

Désescalade ou fenêtre thérapeutique dans la rectocolite hémorragique : pourquoi, pour qui, comment ?

↻ **Lucine Vuitton**

✉ Service de Gastroentérologie, CHRU Besançon
3 boulevard A. Fleming, 25030 Besançon Cedex
E-mail : lvuitton@chu-besancon.fr

Introduction

De nombreux consensus à l'échelle nationale, européenne ou internationale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont permis d'établir des recommandations dans l'initiation des traitements, en revanche les stratégies de désescalade ou d'arrêt de traitements sont moins connues. Les stratégies de réduction des traitements font intervenir plusieurs paramètres parmi lesquels l'activité de la maladie, les contraintes ou risques éventuels pour les patients, les coûts et surtout les souhaits des patients. Le rapport bénéfice/risque de la stratégie de désescalade sera différent d'un traitement à l'autre et/ou si le patient reçoit un seul ou plusieurs médicaments. La possibilité d'un retraitement et d'un retour à la rémission en cas de récurrence de la maladie est également à prendre en considération dans le choix de la stratégie d'arrêt. L'objectif de cette mise au point est de faire un état des lieux sur les stratégies de désescalade ou d'arrêt dans la rectocolite hémorragique (RCH) afin de guider le gastro-entérologue en pratique clinique dans cette prise de décision.

rines et risque d'infections bénignes cutanées par les virus herpès et les papillomavirus². Il existe un excès du risque d'infections sévères, y compris d'infections opportunistes, chez les patients atteints de MICI sous immunosuppresseurs, comparable chez les patients sous monothérapie avec une thiopurine ou en monothérapie avec un anticorps anti-TNF (risque relatif de l'ordre de 1,5 par rapport aux patients non exposés). Le risque d'infection est principalement lié aux infections virales dans le cas des thiopurines. Il faut noter que le risque d'infections sévères est plus élevé chez les patients en combinaison (risque relatif de l'ordre de 3 par rapport aux patients non exposés)². Le risque d'infection est constamment plus élevé en cas d'exposition aux corticoïdes, dont l'arrêt, après une utilisation si possible temporaire, doit toujours rester un des objectifs thérapeutiques dans les MICI.

En ce qui concerne les cancers, les patients exposés aux thiopurines ont un sur-risque de lymphome lié au virus d'Epstein-Barr (EBV), de cancers cutanés non-mélanocytaires et de cancers urothéliaux chez l'homme âgé. Le risque de lymphome lié aux thiopurines est nettement plus élevé chez les personnes âgées. De même, les hommes jeunes sont exposés à un risque de lymphome T hépatosplénique qui est certes exceptionnel mais redoutable. Les patients exposés aux anticorps anti-TNF ont un sur-risque de mélanome¹.

Une étude suisse s'est intéressée aux facteurs associés à l'arrêt des traitements chez 2 129 patients qui avaient cessé leurs traitements en raison d'effets secondaires liés aux traitements. Il y avait une corrélation significative entre le nombre de traitements

Objectifs pédagogiques

- Définir la désescalade thérapeutique et son intérêt
- Connaître les patients éligibles à cette stratégie
- Connaître les modalités et les résultats attendus de la désescalade et de la fenêtre thérapeutique
- Savoir surveiller les patients en désescalade ou en arrêt thérapeutique

Conflits d'intérêt

Abbvie, MSD, Janssen, Pfizer, Ferring, Takeda

Mots-clés

RCH, désescalade, traitements

Pourquoi diminuer ou arrêter les traitements ?

Les traitements des MICI peuvent parfois entraîner un sur-risque d'infections et de certains cancers¹. En ce qui concerne les infections bénignes, peu de données sont disponibles, en dehors de l'association démontrée entre exposition aux thiopu-

administrés et l'arrêt. Par ailleurs, les facteurs associés à l'arrêt étaient : la maladie de Crohn (MC), la présence de manifestations extra-digestives [Odds ratio (OR) = 2,262], la chirurgie et le nombre de traitements concomitants (OR = 2 pour 2 traitements et OR = 3,2 pour 3 traitements) ³.

Cependant, les traitements immunomodulateurs, bien que souvent incriminés dans les sur-risques liés aux traitements, ont aussi un rôle protecteur démontré. En effet, leur utilisation dans de bonnes conditions réduit le risque d'infections liées aux dommages intestinaux, à la dénutrition, à la chirurgie, à la iatrogénie hospitalière et potentiellement le risque des cancers associés à l'inflammation chronique ¹. Les immunomodulateurs, en dehors des corticoïdes, diminuent également le risque cardio-vasculaire lié à l'inflammation au cours des MICI. Ainsi, l'utilisation à bon escient des traitements permet de diminuer les risques liés à la maladie inflammatoire active, principaux pourvoyeurs de morbidité et mortalité dans les maladies chroniques.

La balance bénéfice-risque des traitements peut varier au cours de la vie chez un même patient, selon la présentation de sa maladie et son âge et doit donc être régulièrement réévaluée ⁴. À chaque étape, le patient participera à la réflexion en discutant avec son gastro-entérologue de la balance bénéfices-risques des différentes stratégies thérapeutiques, sous réserve d'une information partagée, à part égale concernant les risques des traitements des MICI d'un côté et de l'autre les risques d'une maladie non-contrôlée et sous traitée par manque de traitement.

Les arrêts ou désescalade de traitement dans la RCH

L'objectif thérapeutique à atteindre dans la RCH est la rémission profonde : clinique, biologique (CRP, plus récemment calprotectine fécale) et endoscopique (score endoscopique de Mayo 0, aspect normal de la muqueuse rectocolique). Les traitements actuels permettent souvent d'induire la rémission et de la maintenir pour garantir une meilleure qualité de vie du patient, l'absence de complication et d'handicap à long terme. La désescalade ou l'arrêt d'un traitement sont conditionnés par le maintien de ces objectifs.

Les 5-aminosalicylés

L'arrêt

Les 5-aminosalicylés (5-ASA) sont la première ligne du traitement de la RCH et restent l'unique traitement de fond pour environ la moitié des malades, ce qui représente une différence majeure dans les stratégies de réduction des traitements par rapport à la MC. Ils sont recommandés en première ligne de traitement d'entretien après l'obtention d'une réponse à un traitement d'induction par 5-ASA ou corticoïdes ⁵. Leur maintien à la dose minimum de 2 g/jour par voie orale est également recommandé en prévention de la rechute dans la RCH légère à modérée quelle que soit l'extension de la maladie ^{5,6}. Des méta-analyses récentes démontrent que les 5-ASA ne sont pas associés à plus d'effets secondaires que le placebo ⁶. Les effets secondaires, rares, sont peu sévères : ballonnements, nausées, maux de tête. Les cas de néphrotoxicité sont exceptionnels et ne semblent pas

dose-dépendant (0,26 % personne/année) ⁷. Il est important de noter par ailleurs que ces traitements ont montré leur intérêt dans la prévention de la dysplasie et du cancer colorectal (CCR) dans la RCH : les études en population, de cohortes et cas-contrôles montrent une réduction du risque de survenue du CCR chez les utilisateurs au long-cours de 5-ASA ^{8,9}. **Au total, compte tenu de l'excellent profil de sécurité des 5ASA, le risque d'une stratégie d'arrêt excède nettement le bénéfice de cet arrêt, il n'est donc pas recommandé de les arrêter, y compris en cas de rémission clinique et endoscopique ⁴. Dans le cas particulier des RCH de topographie rectale, qui ne sont pas associées à un risque augmenté de néoplasie colorectale, un traitement intermittent peut être discuté.**

La désescalade

La posologie du traitement d'attaque par 5-ASA doit être supérieure à 2,4 g/jour ⁵, habituellement de l'ordre de 4 g/jour. La décroissance des 5-ASA n'est ensuite pas clairement codifiée, car peu d'études s'y sont intéressées. Dans une étude randomisée récente réalisée chez 112 patients en rémission, un traitement par 4 g/jour était significativement associé au maintien de la rémission chez les patients jeunes (< 40 ans) et/ou les RCH étendues, par rapport à une posologie de 2 g/jour (figure 1) ¹⁰. Une autre étude chez 203 patients en rémission a montré que la réduction de dose des 5-ASA avait plus de succès chez les patients en rémission endoscopique (sous-score endoscopique de Mayo à 0) ¹¹. **Au total et en l'absence d'effets secondaires dose-dépendants pour les 5-ASA, une décroissance de leur posologie peut être proposée**

Figure 1 : Facteurs de rechute en cas désescalade des traitements dans la RCH

Traitement	Type de désescalade	Facteurs
5-ASA	Décroissance	Activité clinique et endoscopique Âge jeune
	Arrêt (topographie rectale)	Activité clinique et endoscopique
Thiopurines	Arrêt de la monothérapie	Pancolite Poussées cliniques ou recours à un traitement aigu en cours de traitement Durée de traitement courte Âge jeune
	Arrêt en combothérapie	Traitement < 9 mois
Anticorps anti-TNF	Décroissance	Taux résiduels IFX < 7 µg/ml
	Arrêt	Recours antérieur aux anticorps anti-TNF Nécessité escalade de dose en cours de traitement Absence de rémission biologique et endoscopique

chez les patients en situation de rémission clinique et endoscopique (ou avec une calprotectine fécale basse), sinon, ou en cas d'échec de la décroissance, la posologie qui permet d'atteindre cet objectif sera maintenue.

Immunosuppresseurs

L'arrêt en cas de monothérapie

Le traitement d'entretien par thiopurines en monothérapie (azathioprine, 6-mercaptopurine) est efficace dans la RCH et est l'option de choix en cas de corticodépendance⁵. Néanmoins, les risques associés à l'utilisation des thiopurines au long cours, discutés ci-dessus, doivent nous faire réévaluer régulièrement la balance bénéfice-risque d'un traitement d'entretien continu avec ces médicaments. Les études d'arrêt des thiopurines spécifiquement dans la RCH sont peu nombreuses. Une seule étude multicentrique randomisée d'arrêt de l'azathioprine a été publiée. Chez des patients atteints de RCH, en rémission (uniquement clinique) à court terme, le taux de récurrence à 1 an était de 59 % *versus* 36 % dans le bras poursuite du traitement ($p = 0,039$)¹². Dans une étude rétrospective multicentrique italienne, après arrêt de l'azathioprine chez des patients en rémission sans corticoïdes, 1/3 des patients rechutaient à 1 an, 50 % à 2 ans et les 2/3 dans les 5 ans¹³. Les facteurs associés à la rechute étaient l'absence de rémission soutenue sous azathioprine, une colite étendue, une courte durée de traitement par azathioprine. Le seul facteur associé à la rémission prolongée sous azathioprine était la prise concomitante de 5-ASA. Sinon les études de cohortes rapportent des taux de rechutes très variables allant de 43 à 65 % à un an¹⁴. Dans ces études, les facteurs prédictifs de rechute identifiés sont majoritairement le reflet de l'activité de la maladie (absence de rémission biologique, leucocytes élevés), une maladie plus étendue (pancolites ou colites étendues en amont de l'angle gauche) et un contrôle insuffisant de la maladie avant l'arrêt (recours aux corticoïdes, nombres de rechutes cliniques pendant le traitement d'entretien par thiopurines). Les facteurs associés à un plus faible taux de rechute étaient l'âge supérieur, la rémission biologique et une plus longue durée de traitement par thiopurine avant l'arrêt (figure 1)¹⁴.

Il manque clairement des données prospectives d'arrêt chez des patients en rémission prolongée attestée par des données cliniques, biologiques et endoscopiques. Un seul résumé de congrès (ECCO 2014) indique, dans ce cas, un taux de récurrence inférieur (37 %) pour un suivi moyen de 55 mois¹⁵.

En conclusion, un arrêt du traitement par thiopurine chez des patients en rémission profonde et prolongée peut être discuté chez les sujets jeunes et doit être tenté chez les sujets âgés.

En cas d'arrêt des thiopurines, les 5-ASA doivent être poursuivis à tout âge et au long cours.

De façon intéressante, en cas de rechute après l'arrêt des thiopurines, les résultats de retraitement par thiopurine sont plutôt bons dans la RCH. Dans une large étude rétrospective multicentrique anglaise, concernant 237 patients qui avaient arrêté une monothérapie par thiopurine, la réintroduction du traitement en cas de rechute était un succès chez 74 % des patients atteints de MC et chez 92 % des patients ayant une RCH. À noter qu'une induction avec des corticoïdes avait été nécessaire chez 50 % des patients, ce qui est logique compte-tenu du délai moyen nécessaire pour qu'une thiopurine soit efficace¹⁶.

L'arrêt des IS en cas de combothérapie avec un anticorps anti-TNF

Les résultats de l'essai SUCCESS¹⁷ dans la RCH (miroir de l'essai SONIC dans la MC) ont démontré la supériorité de l'association infliximab-azathioprine par rapport à l'infliximab seul pour obtenir une rémission clinique et endoscopique. Cependant le risque d'effets secondaires en particulier infectieux était supérieur en cas de combothérapie et le traitement était plus contraignant pour les patients.

Dans 2 études randomisées dans la MC chez des patients en rémission clinique sous combothérapie, les taux de rechute étaient les mêmes dans les bras arrêt et poursuite de l'immunosuppresseur⁴. Une seule étude rétrospective française s'est intéressée à l'arrêt de l'immunosuppresseur en cas de combothérapie avec l'infliximab dans la RCH. Les rechutes étaient plus fréquentes

chez les patients qui avaient arrêté l'azathioprine, cependant une combothérapie supérieure à 9 mois était inversement corrélée à la rechute¹⁸.

Ainsi, il est raisonnable de proposer d'associer un immunosuppresseur à l'infliximab pendant au moins 1 an, jusqu'à l'obtention d'une rémission prolongée clinique et endoscopique qui guidera l'arrêt de l'immunosuppresseur.

Une étude récente de Roblin *et al.* a démontré une évolution clinique et biologique favorable chez des patients en combothérapie anticorps anti-TNF-azathioprine avec une dose de 100 % ou 50 % d'azathioprine *versus* une monothérapie par anticorps anti-TNF après arrêt de l'azathioprine¹⁹. Les taux résiduels d'infliximab étaient comparables dans les groupes 100 % et 50 % alors qu'ils chutaient dans le groupe arrêt de l'azathioprine. Une décroissance de la posologie d'azathioprine de 50 % pourrait être proposée chez des patients à risque (âge jeune au diagnostic, pancolite, absence de rémission prolongée), chez lesquels le profil de sécurité de l'azathioprine, notamment vis-à-vis du risque néoplasique, est discutable.

Anticorps anti-TNF

Les anticorps anti-TNF ont montré leur efficacité en termes de réduction du risque d'hospitalisation, de chirurgie et d'amélioration de la qualité de vie. Cependant, la survenue d'intolérances, le coût élevé de ces biothérapies pour notre société font discuter leur décroissance ou leur arrêt.

Est-il possible d'arrêter le traitement par anticorps anti-TNF ?

L'arrêt des anticorps anti-TNF a fait récemment l'objet d'une revue systématique de la littérature et d'une méta-analyse : 27 études (21 concernaient l'infliximab, 6 l'infliximab et l'adalimumab) ont été incluses²⁰. Le risque global de rechute après arrêt de l'anticorps anti-TNF était de 38 % dans la RCH (44 % dans la MC) (figure 2). Le taux de rechute dans la RCH était de 28 % à 12 mois, et de 36 % à moyen terme c'est-à-dire entre 12 et 24 mois après l'arrêt. Les données à long terme sont rares dans les études. Dans cette méta-analyse, le taux de rechute au-delà

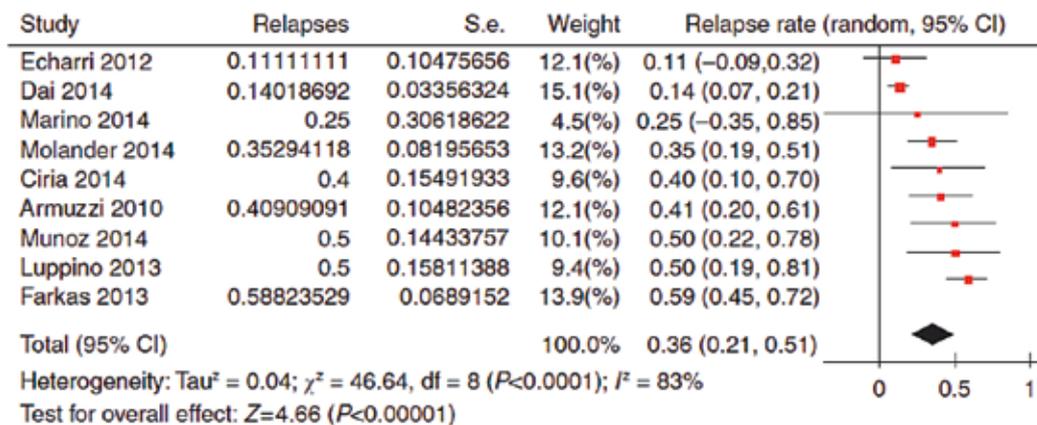


Figure 2. Méta-analyse : arrêt des anticorps anti-TNF dans la rectocolite hémorragique

Taux de rechute à moyen-terme (12 à 24 mois après l'arrêt de l'anticorps anti-TNF) chez des patients atteints de RCH en rémission (d'après Gisbert et al.)²⁰.

de 2 ans était d'environ 50 %. Les études sont hétérogènes, souvent rétrospectives, jamais randomisées et la rémission variable avant arrêt. Dans les études où la définition de la rémission intégrait la cicatrisation muqueuse avant l'arrêt, les taux de rechute à 12 et 24 mois étaient respectivement de 17 à 25 % et de 25 à 35 %¹⁴. La proportion de patients en combothérapie variait selon les études, mais ne semblait globalement pas affecter les résultats. Un des seuls facteurs associés au temps de rechute était l'exposition antérieure aux anticorps anti-TNF avant le traitement (figure 1)¹⁴. Une étude a montré que des taux de calprotectine fécale supérieurs à 200 µg/g de selles étaient très prédictifs de la rechute. Plusieurs séries rapportent des taux élevés d'échec d'arrêt lorsque les patients avaient eu une escalade de dose de l'anticorps anti-TNF²¹. Les facteurs associés à la rechute après arrêt des anticorps anti-TNF sont néanmoins nettement moins étudiés dans la RCH que dans la MC et sont peu connus.

Les études prospectives d'arrêt manquent, notamment chez les patients de « bon pronostic » en rémission. Une étude prospective du GETAID est en cours dans la RCH avec le golimumab, avec une désescalade ou un arrêt après un an de traitement en cas de réponse clinique prolongée associée à une cicatrisation muqueuse endoscopique (étude in-TARGET).

En cas d'échec de la stratégie d'arrêt, la reprise du même anticorps anti-TNF est habituellement la règle. Quatre études se sont intéressées au *retraitement* par l'anti-TNF dans la RCH, avec des taux de réponse allant de 67 % à 100 %, dans un délai moyen de 3 mois¹⁴.

L'arrêt d'un anticorps anti-TNF dans la RCH doit être précédé d'une évaluation objective de la maladie et peut être discuté en cas de rémission profonde : clinique, biologique (calprotectine fécale) et endoscopique.

La désescalade

Dans l'étude TAXIT menée chez des patients atteints de MC ou de RCH ayant une réponse clinique stable sous infliximab en traitement d'entretien²² ? la phase d'optimisation comportait une adaptation de dose selon les taux résiduels. La désescalade consistait, chez les patients qui avaient des taux résiduels > 7 µg/ml, soit à une diminution de dose de 10 mg/kg à 5 mg/kg, soit à un espacement des perfusions de 2 semaines supplémentaires. Cette désescalade ne modifiait pas les taux de rémission clinique et la concentration de CRP dans le suivi. Selon quelques séries rétrospectives, cette stratégie semble plus hasardeuse chez des patients qui avaient préalablement nécessité des optimisations et n'est pas recommandée dans le consensus ECCO⁴.

Une désescalade de l'infliximab (espacement de perfusion ou réduction

de dose) peut être réalisée en cas de taux résiduels élevés d'infliximab chez des patients en rémission clinique stable.

La surveillance après désescalade ou arrêt

La désescalade thérapeutique nécessite la mise en place d'une surveillance clinique et biologique (CRP, calprotectine fécale) en raison du risque important de récurrence⁴.

La surveillance sera rapprochée la première année, car la majorité des récurrences surviennent entre 6 mois et 1 an après l'arrêt d'un traitement biologique. L'augmentation de la calprotectine fécale apparaît quelques mois avant la récurrence clinique. L'intérêt est de dépister et de traiter la récurrence préclinique. Le rythme optimal des dosages reste à préciser dans des études à venir, mais un intervalle de 3 mois paraît raisonnable la première année. En cas d'augmentation de la calprotectine fécale ou de la CRP, il est recommandé de les contrôler à nouveau et si l'augmentation est confirmée, de réévaluer la RCH par endoscopie⁴.

La coloscopie courte est également un moyen rapide et efficace de faire le diagnostic de rechute afin de re-traiter rapidement le patient.

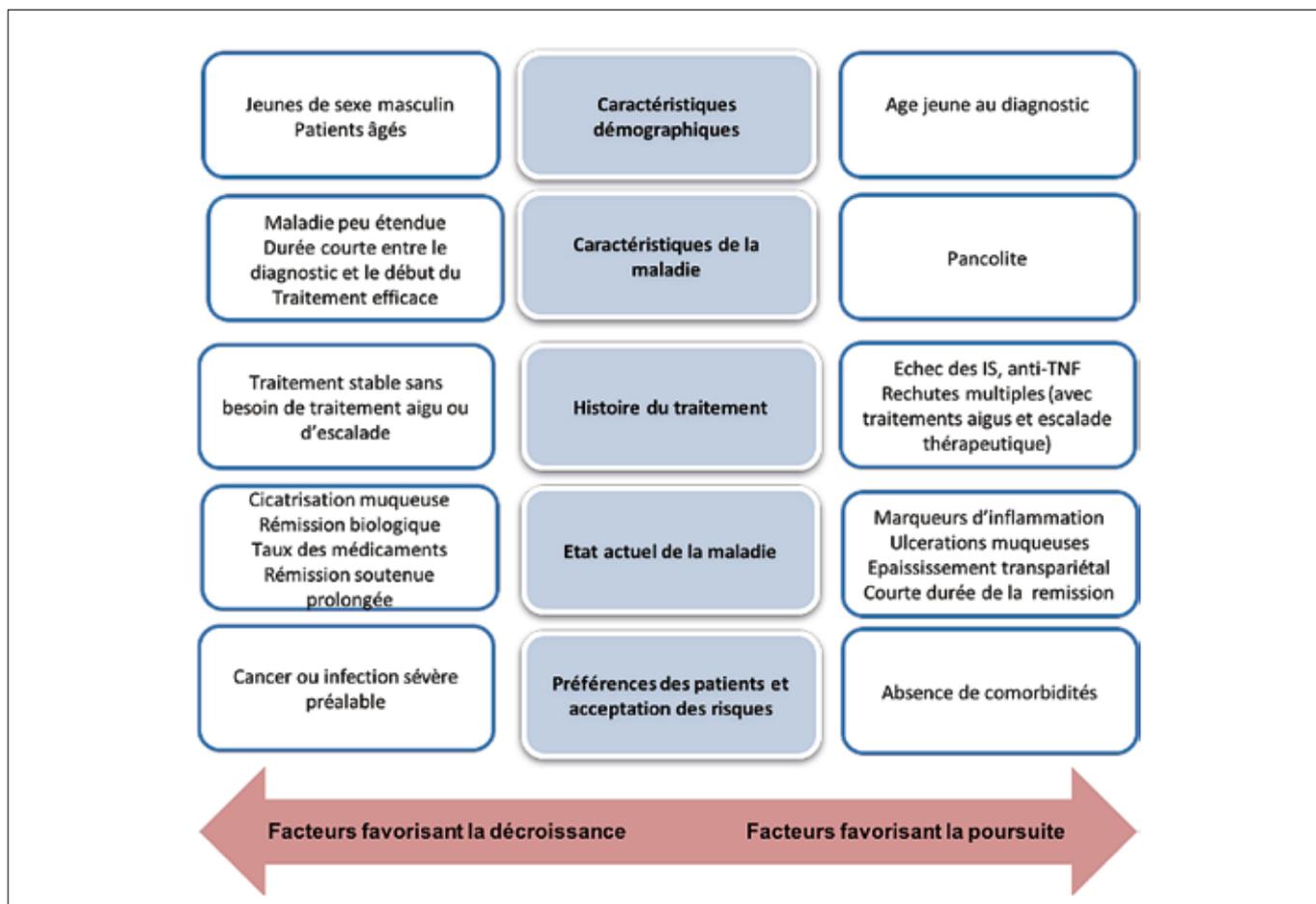


Figure 3. Facteurs associés à la prise de décision dans la désescalade thérapeutique dans la rectocolite hémorragique

Adapté, d'après Torres et al¹⁴.

Vers un concept de cycles de traitement ?

L'ensemble des études s'accorde sur l'importance d'une rémission profonde de la MICI (clinique, biologique et muqueuse) à l'arrêt du traitement, pour une meilleure évolution sans traitement. Les patients non compliqués sans antécédent de maladie réfractaire ont moins de risque de récurrence après la désescalade thérapeutique (figure 3). Le concept de cycles de traitement avec initiation du traitement biologique selon l'activité de la maladie et arrêt en période de rémission profonde, puis reprise dès la présence de signes précliniques de récurrence (augmentation de la CRP et/ou de la calprotectine fécale) est en cours d'évaluation. L'étude CURE du GETAID, actuellement en cours, évalue les possibilités d'arrêt thérapeutique dans la MC récente cicatrisée sous adalimumab, avec des cycles de retraitements selon la reprise de l'activité inflammatoire. L'étude

in-TARGET s'intéresse à la désescalade dans la RCH chez les patients en réponse clinique continue et en rémission endoscopique sous golimumab.

Le concept de ces stratégies thérapeutiques d'arrêt précoce est de tenter de diminuer le recours aux traitements au long cours tout en prévenant la survenue de lésions compliquées irréversibles grâce à une utilisation optimisée des biothérapies. Au-delà de l'intérêt évident pour les patients, l'intérêt en termes de coûts n'est pas non plus négligeable pour la société. La prise en charge thérapeutique des MICI évoluera peut-être dans de prochaines années vers des traitements personnalisés incluant des cycles de traitement alternant avec des fenêtres thérapeutiques dont il faudra évaluer la balance bénéfique/risque.

Conclusion

La probabilité de rechute en cas d'arrêt des traitements dans la RCH

varie selon les classes de médicaments et les profils de maladie (figure 3). Alors qu'un traitement indéfini par 5-ASA est sûr et généralement recommandé dans la RCH, il y a un rationnel important pour discuter l'arrêt ou la réduction éventuelle des immunosuppresseurs et des anticorps anti-TNF, en particulier en cas de combothérapie. En règle générale, les patients atteints de RCH non pancoliques, en rémission clinique, biologique et endoscopique ont plus de chances de succès des stratégies de désescalade. La décision doit tenir compte des facteurs spécifiques liés à la maladie et au patient. Une surveillance clinique et par biologique rapprochée en cas de décision de désescalade permet de dépister une récurrence précoce et souvent d'envisager une possibilité de retraitement par le même médicament. Dans l'avenir, des études contrôlées et randomisées, actuellement en cours de réalisation, devraient permettre d'identifier des situations propices ou à risque pour ces stratégies d'arrêt ou de cycles de traitement.

Références

1. Beaugerie L, Kirchgesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
2. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, *et al*. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337-346.e10.
3. Godat S, Fournier N, Safroneeva E, *et al*. Frequency and type of drug-related side effects necessitating treatment discontinuation in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:612-620.
4. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:17-31.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al*. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784.
6. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, *et al*. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD000544.
7. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-638.
8. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, *et al*. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1179-1192.
9. Carrat F, Seksik P, Colombel JF, *et al*. The effects of aminosalicilates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:533-541.
10. Pica R, Cassieri C, Cocco A, *et al*. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:933-937.
11. Takahashi F, Tominaga K, Kanamori A, *et al*. Timing for dose-down of 5-ASA depends on mucosal status with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:827-834.
12. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, *et al*. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-22.
13. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, *et al*. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760-2767.
14. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, *et al*. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-1730.
15. Pratico C, Capozzi N, Rizzello F, *et al*. Prospective withdrawal trial of azathioprine (AZA) in ulcerative colitis (UC) (abstr). *J Crohns Colitis* 2014;8(suppl).
16. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, *et al*. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1313-1323.
17. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, *et al*. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
18. Filippi J, Laharie D, Michiels C, *et al*. Efficacy of sustained combination therapy for at least 6 months with thiopurines and infliximab in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a retrospective multicenter French experience. *J Crohns Colitis* 2015;9:252-258.
19. Roblin X, Boschetti G, Williet N, *et al*. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:142-149.
20. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-647.
21. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391-405.
22. Vande Casteele N, Ferrante M, Assche G Van, *et al*. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-1329.e3.

LES CINQ POINTS FORTS

L'arrêt des 5-ASA n'est pas recommandé dans la RCH. La réduction de la dose de 5-ASA à 2 g/jour en traitement d'entretien peut être proposée aux patients en rémission clinique et endoscopique. Un traitement intermittent par 5-ASA locaux peut être proposé en cas de rectite en rémission.

Un arrêt de traitement par thiopurine chez des patients en rémission profonde et prolongée peut être envisagé chez les sujets jeunes et doit être tenté chez les sujets de plus de 65 ans.

Il est recommandé d'associer un immunosuppresseur à l'infliximab pendant au moins 1 an, jusqu'à l'obtention d'une rémission prolongée clinique et endoscopique avant d'envisager l'arrêt de l'immunosuppresseur.

Le risque global de rechute après arrêt d'un anticorps anti-TNF dans la RCH est de 40 %. Une désescalade de la dose d'infliximab peut être proposée sans risque de rechute chez les patients qui ont des taux résiduels élevés ($> 7 \mu\text{g/ml}$).

En cas d'arrêt, une surveillance rapprochée clinique et biologique (calprotectine fécale) est recommandée pour dépister une récurrence pré-clinique. Le retraitement par thiopurine ou anticorps anti-TNF est efficace dans la grande majorité des cas.

Questions à choix unique

Question 1

L'arrêt des 5-ASA dans la RCH (une réponse juste) :

- A. Doit être proposé aux patients en rémission profonde
- B. Permet de diminuer le risque de cancer colorectal
- C. N'a pas un bon rapport bénéfice/risque
- D. Ne comporte pas de risque de rechute

Question 2

L'arrêt de l'azathioprine en monothérapie dans la RCH doit être discuté dans la situation suivante (une réponse juste) :

- A. Patient âgé de plus de 65 ans en rémission depuis de nombreuses années
- B. Risque élevé de cancer du côlon
- C. Recours aux corticoïdes dans l'année qui précède
- D. Score endoscopique de Mayo à 2

Question 3

Le risque moyen de rechute après l'arrêt d'un anti-TNF dans la RCH est d'environ (une réponse juste) :

- A. 20 %
- B. 30 %
- C. 40 %
- D. 60 %

Notes
