Quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie dans les MICI ?

Pr Vered Abitbol
Hôpital Cochin, Paris

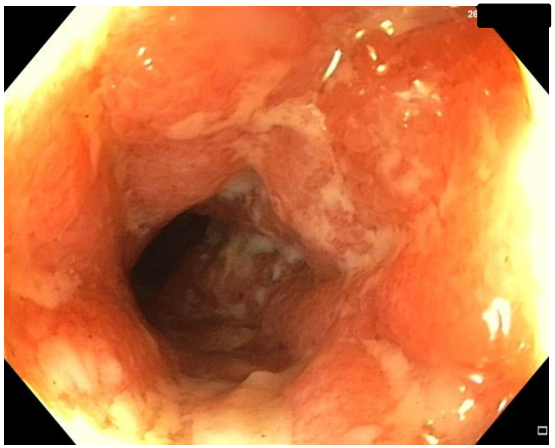
14 e journée de Gastro-entérologie
GH Paris Centre Cochin
11 Février 2018

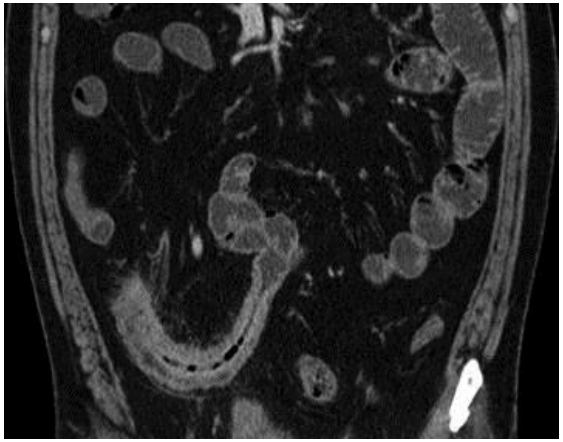
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE
Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Jessica, 26 ans

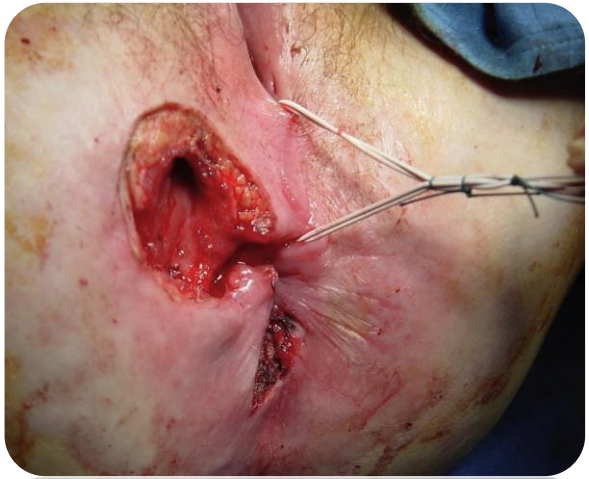
Décembre 2014





→ **budésonide puis azathioprine**

Juillet 2015



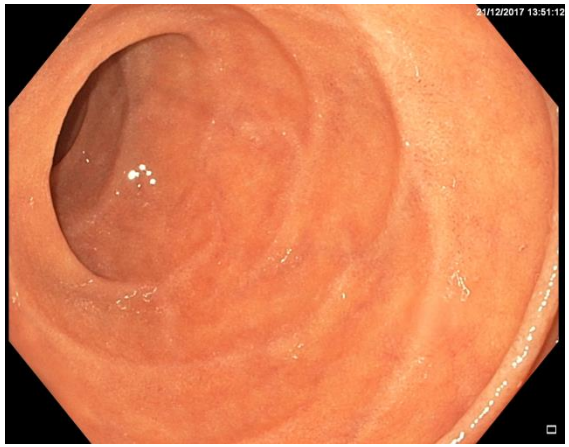
→ **aza + infliximab (IFX)**

Jessica, 26 ans

- Septembre 2015 : azathioprine 150mg/j + IFX 5mg/Kg/8 sem; rémission clinique, biologique, Calpro <50µg/g
- Décembre 2017 :

  Rémission profonde avec

  cicatrisation muqueuse



- Janvier 2018 : souhaite arrêter son traitement
  - →Quel est le risque et conséquence d'une rechute ?
  - →Un re-traitement serait-il efficace ?
  - →Quel traitement arrêter ? Quand et comment faire ?

Motifs de désescalade thérapeutique dans les MICI

- Tolérance
  - Infections
  - Cancer
  - Effets indésirables sévères
  - Situations spécifiques : sujet âgé, grossesse, antécédent de cancer
- Coût
- Souhait du patient

Comment désescalader le traitement de la Maladie de Crohn ?

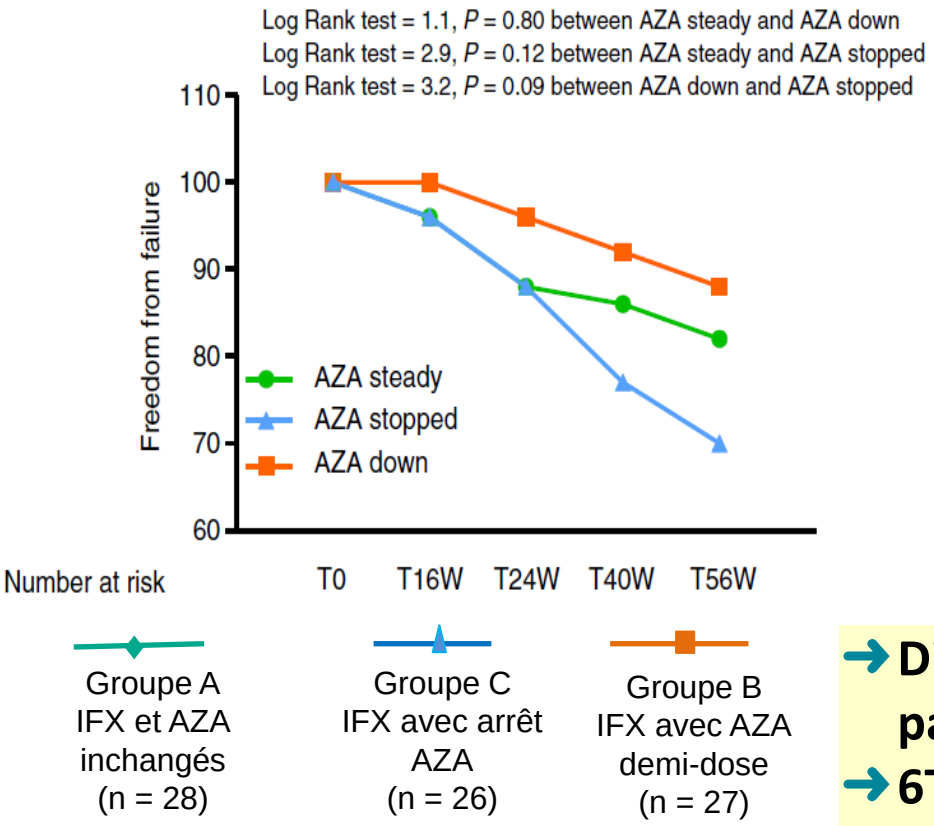
- Réduire la dose
- Arrêter le traitement

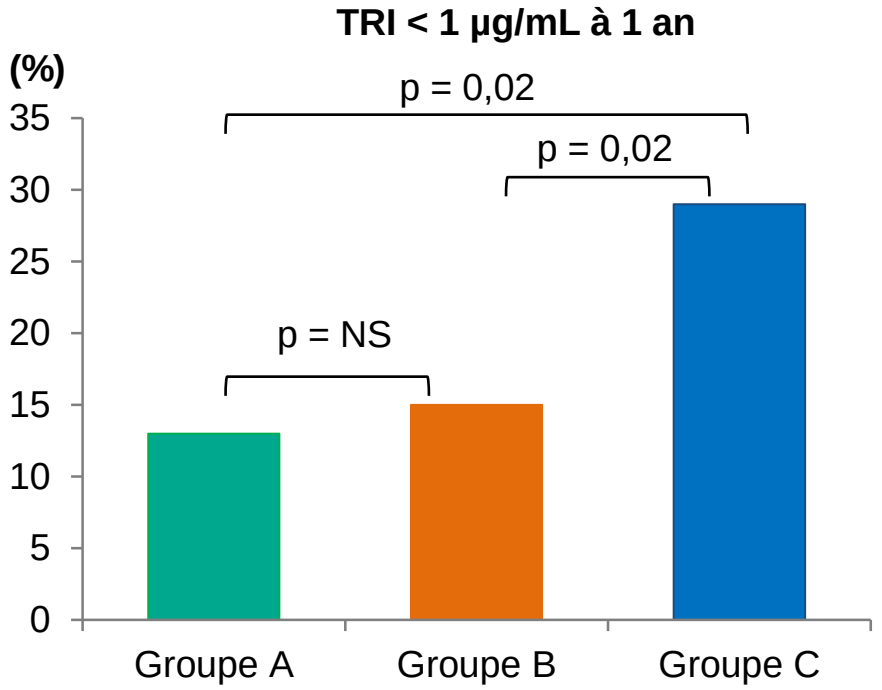
Comment désescalader le traitement de la maladie de Crohn ?

- Réduire la dose
- Interrompre le traitement

Impact d'une réduction de dose d'azathioprine chez des patients en combo-thérapie

Étude prospective monocentrique ayant inclus 81 patients avec maladie de Crohn en rémission profonde sous combothérapie



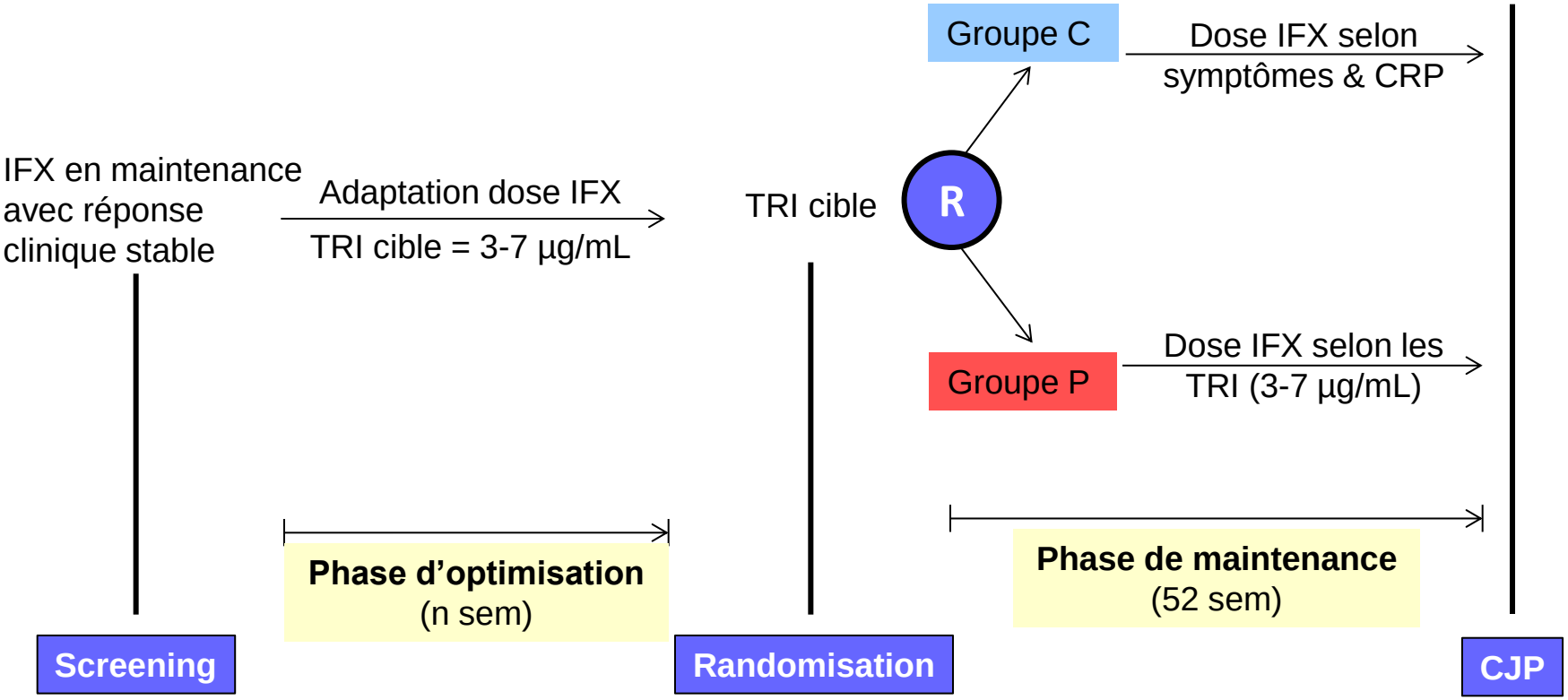


➜ **Diminuer la dose d'AZA de moitié ne change pas l'efficacité de la combothérapie**

➜ **6TGN <105 : évolution défavorable des TRI**

Roblin et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:142–149.

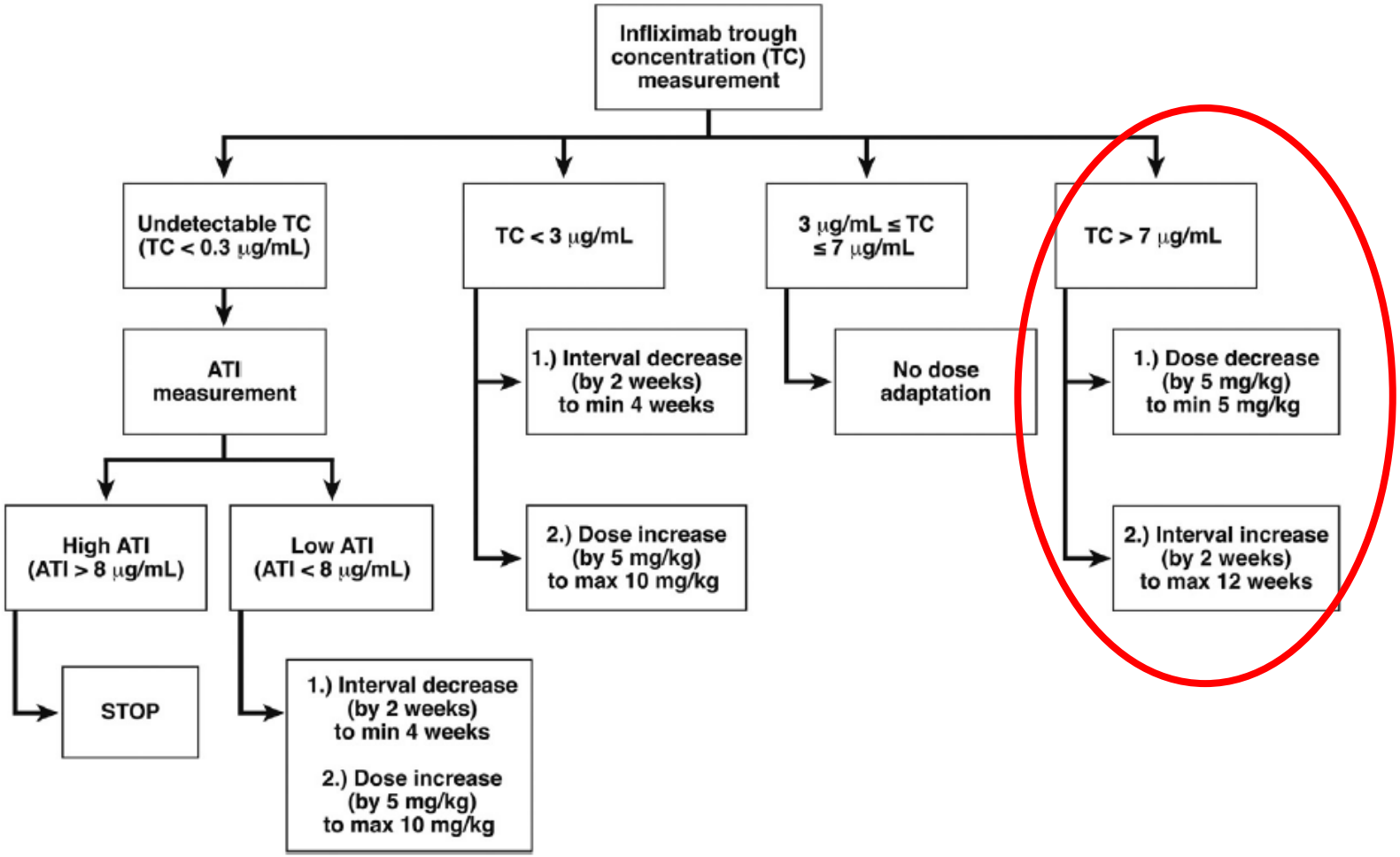
Schéma de l'essai TAXIT



C = Clinique ; P = Pharmacologique

Vande Casteele N et al, Gastroenterology 2015

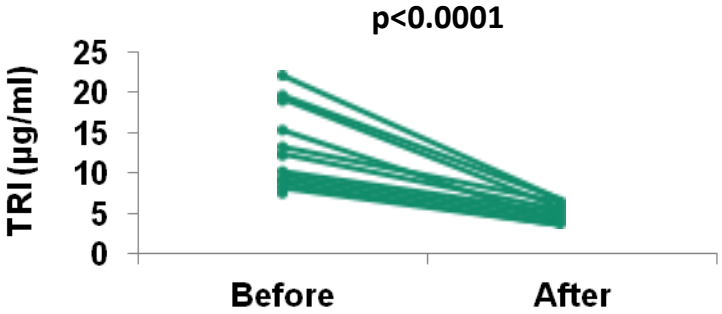
TAXIT : algorithme intégrant les TRI (TC) (phase d'optimisation)

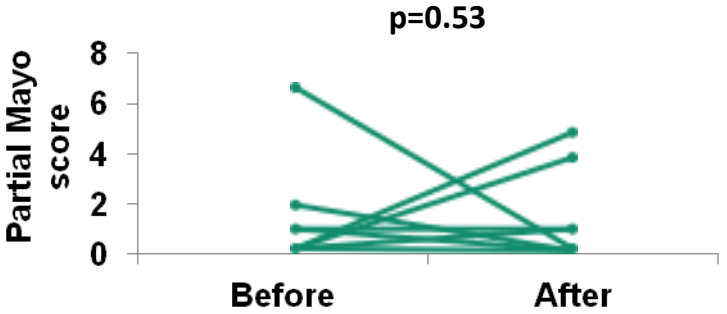


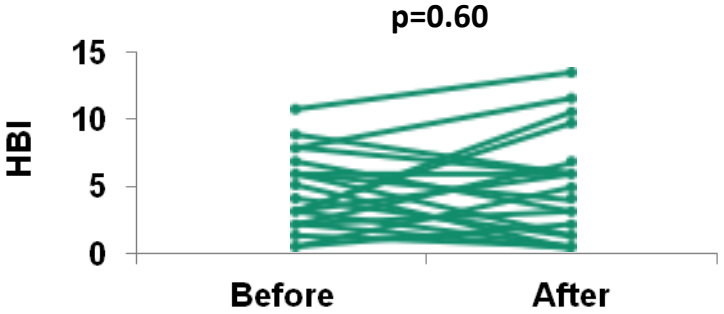
Vande Casteele N et al, Gastroenterology 2015

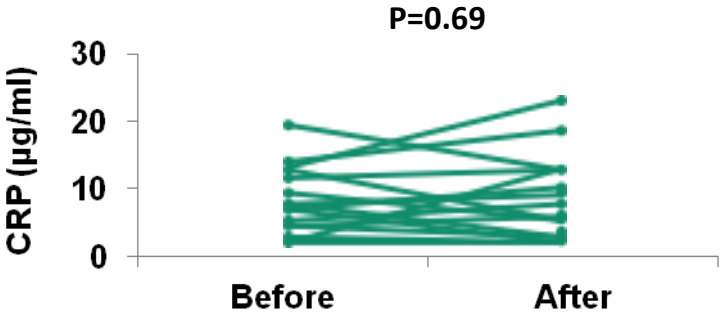
Réduction de la dose d'IFX

Phase d'optimisation de l'essai TAXIT
(n=67 MICI en rémission ayant des TRI >7µg/ml)









Maladie de Crohn

Rectocolite hémorragique

Vande Casteele N et al, Gastroenterology 2015

Réduction des doses d'anti-TNF ou augmentation des intervalles chez les patients en rémission

Evidence for anti-TNF dose reduction or increasing dose intervals in patients in remission

Current practice position 4.6

Anti-TNF dose de-escalation seems to have little impact on disease remission provided the trough level of the drug remains within an appropriate target w

Current practice position 4.7

A state of deep remission [clinical, biologic scopic remission] probably decreases the r after dose de-escalation.

Current practice position 4.8

In patients having needed a previous dose e to loss of response, subsequent dose de associated with a high rate of relapse.

- Diminution de dose d'anti TNF aurait peu d'impact sur la rémission, **si les TRI restent dans le zone thérapeutique**
- La **rémission profonde** (clinique, biologique et endoscopique) diminue le risque de récidive après desescalade de dose
- Patients ayant un **ATCD de perte de réponse nécessitant une optimisation** : **risque élevé de récidive** après désescalade

Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

En pratique :
Conseils sur la réduction de dose

- **Azathathioprine :**
  - En monothérapie, la réduction de dose n'est pas recommandée sauf si 6TGN supra-therapeutique
  - En combothérapie chez des patients en rémission profonde, une étude montre que la dose peut être réduite en gardant des 6TGN > 105 picomoles
- **Anti-TNF :**

  - Réduction de dose ou augmentation d'intervalle possibles si rémission profonde et taux résiduels élevés.

Pariente B, Laharie D. APT 2014
Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017
Roblin et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017

Comment désescalader le traitement de la maladie de Crohn ?

- Réduire la dose

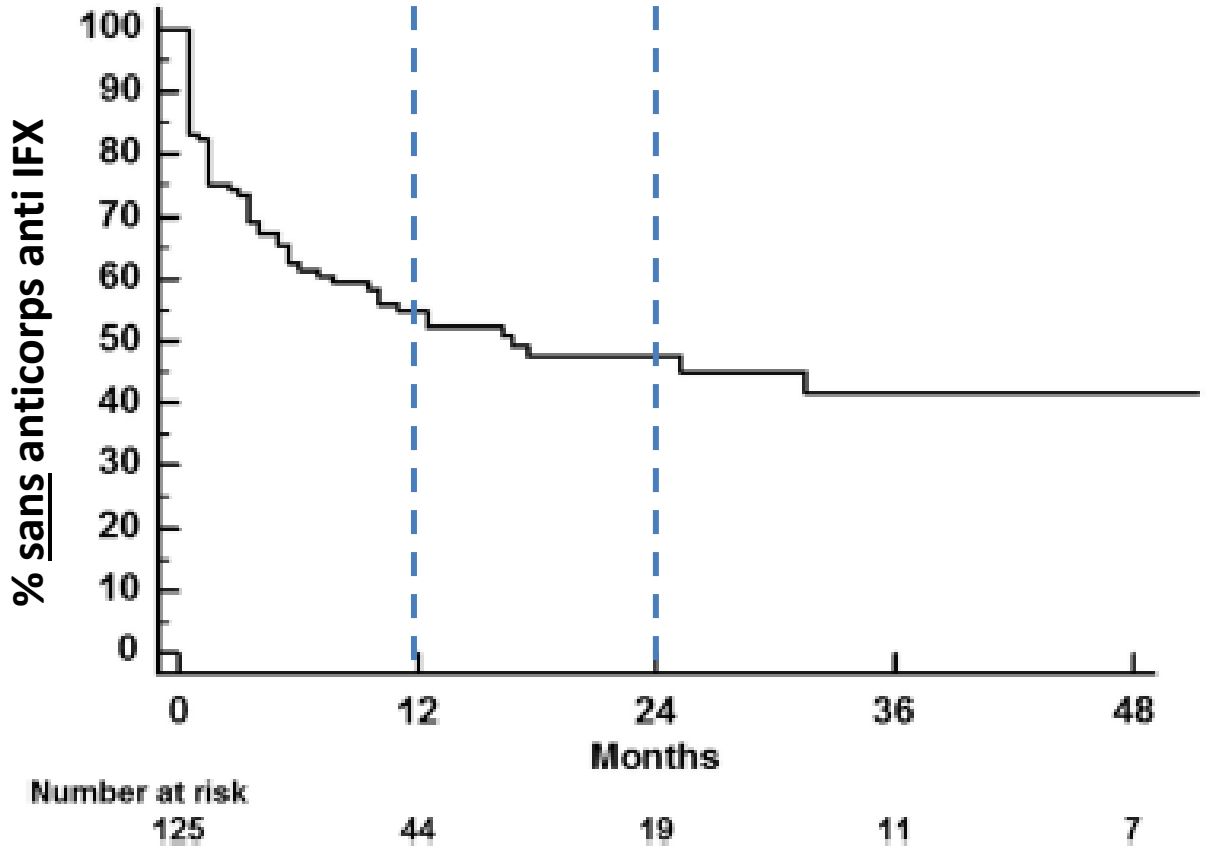
- Arrêter le traitement

Quel traitement interrompre chez un patient en combothérapie ?

1. Immunosuppresseur (IS)

Immunisation contre l'infliximab

Cohorte israélienne prospective (n=125)



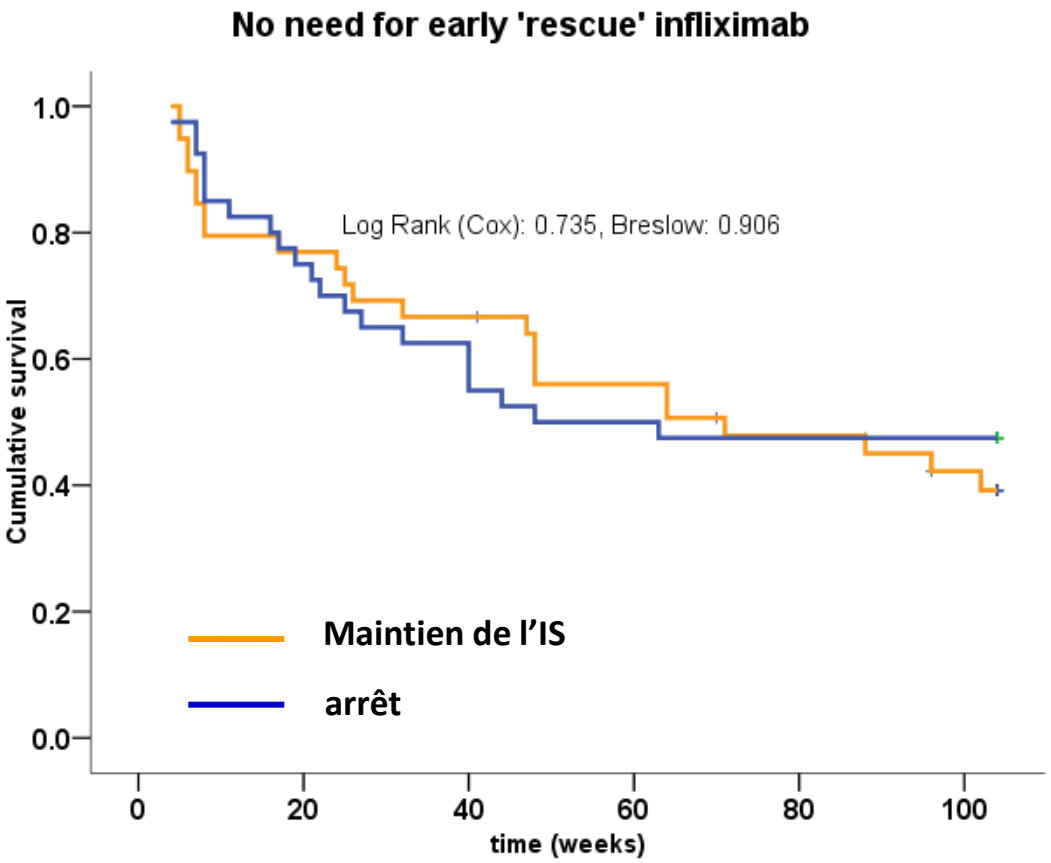
Ungar B et al, Gut 2014

Arrêt de l'IS en cas de combothérapie avec l'IFX

- Essai contrôlé randomisé en ouvert

- N=80, Crohn en rémission, traités en combo ≥ 6 mois (médiane 24 mois)

→Randomisation :
arrêt de l'IS *vs*. maintien IS



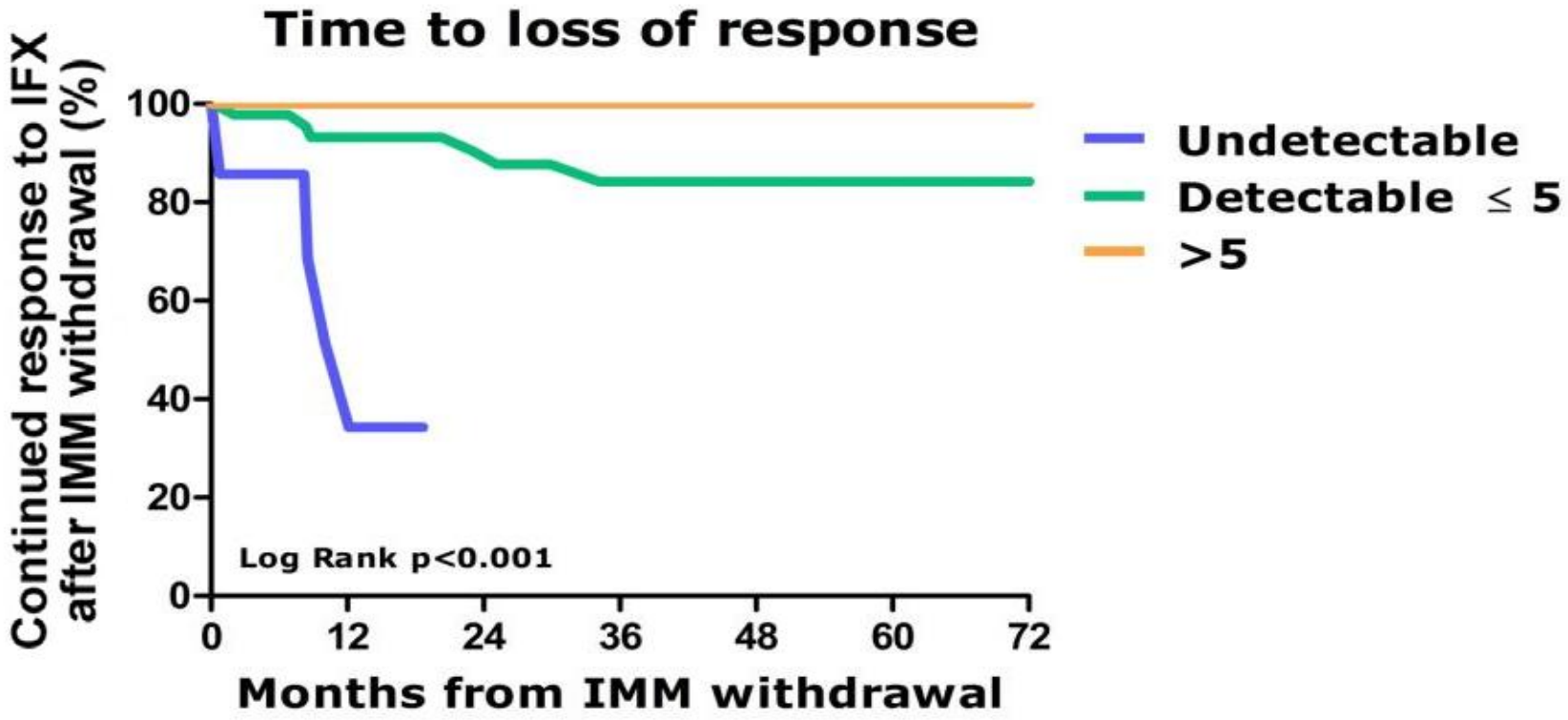
Van Assche G et al. Gastroenterology 2008

Importance des taux résiduels d'IFX (TRI) à l'arrêt de l'IS

Rétrospective, N=117 Crohn, combo IFX+AZA >6 mois (médiane 13) ayant interrompu azathioprine :

→ pas de modification des TRI

→ maintien de la réponse corrélée aux TRI au moment de l'arrêt de l'IS



Drobne D et al CGH 2014

Arrêt de l'IS en cas de combothérapie avec un anti-TNF

Stopping IM when used as a part of combination therapy

Current Practice Position 3.4

The rate of relapse [in the subsequent 2 y
IM withdrawal in CD patients treated w
therapy for > 6 months is probably not g
continued combination therapy. Relapse
higher in UC, but data are limited.

Current Practice Position 3.5

Higher infliximab trough levels at
associated with lower rates of relaps
discontinuation.

Current Practice Position 3.6

IM withdrawal in patients treated in co
anti-TNF therapy may be inappropriate
high-risk/refractory disease or in patients
logic failure.

- Dans la MC une **durée minimale de 1 an de traitement combiné** semble raisonnable avant d'envisager **l'arrêt de l'IS**
- **TRI élevés au moment de l'arrêt de l'IS** associés à un plus faible risque de récidive
- **Arrêt de l'IS inapproprié** chez **patients à haut risque** d'échec aux biologiques ou maladie réfractaire (extensive/compliquée). **Evaluer le risque individuel** de progression de la MC/effets indésirables potentiels d'une combo prolongée

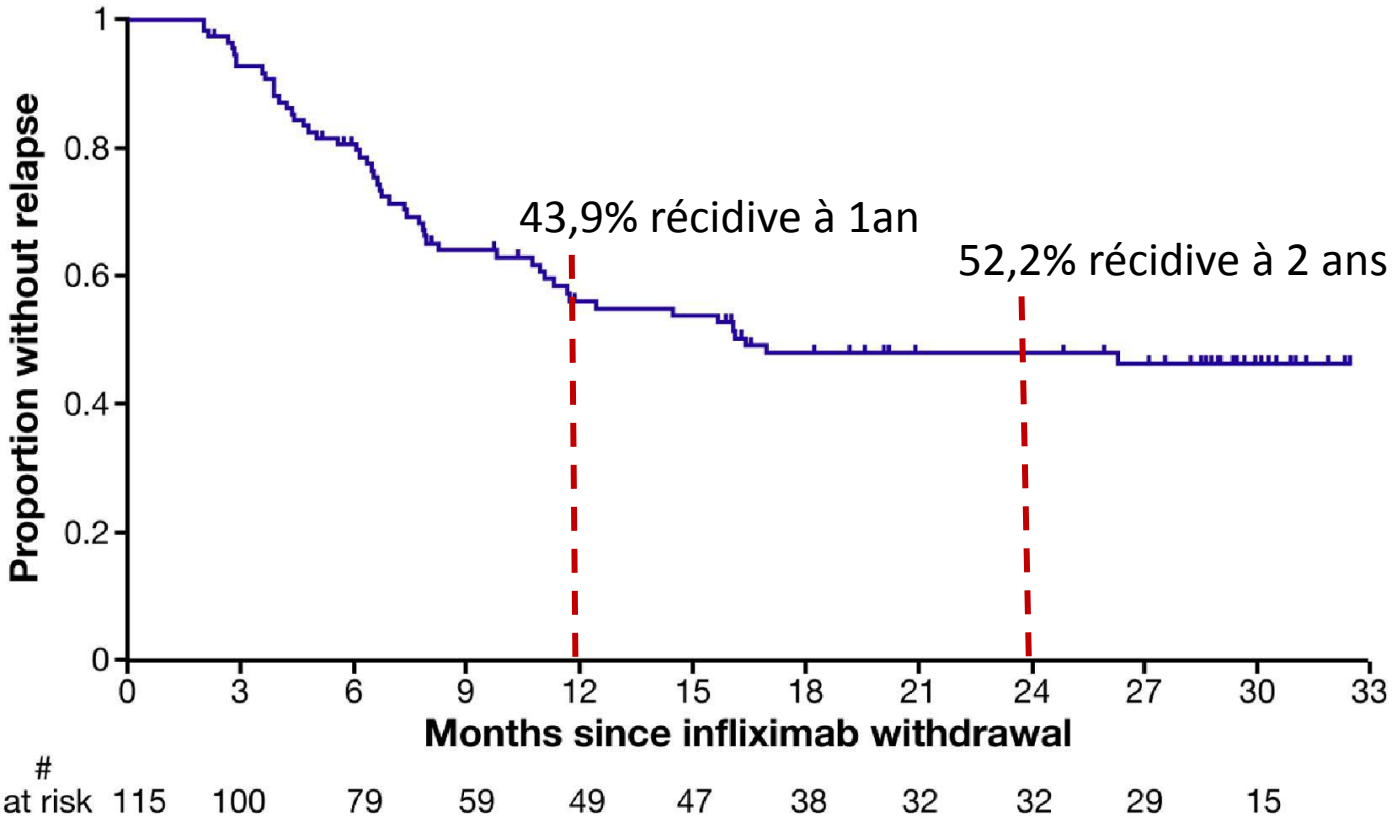
Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

Quel traitement interrompre chez un patient en combothérapie ?

2. Anti-TNF

Arrêt de l'IFX dans la Maladie de Crohn : essai STORI

N=115; combo >12 mois + rémission sans corticoïdes >6 mois

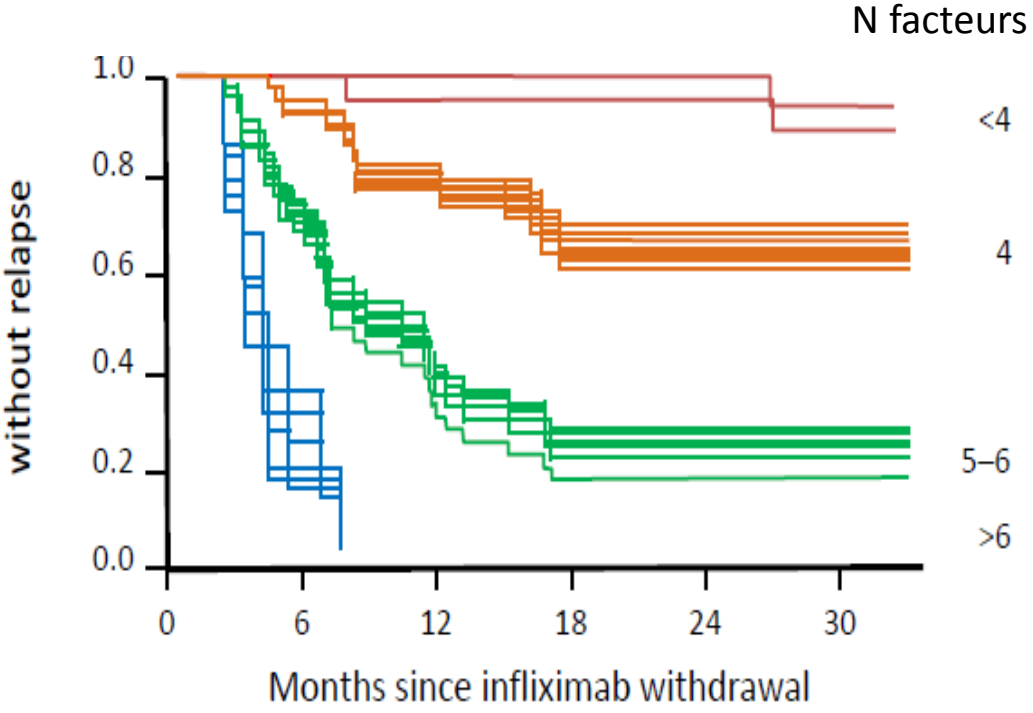


Louis E et al. Gastroenterology 2012

Facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt de l'IFX

Facteurs associés à la rechute :

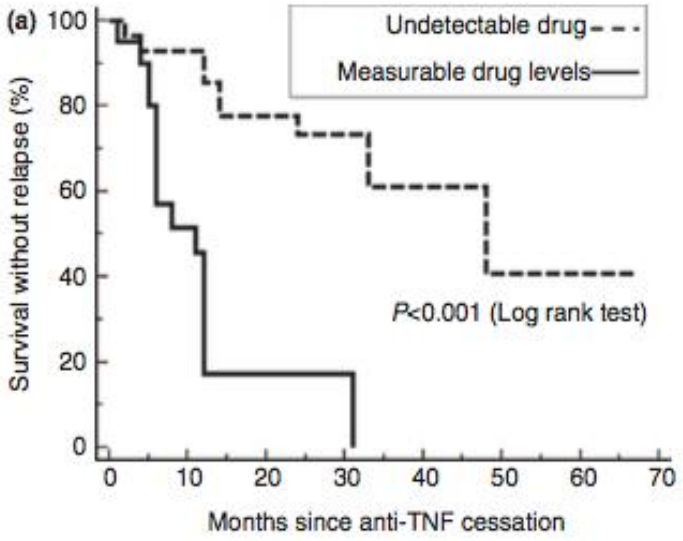
- **Hb ≤ 14,5 g/dL**
- **Leucocytes > 6000/mm3**
- **hsCRP ≥ 5 mg/L**
- **Calprotectine fécale ≥ 300 µg/g**
- **CDEIS > 0**
- **TRI ≥ 2 mg/L**

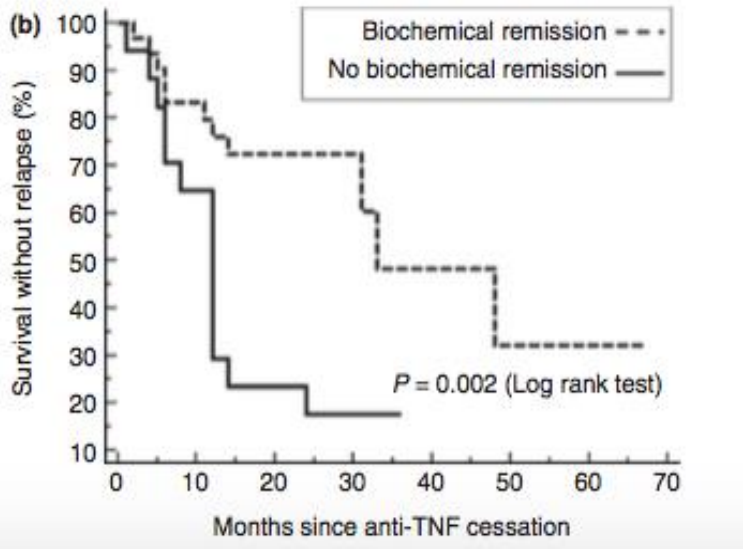


Louis E et al. Gastroenterology 2012

Intérêt du dosage des TRI à l'arrêt de l'IFX

N = 48 (Tel-Aviv, Saint-Etienne)
A 12 mois : 41 % de rechute
Groupe TRI indétectable 14 % vs. 81 %





Ben Horin S et al, APT 2015

Risque de rechute à l'arrêt de l'anti-TNF

Factors determining risk of relapse on stopping therapy

Current practice position 4.3

Patients in deep [clinical, biological, remission probably have a lower risk anti-TNF discontinuation. Therefore, an should probably be considered only in standing stable clinical, biological, remission.

Current practice position 4.4

Patients with previous need for anti-TN seem to be at high risk of relapse after

Current practice position 4.5

Maintenance of immunomodulator tre TNF discontinuation seems to reduce th

- Les patients en **rémission profonde** (clinique, biologique, muqueuse) ont un risque plus faible de récidive. Donc **arrêt de l'anti-TNF** à envisager qu'en cas de **rémission prolongée clinique, biologique et endoscopique**.
- Les patients ayant nécessité **optimisation de dose d'anti-TNF** ont un **risque augmenté** de récidive à l'arrêt.
- Le **maintien de l'IS** après arrêt de l'anti-TNF **réduit le risque** de récidive

Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

En pratique :
Quand arrêter un anti-TNF chez un malade traité en combothérapie ?

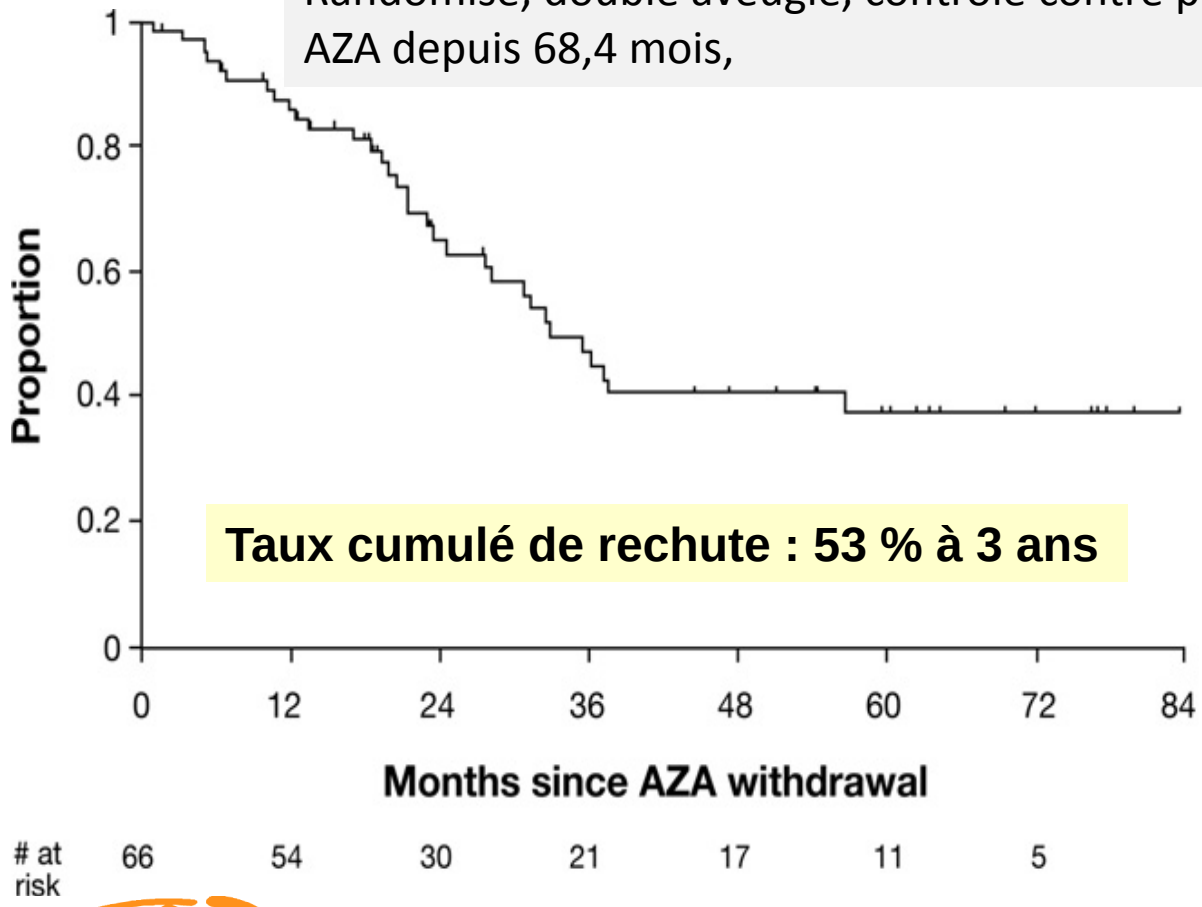
- Patient en rémission profonde = rémission clinique + rémission biologique + rémission endoscopique
- Depuis au moins 12 mois
- Intérêt des taux résiduels d'IFX ou ADA

Pariente B, Laharie D. APT 2014

Peut-on interrompre tous les traitements ?

Taux de rechute à long terme après arrêt de l'AZA (AZA mono)

Randomisé, double aveugle, contrôlé contre placebo, Crohn N=66,
AZA depuis 68,4 mois,



Taux cumulé de rechute : 53 % à 3 ans

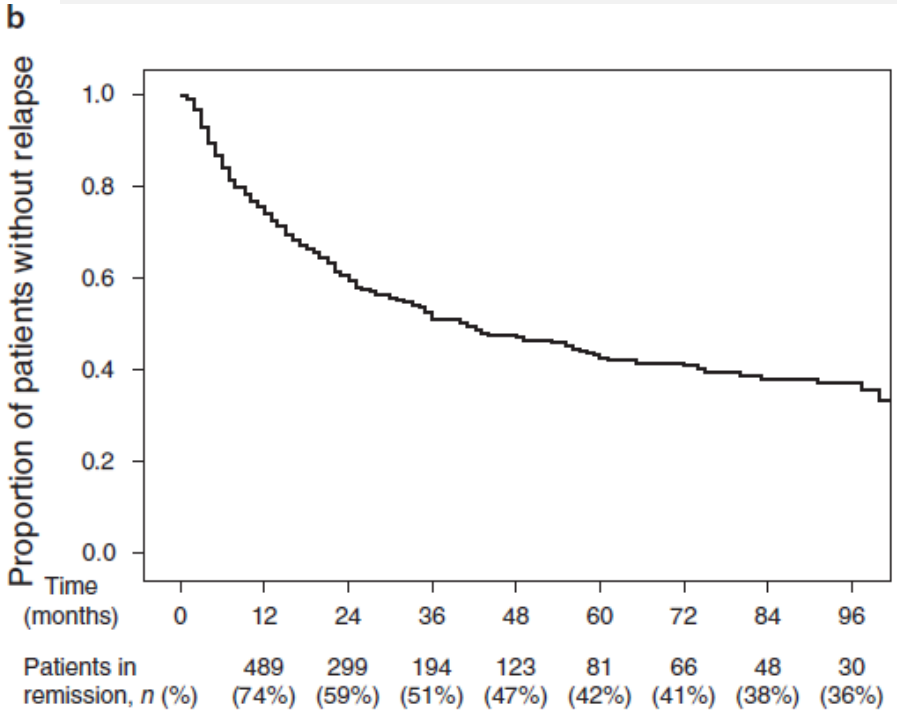
Facteurs prédictifs de rechute :
- Sexe masculin
- Age jeune
- CRP > 20mg/L
- Hb < 12 g/dl,
- PNN > 4000/mm^3

Bénéfice du retraitement par AZA 22/23

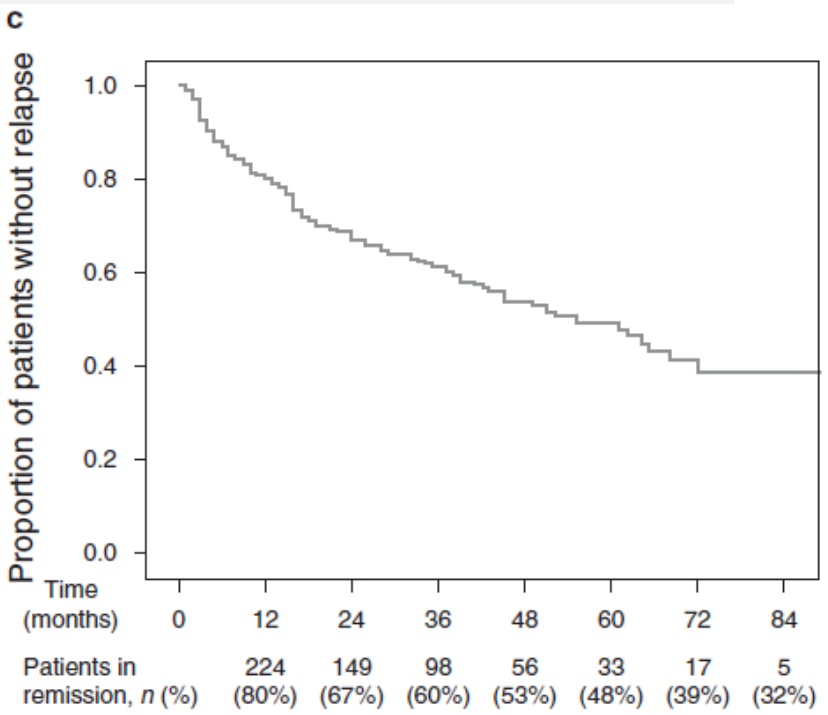
Treton X et al. CGH 2009

Rechute à l'arrêt de l'anti-TNF

Série rétrospective espagnole : 731 MC, 324 RCH
74 % IFX / 26 % ADA ; ≈ 2/3 en combo



CROHN



RCH

Casanova MJ et al, AmJG 2017

Facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt d'un anti-TNF

Série rétrospective espagnole : 731 MC, 324 RCH

Factors	HR	95% CI	*P* value
Maintenance of IMMs after discontinuation	0.70	0.57–0.88	0.002
Older age at discontinuation	0.99	0.98–0.99	<0.0001
Treatment with ADA (vs. IFX)	1.29	1.03–1.60	0.027
Elective discontinuation (vs. discontinuation for top-down strategy)	1.82	1.19–2.79	0.006
Discontinuation because of adverse events (vs. discontinuation as part of a top-down strategy)	1.95	1.22–3.12	0.005

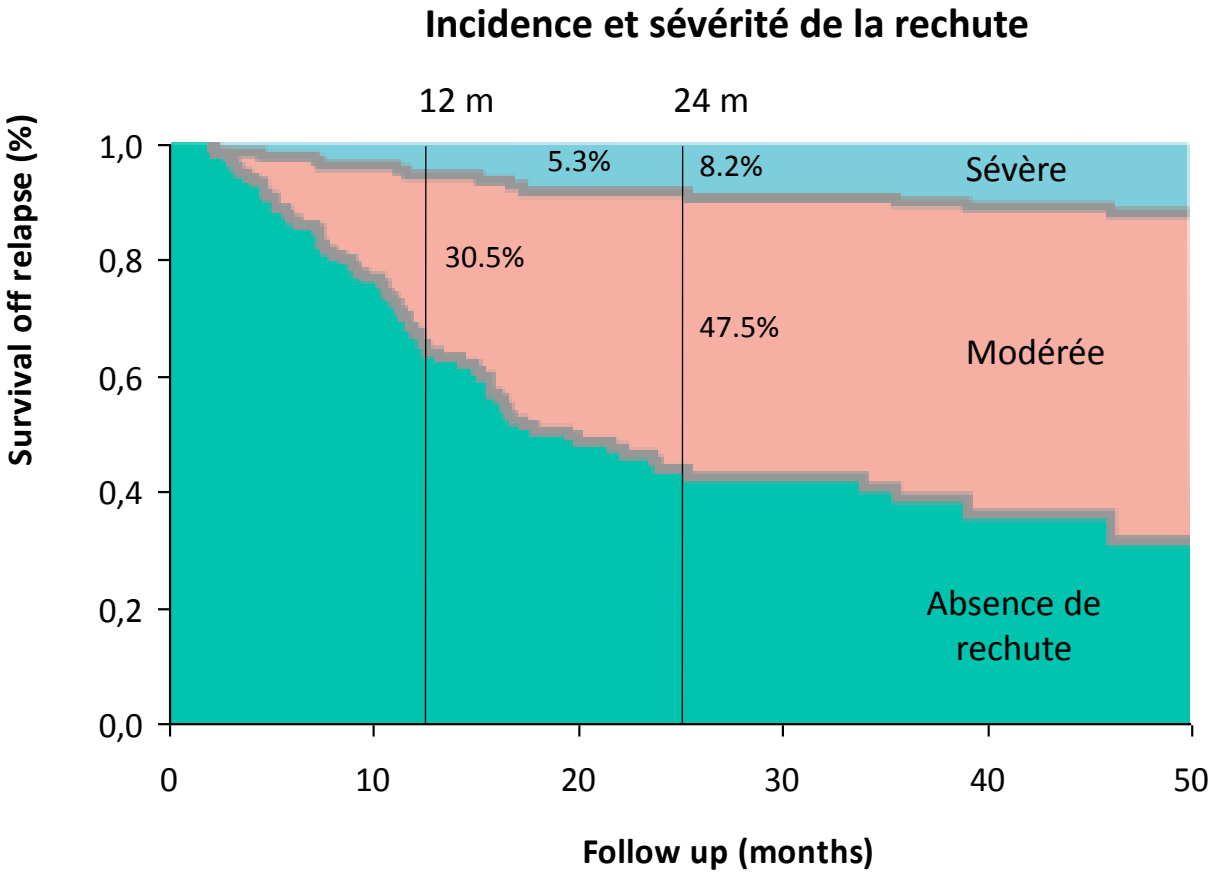
ADA, adalimumab; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IFX, infliximab; IMM, immunomodulator; TNF, tumor necrosis factor.

- Maintien IS
- Patients âgés
- Adalimumab vs. IFX
- Hors stratégie désescalade
- Pour effets indésirables

Casanova MJ et al, AmJG 2017

Risque de rechute à l'arrêt des anti-TNF : registre britannique

N=160 MICI (141 MC) en rémission après ≥ 1 an d'anti-TNF (130 IFX, 30 ADA)



Kennedy NA et al. APT 2016

Concept de cycles de traitement

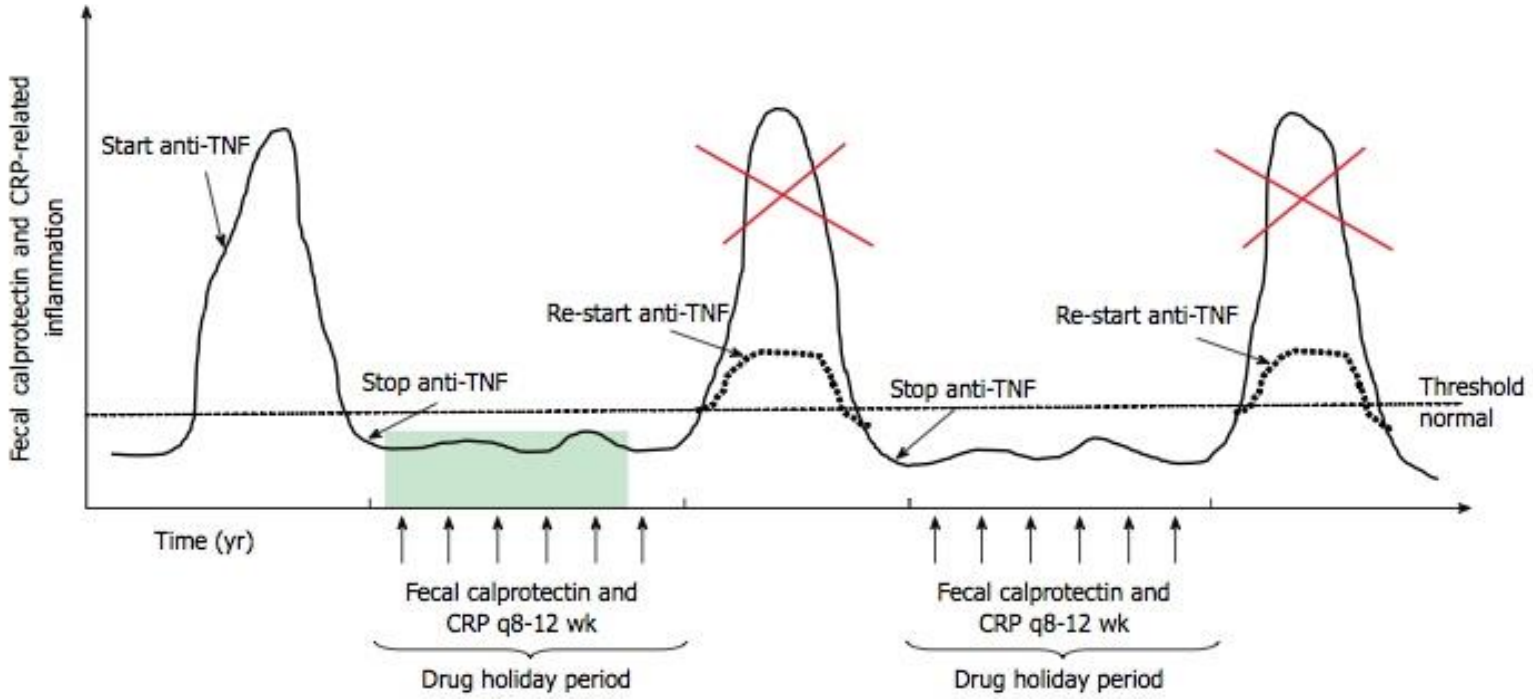


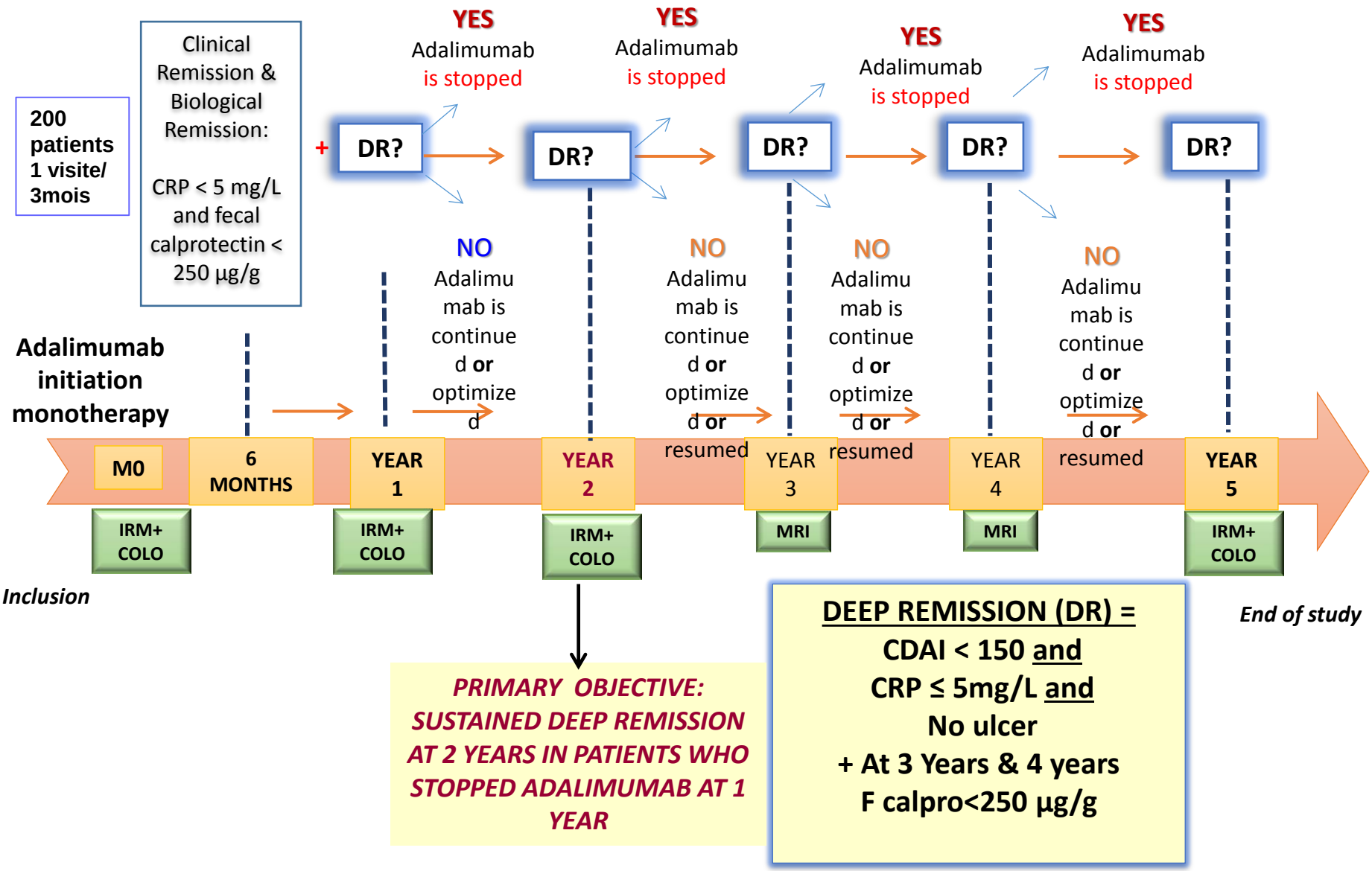
Figure 1 New concept of intermittent anti-tumor necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. Stopping anti-TNFα agents after achieving a deep remission may result in prolonged clinical remission. Close monitoring of these patients with fecal calprotectin and CRP measurements (arrows) will allow early re-initiation of anti-TNFα therapy, when inflammation is starting to rise, which may result to a sustained clinical benefit (dotted line) preventing a disease flare (red cross). These patients may be considered as treated periodically and not episodically. TNF: Tumor necrosis factor; CRP: C-reactive protein.

Papamichael K et al WJG 2015

CURE STUDY DESIGN

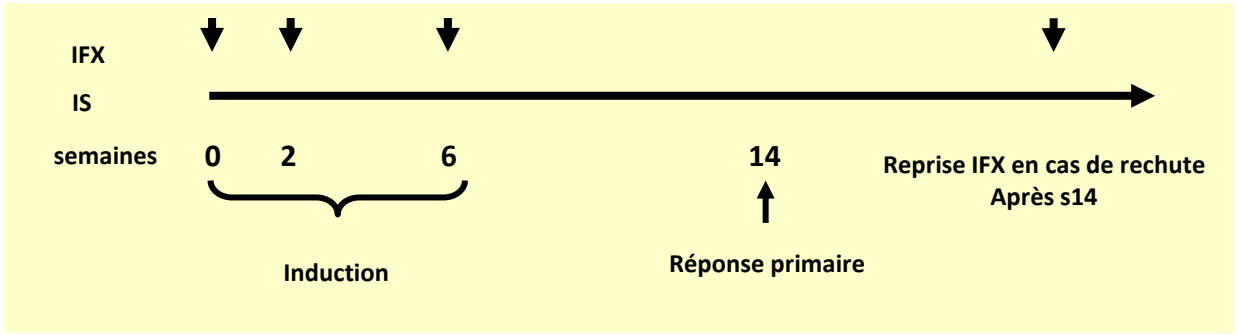
CHANGING THE COURSE OF CROHN'S DISEASE WITH AN EARLY USE OF ADALIMUMAB

GETAID

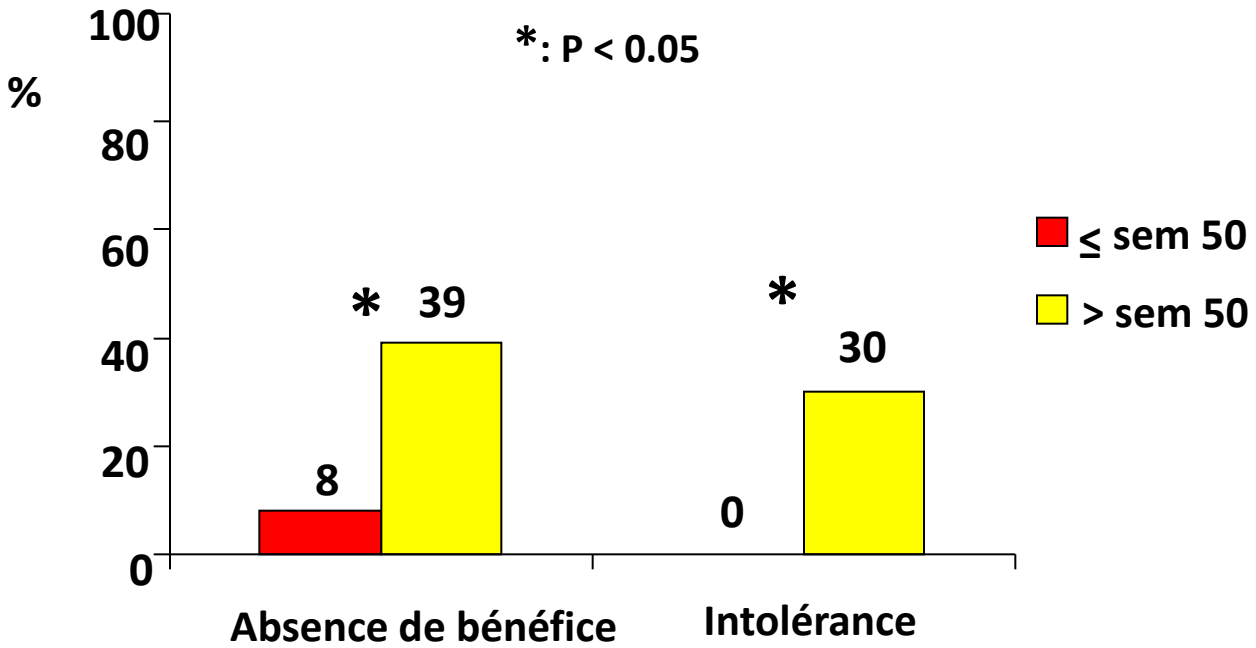


Efficacité et tolérance d'un retraitement par anti-TNF ?

Retraitement à distance par IFX après induction



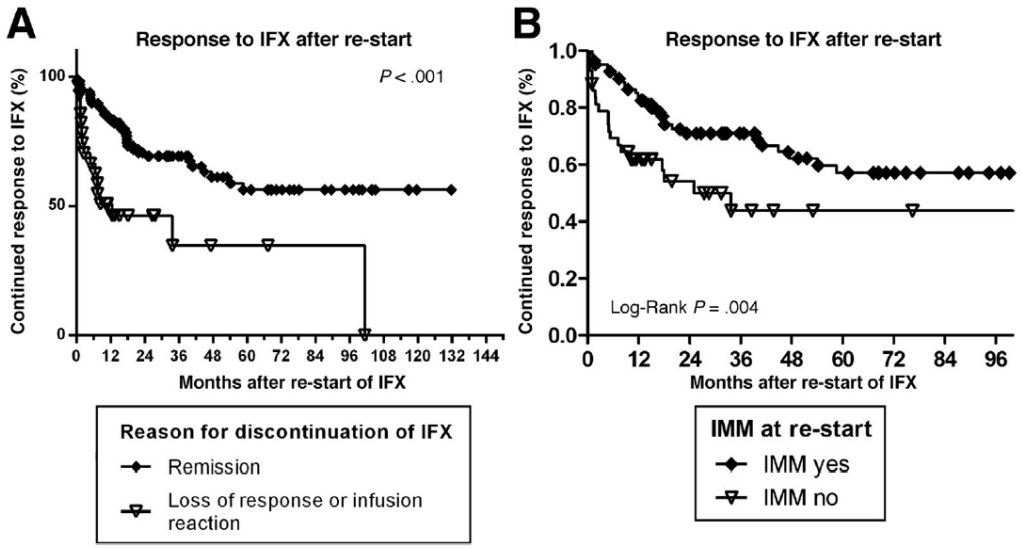
n=61



Laharie D et al, APT 2009

Dosage précoce des TRI et AC prédit la réponse au re-traitement par Infliximab

Crohn N=105, RCH N=23; reprise après arrêt IFX > 6mois (médiane 15)



Réponse 84,5% à S14, 70% à 1an, 61% >4ans
Réactions à la perfusion N=25 (19,5%)

Table 3. Clinical and Biologic Factors Predicting Short- and Long-Term Response of IFX Restarting

Response (%)	Short term	Year 1	End of follow-up period	HR (95% CI); *P* value[a]
ATI T+1 detectable (n = 31)	71%[a]	54.8%	38.7%	0.14 (0.026–0.74); .021
IMM at restart (n = 84)	91.6%[a]	74.7%	66.6%	6.00 (1.3–27); .019
Reason for discontinuation (remission) (n=100)	90%	77.5%	66.6%[a]	2.70 (1.09–6.67); .033
TL T+1 > 2 μg/mL (n = 43)	93%	74%	70%[a]	2.94 (1.18–7.69); .021

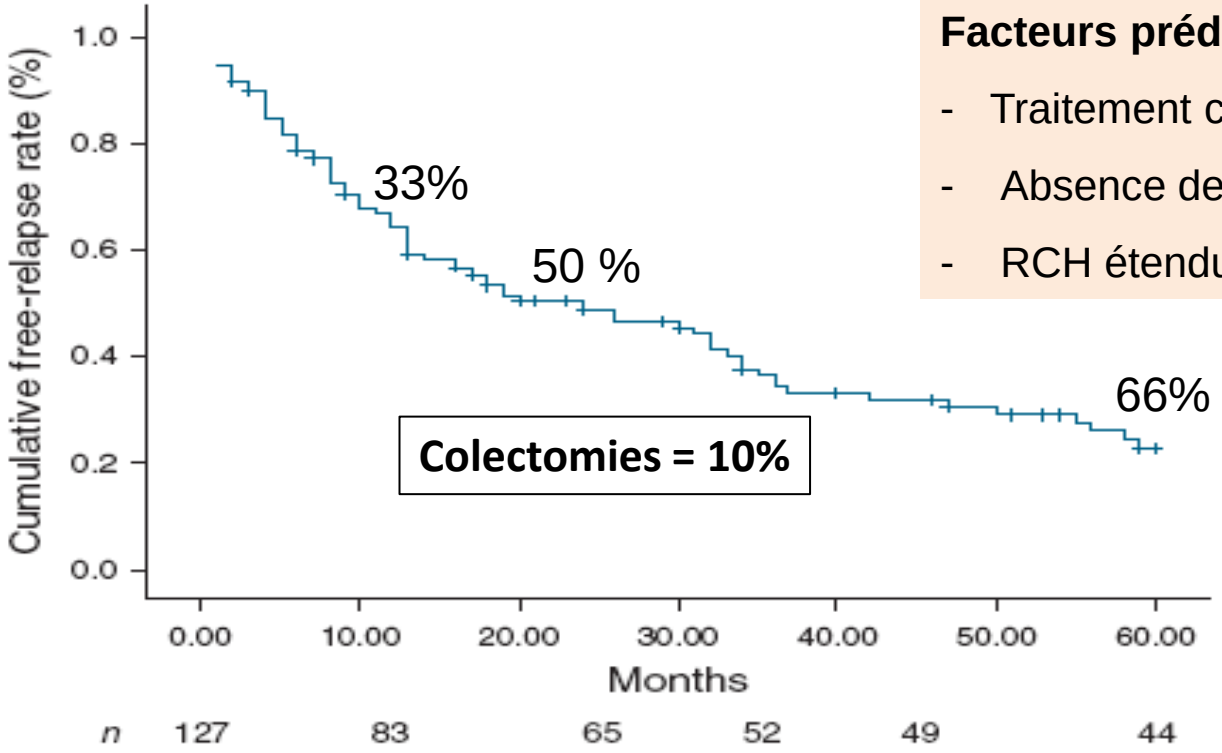
ATI T+1 premier dosage après repise IFX

Baert CGH 2014

Désescalade dans la RCH ?

Arrêt de l'AZA monothérapie dans la RCH

N = 147 (durée médiane d'AZA 47 mois)

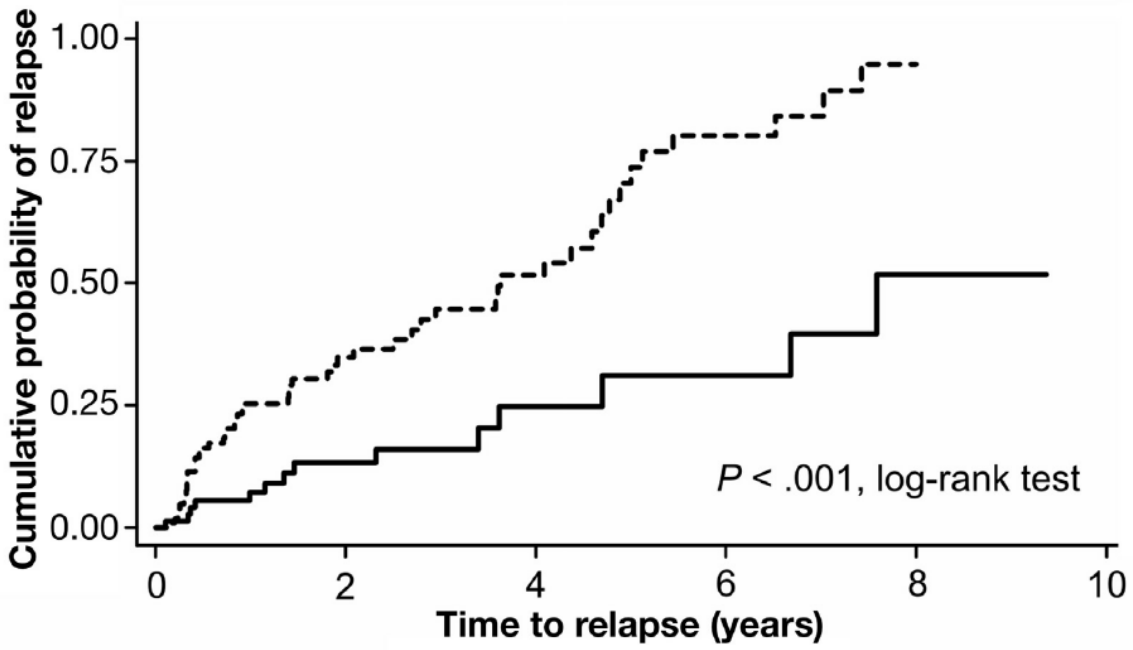


Facteurs prédictifs de rechute

- Traitement court par AZA (3-6 mois)
- Absence de rémission soutenue
- RCH étendue

Cassinotti et al. Am J Gastroenterol 2009

Arrêt de l'IFX dans la RCH



Arrêt IFX

Poursuite IFX

- Mutricentrique retrospective
- RCH en rémission clinique >1an sous IFX : arrêt IFX (N=111) puis AZA ou 5-ASA ou poursuite (N=82)
- Récidive : N=67 (34,7%) > groupe contrôle (HR 3.70; 95% IC 2.02-6.77)
- Relais par AZA le plus efficace
- Re-traitement : réponse 77%, remission 51%, réactions à la perfusion 17% autres intolérances 17%

Fiorino CGH 2016

Quelles surveillance après arrêt d'un traitement biologique ?

Quelle surveillance après arrêt d'un traitement biologique (1)?

Optimal monitoring following withdrawal of biologic therapy

Current practice position 4.13

Due to high risk of relapse, patients sto
TNFs should have closer follow-up clinicall
biomarkers.

Current practice position 4.14

Most relapses occur within 6–12 months after
and a more intensive follow-up should th
applied during the first year.

Current practice position 4.15

After anti-TNF withdrawal, an elevation of FC
lesser extent CRP] usually occurs a few mo
clinical relapse.

- Risque important de récidive donc nécessité de **surveillance rapprochée clinique** et avec **biomarqueurs**
- La plupart des récidives ont lieu entre 6 mois et 1 an après l'arrêt donc **surveillance intensive la 1ère année**
- **Augmentation de la Calprotectine fécale** (et CRP à un moindre degré) survient **avant la récidive clinique** (qq mois).

Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

Quelle surveillance après arrêt d'un traitement biologique (2)?

Current practice position 4.16

Strict clinical evaluation with frequent CRP and FCP measurements should be performed after anti-TNF disc ation. Larger prospective studies are needed to det the optimal interval for measuring FCP levels to relapse.

Current practice position 4.17

Elevation of FCP or CRP values after anti-TNF disc ation should trigger prompt re-testing, and if e tests are confirmed, the patient should be caref assessed, preferably with endoscopy and/or imagi

- Après arrêt d'un biologique faire des **dosages fréquents de Calpro et CRP** : rythme à préciser sur étude à venir
- **En cas d'augmentation** de la Calpro ou CRP, **recontrôler** ces dosages, et **si confirmation,** réévaluer la MICI par **endoscopies et/ou imagerie**

Doherty et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017

Messages clés

- Avant d'envisager une désescalade, prendre en compte :
  - Qualité de la rémission : clinique, biologique, endoscopique
  - Sévérité et conséquence d'une éventuelle rechute
  - Efficacité et tolérance d'un retraitement
  - Les taux plasmatiques
- Après arrêt thérapeutique : surveillance rapprochée (3 mois) pour dépistage d'une récidive pré-clinique (Calpro, CRP)
- Evolution probable vers des traitements personnalisés : cycles de traitement alternant avec «vacances» thérapeutique