

## Risques et avantages de la combothérapie



**David Laharie,  
Service de Gastroentérologie,  
CHU de Bordeaux**

FMC-HGE, 24 Mars 2018

# JFHOD 2018

PARIS

Thématique  
**LA DOULEUR**

Invitée :  
LA ROUMANIE

22/25 MARS



## Liens d'intérêt

Conseils, interventions ou transports avec Abbvie, Biogaran, Biogen, Ferring, HAC-pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Prometheus, Roche, Takeda, Theradiag, Tillots.

## Objectifs pédagogiques

Connaitre les indications de la combothérapie avec l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab, le védolizumab, l'ustékinumab

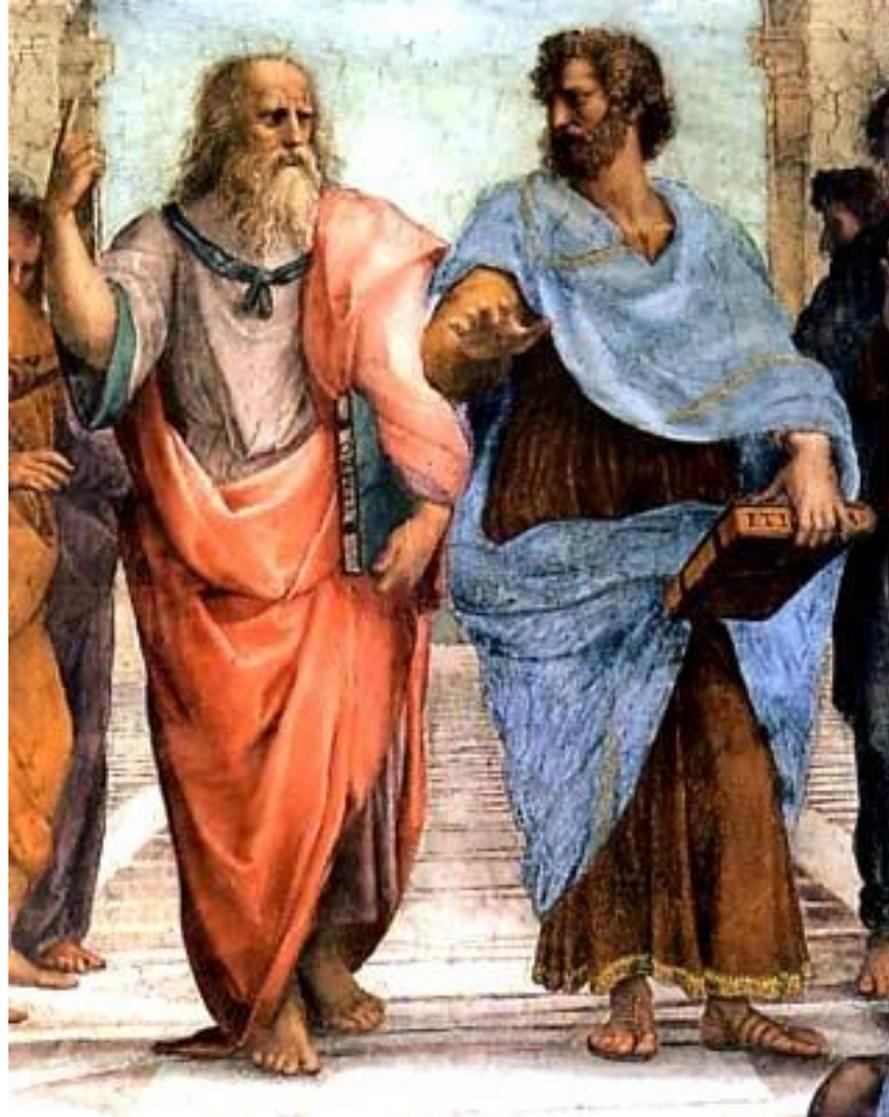
Connaitre les indications de la combothérapie dans la maladie de Crohn luminale et/ou fistulisante, et la RCH

Connaitre les risques à court et à long terme de la combothérapie

Connaitre la durée d'une combothérapie

Quand et comment l'arrêter ?

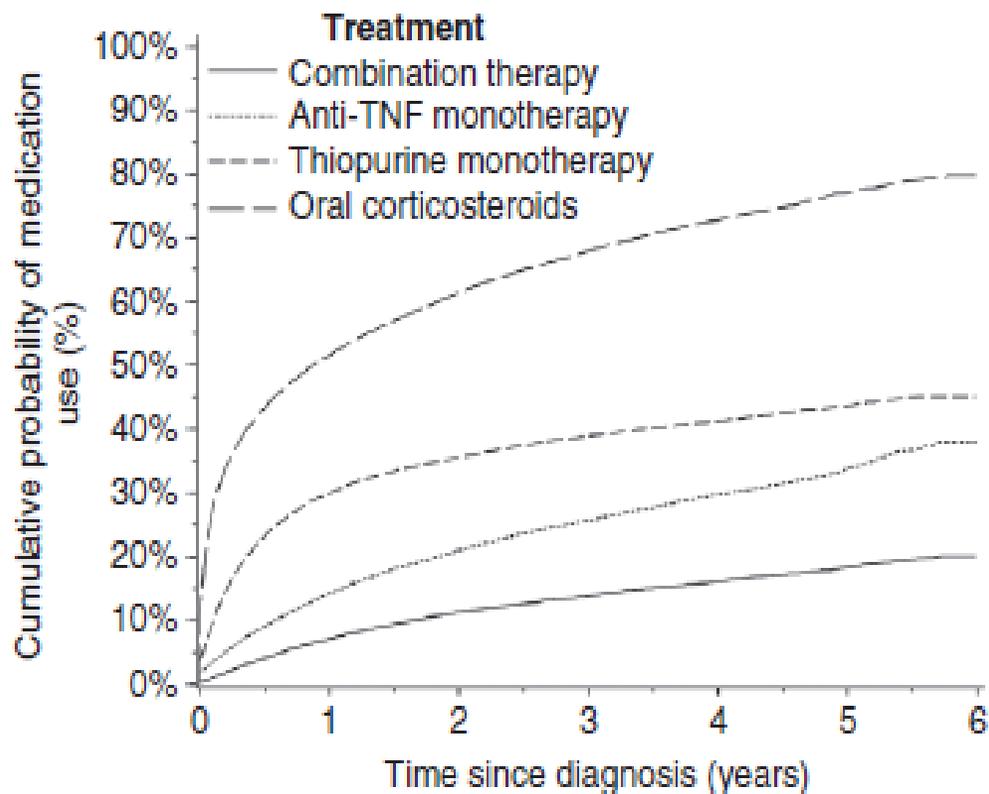
## **Mono / combo : le débat sans fin**



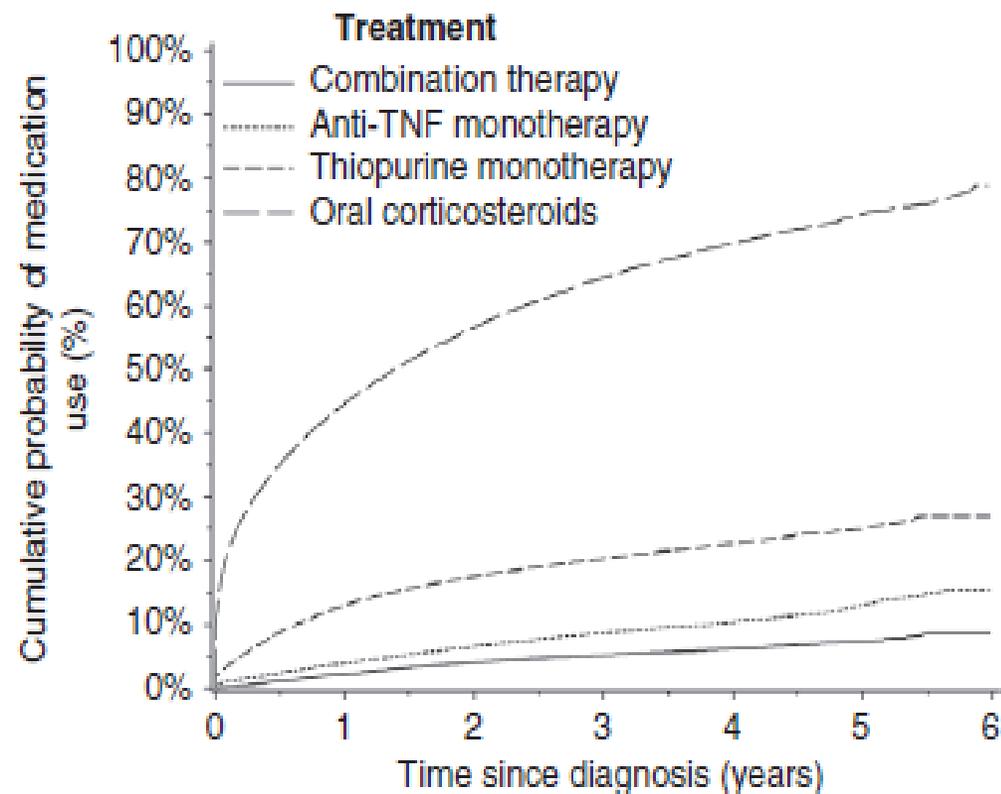
# Probabilité de recevoir un immunomodulateur dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI

Données de la CPAM (n = 69 725 MICI incidentes entre 2009 et 2013)

## Maladie de Crohn



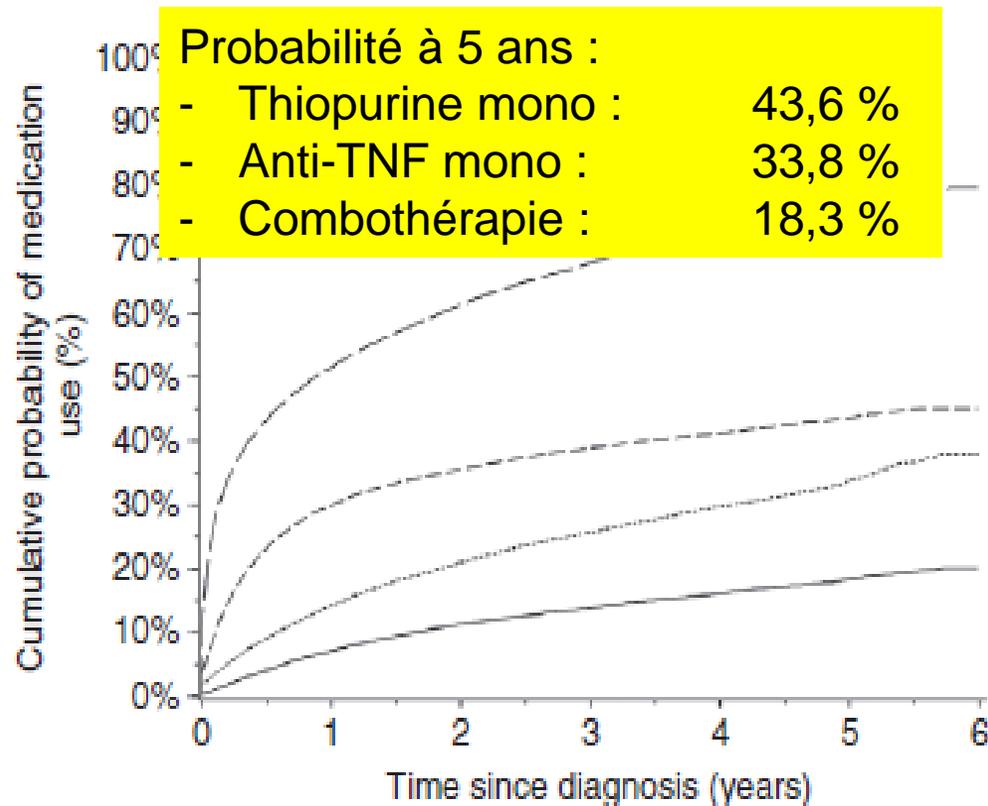
## Rectocolite hémorragique



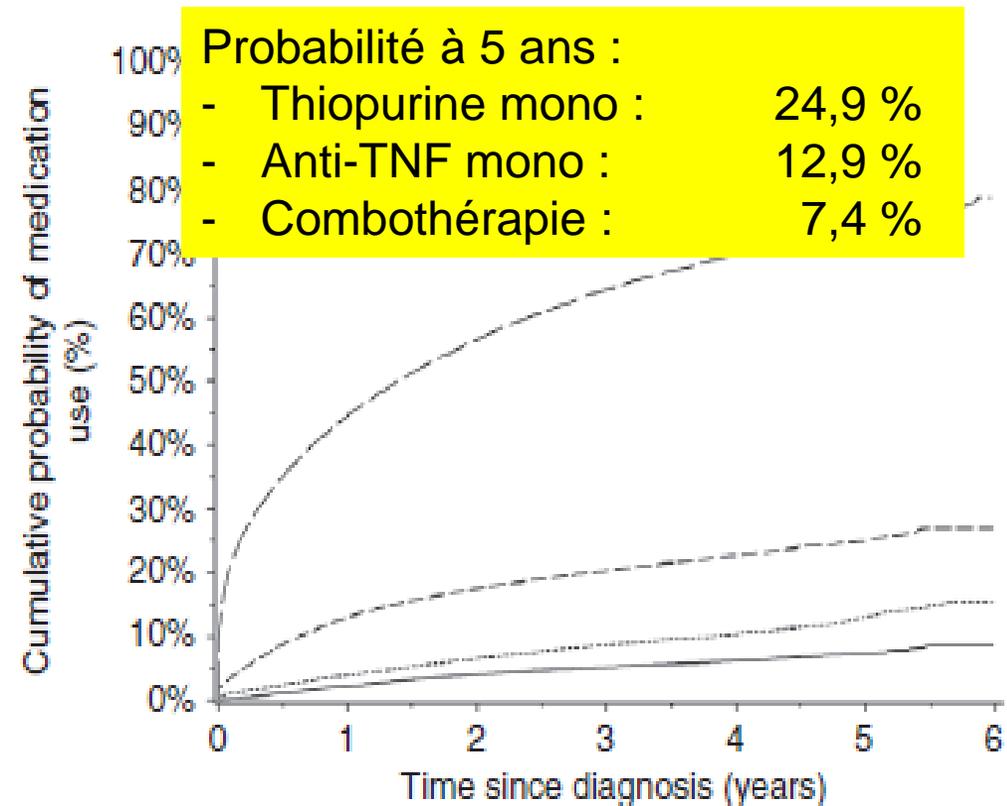
# Probabilité de recevoir un immunomodulateur dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI

Données de la CPAM (n = 69 725 MICI incidentes entre 2009 et 2013)

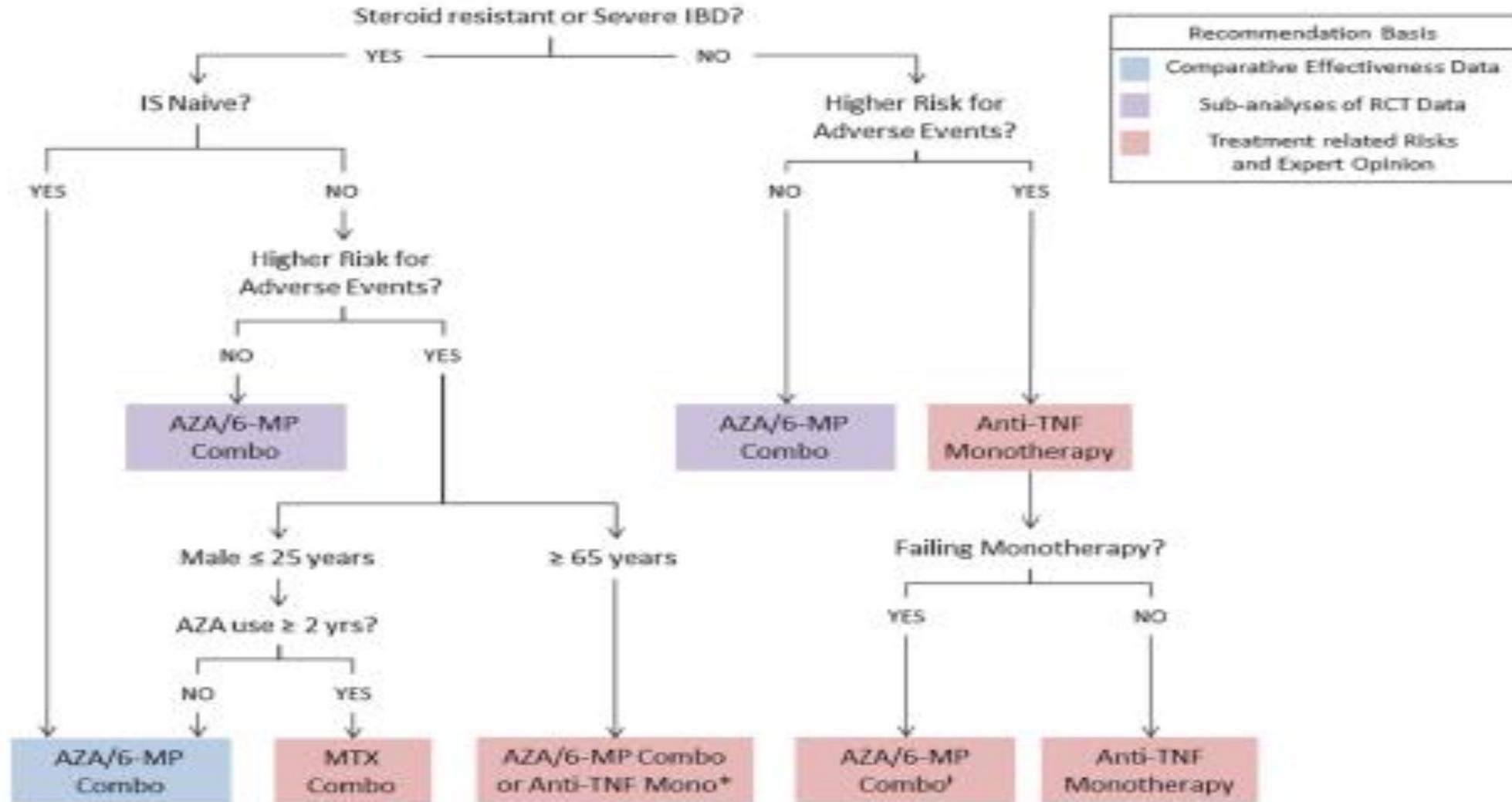
## Maladie de Crohn



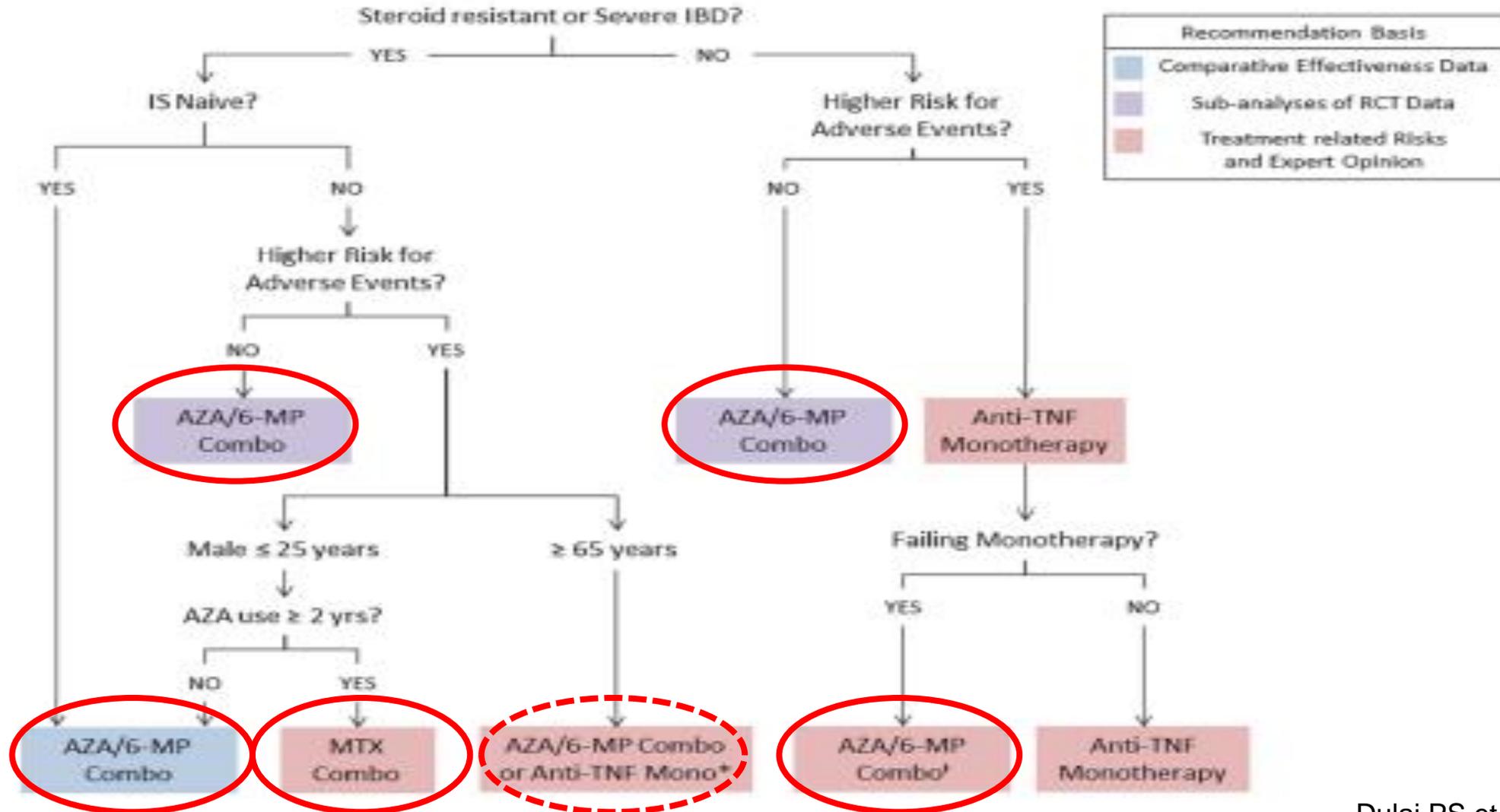
## Rectocolite hémorragique



# Mono / combo : synthèse de la littérature

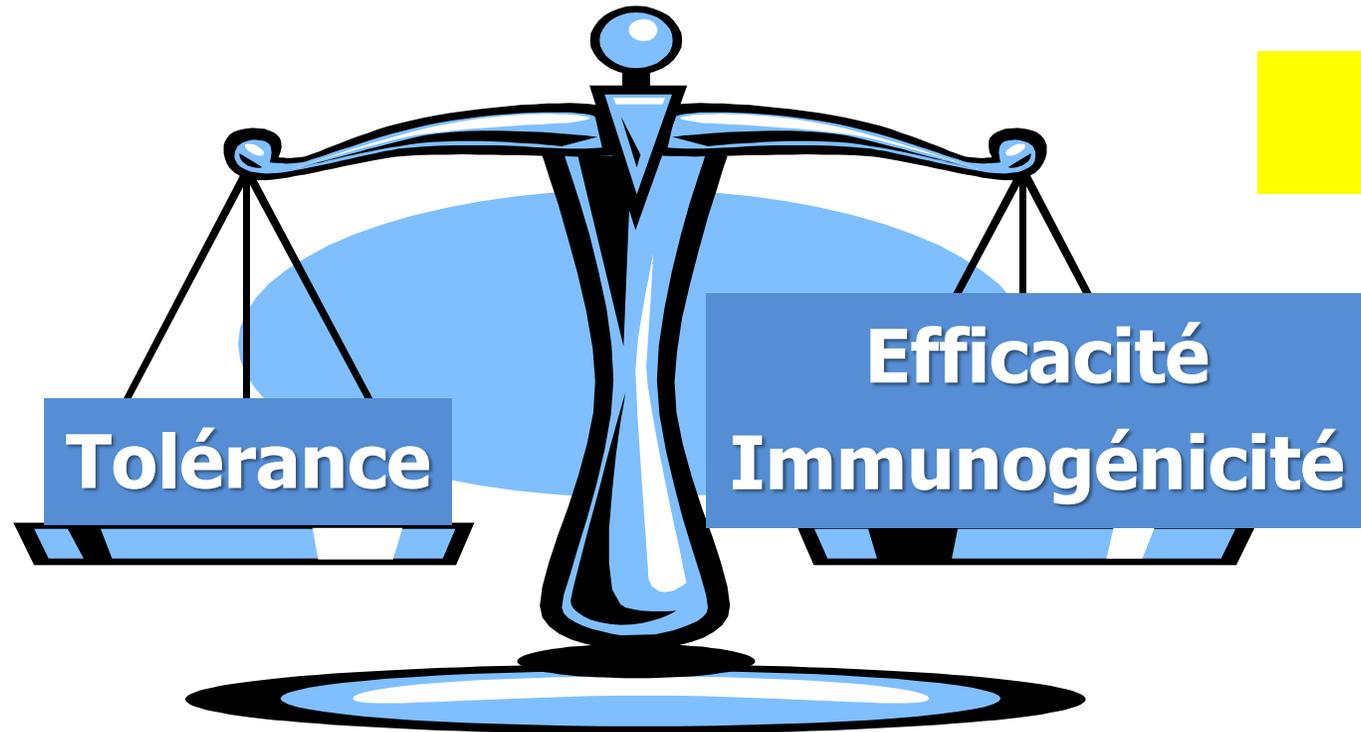


# Mono / combo : synthèse de la littérature



# Les arguments classiques

**Mono**



**Combo**

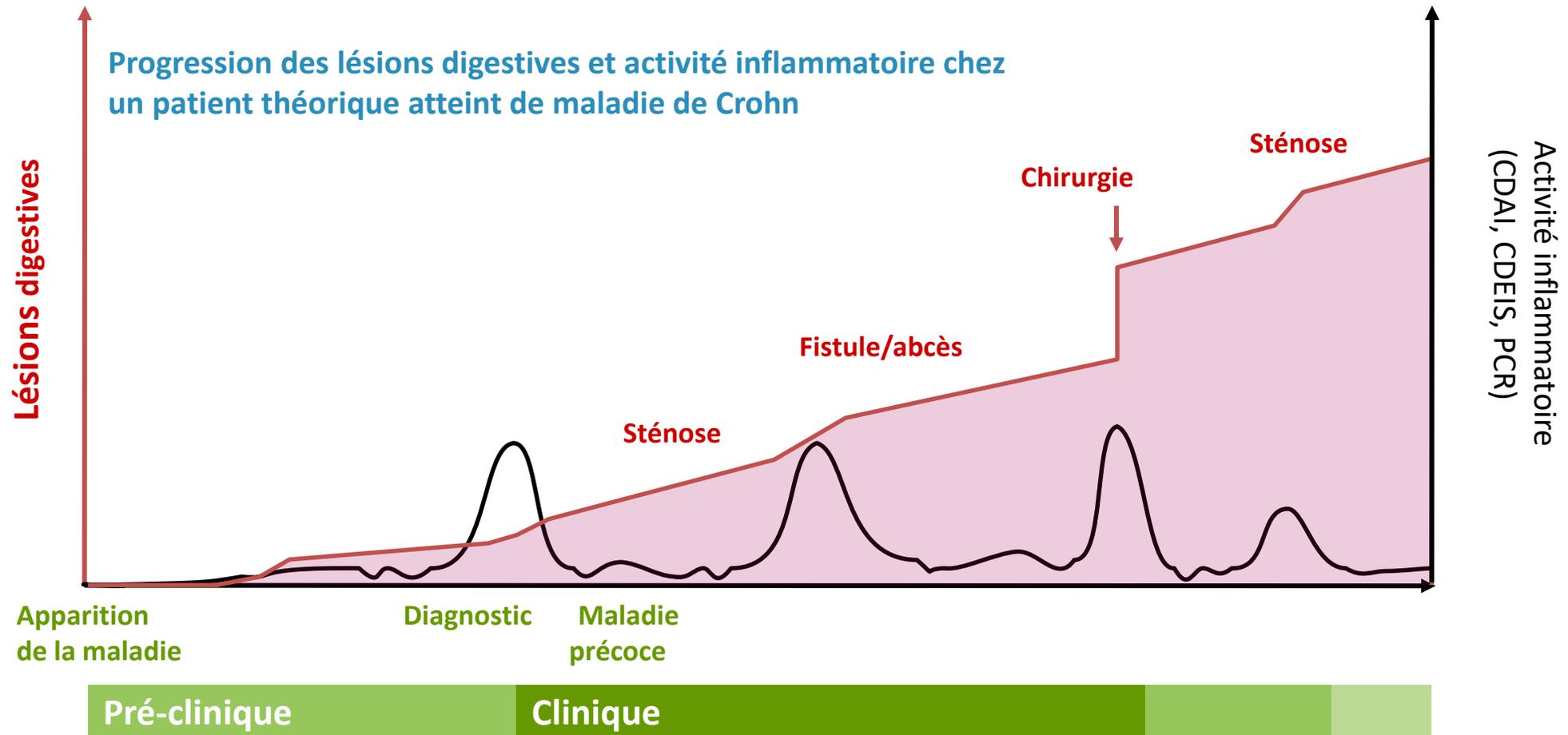
# Les limites d'une vision trop binaire : de très nombreux critères à prendre en compte

- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Notion d'exposition antérieure
  - IS conventionnels
  - Autres biothérapies
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

# Les limites d'une vision trop binaire : de très nombreux critères à prendre en compte

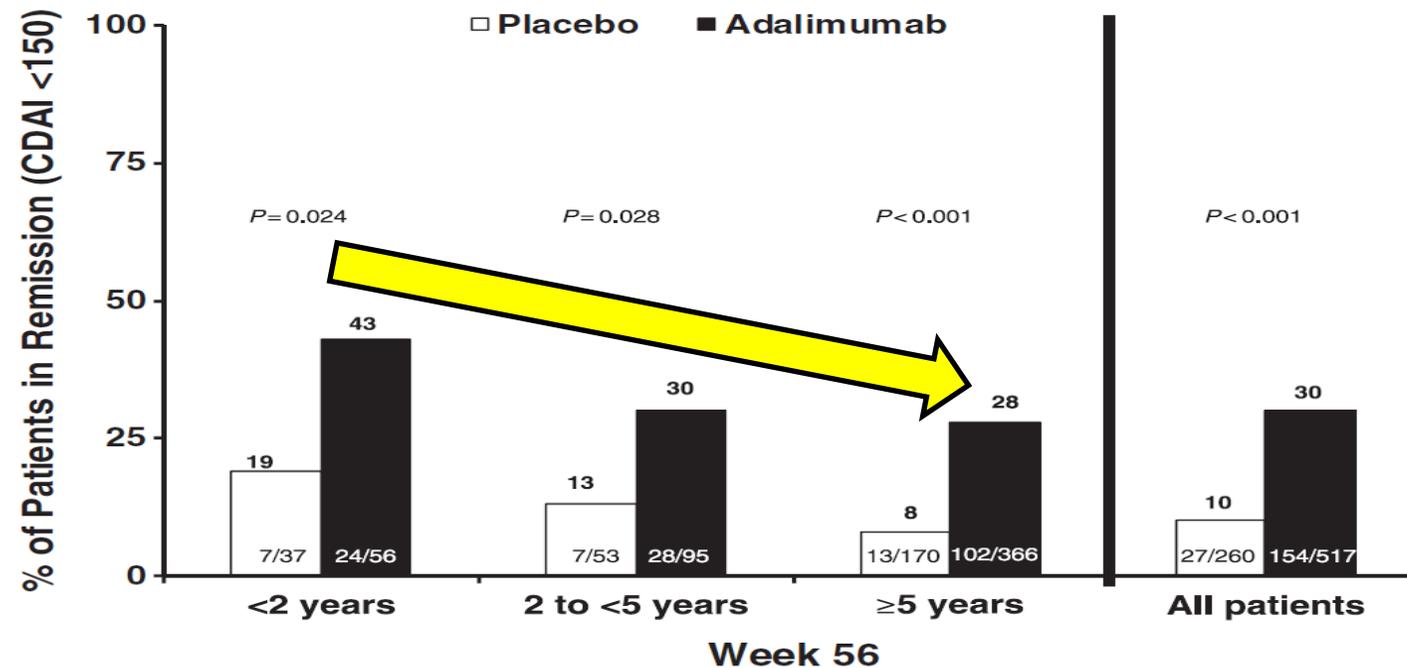
- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH (AMM)
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

# Pourquoi une intervention précoce dans la MC ?

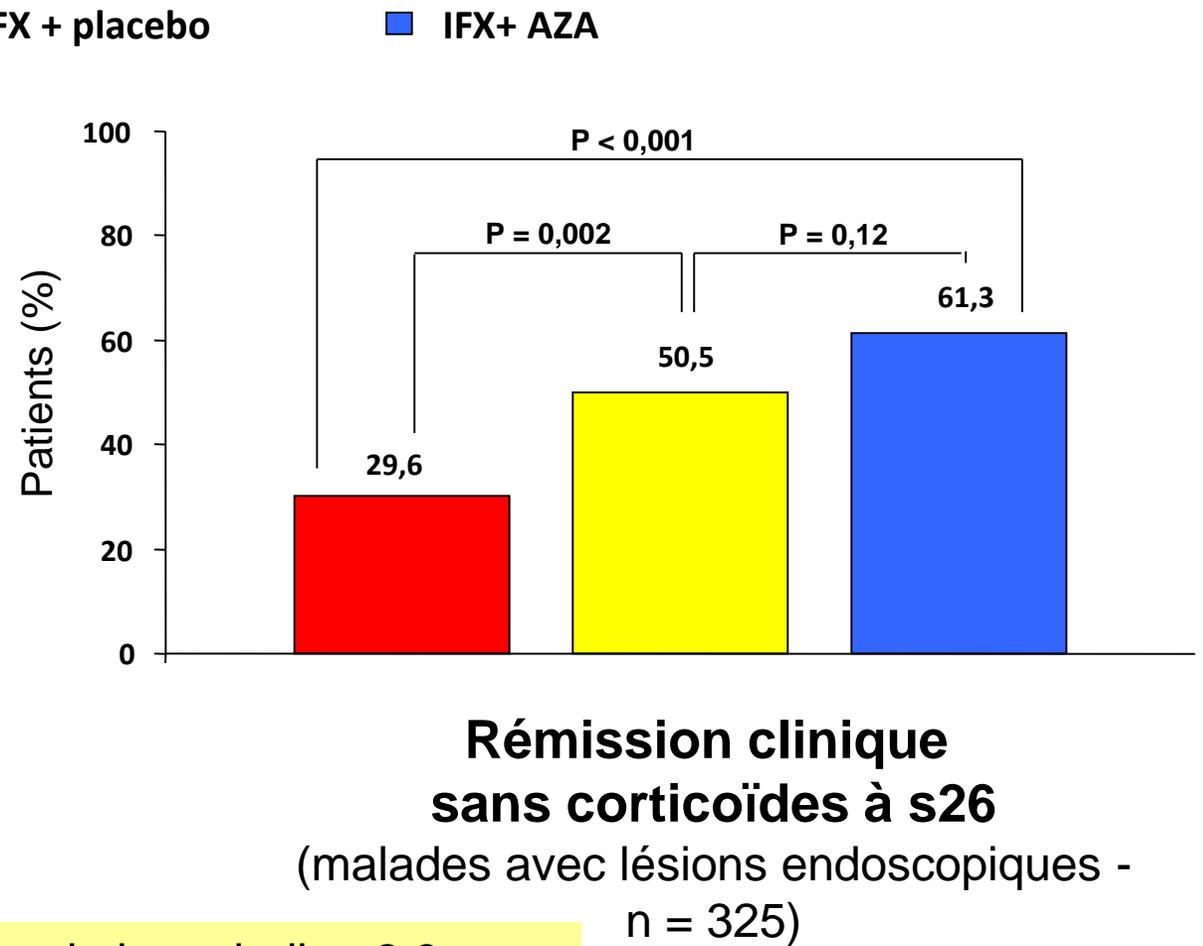
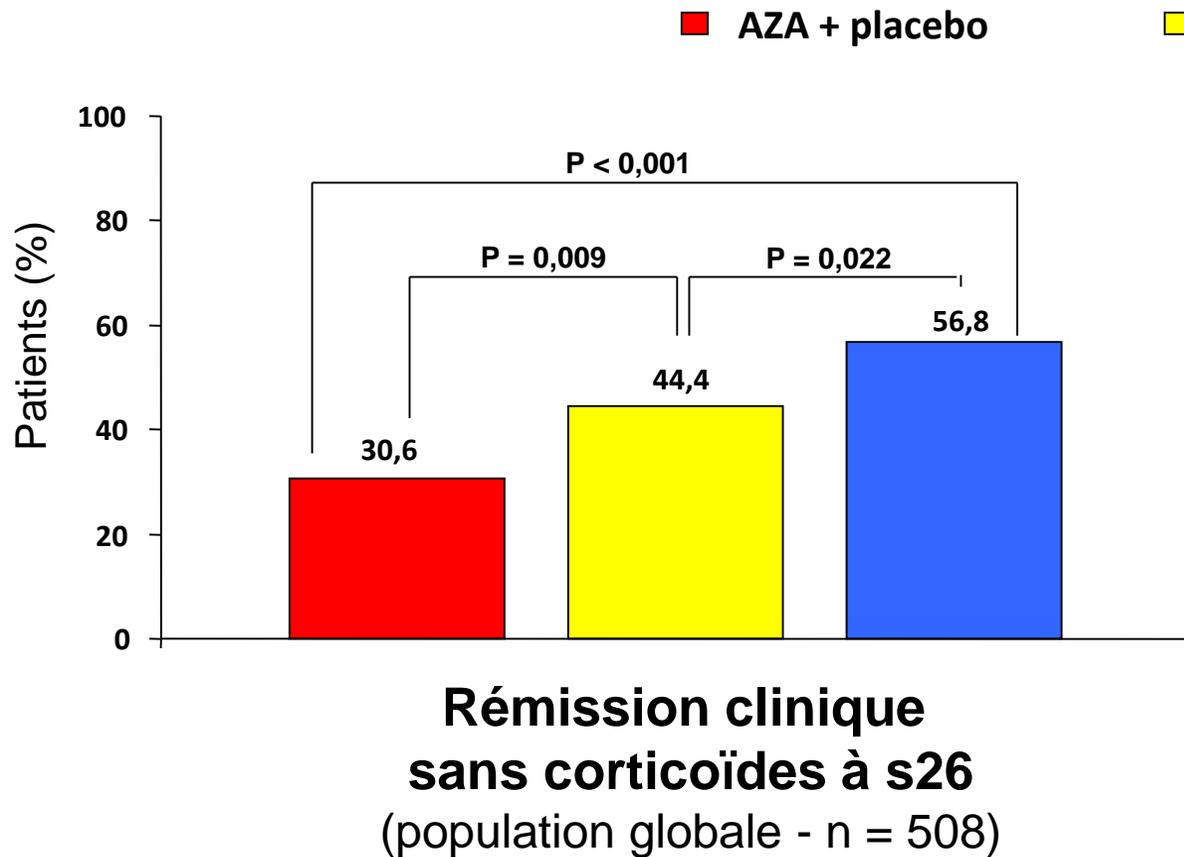


# Les anti-TNF sont d'autant plus efficaces que le diagnostic de MC est récent

Analyse en sous-groupe de l'essai CHARM (ADA vs. placebo en entretien)

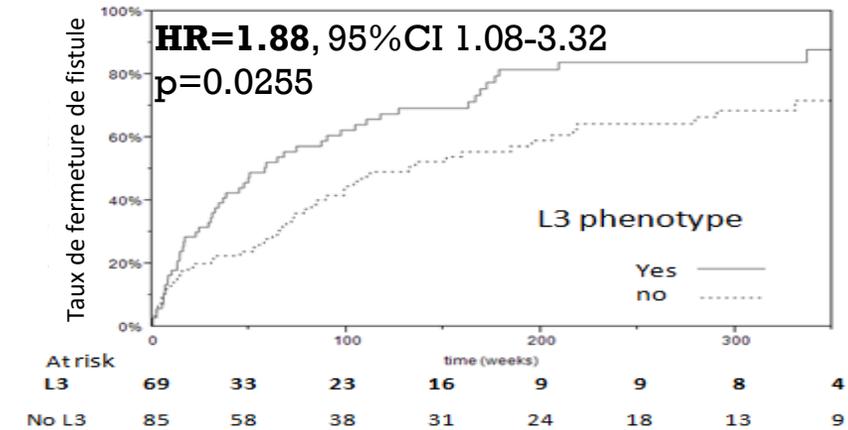
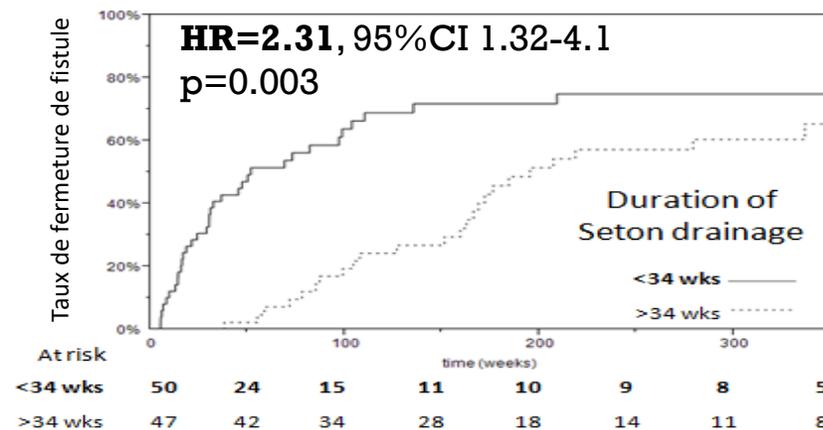
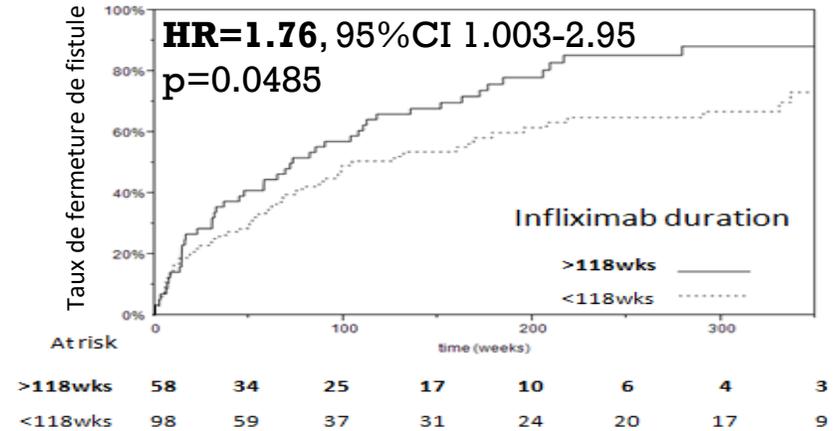
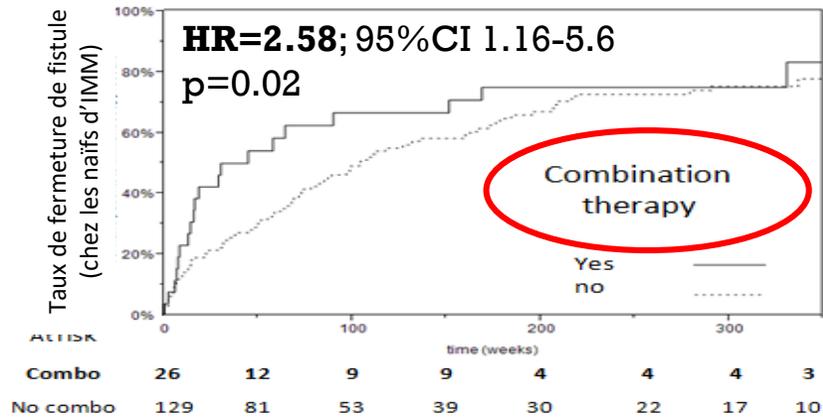


# Effacité de la combothérapie IFX + AZA vs. monothérapies dans la MC (essai SONIC)



# MC ano-périnéale fistulisante : facteurs prédictifs de fermeture de la fistule

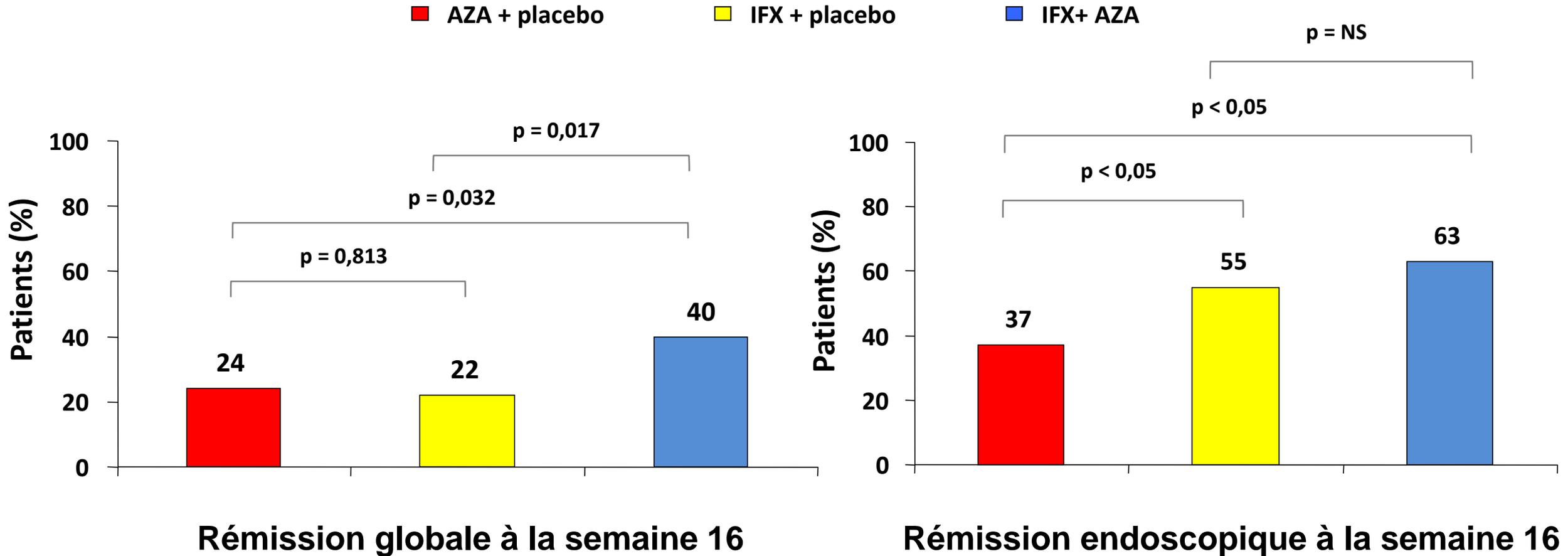
Cohorte Rennes-Nancy (156 patient traités par IFX), suivi médian 250 sem



Ancienneté médiane de la maladie : 3,8 ans

Bouguen G et al, CGH 2013

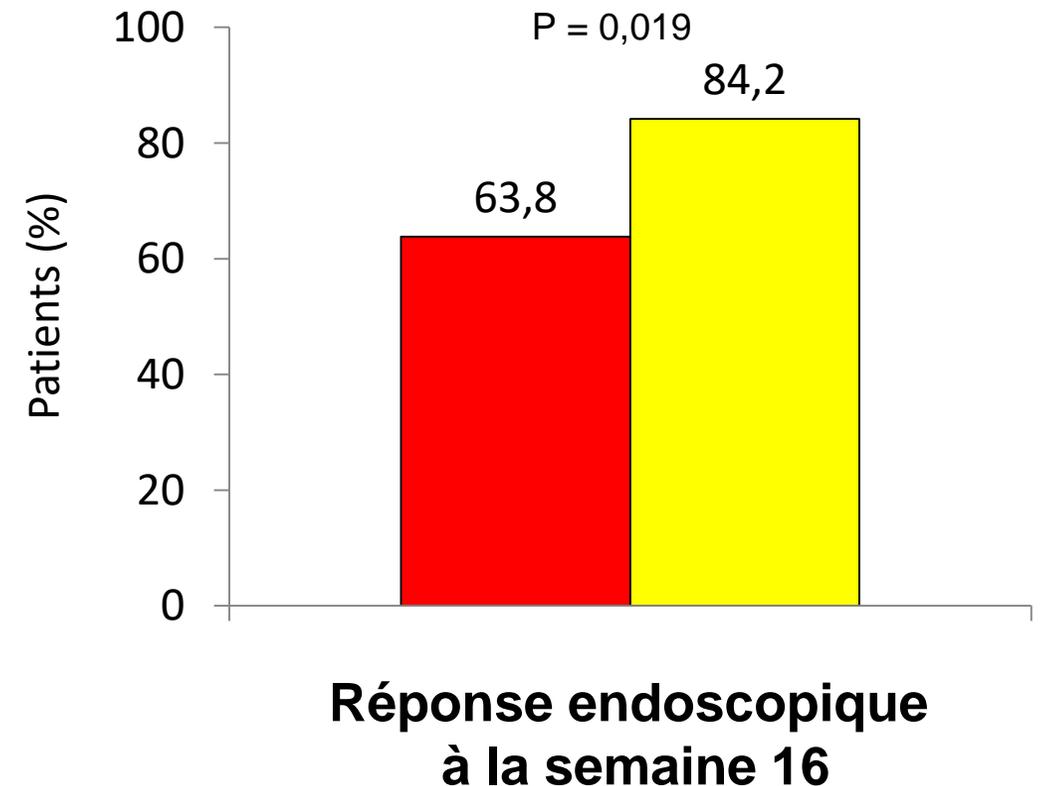
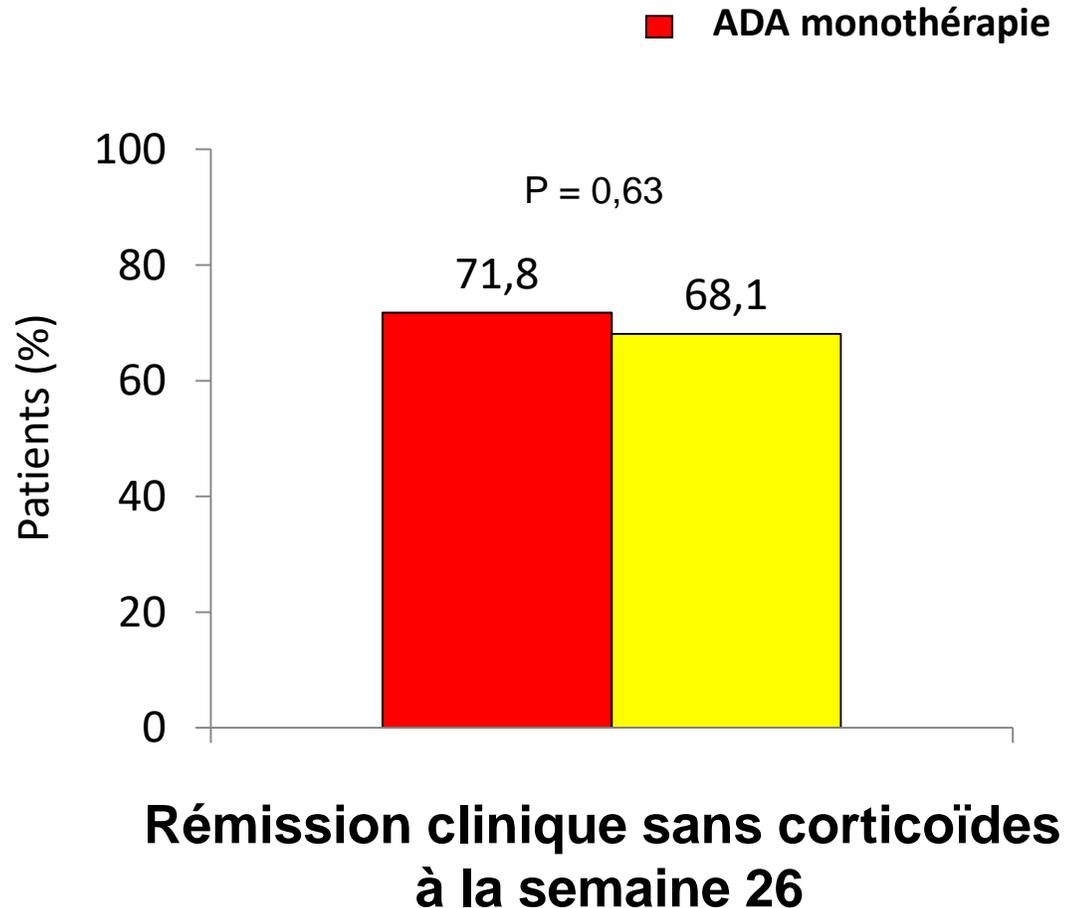
# Effacité de la combothérapie IFX + AZA vs. monothérapies dans la RCH (essai SUCCESS)



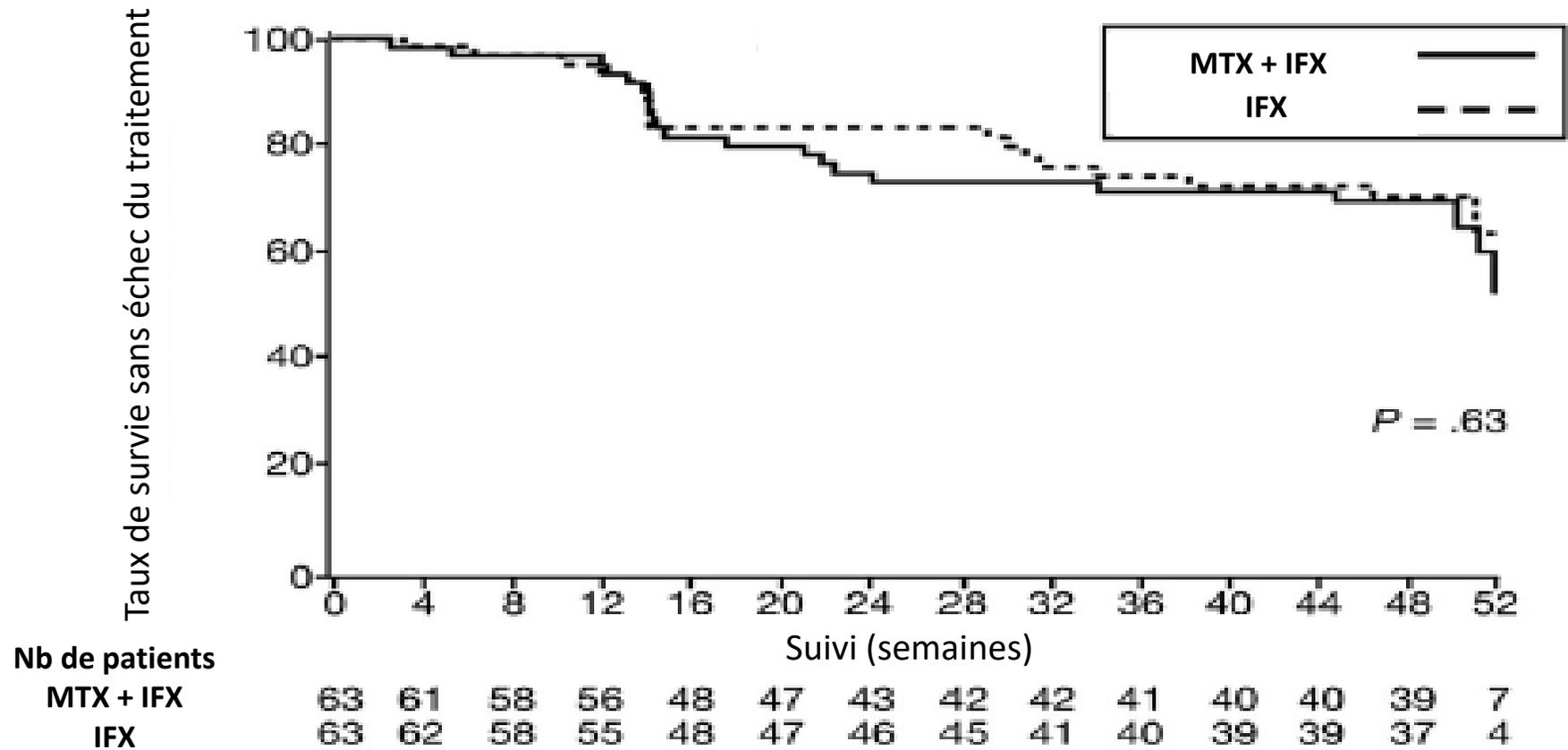
# Les limites d'une vision trop binaire : de nombreux critères à prendre en compte

- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

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



# **Efficacité de la combothérapie IFX + MTX vs. IFX en monothérapie dans la MC (essai COMMIT)**



**Aucun essai contrôlé randomisé  
avec le védolizumab ou l'ustékinumab**

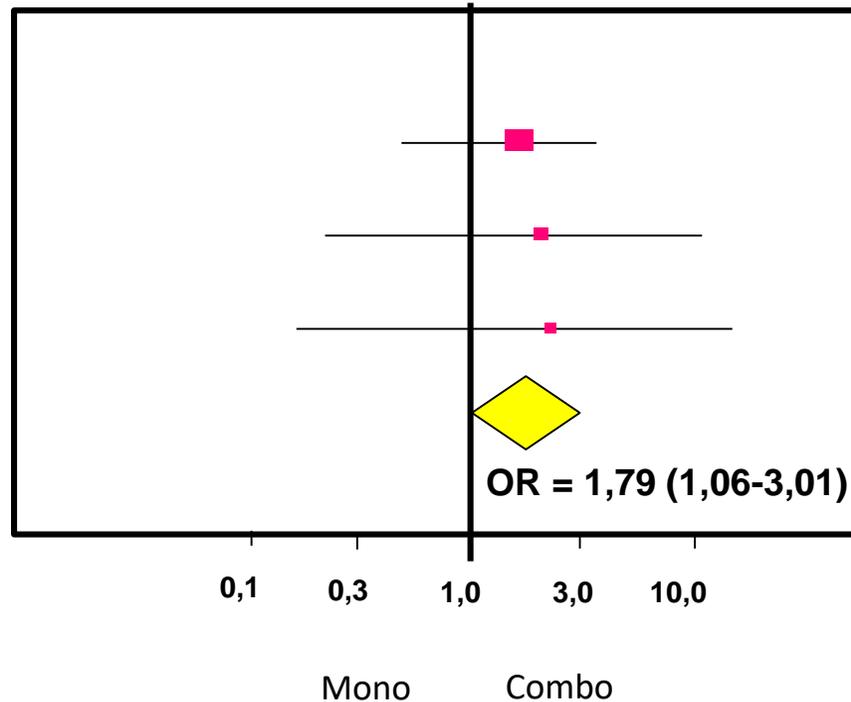
# Les limites d'une vision trop binaire : de nombreux critères à prendre en compte

- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

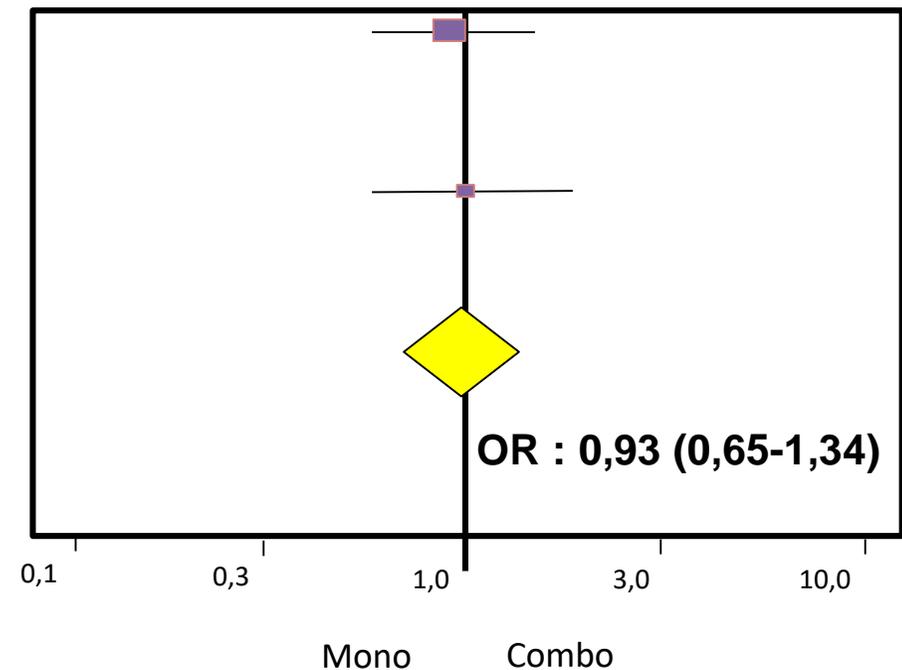
# Bénéfice de la combothérapie chez les malades en échec avec les IS (méta-analyse des RCT)

Rémission sans corticoïdes à 6 mois

Infliximab



Adalimumab



# Bénéfice d'un traitement par VDZ ou USK en combothérapie : séries rétrospectives (malades en échec des IS et des anti-TNF)

## Védolizumab (RCH)

Auteur	Pays	n sous IS / N (%)	Effet
Shelton E et al	Etats-Unis	17/65 (27)	Aucun
Vivio EE et al	Etats-Unis	10/21 (48)	Aucun
Baumgart D et al	Allemagne	88/115 (77)	Aucun
Amiot A et al	France	26/121 (21)	Aucun
Kopylov U et al	Israël	16/69 (23)	Aucun
Eriksson C et al	Suède	42/92 (46)	Aucun

## Ustékinumab (MC)

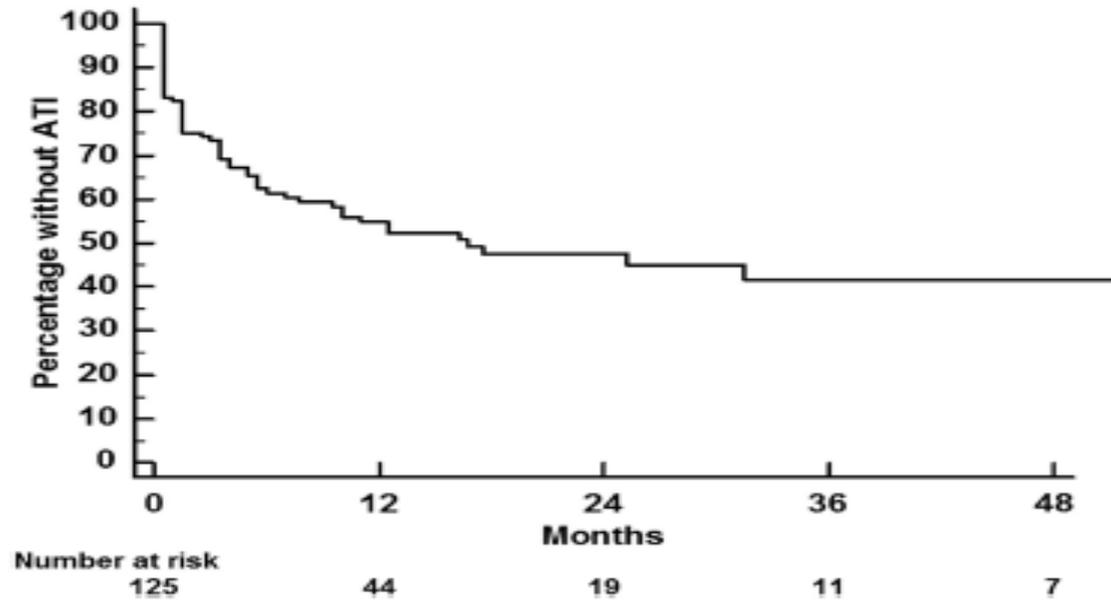
Auteur	Pays	n sous IS / N (%)	Effet
Kopylov U et al	Canada	4/38 (11)	Aucun
Wils P et al	France	18/122 (15)	Bénéfique
Harris KA et al	Etats-Unis	19/45 (65)	Aucun
Khorrami S et al	Espagne	42/116 (36)	Aucun
Ma C et al	Canada	73/167 (44)	Néfaste

# Les limites d'une vision trop binaire : de nombreux critères à prendre en compte

- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

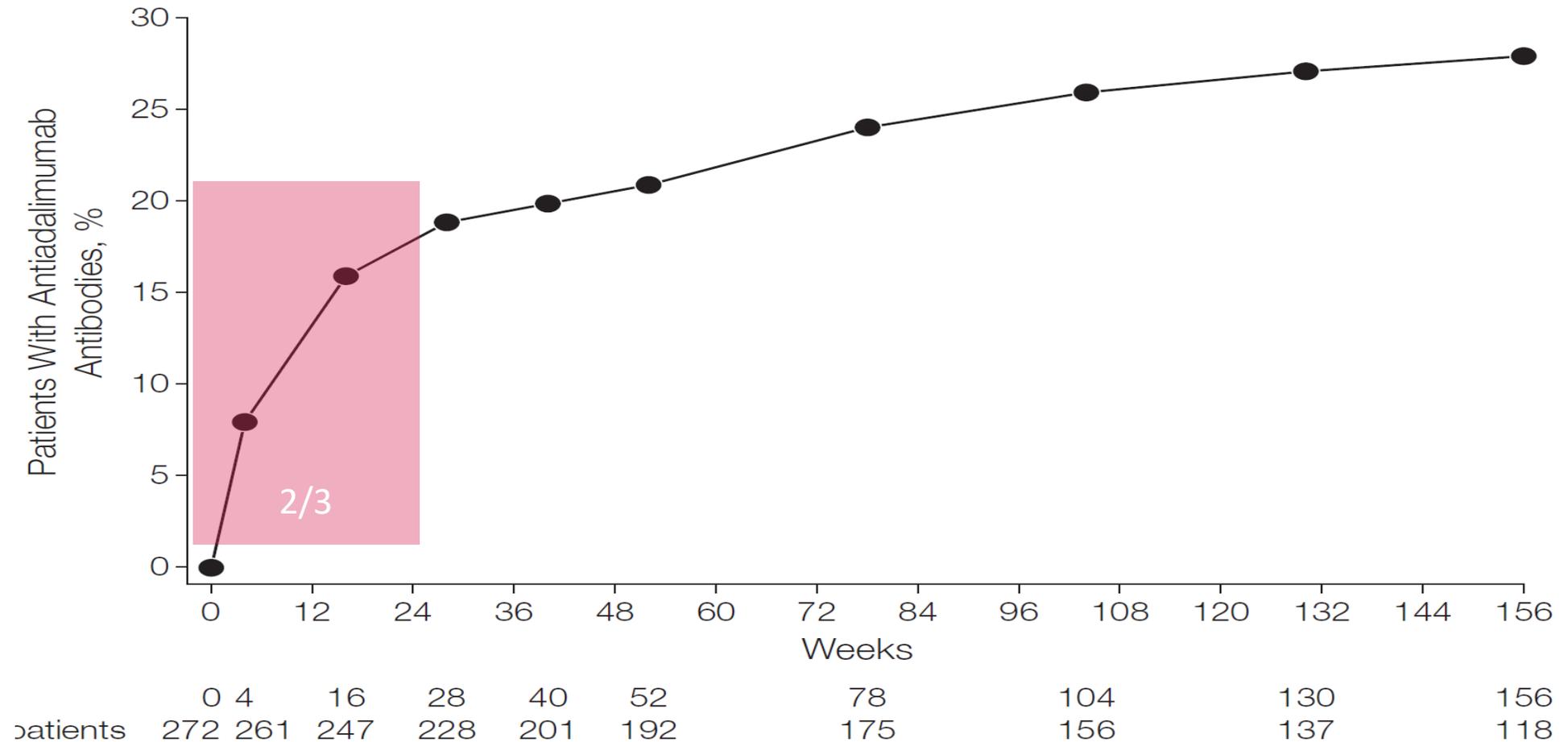
# Immunsation contre l'inflximab

Cohorte prospective israélienne (n = 125)



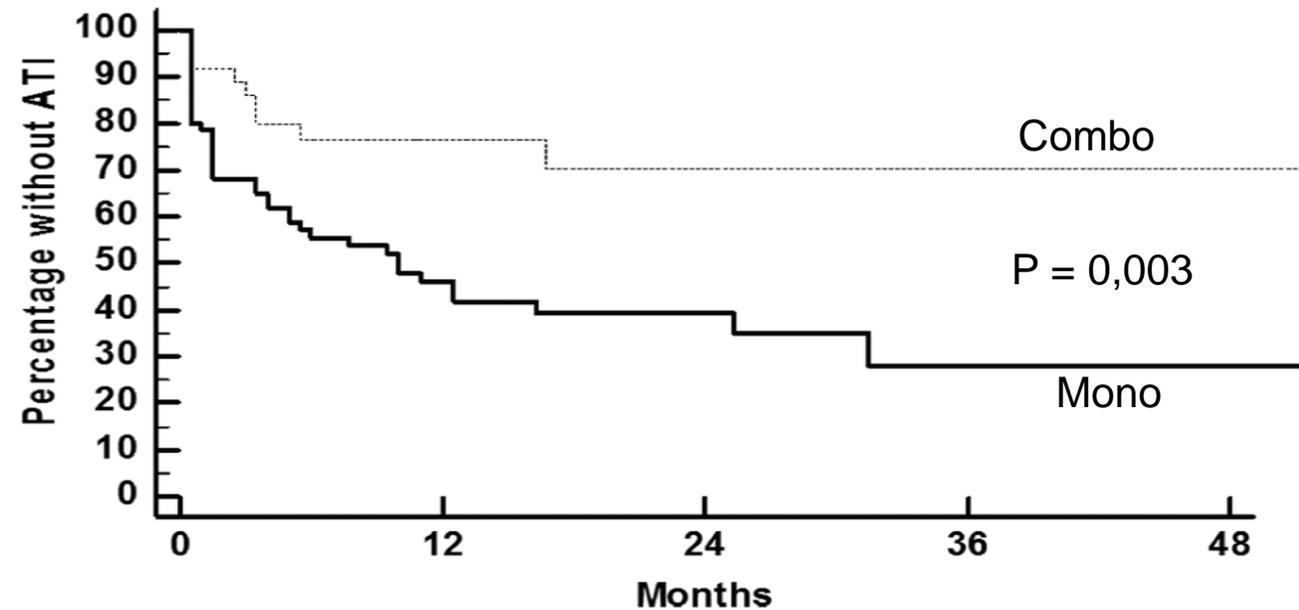
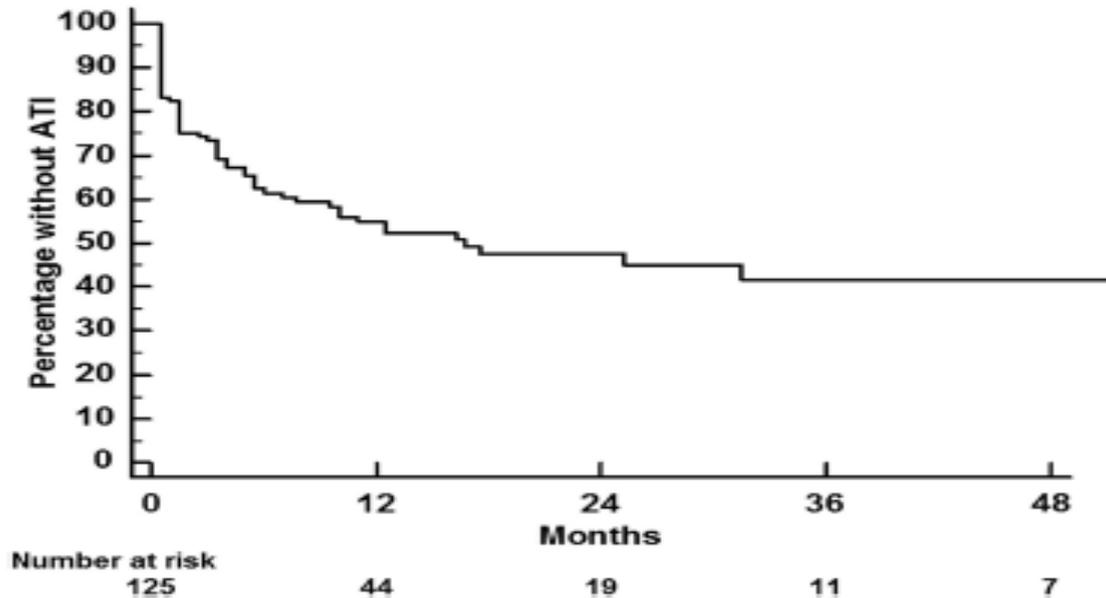
# Immunsation contre l'adalimumab (données en polyarthrite rhumatoïde)

Cohorte prospective néerlandaise (n = 272)



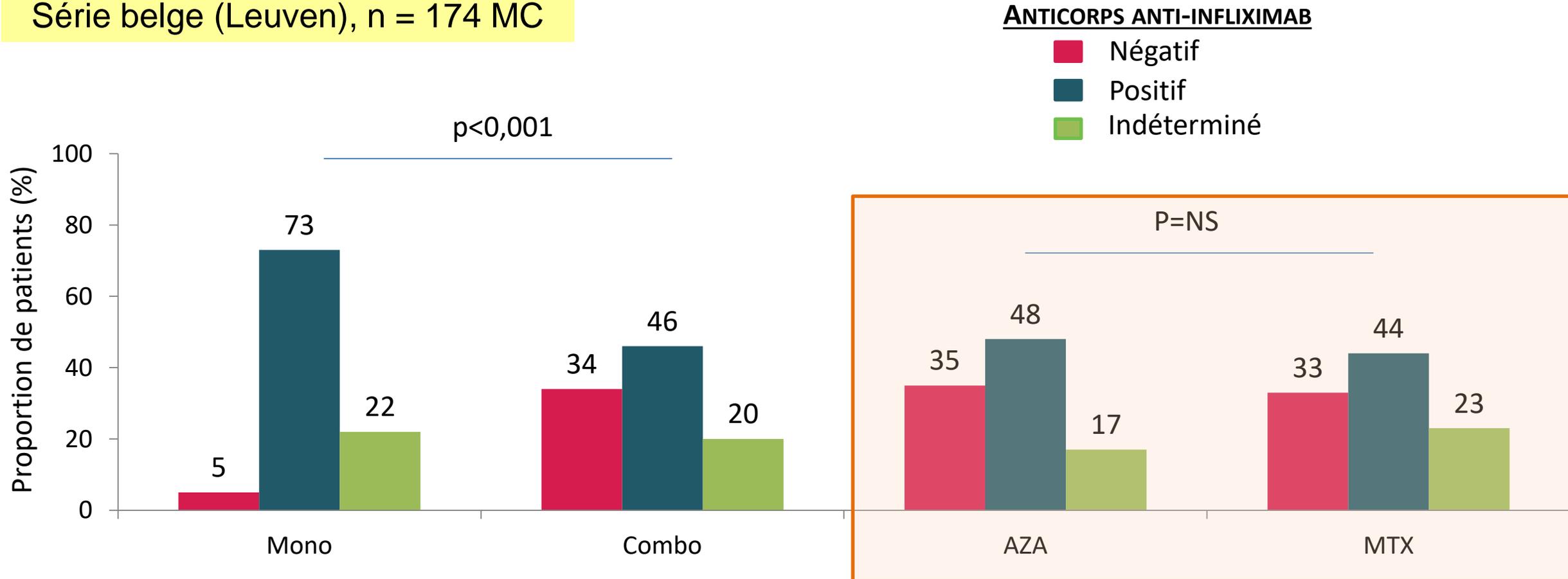
# Prévention de l'immunisation avec la combothérapie

Cohorte prospective israélienne (n = 125)

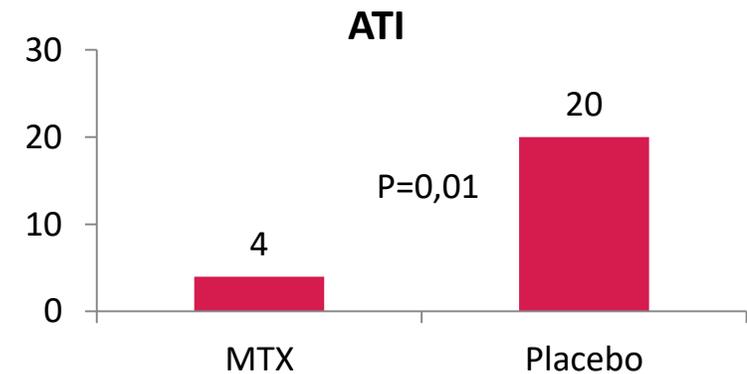
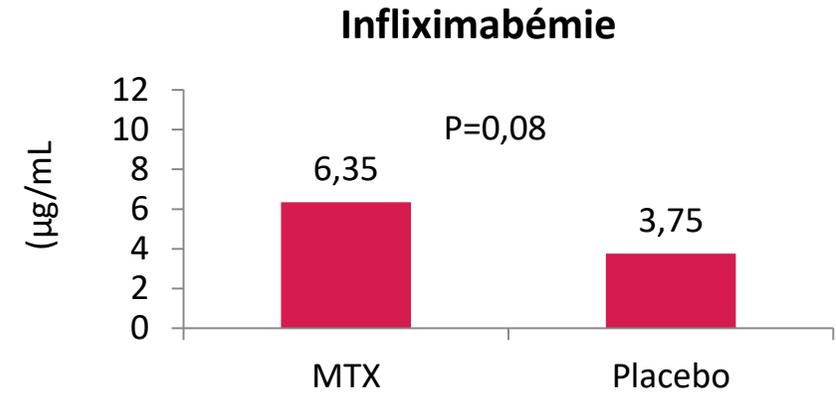
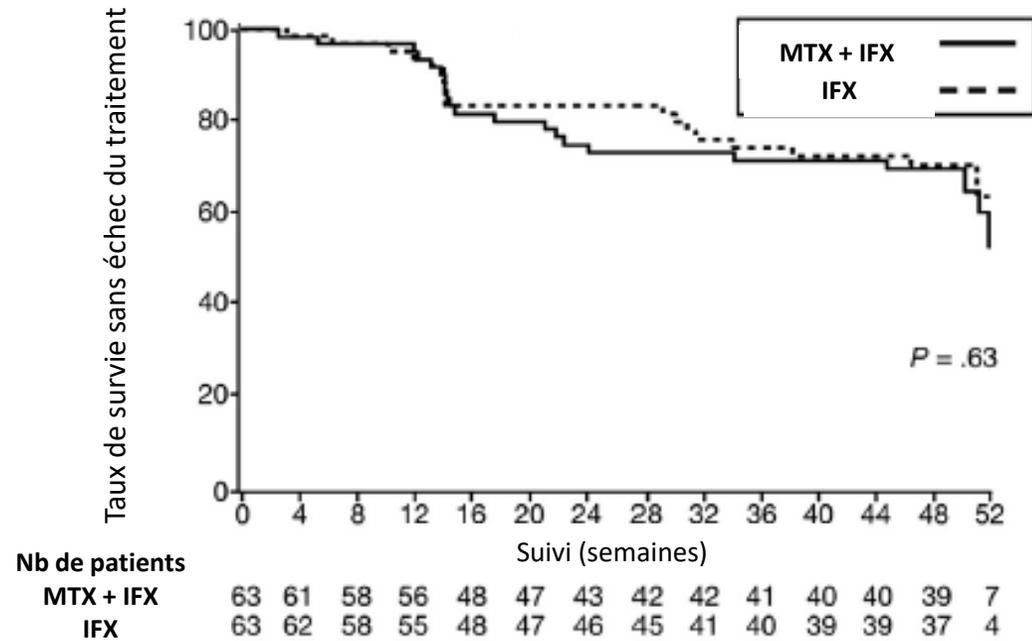


# Avantage pharmacologique de la combothérapie quel que soit l'immunosuppresseur conventionnel

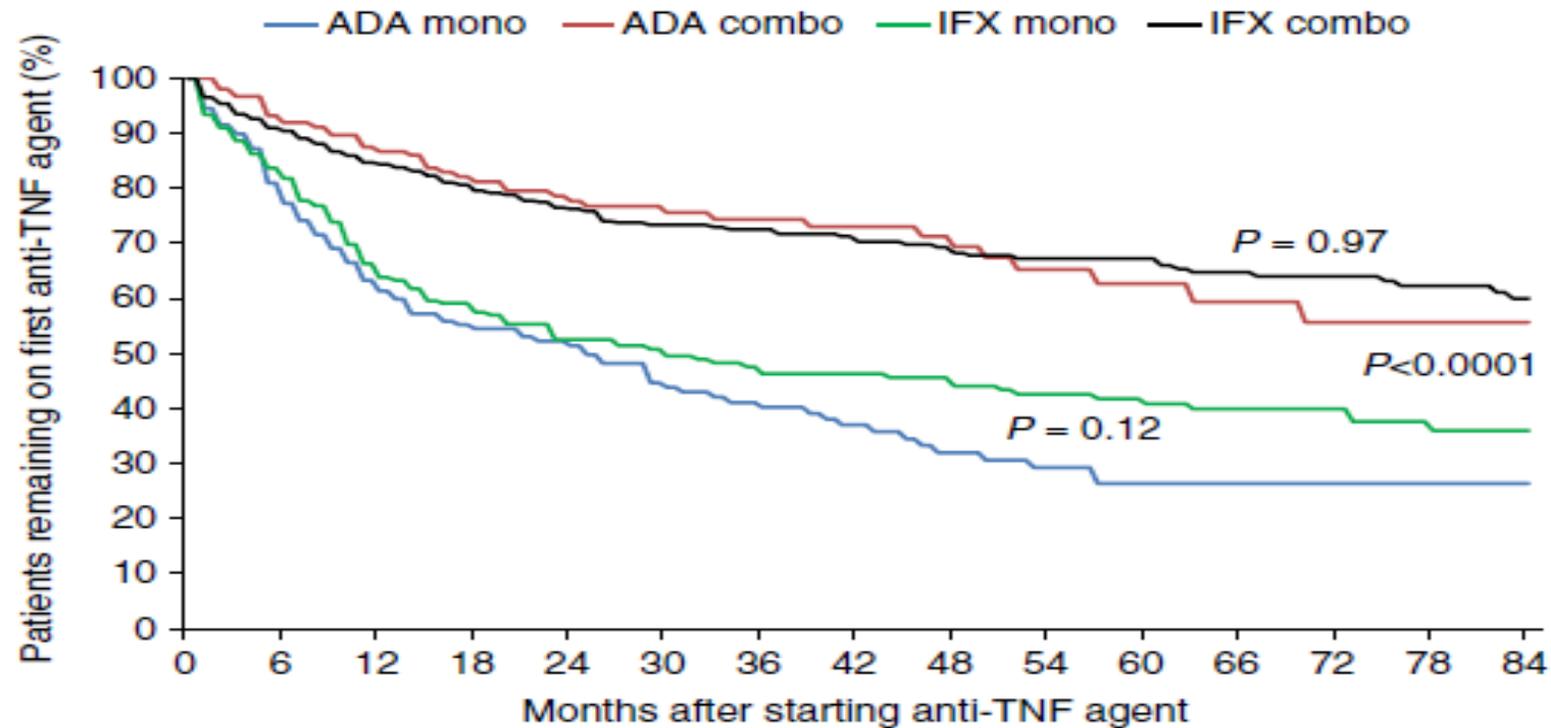
Série belge (Leuven), n = 174 MC



# Effet pharmacologique de la combothérapie IFX + MTX vs. IFX en monothérapie dans la MC



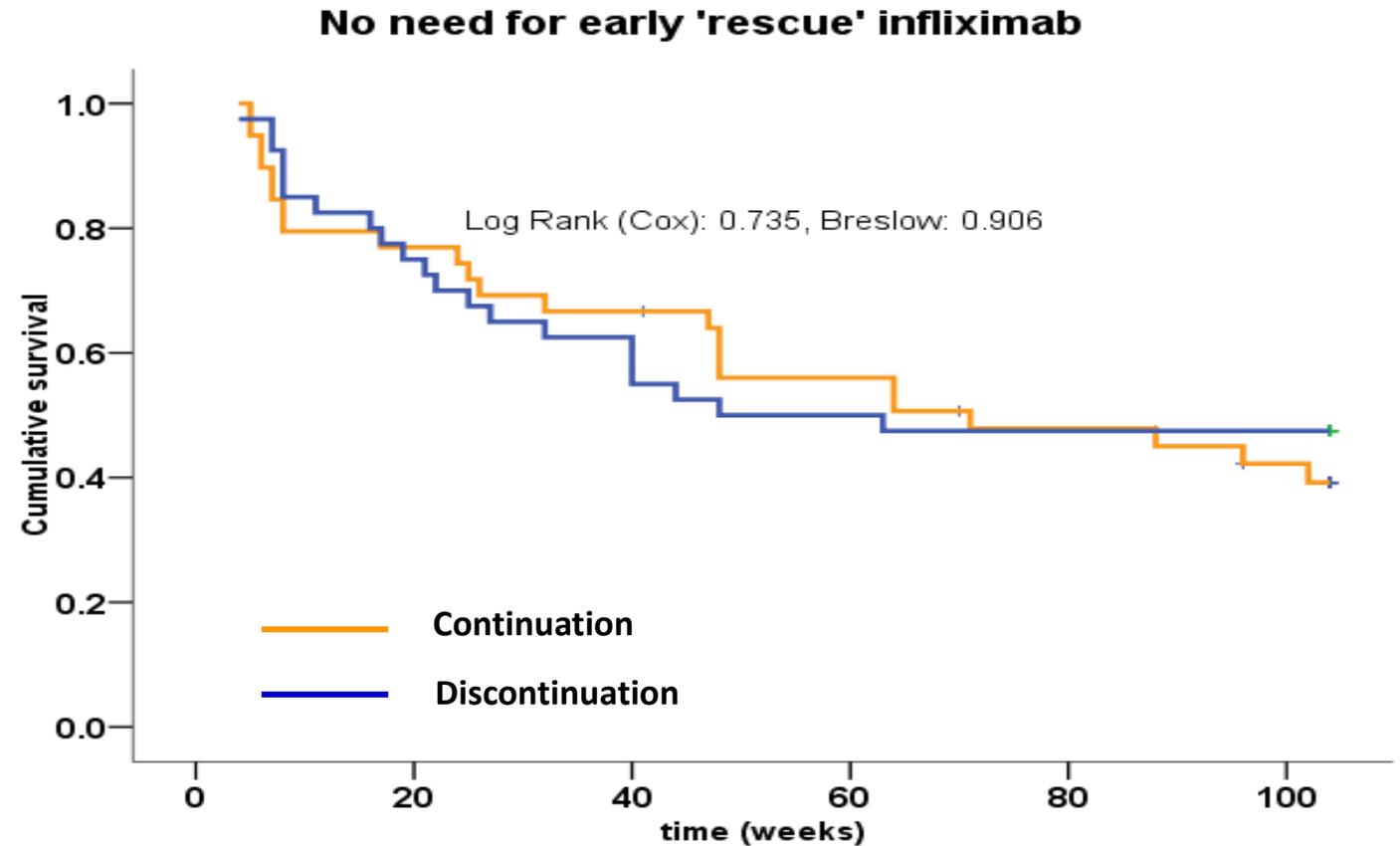
# Persistence du traitement anti-TNF en traitement de la MC selon son initiation en mono ou en combothérapie



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
ADA mono	167	96	66	43	25	18	14	8							
ADA combo	152	118	84	57	38	21	15	10							
IFX mono	213	132	86	72	62	48	31	14							
IFX combo	374	289	224	176	136	109	82	50							

# Arrêt de l'IS en cas de combothérapie avec l'IFX : essai IMID

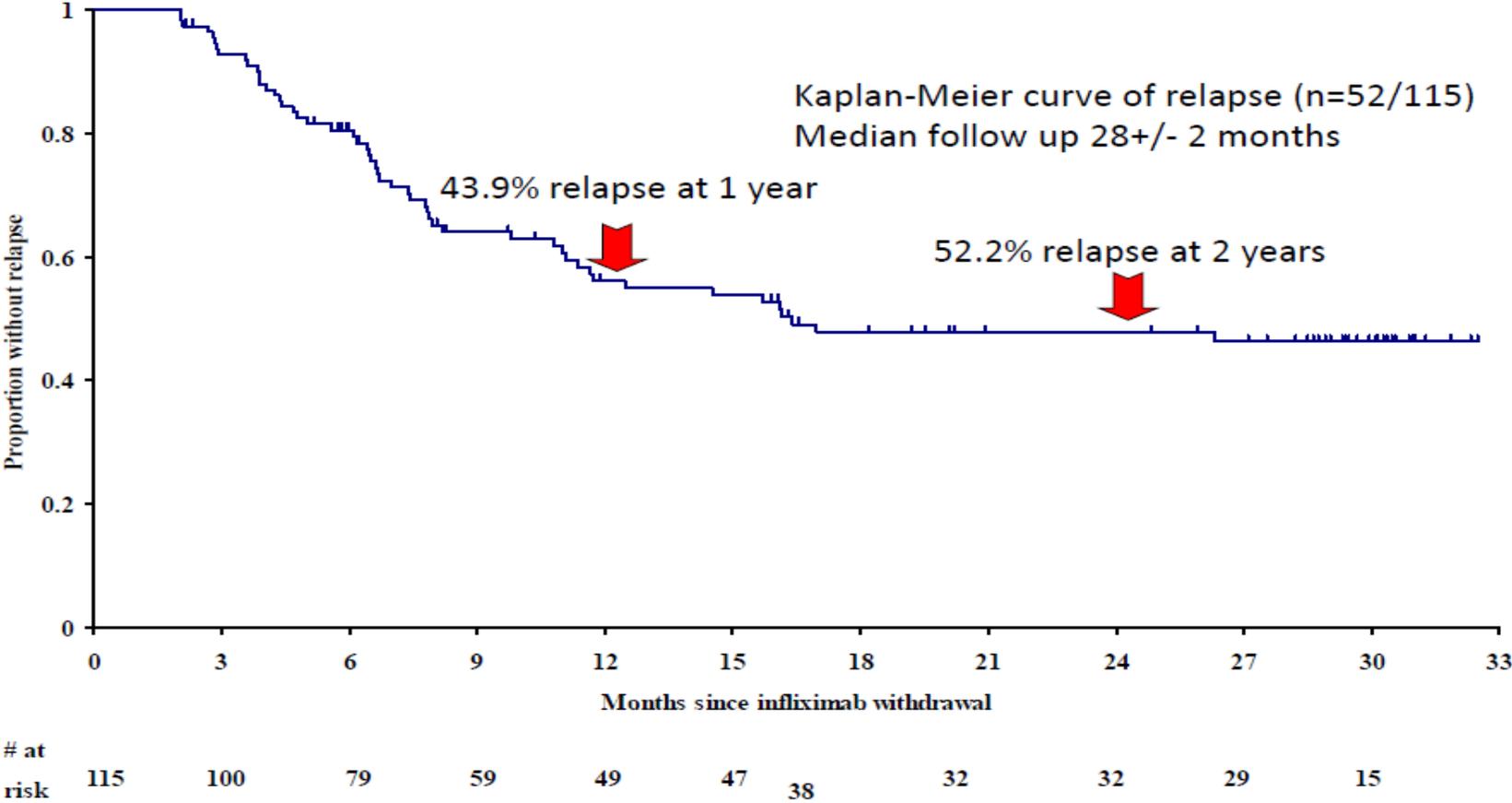
- Essai contrôlé randomisé en ouvert
- n = 80 MC en rémission
- Combothérapie  $\geq$  6 mois
- Randomisation : arrêt vs. maintien de l'IS





# Arrêt de l'IFX en cas de combothérapie : essai STORI

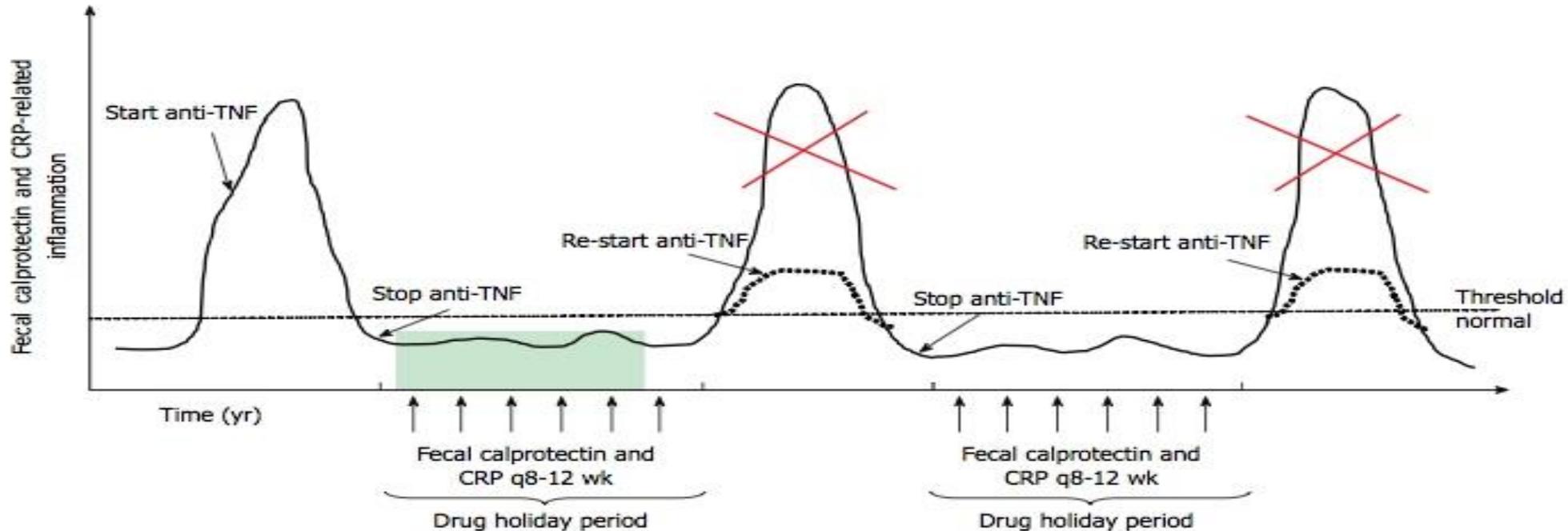
n=115 MC en combo > 12 mois et en rémission > 6 mois



### Facteurs associés à la rechute :

- Hb  $\leq$  14,5 g/dL
- Leucocytes  $>$  6000/mm<sup>3</sup>
- hsCRP  $\geq$  5 mg/L
- Calprotectine fécale  $\geq$  300  $\mu$ g/g
- CDEIS  $>$  0
- TRI  $\geq$  2 mg/L

# Concept de cycles de traitement



**Figure 1** New concept of intermittent anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. Stopping anti-TNF $\alpha$  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-TNF $\alpha$  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.

# Quand passer d'une combothérapie à une monothérapie ?

- Patient en rémission profonde = rémission clinique + biologique + endoscopique
- Depuis au moins 6-12 mois
- Intérêt des taux plasmatiques de médicament (IFX)

## **Encore de nombreuses inconnues :**

- Extrapolation au méthotrexate ?
- Extrapolation à l'adalimumab ?
- Extrapolation à la MC fistulissante (LAP) ?
- Extrapolation à la RCH ?

# Les limites d'une vision trop binaire : de très nombreux critères à prendre en compte

- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
  - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
  - Nouvelles molécules : VDZ, USK
  - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme
- Caractéristiques du malade : comorbidités, âge, sexe

# Risques liés à la monothérapie

## Néoplasies

**Thiopurines** : cancer cutané non  
mélanocytaire, lymphome, cancer voies  
urinaires  
**MTX** : aucun ?

**Anti-TNF** : mélanome, lymphome  
**VDZ** : aucun ?  
**USK** : aucun ?

IS

Biothérapie

## Infections opportunistes

Réactivations CMV, EBV  
Réactivation HPV ?

Tuberculose  
Infections à germes intracellulaires  
Réactivation hépatite B  
Infections intestinales (C. diff)

# Risques liés à la combothérapie

## Néoplasies

**Thiopurines** : cancer cutané non  
mélano-cytaire, lymphome, cancer voies  
urinaires  
**MTX** : aucun ?

**Anti-TNF** : mélanome, lymphome  
**VDZ** : aucun ?  
**USK** : aucun ?

IS

Biothérapie

## Infections opportunistes

Réactivations CMV, EBV  
Réactivation HPV ?

Tuberculose  
Infections à germes intracellulaires  
Réactivation hépatite B  
Infections intestinales (C. diff)

# Risque de lymphome & traitements des MICI

Données de l'Assurance maladie (2009-2014)  
187 362 MICI (51 % de MC); suivi médian : 4,9 ans

Traitement	Ni thiopurine, ni anti-TNF	Thiopurine mono	Anti-TNF mono	Combothérapie
Patients (n)	522 487	111 113	60 736	11 514
Lymphome (n)	220	70	32	14
HR ajusté (IC95)	1	<b>2,60 (1,96-3,44)</b>	<b>2,41 (1,60-3,64)</b>	<b>6,11 (3,46-10,8)</b>

Risque ajusté sur l'âge et la propension du traitement

## Points forts

- Chez un malade naïf d'immunomodulateur, l'efficacité de l'infliximab est meilleure quand il est associé d'emblée à l'azathioprine.
- Le bénéfice de la combothérapie avec l'adalimumab est moins bien établi qu'avec l'infliximab.
- La combothérapie augmente le risque d'infection opportuniste.
- Le risque de cancer sous combothérapie résulte de l'addition des risques néoplasiques propres de chacun des traitements associés.
- Le niveau de preuve pour associer systématiquement un immunosuppresseur au védolizumab ou à l'ustékinumab est faible voire inexistant.

# JFHOD 2018

PARIS

Thématique  
**LA DOULEUR**

Invitée :  
LA ROUMANIE

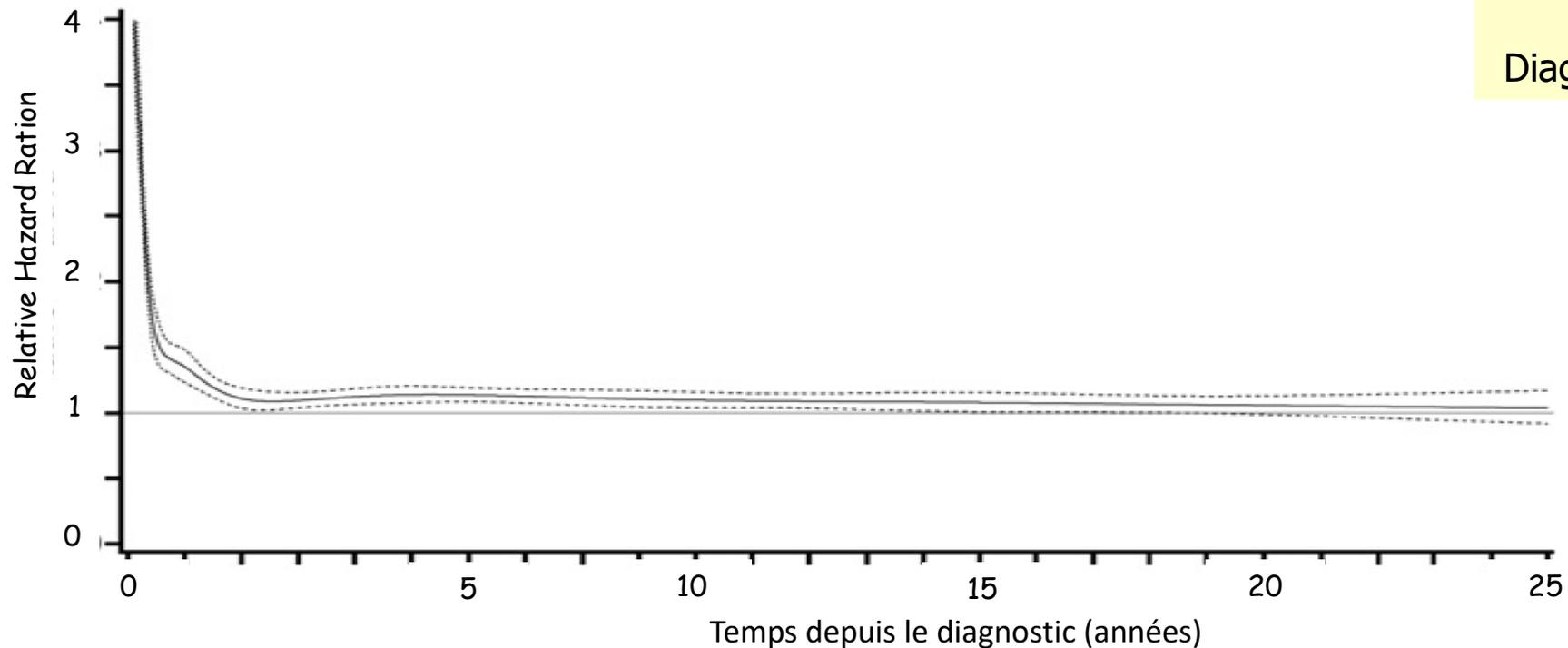
22/25 MARS



# Plan (15 + 5)

- Avantages
  - Efficacité : MC (Cosnes et PANTS) puis UC (Filippi)
  - Immunogénicité
  - Nouvelles molécules : VDZ ECCO
- Risques
  - Rn allergique
  - Infection
  - Cancer
- En pratique

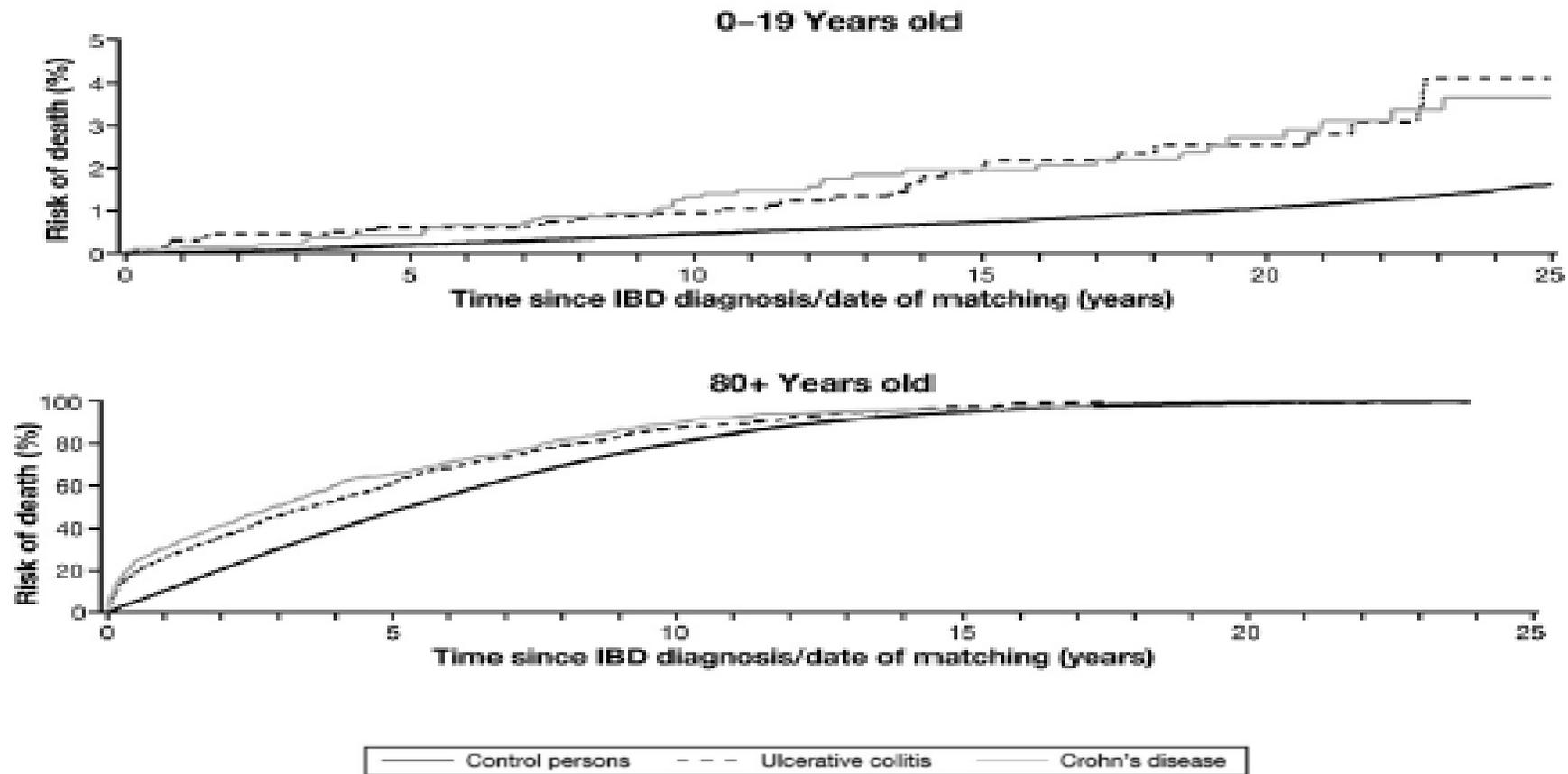
# Mortalité de la RCH : données récentes



Sur-risque dans la première année : HR 2,43 [2,31-2,57]

Risque très modéré ensuite : HR 1,1

# Délai entre diagnostic et décès selon l'âge au diagnostic de RCH



## Quel est le risque d'accident artériel aigu au cours des MICI ? (1)

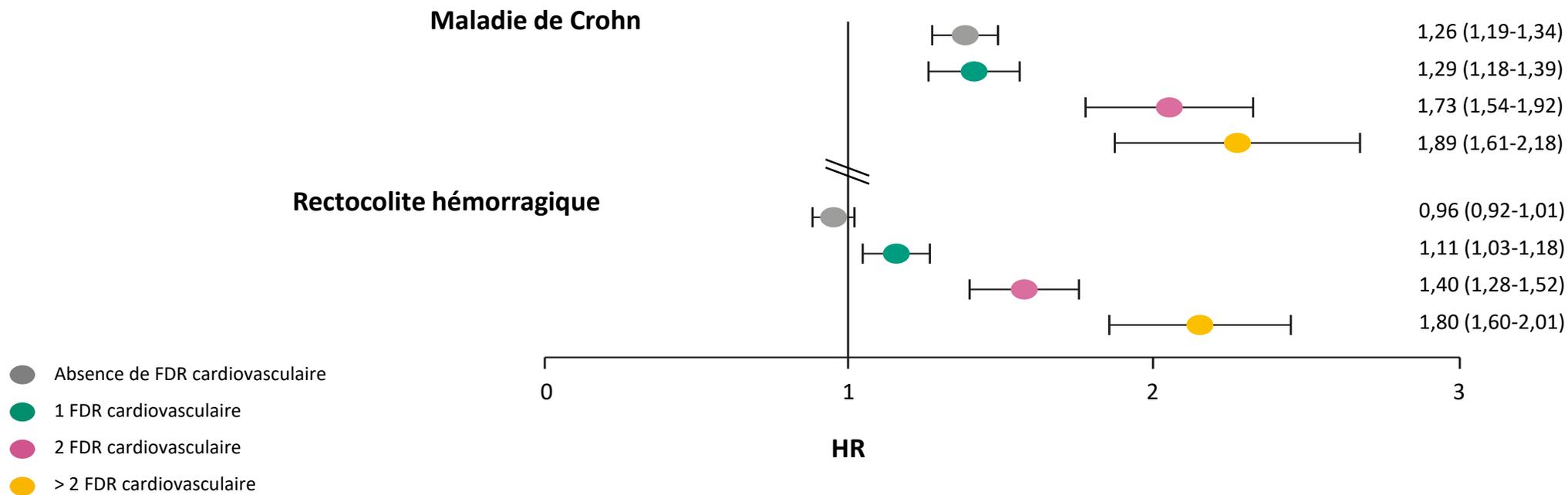
- Méthode
  - Données de la CPAM entre 2008 et 2013
- Résultats
  - 210 162 patients atteints de MICI
  - 5 554 accidents artériels (57 % de syndromes coronariens, 31 % d'AVC)
  - Comparaison par rapport à la population générale appariée sur l'âge et le sexe

Maladie de Crohn	SIR	IC <sub>95</sub>	p
Total	1,35	1,30-1,41	< 0,0001
Syndrome coronarien aigu	1,31	1,24-1,38	< 0,0001
AVC	1,33	1,23-1,43	< 0,0001
Artériopathie périphérique	1,65	1,46-1,83	< 0,0001

Rectocolite hémorragique	SIR	IC <sub>95</sub>	p
Total	1,10	1,06-1,13	< 0,0001
Syndrome coronarien aigu	1,10	1,05-1,15	< 0,0001
AVC	1,11	1,04-1,17	< 0,01
Artériopathie périphérique	1,07	0,96-1,18	0,21

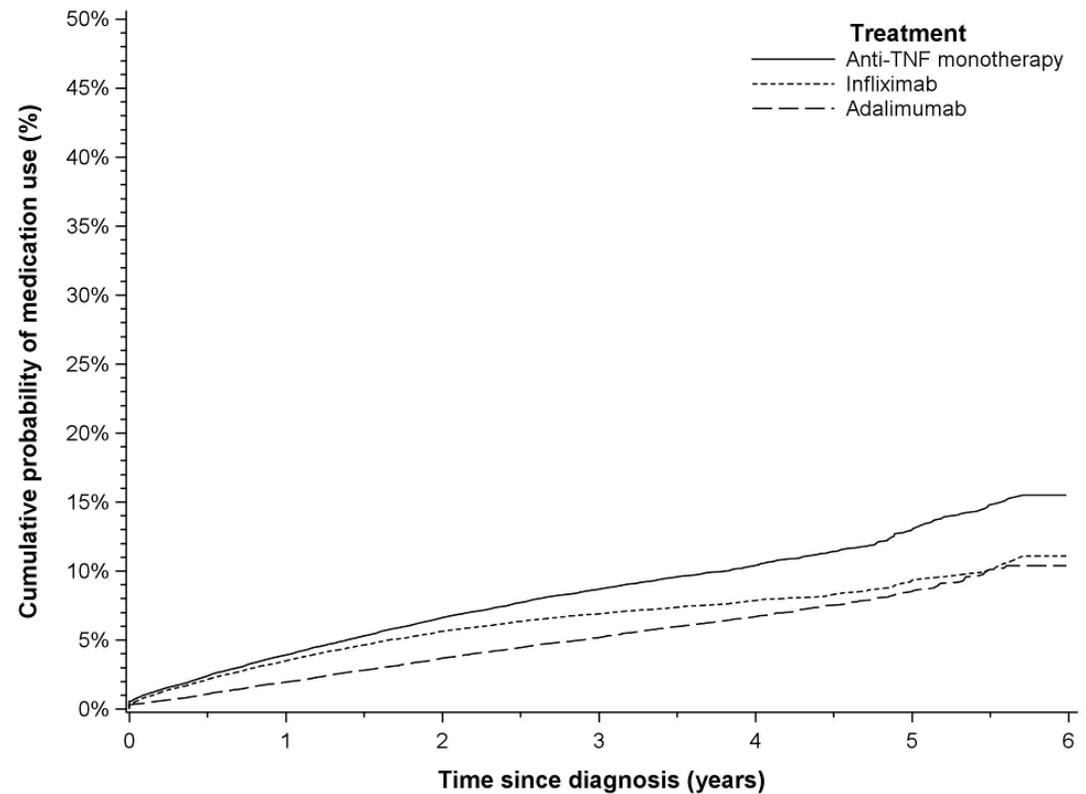
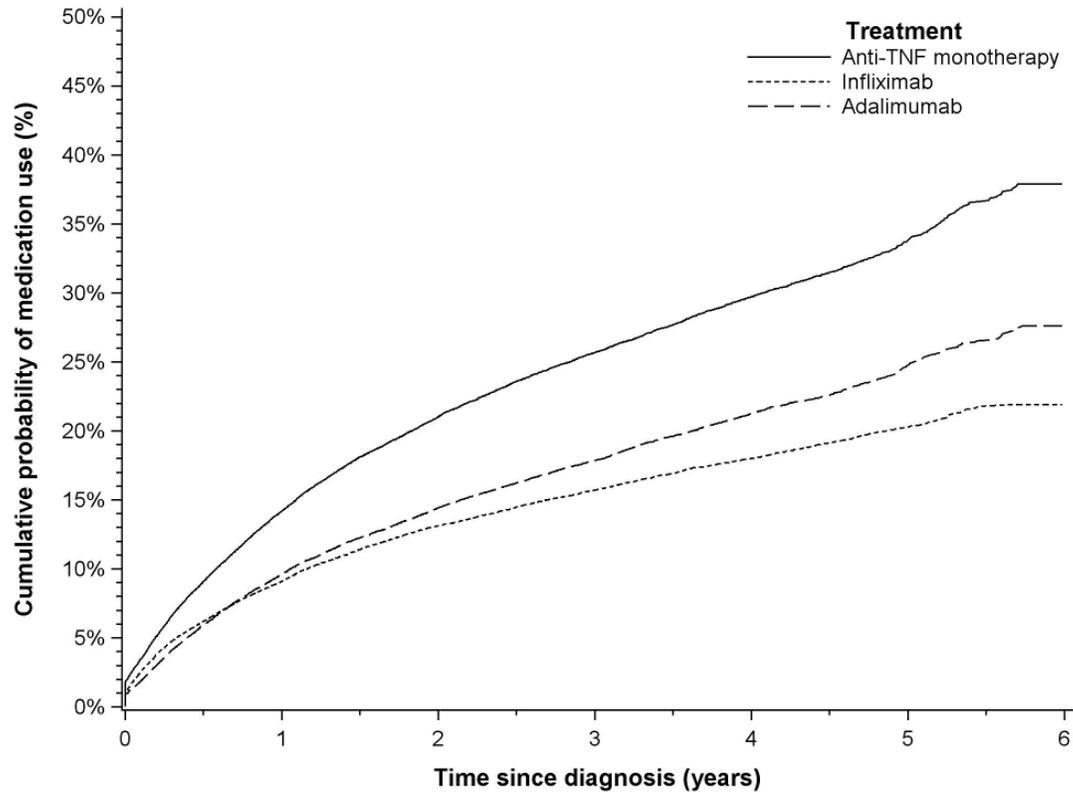
# Quel est le risque d'accident artériel aigu au cours des MICI ? (2)

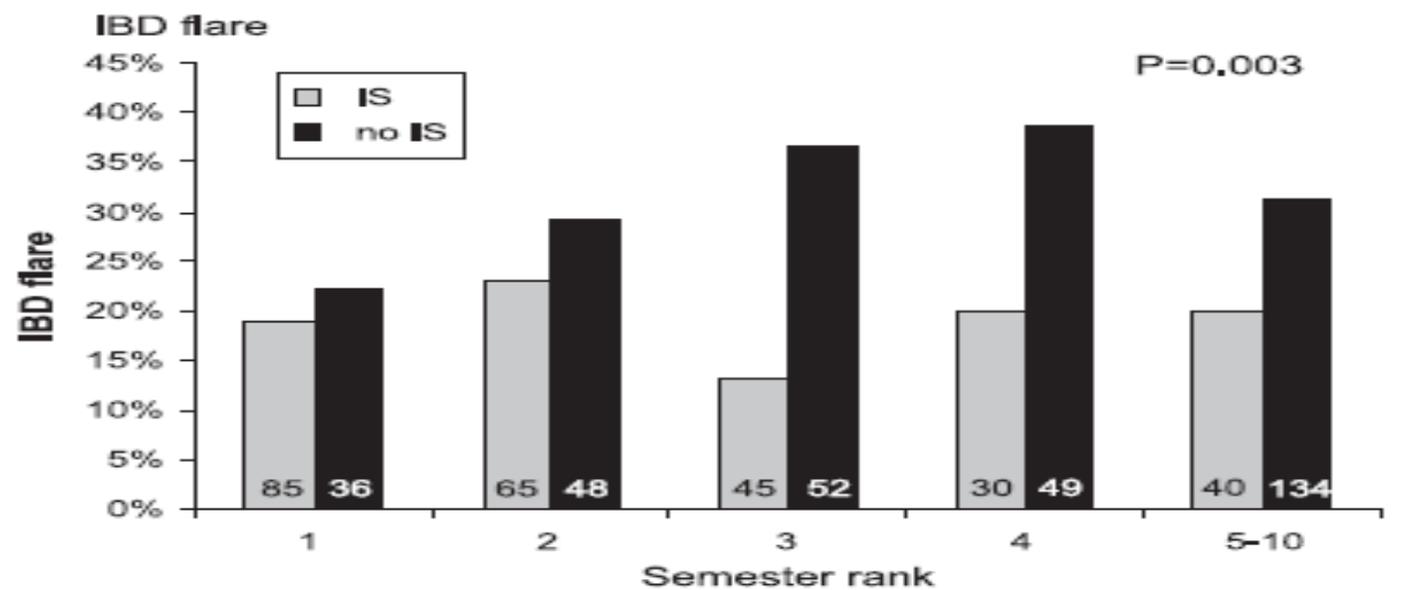
## Survenue d'un accident artériel aigu en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire



→ Les MICI augmentent le risque d'accident artériel aigu indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire

# Probabilité de recevoir un anti-TNF en monothérapie dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI





**Figure 1** Proportion of semesters with inflammatory bowel disease (IBD) flare according to immunosuppressant (IS) co-treatment and stratified by semester rank. Numbers of analysed semesters are indicated in the bars.

# Ajout d'un IS chez un patient en perte de réponse à l'IFX

- Série rétrospective (n = 5) de patients en perte de réponse ayant développé des ATI
- Ajout d'un IS (3 thiopurine et 2 MTX)
- Dans les 5 cas :
  - Réponse clinique
  - Diminution des taux d'ATI
  - Augmentation des TRI

