

Comment surveiller un malade sous anti-TNF- α ?

Arnaud Bourreille

Institut des Maladies de l'Appareil Digestif – IMAD, Nantes



Conflit d'intérêt

- Orateurs : Abbvie, MSD, Ferring, Norgine
- Advisory board : Abbvie, MSD, Ferring, Norgine, Takeda
- Consultant : Given Imaging

Objectifs pédagogiques

- Connaitre les éléments cliniques, biologiques et d'imagerie utiles à cette surveillance et leur rythme de répétition
- Comment adapter le traitement en fonction des résultats de la surveillance

Surveillance des patients traités par anti-TNFs

objectifs et moyens

Evaluer la réponse au traitement

Détecter une perte de réponse

**Différencier une perte de réponse
d'une complication**

**Adapter le traitement aux
objectifs**

Clinique

Biologique

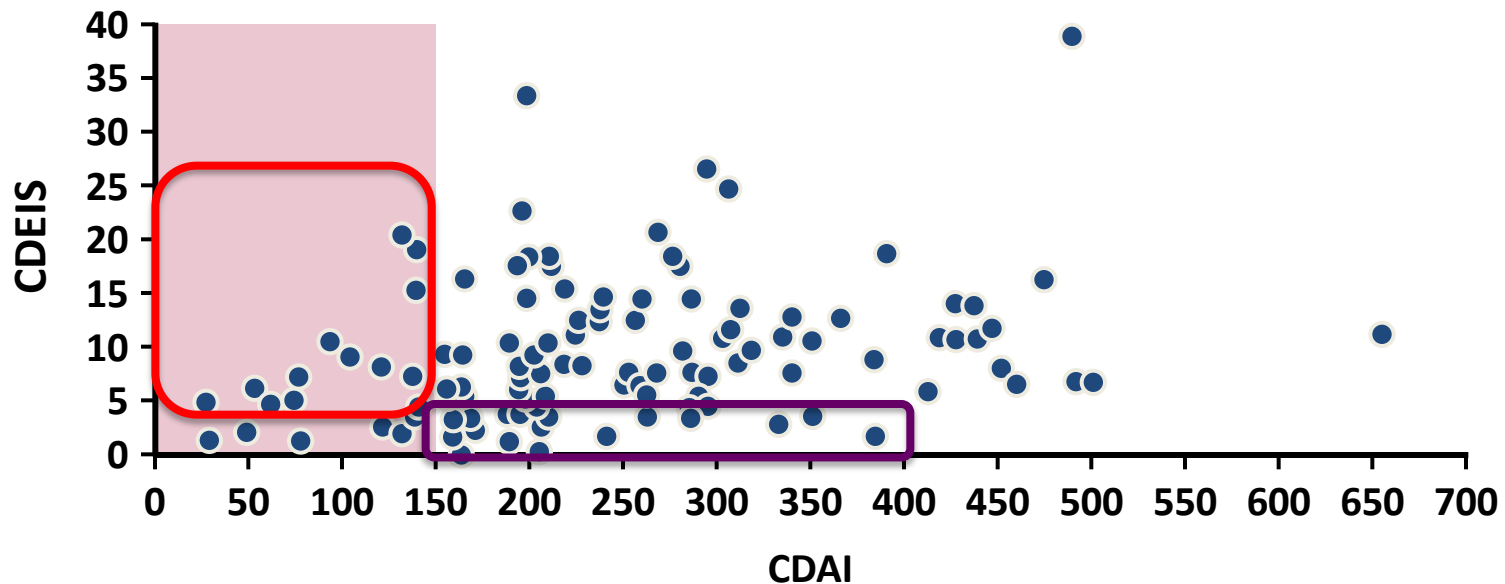
**Endoscopique
et Radiologique**

Surveillance clinique

- Douleurs, diarrhée, état général, signes extra-digestifs
 - CDAI ou index d'Harvey Bradshaw (HBI)
- Non spécifique
 - Activité – complications – infections – SII

Les scores cliniques sont insuffisants pour évaluer l'atteinte tissulaire

- Corrélation modeste entre CDEIS et CDAI
- Mauvaise adéquation entre l'amélioration clinique induite par les corticoïdes (CDAI) et la cicatrisation visible en endoscopie



Rémission clinique ne veut pas dire rémission endoscopique

- Analyse post-hoc de l'essai SONIC
- 188 patients ayant des ulcérations visibles à la coloscopie initiale et ayant une coloscopie à la semaine 26
- Cicatrisation muqueuse = disparition des ulcérations

CDAI (semaine 26)	Cicatrisation muqueuse (%)	Prédiction de la cicatrisation muqueuse (%)	
		Sensibilité (%)	Spécificité (%)
< 50	49	24,4	76,5
< 100	53	56,7	54,1
< 150	53	80,0	34,7
< 220	51	91,1	19,4

Inversement, l'activité clinique n'est pas toujours synonyme de maladie active

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

Quand évaluer cliniquement les patients ?

- Évaluation précoce de la réponse au traitement (12 semaines)
- Evaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité (6 mois)
- Evaluation à chaque évènement imprévu

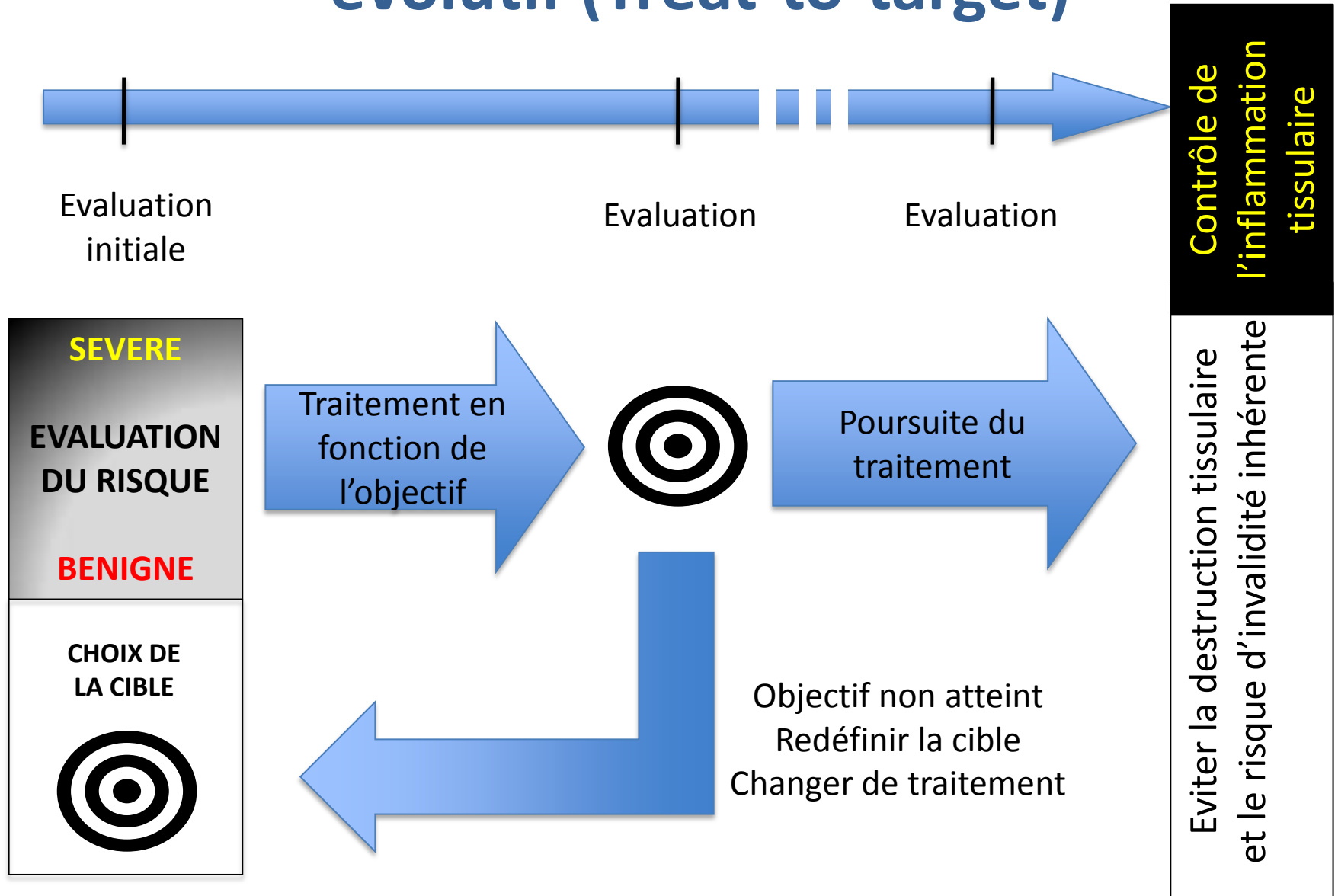
1. Malade symptomatique

- Vérifier l'existence d'une inflammation
- Éliminer une complication infectieuse (*C Difficile*) ou non (sténose)

2. Malade en rémission clinique

- L'objectif thérapeutique n'est peut être pas atteint

Définir les objectifs en fonction du risque évolutif (Treat-to-target)

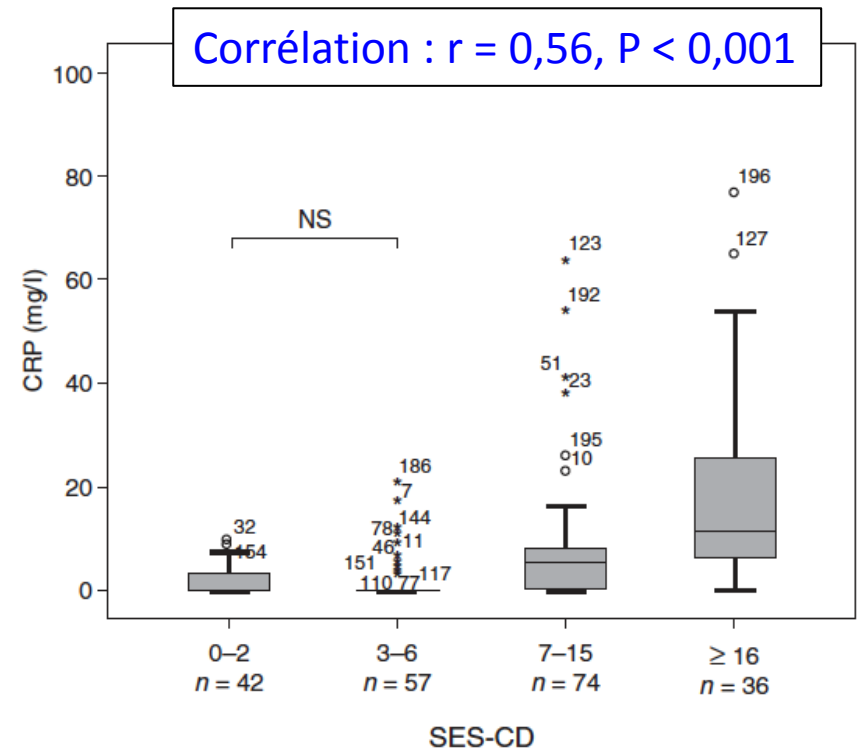
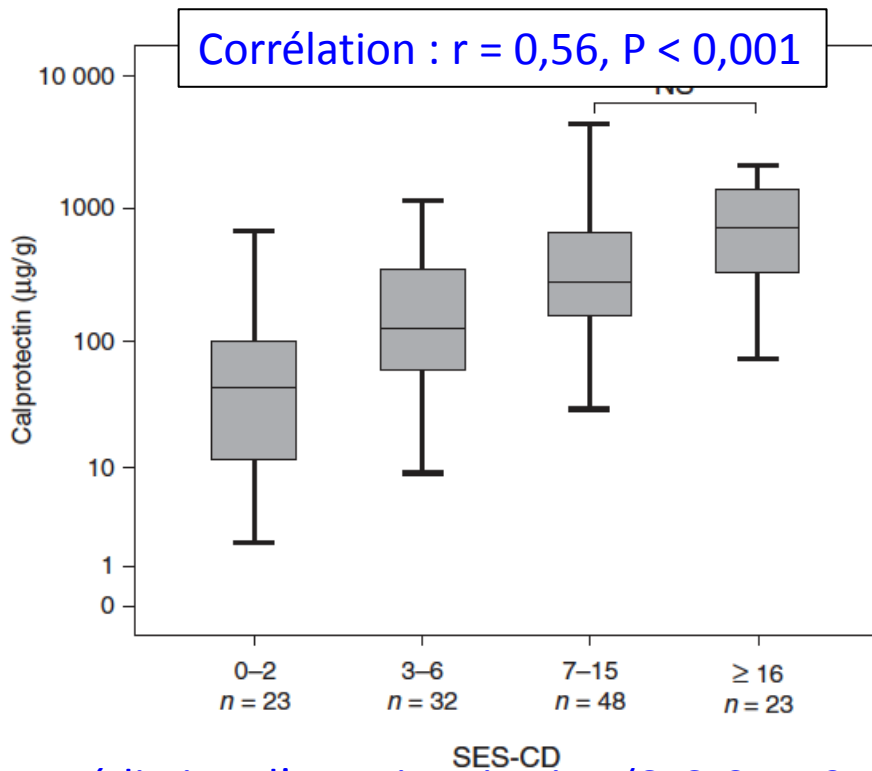


Surveillance biologique

- Marqueurs d'inflammation : Protéine C-reactive, calprotectine fécale
 - Est ce que la réponse clinique est associée à une réponse tissulaire ?
 - Est ce que l'élévation des marqueurs d'inflammation est prédictive d'une perte de réponse ?
 - Est ce que les symptômes correspondent à une atteinte organique ?

La CRP et la calprotectine sont des marqueurs de réponse endoscopique

69 patients ayant eu une endoscopie avant et après l'initiation d'un anti-TNF
 Evaluation : SES-CD, CRP, Calprotectine, HBI

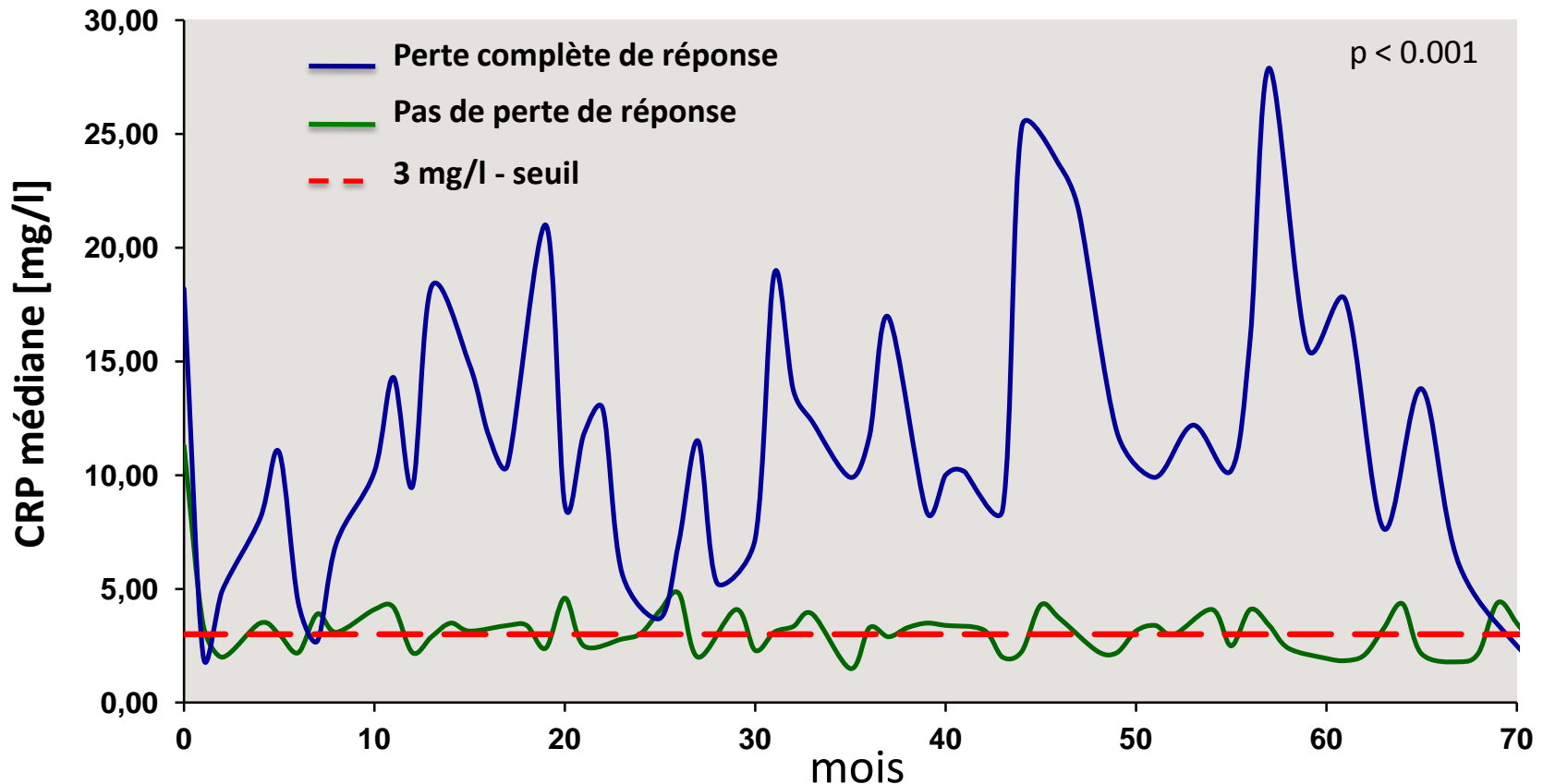


Prédiction d'une cicatrisation (SES-CD < 2 ou = 0)

- . par une Calprotectine < 100 µg/g : Se 81 %, Sp 74%
- . par un score Calpro fécale + 60xHBI < 155 : Se 86 %, Sp 82 %

Evolution de la CRP au cours d'un traitement par infliximab

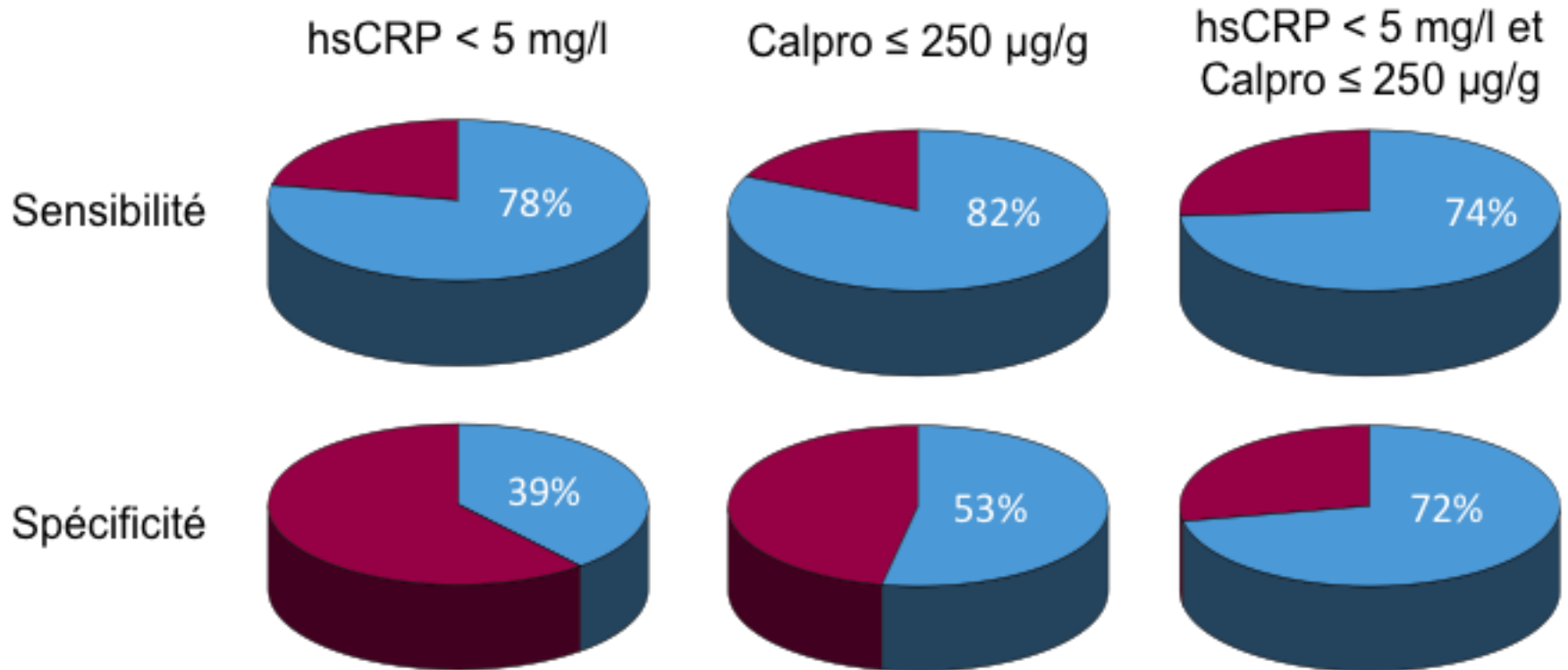
268 patients traités de façon continue, CRP avant chaque perfusion



La normalisation précoce (4 – 10 sem.) est prédictive d'une rémission prolongée
L'élévation de la CRP précède la rechute : mediane 8,4 mois (0-14,7)

Les marqueurs d'inflammation sont prédictifs de la cicatrisation

Sous-analyse de l'essai STORI

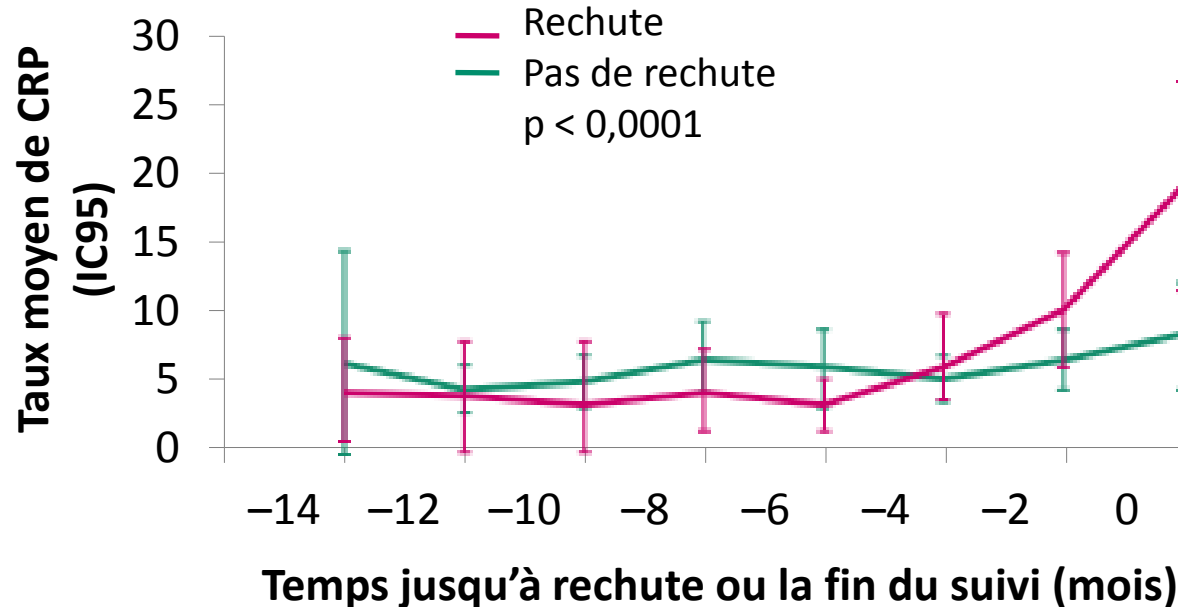


Prédiction de la cicatrisation muqueuse

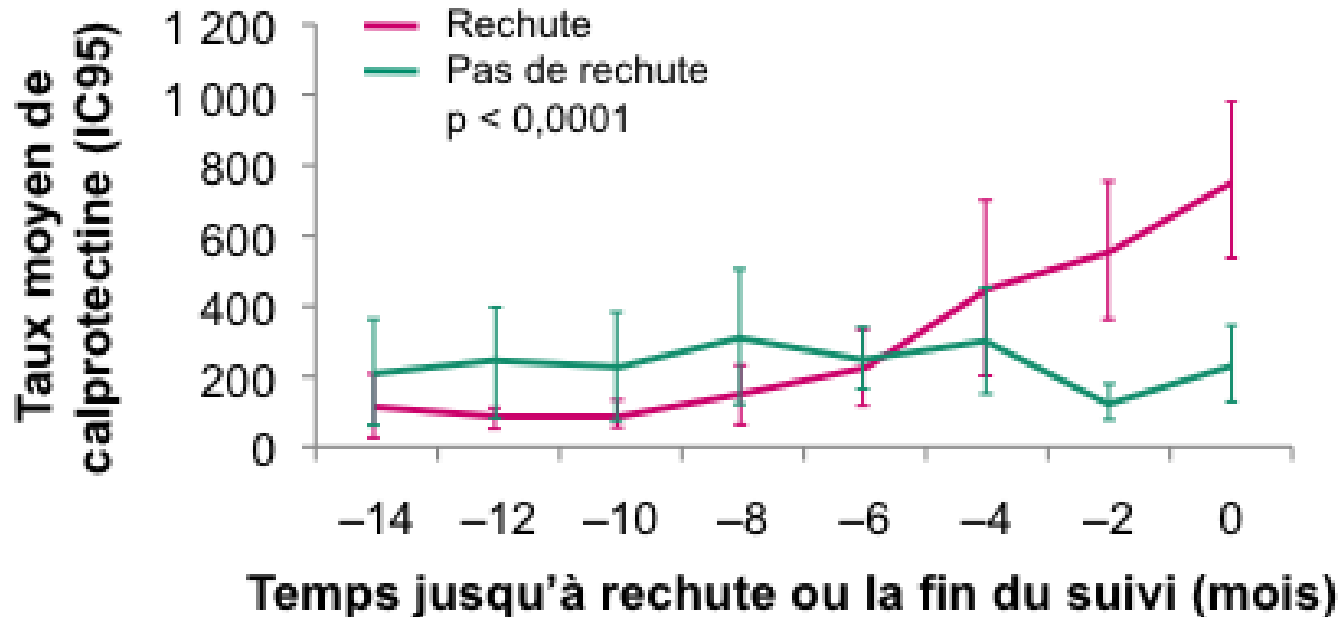
La CRP est prédictive de la rechute clinique

● Méthode

- Analyse post-hoc de l'étude STORI
- 113 patients inclus dans l'essai STORI, 51 patients en rechute après arrêt IFX
 - CRP, calprotectine : tous les 2 mois pendant 18 mois ou jusqu'à rechute
 - Pour inclure les facteurs prédictifs indépendants d'une rechute
 - Modèle de Cox



La calprotectine est prédictive de la rechute clinique



- Prédiction de la rechute clinique
 - Calprotectine > 305 mg/g : sensibilité 70 % ; spécificité : 74 %
 - CRP > 6,1 microg/l : sensibilité : 70 % ; spécificité : 66 %

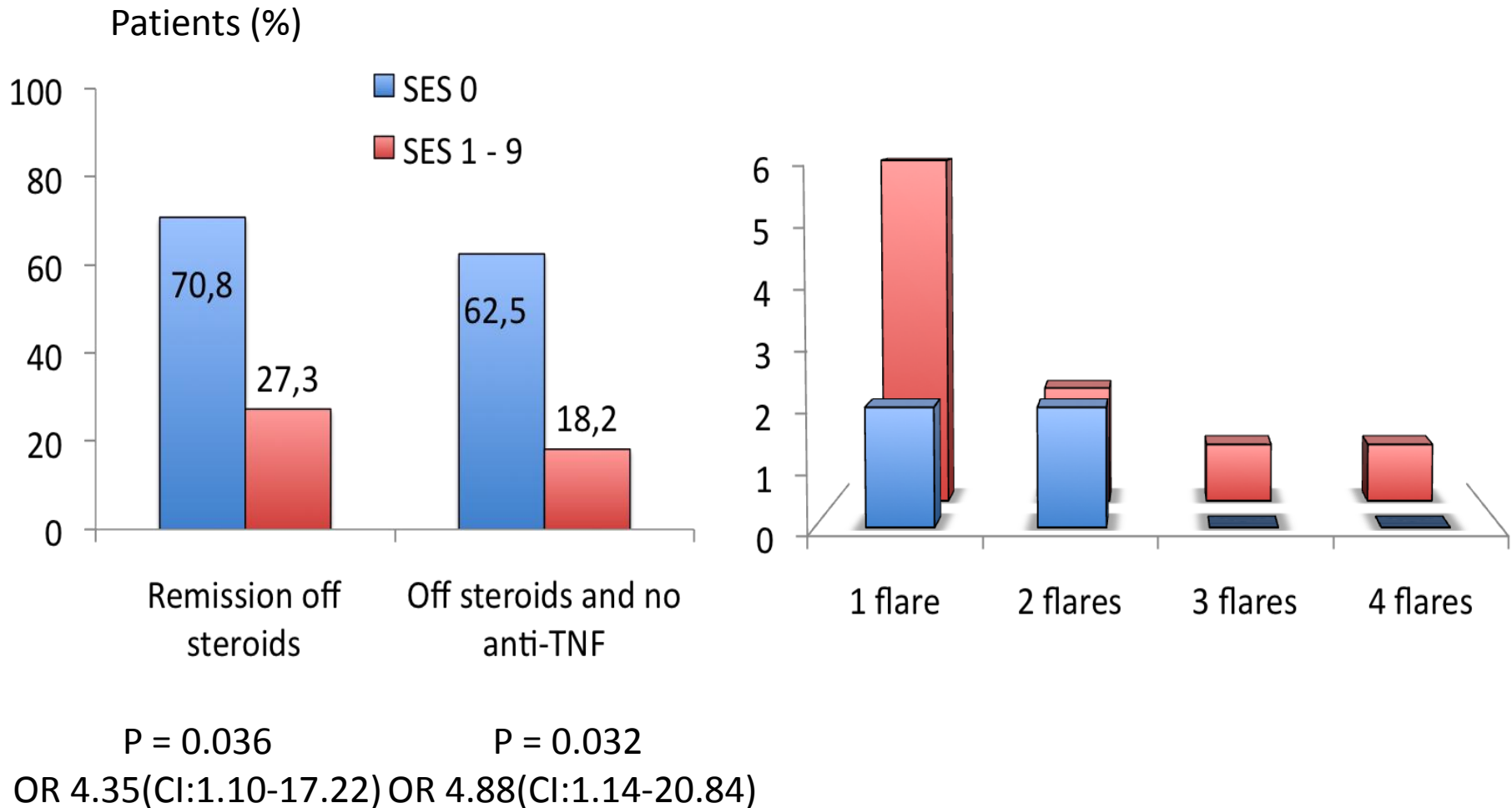
Quand évaluer biologiquement les patients ?

- Fréquence
 - Évaluation précoce de la réponse au traitement (12 semaines)
 - Evaluation régulière de l'efficacité (3 mois ou avant chaque perfusion)
 - Evaluation à chaque évènement imprévu
- 1. Malade en rémission clinique
 - Persiste t'il une inflammation biologique ?
- 1. Malade symptomatique
 - Vérifier l'existence d'une inflammation objective
 - Éliminer une complication infectieuse (*C Difficile*)

Evaluation endoscopique (et radiologique) des patients

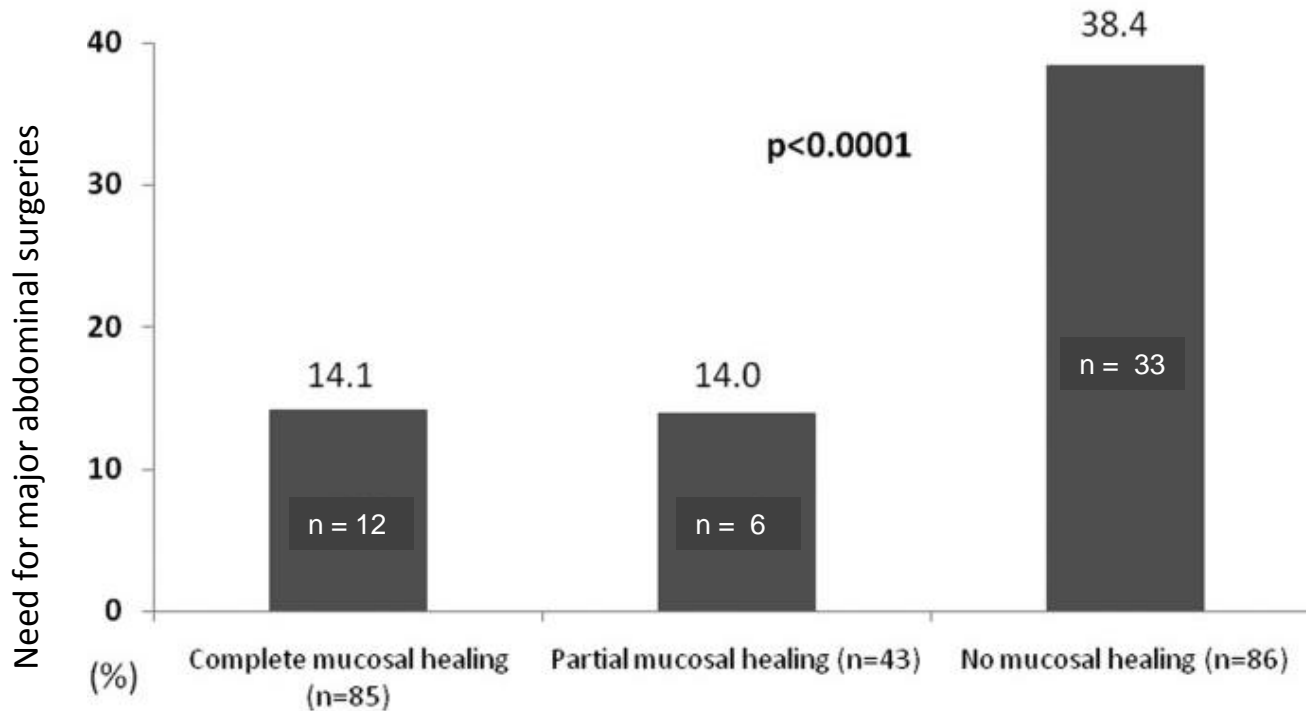
- Avant la mise en route des anti-TNFs
 - Chez tous les patients
- Après la mise en route des anti-TNFs
 - Chez les patients dont l'objectif thérapeutique est tissulaire
 - Efficacité thérapeutique
- Avant une décroissance thérapeutique
 - Chez tous les patients

La cicatrisation muqueuse est prédictive d'une rémission prolongée

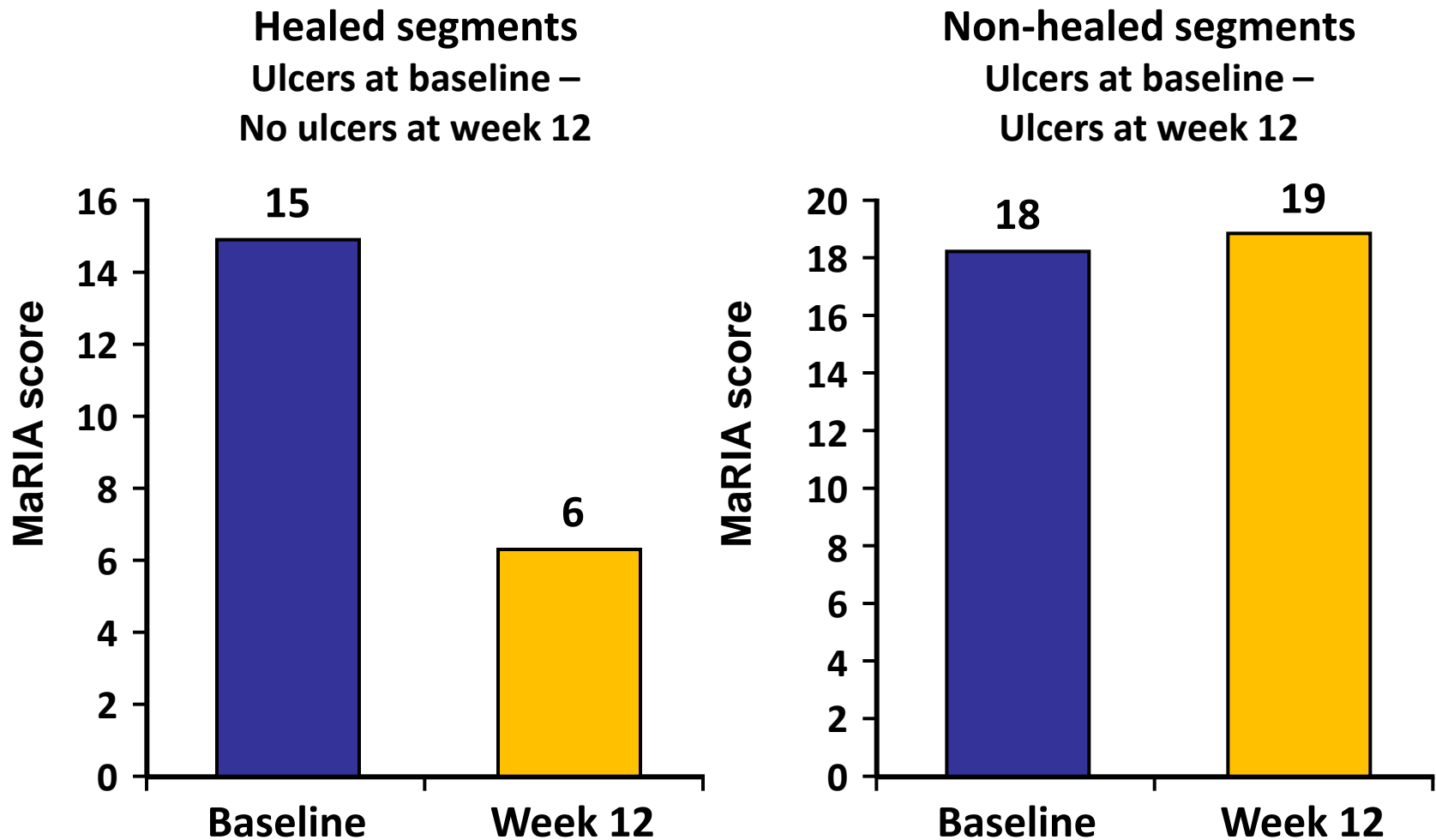


Faut' il obtenir une disparition de toute les lésions ?

- Cohorte rétrospective 214 MC
- IFX à la demande ou en entretien
- Evaluation endoscopique (mediane 6,7 mois) comparativement à l'évaluation initiale



L'IRM est aussi efficace que la coloscopie pour évaluer la réponse thérapeutique dans le colon



CONCLUSION ET POINTS FORTS

- Le suivi des patients sous anti-TNFs doit être individualisé et répondre aux objectifs fixés entre le médecin et le malade.
- Le suivi clinique et biologique est commun à tous les patients.
- Un suivi morphologique principalement basé sur l'endoscopie est concevable si les objectifs fixés sont muqueux.
- Il impose d'avoir un état des lieux avant l'initiation des anti-TNFs.