

Peut-on alléger ou arrêter un traitement dans les MICI ?

 **Caroline TRANG**

 Clinique du Confluent - 3 rue Eric Tabarly - 44277 Nantes, France
 dr.trangpoisson@groupeconfluent.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les conditions requises avant d'envisager une désescalade ou un arrêt thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager une désescalade thérapeutique
- Savoir chez qui et à quel moment envisager un arrêt thérapeutique
- Connaître les modalités de surveillance après désescalade ou arrêt thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

Conseils, interventions et transports auprès de Takeda, Janssen, MSD, Abbvie, Ferring, Pfizer, Sandoz, Tillots, Viatrix, Biogen, Mylan, Lilly

MOTS-CLÉS

Rémission profonde, décision médicale partagée, surveillance rapprochée

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a considérablement évolué durant les deux dernières décennies : la confirmation que la rémission profonde était associée à une réduction des complications de la maladie à long terme et l'avènement des biothérapies ont modifié les stratégies thérapeutiques (1,2). Par ailleurs, dans la maladie de Crohn (MC), les études CALM et REACT ont confirmé que l'introduction précoce de biothérapies, avec éventuelle optimisation et contrôle serré, pouvait modifier l'histoire naturelle de la maladie (3-5), bien que des études de stratégies à long terme soient nécessaires pour le confirmer (6). Cela a conduit aussi à une augmentation des dépenses de santé dans la prise en charge des MICI qui sont désormais principalement médicamenteuses (7).

En parallèle, la meilleure connaissance des risques liés aux traitements ainsi que l'appréhension des patients vis-à-vis de la survenue d'éventuels effets indésirables conditionnent de manière importante l'acceptabilité des traitements (8-10). La problématique de la désescalade thérapeutique s'est par conséquent imposée progressivement aux médecins et est devenue un enjeu complexe dans la prise en charge des patients atteints de MICI. Il est cependant fondamental de définir précisément les critères autorisant la désescalade

car elle ne peut pas s'envisager chez tous les patients. Ils relèvent à la fois du patient et de l'histoire de la maladie et sont conditionnés par le risque de rechute de la maladie et sa gestion après désescalade. Il est par ailleurs important de préciser que les modalités de la désescalade thérapeutique ne sont pas encore consensuelles à la fois dans la MC et la rectocolite hémorragique (RCH) (recommandations européennes ECCO 2018 (11-13) et la décision de désescalade se discute dans le cadre d'une décision partagée avec le patient au cas par cas. Enfin, il faut distinguer la RCH de la MC, il existe en effet beaucoup plus de données de désescalade thérapeutique dans la MC que dans la RCH.

Nous n'aborderons pas la situation de la MC post opératoire.

Connaître les conditions requises avant d'envisager une désescalade ou un arrêt thérapeutique

Certaines situations de santé contraignent à la désescalade ou l'arrêt des traitements tels que les infections graves ou à répétition, la survenue de cancers ou encore d'effets indésirables tels que les effets paradoxaux sévères (**dermatologiques, rhumatologiques**). Les projets de grossesse peuvent

également conduire le patient à demander une désescalade ou un arrêt de traitement. En dehors de ces cas de figures, la décision médicale partagée prend toute sa place dans la mesure où il n'y a pas de stratégie consensuelle, le risque de rechute est réel et il doit donc être pris en compte et expliqué de manière claire au patient. Enfin, le protocole de surveillance peut être anxiogène ou jugé trop lourd par le patient. Il y a, dans ce contexte, plusieurs questions simples à se poser avant d'envisager une désescalade.

La première question concerne l'histoire naturelle de la maladie : La maladie a-t-elle été difficile à contrôler (obtention d'une rémission/d'une cicatrisation ?

Si oui, la reprise évolutive de la maladie sera probablement difficile à traiter, sans garantie de succès.

Les patients en échec primaire d'anti-TNF sont en effet souvent moins bons répondeurs à une 2^e ligne de biothérapie qu'il s'agisse un anti-TNF ou non (14). Il sera par conséquent plus aisé d'envisager une désescalade thérapeutique si cette rémission a été obtenue rapidement et sans optimisation. Les patients optimisés sont en effet plus à risque de rechute (13). La durée en rémission avant désescalade ou arrêt n'est pas consensuelle néanmoins elle doit être suffisante pour s'assurer de la stabilité de la rémission et non d'une période de rémission transitoire. Selon les recommandations européennes parues en 2018 sur la désescalade (13), une durée d'un an minimum est conseillée.

La seconde question concerne l'activité de la maladie : le patient est-il en rémission profonde ?

Les recommandations européennes parues en 2018 préconisent un contrôle récent de la cicatrisation avant toute désescalade ou arrêt de traitement (13). La persistance de lésions étant un facteur de risque de poussée dans la RCH, probablement aussi dans la MC (15,16), un patient qui n'est pas en rémission profonde au moment de la désescalade n'est par conséquent pas un bon candidat. La méta-analyse de Gisbert *et al.* en 2016 avait confirmé que les taux de rechute dans la MC passaient de 26 % en cas de rémission profonde à 42 % en cas de persistance de lésions (17). Il est par conséquent nécessaire d'avoir un bilan morphologique avant l'arrêt ou la désescalade avec une endoscopie et/ ou une imagerie de référence (IRM, échographie) dans le cas d'atteinte du grêle, du fait de l'absence de corrélation stricte entre la calprotectine fécale et la cicatrisation muqueuse tant dans la RCH que pour la MC (18,19). La définition de la cicatrisation muqueuse dans la RCH est désormais validée avec la nécessité d'avoir une muqueuse d'aspect normal (scores MAYO UC= 0, UCEIS= 0), elle est en revanche plus difficile à définir dans la MC (2). La persistance de lésions muqueuses et ou pariétales résiduelles dans la MC doit être prise en compte dans la décision du fait du risque de rechute à l'arrêt du traitement.

La troisième question concerne la compliance au protocole de surveillance rapprochée : le patient est-t-il en mesure d'accepter un programme de surveillance intensifiée au moment de la désescalade et l'année suivante ?

En effet, quelle que soit la situation, le risque de rechute n'étant pas nul, il est important que le patient adhère à ce programme de surveillance. Une étude s'est intéressée au positionnement des gastro-entérologues et aux patients en

cas de désescalade de combothérapie en France et aux USA. 26 % des patients n'acceptaient pas la désescalade si cela augmentait le risque de rechute et 56 % étaient plus préoccupés par le risque de poussée que le risque de cancer (20).

La 4^e question concerne l'accord de reprise de traitement en cas de rechute : le patient est-il d'accord pour accepter de reprendre un traitement de fond en cas de rechute, qui sera peut-être différent de celui arrêté ?

La possibilité de reprendre un traitement de fond, y compris en l'absence de symptôme, est également un point à aborder avec le patient (21-23). En effet, la désescalade thérapeutique ne signifie pas l'arrêt du suivi et l'année suivant la désescalade est décisive dans la surveillance vis-à-vis du risque de rechute. Par ailleurs, le succès de la reprise du traitement identique n'est pas garanti et il est possible qu'un nouveau traitement de fond soit nécessaire pour contrôler la MICI.

5^e question : en cas de rechute, le risque de complications est-il important ?

Dans la maladie de Crohn, les lésions étendues du grêle ou chez des patients déjà opérés n'autorisent pas de désescalades du fait du risque évolutif vers des complications pariétales telles que des sténoses ou des fistules avec un risque d'abcès intra-abdominal à court terme et de grêle court à plus long terme. Les lésions anopérinéales complexes exposent, en cas de rechute, à un risque d'incontinence anale.

Dans le cas de la RCH, un antécédent de colite aiguë grave doit également être pris en considération du fait du risque de récurrence à l'arrêt des traitements.

6^e question : en cas de MC, le patient fume-t-il ?

Le sevrage tabagique est également fortement recommandé dans le cas de la MC maladie de Crohn (24).

En cas de réponse négative à l'une des QUESTIONS PRÉCÉDENTES, il est probable qu'il faille différer le projet de désescalade.

Les facteurs de mauvais pronostic et donc de rechute à la fois dans la MC et la RCH sont un âge jeune au diagnostic, le sexe masculin et une maladie pancolique dans le cas de la RCH, et plus d'un mètre en cumulé ou plus de 50 cm de grêle dans le cas de la MC (25). Dans la MC, les lésions du grêle, les lésions anopérinéales, le phénotype sténosant et/ ou fistulisant et le tabagisme actif sont également à risque de mauvais pronostic (13,26). Les patients avec MC multi-opérée et le nombre de lignes de traitements antérieurs sont également le signe d'une maladie agressive et/ ou réfractaire pour laquelle le bénéfice-risque peut être en faveur de la poursuite du traitement. De la même manière, l'arrêt des traitements dans le cas des lésions anopérinéales doit être mûrement réfléchi et discuté avec le patient du fait du risque élevé de rechute. En effet, malgré une gestion optimale de ces lésions, la récurrence des fistules anopérinéales est fréquente et évaluée aux alentours de 30 % (27,28). Une étude rétrospective a en effet identifié l'arrêt du traitement anti-TNF (*odds ratio* 3,49, *p*= 0,04) comme un des facteurs de risque de récurrence de ces fistules (29). Les recommandations américaines préconisent dans cette situation plutôt l'arrêt de l'immunosuppresseur en cas de combothérapie de plus de 6 mois (30). L'existence de lésions du grêle, en dehors d'une atteinte iléale distale exclusive, est également un facteur péjoratif du fait du risque

Tableau 1 : Score d'évaluation de rechute selon Pauwels RWM (41)

Facteur prédictif de rechute	Points
Symptômes : CDAI > 150 ou HBI > 5 ou évaluation du médecin > 0	4
Tabac +	2
Âge à l'arrêt	
< 40	3
40-60	2
61-80	1
> 80	0
Âge au diagnostic ≤ 16 ans	2
Pas d'immunosuppresseur	2
Pas de corticoïdes dans les 6-12 mois avant arrêt	2
Localisation incluant L4 (tractus digestif haut)	1
Seconde ligne d'anti-TNF	1
adalimumab	1
influximab	0
Ancienneté de la maladie (années)	
0-15	0
15-30	1
30-40	2
> 40	3
CRP en mg/L	
≤ 5	0
> 5	1

de complication pariétale (31) et de la difficulté à cicatrifier ces lésions (32).

Dans la RCH, l'absence de cicatrisation histologique est un facteur prédictif indépendant de rechute (33).

Chez les patients sous anti-TNF, le dosage préalable des taux résiduels est fortement recommandé avant tout projet de désescalade ou d'arrêt : la rémission de la maladie est vraisemblablement indépendante du traitement en cas de dosage bas (influximabémie inférieure à 3 ng/mL, adalimumabémie inférieure à 5 ng/mL) ou effondré et le taux de rechute est par conséquent dans cette situation plus faible après arrêt (34-37). L'étude PANTS a évalué le taux d'échec primaire à un traitement par adalimumab et influximab chez les patients naïfs d'anti-TNF. Le seul facteur de risque d'échec primaire était un taux résiduel inférieur à 7 ng/mL sous influximab et 12 ng/mL sous adalimumab à la semaine 14. L'immunisation précoce au traitement était pourvoyeuse d'une baisse des taux résiduels (38). Par conséquent, une des craintes liées à l'arrêt du traitement est l'apparition d'anticorps neutralisant limitant alors le taux de succès à la reprise du traitement.

Plusieurs revues de la littérature ont proposé des algorithmes de désescalade qui ne sont pas toujours adaptés aux différentes situations pratiques (39,40). Un article récent propose toutefois un modèle d'évaluation du risque de rechute facile à utiliser. En fonction de facteurs de risque identifiés, les patients ayant un score inférieur ou égal à 3 ont un risque estimé inférieur à 22 % (≤3 points) (sensibilité à 79 % ; spécificité à 39 %), à l'inverse en cas de score supérieur à 4, le risque est estimé à plus de 42 % dans l'année (sensibilité, 37 % ; spécificité, 78 %) (**tableau 1**). L'intérêt de ce score n'est pas tant pour faciliter l'arrêt mais plutôt pour identifier les patients qui ne devraient pas arrêter leur traitement anti-TNF. Il est important de noter que les patients sous anti-TNF pour des lésions anopérinéales n'étaient pas inclus (41).

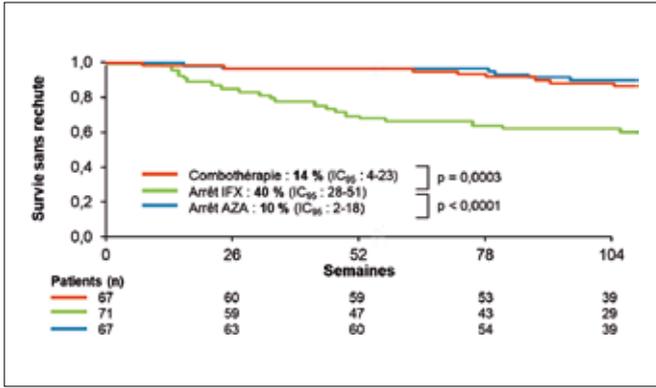
Savoir chez qui et à quel moment envisager une désescalade thérapeutique

Les patients chez qui une désescalade peut être envisagée sereinement sont ceux qui n'ont pas de facteurs de risque de rechute. Au-delà de l'identification de facteurs de risque de rechute, il est nécessaire d'avoir une estimation de taux de rechute et d'en informer le patient. Les pourcentages de rechute disponibles dans la littérature sont toutefois à nuancer car les patients n'avaient pas toujours un contrôle de cicatrisation préalable à l'arrêt et ils n'étaient pas stratifiés en fonction de facteurs de risque de la maladie qui sont désormais mieux identifiés. Par ailleurs, connaître le taux de succès de retraitement en cas de rechute est également important.

Combithérapie avec anti-TNF

Bien que la durée de combithérapie reste débattue et dépende de la particularité de chaque maladie, on peut néanmoins proposer une durée de 1 an (42), en dehors de l'existence de facteurs de sévérité tels que les lésions anopérinéales ou une maladie étendue du grêle, qui sont des situations plus délicates. L'étude STORI a évalué les facteurs de risque de rechute après arrêt de l'influximab chez des patients avec MC en rémission clinique sous combithérapie par influximab et immunosuppresseur. Les facteurs de risque de rechute clinique identifiés en analyse multivariée dans l'année étaient : une CRP > 5 mg/dL, une calprotectine fécale > 300 µg/g de selles, un taux d'hémoglobine inférieure à 14,5 g/dL, un taux de leucocytes supérieur à 6 000/mm³. Quarante-trois pour cent des 115 patients inclus ont rechuté dans l'année. Il est toutefois important de préciser que les patients n'étaient pas tous en rémission profonde à l'inclusion (43).

Figure 1 : Étude SPARE. Taux de rechute à 2 ans (44)



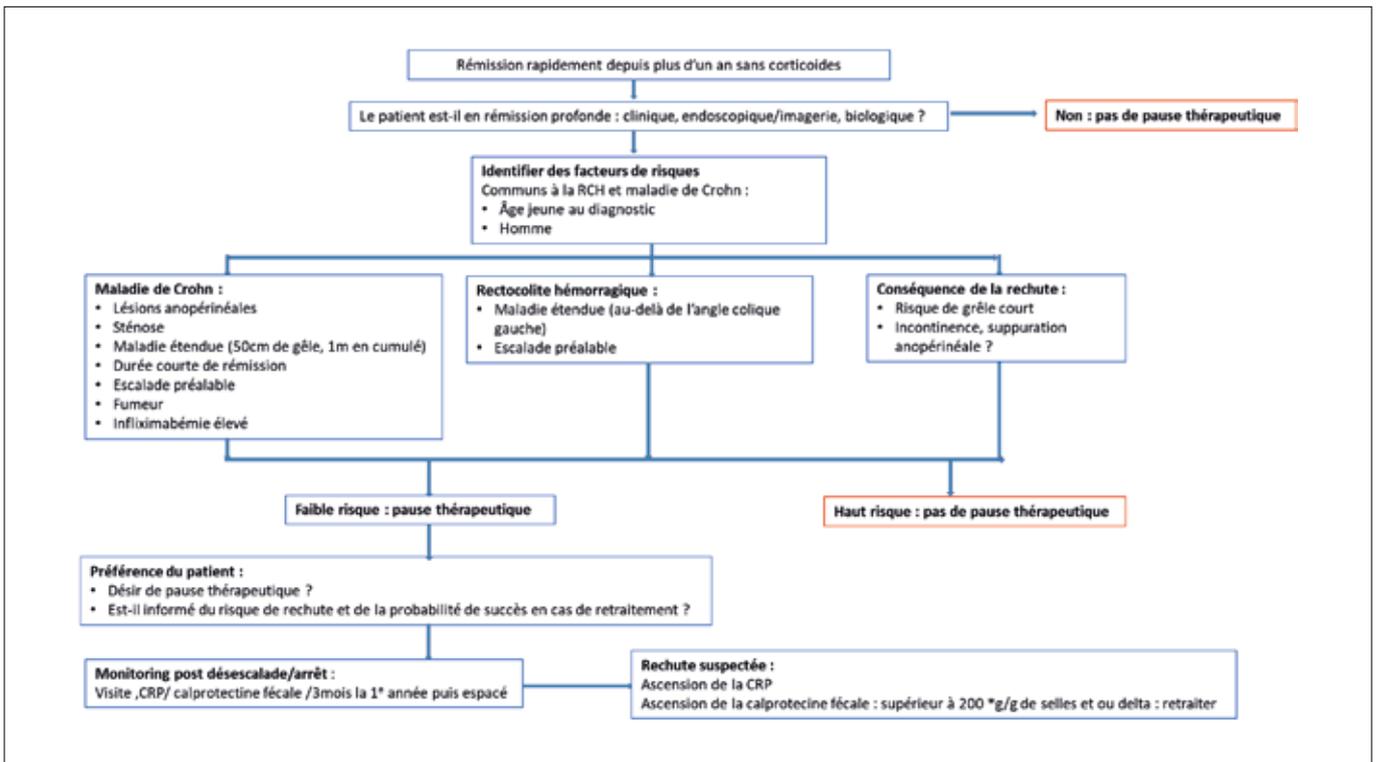
Une méta-analyse récente a évalué le risque de rechute à un an après l'arrêt des anti-TNF dans la MC luminale. Mille trois cent quatorze patients dans 14 études (8 études rétrospectives et 6 études prospectives dont l'étude STORI) avec traitement anti-TNF depuis au moins 6 mois avant l'arrêt et l'existence d'au moins 30 patients en rémission à l'arrêt dans chaque étude ont été inclus. L'anti-TNF était l'infliximab dans 70 % des cas et l'adalimumab dans 30 % des cas, avec une durée moyenne de traitement de 23 mois (14-40 mois). Soixante-onze pour cent avaient un immunosuppresseur associé au moment de l'arrêt de l'anti-TNF. Le risque de rechute était de 38 % à 1 an et de 52 % à 2 ans (41).

Plus récemment, l'étude SPARE, étude multicentrique prospective internationale, a randomisé 211 patients avec MC sous combothérapie par infliximab et immunosuppresseur depuis au moins 8 mois dans trois bras de traitements : poursuite de la combothérapie, arrêt de l'immunosuppresseur, arrêt de l'infliximab. Les patients inclus étaient tous

en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois. Les 2 co-objectifs principaux étaient le taux de rechute et la durée moyenne en rémission durant 2 ans. Soixante-sept patients sont restés sous combothérapie, 71 ont arrêté l'infliximab et 69 ont arrêté l'immunosuppresseur. Le taux de rechute sur 2 ans était respectivement de 14 % dans le bras poursuite de combothérapie (95 % CI : 4-23 %), 36 % chez les patients ayant arrêté l'infliximab (95 % CI : 24-47 %) et 10 % chez les patients ayant arrêté l'immunosuppresseur (95 % CI : 2-18 %) (figure 1). Le temps moyen passé en rémission sur 2 ans était de 698 jours sous combothérapie (95 % CI : 668-727), de 684 jours après arrêt de l'infliximab (95 % CI : 651-717) et de 706 jours en cas d'arrêt de l'immunosuppresseur (95 % CI : 682-730) (44). Il est important de souligner que les patients étaient en rémission endoscopique lors de leur inclusion dans l'étude. Cette étude, bien qu'elle ait démontré un taux de rechute plus important en cas d'arrêt de l'infliximab, a surtout mis en évidence une durée en rémission quasi identique dans les trois bras de traitement grâce au contrôle serré des patients sans perte de chance à la désescalade. (figure 2)

Dans le cas d'une combothérapie, l'arrêt de l'immunosuppresseur est par conséquent préférable dans la MC. Une diminution préalable peut-être une alternative : chez des patients MICI sous combothérapie infliximab et azathioprine (2-2,5 mg/kg/jour) depuis au moins un an et en rémission depuis au moins six mois, les taux résiduels d'infliximab restaient stables chez les patients ayant diminué l'azathioprine (1-1,25 mg/kg/jour) et ceux qui le poursuivaient à la même dose alors que le taux diminuait chez les patients l'ayant arrêté. La diminution était en revanche associée à une meilleure tolérance de l'azathioprine. Un taux de 6TGN inférieur à 105 pmoles/8.108 GR étaient associé à une évolution défavorable des taux résiduels (42).

Figure 2 : Algorithme de désescalade selon Chapman T, et al (40)



Monothérapie anti-TNF optimisée

Nous disposons de peu de données chez les patients ayant un traitement anti-TNF optimisé. Une étude rétrospective a évalué le taux de rechute après retour à des schémas thérapeutiques standards chez 25 patients (20 MC, 5 RCH) sous traitement anti TNF (adalimumab ou infliximab) optimisé et en rémission profonde depuis au moins 1 an. Trente-six pour cent des patients (9 patients) ont rechuté en moyenne 6 mois après la désescalade, avec un succès à la réoptimisation dans 67 % des cas (6 patients sur les 9). Il n'y avait pas de différence dans les dosages des taux résiduels avant désescalade, à 6 mois et 12 mois post désescalade (45).

Monothérapie anti TNF

Une étude espagnole a évalué de manière rétrospective l'intérêt d'espacement des perfusions d'infliximab à 10-12 semaines (60 patients) et d'adalimumab (25 patients) à 3 semaines, en moyenne 25 mois après le début du traitement dans une population de MICI (85 patients). Cinquante patients (59 %) sont restés en rémission clinique sur un suivi moyen de 34 mois (IQR 21-47 mois) sans différence en fonction du type de maladie ou du type d'anti-TNF (46). Néanmoins, l'espacement était décidé par le médecin sans évaluation endoscopique préalable, il n'y avait pas de dosage des taux résiduels pour accompagner cet espacement. Il faut par conséquent attendre l'étude française prospective SPACIFIX afin d'avoir plus de données (47,48).

L'étude LADI (UEGW 2022) est une étude prospective randomisée ayant inclus des patients avec maladie de Crohn en rémission profonde depuis au moins 9 mois. 169 patients ont été inclus, et randomisés en 2 bras, l'un avec poursuite du traitement par adalimumab 40 mg/15 j en sous cutané et le second avec espacement initialement à 40 mg toutes les 3 semaines puis 40 mg toutes les 4 semaines avec un suivi sur 48 semaines. Dix sept % des patients avaient un immunosuppresseur concomitant dans le bras interventionnel et 22 % dans le bras contrôle. Il n'y avait pas de différence en termes de rémission clinique à la semaine 48, néanmoins les taux d'adalimumab, bien que supérieurs à 3 ng/mL étaient en décroissance progressive dans le bras interventionnel associé à une élévation non significative de la calprotectine fécale, et il n'est par conséquent pas possible de confirmer que le groupe des patients désescaladés restent en rémission profonde au-delà de 48 semaines (49).

Savoir chez qui et à quel moment envisager un arrêt thérapeutique

Les patients chez qui un arrêt peut être envisagé doivent avoir bien intégré que cela ne signifie pas une guérison de la maladie et un arrêt de suivi. Ils doivent par ailleurs être prêts à un suivi intensif l'année suivant l'arrêt. Cet arrêt doit être présenté comme une pause thérapeutique et peut s'envisager dans le cas de maladie non sévère et facile à traiter en cas de rechute. L'offre thérapeutique exponentielle actuelle va toutefois favoriser cet arrêt.

Monothérapie d'immunosuppresseur

Les patients sous immunosuppresseurs seuls sont probablement des maladies moins sévères car en première ligne

de traitement et sont à considérer à part. Quatre études randomisées contrôlées ont cependant confirmé le risque élevé (30 % à 2 ans et 50-75 % à 5 ans dans la RCH et dans la maladie de Crohn) de rechute après l'arrêt d'un immunosuppresseur chez des patients atteints de MC en rémission (50-53) et une étude randomisée contrôlée dans la RCH en rémission (54). Il est néanmoins important de souligner que les critères d'inclusion des patients n'étaient pas aussi stricts que maintenant et qu'il est très probable que les patients n'étaient pas en rémission profonde avant l'arrêt.

Monothérapie d'anti TNF

Le risque de rechute après arrêt d'un anti-TNF est évalué à 30-40 % à 1 an et plus de 50 % au-delà de 2 ans dans une méta-analyse faite en 2016 ayant inclus 27 études (21 avec infliximab, 6 infliximab/adalimumab) avec patients atteints à la fois de MC et de RCH (17). L'essai STOP IT, essai randomisé contrôlé en double aveugle, a comparé la poursuite de l'infliximab à un placebo dans une population de maladies de Crohn en rémission profonde. L'objectif principal était le maintien en rémission à 48 semaines. Nous n'avons pas encore les résultats (55).

L'essai randomisé contrôlé ouvert multicentrique HAYABUSA a évalué l'arrêt de l'infliximab dans la RCH. Les patients inclus étaient en rémission sans corticoïdes depuis au moins 6 mois, avec un score endoscopique MAYO ≤ 1 et sous infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Quarante-deux patients ont été randomisés en 2 bras de traitement, soit poursuite de l'infliximab soit arrêt, avec comme objectif principal le maintien en rémission. La différence entre les deux groupes était de 26,1 % avant ajustement (95 % IC 7,7-44,5 ; $p = 0,0076$). Huit des 12 patients du groupe arrêt de l'infliximab retraités par infliximab après rechute étaient en rémission dans les 8 semaines de reprise du traitement sans réaction d'hypersensibilité aux perfusions (56). Enfin, l'essai In-TARGET du GETAID, qui évalue les effets de la désescalade ou d'arrêt du GOLIMUMAB dans la RCH en rémission profonde, nous apportera d'autres éléments de réponse dans la RCH (57).

Monothérapie d'autres biothérapies et petites molécules

Nous disposons de peu de données concernant les rechutes après arrêt des nouvelles biothérapies ou petites molécules. D'autre part, ces traitements sont souvent prescrits en monothérapie du fait de l'absence de bénéfice formel à une combothérapie, à l'inverse des anti-TNF et surtout de l'infliximab notamment en prévention de l'immunisation au traitement. Pour autant, il est important de rester prudent dans l'arrêt de nouvelles biothérapies et petites molécules. En effet, il s'agit pour les patients français d'une 2^e, voire 3^e ligne de traitement du fait de problématique réglementaire en lien avec les remboursements, à l'exception du vedolizumab dans la RCH. Il est par conséquent probable qu'il s'agisse de patients un peu plus sévères, d'autre part, les données disponibles ne sont pas toujours extrapolables en cas de 1^{er} ligne de traitement. Dans la phase de maintenance de l'étude GEMINI 2 dans la maladie de Crohn, le taux de rémission passait de 9 à 48 % à la semaine 28 en cas de retraitement par VEDOLIZUMAB chez les patients sous placebo et les patients non répondeurs à la semaine 6 (58). L'étude rétrospective VEDO-STOP du GETAID, a inclus 95 patients (dont 58 atteints de maladie de crohn) en rémission clinique

sans corticoïde depuis au moins 4 mois et sous vedolizumab depuis au moins 6 mois avant arrêt. Quatre-vingt-quinze patients ont été inclus, 61 (64 %) ont rechuté sur un suivi moyen de 11,2 mois. La probabilité d'absence de rechute ou « relapse-free survival », était estimée à 83 %, 59 %, 36 % à respectivement 6 mois, 12 mois et 18 mois. En analyse multivariée, un taux de CRP inférieur à 5 mg/dL et l'arrêt demandé par le patient étaient significativement associés à un taux de rechute plus faible (HR= 0,41, 95 % IC [0,21-0,80], p= 0,009). Le retraitement par vedolizumab était effectué chez 24 patients avec une rémission sans corticoïdes de 71 % et 62,5 % à la semaine 12 et après un suivi médian de 11 mois [5,4-13,3] (59). Pour l'ustekinumab, nous disposons d'une étude d'entretien dans la maladie de Crohn (IM-UNITI) et une étude d'extension dans la RCH (UNIFI-LTE). Les patients répondeurs après traitement d'induction par ustekinumab, qui maintenaient une réponse ou rémission sous placebo dans la phase d'entretien et présentaient ensuite une poussée, étaient traités à nouveau par ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines sans dose d'induction préalable. Les effectifs étaient toutefois limités (51 maladies de Crohn, 42 RCH) et tous les patients n'étaient pas en rémission ni cicatrisés à l'issue de la phase d'induction des 2 études. 39,2 % des patients atteints de maladie de Crohn et 40,5 % des patients atteints de RCH étaient en rémission clinique à la semaine 16 post reprise de l'ustekinumab. Il a été constaté que le taux d'anticorps anti ustekinumab était plus élevé chez les patients retraités *versus* ceux qui étaient sous ustekinumab en continu (60,61). Pour le tofacitinib, nous disposons des données de l'étude OCTAVE Sustain, ayant inclus les patients en réponse clinique à la semaine 8, sans forcément être cicatrisés : seul 50 % avaient une amélioration endoscopique à l'inclusion. Les patients inclus rechutaient entre 123 et 169 jours après l'arrêt du tofacitinib. À la reprise, les taux de réponse clinique, rémission clinique et réponse endoscopique étaient respectivement de 74 %, 39 % et 55 % à 2 mois, et 48 %, 37 % et 43 % à 36 mois (62).

Connaître les modalités de surveillance après désescalade ou arrêt thérapeutique

Le suivi clinico-biologique proposé en cas de désescalade n'est pas encore consensuel. Néanmoins, nous pouvons envisager un suivi proche de celui proposé dans les essais cliniques d'introduction de traitement avec un contrôle serré comme CALM et STARDUST (3,63) ou l'essai de désescalade bientôt publié SPARE (44), en faisant un suivi rapproché régulier plutôt trimestriel (contrairement aux essais cités qui le faisaient tous les 2 mois) au moins durant les 12 premiers mois. Il est par conséquent important d'établir un calendrier de surveillance, notamment la première année, en expliquant son importance auprès du patient du fait du risque de rechute peu symptomatique ou silencieuse (13). L'utilisation de biomarqueurs tels que la CRP et surtout la calprotectine fécale est essentielle dans cette surveillance. Un taux de CRP supérieur à 5 mg/L était en effet associé à un hazard ratio de risque de rechute de 4, 2 (95 % IC 1,9-9,2, p < 0,01) dans une étude ancillaire de l'étude STORI (64). Néanmoins, c'est essentiellement la calprotectine fécale qui sera déter-

minante dans le suivi à la fois de la maladie de Crohn et de la RCH. Une étude multicentrique prospective a démontré que le seuil de 200 µg/g de selles était prédictif de rechute clinique dans les 6 mois (HR 31,98 [3,5-289,4] ; p < 0,001) (65). Dans l'étude SPARE, les patients avaient des visites de suivi tous les 2 mois avec score d'activité et calprotectine fécale lors de visite supplémentaire pour suspicion de rechute clinique. Les patients étaient considérés en rechute en cas de CDAI ≥ 250 ou CDAI compris entre 150 et 250 avec augmentation d'au moins 70 points entre 2 visites. Il fallait obligatoirement avoir un élément objectif de la rechute avec CRP > 5 mg/L ou calprotectine fécale > 250 µg/g de selles. Ils étaient alors optimisés. En analyse multivariée, le délai avant rechute, une CRP élevée, une calprotectine fécale supérieure à 300 µg/g de selles et un score endoscopique (CDEIS) élevé étaient associés à l'arrêt de l'infliximab. Il est probablement plus important de tenir compte de la variation de valeur de la calprotectine fécale entre 2 visites que d'une valeur absolue pour confirmer une reprise évolutive de la maladie et reprendre un traitement selon des modalités définies préalablement à l'arrêt en accord avec le patient (66).

Pour résumer, une proposition d'algorithme de désescalade adaptée d'un article proposé par une équipe américaine permet d'illustrer les différentes étapes de la désescalade thérapeutique (figure 2 Chapman 2020).

Les biomarqueurs prédictifs de rechute sont actuellement en cours de développement (PREDICTS, PREDICCT) afin de nous aider à mieux adapter le traitement au profil évolutif de la maladie (67,68). Par ailleurs, l'offre thérapeutique exponentielle va nous inciter à faire plus facilement des pauses thérapeutiques.

L'évolution de nos stratégies thérapeutiques va possiblement avoir un impact sur la facilité de faire des désescalades ou arrêts de traitement. En effet, le fait de traiter précocement les patients dans l'histoire de la maladie augmente le taux de succès des traitements par biothérapies (69) et pourrait également avoir un impact sur le cours évolutif de la maladie et modifier le taux de rechute après arrêt de traitement : L'étude CURE du GETAID s'est intéressée au maintien en rémission profonde après un an de traitement par anti TNF de type adalimumab chez des patients atteints de maladie de Crohn précoce datant de moins de 2 ans : 45 % (20 patients sur les 56 ayant été en rémission profonde à 1 an d'adalimumab) des patients restaient en rémission profonde à 2 ans d'inclusion, c'est-à-dire après un an d'arrêt de l'adalimumab (70).

Dans la MC ano-périnéale, l'étude PISA II a comparé un traitement combiné chirurgical avec fermeture de l'orifice primaire des fistules ano-périnéales et traitement anti-TNF court à la poursuite d'un traitement anti-TNF et a mis en évidence de meilleurs taux de cicatrisation de IRM à 18 mois avec le traitement combiné. Par conséquent, bien que le nombre de patients inclus soit faible (38 patients), il est probable que cette attitude évolue avec le changement des pratiques et autorise plus facilement à arrêter les traitements à l'avenir dans le cas de lésions ano-périnéales fistulisantes (71).

Enfin, dans le cas d'un arrêt de traitement pour une RCH, la poursuite ou la réintroduction d'un 5 ASA est conseillé du fait du bénéfice risque (72).

En conclusion, la désescalade thérapeutique est un enjeu de prise en charge majeur qui n'est actuellement pas consen-

suelle et pour lequel les algorithmes ne permettent pas de couvrir tous les cas de figures. Néanmoins, il peut être plus simple d'aborder le problème en inversant la question et en éliminant les contre-indications à la désescalade : une maladie difficilement stabilisée, l'absence de rémission profonde de plus d'un an, la non-adhérence au protocole de suivi serré avec éventuelle reprise de traitement, dans la maladie de Crohn l'existence de lésions ano-périnéales fistulisantes et de maladie étendue du grêle ou multi opérée. Il est également indispensable de se poser la question de la sévérité d'une éventuelle poussée ultérieure et des complications potentielles en cas de rechute. Dans les autres cas de figures, cela pourra se discuter au cas par cas en accord avec le patient, avec un suivi serré principalement la 1^{re} année avec calprotectine fécale tous les 3 mois au moins les 6 premiers mois.

Des études de « recycling » des biothérapies et notamment des anti-TNF alpha nous conforterons également dans la sécurité de la désescalade et la possibilité de retraiter les patients en toute sécurité et avec de meilleures garanties de succès à la reprise. Par conséquent, nous sélectionnerons probablement mieux les patients à désescalader.

Références bibliographiques

- Peyrin-Biroulet L, *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 110, 1324-1338 (2015).
- Turner D, *et al.* STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 160, 1570-1583 (2021).
- Colombel JF, *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet* 390, 2779-2789 (2017).
- Khanna R, *et al.* Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *The Lancet* 386, 1825-1834 (2015).
- Ungaro RC, *et al.* Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 51, 831-842 (2020).
- Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. *Gastroenterology* 162, 1424-1438 (2022).
- van der Valk ME, *et al.* Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut* 63, 72-79 (2014).
- Beaugerie L, Kirchgessner J. Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17, 370-379 (2019).
- Lemaitre M, *et al.* Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 318, 1679-1686 (2017).
- Boeri M, *et al.* Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. *Clin Exp Gastroenterol* 12, 263-278 (2019).
- Torres J, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 14, 4-22 (2020).
- Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 16, 2-17 (2022).
- Doherty G, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 12, 17-31 (2018).
- Singh S, George J, Boland BS, Vande Castele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 12, 635-643 (2018).
- Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14, 1245-1255.e8 (2016).
- Yzet C, *et al.* Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18, 2256-2261 (2020).
- 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* 111, 632-647 (2016).
- Schoepfer AM, *et al.* Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 105, 162-169 (2010).
- Boschetti G, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 110, 865-872 (2015).
- Siegel C. ECCO 2018 DOP032
- Siegel CA. Shared decision making in inflammatory bowel disease: helping patients understand the tradeoffs between treatment options. *Gut* 61, 459-465 (2012).
- Siegel CA, *et al.* Gastroenterologists' Views of Shared Decision Making for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 60, 2636-2645 (2015).
- Siegel CA, *et al.* Perspectives From Patients and Gastroenterologists on De-escalating Therapy for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 19, 403-405 (2021).
- Cosnes J. Smoking and Diet: Impact on Disease Course? *Dig Dis* 34, 72-77 (2016).
- Torres J, *et al.* Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 149, 1716-1730 (2015).
- Casanova MJ, *et al.* Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 112, 120-131 (2017).
- Molnár T, *et al.* Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? *J Crohns Colitis* 2, 322-326 (2008).
- Domènech E, *et al.* Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther* 22, 1107-1113 (2005).
- Malian A, *et al.* Predictors of Perianal Fistula Relapse in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 26, 926-931 (2020).
- Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 160, 2512-2556.e9 (2021).
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 139, 1147-1155 (2010).

32. Rivière P, *et al.* Location but Not Severity of Endoscopic Lesions Influences Endoscopic Remission Rates in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of TAILORIX. *Am J Gastroenterol* 116, 134-141 (2021).
33. Zenlea T, *et al.* Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 111, 685-690 (2016).
34. Mitrev N, *et al.* Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 46, 1037-1053 (2017).
35. Ben-Horin S, *et al.* Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology* 162, 482-494 (2022).
36. Papamichael K, *et al.* Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 1103-1110 (2015).
37. Lucidarme C, *et al.* Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 49, 147-154 (2019).
38. Kennedy NA, *et al.* Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4, 341-353 (2019).
39. Hirten RP, Lakatos PL, Halfvarson J, Colombel JF. A User's Guide to De-escalating Immunomodulator and Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18, 1336-1345 (2020).
40. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 63-79 (2020).
41. Pauwels RWM, *et al.* Prediction of Relapse After Anti-Tumor Necrosis Factor Cessation in Crohn's Disease: Individual Participant Data Meta-analysis of 1317 Patients From 14 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20, 1671-1686.e16 (2022).
42. Roblin X, *et al.* Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 46, 142-149 (2017).
43. Louis E, *et al.* Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142, 63-70.e5; quiz e31 (2012).
44. Louis E, *et al.* Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 8, 215-227 (2023).
45. Little RD, Chu IE, Ward MG, Sparrow MP. De-escalation from Dose-Intensified Anti-TNF Therapy Is Successful in the Majority of IBD Patients at 12 Months. *Dig Dis Sci* 67, 259-262 (2022).
46. Torres P, *et al.* Spacing the Administration Interval of Anti-TNF Agents: A Valid Strategy for Patients with Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis Sci* 65, 2036-2043 (2020).
47. [clinicaltrials.gov NCT03841942](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03841942)
48. Rivière P, Laharie D. Concise Commentary: Spaced Out-Reducing the Relapse Risk in IBD Patients by Lengthening Dosing Intervals of Anti-TNFs. *Dig Dis Sci* 65, 2044-2045 (2020).
49. Van Linschoten, R. C. A. *et al.* Increased versus conventional adalimumab dose interval for patients with Crohn's disease in stable remission (LADI): a pragmatic, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* S2468125322004344 (2023) doi:10.1016/S2468-1253(22)00434-4.
50. Wenzl HH, *et al.* Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 60, 1414-1423 (2015).
51. Lémann M, *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 128, 1812-1818 (2005).
52. Villien M, *et al.* Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 19, 1147-1152 (2004).
53. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 2, 955-957 (1978).
54. Hawthorne AB, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 305, 20-22 (1992).
55. Buhl SS, *et al.* Discontinuation of infliximab therapy in patients with Crohn's disease in sustained complete remission (the STOP IT study): protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *BMJ Open* 4, e005887 (2014).
56. Kobayashi T, *et al.* Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6, 429-437 (2021).
57. [clinicaltrials.gov NCT02425865](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02425865)
58. Vermeire S, *et al.* Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 11, 412-424 (2017).
59. Martin A, *et al.* Maintenance of Remission Among Patients With Inflammatory Bowel Disease After Vedolizumab Discontinuation: A Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis* 14, 896-903 (2020).
60. Abreu MT, *et al.* Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 16, 1222-1234 (2022).
61. Sandborn WJ, *et al.* Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20, 578-590.e4 (2022).
62. Panés J, *et al.* Efficacy and Safety of Tofacitinib Re-treatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results from the OCTAVE Clinical Trials. *J Crohns Colitis* 15, 1852-1863 (2021).
63. Danese S, *et al.* Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7, 294-306 (2022).
64. Meuwis MA, *et al.* Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 7, e678-683 (2013).
65. Buisson A, *et al.* Faecal Calprotectin Is a Very Reliable Tool to Predict and Monitor the Risk of Relapse After Therapeutic De-escalation in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 13, 1012-1024 (2019).
66. Molander P, *et al.* Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis* 9,33-40 (2015).
67. Pierre N, *et al.* Distinct blood protein profiles associated with the risk of short-term and mid/long-term clinical relapse in patients with Crohn's disease stopping infliximab: when the remission state hides different types of residual disease activity. *Gut* gutjnl-2022-327321 (2022)
68. [clinicaltrials.gov NCT03282903](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03282903)
69. Ben-Horin S, *et al.* Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther* 42, 356-364 (2015).
70. Cure under submission [clinicaltrials.gov NCT03306446](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03306446)
71. Meima-van Praag EM, *et al.* Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7, 617-626 (2022).
72. Mahmoud R, *et al.*, abstr. DOP70, ECCO 2022.

ABRÉVIATIONS

RCH : rectocolite hémorragique ; MC : Maladie de Crohn
 MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales

5

Les cinq points forts

- La rémission profonde (clinique et endoscopique) est impérative depuis au moins un an avant d'envisager une désescalade ou un arrêt de traitement.
- La décision médicale doit être partagée avec le patient pour le choix du moment et des modalités de la désescalade.
- Il faut informer le patient du risque de rechute et de la nécessité d'une surveillance.
- La surveillance rapprochée initiale est indispensable avec notamment dosages de la calprotectine fécale tous les 3 à 6 mois.
- En cas de maladie de Crohn anopérinéale ou avec atteinte étendue du grêle, le traitement ne doit pas être arrêté.