

JFHOD

15-18 MARS
PARIS
2012



Quand et comment démarrer un traitement anti-TNF-alpha Stratégies thérapeutiques

A Bourreille

Institut des Maladies de l'Appareil Digestif – Nantes

www.imad-nantes.org

D Constantini

Corbeil Essonnes

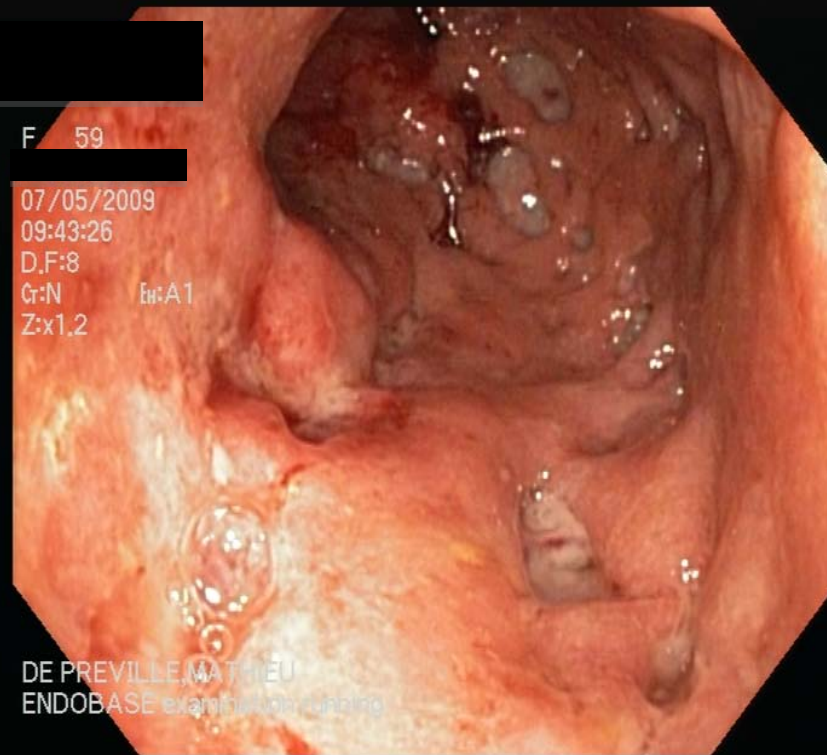
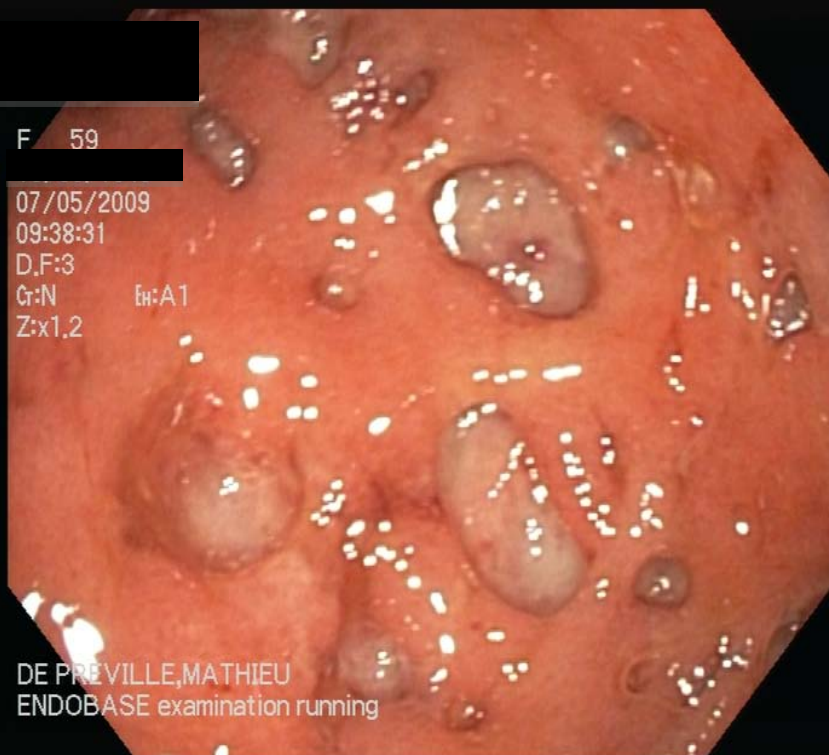
Conflits d'intêret

- A Bourreille
 - Abbott, Biocodex, Ferring, Given imaging, Merck, Scherring-Plough, Therakos, Vifor.
- D Constantini
 - Abbott, Ferring, MSD, Norgine.

Cas clinique (1)

- Patiente âgée de 28 ans hospitalisée en novembre 2007 pour une altération sévère de l'état général avec un amaigrissement de plus de 10 % du poids.
- Diagnostic de Maladie de Crohn pan-colique avec des ulcérations creusantes dans le colon droit.
- CDAI 350 (diarrhées, douleurs, arthralgies, fissure anale)
- Hg 9,7 g/dL.
- CRP 135 mg/L.

- Un traitement par prednisone (40 mg) est débuté et la patiente récidive rapidement en dessous de 20 mg/j de prednisone.



Quelles sont les stratégies thérapeutiques utilisables ?

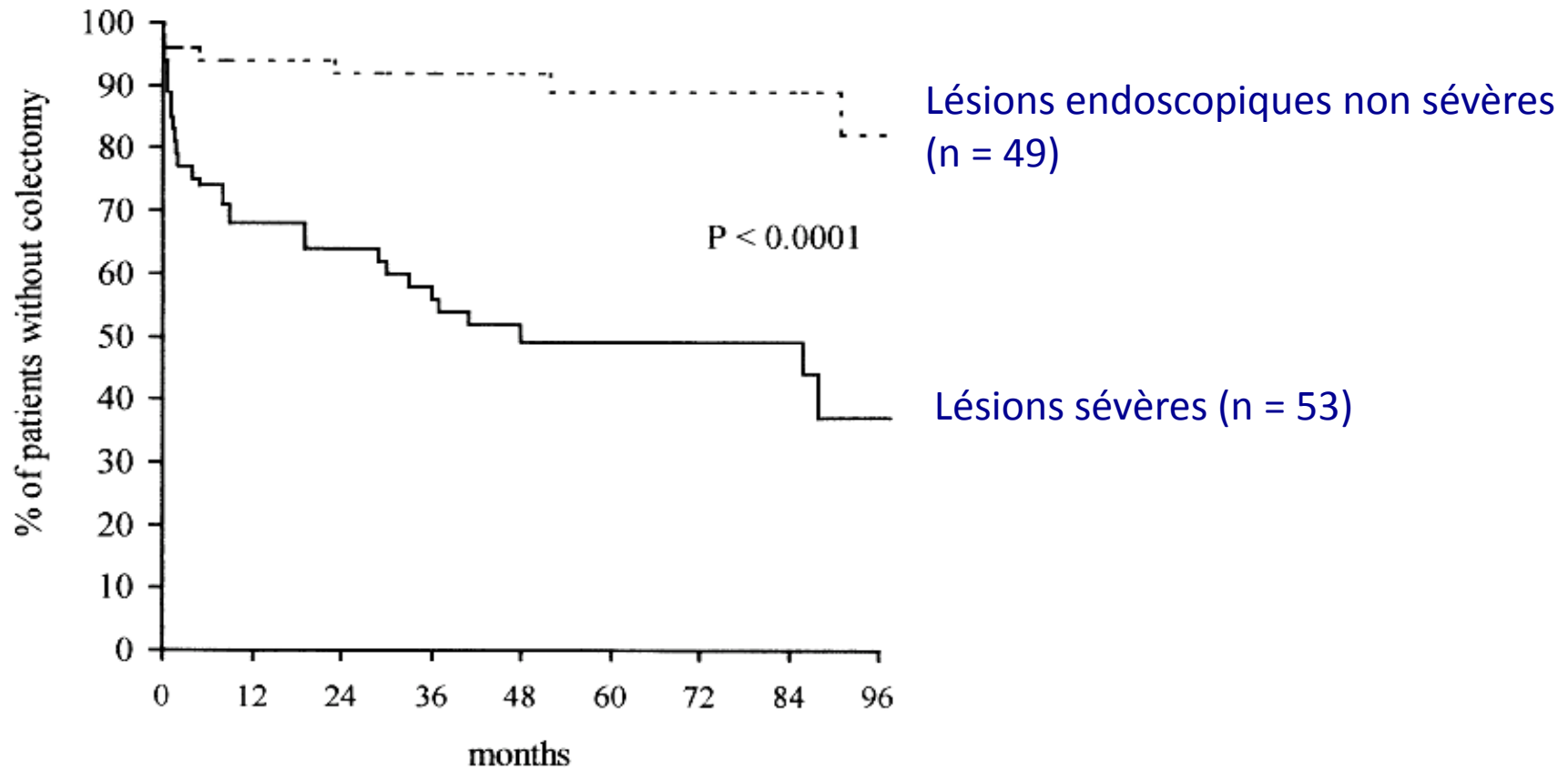
- Corticothérapie IV
- Mis en route d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine, methotrexate) associé à une corticothérapie orale.
- Mise en route d'un anticorps anti-TNF alpha.
- Mise en route d'une bi-thérapie anti-TNF et IS.

Facteurs de mauvais pronostic

Variable	Patients		Independent Risk Factors Odds Ratio (95% CI)
	Non disabling (n = 166)	Disabling (n = 957)	
Male	40.4	37.3	
Age < 40 yr	77.1	87.7	2.1 (P = 0.0004)
Disease location			
Small bowel only	44.6	32.8	
Small bowel & colon	25.9	39.4	
Colon only	29.5	27.8	
Smoker	50.3	57.4	
Systemic findings	44.6	48.6	
Perianal lesions	17.5	26.4	1.8 (P = 0.01)
Steroids for first flare	37.3	65.2	3.1 (P = 0.0001)

0.5 1 2 3 4 5

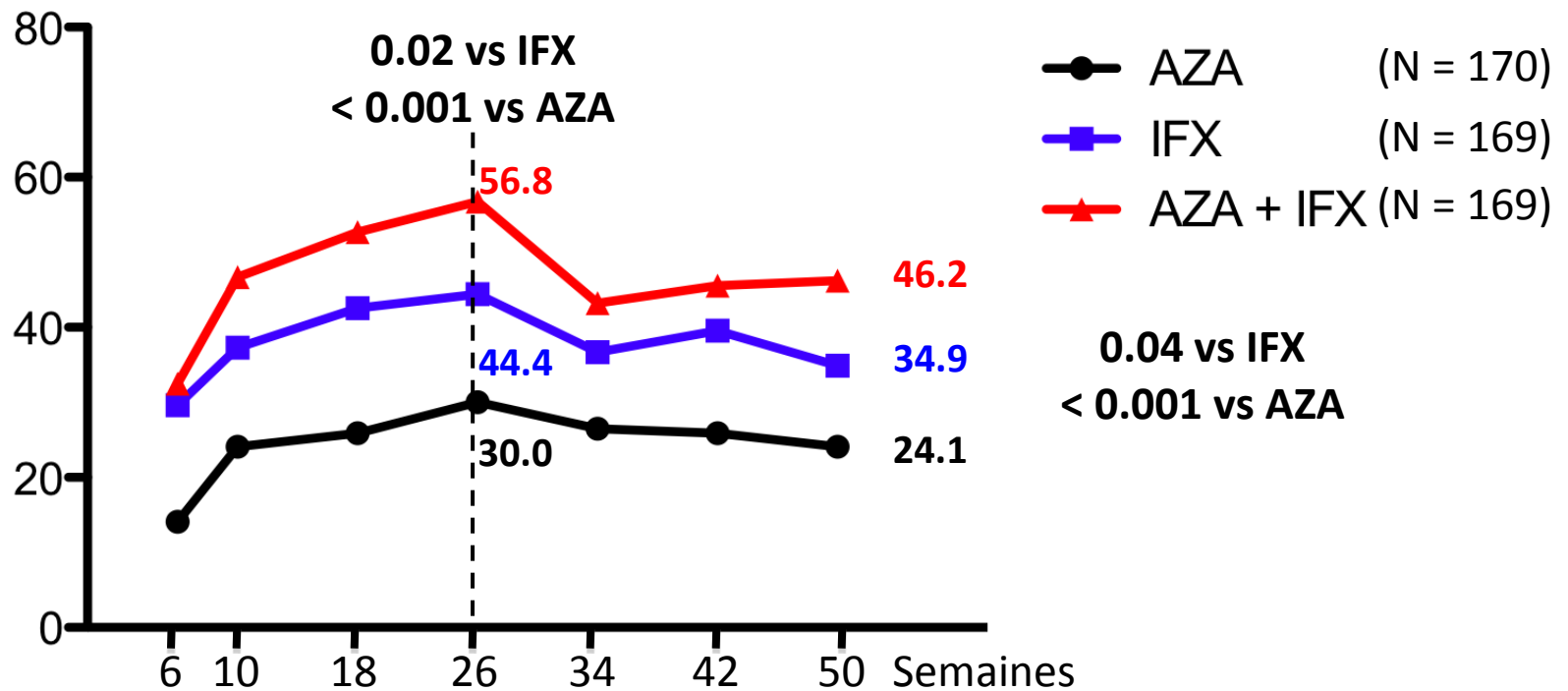
Les ulcérations profondes sont prédictives d'une évolution sévère



Traitement combiné AZA – IFX *versus* AZA ou IFX

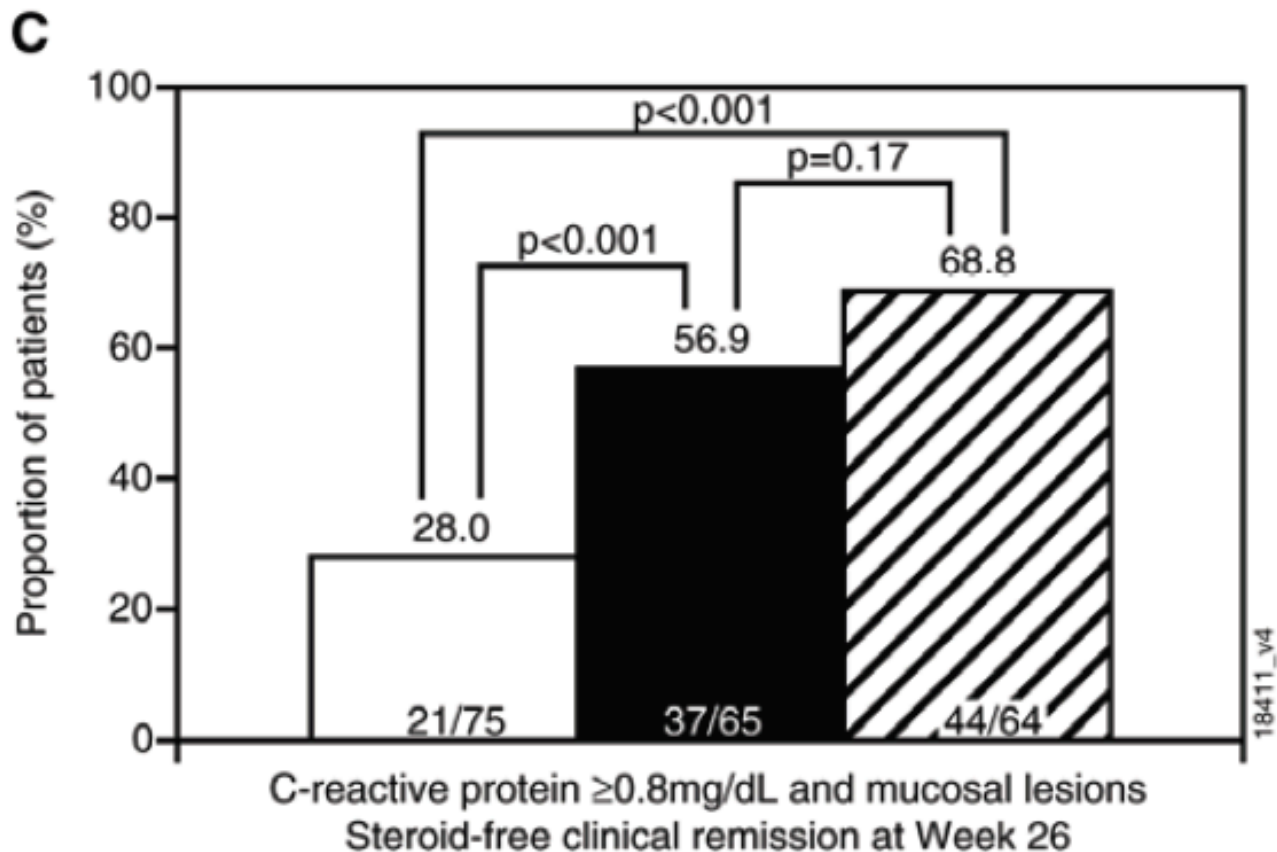
- MC active ($220 < \text{CDAI} < 450$), naïfs d'IS et d'IFX

Rémission sans corticoïdes (%)



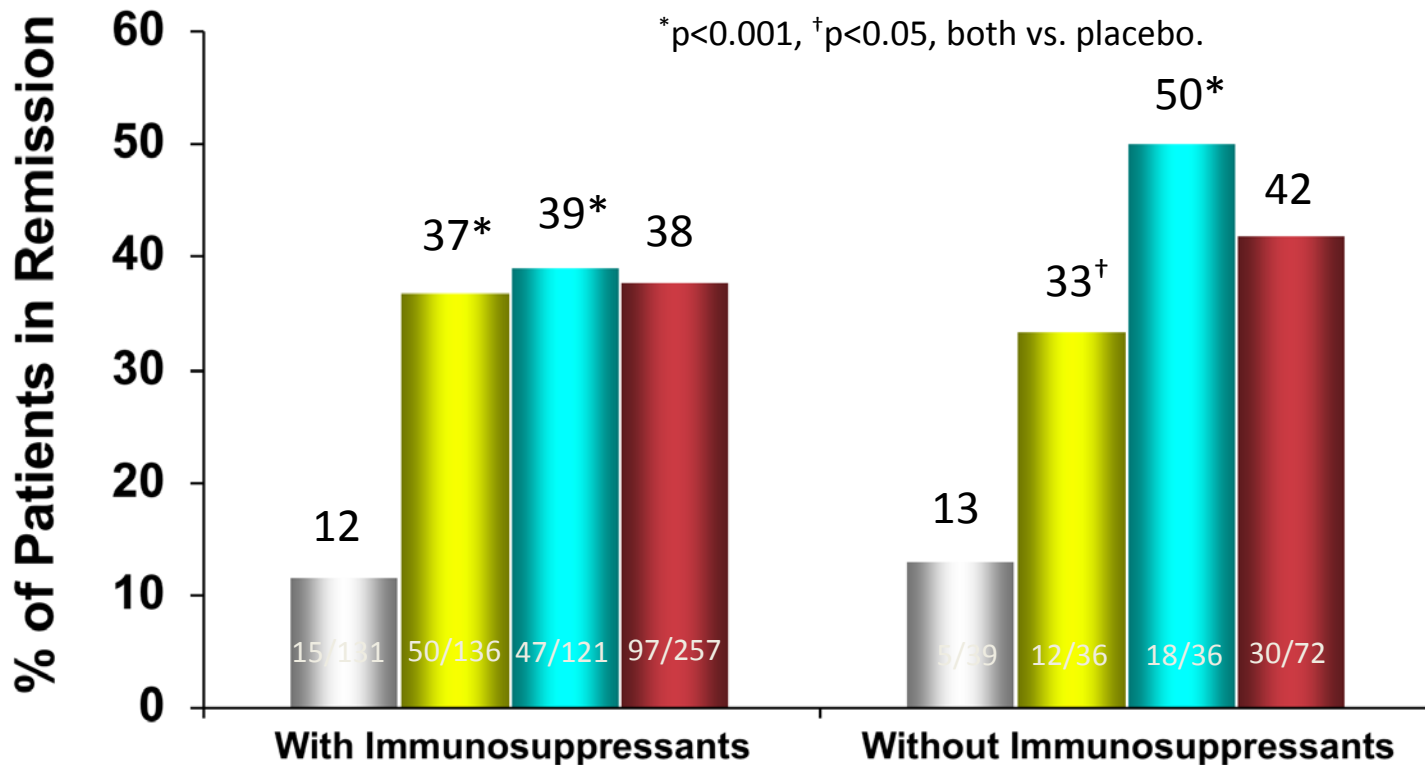
Traitement combiné AZA – IFX *versus* AZA ou IFX

Rémission sans corticoïdes S26 (%)

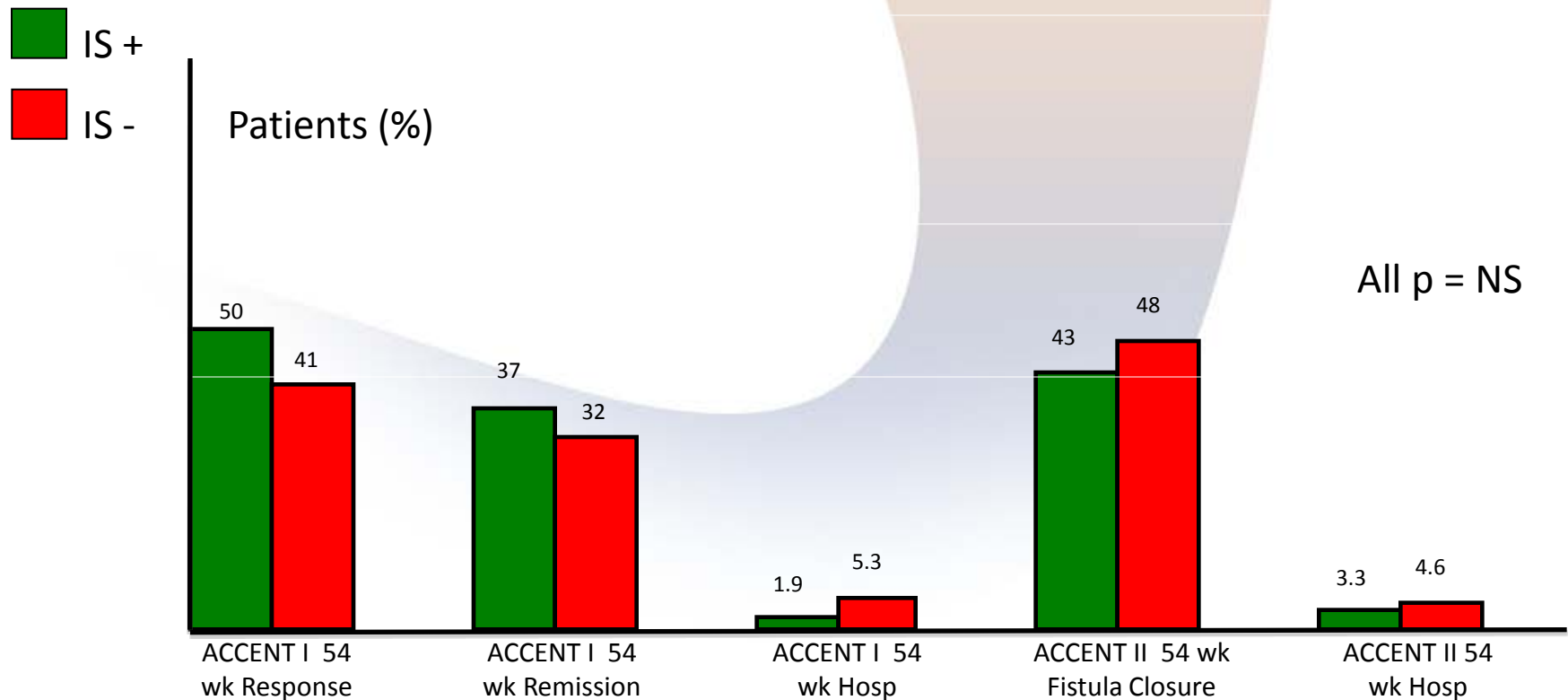


Les immunosuppresseurs ne modifient pas la réponse à l'adalimumab à S56 (CHARM)

■ Placebo ■ 40 mg eow ■ 40 mg weekly ■ Both adalimumab groups



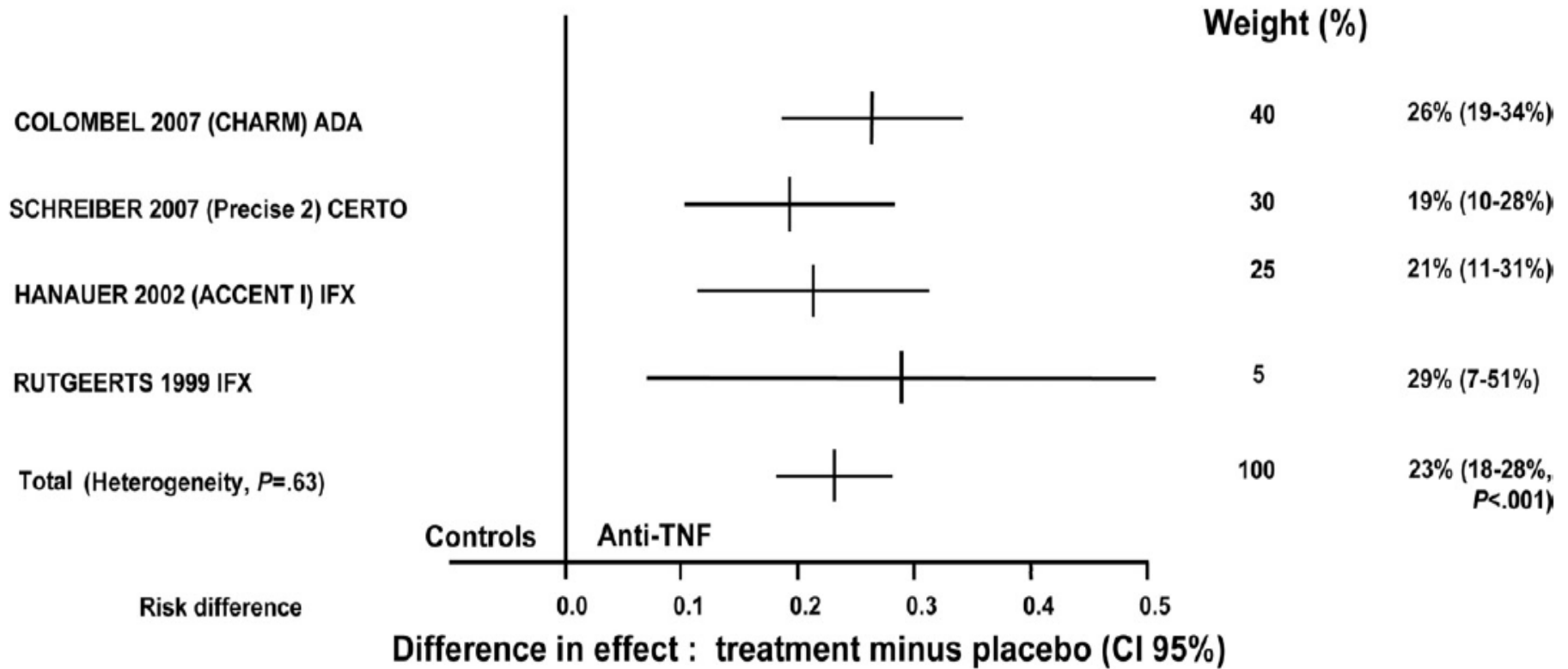
La bi-thérapie n'augmente pas l'efficacité de l'IFX (après 6 mois)



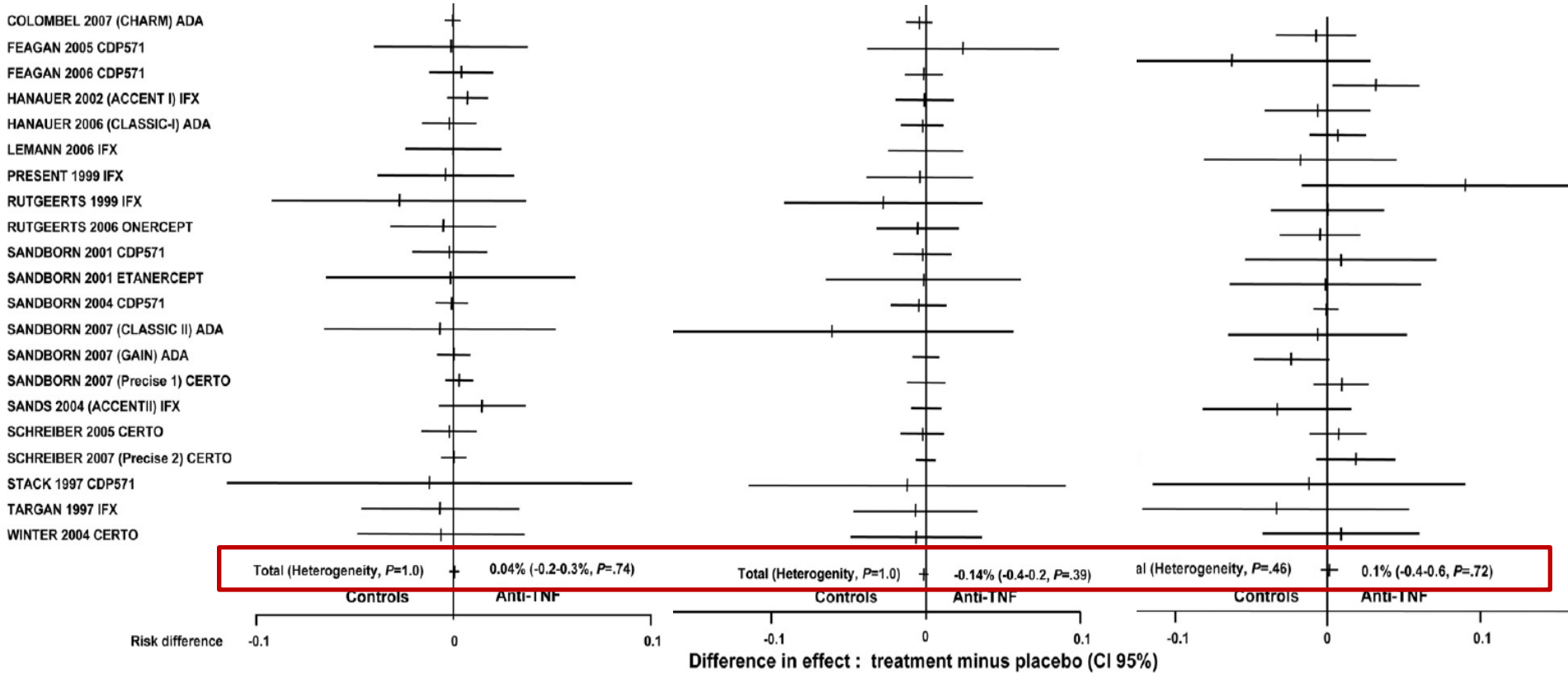
Cas clinique (suite)

- Compte tenu de la sévérité de la poussée,
 - Cortico-dépendance
 - Facteurs de mauvais pronostic
 - Ulcérations creusantes
- il a été décidé de mettre en route un traitement combiné par anti-TNF et azathioprine.
- Question : quel anti-TNF doit-on utiliser en première intention ?

Anti-TNF : rémission à S20 - 30



Tolérance des anti-TNF



Décès
Infections graves

Cancers

Cas clinique (suite)

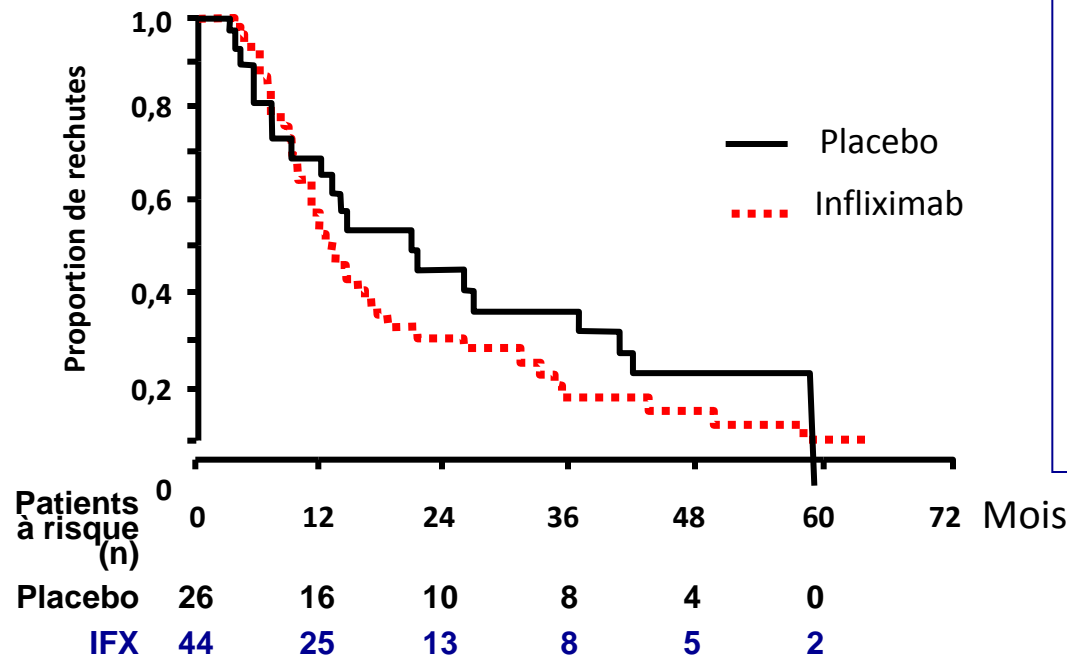
- Après trois perfusions d'infliximab à S0, S2, S6, associé à de l'azathioprine la patiente est en rémission clinique avec un CDAI à 25.
- Elle a repris son poids de forme et une alimentation normale.
- Le bilan biologique est normalisé avec une CRP < 5 mg/L et une normalisation de sa NFS.

- Question :
- Faut-il interrompre les anti-TNF alpha après un schéma d'induction ?

Résultats à long terme de la stratégie « bridge »

- **Méthodes**

- après un suivi médian de 54 mois, 56 des 70 patients ont rechuté
- la stratégie du « pont » est inefficace à long terme
- de meilleurs résultats étaient obtenus chez les patients naïfs pour l’AZA



Analyse multivariée

Âge au diagnostic < 19 ans
OR : 2,0 ; IC₉₅ : 1,2-3,7 p = 0,02

Tabac
OR : 2,1 ; IC₉₅ : 1,2-3,7 p = 0,01

Échec de l’AZA
OR : 1,8 ; IC₉₅ : 1,1-3,1 p = 0,03

Cas clinique (suite)

- Compte tenu des mauvais résultats de l'induction seule, le traitement par azathioprine et infliximab est poursuivi un an.
- La rémission clinique se maintient
- Question : après un an,
 - faut-il poursuivre la bi-thérapie ?
 - faut-il interrompre les immunosuppresseurs ?
 - faut-il interrompre les anti-TNF ?

Les associations thérapeutiques augmentent le risque d'infections

Etude cas (n = 100) contrôle (n = 200) chez des patients atteints de MC (1998-2003)

	Odds Ratio (95% CI)		P value
Corticosteroids	3.35	(1.82-6.16)	<0.0001
AZA/6MP	3.07	(1.72-5.48)	0.0001
Infliximab	4.43	(1.15-17.09)	0.03
Une molécule	2.9	(1.45-5.30)	0.001
Deux molécules	14.5	(4.90–43.00)	<0.0001

Risque de lymphome non-hodgkinien et anti-TNF

8905 / 21178 patient-années

13 cas de lymphome NH

Risque dans la population générale : 1.9 / 10000

SIR 3.23 (1.5 – 6.9)

Risque chez les patients atteints de Crohn sous IS : 4/10000

SIR 1.7 (0.5 – 7.1)

Table 6. Subgroup Analysis by Study Design

Design	Lymphomas	Patient-Years	NHL rate per 10,000 pt-years	SIR*	95% CI
RCT	2	3860	5.2	2.6	0.19–35.7
Cohort	7	15,192	4.6	2.3	0.44–22.7
Case series	4	2125	18.8	9.4	1.35–104.0

CLINICAL REVIEW

Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults with Crohn's Disease: A Cautionary Tale?

Joel R. Rosh, MD, Thomas Gross, MD,[†] Petar Mamula, MD,[‡] Anne Griffiths, MD,[§] and Jeffrey Hyams, MD^{||}*

30 cas reportés à ce jour

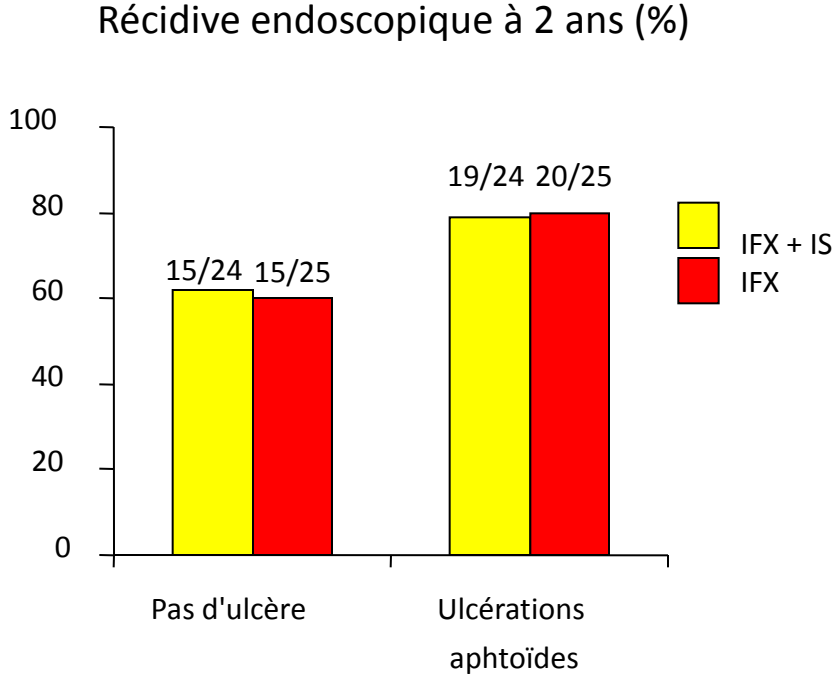
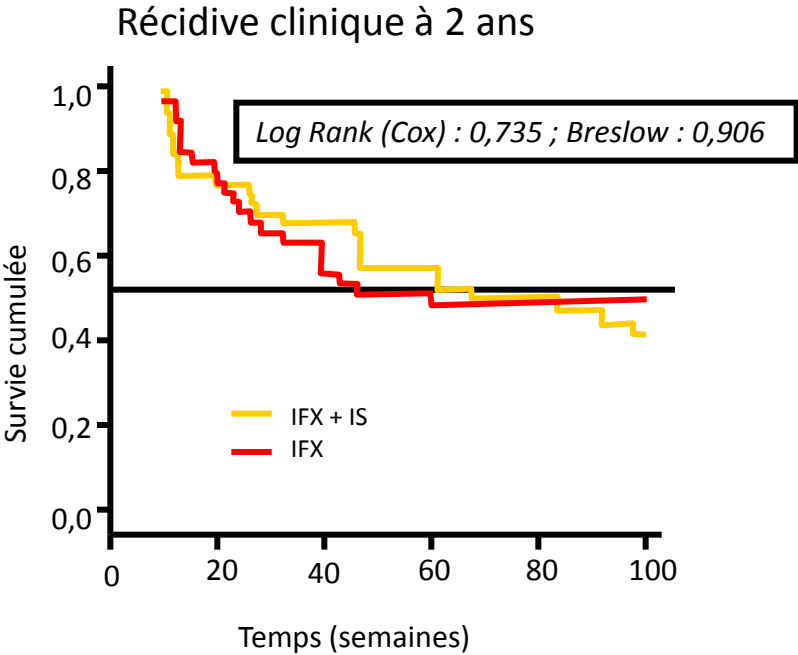
Risque 1/50 000

Cas clinique (suite)

- Compte tenu du risque pris, un allégement thérapeutique est discuté.
- Question :
 - Chez cette patiente, bien contrôlée sous infliximab et azathioprine, peut-on arrêter l'azathioprine sans risque de récurrence ?

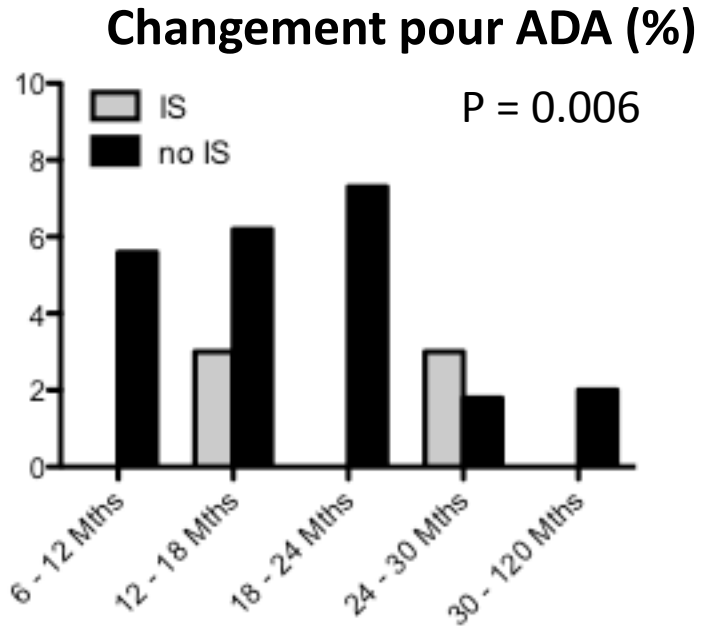
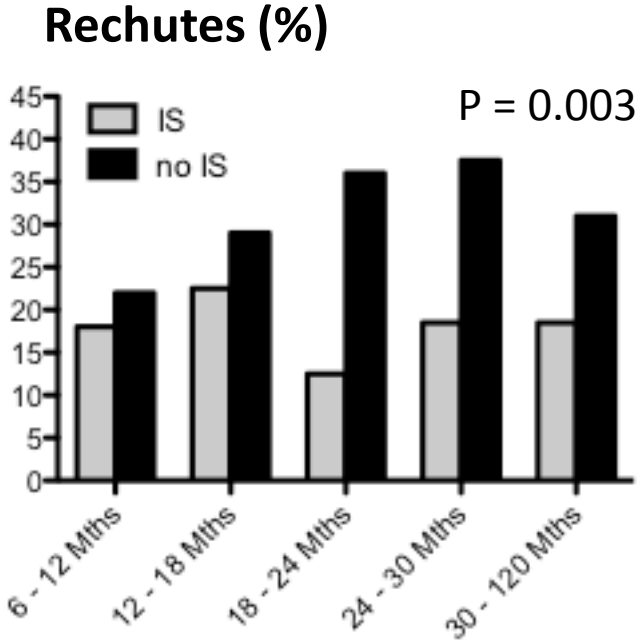
Interruption de l'azathioprine ?

- Essai prospectif, multicentrique, randomisé non contrôlé
 - 80 patients atteints de MC traités depuis au moins 6 mois par IFX et IS, randomisés en deux groupes : IFX + IS *versus* IFX seul en traitement continu
 - critères de jugement : maintien de la rémission, cicatrisation endoscopique à 2 ans



Poursuite de la bi-thérapie ?

- 121 consecutive IBD patients treated by scheduled IFX > 12 months
- Without or with IS (> 6 months)
- Comparison of semesters with (n = 265) and without IS co-treatment (n = 319)



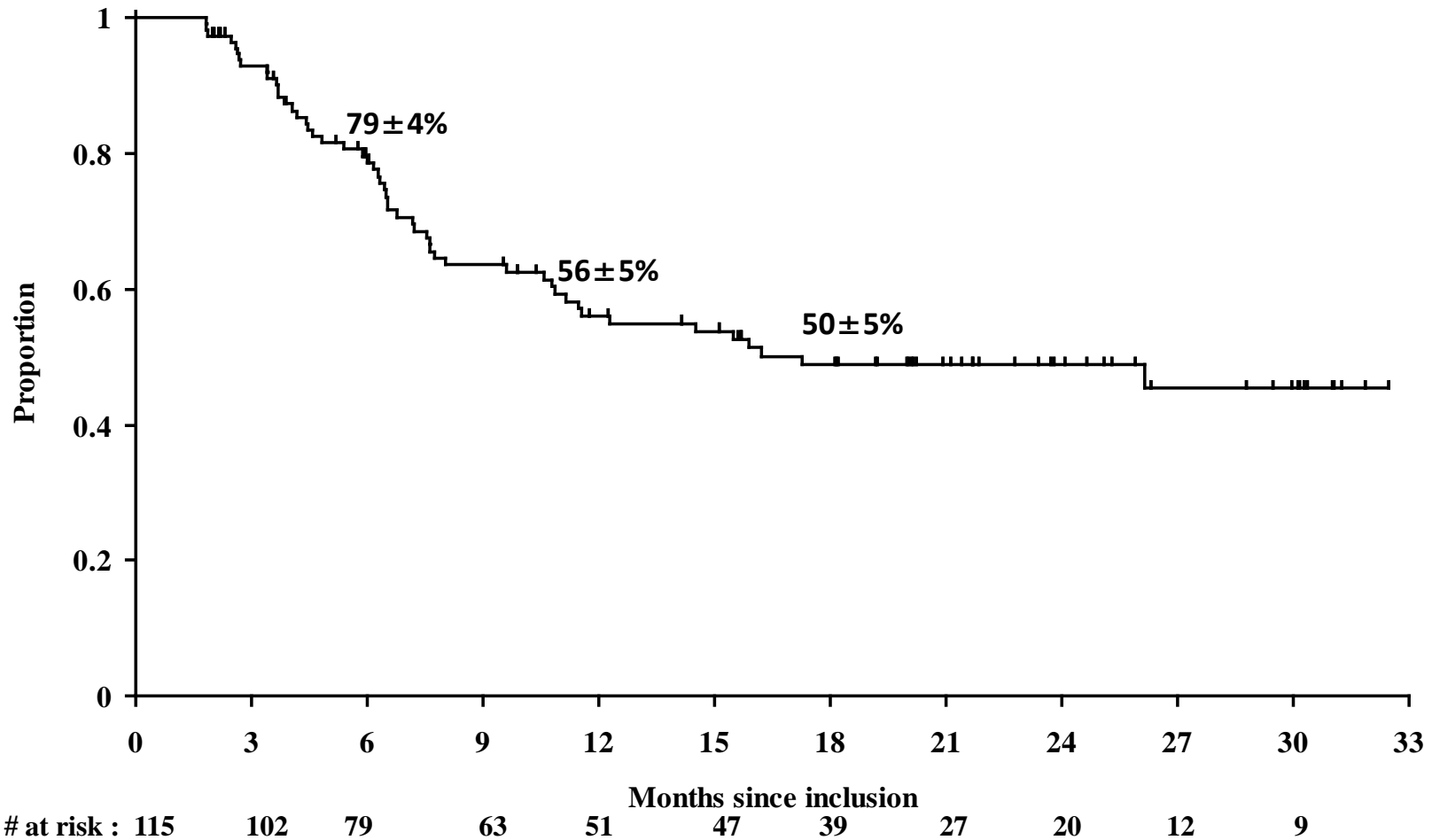
IS co-treatment: OR 0.52 [CI 95 : 0.35 – 0.79]

Cas clinique (suite)

- Question :
 - Chez ce patient, bien contrôlé sous infliximab et azathioprine, peut-on arrêter l'infliximab sans risque de récurrence ?

Rechutes après l'arrêt de l'IFX

Mediane du suivi 21 mois (52 rechutes chez 115 patients)



facteurs prédictifs de rechute (analyse multivariée) (n=109)

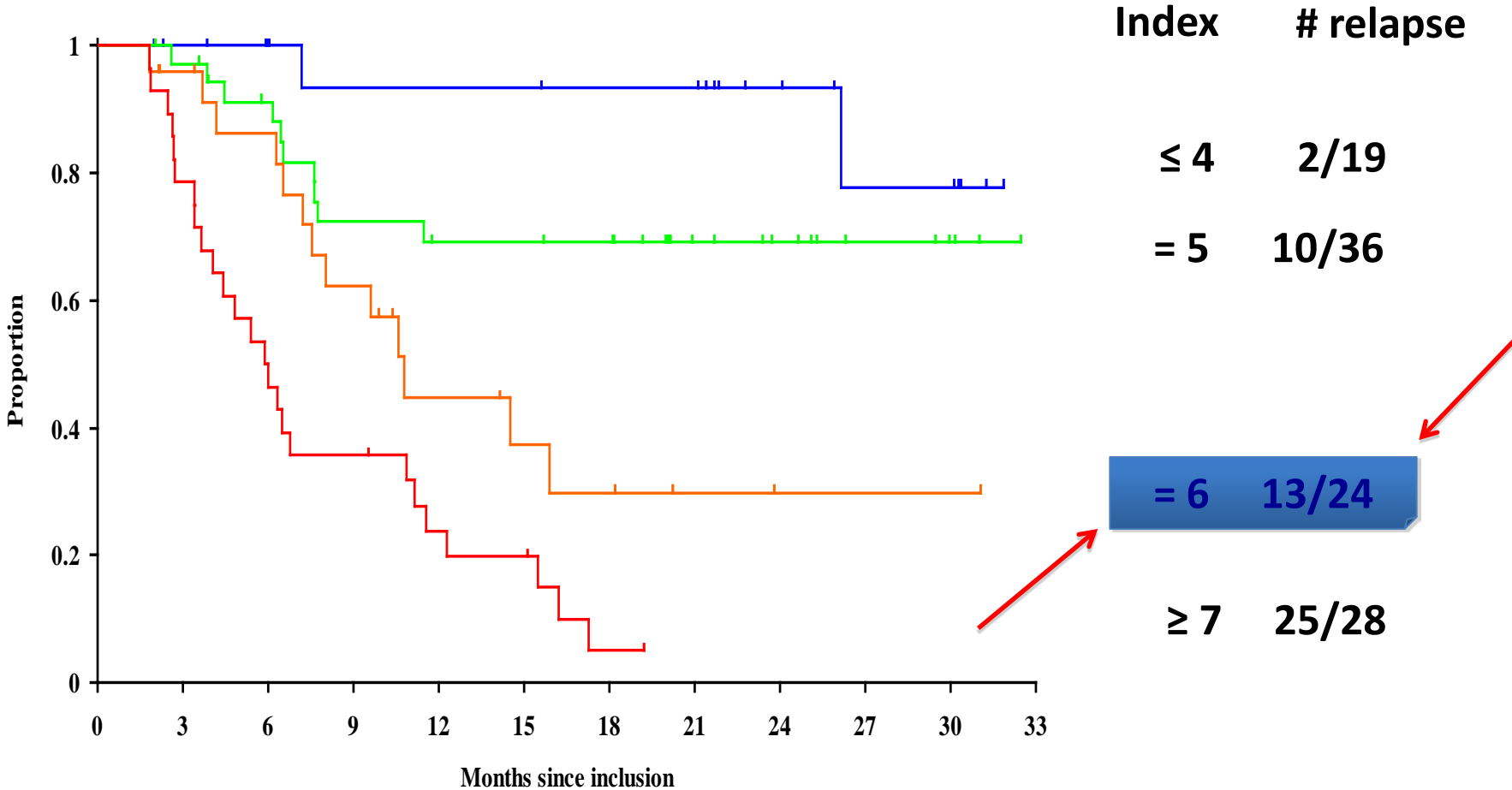
Factor	HR (95%CI)	P
Sexe masculin	3.6 (1.9-6.9)	0.0001
Sans ATCD résection	4.5 (1.8-11.6)	0.0003
Corticoïdes (M-6 to M-12)	4.2 (1.5-11.8)	0.02
Hémoglobine \leq 14.5 g/dL	5.3 (2.1-13.2)	0.0001
G Blancs $>$ 6,000/mL	2.2 (1.2-4.2)	0.01
CRP hs $>$ 5mg/L	3.1 (1.6-5.9)	0.0009
CDEIS $>$ 0	2.6 (1.3-5.3)	0.005

Cas clinique (suite)

- La patiente est ré-évaluée avant de prendre une décision thérapeutique.
- Le CDAI est à 85.
- Hg = 11,9 g/dL
- GB 7500 /mm³
- CRP = 12 mg/dL.
- Coloscopie : CDEIS > 0



Risque de rechute en fonction des facteurs prédictifs (chirurgie, stéroïdes, Hg, GB, CRP, CDEIS)



Cas clinique (suite)

- L'infliximab est poursuivi en monothérapie pendant une année supplémentaire avec une excellente efficacité clinique.
- Après un an, la patiente décrit la récurrence de symptômes digestifs survenant une dizaine de jours avant la perfusion suivante.
- Le bilan biologique révèle une inflammation modérée avec une CRP à 14 mg/dL.

Cas clinique (suite)

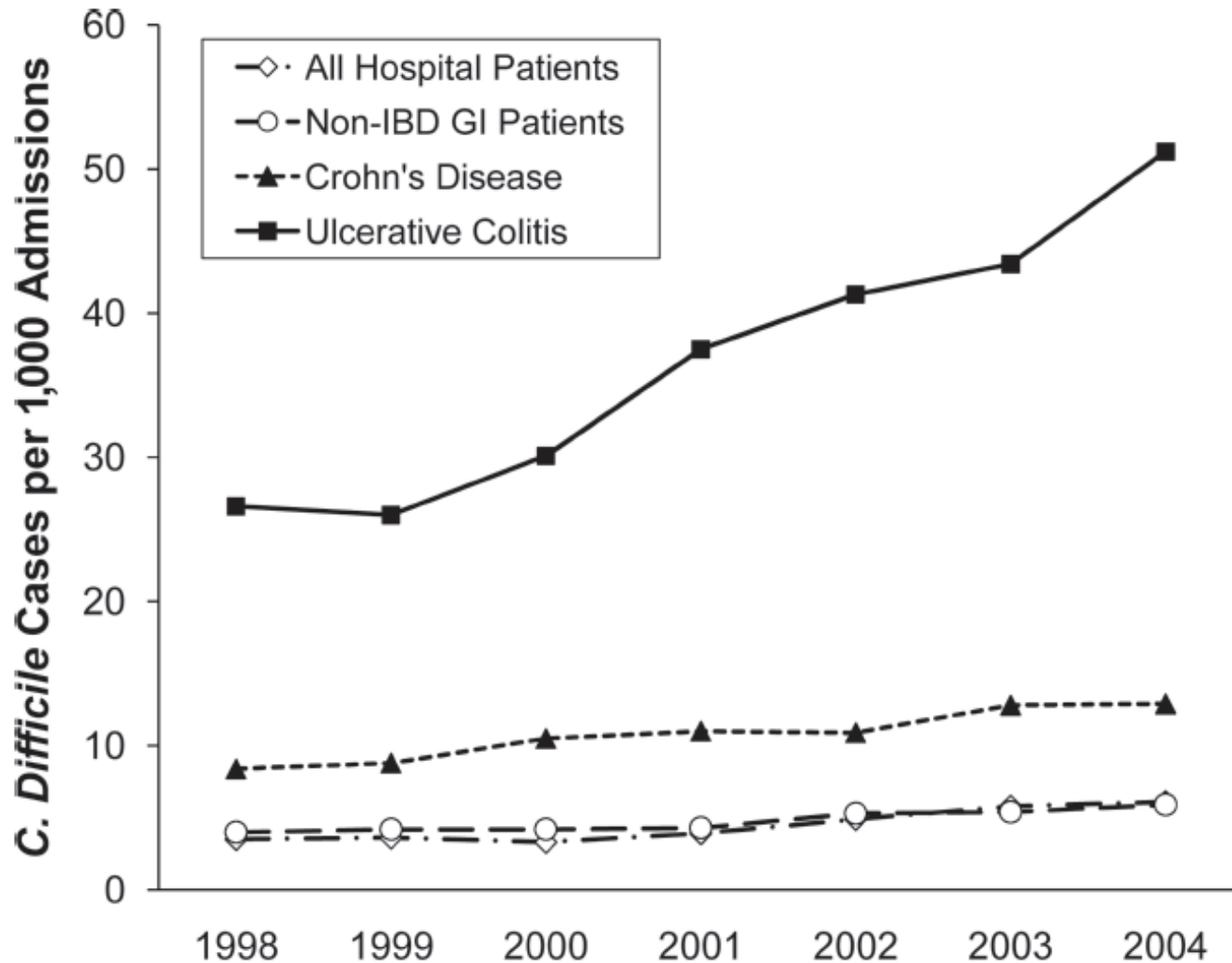
- **Après un an de bi-therapie, un an de monotherapie et une perte progressive de l'efficacité**
- **Question : quelle stratégie adopter ?**
 - **Poursuivre le traitement tel quel ?**
 - **Changer d'anti-TNF ?**
 - **Raccourcir les intervalles entre les perfusions ?**
 - **Augmenter les doses d'anti-TNF ?**

Avant d'optimiser, vérifiez la réalité de la poussée

		<i>Patients in remission</i> (n = 107)	
	<i>Controls</i> (n = 66)	<i>UC</i> (n = 73)	<i>CD</i> (n = 34)
IBS according to Rome II criteria (n)	7.6%* (5)	31.5% (23)	41.7% (14)
IBS according to Manning criteria (n)	9.1%** (6)	34.2% (25)	23.5% (8)

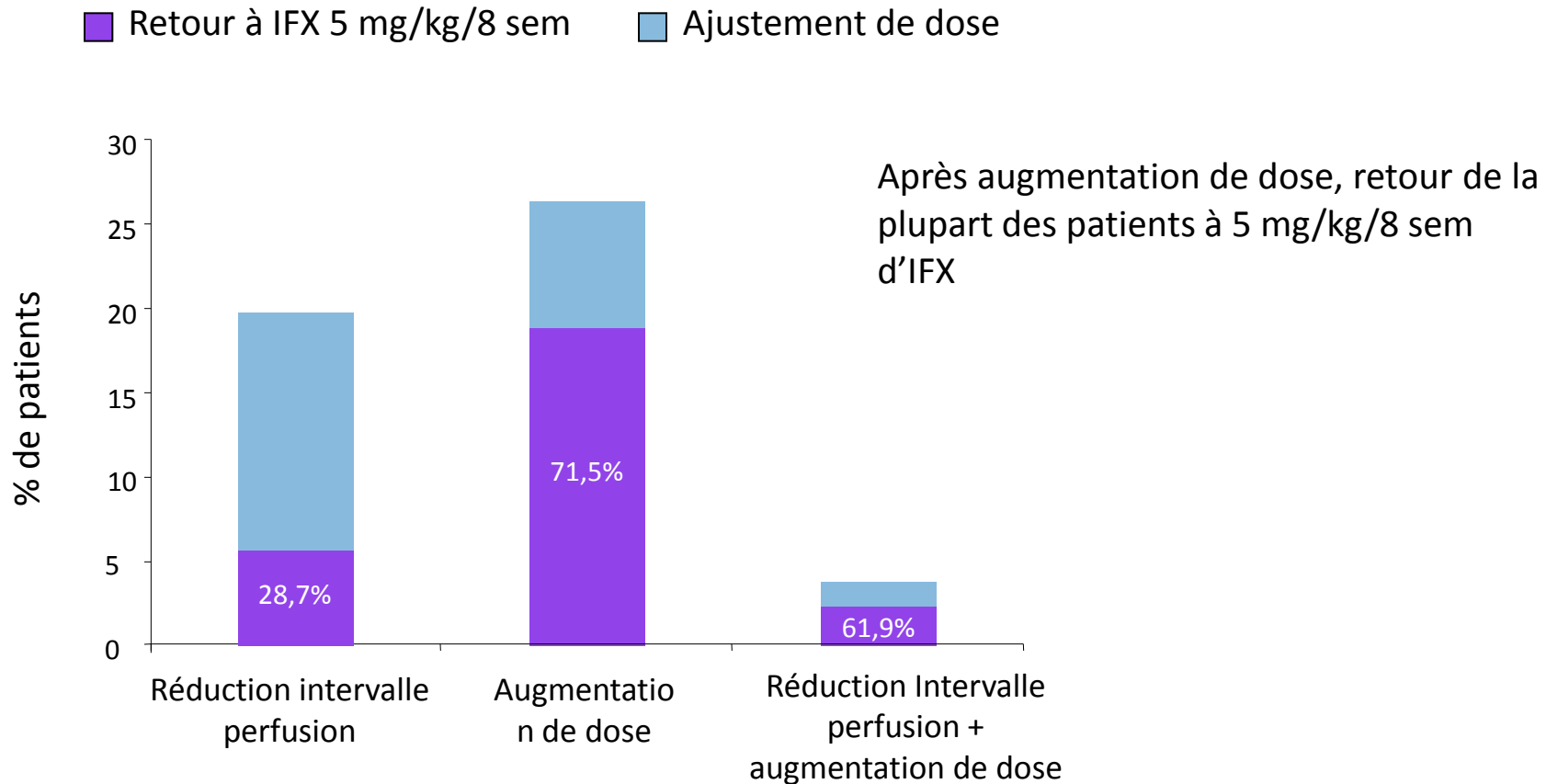
Note. * $P \leq 0.001$, controls vs. UC and CD patients. ** $P \leq 0.001$, controls vs. UC patients.

et recherchez une infection (*C. difficile*)

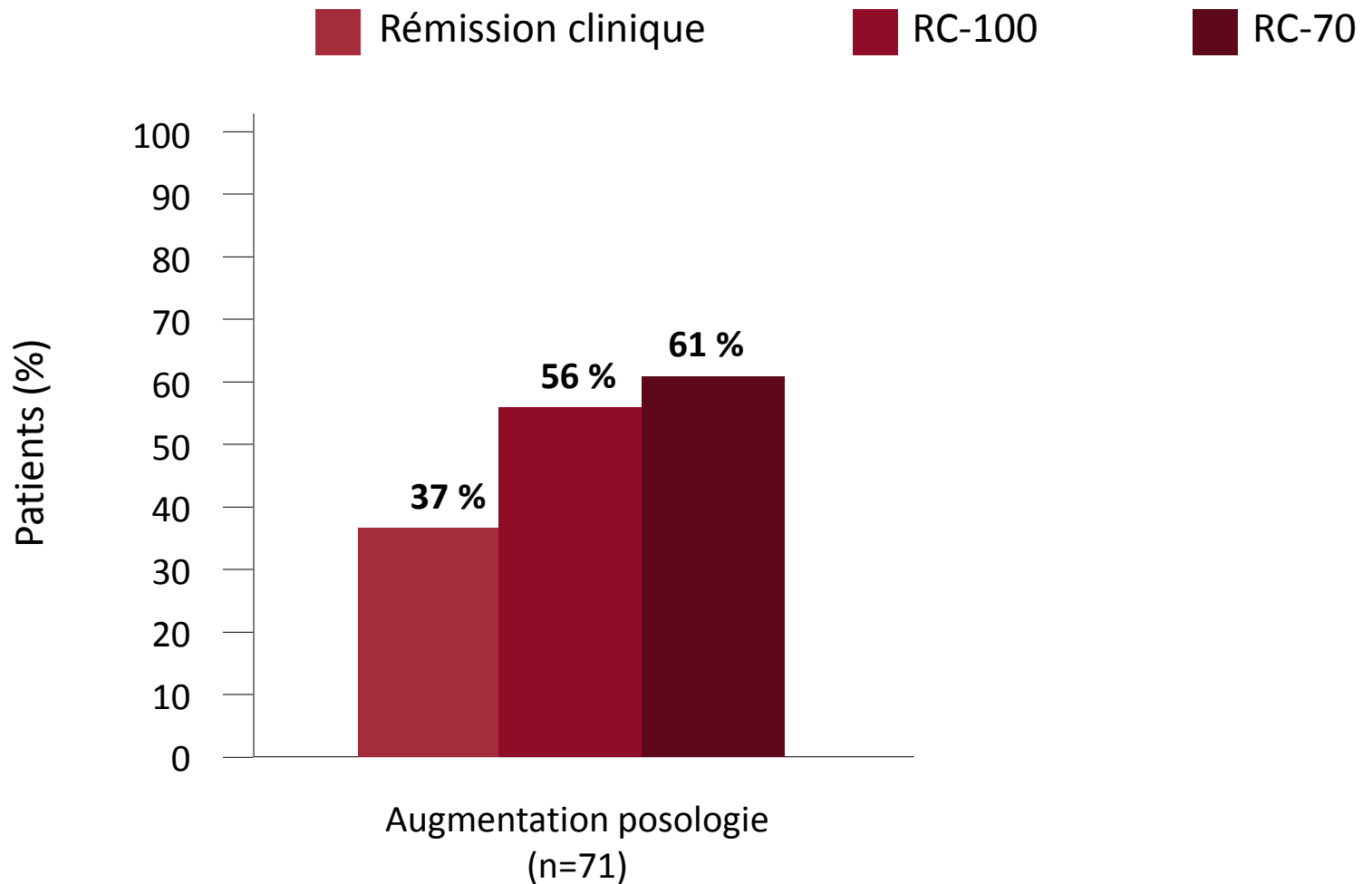


Optimisation de l'infliximab

Patients avec ajustement de dose et step down à nouveau

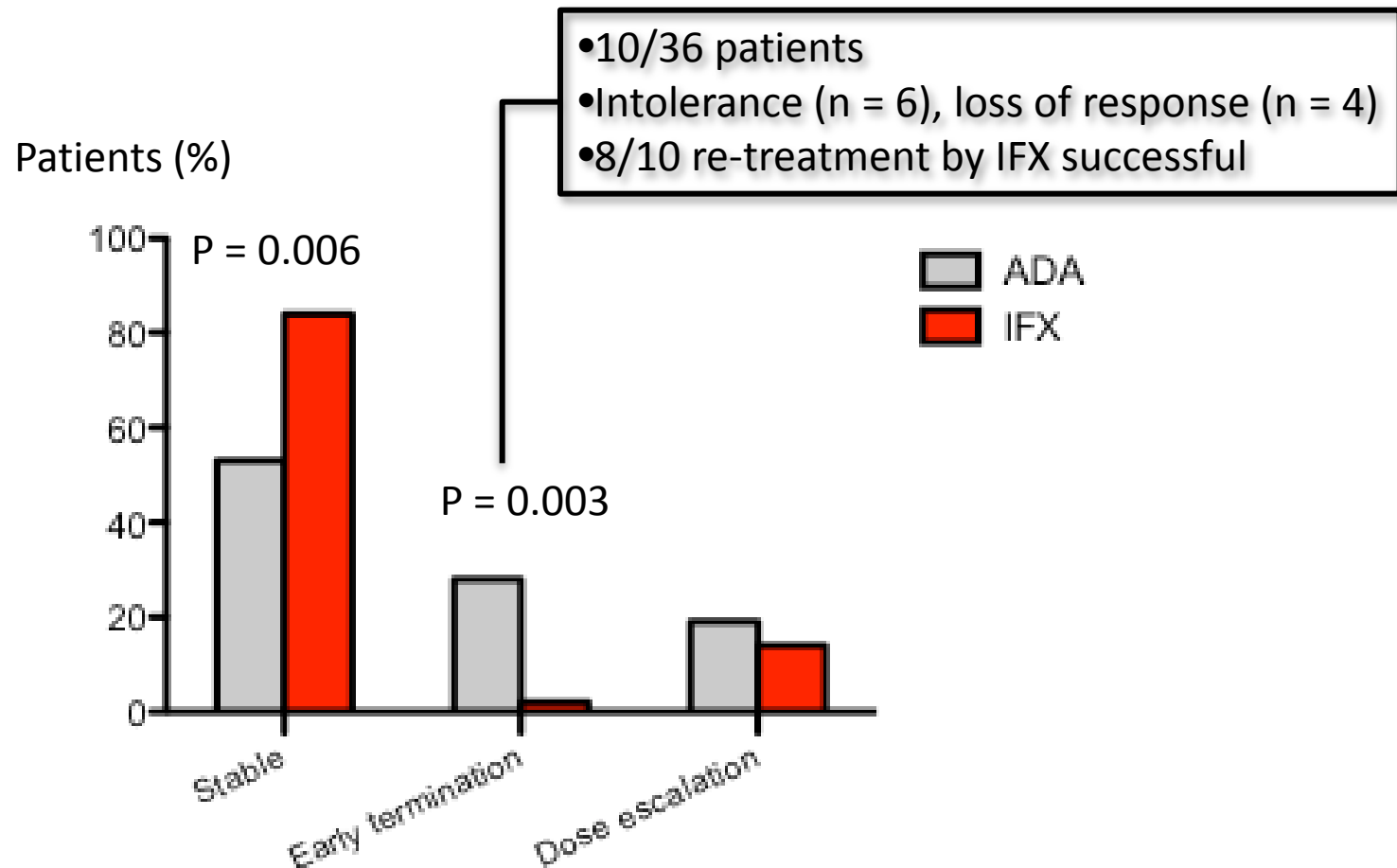


Optimisation de l'adalimumab : efficacité à la semaine 56



Ne changez pas d'anti-TNF sans raison (SWITCH study)

- 73 patients treated by IFX for at least 6 months in remission
- IFX 5 mg/Kg e8w or ADA 80 mg and then 40 mg eow
- Follow-up 54 weeks

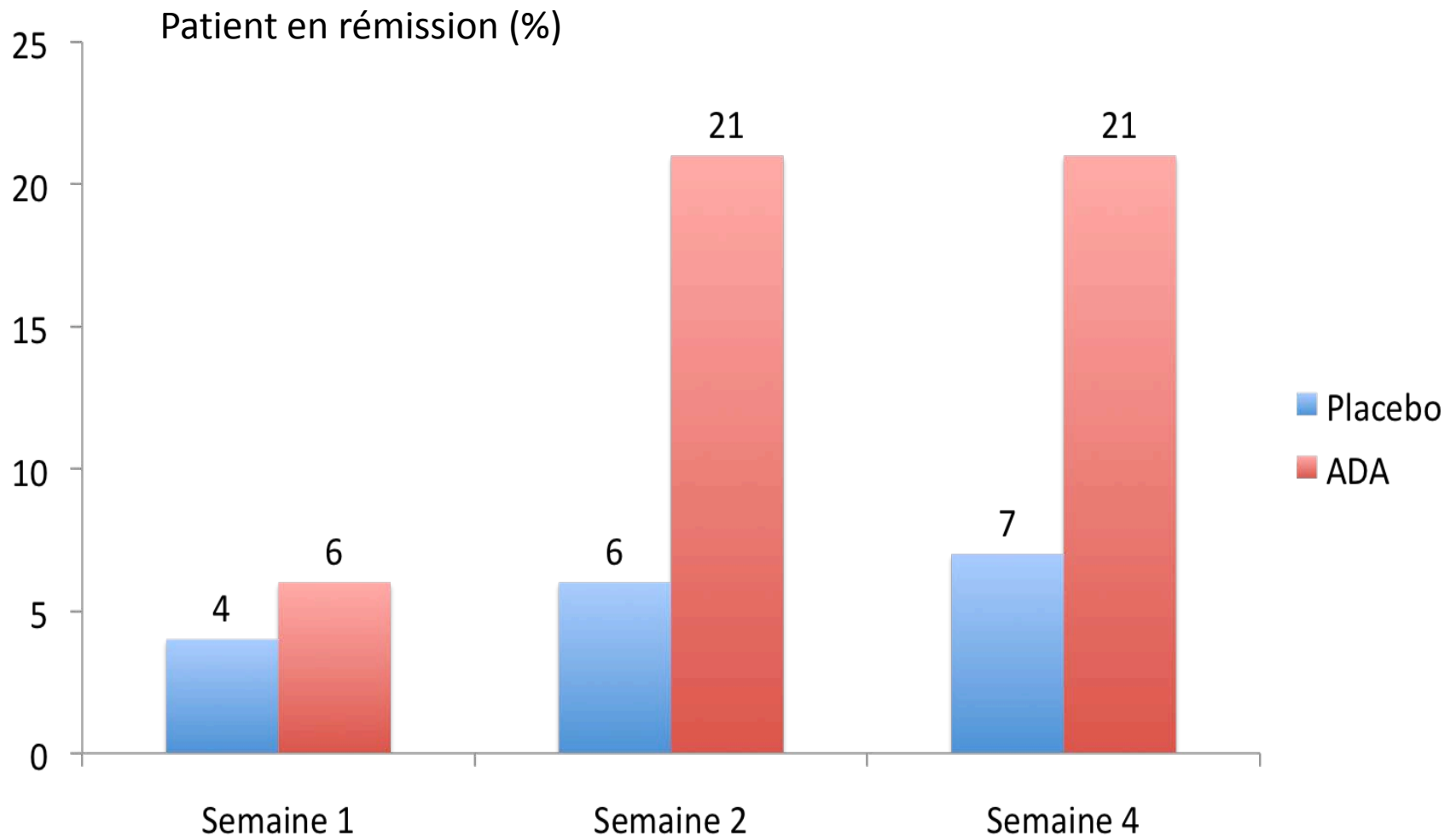


Cas clinique (suite)

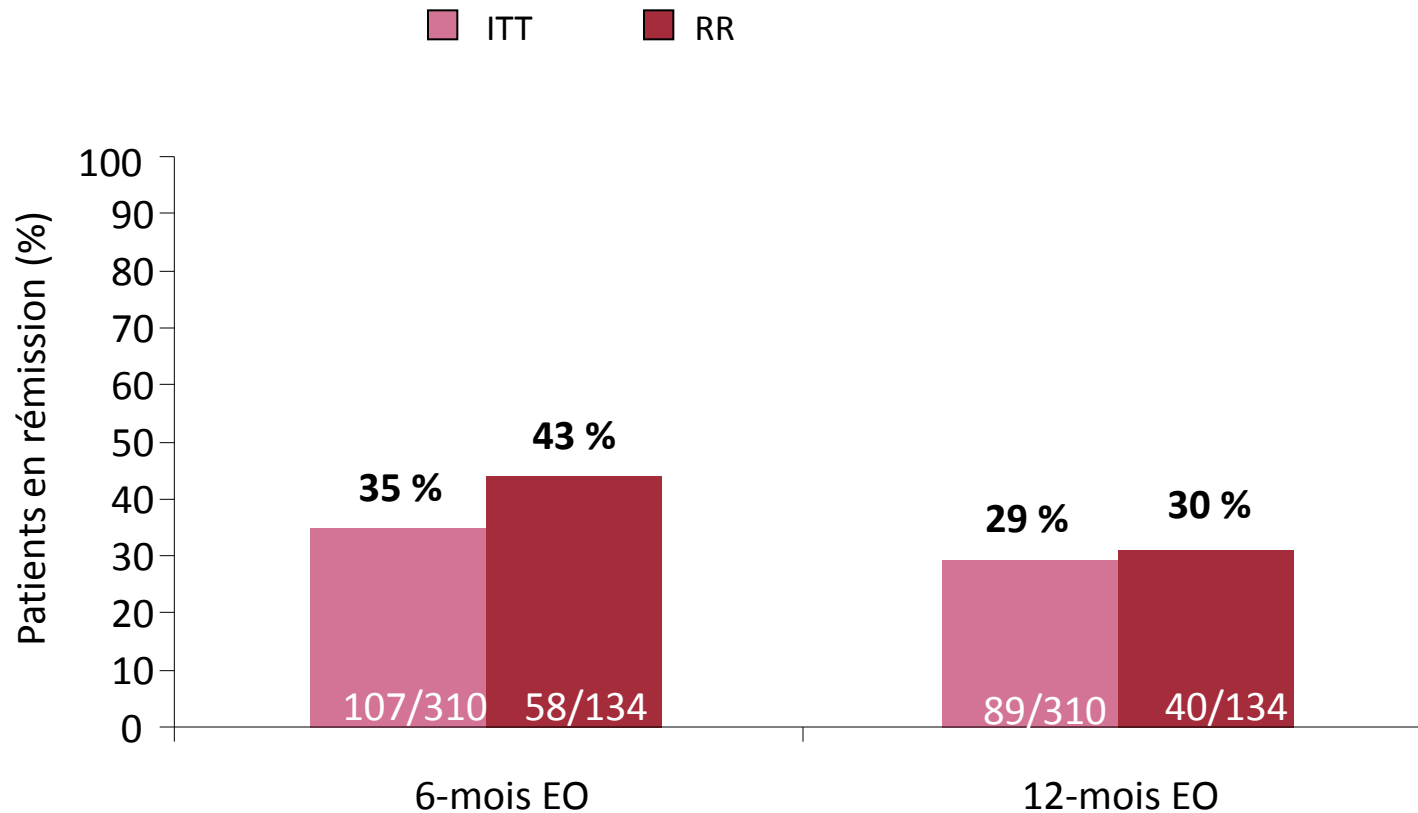
- Le traitement est modifié et la patiente est traitée à la dose de 10 mg/Kg/8 semaines.
- L'évolution n'est pas favorable avec des périodes d'amélioration de courte durée sans rémission après les perfusions d'infliximab.
- La coloscopie confirme la poussée sévère pan-colique.

- **Question : quelle stratégie adopter chez cette patiente ?**
 - **Optimisation à 10 mg/6 semaines**
 - **Reprise de la corticothérapie ?**
 - **Chirurgie ?**
 - **Changement d'anti-TNF ?**

Efficacité de l'adalimumab après échec ou intolérance à l'infliximab

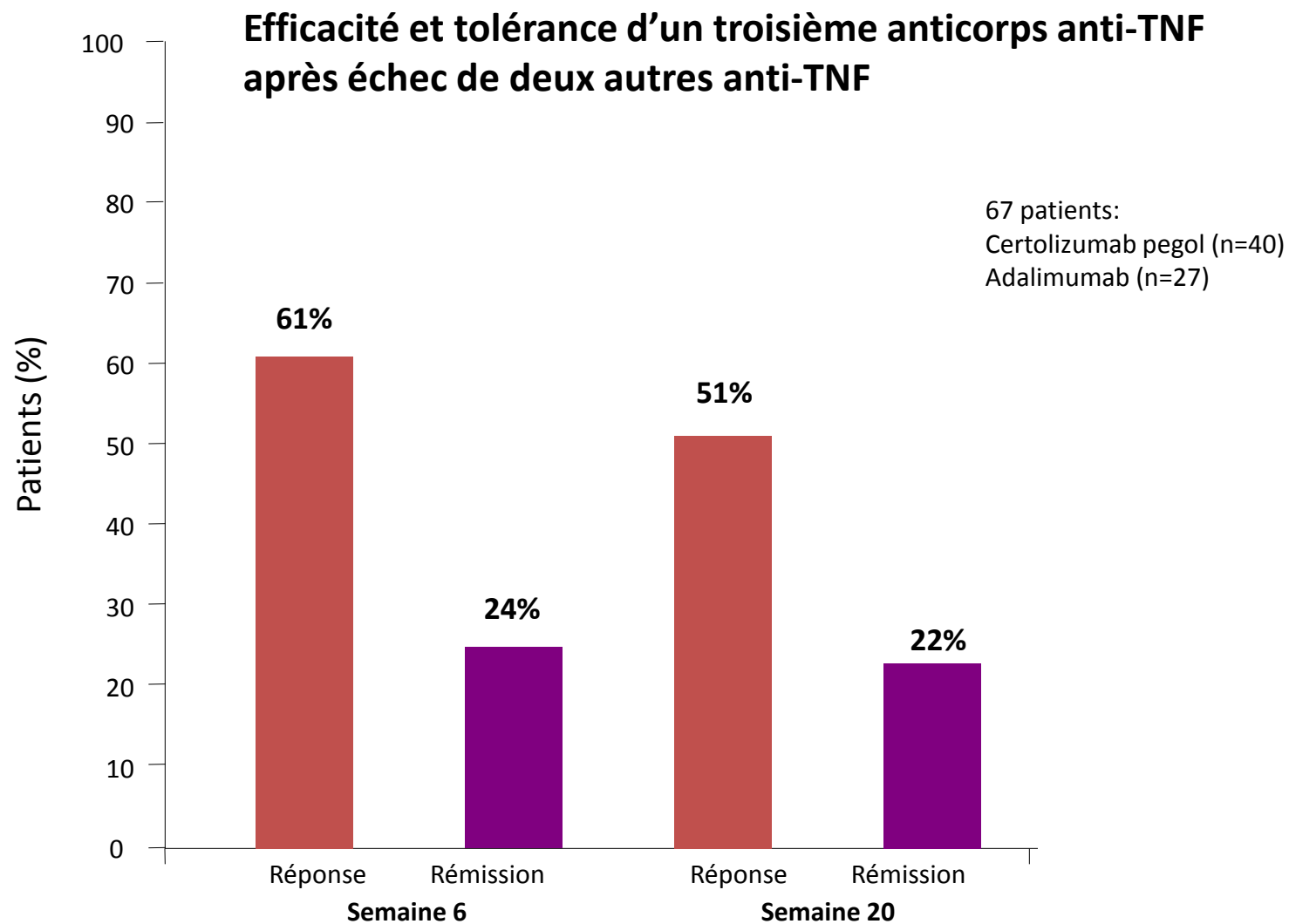


Adalimumab : Rémission clinique à 6 et 12 mois après perte de réponse ou intolérance à l'infliximab



RR : répondeurs randomisés (patients à sem.4 de GAIN qui ont atteint une RC-70 et ont été inclus dans la phase en ouvert)

Et après échec de deux anti-TNF ...



Messages à retenir

- **Utiliser les critères d'évolution sévère disponibles.**
- **En cas de poussées sévères endoscopiques et cliniques ou de cortico-dépendance mal tolérée, préférer une bi-thérapie IS + anti-TNF pendant 1 an.**
- **Après un an, en raison du risque infectieux et de lymphôme, proposer un allègement des traitements.**
- **En fonction des facteurs prédictifs de rechute, choisir l'arrêt des IS ou des anti-TNF.**
- **En cas de perte d'efficacité de l'IFX, vérifier l'absence d'infection et augmenter les doses avant de changer d'anti-TNF.**
- **Une troisième ligne d'anti-TNF peut être utilisable chez certains patients.**