La coprescription d'un immunosuppresseur permettait-elle d'optimiser l'efficacité des anti-TNF dans le traitement des MICI ? À quel risque ? Et pour quels malades ?

Docteur Florent Gonzalez
Service de Gastroentérologie, Polyclinique du Grand Sud, Nîmes
Service de Gastroentérologie, Hôpital Saint Eloi, CHRU, Montpellier

L'intérêt d'associer un immunosuppresseur à un anti-TNF peut procéder de 2 mécanismes:

1/ Ajouter à l'effet thérapeutique de l'anti-TNF, l'effet thérapeutique propre de l'immunosuppresseur (antiproliferatif, cytotoxicité)

2/ Adjoindre un immunosuppresseur afin d'améliorer la pharmacocinétique de l'anti-TNF

- **L'immunosupresseur (IS) diminue la production d'Ac anti-infliximab (ATI)** et permet ainsi:

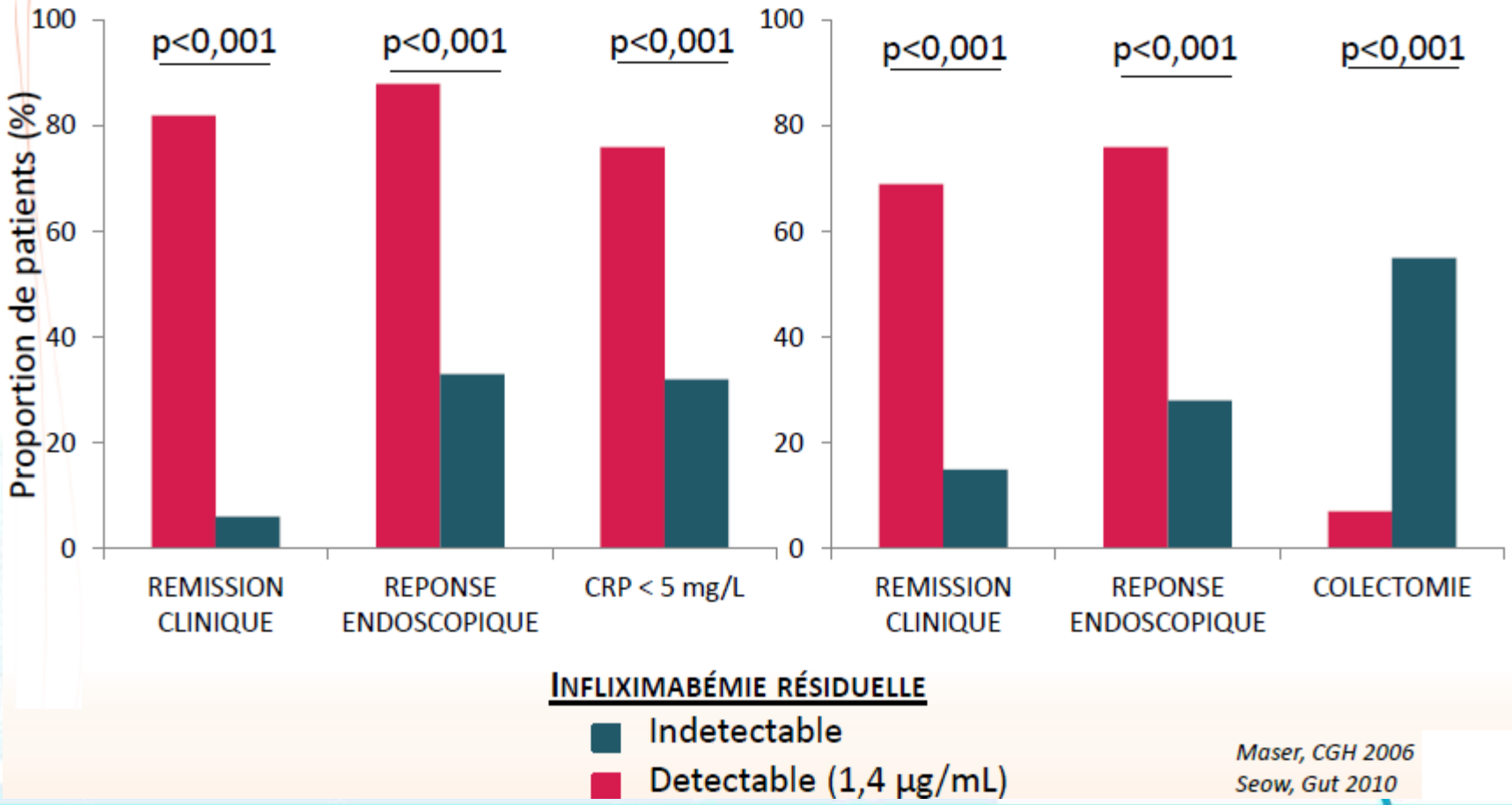
- **d'augmenter la durée d'action de l'anti-TNF** (mesurable par l'augmentation des taux résiduels d'anti-TNF, TRI)

Paul S, et al. Inflamm Bowel Dis 2014 ;20:1288-95.

Infliximabémie et efficacité thérapeutique sont bien corrélées

Maladie de Crohn
N=105, évaluation à 1 an d'IFX

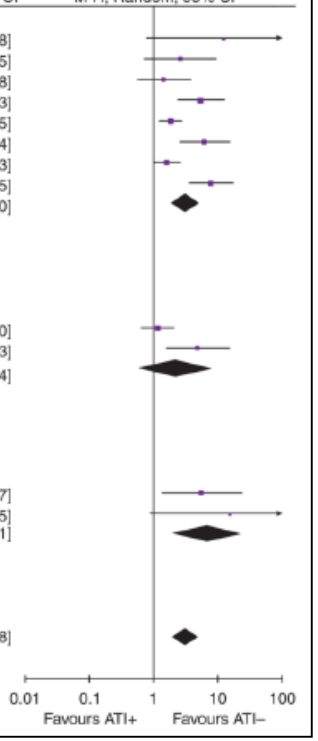
Rectocolite hémorragique
N=115, évaluation à 1 an d'IFX



Maser, CGH 2006
Seow, Gut 2010

L'impact de l'apparition d'anticorps anti-infliximab sur la perte de réponse est établi

Study or subgroup	ATI+ Events	ATI+ Total	ATI– Events	ATI– Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Crohn's disease						
Ainsworth (2008)	8	18	0	13	2.3%	12.53 [0.79, 199.38]
Candon (2006)	6	9	2	8	6.7%	2.67 [0.74, 9.65]
Colombel (2010)	6	14	5	17	8.8%	1.46 [0.56, 3.78]
Farrell (2003)	11	11	4	25	9.6%	5.54 [2.37, 12.93]
Hanauer (2004)	16	29	58	195	13.0%	1.85 [1.25, 2.75]
Imaeda (2012)	12	16	5	42	9.5%	6.30 [2.64, 15.04]
Kopylov (2011)	17	22	13	28	12.6%	1.66 [1.05, 2.63]
Steenholdt (2011)	21	26	6	59	10.1%	7.94 [3.64, 17.35]
Subtotal (95% CI)		145		387	72.7%	3.22 [1.89, 5.50]
Total events	97		93			
Haterogeneity: $\tau^2 = 0.37$; $\chi^2 = 26.11$, df = 7 ($P = 0.005$); $I^2 = 73\%$						
Test for overall effect: $Z = 4.29$ ($P < 0.0001$)						
1.1.2 Ulcerative colitis						
Seow (2010)	21	44	9	22	11.6%	1.17 [0.65, 2.10]
Steenholdt (2011)	8	8	2	12	7.7%	4.91 [1.59, 15.13]
Subtotal (95% CI)		52		34	19.3%	2.21 [0.54, 9.04]
Total events	29		11			
Haterogeneity: $\tau^2 = 0.84$; $\chi^2 = 4.99$, df = 1 ($P = 0.03$); $I^2 = 80\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.10$ ($P = 0.27$)						
1.1.3 Mixed inflammatory bowel disease						
Ben-Horin (2011)	10	29	2	33	5.9%	5.69 [1.36, 23.87]
Pariente (2011)	2	6	0	21	2.1%	15.71 [0.85, 289.85]
Subtotal (95% CI)		35		54	8.0%	6.94 [1.92, 25.11]
Total events	12		2			
Haterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.38$, df = 1 ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.95$ ($P = 0.003$)						
Total (95% CI)		232		475	100.0%	3.16 [2.00, 4.98]
Total events	138		106			
Hateogeneity: $\tau^2 = 0.37$; $\chi^2 = 36.76$, df = 11 ($P = 0.0001$); $I^2 = 70\%$						
Test for overall effect: $Z = 4.95$ ($P < 0.00001$)						
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 1.58$, df = 2 (P = 0.45); $I^2 = 0\%$						

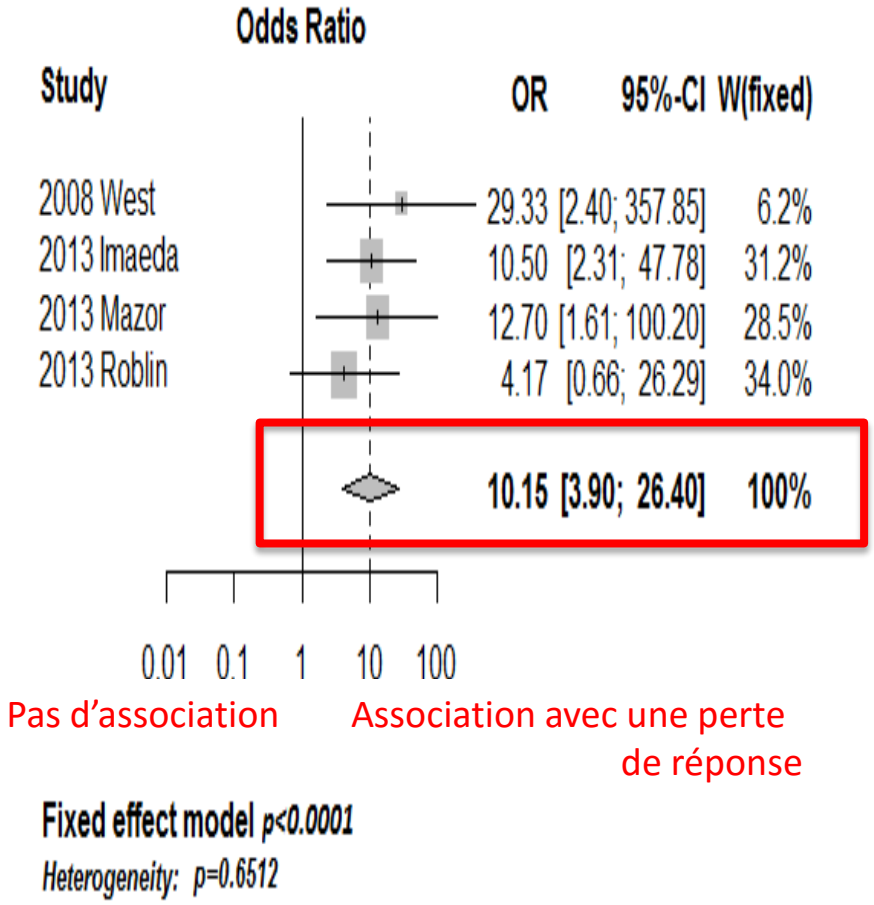


La dernière méta-analyse a monté que l'apparition d'ATI multipliait par 3 le risque de perte de réponse (OR 3.16 [2.00-4.98])

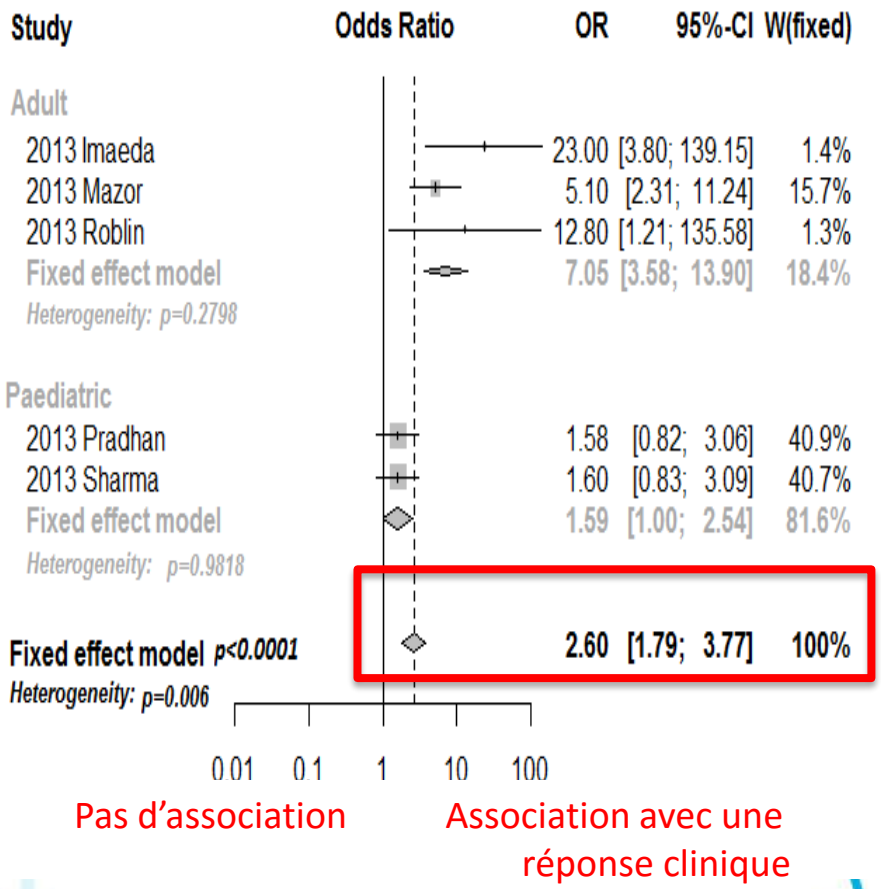
Kavinderjit S. Am J Gastroienterol 2013;108:40-7.

Pharmacologie de l'adalimumab et efficacité clinique

ANTICORPS anti-adalimumab



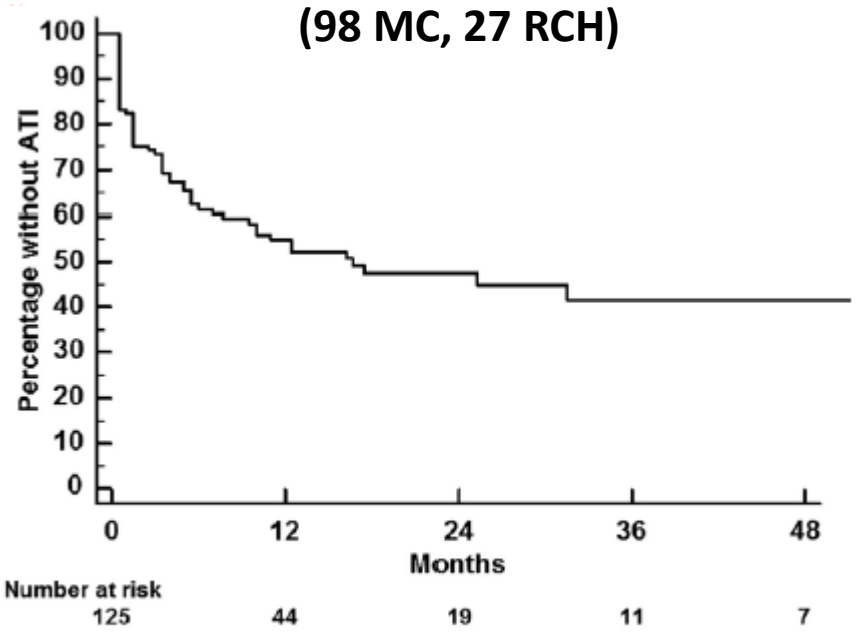
TAUX résiduels d'adalimumab

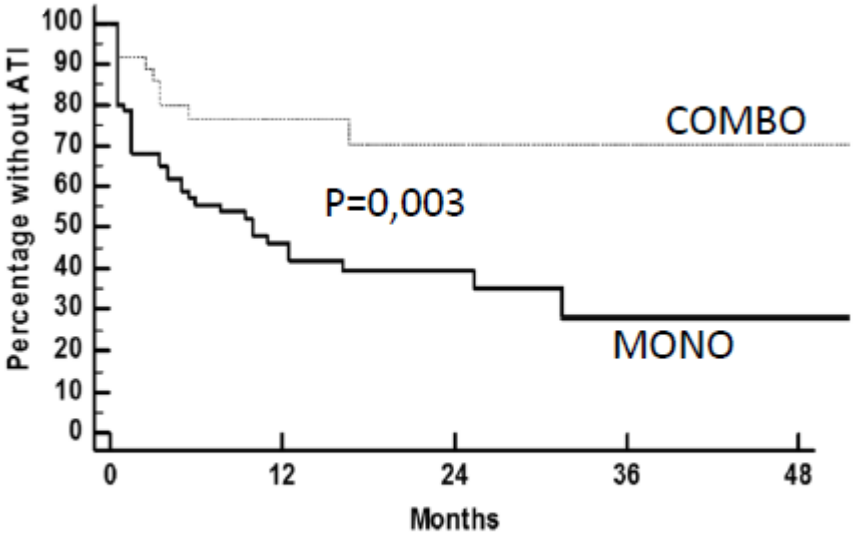


Méta-analyse de Paul S et al. IBD 2014.

Anticorps anti-infliximab:
Une apparition précoce, dès la première année

Etude prospective chez 125 malades (98 MC, 27 RCH)





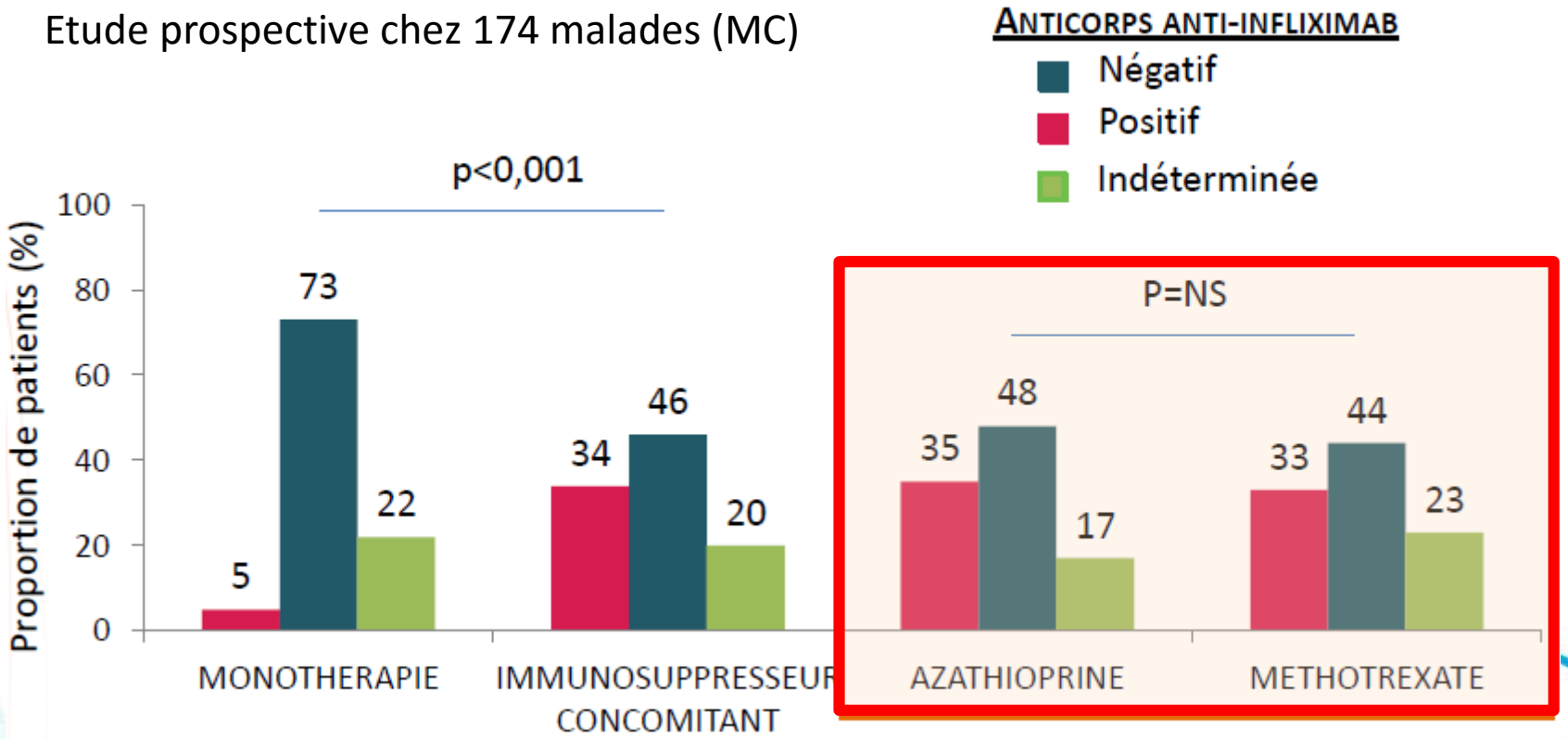
L'apparition d'ATI précédait la rechute clinique

La combothérapie diminuait le risque de présenter des ATI

Ungar et al. Gut 2013

Effet pharmacocinétique du méthotrexate semble équivalent a celui de l'azathioprine en termes de diminution du risque d'ATI

Etude prospective chez 174 malades (MC)



Vermeire et al. Gut 2007

Bénéfice clinique de la combothérapie IS + anti-TNF dans le traitement des MICI

Plusieurs cas de figure selon :

1/ L'anti-TNFalpha utilisé : IFX / adalimumab

2/ L'immunosuppresseur utilisé: azathioprine / méthotrexate

3/ Le statut du malade vis-à-vis de sa réponse préalable à l'IS: sujets naïfs / en échec des immunusuppresseurs

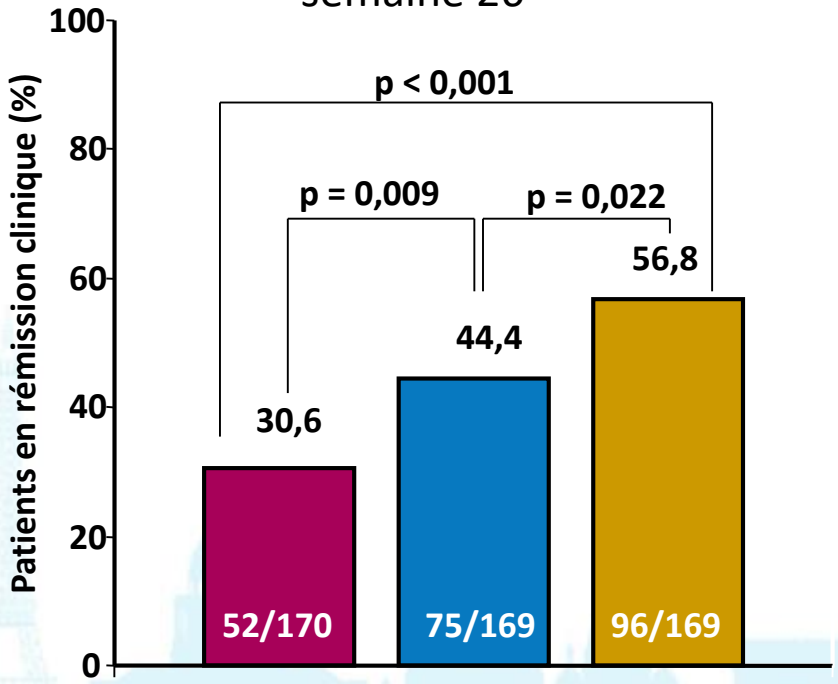
La combothérapie
infliximab + immunosuppresseur
chez les sujets naïfs d'immunosuppresseur

Etude SONIC: combo IFX+AZA *vs* IFX *vs* AZA

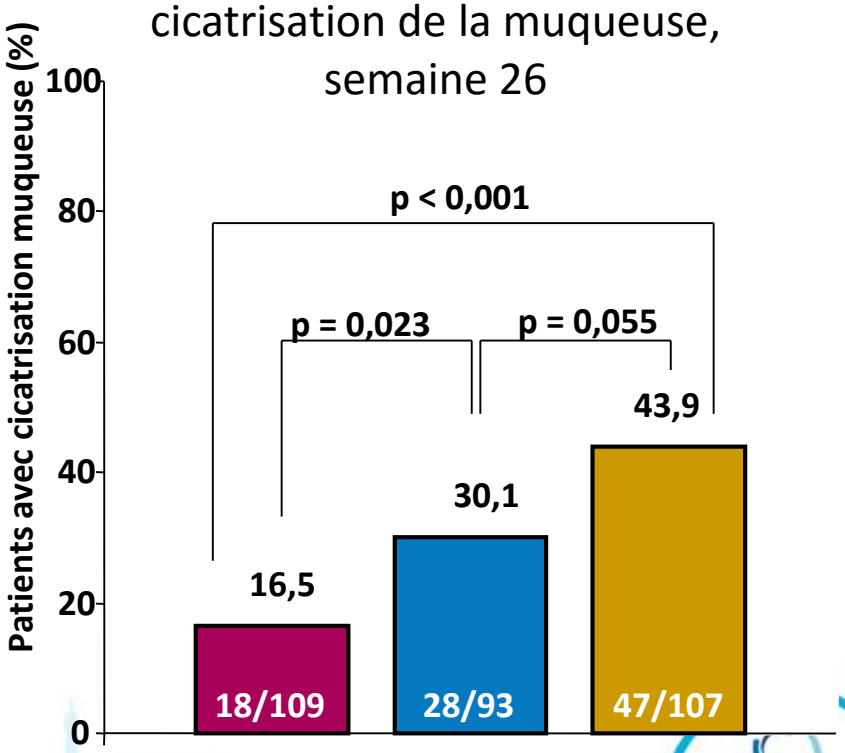
SONIC 508 malades naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF répartis en 3 bras:

AZA + placebo **IFX + placebo** **IFX+ AZA**

Critère d'évaluation principal : rémission clinique sans stéroïde, semaine 26

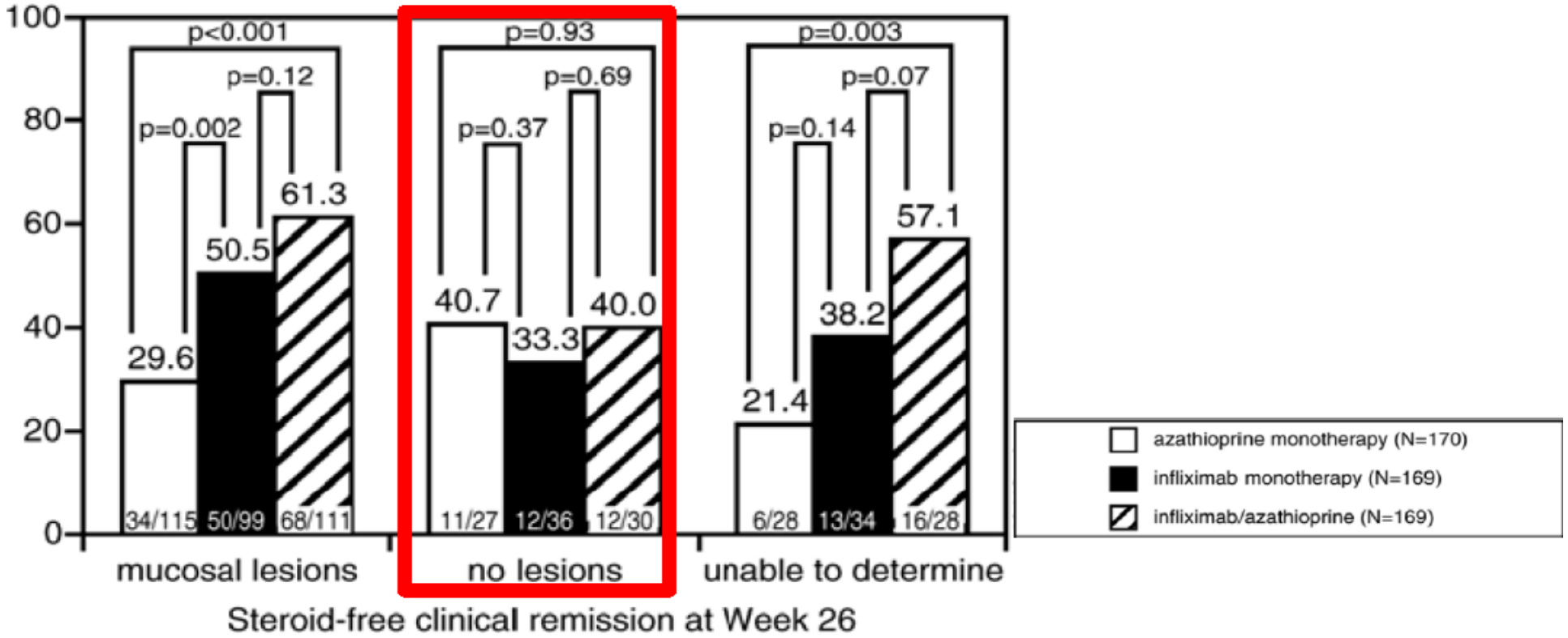


Critère d'évaluation secondaire : cicatrisation de la muqueuse, semaine 26



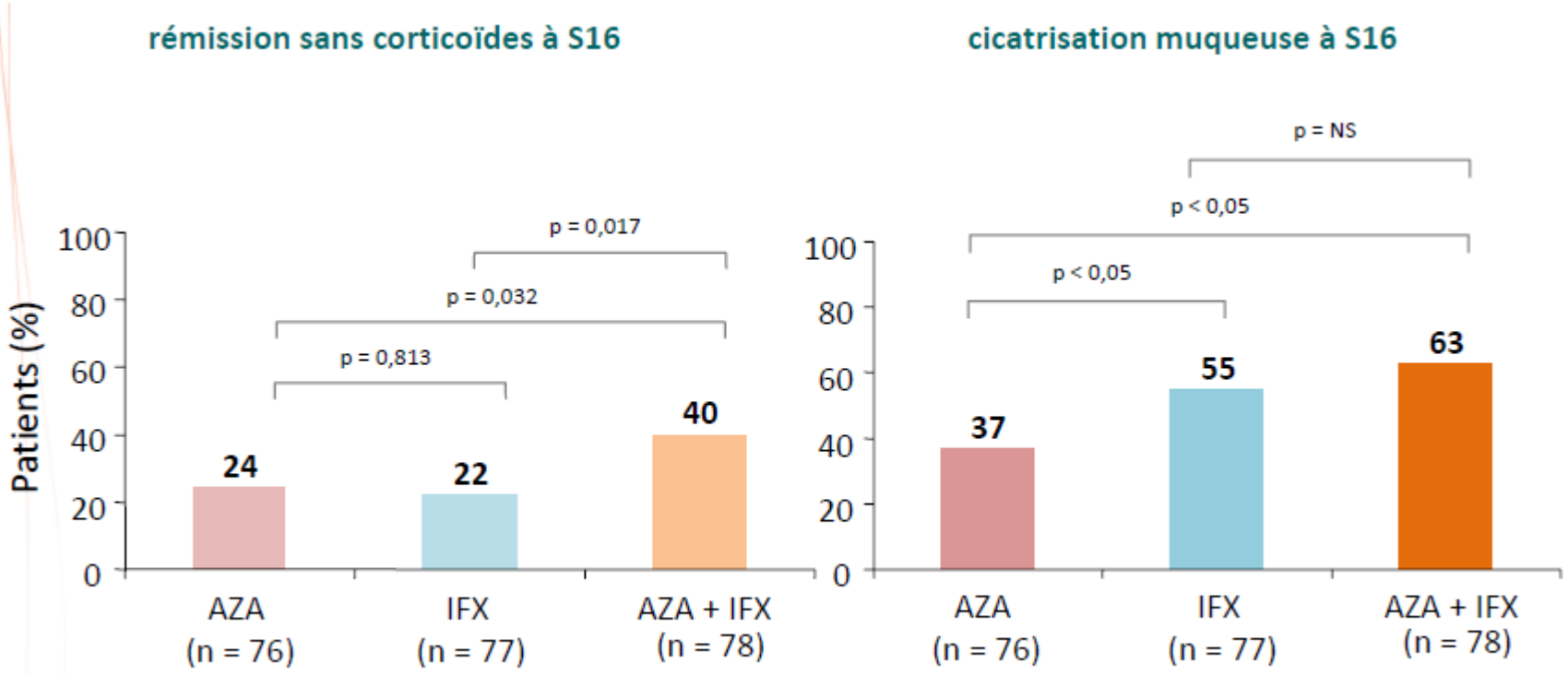
Colombel JF, et al. New Engl J Med 2010 ;362 :1383–95
Am J Gastroenterol. 2008 ;103(Suppl1) :Abstract 1117

Dans l'essai SONIC, seuls les malades avec ulcérations en endoscopie (et CRP>N), ont tiré d'avantage de profit d'une combothérapie (critère de jugement: rémission sans corticoïdes à S26)



Suppl à Sonic, Colombel et al. NEJM 2010 online

RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE (étude SUCCES): combothérapie IFX + AZA chez des sujets naïfs

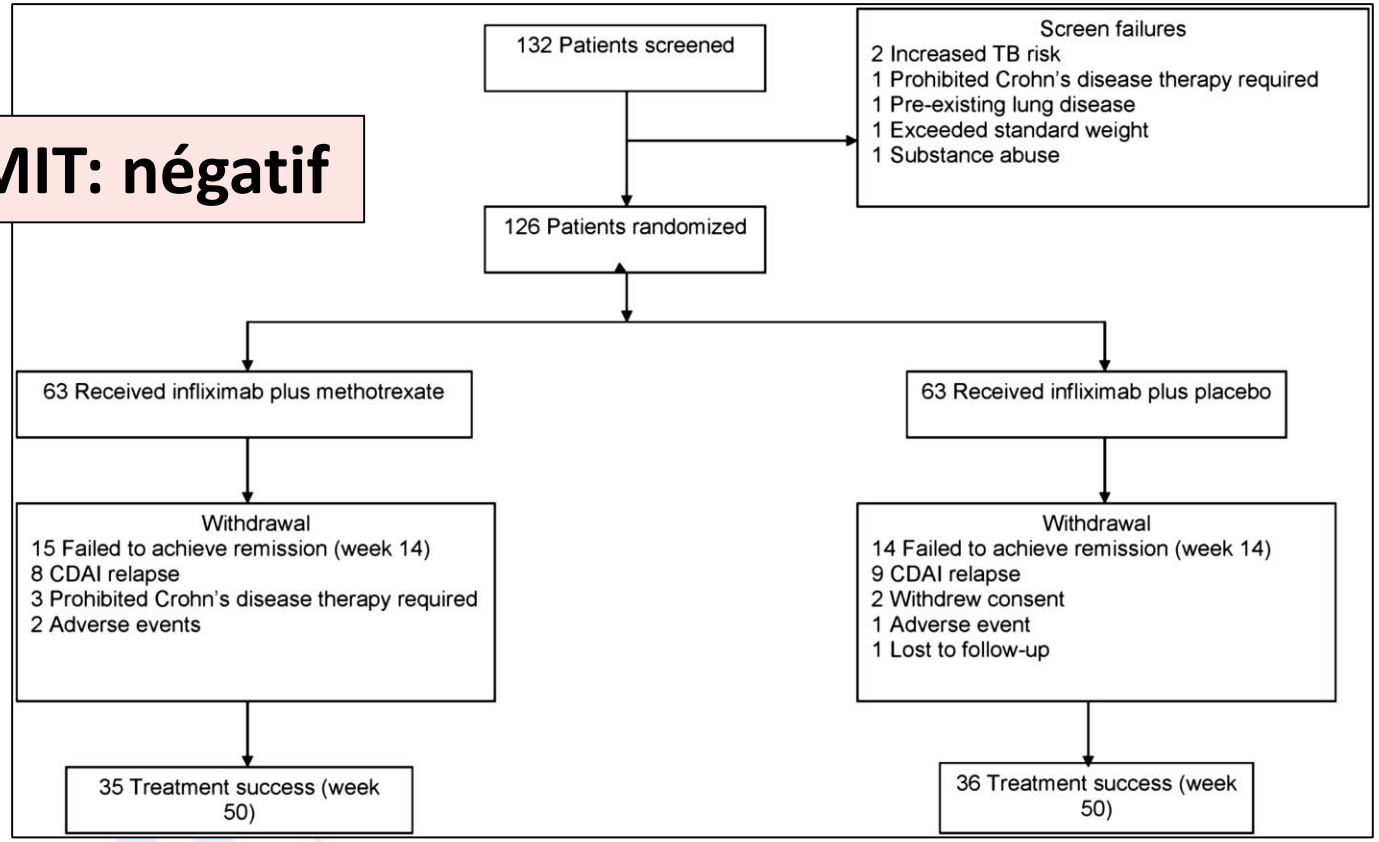


En fait 10% des malades étaient en échec des IS

Panaccione R et al. Gastroentérology 2014

Chez le sujet naïf d'IS, le méthotrexte n'a pas montré sa supériorité en combo avec l'IFX (*vs* l'IFX+placebo)

Essai COMMIT: négatif



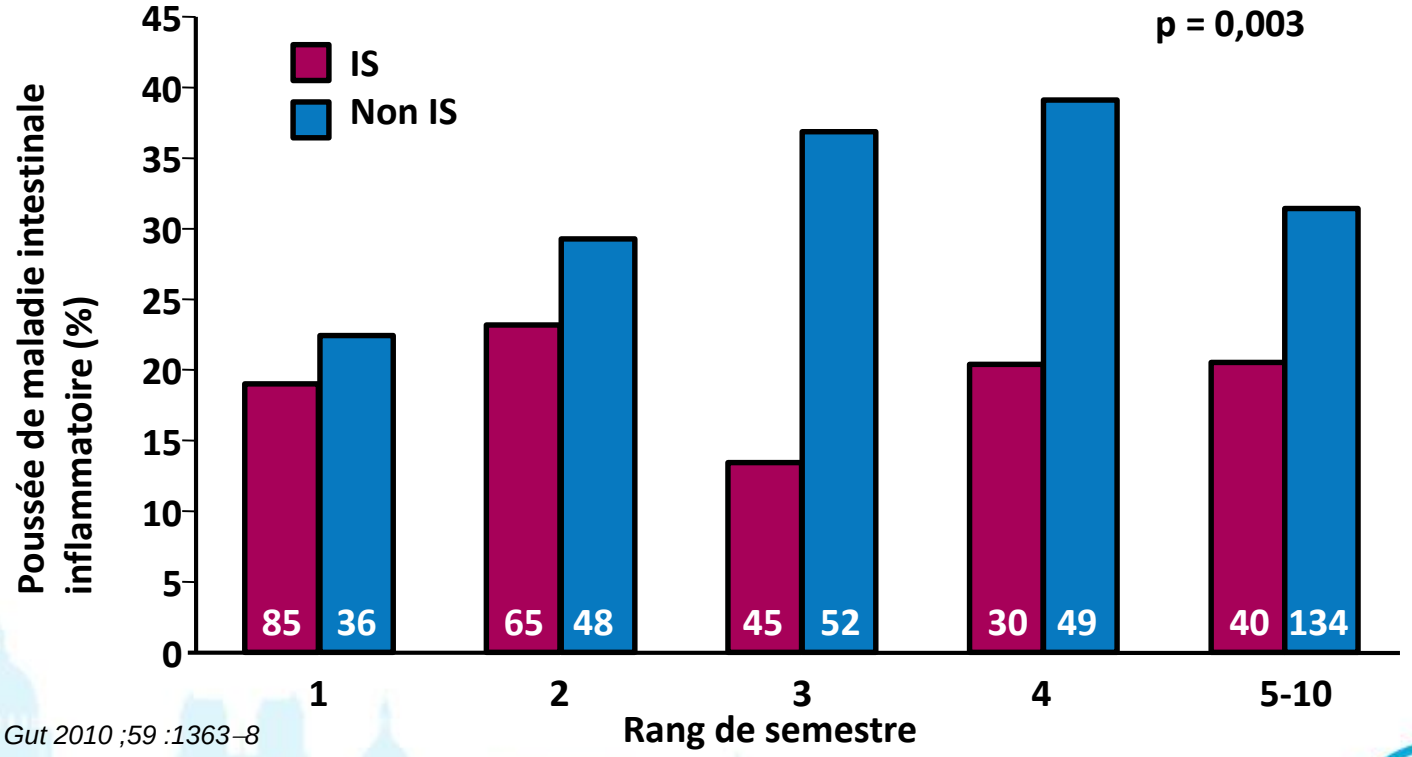
Taux d'échec similaires à S50 dans les 2 groupes
(IFX+METHO, 30.6%, vs 29.8% IFX+PLACEBO, NS)

Feagan Gastroenterology 2014;146:681-88

La combothérapie infliximab plus immunosuppresseur chez les sujets en échec des immunosuppresseurs

Etude de Sokol: combo IFX+AZA *vs* IFX seul

L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur à l'infliximab divise par 2 le taux de rechute, diminue le risque de complications périnéales, la nécessité d'augmenter la dose et le recours à l'adalimumab

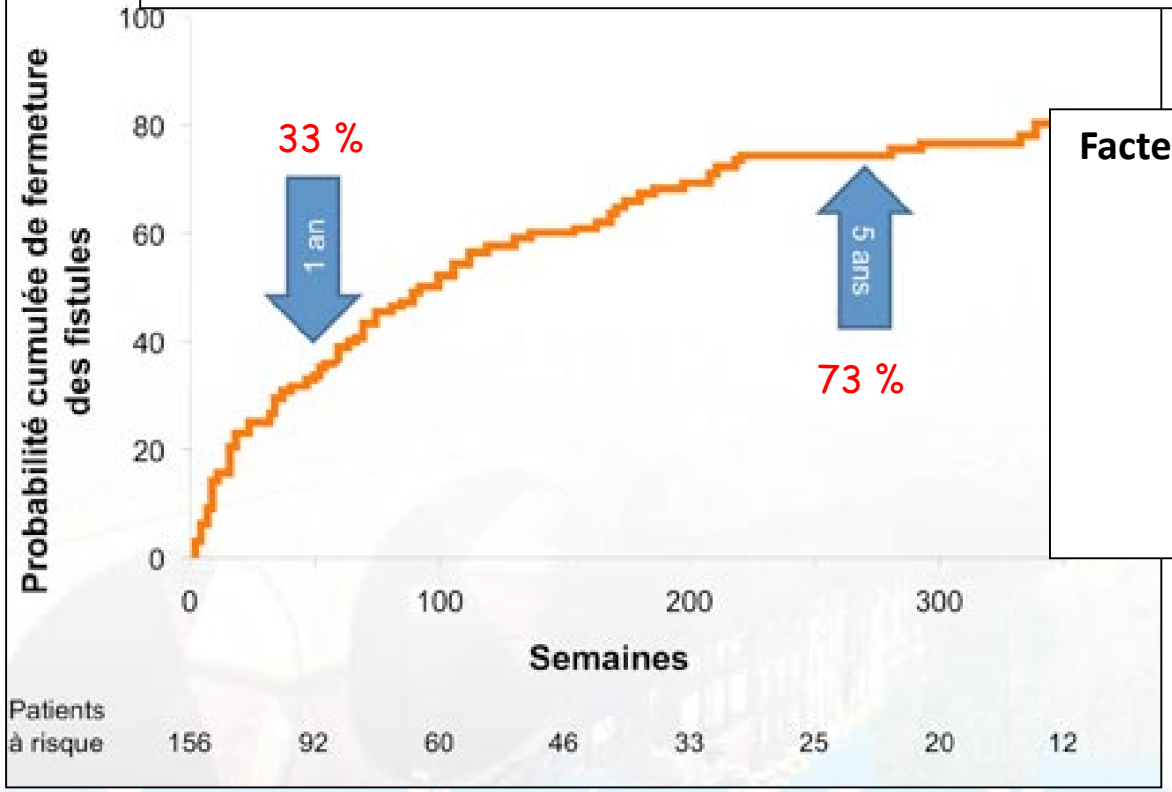


Sokol H, et al. Gut 2010 ;59 :1363–8

Etude rétrospective chez 121 malades (98 Crohn, 23 RCH), tous sous IFX , traités ou non par IS au moins 6 mois.
265 semestres sous IS et 319 semestres sans IS ont été analysés.

Intérêt d'associer un IS à l'IFX pour traiter la maladie de Crohn ano-périnéale

Etude bicentrique rétrospective chez 156 patients avec fistule anopérinéale sous IFX
(82% de fistules complexes, 52% d'abcès,
62% de drainage par séton, 82% de combothérapie; suivi médian : 252 semaines)



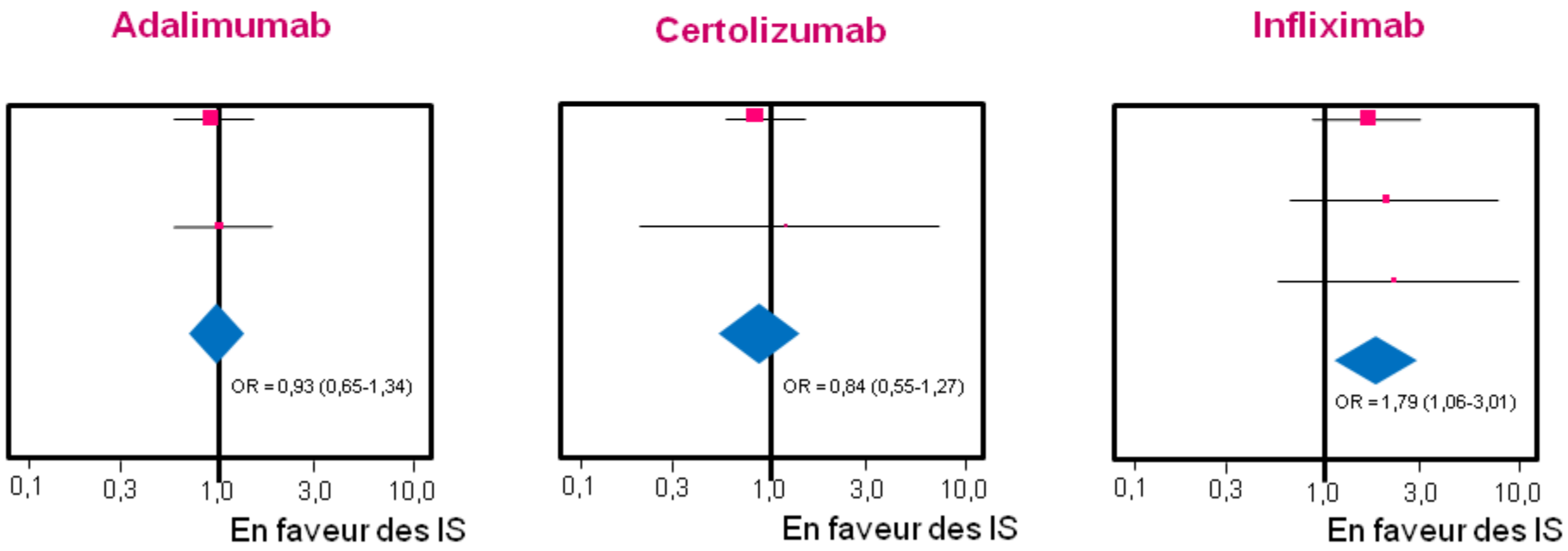
Facteurs prédictifs de fermeture

- combothérapie : HR 2,6
- durée du séton: HR 2,3
- durée de IFX: HR 1,7

Bouguen G et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;1(8):975-81

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : première méta-analyse

- **Méthode :** méta-analyse des essais contrôlés, randomisés évaluant l'impact d'un traitement concomitant par immunosuppresseurs (IS) sur l'efficacité et la tolérance des anti-TNF dans la maladie de Crohn
- **Résultats :** rémission clinique à 6 mois excluant l'essai Sonic

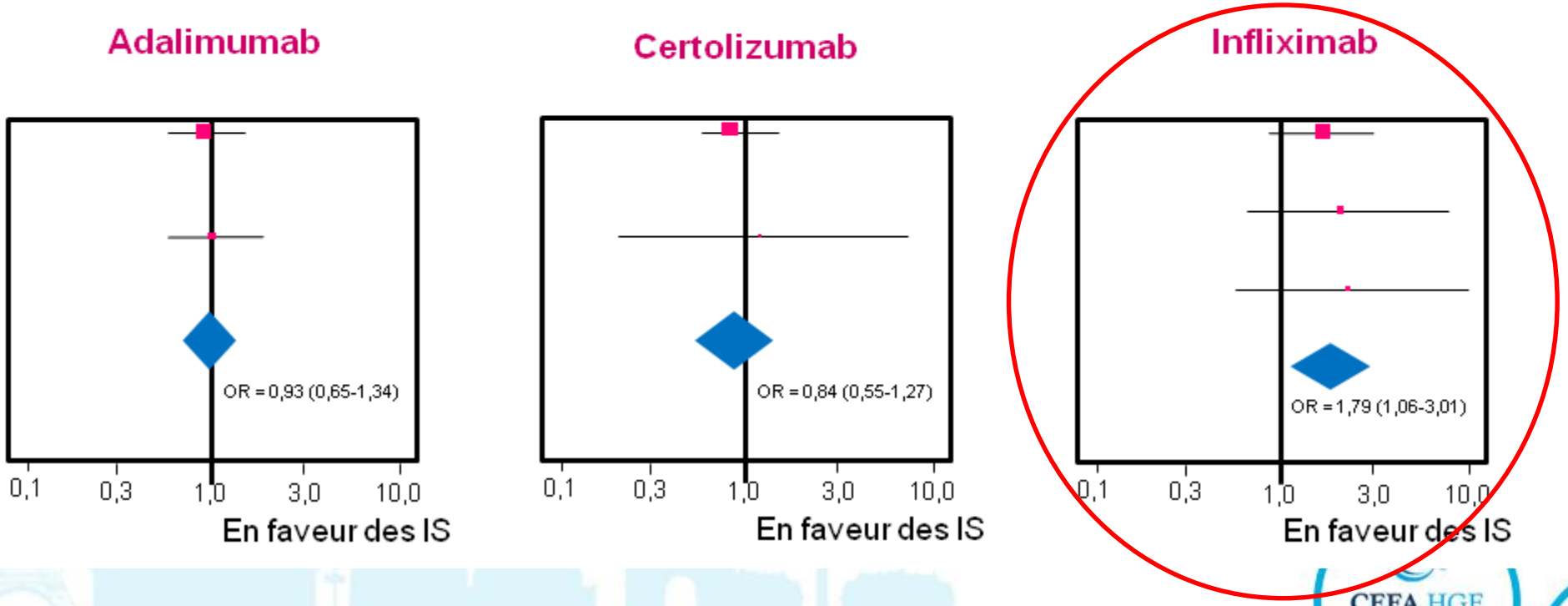


Jones J et al., Gastroenterology, 2013;144:S179

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : première méta-analyse

Un traitement concomitant par immunosuppresseur est associé à une meilleure efficacité avec l'infliximab (OR 1.79),

alors qu'il ne semble avoir aucun impact sur l'efficacité de l'adalimumab (et du certolizumab).



Jones J et al., Gastroenterology, 2013;144:S179

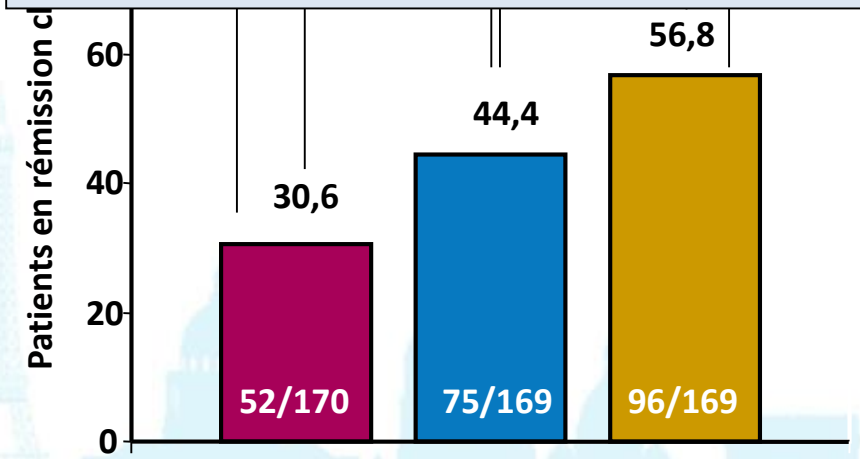
La combothérapie
adalimumab + immunosuppresseur
chez les sujets naïfs d'immunosuppresseur

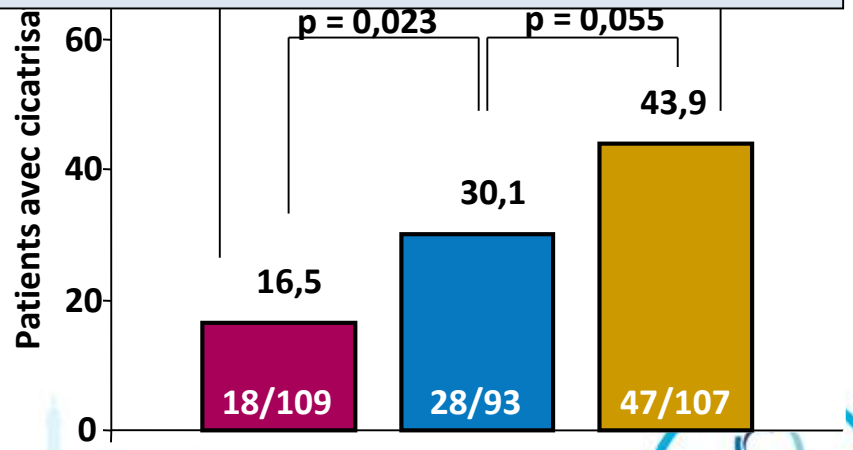
Etude SONIC: combo IFX+AZA *vs* IFX *vs* AZA

SONIC

AZA + placebo | IFX + placebo | IFX+ AZA

Pourquoi ne pas imaginer les mêmes résultats que dans l'étude SONIC avec l'adalimumab chez les malades naïfs d'azathioprine ?





Colombel JF, et al. New Engl J Med 2010 ;362 :1383–95
Am J Gastroenterol. 2008 ;103(Suppl1) :Abstract 1117

Combo ADA + IS chez des sujets naïfs d'IS ?

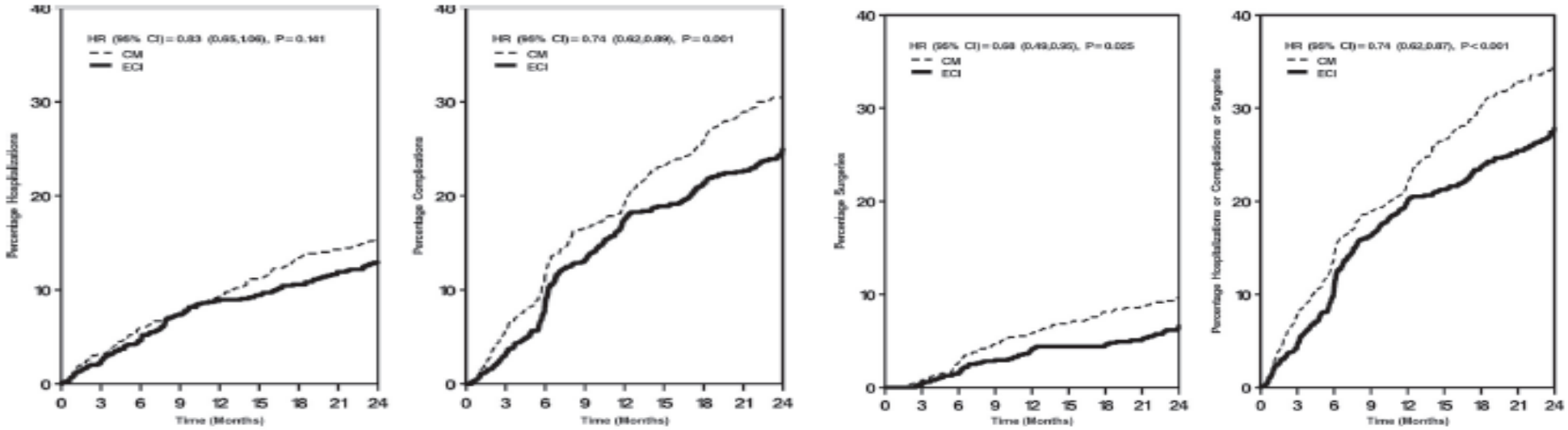
Pas de données.

Aucune étude prospective contrôlée randomisée
n'a jamais comparé, chez des malades naïfs d'immunosuppresseur,
une combothérapie adalimumab + AZA
à l'adalimumab seul.

Etude REACT

Première étude prospective randomisée chez l'adulte atteint de maladie de **Crohn précoce** ayant montré qu'un **top down (avec COMBO adalimumab + azathioprine)**, chez des malades corticodépendants ou corticorésistants, naifs d'IS et d'anti-TNFalpha , était supérieure à un step-up classique en terme de modification de l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire qu'elle pouvait **diminuer le risque de complication et le taux de chirurgie à 2 ans**

P=0.1 | P=0.001 | P=0.005 | P<0.001



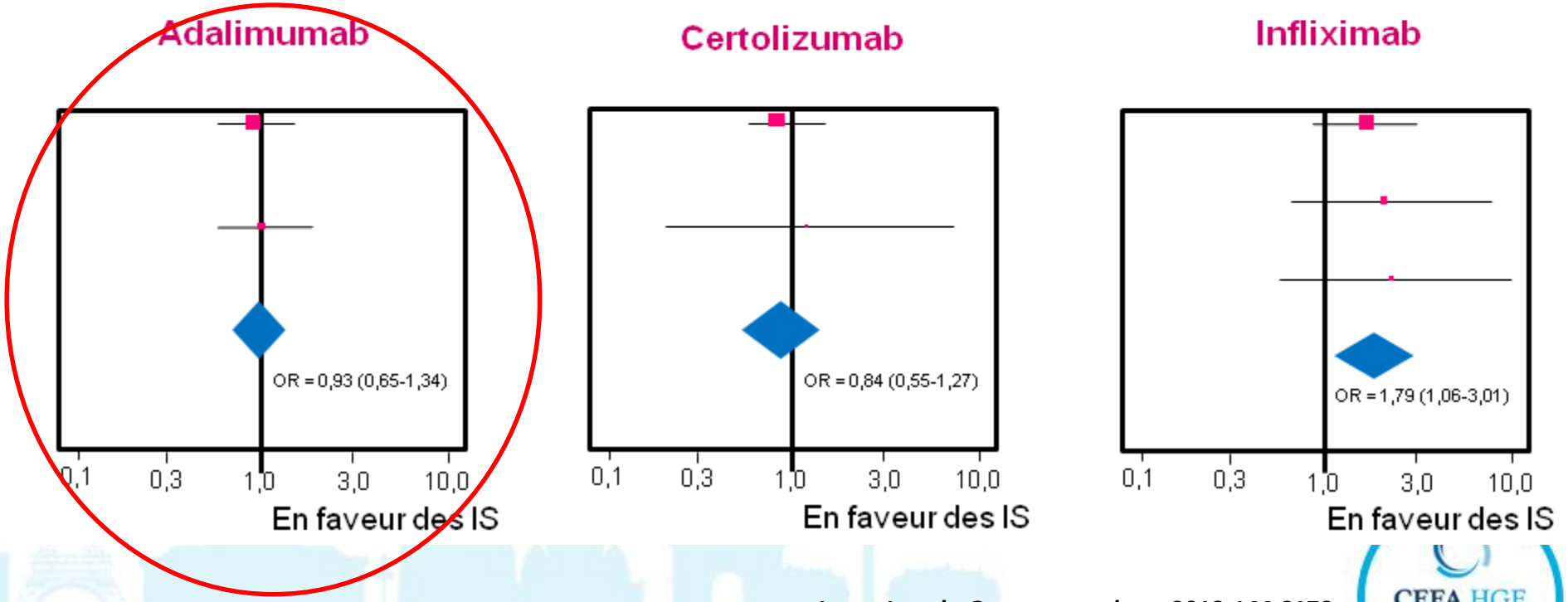
Hospitalisations | Complications | Chirurgie | Complication ou chirurgie

La combothérapie adalimumab plus immunosuppresseur chez les sujets en échec des immunosuppresseurs

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : première méta-analyse

Un traitement concomitant par immunosuppresseur est associé à une meilleure efficacité avec l'infliximab (OR 1.79),

alors qu'il ne semble avoir aucun impact sur l'efficacité de l'adalimumab (et du certolizumab).



Jones J et al., Gastroenterology, 2013;144:S179

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : première méta-analyse

Un traitement concomitant par immunosuppresseur est associé à une meilleure efficacité avec l'infliximab (OR 1.79),

alors qu'il ne semble avoir aucun impact sur l'efficacité de l'adalimumab (et du certolizumab).

Cependant…

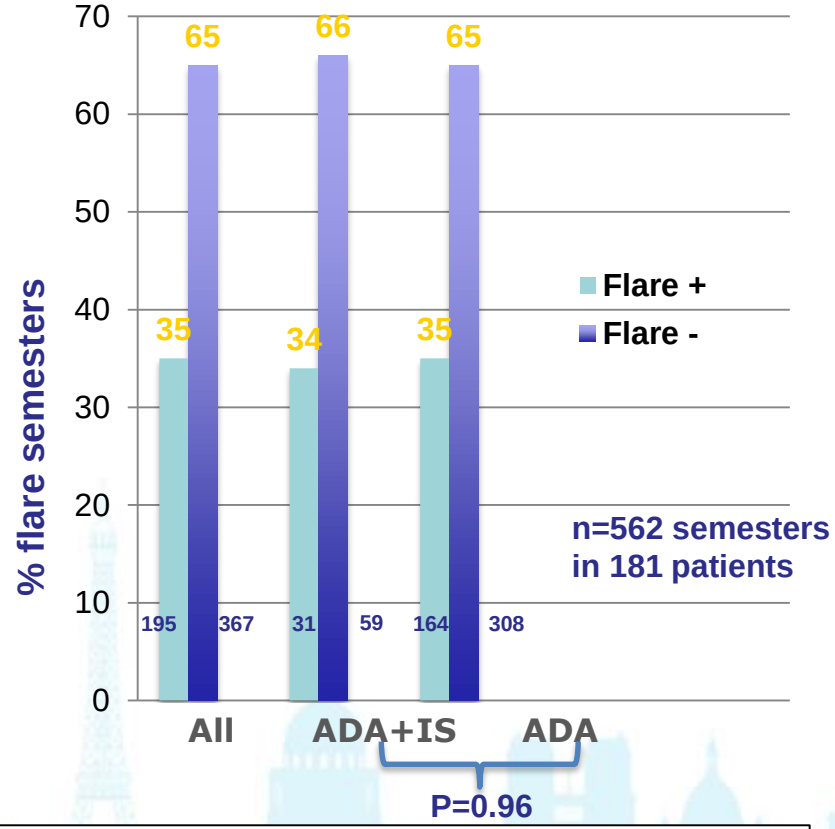
1/ Les résultats analysés sont à court-terme (rémission clinique à 6 mois au cours d'études de 1 an maximum de suivi), ce qui néglige l'effet d'une combothérapie sur le risque d'échappement à l'anti-TNF à moyen et long terme (avec nécessité d'intensification de dose), et sur le risque de chirurgie.

2/ Les sujets co-traités par immunosuppresseurs inclus dans ces essais randomisés avec anti-TNF étaient par définition tous en échec des IS alors que dans l'étude SONIC (exclue de la présente méta-analyse), les sujets étaient tous naïfs d'IS.

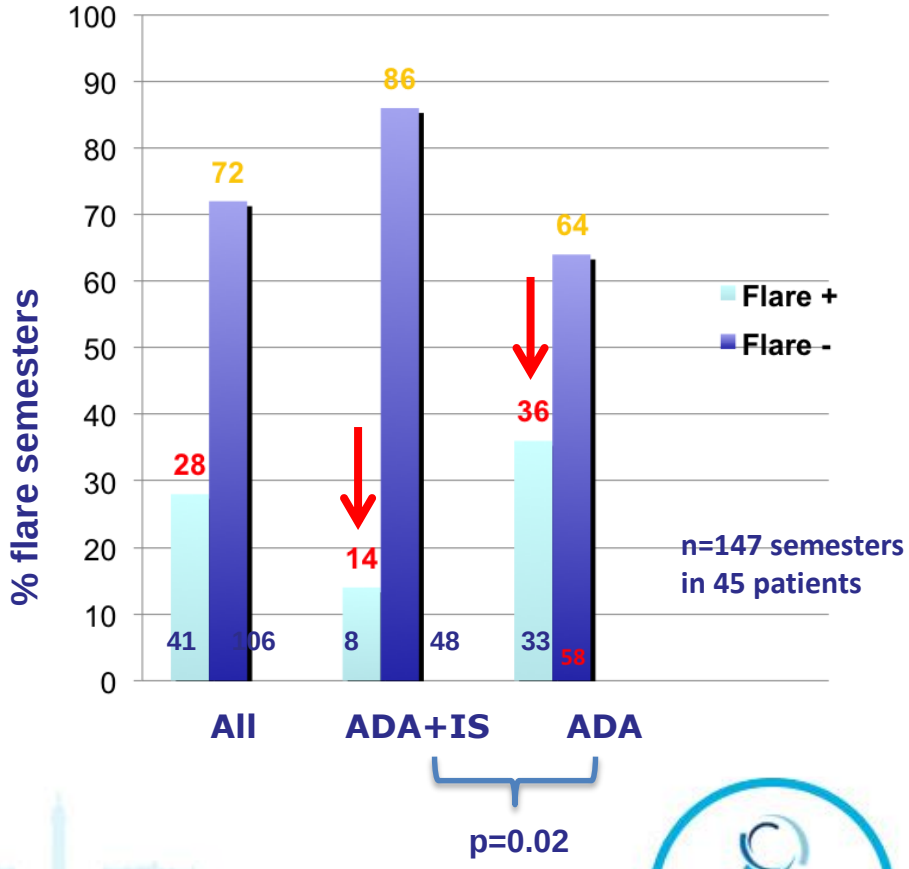
Jones J et al., Gastroenterology, 2013;144:S179

Intérêt de la co-prescription d'un immunosuppresseur au cours du premier semestre de l'introduction de l'adalimumab

Pas de différence sur le risque de rechute sur l'ensemble des malades



Diminution significative du risque de rechute en cas de combo le 1er semestre



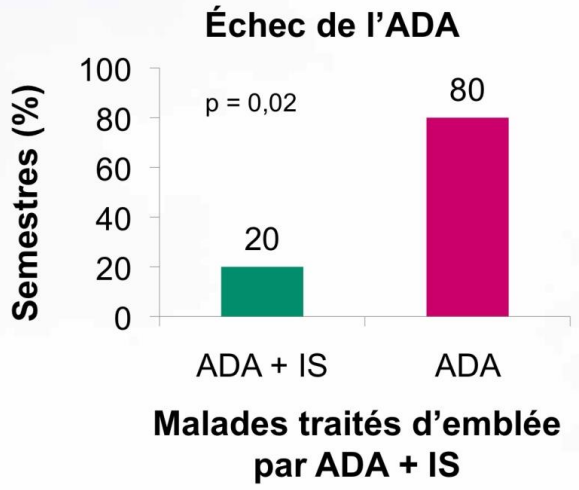
Etude rétrospective bicentrique (Liège, Oxford)
Suivi de 181 maladie de Crohn sous ADA +/- IS : 562 semestres

Reenaers et al. Aliment Pharmacol Ther 2012 ;36:1040-8.

Intérêt de la co-prescription d'un immunosuppresseur au cours du premier semestre de l'introduction de l'adalimumab

Diminution très nette du risque d'échec de l'ADA au cours du suivi en cas de combo le 1er semestre

Définition de l'échec de l'ADA:
- modification de dose
- changement de traitement de la maladie de Crohn
- survenue d'une complication ano-périnéale
- chirurgie



Facteurs associés à l'échec de l'ADA (analyse multivariée)

	OR	P
IS associé		NS
Sexe féminin	1,68	0,01
ATCD de chirurgie	1,89	0,001
LAP actives	1,57	0,02

ECCO 2012 – D'après Reenaers C. et al. JCC 2012;6(Suppl.1):S8, actualisé

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : 2nde méta-analyse

- **Méthodes**
  - Méta-analyse intégrant 20 études (absence d'hétérogénéité statistique)
- **Résultats**

Traitement d'induction

Études ou sous-groupe	Adalimumab (ADA) Événements	Adalimumab (ADA) Total	Combination Événements	Combination Total	Poids (%)	Odds ratio IC95
Rémission						
Hanauer 2006	43	159	15	66	8,9	1,26 (0,64-2,47)
Ishida 2013	8	16	8	11	2,1	0,38 (0,07-1,95)
Kiss 2012	7	62	28	139	6,0	0,50 (0,21-1,23)
Loftberg 2012	167	428	238	517	20,3	0,75 (0,58-0,97)
Panacione 2010	44	163	48	141	12,9	0,72 (0,44-1,17)
Rutgeerts 2013	15	75	10	48	5,9	0,95 (0,39-2,33)
Sandborn 2007	16	73	18	86	7,5	1,06 (0,50-2,27)
Sous-total (IC_{95})		**976**		**1 008**	**63,6**	**0,78 (0,64-0,95)**
Hétérogénéité : p = 0,59 ; I^2 = 0 %						
Réponse						
Bossa 2012	24	44	26	31	4,1	0,23 (0,07-0,71)
Fortea-Ormaechea 2011	71	78	54	60	4,0	1,13 (0,36-3,55)
Karmiris 2009	71	99	35	59	8,8	1,74 (0,88-3,43)
Kiss 2012	30	62	85	139	10,2	0,60 (0,33-1,09)
Reenaers 2012	117	143	63	74	7,4	0,79 (0,36-1,69)
Sprakes 2011	15	23	19	21	2,0	0,20 (0,04-1,07)
Sous-total (IC_{95})		**449**		**384**	**36,4**	**0,68 (0,37-1,25)**
Hétérogénéité : p = 0,02 ; I^2 = 63 %						
Total (IC_{95})		**1 425**		**1 392**	**100,0**	**0,78 (0,61-1,00)**
Hétérogénéité : I^2 = 34 %						

Les MICI à l'ECCO 2014 - D'après Kopylov U et al., abstr. DOP074, actualisé

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : 2nde méta-analyse

- **Méthodes**
  - Méta-analyse intégrant 20 études (absence d'hétérogénéité statistique)
- **Résultats**

Traitement d'induction

Études ou sous-groupe	Adalimumab (ADA) Événements	Adalimumab (ADA) Total	Combination Événements	Combination Total	Poids (%)	Odds ratio IC95
Rémission						
Hanauer 2006	43	159	15	66	8,9	1,26 (0,64-2,47)
Ishida 2013	8	16	8	11	2,1	0,38 (0,07-1,95)
Kiss 2012	7	62	28	139	6,0	0,50 (0,21-1,23)
Loftberg 2012	167	428	238	517	20,3	0,75 (0,58-0,97)

Odds ratio IC95

Au cours du traitement d'**induction**, l'association ADA + IS était supérieure à la monothérapie ADA, pour l'obtention de la **rémission**
(OR = 0,78 [0,64-0,95], p = 0,01)

et il n'y avait pas de différence pour la réponse clinique
(OR = 0,68 [0,37-1,25], p = 0,22)

Ces données suggèrent qu'il y aurait un léger bénéfice à associer un IS à l'ADA en traitement d'induction afin d'accroître le taux de rémission

Hétérogénéité : I^2 = 34 %

0,01 0,1 1 10 100
ADA + IS ADA seul

Les MICI à l'ECCO 2014 - D'après Kopylov U et al., abstr. DOP074, actualisé

Traitement concomitant par immunosuppresseurs et anti-TNFalpha (malades en échec des immunosuppresseurs) : 2nde méta-analyse

- **Méthodes**
  - Méta-analyse intégrant 20 études (absence d'hétérogénéité statistique)

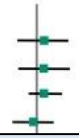
à 1 an

- **Résultats**

Traitement d'entretien

Études ou sous-groupe	Adalimumab (ADA) Événements	Adalimumab (ADA) Total	Combination Événements	Combination Total	Poids (%)	Odds ratio IC_{95}
Rémission						
Colombel 2007	30	72	97	257	12,9	1,18 (0,69-2,01)
Kiss 2012	27	62	54	139	9,9	1,21 (0,66-2,23)
Panacione 2010	129	201	160	266	25,4	1,19 (0,81-1,73)
Panacione 2011	70	163	63	141	17,7	0,93 (0,59-1,47)

Odds ratio IC_{95}



Pour ce qui est du traitement d'**entretien,**

l'association ADA + IS n'était pas supérieure à l'ADA en monothérapie,

que ce soit pour le maintien en rémission (OR = 1,08 [0,87-1,33], p = 0,48)

ou pour le maintien de la réponse (OR = 1,21 [0,74-1,99], p = 0,44)

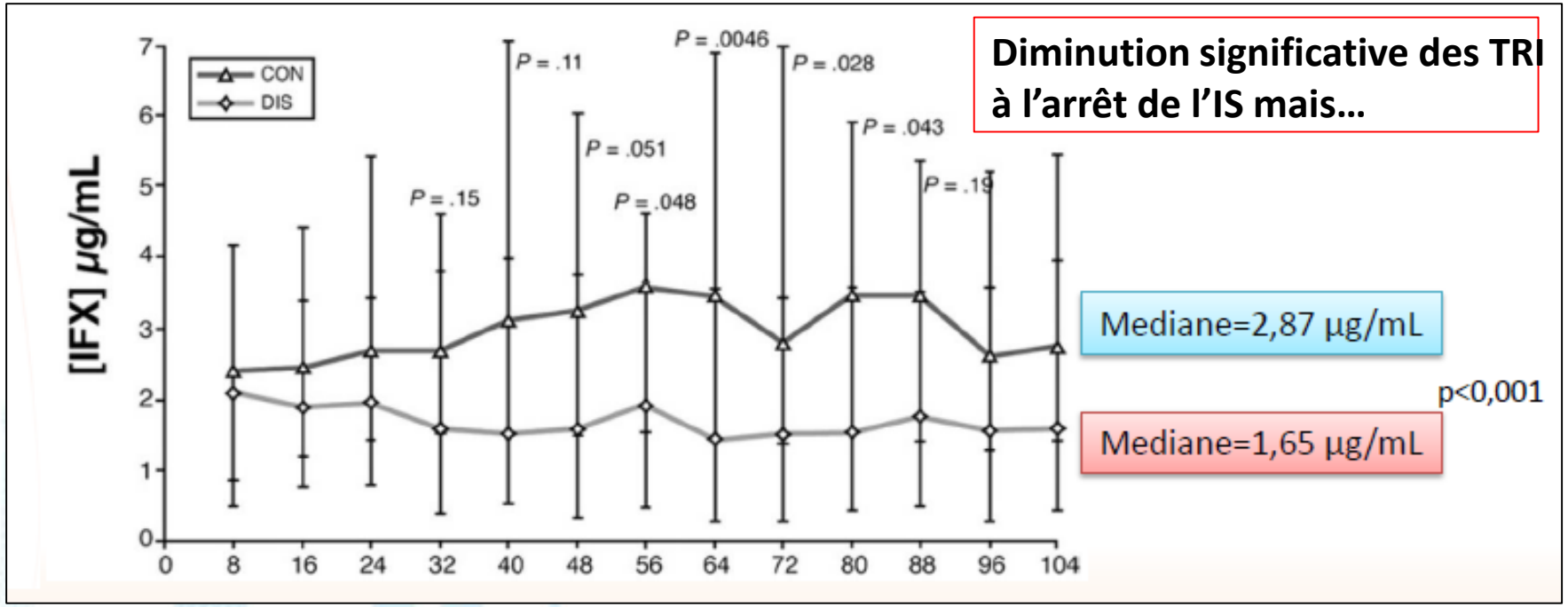
Ces données suggèrent avec 1 an de suivi, qu'il n'y aurait aucun bénéfice à associer au long cours (1 an) un IS à l'ADA chez les sujets en échec des immunosuppresseurs

Les MICI à l'ECCO 2014 - D'après Kopylov U et al., abstr. DOP074, actualisé

Combien de temps faut-il poursuivre la combothérapie infliximab + immunosuppresseur ?

Il n'y a pas d'intérêt à poursuivre au-delà de 6 mois une combothérapie IFX+IS après échec initial de l'IS

Essai prospectif d'arrêt à 6 mois ou de poursuite d'une COMBO
N=80 avec maladie contrôlée sous IFX+IS depuis 6 mois inclus
Durée médiane de la combo:24 mois (6-90)



Pas de différence à la semaine 104 en terme de nécessité d'optimisation thérapeutique (stop à 6mois: 60% vs poursuite: 55%) et du taux de cicatrisation muqueuse (64% vs 61%)

Van Assche G Gastroenterology 2008 ;7:1861-8

Combothérapie infliximab + immunosuppresseur : à quel risque ?

Risque d'infection grave ou d'infection opportuniste en combothérapie vs monothérapie

Etude de cohorte rétrospective, patients nouvellement initiés par anti TNF (IFX ou ada) avec ou sans ATCD d'IM

Table 3. Rates and Risk of Serious or Opportunistic Infection in Patients Receiving Anti-TNF Combination Therapy or Monotherapy

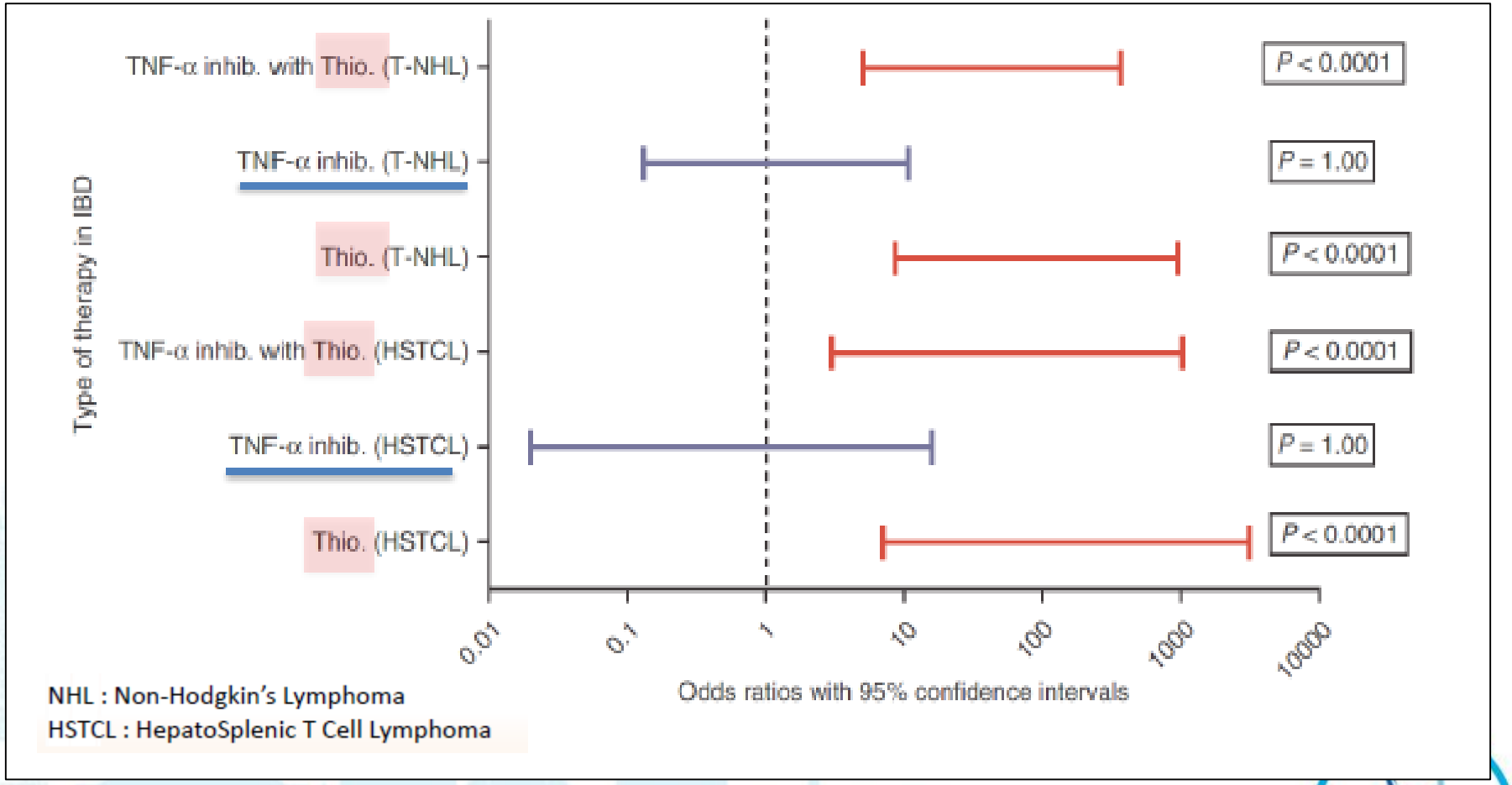
	Infliximab			Adalimumab			Combined Anti-TNF
Outcome	Rate in combination therapy (E/100 PY)	Rate in monotherapy (E/100 PY)	Adjusted HR[a] (95% CI)	Rate in combination therapy (E/100 PY)	Rate in monotherapy (E/100 PY)	Adjusted HR[a] (95% CI)	Adjusted HR[a] (95% CI)
Serious infection							
Without time-varying steroid adjustment	6.8	8.0	0.80 (0.48–1.34)	9.0	7.4	1.22 (0.61–2.45)	0.93 (0.88–1.34)
With time-varying steroid adjustment	6.8	8.0	0.80 (0.48–1.34)	9.0	7.4	1.14 (0.57–2.30)	0.91 (0.60–1.38)
Opportunistic infection							
Without time-varying steroid adjustment	2.7	1.6	**2.65 (1.05–6.66)**	2.6	1.3	2.61 (0.63–10.8)	2.64 (1.21–5.73)
With time-varying steroid adjustment	2.7	1.6	**2.60 (1.03–6.58)**	2.6	1.3	2.19 (0.54–8.89)	2.51 (1.15–5.46)
Herpes zoster	2.2	1.0	**3.38 (1.15–9.94)**	1.8	0.7	2.64 (0.47–15.0)	3.16 (1.25–7.97)

NOTE. Boldface indicates statistical significance.
E, events; PY, person-years.
[a]Adjusted for prior immunomodulator use.

Le taux d'infections opportunistes (hors infection à Candida) est multiplié par 2.5 environ, y-compris après ajustement selon la prise de corticostéroïdes

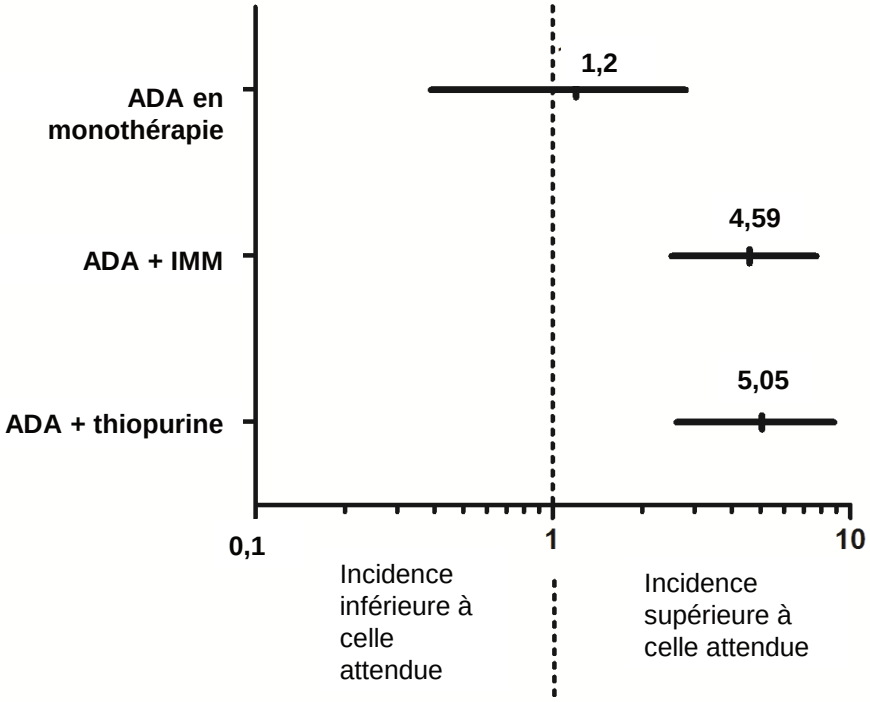
Osterman et al., Clin Gastro Hepatol 2015;13:1293-1301

Combothérapie & risque de lymphome: un risque dépendant des thiopurines



Deepak, Am J Gastroenterol 2013;108:99-105

Risque de cancer cutanés (hors mélanomes) sous ADA en monothérapie ou combothérapie avce un IMM, comparativement à la population générale



	N	Événements observés	Événements attendus	Taux d'incidence normalisé (IC 95 %)
ADA en monothérapie	900	5	4,16	1,2 (0,39-2,80)
ADA + IMM	694	14	3,05	4,59 (2,51-7,70)
ADA + thiopurine	563	12	2,38	5,05 (2,61-8,82)

Les patients sous ada en monothérapie n'avaient pas plus de risque de CCNM comparativement à la population générale.

En revanche, les patients traités par ada en COMBO avait un risque significatif 5 fois plus élevé de CCNM comparativement à la population générale (équivalent au sur-risque observé avec l'AZA)

Osterman et al., *Gastroenterology* 2014;146(4):941-949.

COMBO: Take home messages

1/ Eviter les COMBO avec le l'AZA chez les jeunes garçons et les sujets>65 ans

2/ Pas de COMBO en l'absence de CRP élevée et/ou d'ulcérations endoscopiques

3/ Chez le sujet naïf d'IS, lorsque l'anti-TNF utilisé est l'IFX, seul l'AZA (et non le METHO) a montré sa supériorité clinique en COMBO à court terme (1 an)

4/ Un top-down IFX+IS se discute chez le sujet naïf d'IS en cas de lésions anopérinéales sévères (fistule complexe, rectite) ou d'atteinte sévère et/ou étendue de l'intestin

5/ Il n'y a pas de donnée au-delà de 1 an sur la supériorité de la COMBO « IFX+AZA » chez le sujet naïf d'IS. Sa poursuite après 1 an doit être soigneusement justifiée

5/ En cas d'échec d'un IS (AZA ou METHO) et de relai par l'IFX, une COMBO de 6 mois avant d'arrêter l'IS (sans intérêt au-delà) améliorera tolérance et efficacité de l'IFX

6/ Lorsque l'anti-TNF utilisé est l'ADA, chez le sujet en échec des IS, la COMBO n'a pas clairement prouvé sa supériorité, sauf peut-être au cours du 1er semestre de traitement

7/ Chez le sujet naïf d'IS, pas de donnée concernant l'intérêt d'une COMBO avec l'ADA