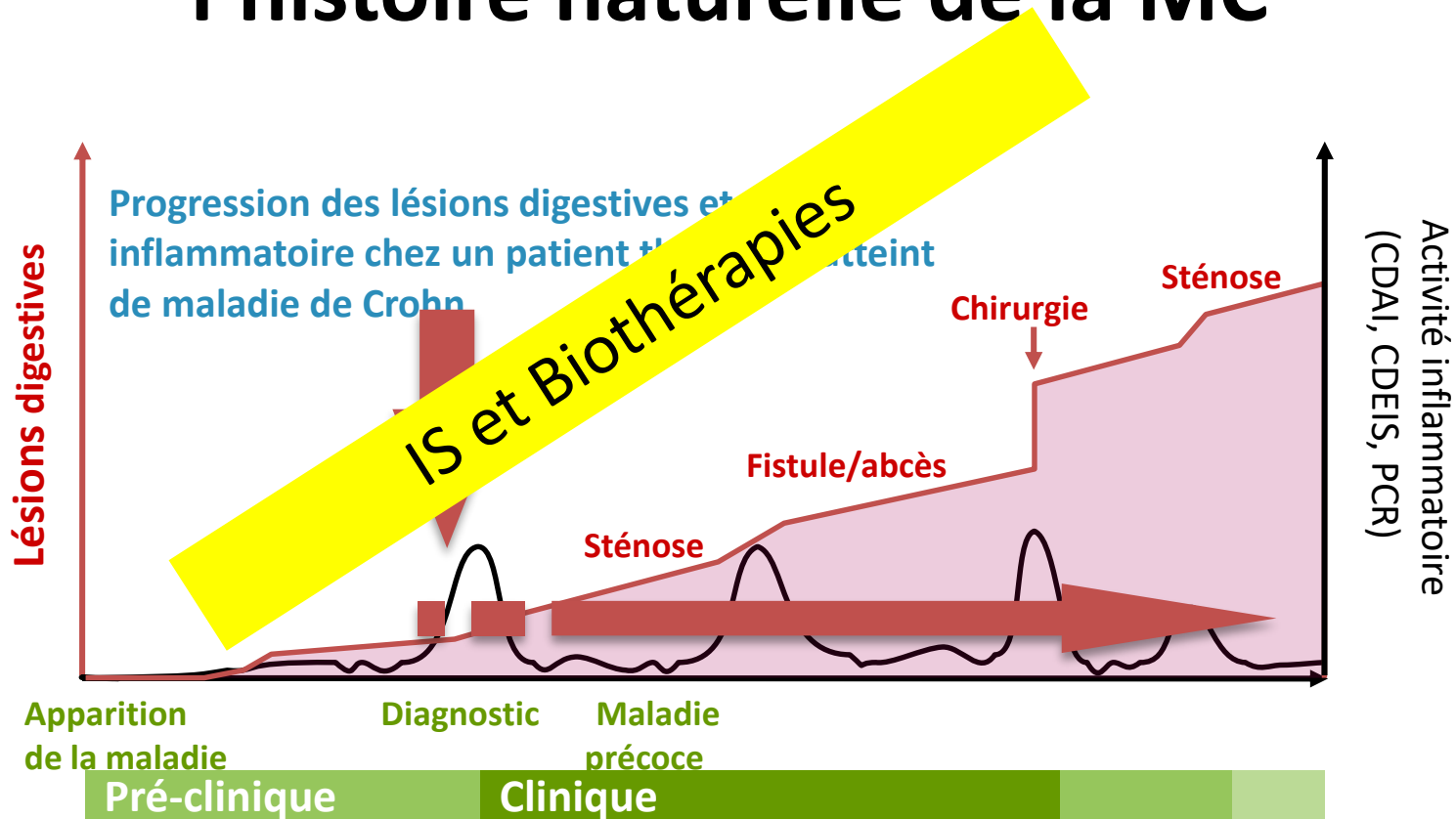
La maladie de Crohn se complique !



Forme purement inflammatoire au diagnostic chez 80 % des patients
> 50% développent des complications à 10 ans

Evaluation sur le phénotype initial et le risque cumulé de développer des complications
(estimation selon Kaplan-Meier)

l'histoire naturelle de la MC

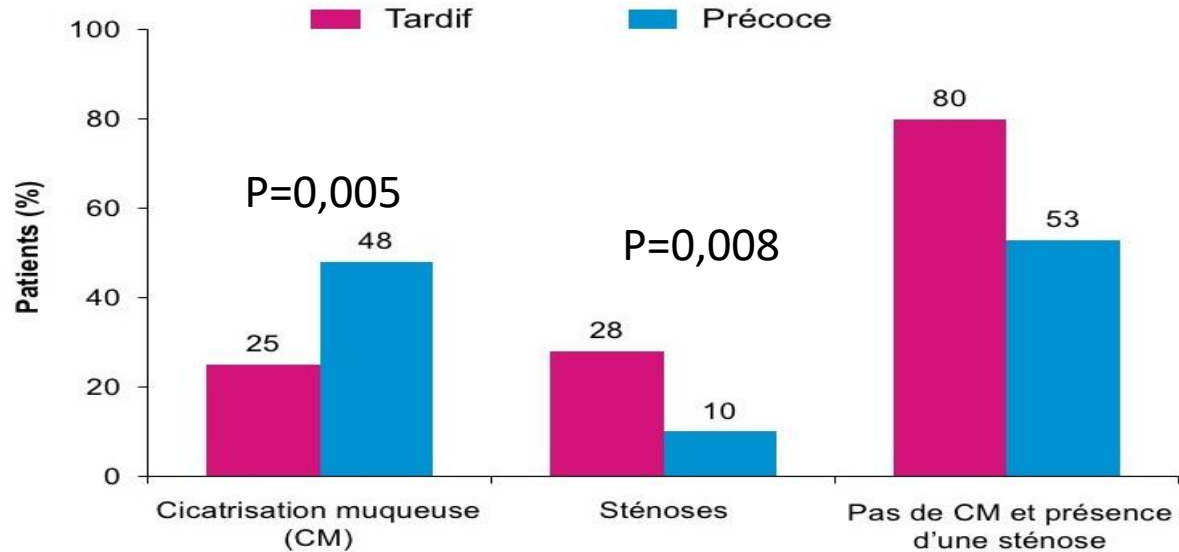


L'utilisation précoce des anti TNF limite la destruction intestinale

étude rétrospective de cohorte : impact d'une prescription précoce (dans les 24 mois) d'un anti-TNF chez les patients atteints d'une maladie de Crohn précoce.

242 patients

Pas de différence en terme de rémission clinique



un traitement précoce par anti-TNF pourrait permettre de modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn et diminuer le recours à la chirurgie.

D'après Seitz T et al., abstr. OP273 UEGW 2018

Qui traiter précocement par anti-TNF ?

Définir l'activité de la maladie
Identifier les patients à risque

Surveillance -
objectifs

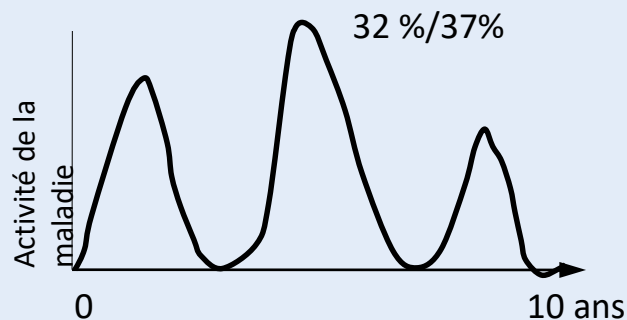
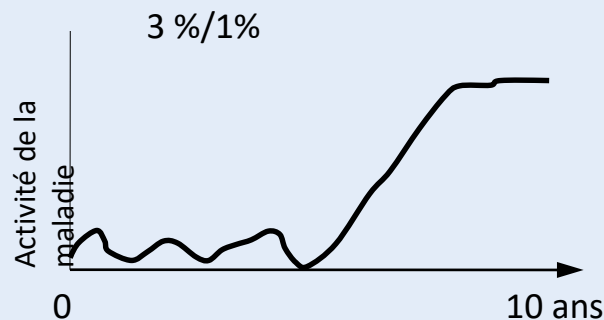
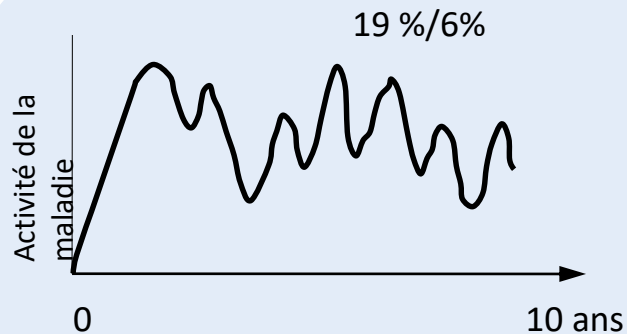
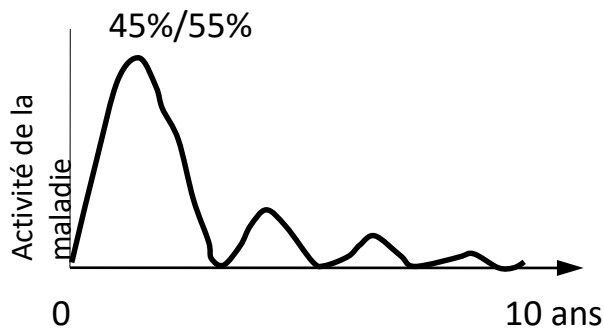
Définir sa stratégie
thérapeutique
STEP up / Top Down

PRÉVENTION
COMPLICATION ET
CHIRURGIE

Adaptation
thérapeutique précoce

Identifier les patients à risques

- Evolution de la MC/RCH sur 10 ans : cohorte IBSEN



Facteurs de mauvais pronostiques en pratique

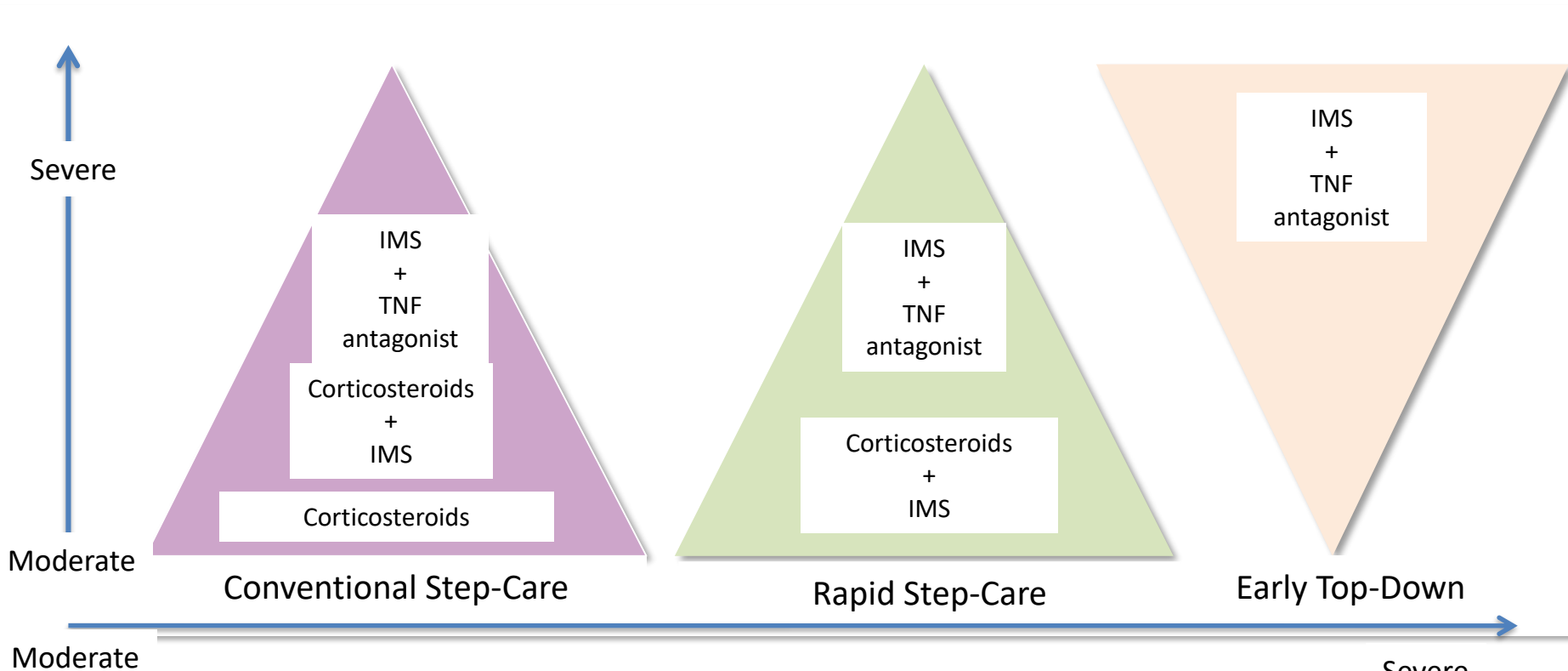
Cas simples justifiant une attitude d'emblée « agressive »

- Formes étendues du grêle +/- TD haut
- Atteinte périnéale au diagnostic, fistules, sténoses
- Atteinte rectale
- Atteinte pancolique
- Forme de révélation pédiatrique
- Corticorésistance
- Corticodépendance ?
- Formes sévères

Situations plus complexes avec risque de sous- ou de sur-traitement

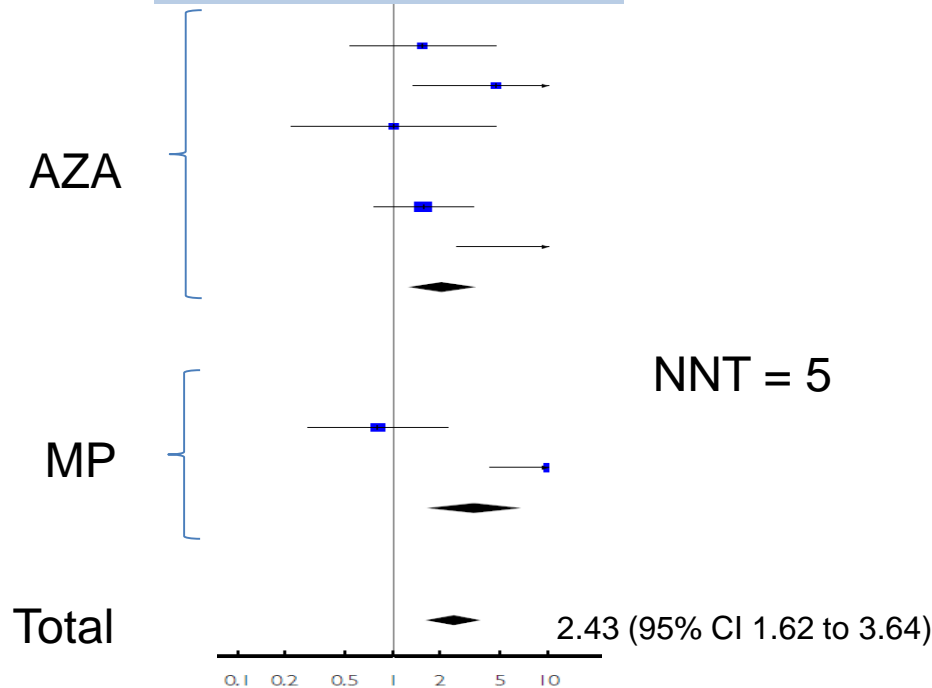
- Toutes les autres !!!!
- Nécessité de suivre les malades de façon rapprochée (T2T)

Stratégies step Up rapide ou Top Down ?



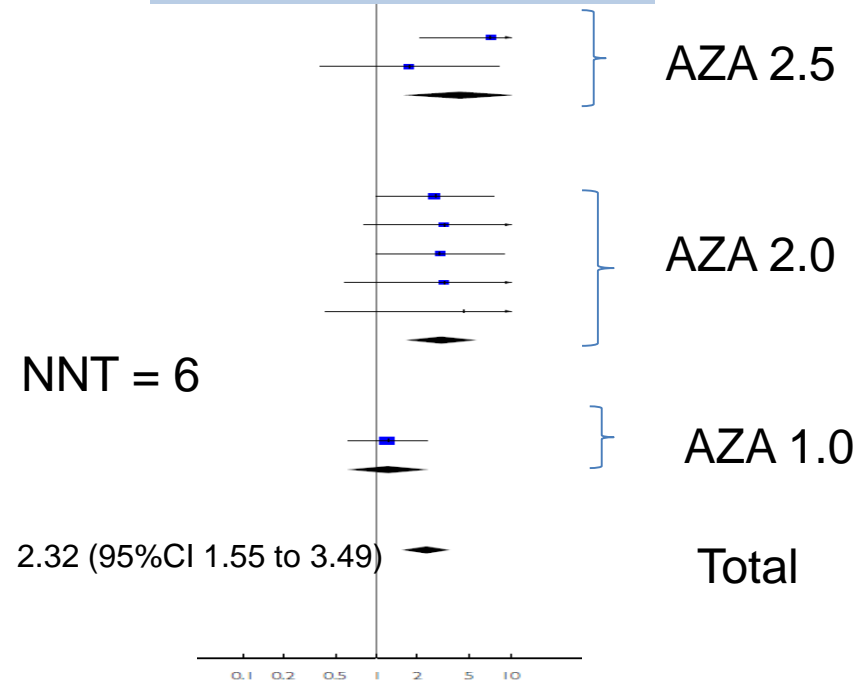
Les purines induisent et maintiennent la rémission dans la Maladie de Crohn.

Induction rémission



NNT = 5

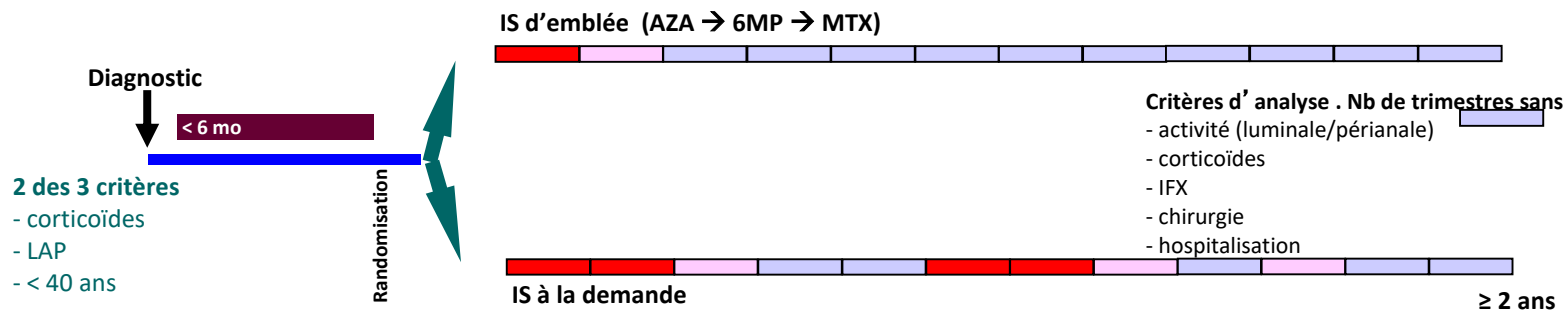
Entretien la rémission



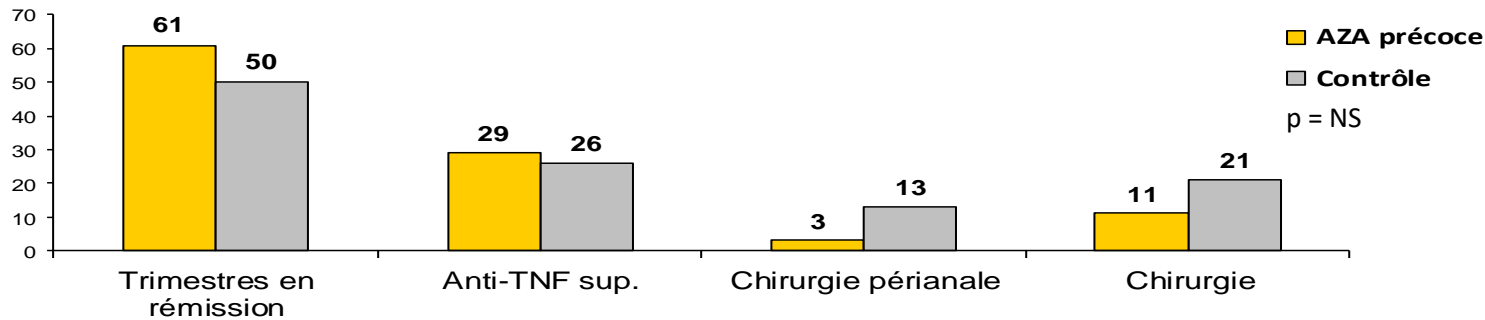
NNT = 6

Azathioprine précoce dans la MC de l'adulte

- **Étude** : étude **RAPID** multicentrique randomisée (147 patients)



- **Résultats**



➔ **Conclusion** : L'intérêt de la prescription précoce des thiopurines dans la MC n'est pas prouvé

Efficacité des thiopurines vs anti-TNF dans l'induction de la rémission dans la maladie de Crohn : résultats d'une méta-analyse

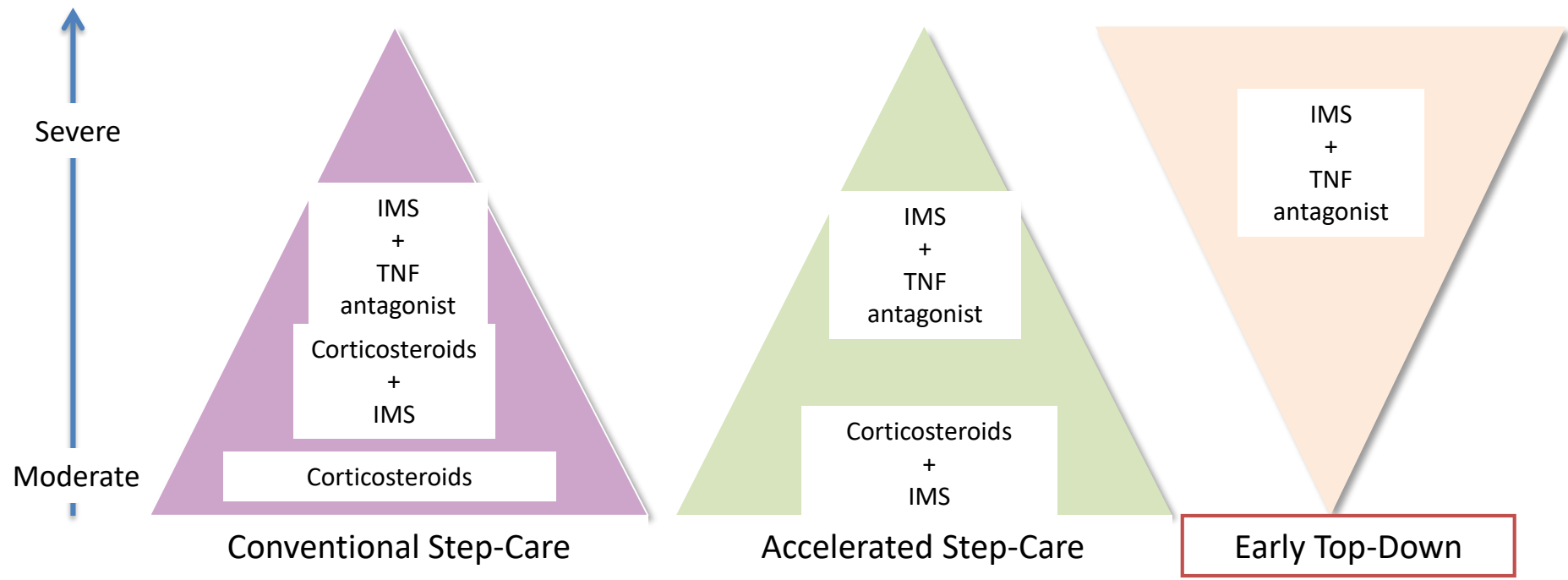
Table 1. Pair-Wise Comparisons for Induction of Remission

Intervention	Comparator, OR (95% CrI), ^a probabilité		
	Placebo	Azathioprine/ 6-mercaptopurine	Methotrexate
Azathioprine/ 6-mercaptopurine	1.2 (0.76–2.1), 81%	–	
Methotrexate	1.5 (0.72–3.2), 88%	1.3 (0.49–2.9), 71%	–
Certolizumab	1.4 (0.95–2.0), 96%	1.1 (0.58–2.0), 63%	0.89 (0.40–2.1), 38%
Infliximab	2.8 (1.4–7.2), >99%	2.3 (1.3–5.0), >99%	1.8 (0.69–6.4), 89%
Adalimumab	2.9 (1.6–5.5), >99%	2.4 (1.0–4.9), 98%	1.9 (0.76–4.8), 92%
Infliximab + azathioprine	4.3 (2.0–9.8), >99%	3.4 (1.9–6.3), >99%	2.7 (1.0–8.5), 98%
Infliximab + methotrexate	2.6 (0.81–11), 94%	2.1 (0.67–7.9), 90%	1.7 (0.43–8.9), 76%
Vedolizumab	2.0 (1.2–3.3), >99%	1.6 (0.78–3.2), 91%	1.3 (0.53–3.2), 71%

Effacité des thiopurines vs anti-TNF dans le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn : résultats d'une méta-analyse

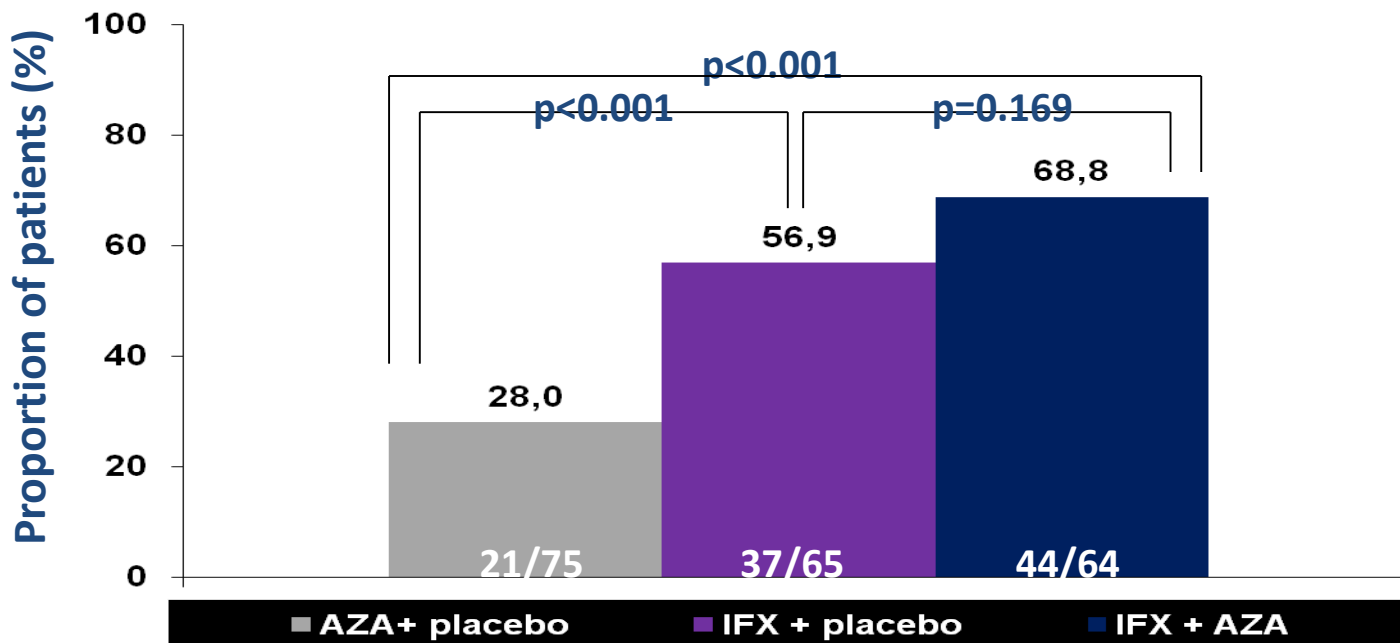
Intervention	Comparator, OR (95% CrI), ^a probability inte		
	Placebo	Azathioprine/6-mercaptopurine	Methotrexate
Azathioprine/ 6-mercaptopurine	1.7 (1.3–2.6), >99%	–	
Methotrexate	2.4 (1.1–4.8), 98%	1.4 (0.58–2.8), 78%	–
Certolizumab	2.0 (1.4–3.0), >99%	1.2 (0.65–1.9), 72%	0.85 (0.39–2.1), 34%
Infliximab	2.8 (1.8–4.5), >99%	1.6 (1.0–2.5), 98%	1.2 (0.51–2.8), 65%
Adalimumab	5.1 (3.3–8.1), >99%	2.9 (1.6–5.1), >99%	2.1 (0.96–5.0), 97%
Infliximab + azathioprine	5.2 (2.8–11), >99%	3.0 (1.7–5.5), >99%	2.2 (0.90–6.1), 96%
Infliximab + methotrexate	2.6 (0.96–6.6), 97%	1.5 (0.57–3.7), 79%	1.1 (0.35–3.6), 54%
Vedolizumab	2.2 (1.3–3.7), >99%	1.3 (0.65–2.3), 76%	0.91 (0.39–2.3), 42%

Stratégies thérapeutiques dans la MC



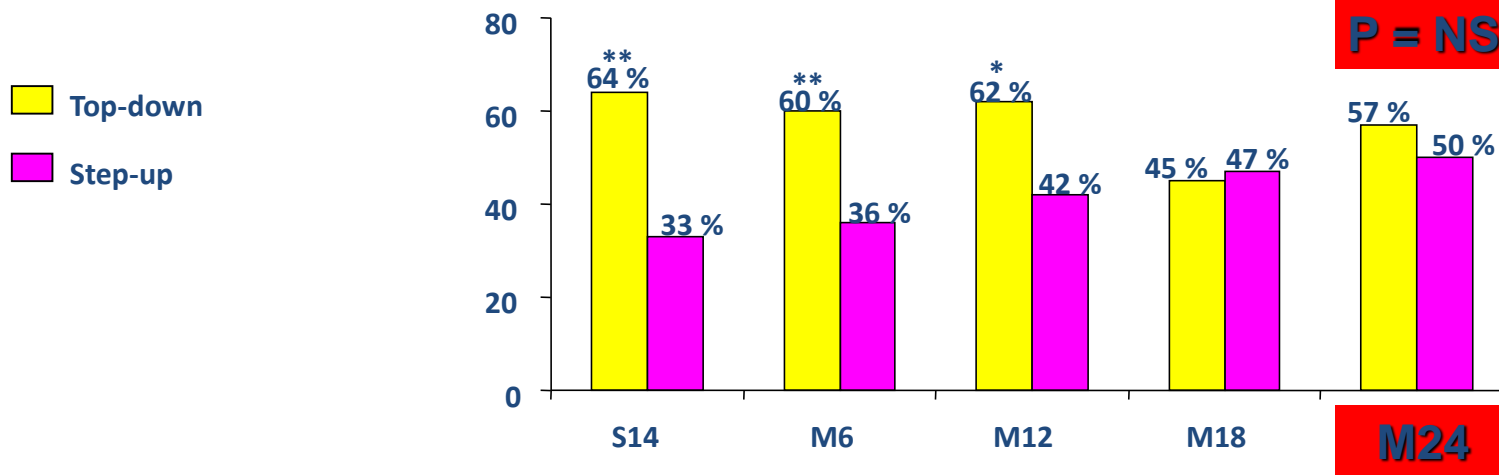
Remission clinique sans corticoïde à la semaine 26

Patients avec CRP ≥ 8 mg/L et Lésions à l'endoscopie d'inclusion (n=204)



Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

Rémission clinique sans corticoïdes et sans chirurgie (%)



- Résultats endoscopiques à 24 mois (n = 49) : cicatrisation complète
 - Top-down : 19/26 (73%)
 - Step-up : 7/23 (30%)

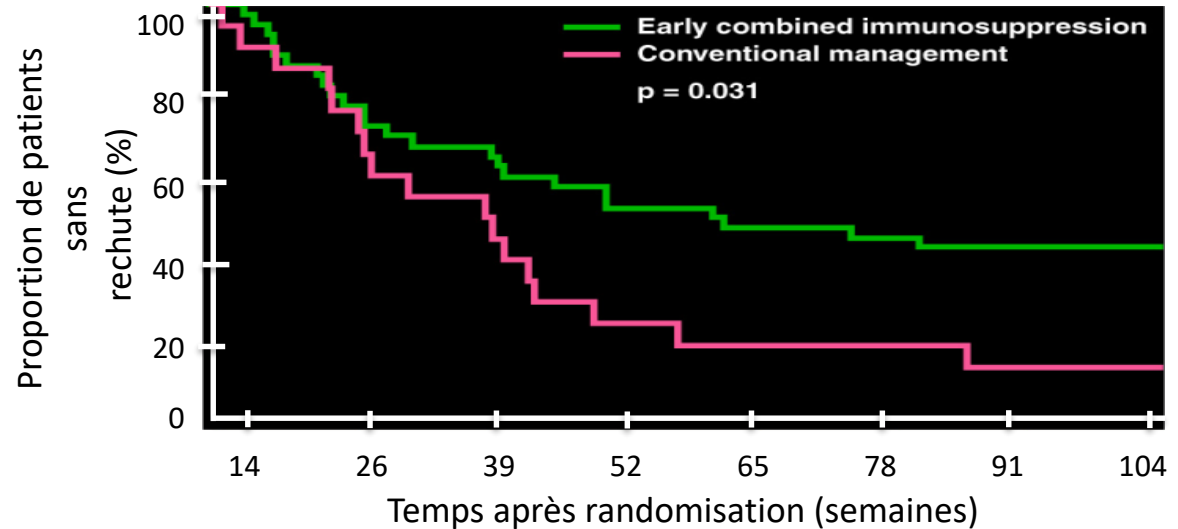
p = 0,003

Étude Step-up versus Top-down dans la MC : bénéfice clinique

Pas de rechute :

- CDAI > 200 et/ou
- Nécessité d'une résection intestinale et /ou
- Besoin de rajouter un traitement en accord avec le bras de l'étude

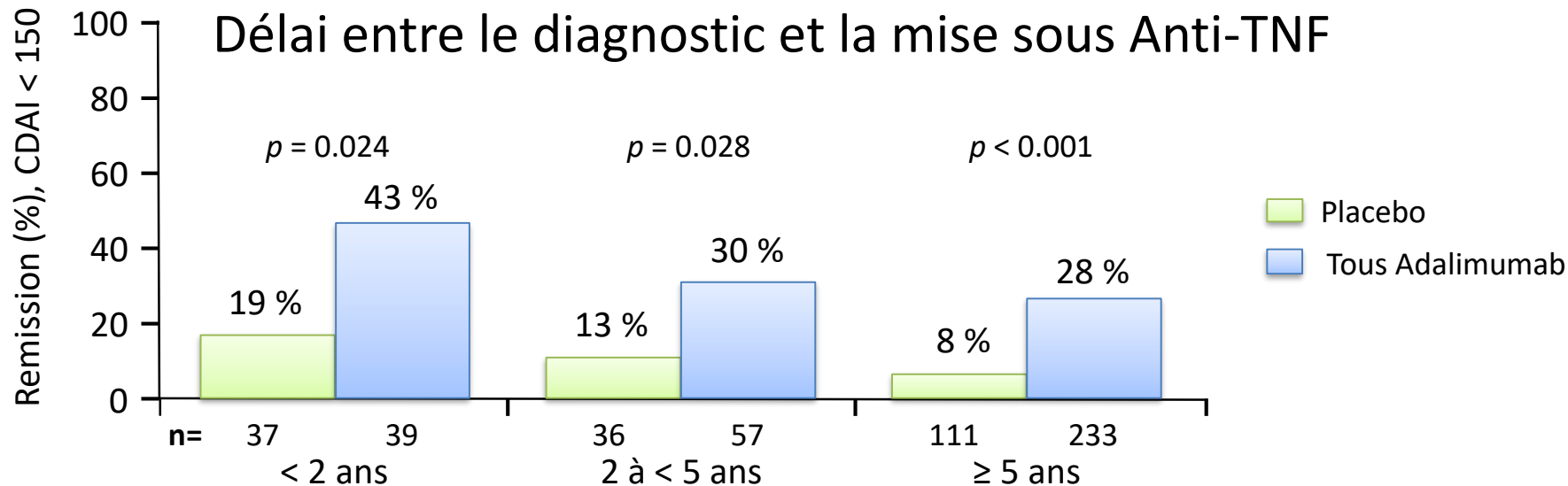
Nombre à risque



Utilisation précoce des Anti-TNF α

Efficacité accrue en cas d'utilisation précoce

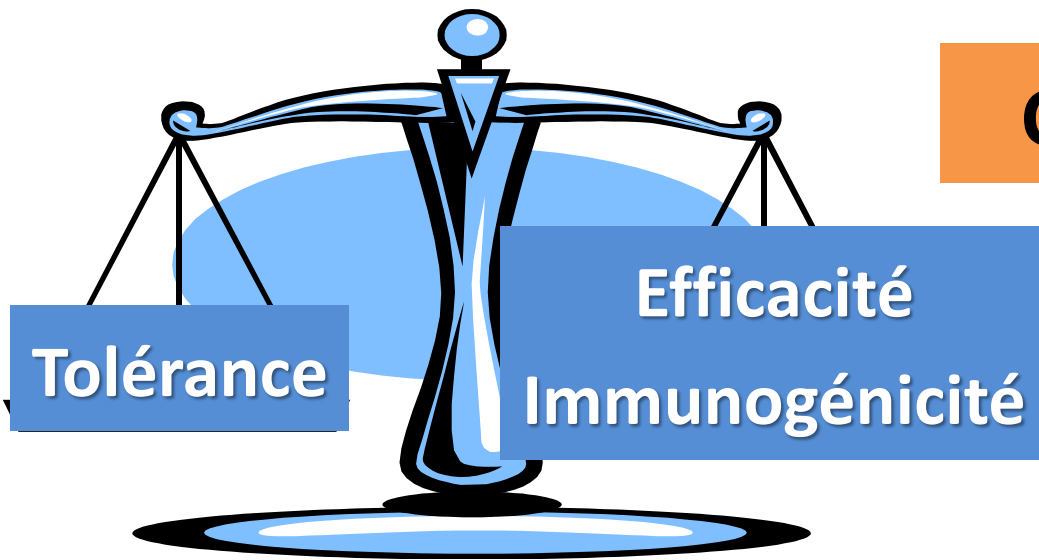
CHARM



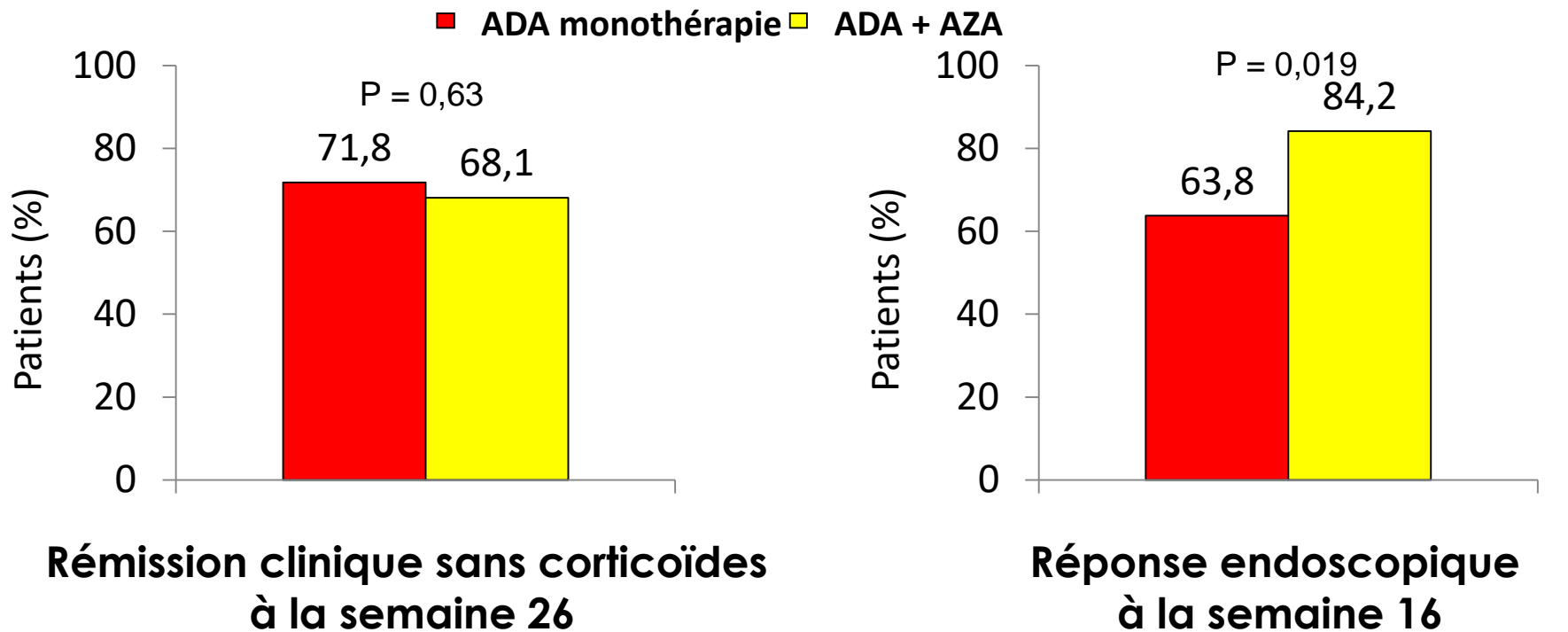
Combo ou monothérapie ?

Mono

Combo



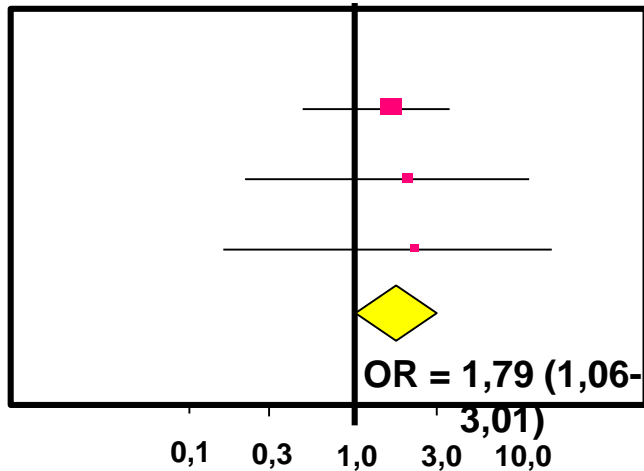
Effacité de la combothérapie ADA + AZA vs. ADA en monothérapie dans la MC (essai DIAMOND)



Bénéfice de la combothérapie chez les malades en échec avec les IS

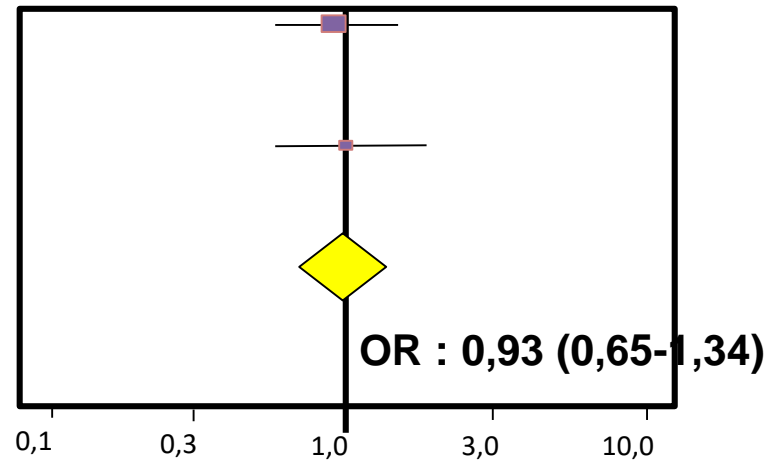
(méta-analyse des RCT)
Rémission sans corticoïdes à 6 mois

Infliximab



Mono Combo

Adalimumab

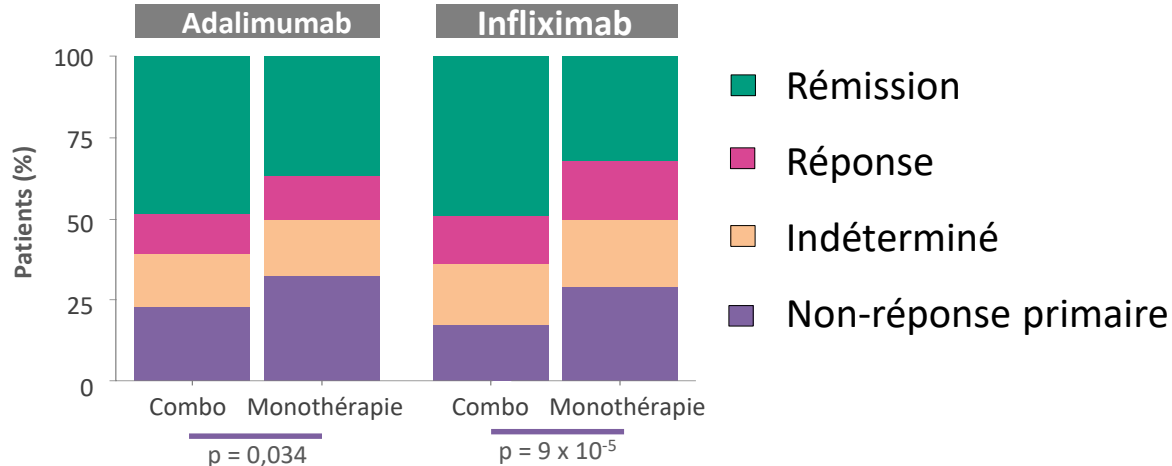


Mono Combo

Efficacité des anti-TNF en mono ou combothérapie : cohorte PANTS

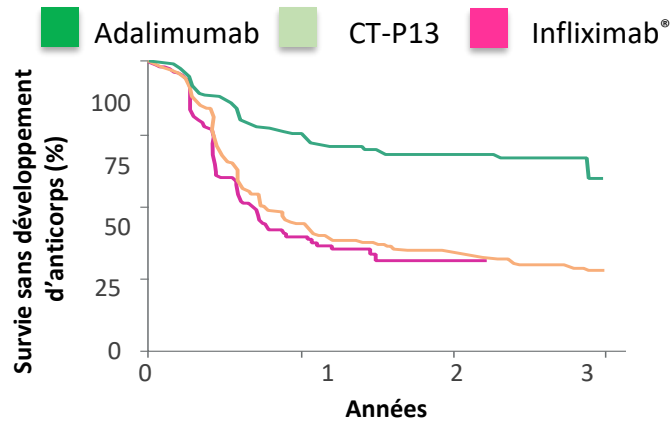
- Cohorte prospective, multicentrique britannique
 - 1 610 MC (diagnostic récent, naïfs d'anti-TNF)
 - Infliximab (IFX) [n = 955], adalimumab (ADA) [n = 655]
- Taux de non-réponse primaire à la semaine 14 : IFX 21 % , ADA 26 %

Efficacité à S14 selon la prise d'IS à l'inclusion



Immunogénicité des anti-TNF : cohorte PANTS

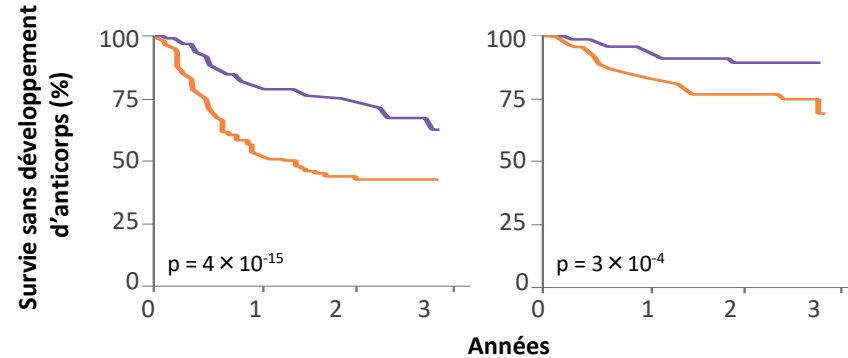
Immunogénicité globale



■ Vs ■ $p = 2 \times 10^{-27}$
■ Vs ■ $p = 0,18$

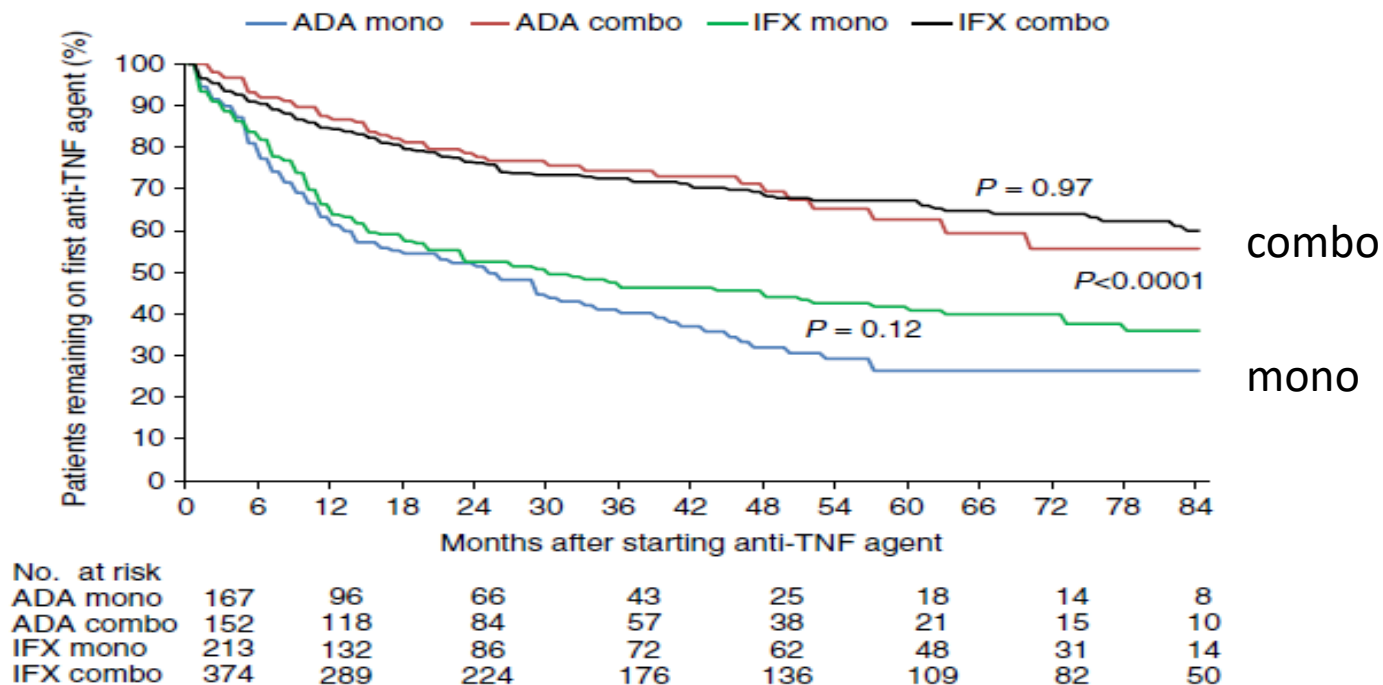
Immunogénicité

selon la prise d'IS à l'inclusion



■ Combothérapie
■ Monothérapie

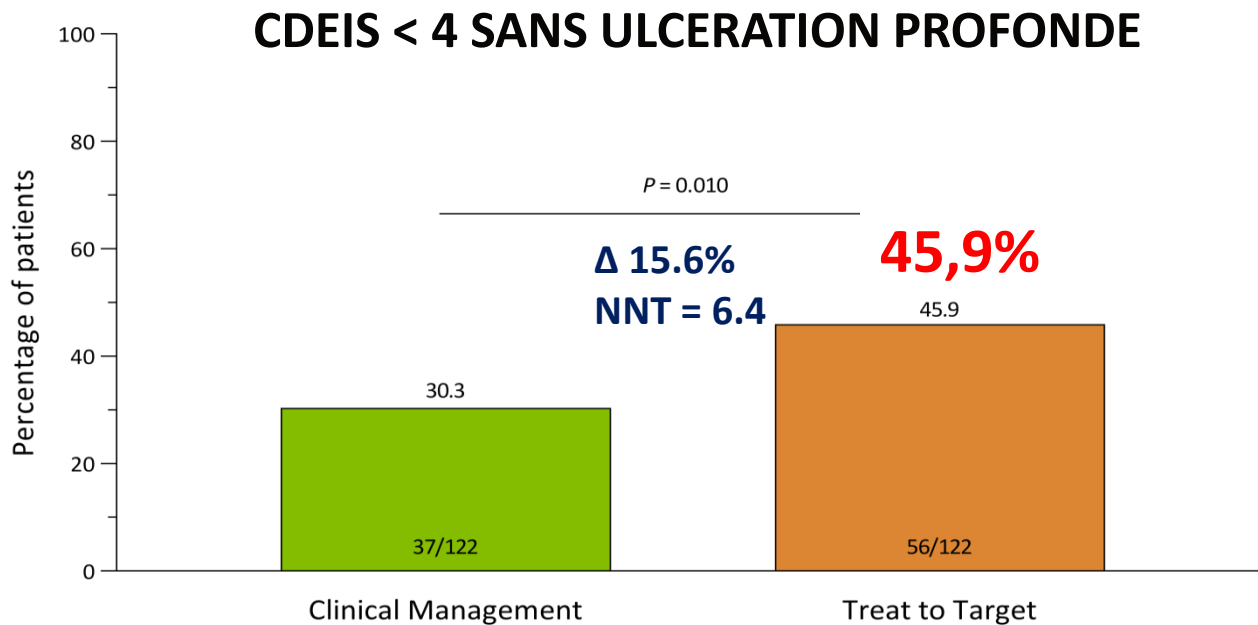
Persistence du traitement anti-TNF en traitement de la MC selon son initiation en mono ou en combothérapie



Les critères à prendre en compte pour le choix de la combothérapie

- **La nature de la maladie :**
 - modérée/sévère ;
 - compliquée : fistule, LAP sténose (créole)
- **La nature de la biothérapie et de l'IS :**
 - Anti-TNF : IFX / ADA
 - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- **La notion d'exposition antérieure**
 - IS conventionnels
 - Autres biothérapies
- **La phase du traitement :**
 - induction / entretien / à long terme
- **Les caractéristiques du malade :**
 - comorbidités, âge, sexe

CALM : critère principal de cicatrisation muqueuse à S48 après randomisation



Durée médiane de la maladie : 0,9 – 1 an

Conclusion

- Identifier les patients à risque de mauvais pronostic et pouvant bénéficier d'un traitement intensif
- Les anti-TNF peuvent être la première ligne thérapeutique chez les patients sévères, compliqués ou avec des facteurs de risque
- Un step up rapide avec un « tight monitoring » est une approche actuellement recommandée.
- Adapter rapidement son traitement à son objectif : « Treat to Target » pour obtenir ou maintenir l'efficacité du traitement.