

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

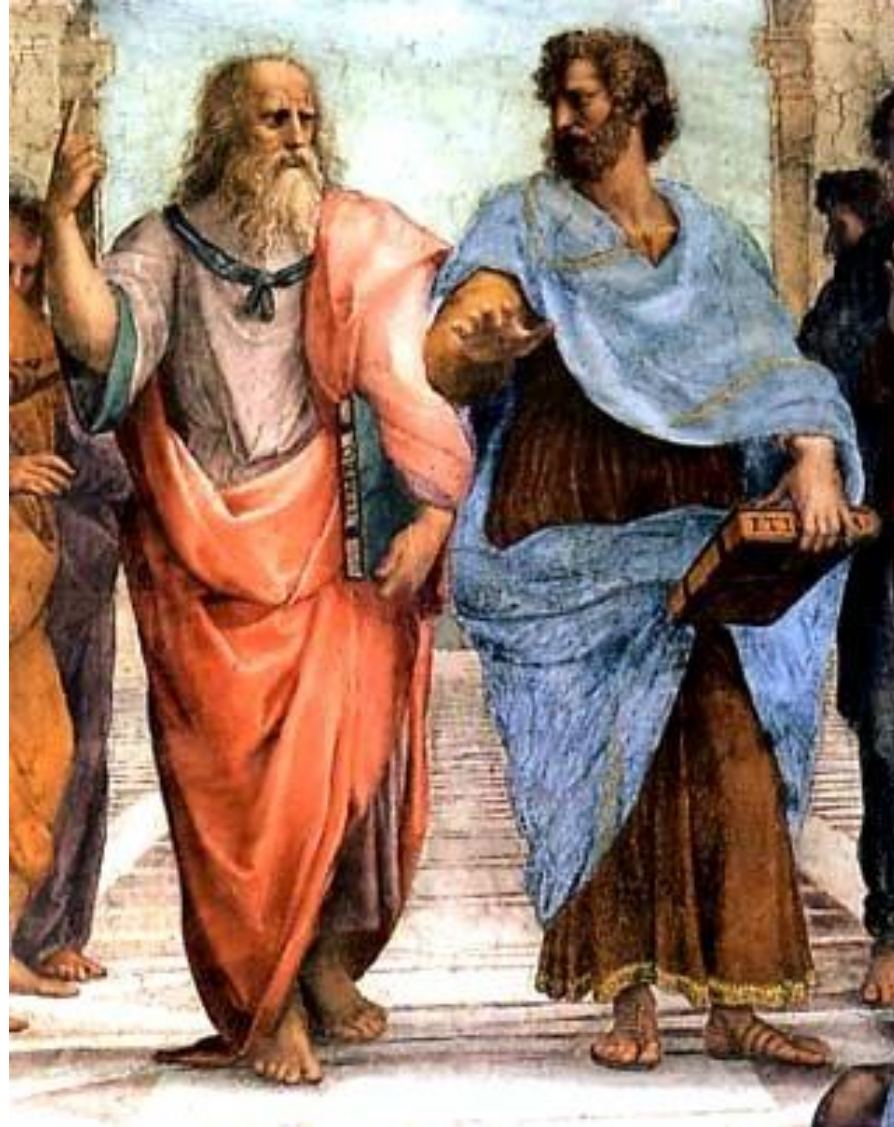
Connaitre les indications de la combothérapie dans la maladie de Crohn luminale et/ou fistulisante, et la RCH

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

Connaitre la durée d'une combothérapie

Quand et comment l'arrêter ?

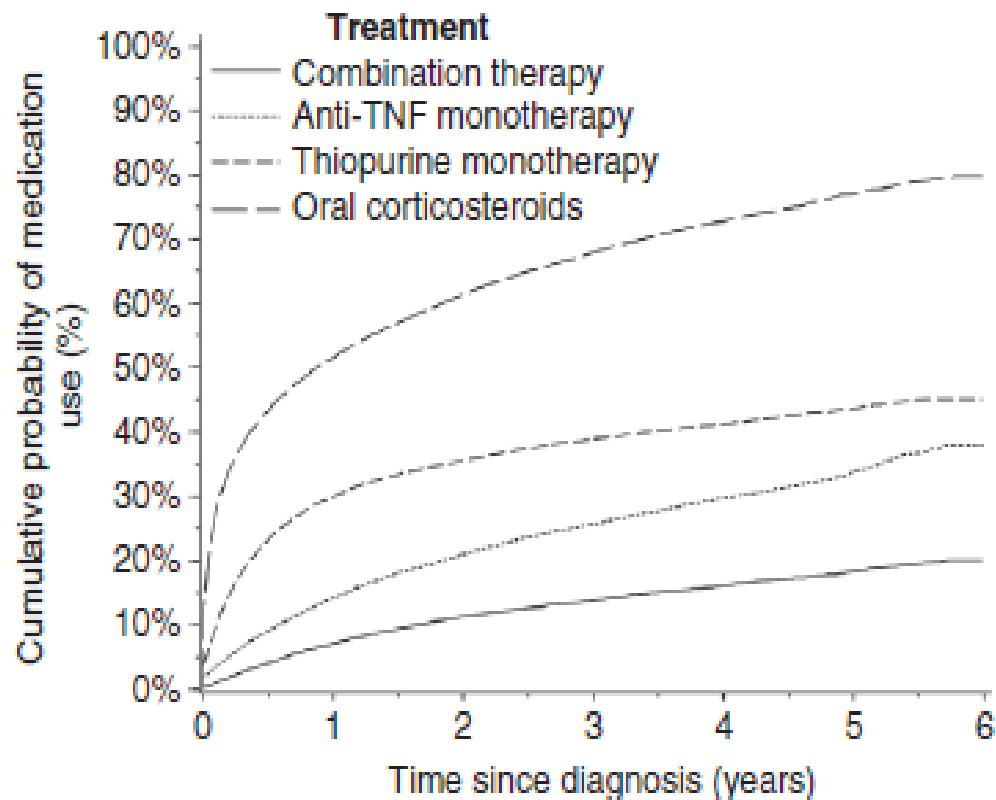
Mono / combo : le débat sans fin



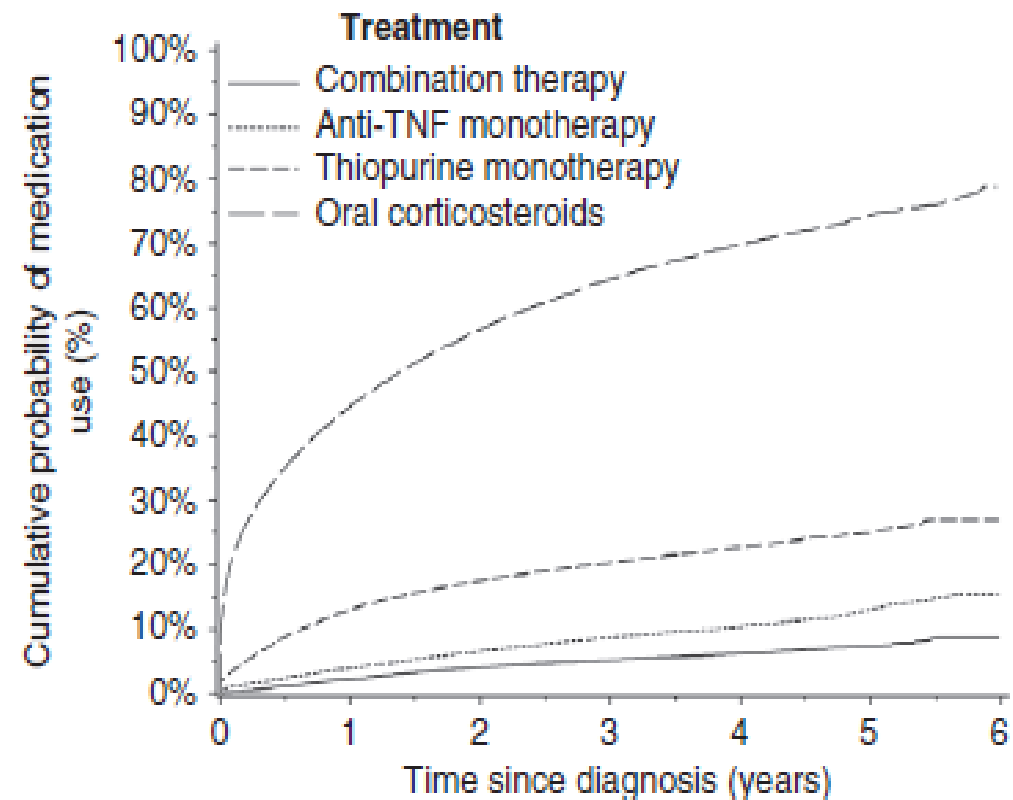
Probabilité de recevoir un immunomodulateur dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI

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

Maladie de Crohn



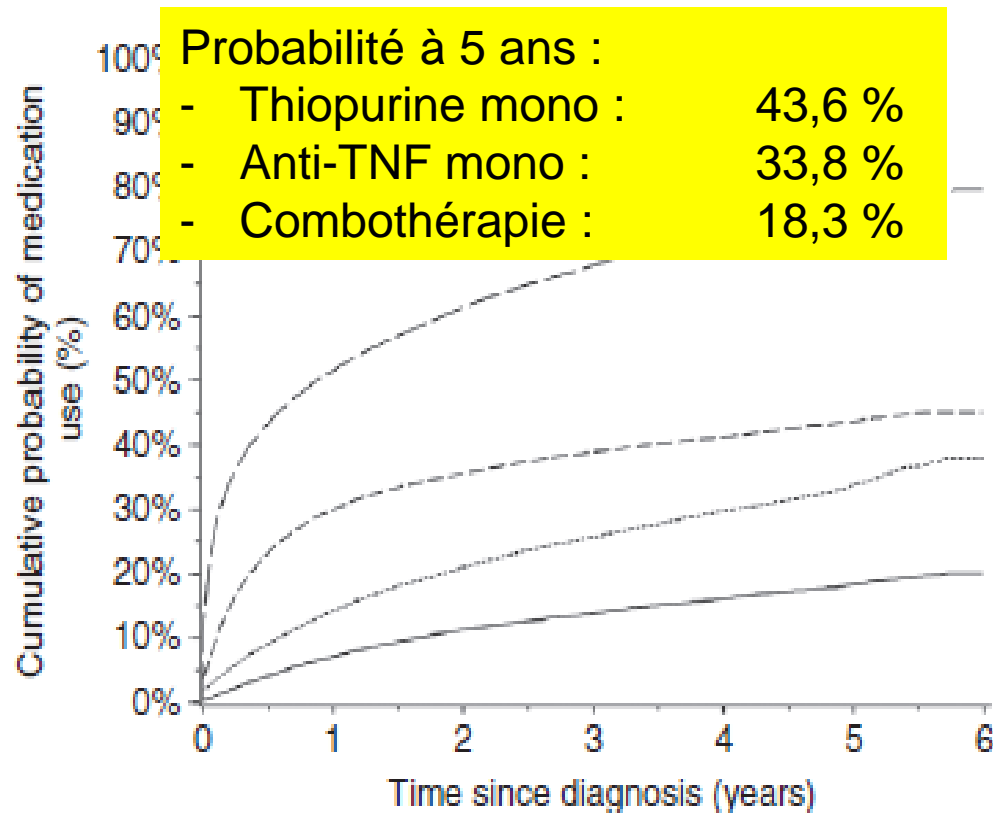
Rectocolite hémorragique



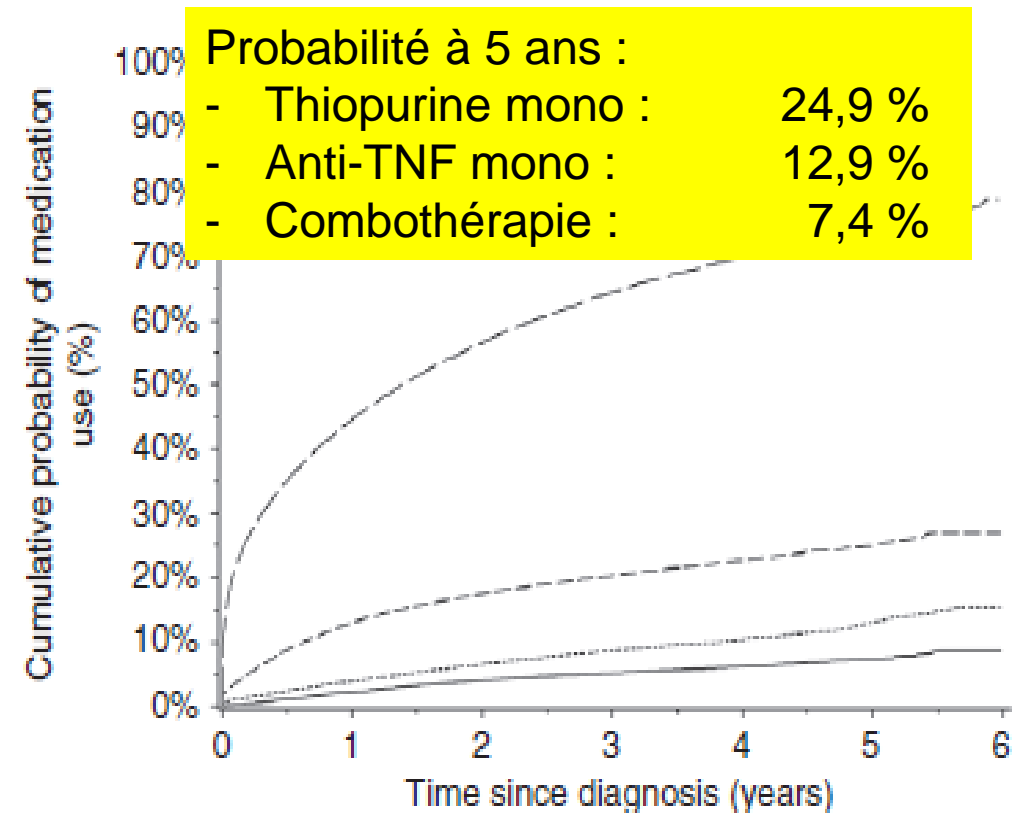
Probabilité de recevoir un immunomodulateur dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI

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

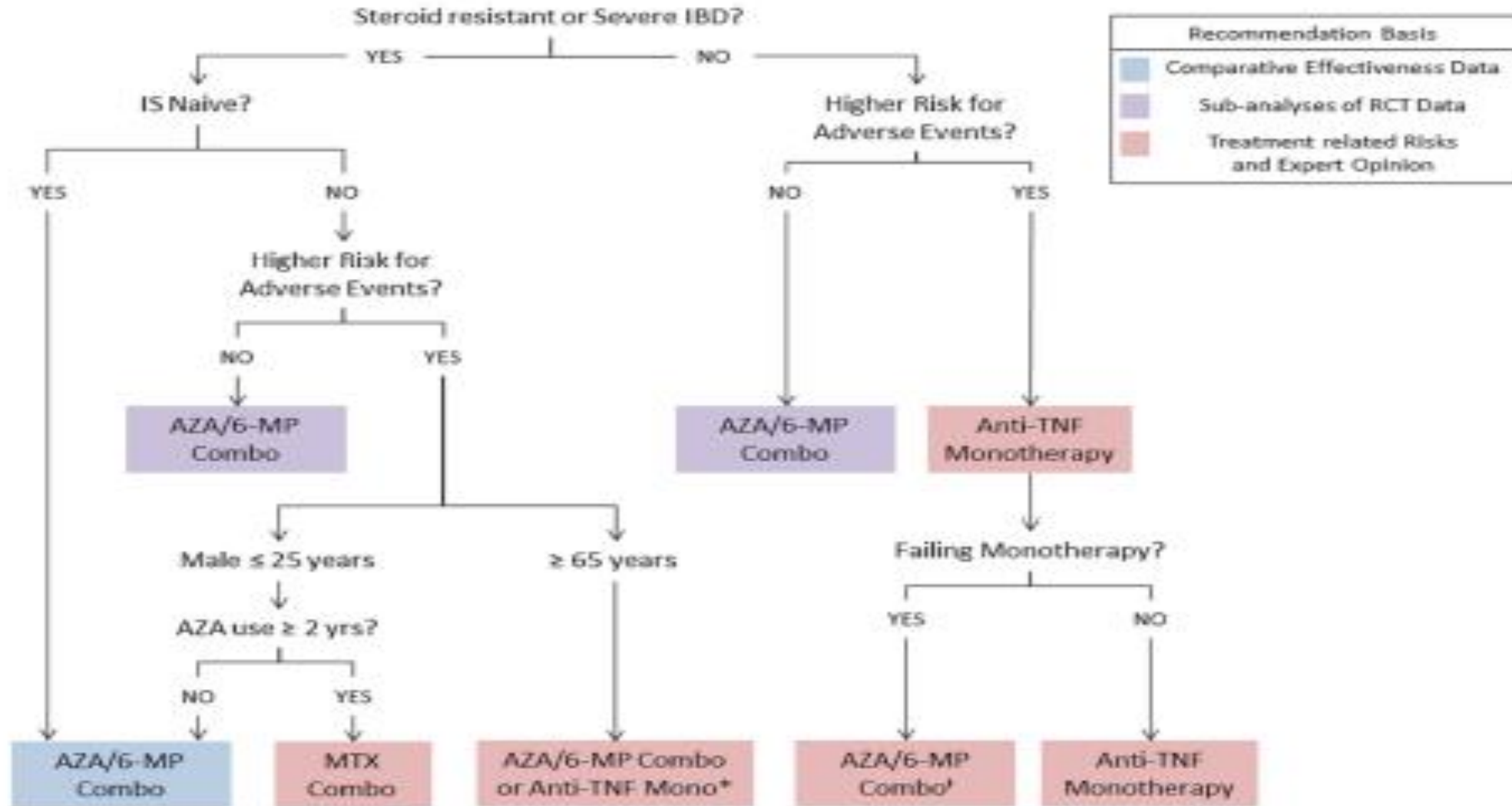
Maladie de Crohn



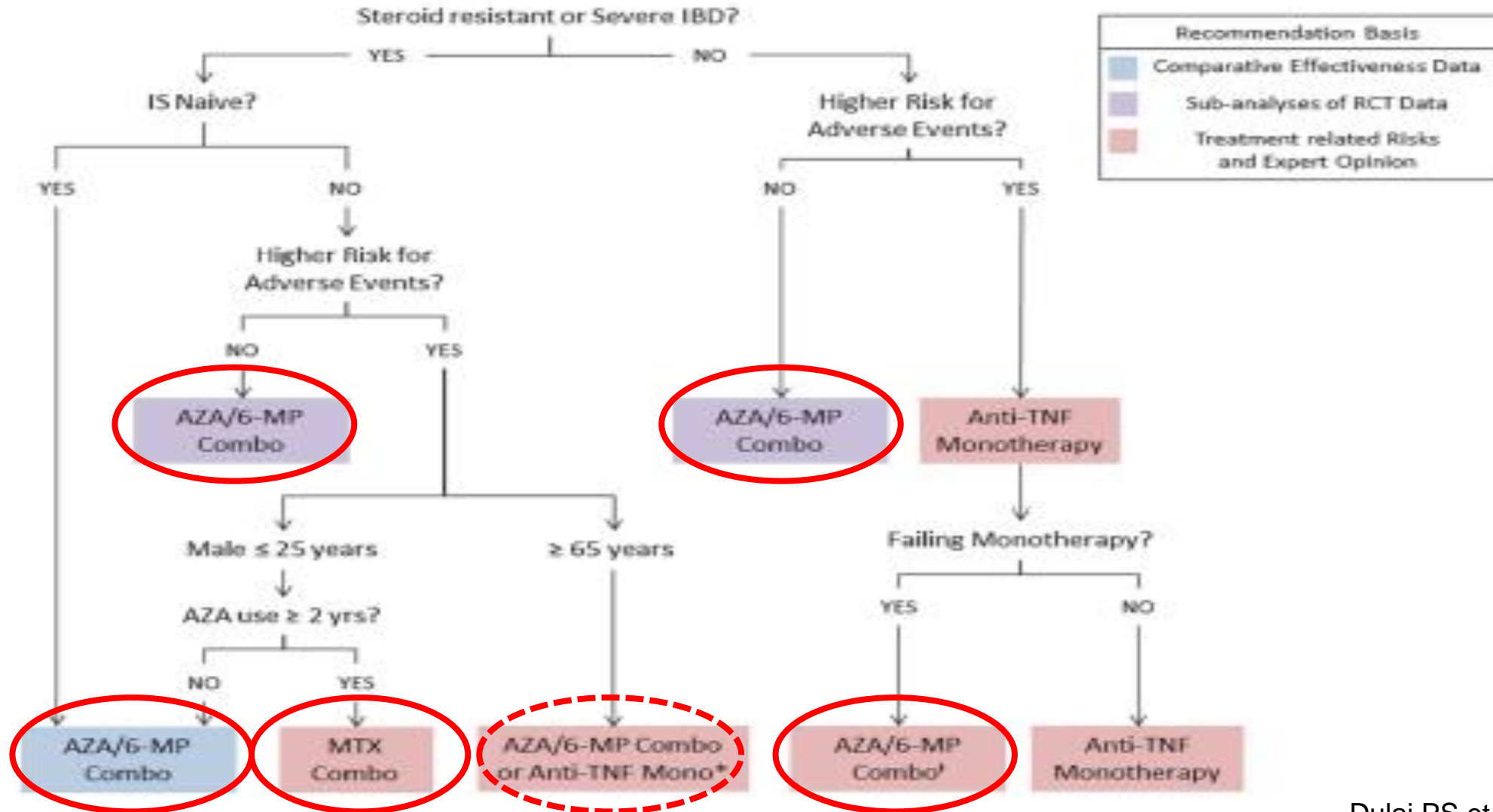
Rectocolite hémorragique



Mono / combo : synthèse de la littérature

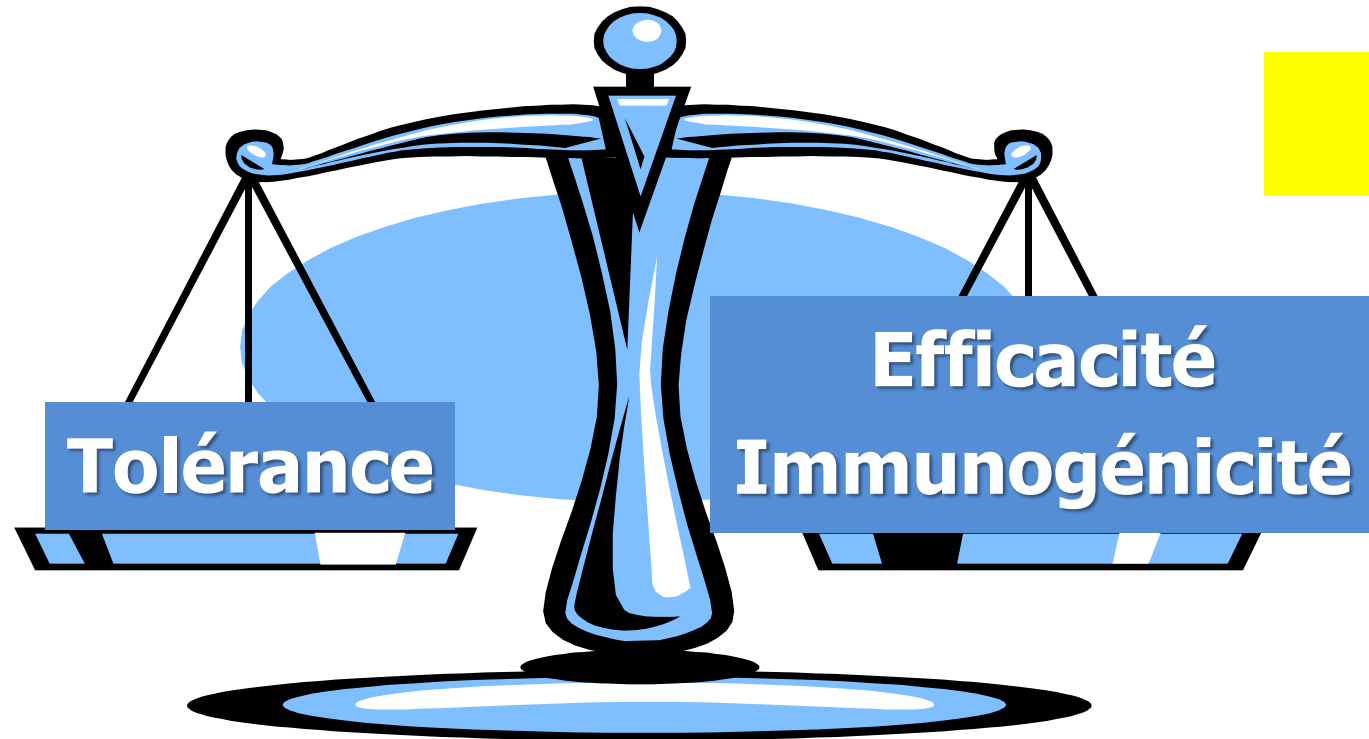


Mono / combo : synthèse de la littérature



Les arguments classiques

Mono



Combo

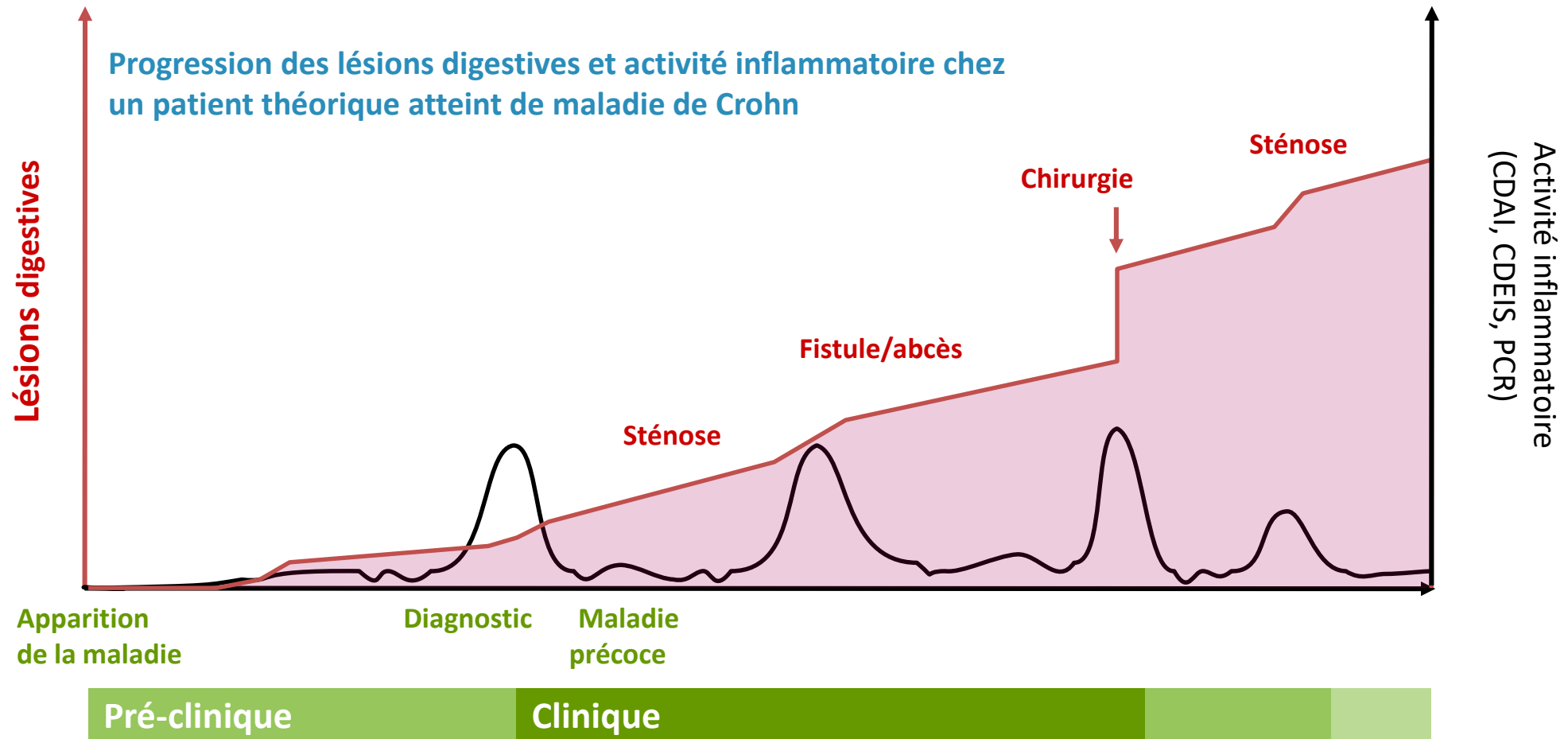
Les limites d'une vision trop binaire : de très nombreux critères à prendre en compte

- 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

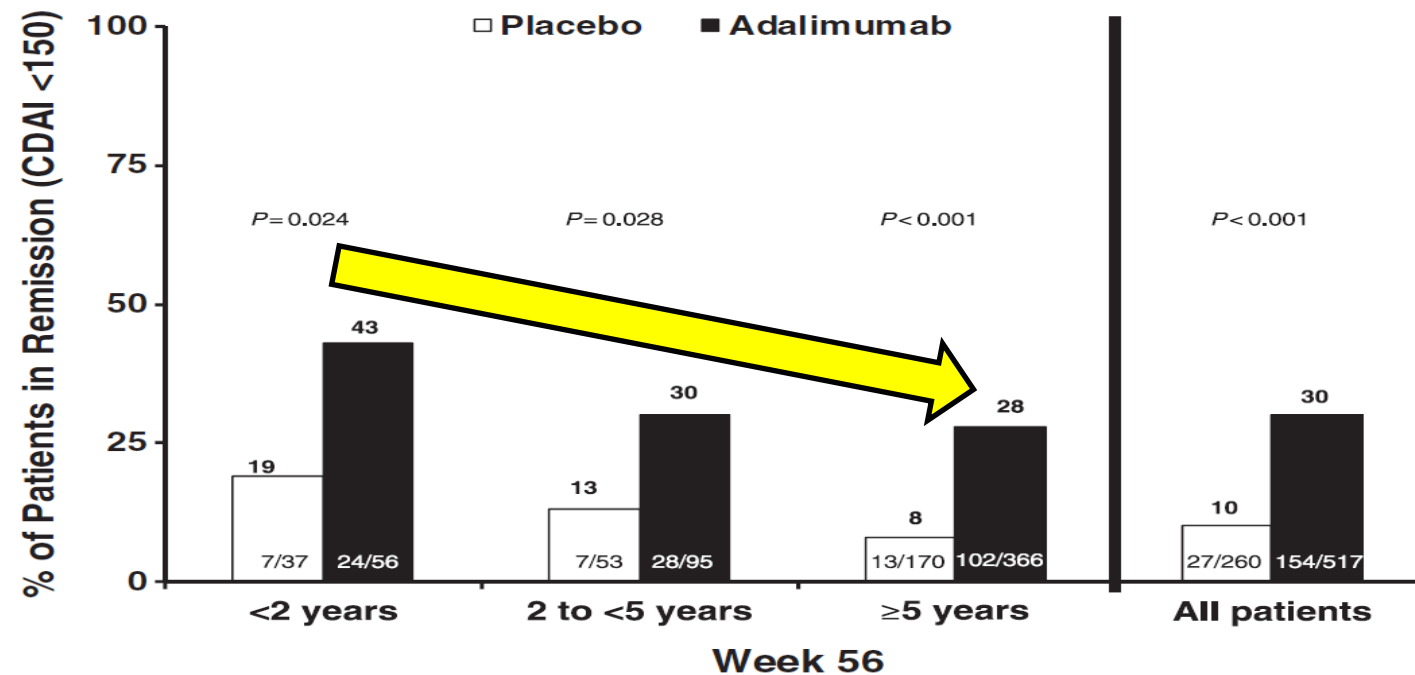
- Type de MICI : maladie de Crohn / RCH (AMM)
- Nature de la biothérapie et de l'IS :
 - Anti-TNF : IFX / ADA-GLM
 - Nouvelles molécules : VDZ, USK
 - IS conventionnel : thiopurine / MTX
- Exposition antérieure aux traitements : naïfs / exposés
- Phase du traitement : induction / entretien / long terme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

Pourquoi une intervention précoce dans la MC ?

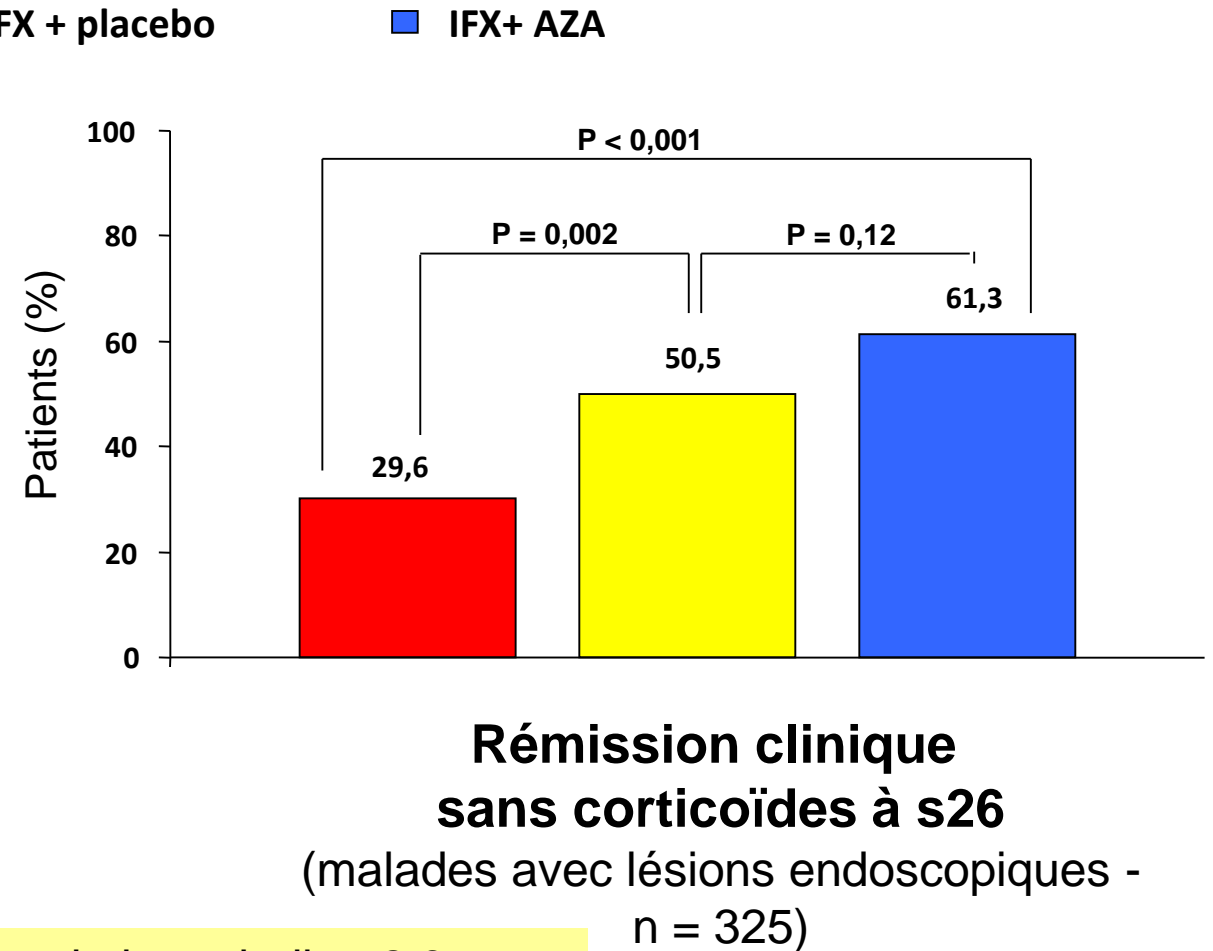
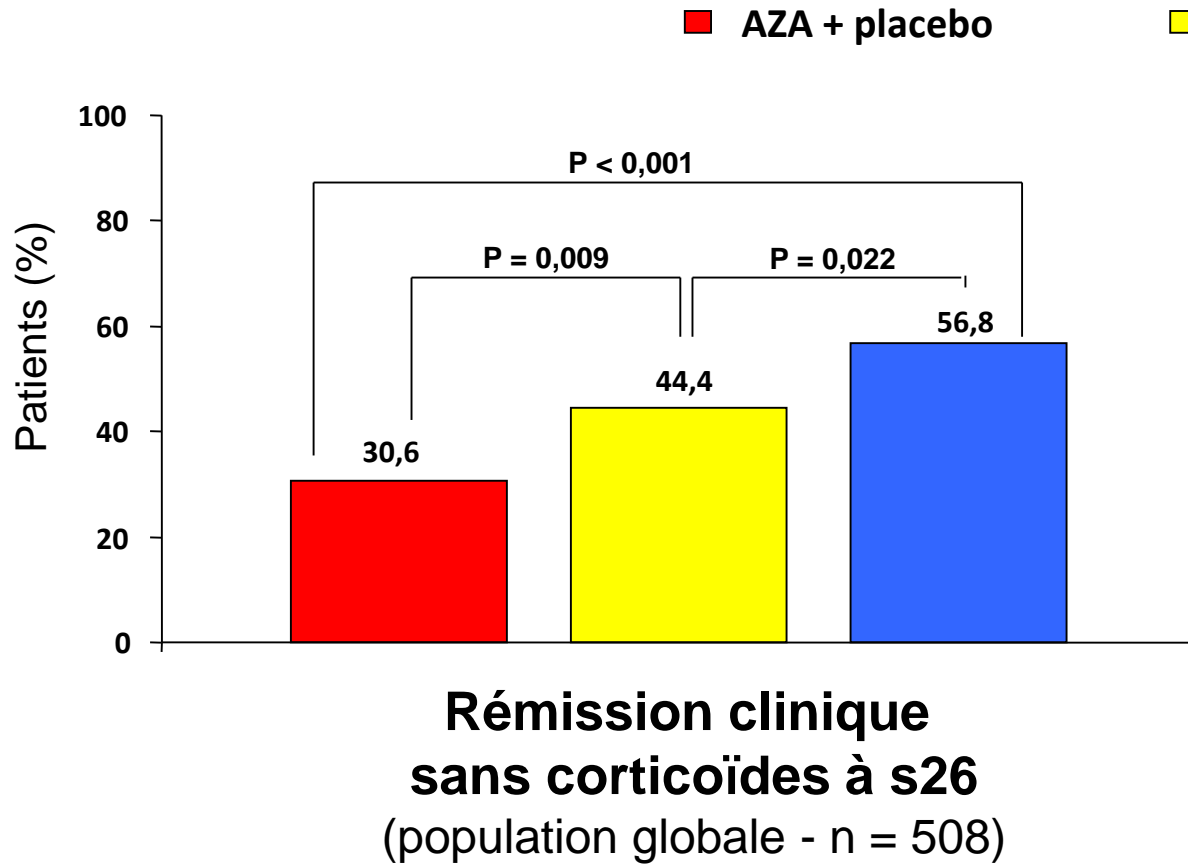


Les anti-TNF sont d'autant plus efficaces que le diagnostic de MC est récent

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

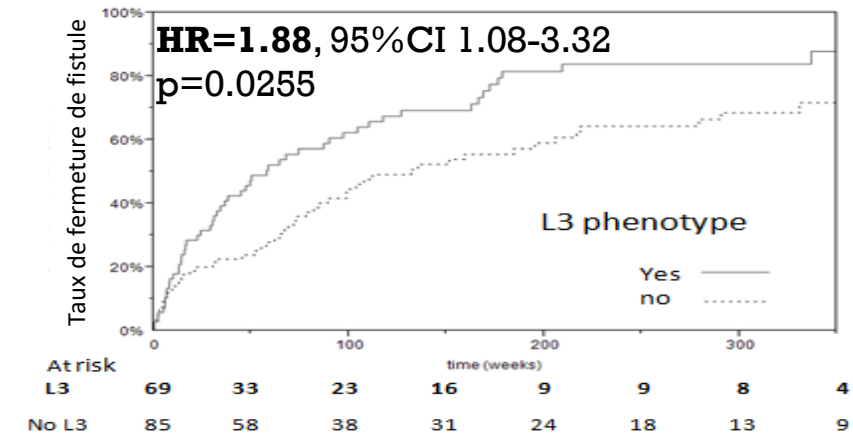
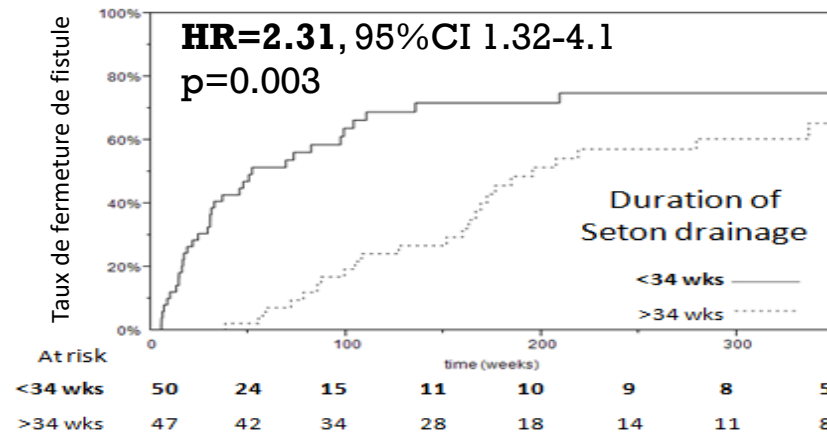
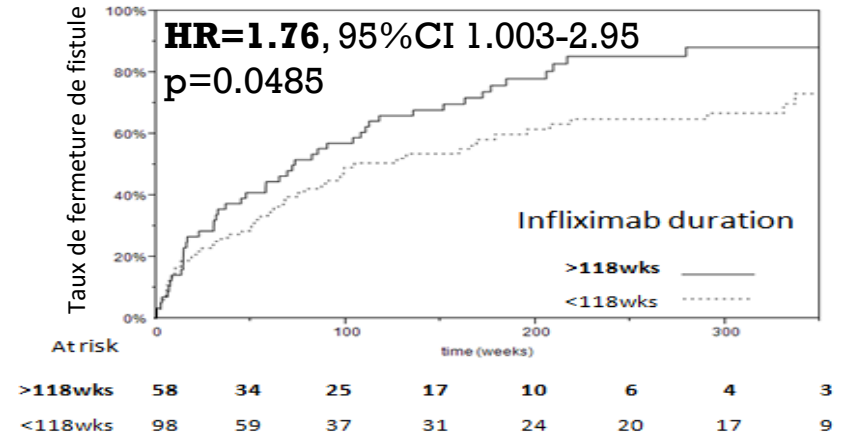
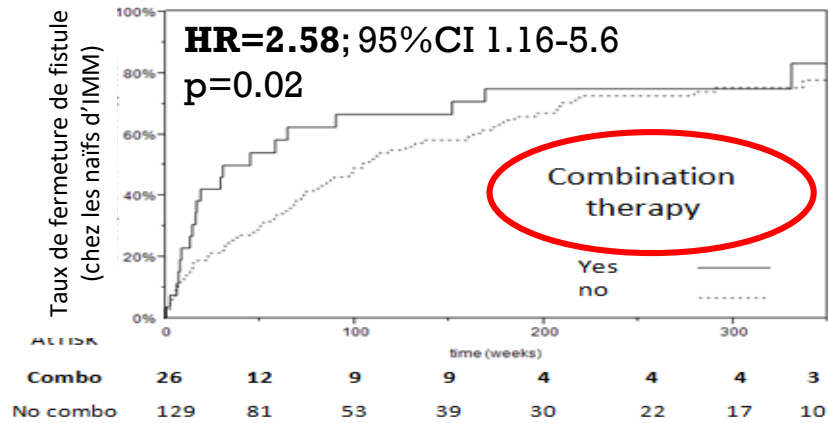


Effacité de la combothérapie IFX + AZA vs. monothérapies dans la MC (essai SONIC)



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

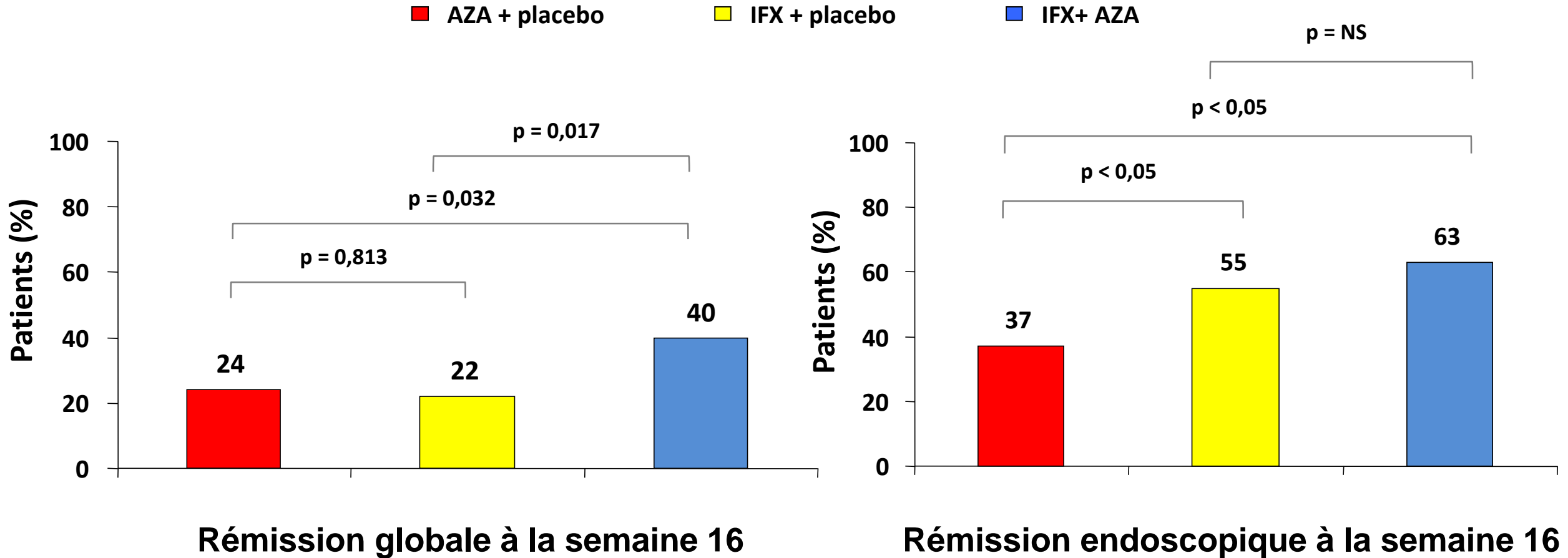
Cohorte Rennes-Nancy (156 patient traités par IFX), suivi médian 250 sem



Ancienneté médiane de la maladie : 3,8 ans

Bouguen G et al, CGH 2013

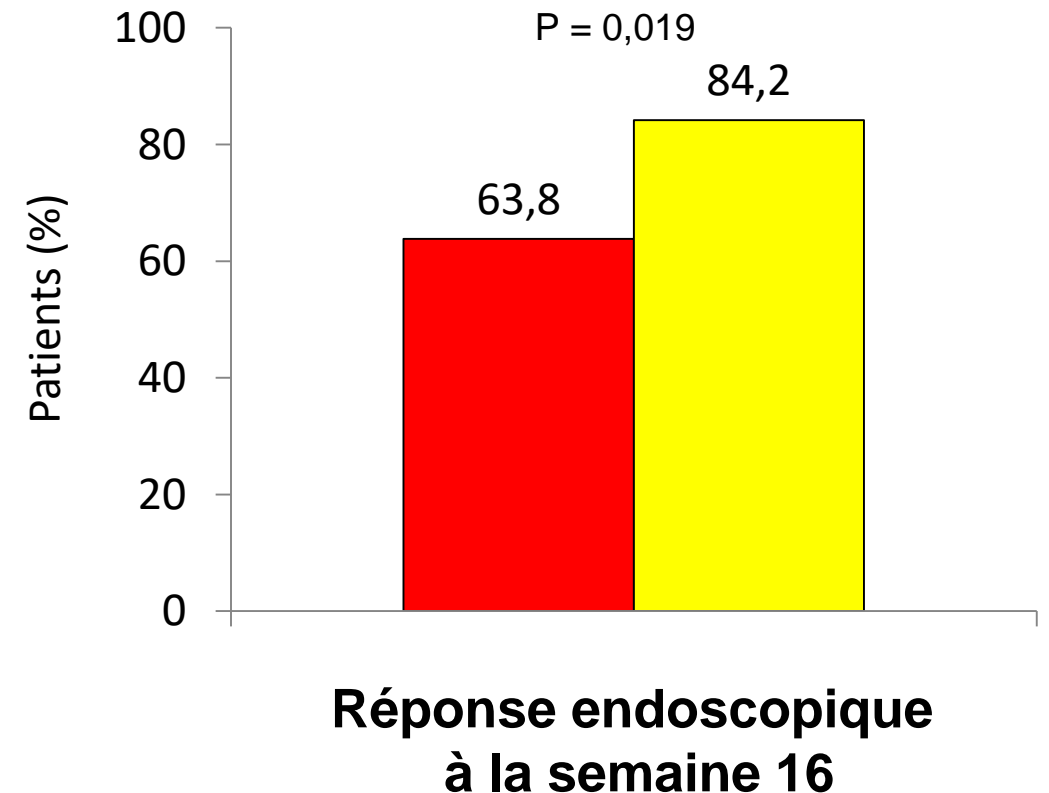
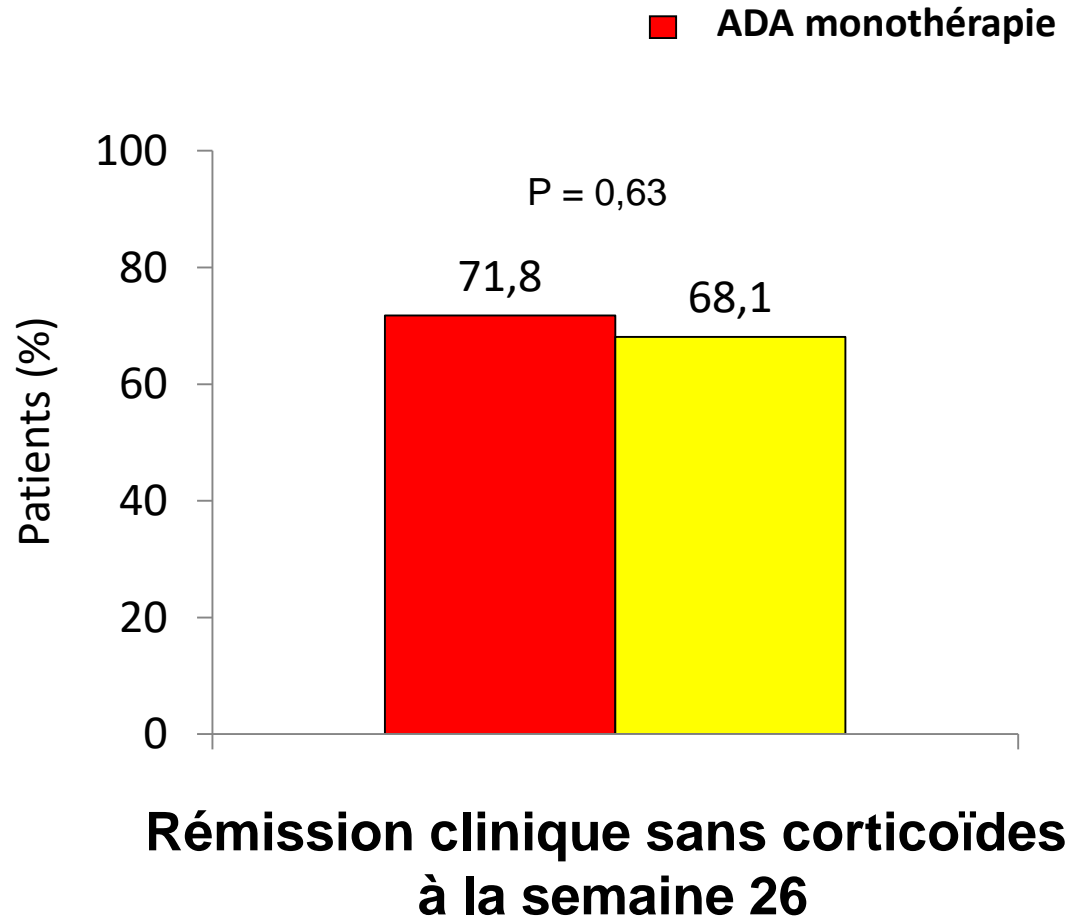
Effacité de la combothérapie IFX + AZA vs. monothérapies dans la RCH (essai SUCCESS)



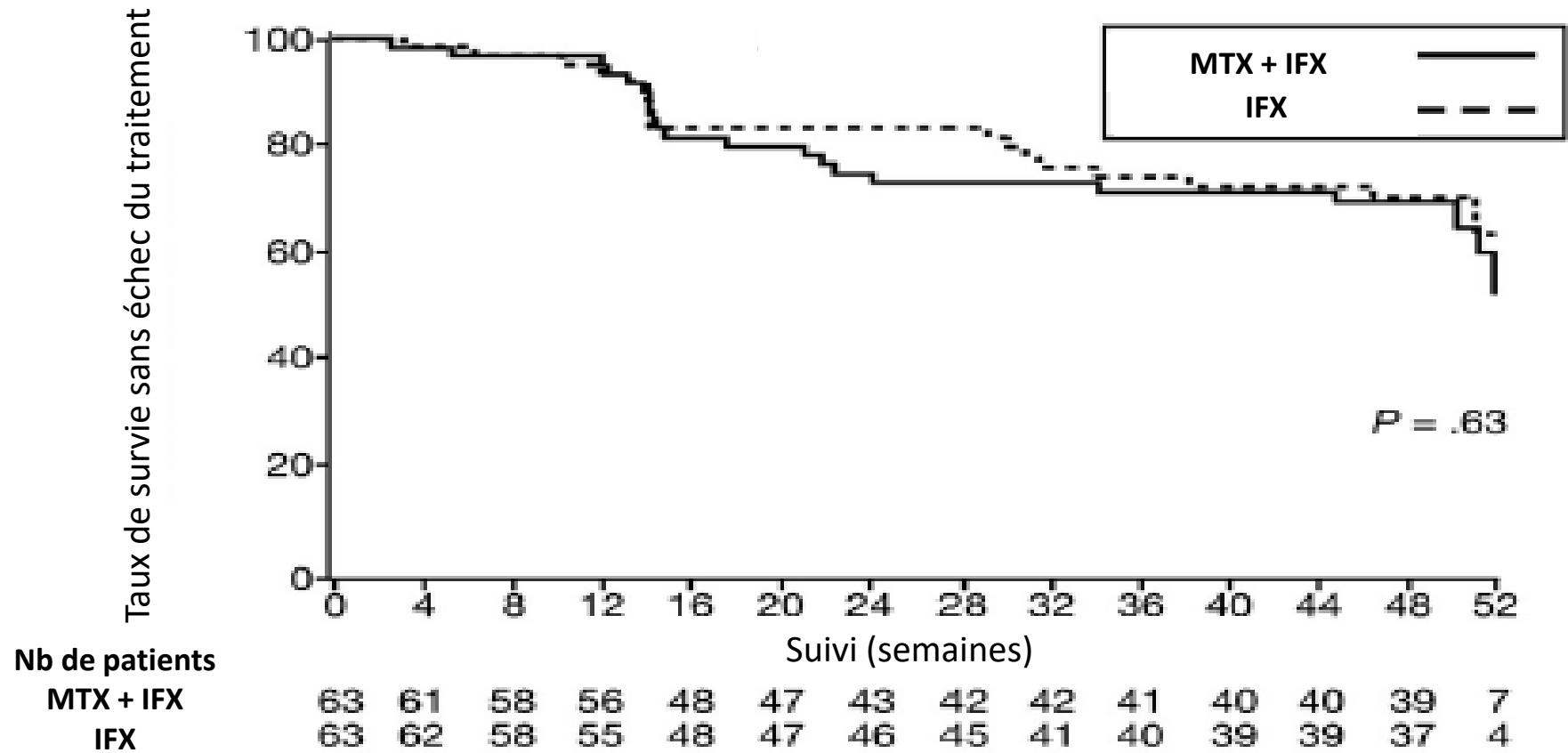
Les limites d'une vision trop binaire : de nombreux critères à prendre en compte

- 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**

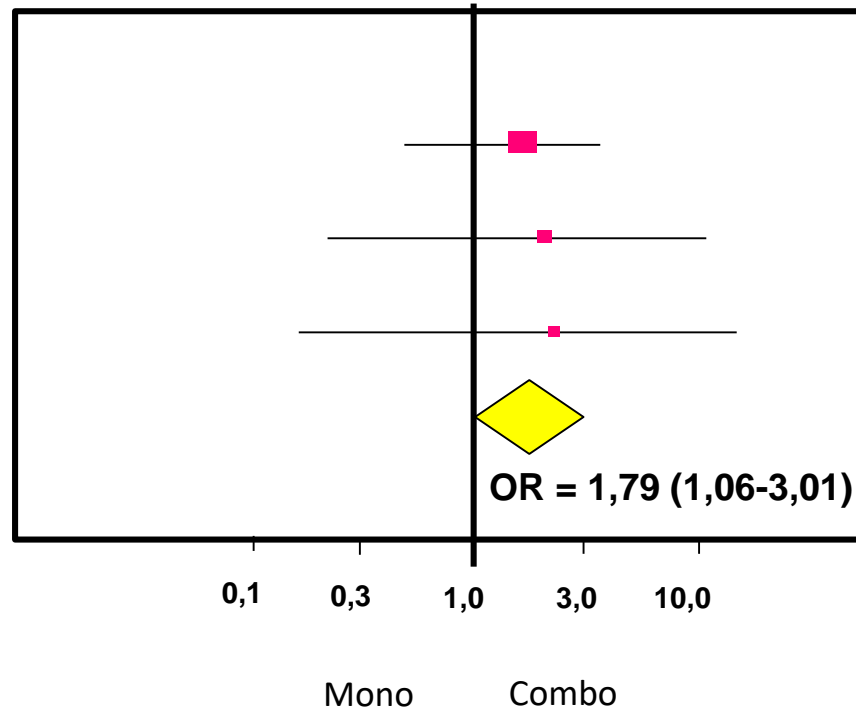
Les limites d'une vision trop binaire : de nombreux critères à prendre en compte

- 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

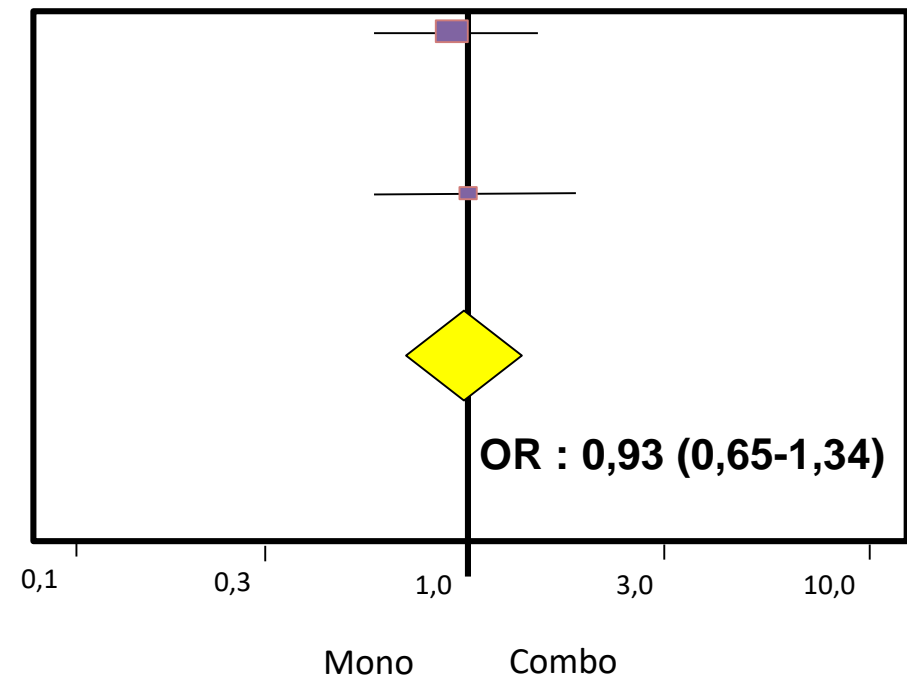
Bénéfice de la combothérapie chez les malades en échec avec les IS (méta-analyse des RCT)

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)

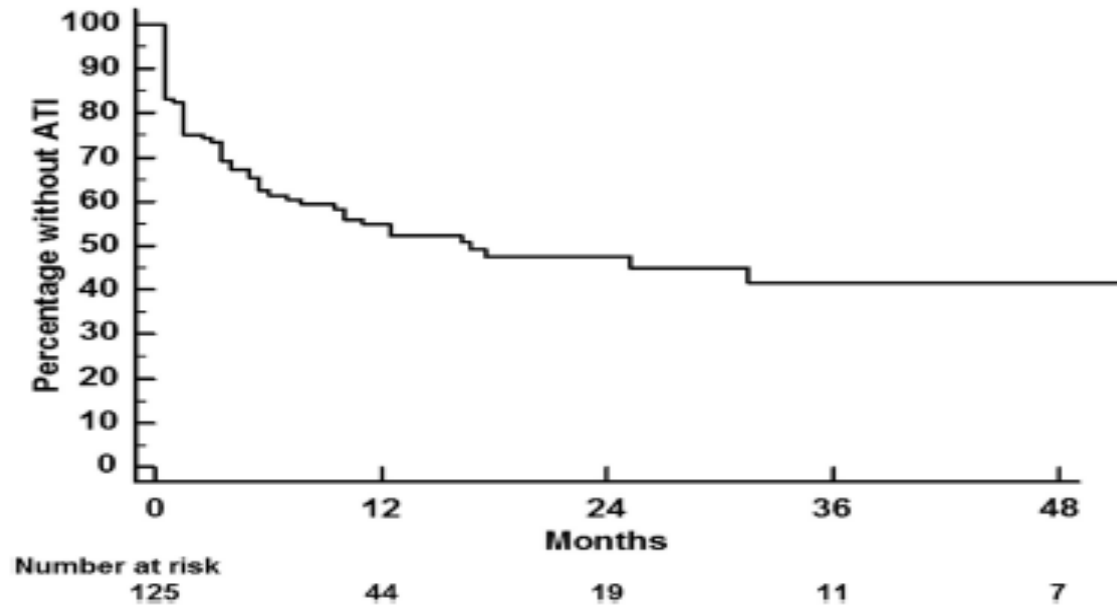
Auteur	Pays	n sous IS / N (%)	Effet
Kopylov U et al	Canada	4/38 (11)	Aucun
Wils P et al	France	18/122 (15)	Bénéfique
Harris KA et al	Etats-Unis	19/45 (65)	Aucun
Khorrami S et al	Espagne	42/116 (36)	Aucun
Ma C et al	Canada	73/167 (44)	Néfaste

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

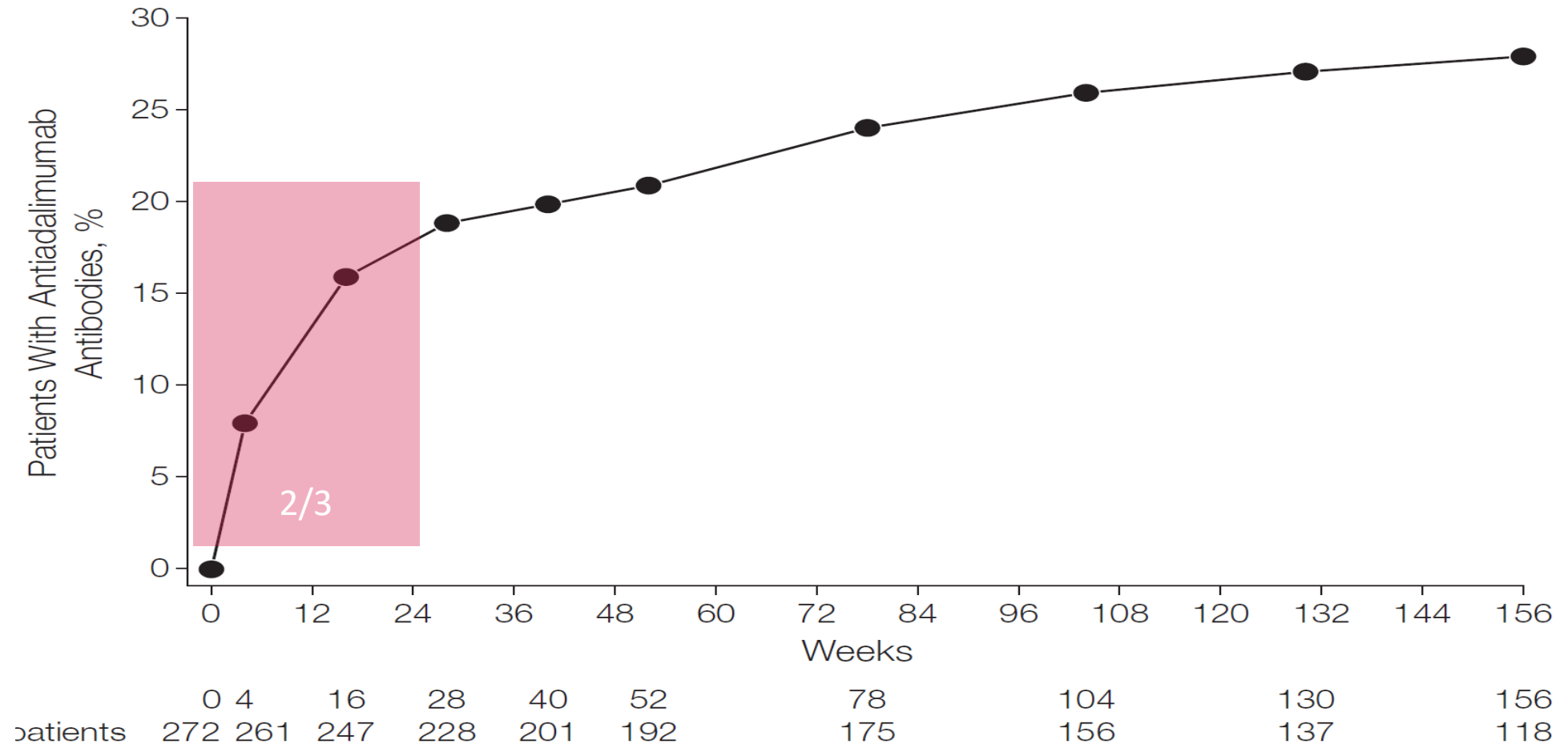
Immunsation contre l'inflximab

Cohorte prospective israélienne (n = 125)



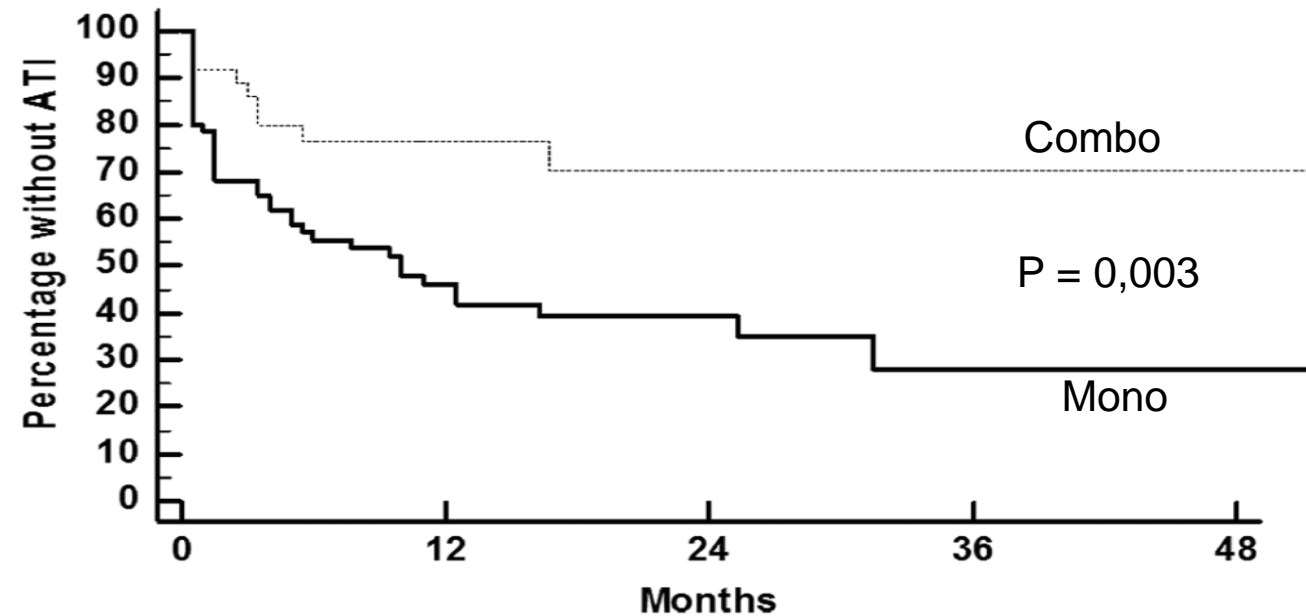
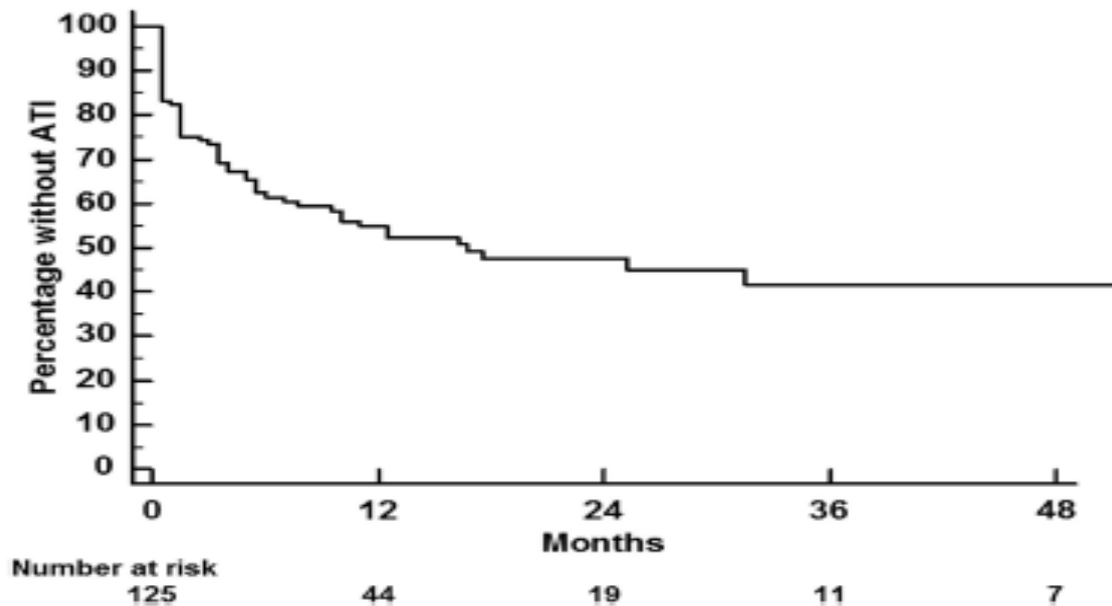
Immunsation contre l'adalimumab (données en polyarthrite rhumatoïde)

Cohorte prospective néerlandaise (n = 272)



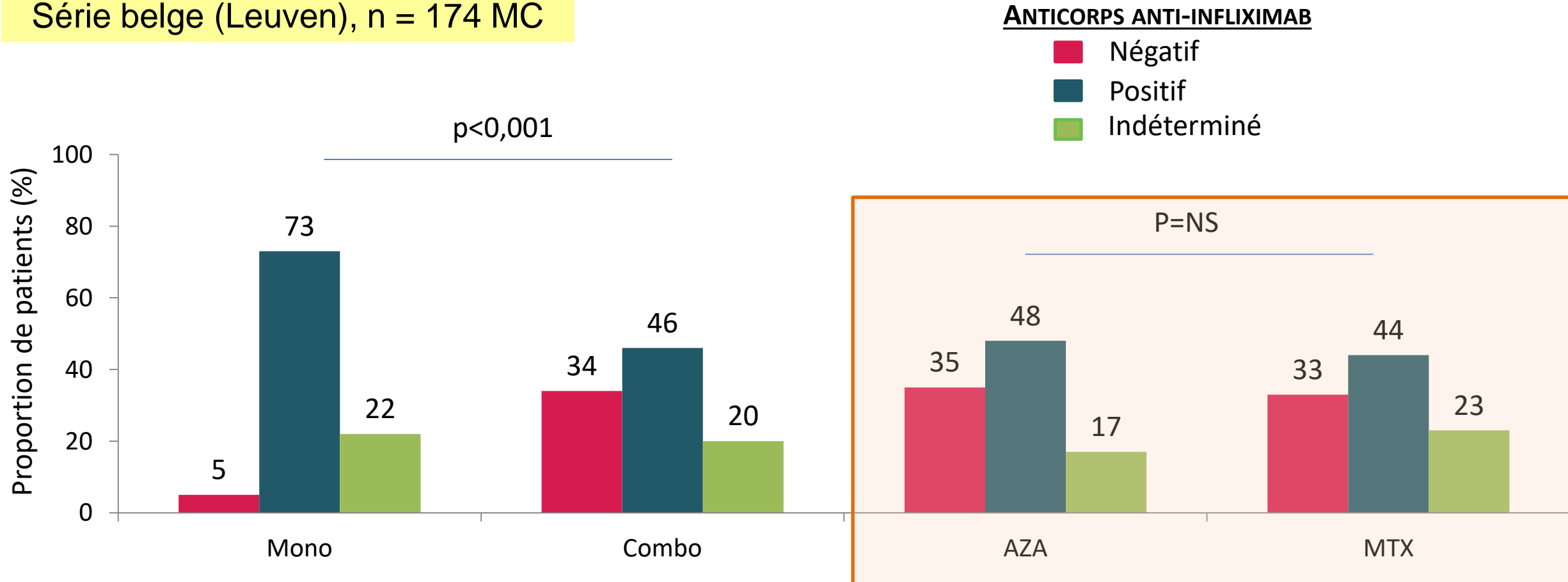
Prévention de l'immunisation avec la combothérapie

Cohorte prospective israélienne (n = 125)

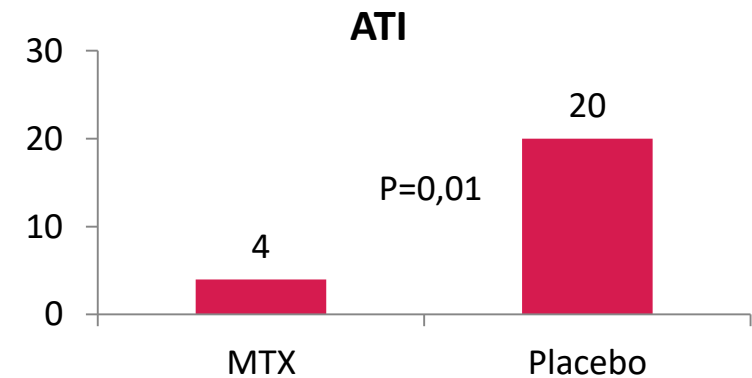
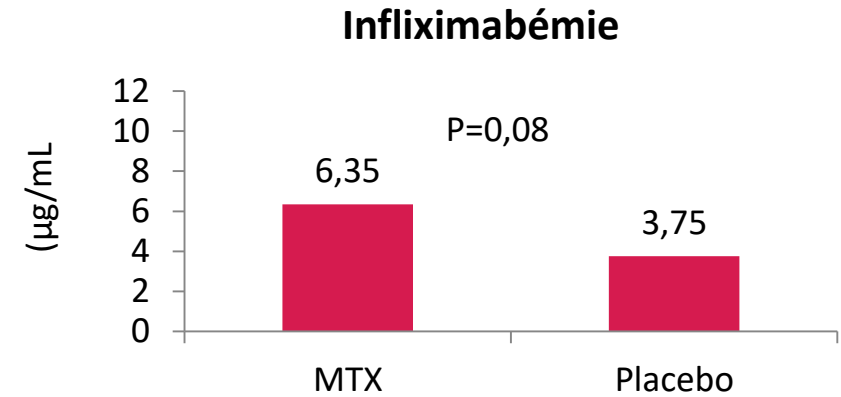
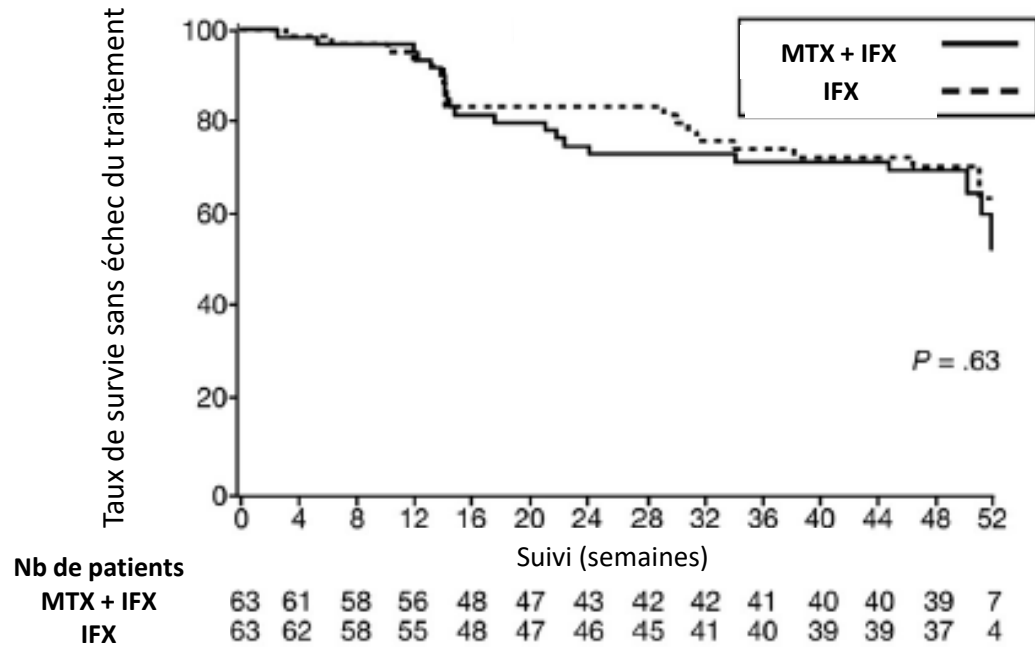


Avantage pharmacologique de la combothérapie quel que soit l'immunosuppresseur conventionnel

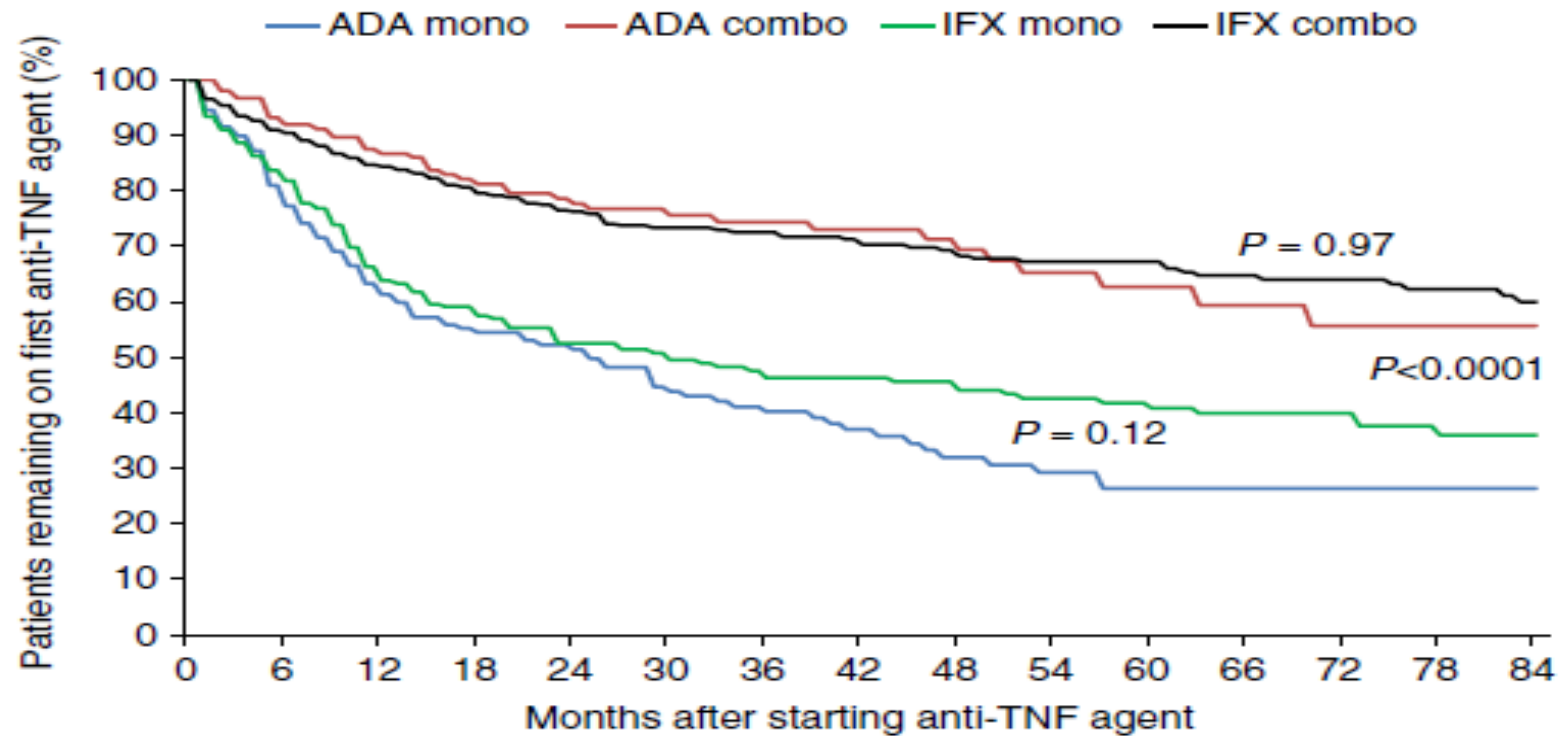
Série belge (Leuven), n = 174 MC



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



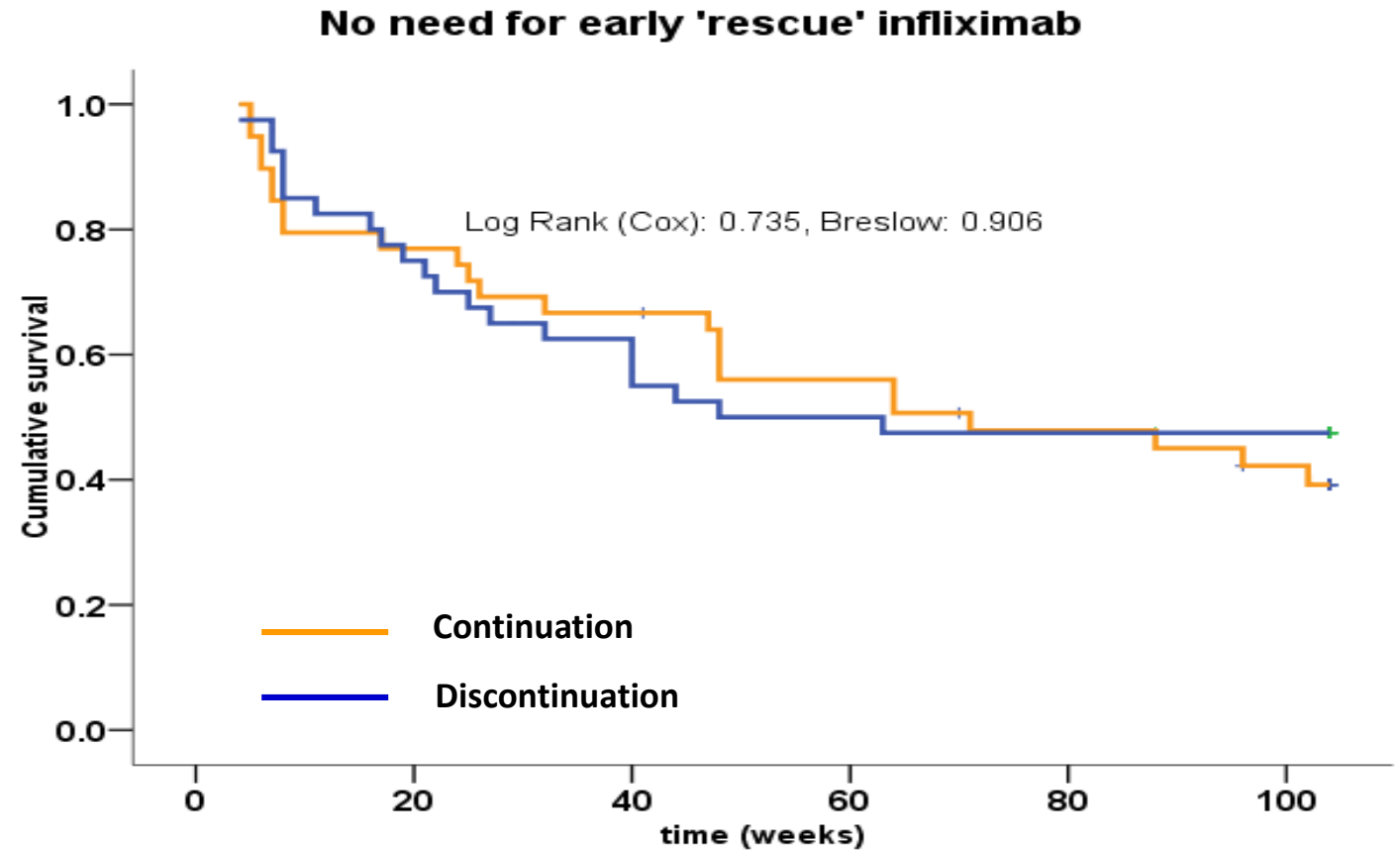
Persistence du traitement anti-TNF en traitement de la MC selon son initiation en mono ou en combothérapie



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

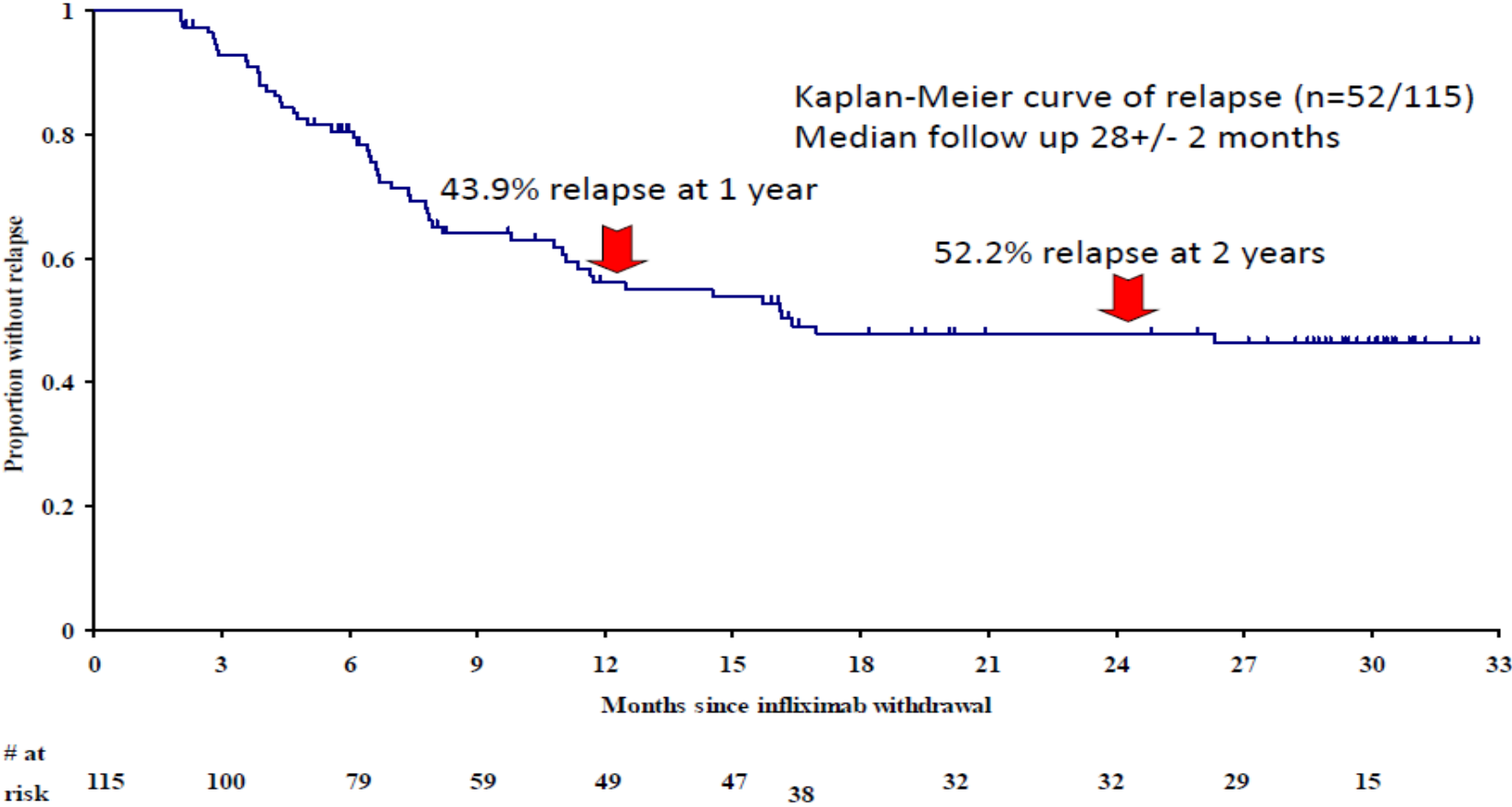
- Essai contrôlé randomisé en ouvert
- n = 80 MC en rémission
- Combothérapie ≥ 6 mois
- Randomisation : arrêt vs. maintien de l'IS





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/mm³
- hsCRP \geq 5 mg/L
- Calprotectine fécale \geq 300 μ g/g
- CDEIS $>$ 0
- TRI \geq 2 mg/L

Concept de cycles de traitement

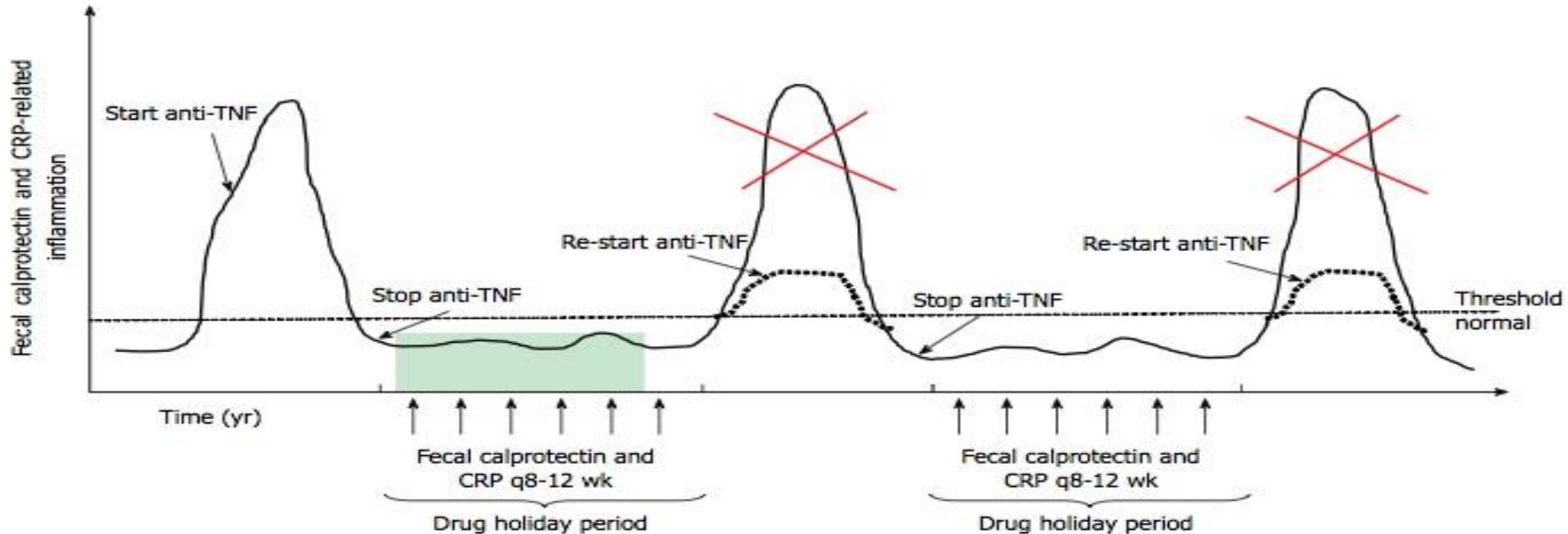


Figure 1 New concept of intermittent anti-tumor necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. Stopping anti-TNF α agents after achieving a deep remission may result in prolonged clinical remission. Close monitoring of these patients with fecal calprotectin and CRP measurements (arrows) will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

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
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)

Risques liés à la combothérapie

Néoplasies

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

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

IS

Infections opportunistes

Réactivations CMV, EBV
Réactivation HPV ?

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

Biothérapie

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	2,60 (1,96-3,44)	2,41 (1,60-3,64)	6,11 (3,46-10,8)

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

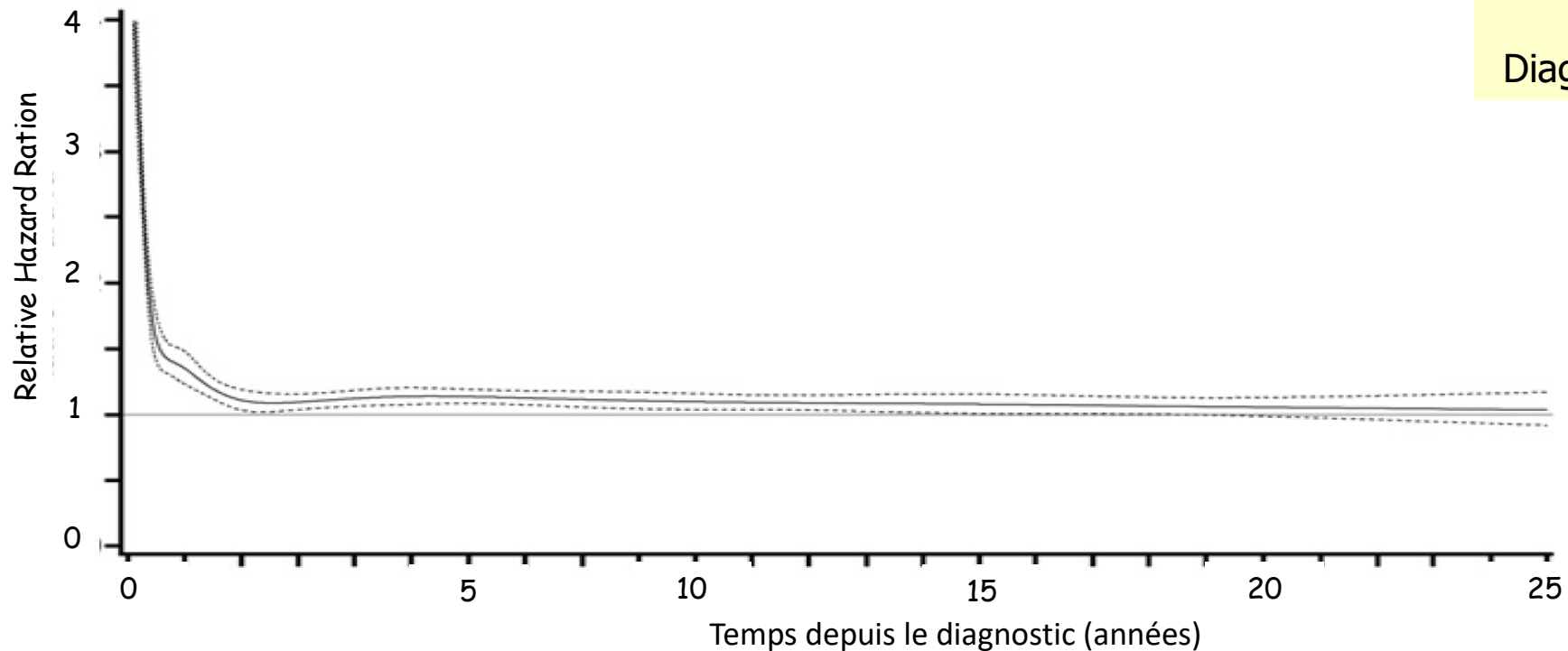
22/25 MARS



Plan (15 + 5)

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

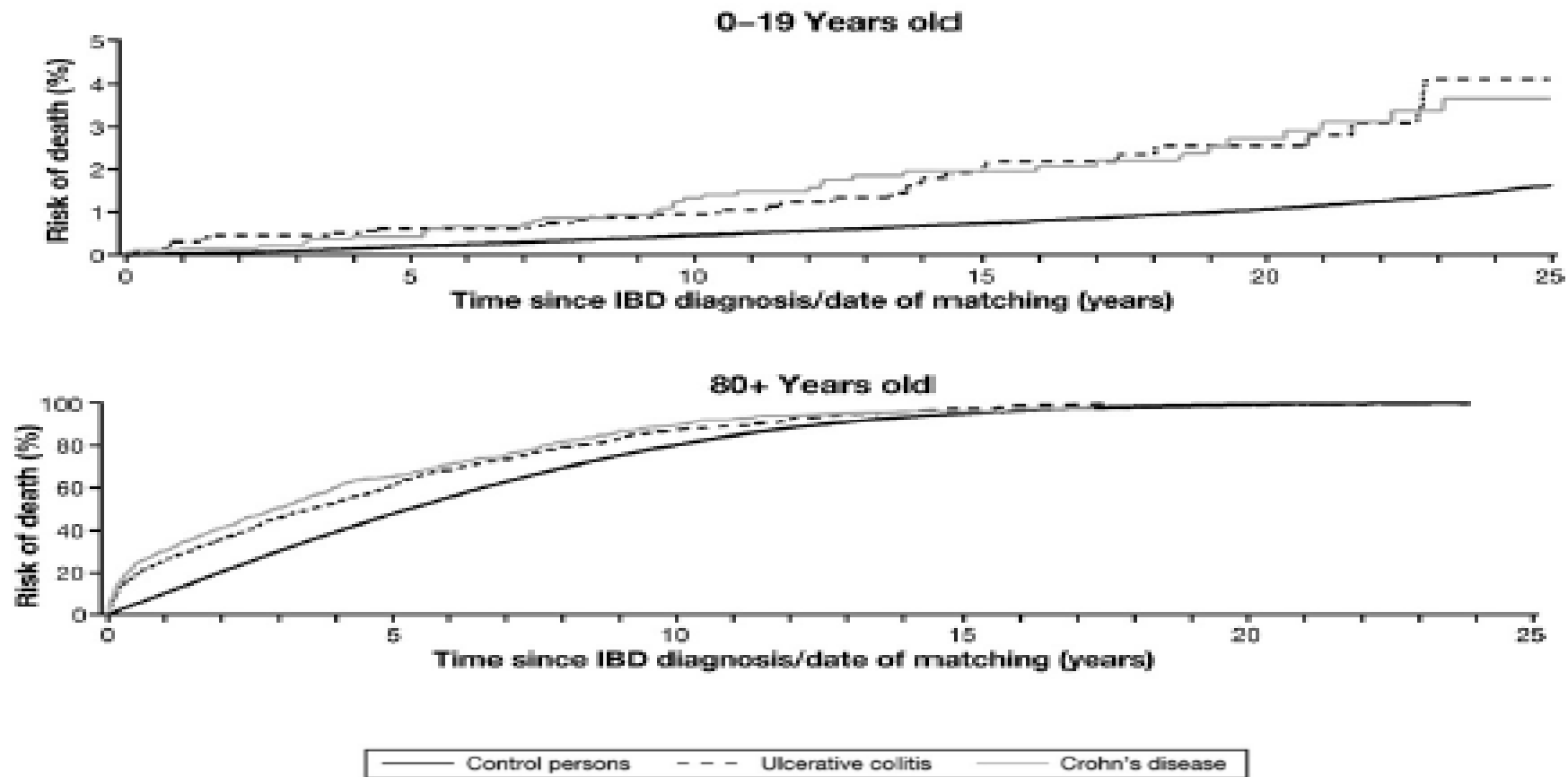
Mortalité de la RCH : données récentes



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)

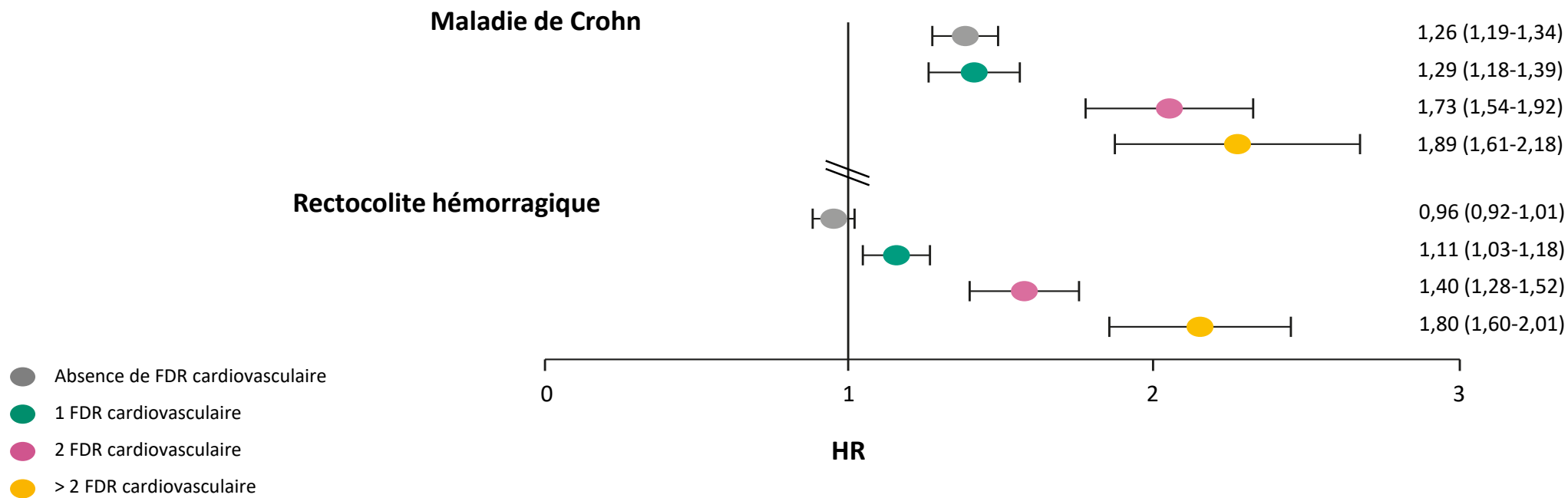
- Méthode
 - Données de la CPAM entre 2008 et 2013
- Résultats
 - 210 162 patients atteints de MICI
 - 5 554 accidents artériels (57 % de syndromes coronariens, 31 % d'AVC)
 - Comparaison par rapport à la population générale appariée sur l'âge et le sexe

Maladie de Crohn	SIR	IC ₉₅	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 ₉₅	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

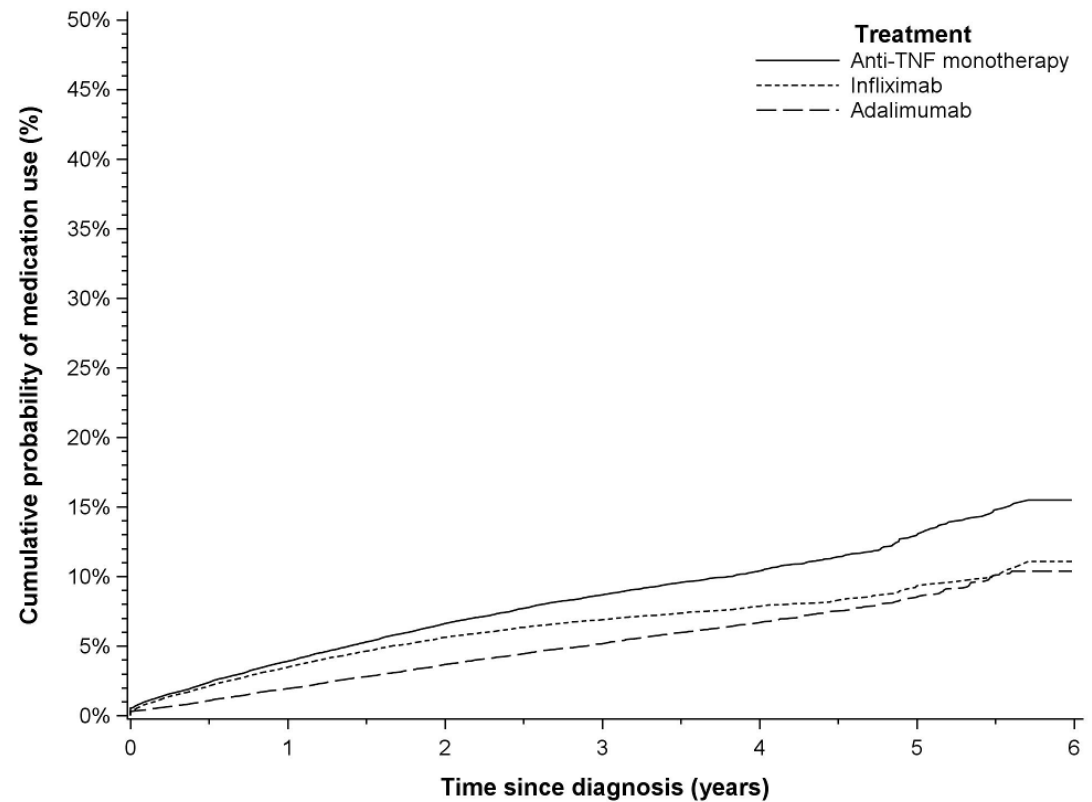
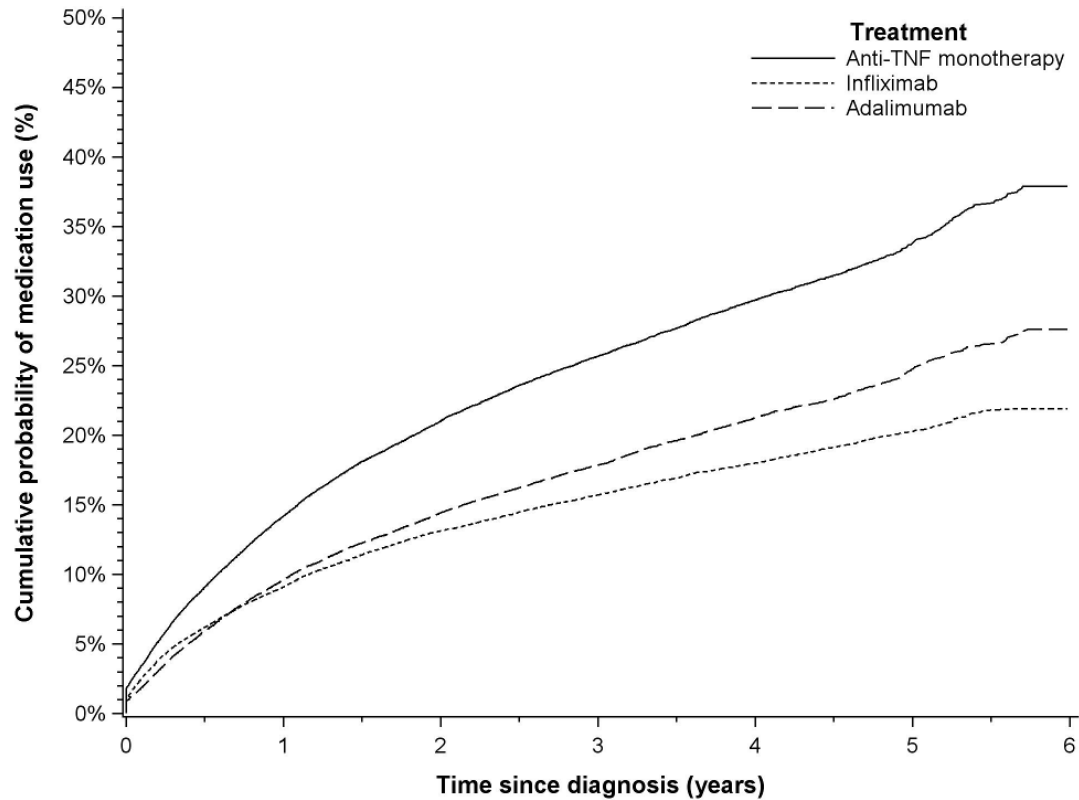
Quel est le risque d'accident artériel aigu au cours des MICI ? (2)

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



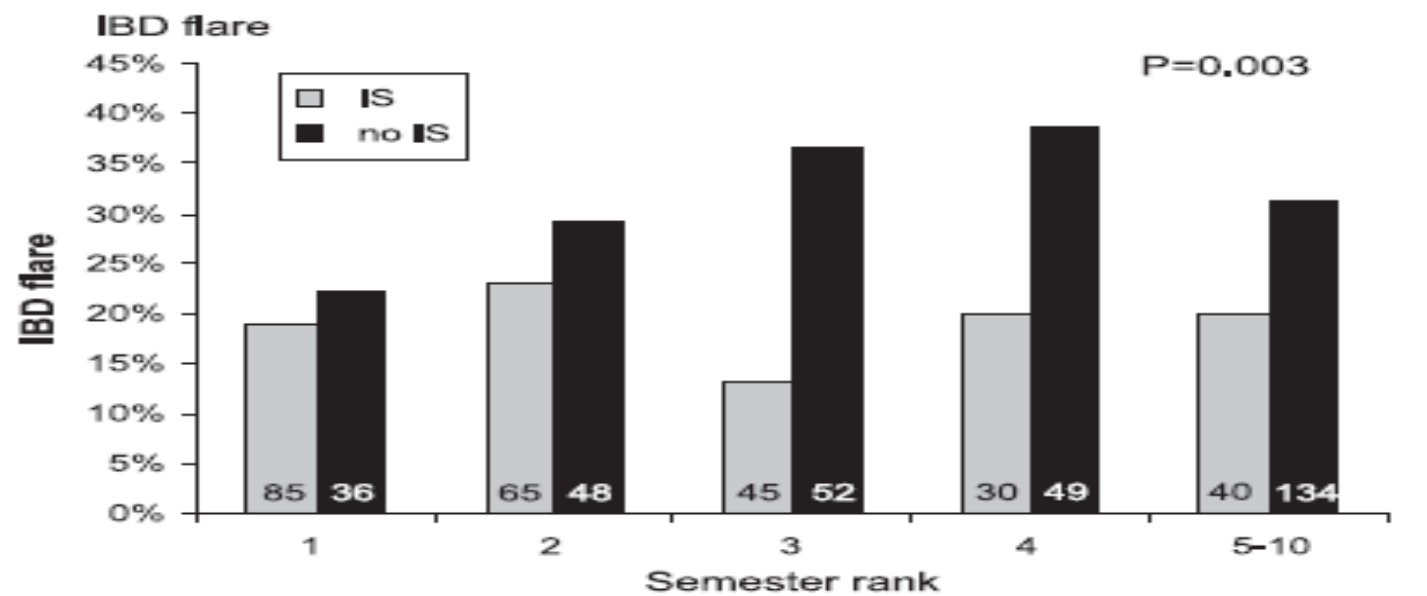


Figure 1 Proportion of semesters with inflammatory bowel disease (IBD) flare according to immunosuppressant (IS) co-treatment and stratified by semester rank. Numbers of analysed semesters are indicated in the bars.

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

