

Journée d'Automne

19 octobre 2017

Cas clinique # 5

Thérapies et MICI

Dre Sarah Henchoz et PD Dr Michel Maillard
Service de Gastroentérologie et d'hépatologie
CHUV, Lausanne

Madame G, patiente de 46 ans

- BSH, HTA traitée
- tabagisme actif 15 UPA
- anamnèse familiale (-)

Mars 2016

- AA: douleurs abdominales, diarrhées 4-6/j, sans sang, BEG, perte pondérale
- Status: sensibilité à la palpation profonde en FID.
- Laboratoire: Lc 8 G/L, Hb 117 g/l, MCV 80 fl, CRP 29mg, Ferritine 95 ug/L, VS 40 mm/h
- Calprotectine fécale 730 ug/g.

Colonoscopie, Entéro-IRM, OGD

Diagnostic

- **Maladie de Crohn avec colite segmentaire gauche érosive, d'intensité légère à modérée épargnant le rectum**
 - sans atteinte extra-digestive.

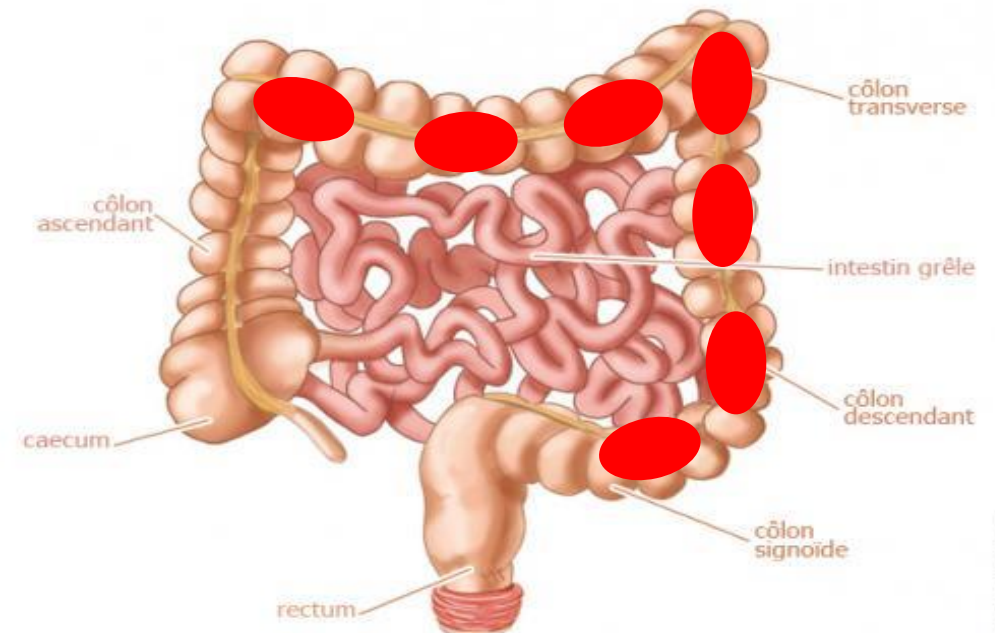
Histoire de la maladie

- **Mésalazine** per os et topique associée à de la **Prednisone** per os
- **Cortico-dépendance** lors du sevrage de la Prednisone sous mésalazine
- Introduction d'un traitement immuno-modulateur par **Azathioprine** (Imurek) en Août 2016 compliquée d'une nouvelle poussée inflammatoire et d'une pancréatite biologique sans complication intra-abdominale.
- Arrêt de l'Azathioprine et introduction de l'**Infliximab** (Remicade) 09.2016.

Evolution

2017

- Perte de réponse à l'**Infliximab** en mars 2017: \emptyset infection, taux résiduel adéquat
-> perte de réponse secondaire justifiant le switch par **Vedolizumab** (Entyvio) le 7.04.2017.
- **Urgences : 1^{ère} hospitalisation avril 2017 Colite gauche et transverse aigüe sévère**
 - BEG, douleurs abdominales, diarrhées 3-6/j avec hématochézie en faible quantité
 - Laboratoire: syndrome inflammatoire CRP > 300 mg/l, Lc 14 G/L
 - CT-scan abdominal: pas d'abcès
 - Prednisone IV inefficace après 3 jours.



Quel choix thérapeutique ?

- A. Chirurgie avec colectomie ?
- B. Stéroïde IV avec switch par Méthotrexat IV ?
- C. Intensification du Vedolizumab (Entyvio) ?
- D. Introduction d'un 3^{ème} immunosuppresseur type inhibiteur de la calcineurine



Quel choix thérapeutique ?

- A. Chirurgie avec colectomie ?
- B. Stéroïde IV avec switch par Méthotrexat IV ?
- C. Intensification du Vedolizumab (Entyvio) ?
- D. Introduction d'un 3^{ème} immunosuppresseur type inhibiteur de la calcineurine**



Evolution

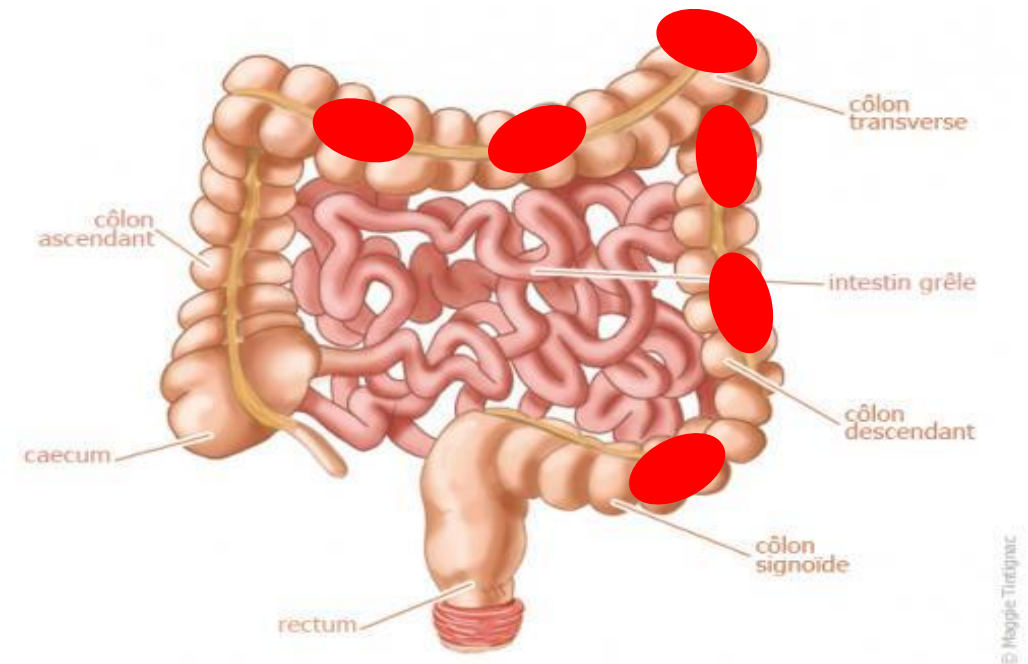
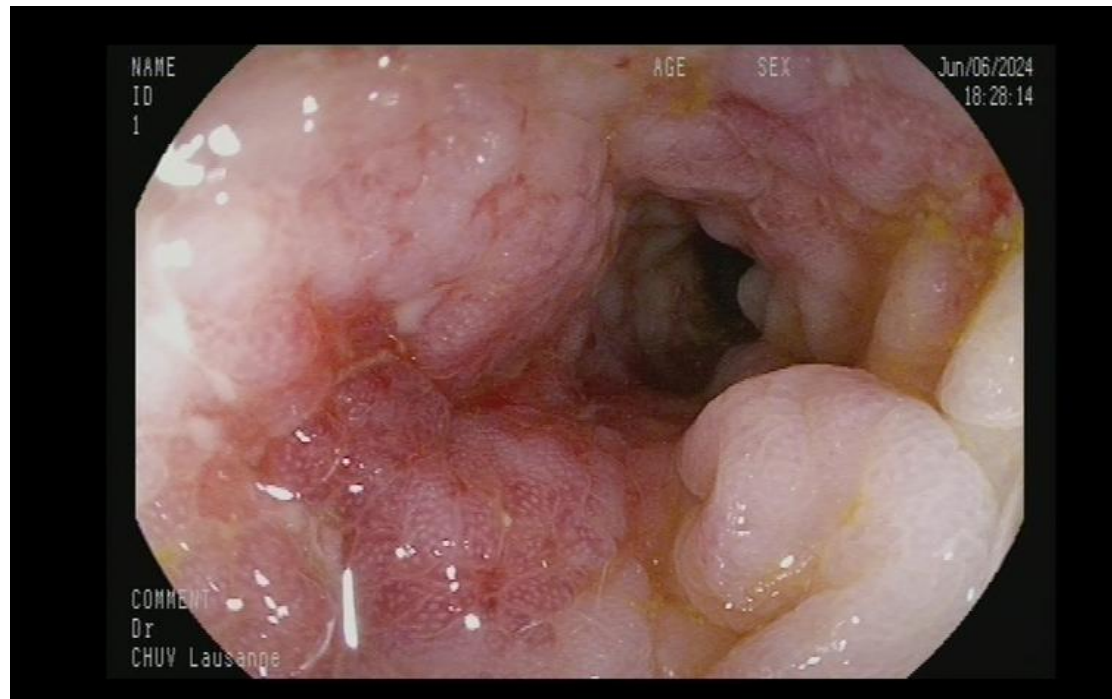
2017

- Perte de réponse à l'**Infliximab** en mars 2017: Ø infection, taux résiduel adéquat
-> perte de réponse secondaire justifiant le switch par **Vedolizumab** (Entyvio) le 7.04.2017.
 - **Urgences : 1^{ère} hospitalisation avril 2017 Colite gauche et transverse aiguë sévère**
 - BEG, douleurs abdominales, diarrhées 3-6/j avec hématochézie en faible quantité
 - Laboratoire: syndrome inflammatoire CRP > 300 mg/l, Lc 14 G/L
 - CT-scan abdominal: pas d'abcès
 - Prednisone IV inefficace après 3 jours.
- ➔ **Intensification de l'immuno suppression par Tacrolimus, poursuite de la prednisone per os et du Vedolizumab.**

Madame G, 46 ans

2017

- **Urgences 2^{ème} hospitalisation en juin 2017 : Colite gauche et transverse aigüe sévère**
 - Recrudescence de la symptomatologie, syndrome inflammatoire /
 - Taux de Tacrolimus optimal
 - CT-scan abdominal: épaissement multifocaux circonférentiels intéressant le côlon transverse, descendant et sigmoïde, majoré par rapport comparatif, sans complication.



Quel choix thérapeutique ?

- A. Chirurgie avec colostomie de décharge ?
- B. Stéroïde IV avec switch par Méthotrexat IV ?
- C. Colectomie gauche élargie au colon transverse avec anastomose colo-colique ?
- D. Intensification du Vedolizumab (Entyvio)



Quel choix thérapeutique ?

- A. Chirurgie avec colostomie de décharge ?
- B. Stéroïde IV avec switch par Méthotrexat IV ?
- C. Colectomie gauche élargie au colon transverse avec anastomose colo-colique ?**
- D. Intensification du Vedolizumab (Entyvio) ?



Traitement chirurgicale

Juin 2017

→ **Indication à une prise en charge chirurgicale**

- **Colectomie gauche élargie au côlon transverse avec anastomose colo-colique.**



Post - Opératoire

- **Traitement prophylactique de la récurrence post-opératoire**
 - Combithérapie par **Adalimumab** et **Azathioprine** afin de limiter l'immunogénicité sous contrôle biologique strict.



Evolution clinique favorable, RAD, suivi post opératoire rapproché

Questions soulevées par le cas

- Peut-on prédire l'histoire naturelle de la maladie?
- Quel choix thérapeutique quand?
- Quels sont les marqueurs à utiliser?



Prise en charge des maladies inflammatoires intestinales: Qui, quoi et comment?

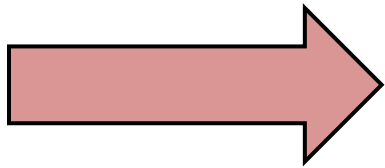
Michel H Maillard, MD-PhD

Privat Docent & MER Clin

Gastroentérologie, CHUV, Lausanne

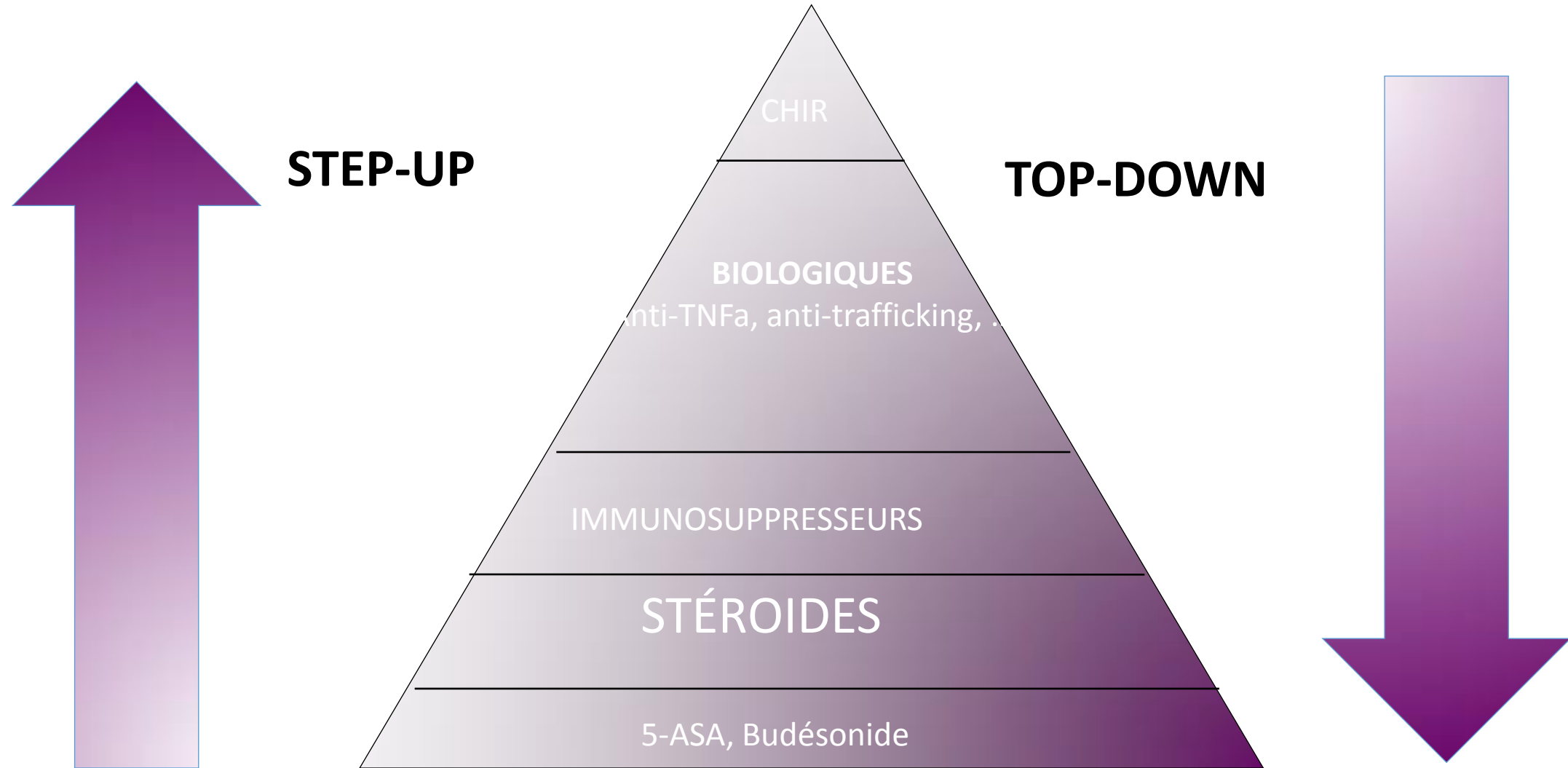
Approche thérapeutique

- Faut-il être agressif dès le moment du diagnostic?
- Quels sont les facteurs de risque pour une mauvaise évolution?
- Quand décréter qu'un médicament ne marche pas?

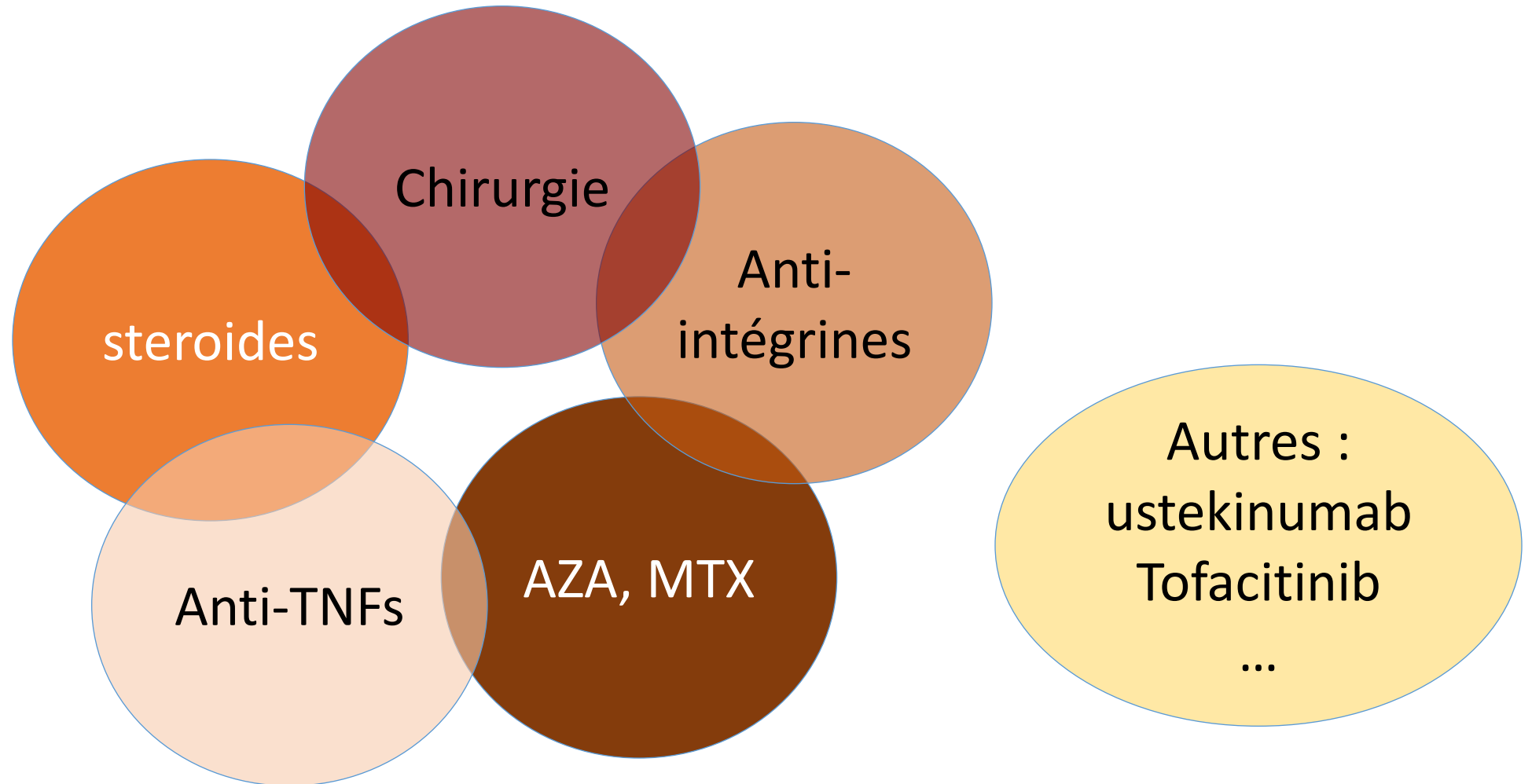


Stratification des patients selon leur risque
Trouver la bonne cible thérapeutique

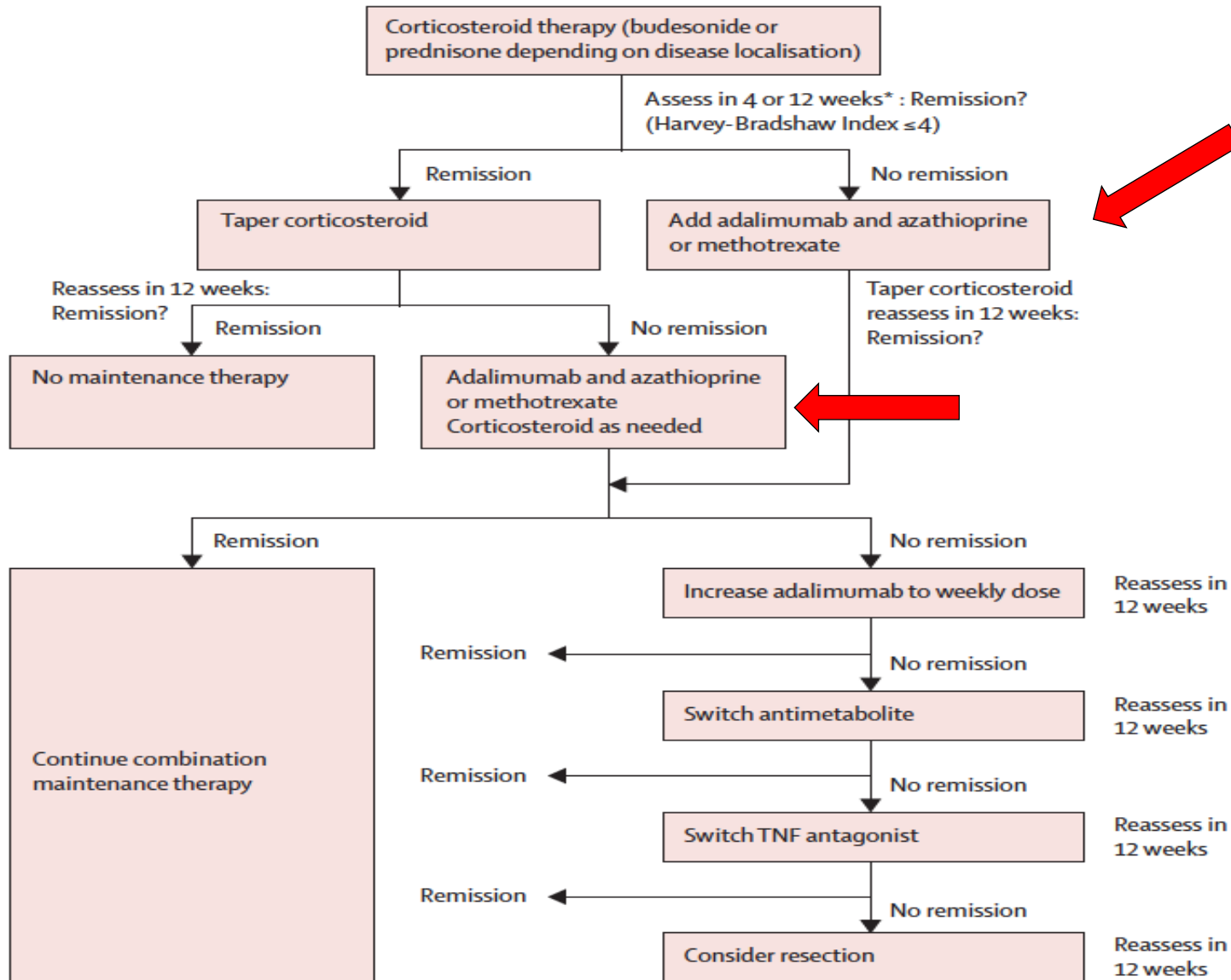
Paradigme de traitement « classiques »



Approche actuelle



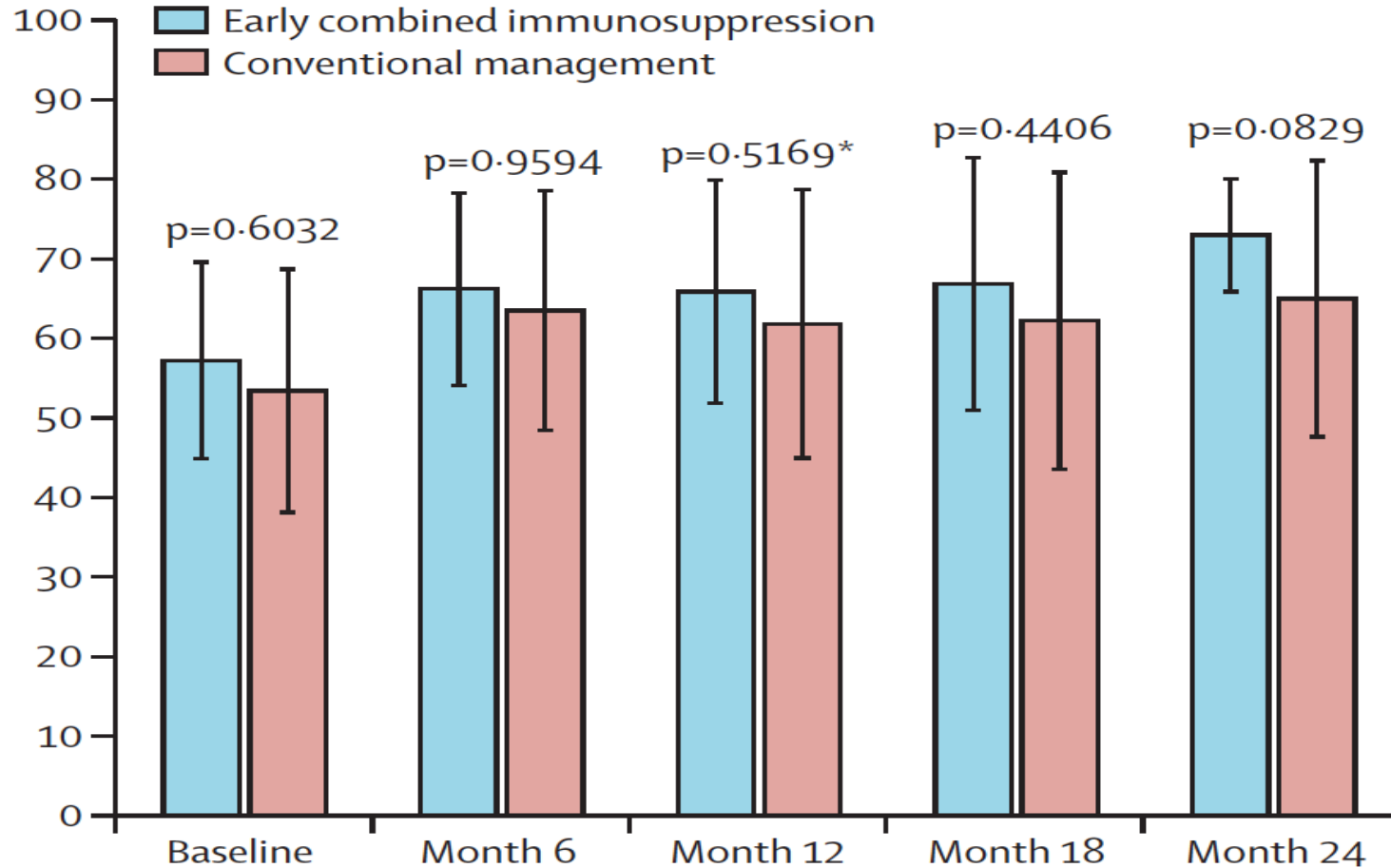
Taper vite et fort? L'étude REACT



Traitement médicamenteux agressif

Chirurgie en dernier recours

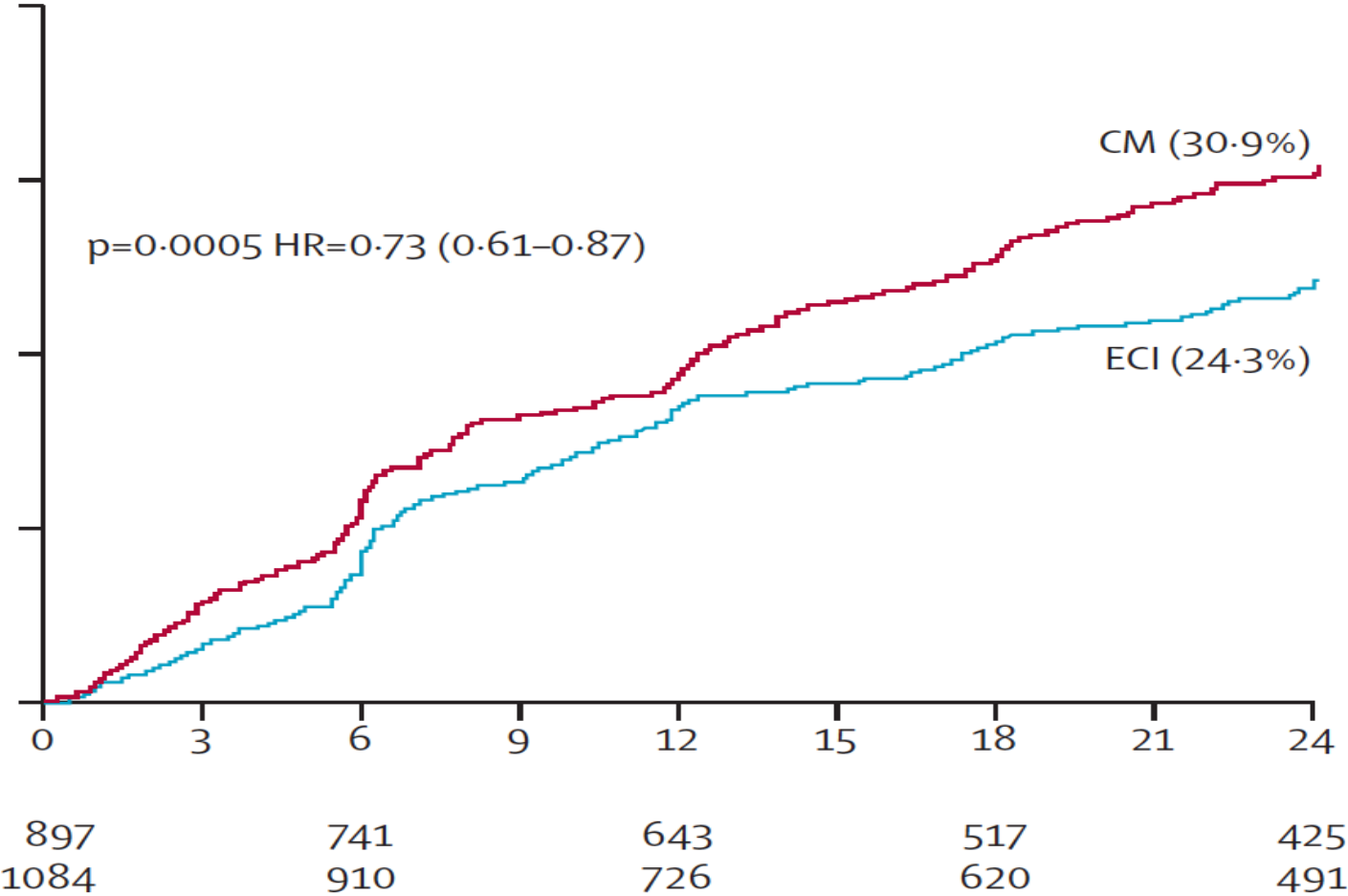
Aucune différence de rémission à 24 mois



- Groupe ECI: Exposition plus précoce aux IS, aux anti-TNF
- Pas de différence d'exposition aux stéroïdes entre les 2 groupes

MAIS....

Traitement combiné: Diminution du risque d'hospitalisation, chirurgie et complication sévère



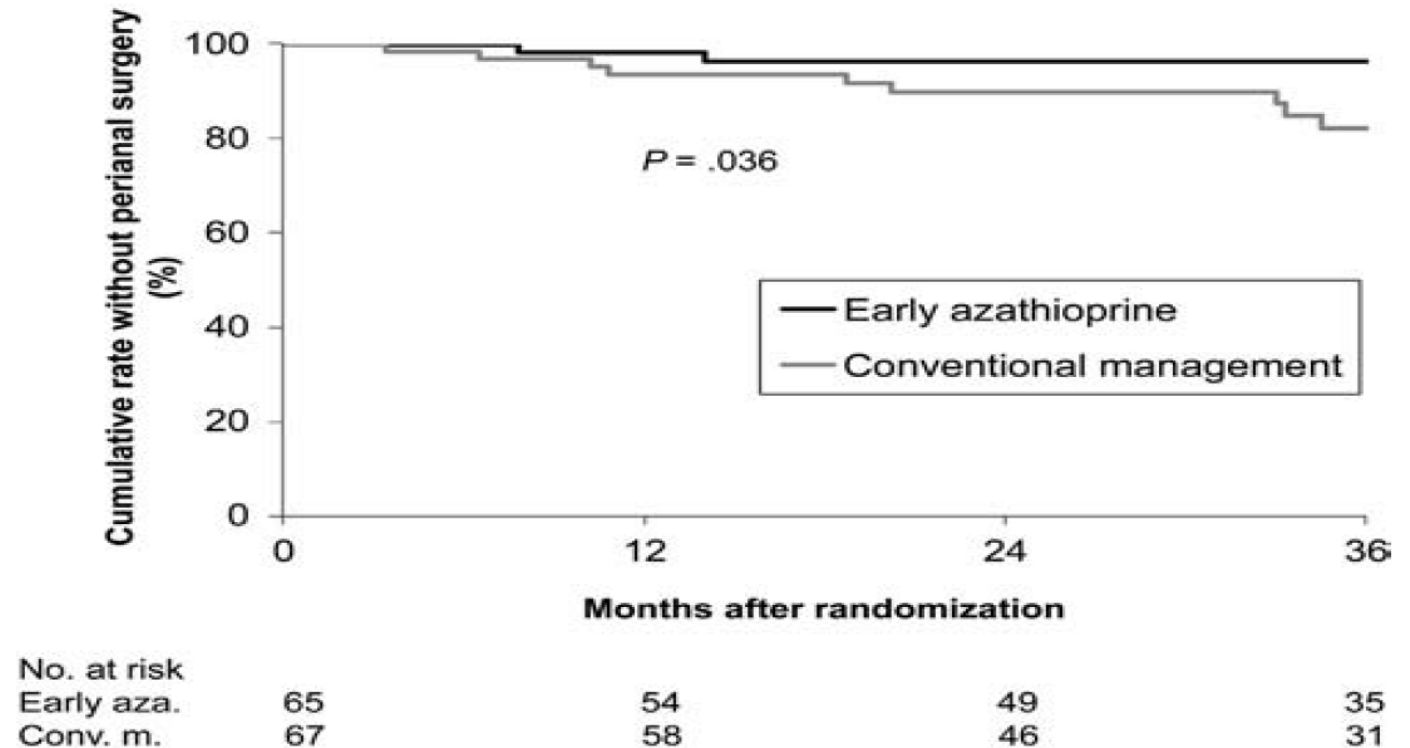
Khanna, R. *et al. Lancet* **386**, 1825-1834 (2015).

Comment identifier le patient à haut risque?

- **Clinique**: Utilisation de stéroïdes, âge < 40 years, maladie périanale, tabagisme, bas niveau socio-culturel
- **Biologique**: Pas de marqueur fiable
- **Génétique**: pas de signal clair
- **Endoscopique**: Guérison muqueuse est associée avec un meilleur devenir

Utilisation précoce de l'azathioprine en cas de haut risque

- Patients à haut risque clinique
- Diagnostic depuis < 6 mois
- Randomisation entre azathioprine et conventionnel
- Suivi sur 3 ans
- Pas de différence de rémission, chirurgie de résection, exposition aux anti-TNF



Diminution du risque de chirurgie périanale

Guérison muqueuse: Est-ce vraiment mieux?

- Prolonge la durée de la rémission (y compris la fermeture de fistules)
- Diminue la consommation de stéroïdes et l'utilisation d'immunosuppresseurs
- Diminue le taux d'hospitalisations
- Diminue le risque de colectomie et chirurgie
- Diminue le risque oncologique

Taux résiduels: jusqu'où aller?

Serum ADA Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) in Patients with Crohn's Disease by Remission Status

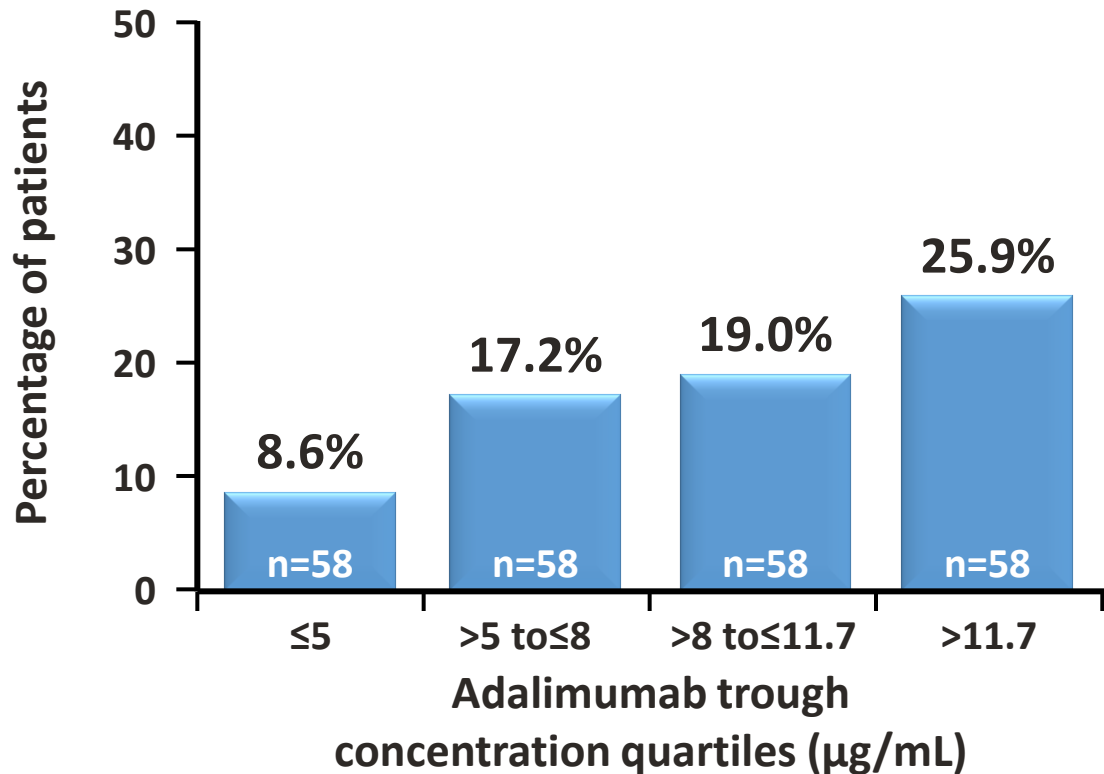
	CLASSIC I		CLASSIC II					
	Week 4		Week 4		Week 24		Week 56	
Remission	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Patients, No.	49	148	95	158	105	93	105	63
Median (IQR)	8.10 (8.37)	5.05* (6.36)	5.42 (4.80)	4.98* (4.78)	8.83 (9.11)	5.81* (6.60)	9.37 (8.75)	7.84 (9.82)
Range	0.26– 23.0	0.00– 23.2	0.00– 29.1	0.00– 16.0	0.00– 35.8	0.00– 27.1	0.00– 35.8	0.00– 28.2

Remission, CDAI <150

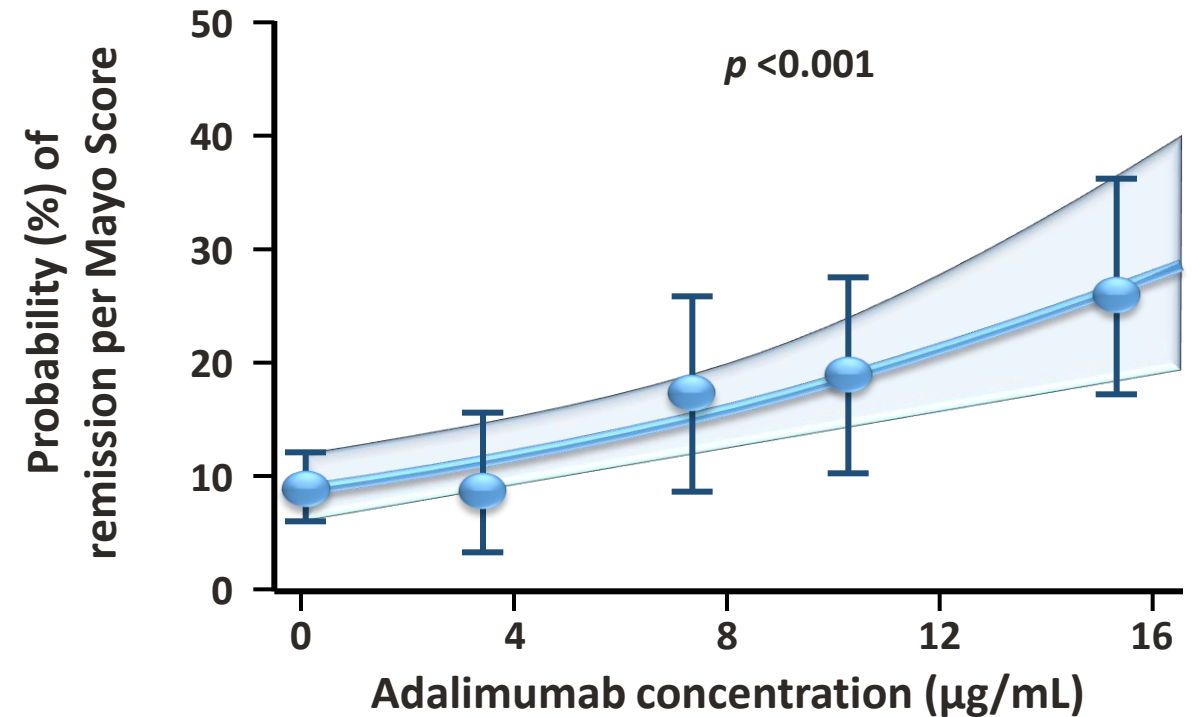
*The difference in median concentration was statistically significant at week 4 of CLASSIC I and weeks 4 and 24 of CLASSIC II ($P<0.05$).

Ulcerative Colitis: Higher TL of ADA associated with increased chance of remission at week 8

Exposure-efficacy relationship for clinical remission at week 8



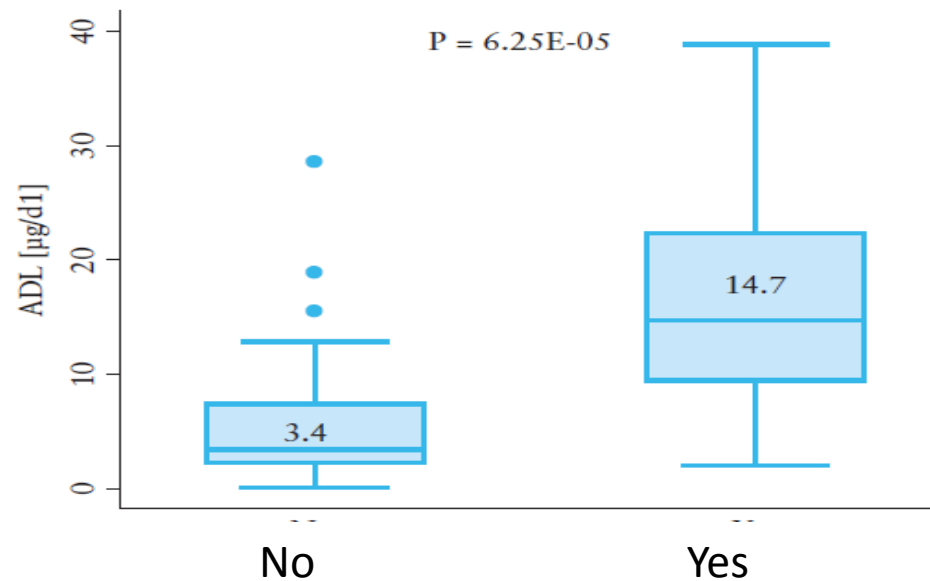
Logistic regression exposure-efficacy linear model fit for clinical remission at week 8



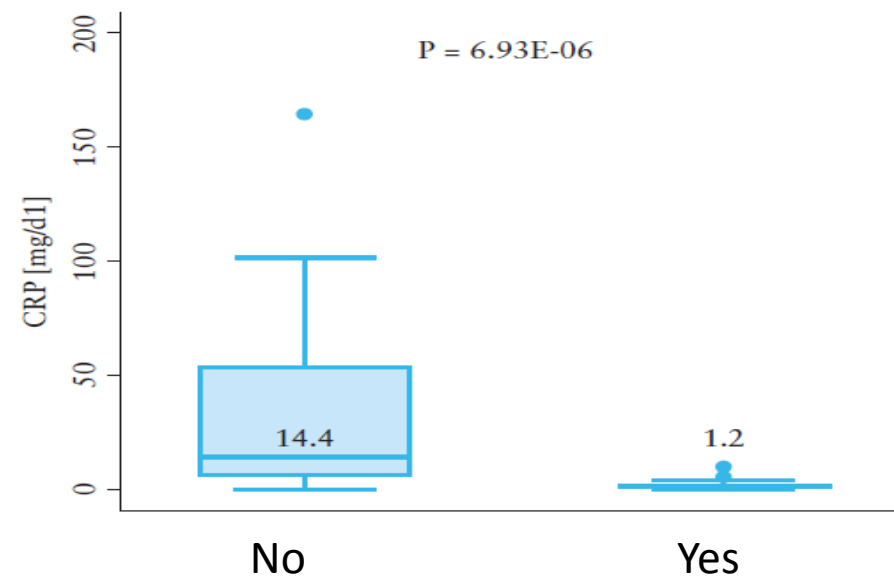
Higher adalimumab drug levels (ADL) are associated with mucosal healing in CD

60 CD patients. 2005-2013

Mucosal healing vs. ADL

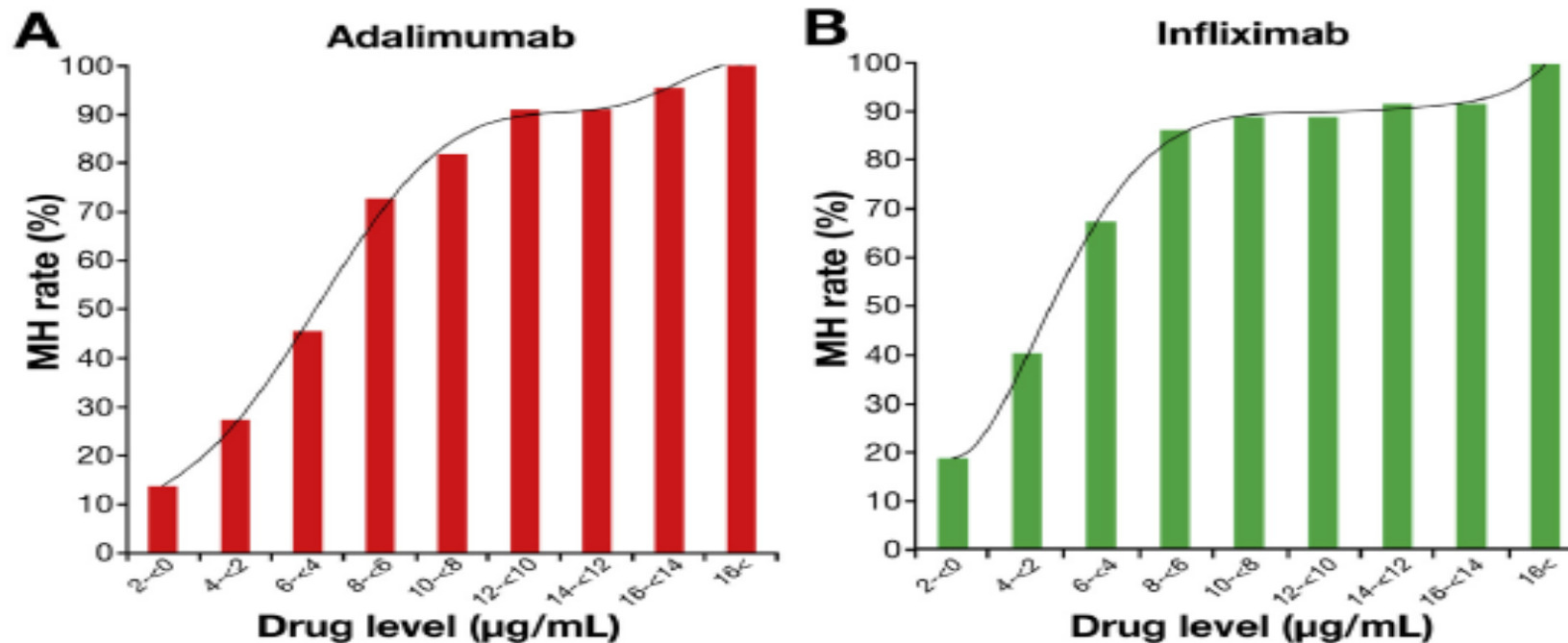


Mucosal healing vs. CRP



Serum trough levels of ADA and IFX are associated with mucosal healing (MH)

Retrospective single center (Sheba, Israel) observational cohort study of 145 IBD patients (111 Crohn's disease, 34 ulcerative colitis) treated with adalimumab (n=67) or infliximab (n=78) between 2009 and 2014.

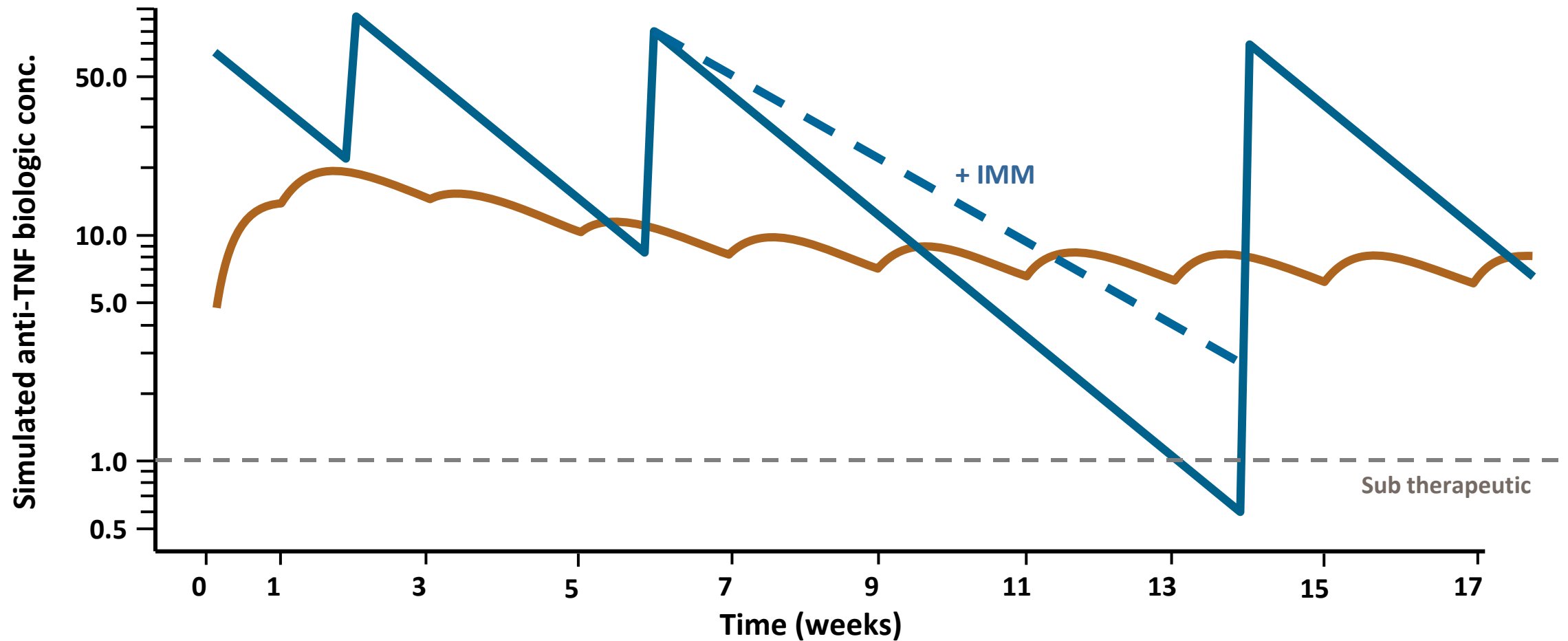


Incremental gain in MH rates in relation to drug serum level

Combotherapy: Is efficacy similar to IFX?

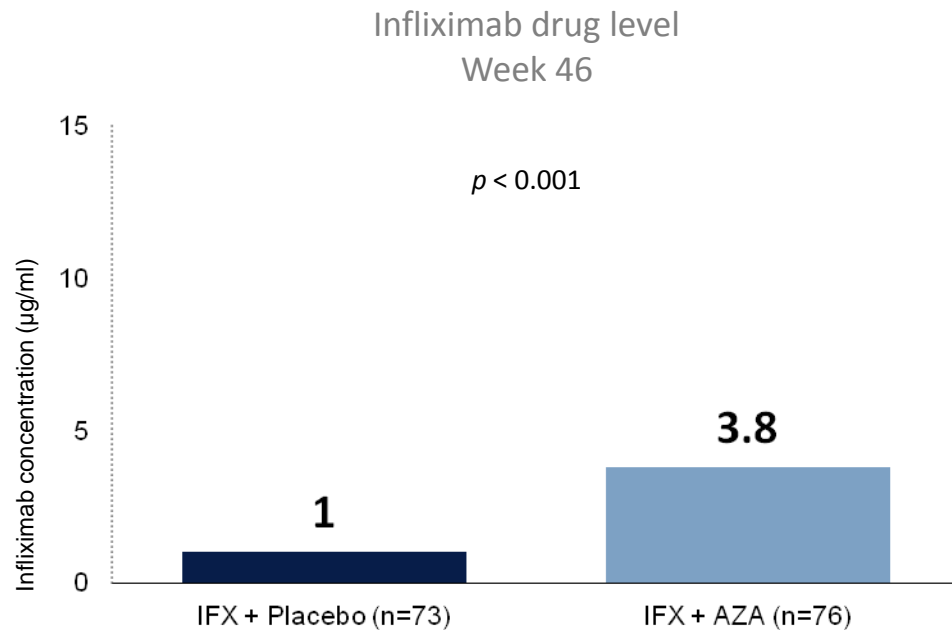
Effect of combotherapy on PK?

- Influximab 5 mg/kg at week 0, 2, 6 and every 8 weeks
- Adalimumab 160 mg (week 0), 80 mg (week 1) and 40 mg every 2 weeks

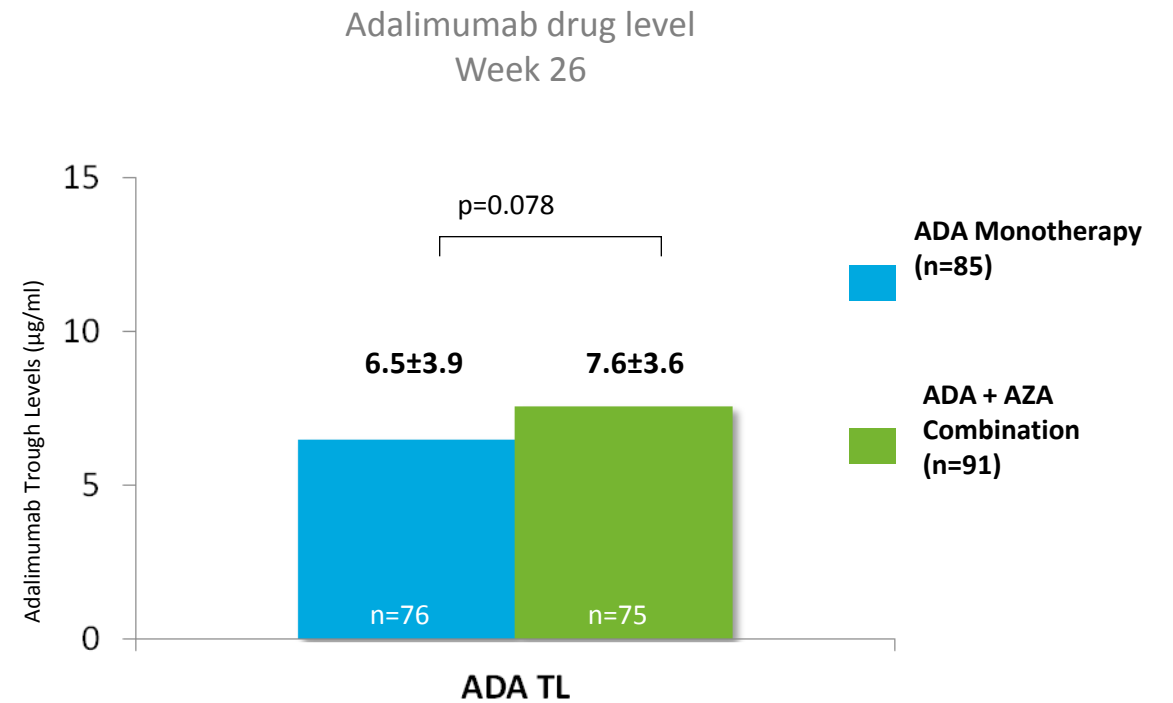


Effect of IMM on Infliximab (SONIC) and Adalimumab (DIAMOND) PK in CD

Effect of immunosuppressant on infliximab PK in CD (SONIC)



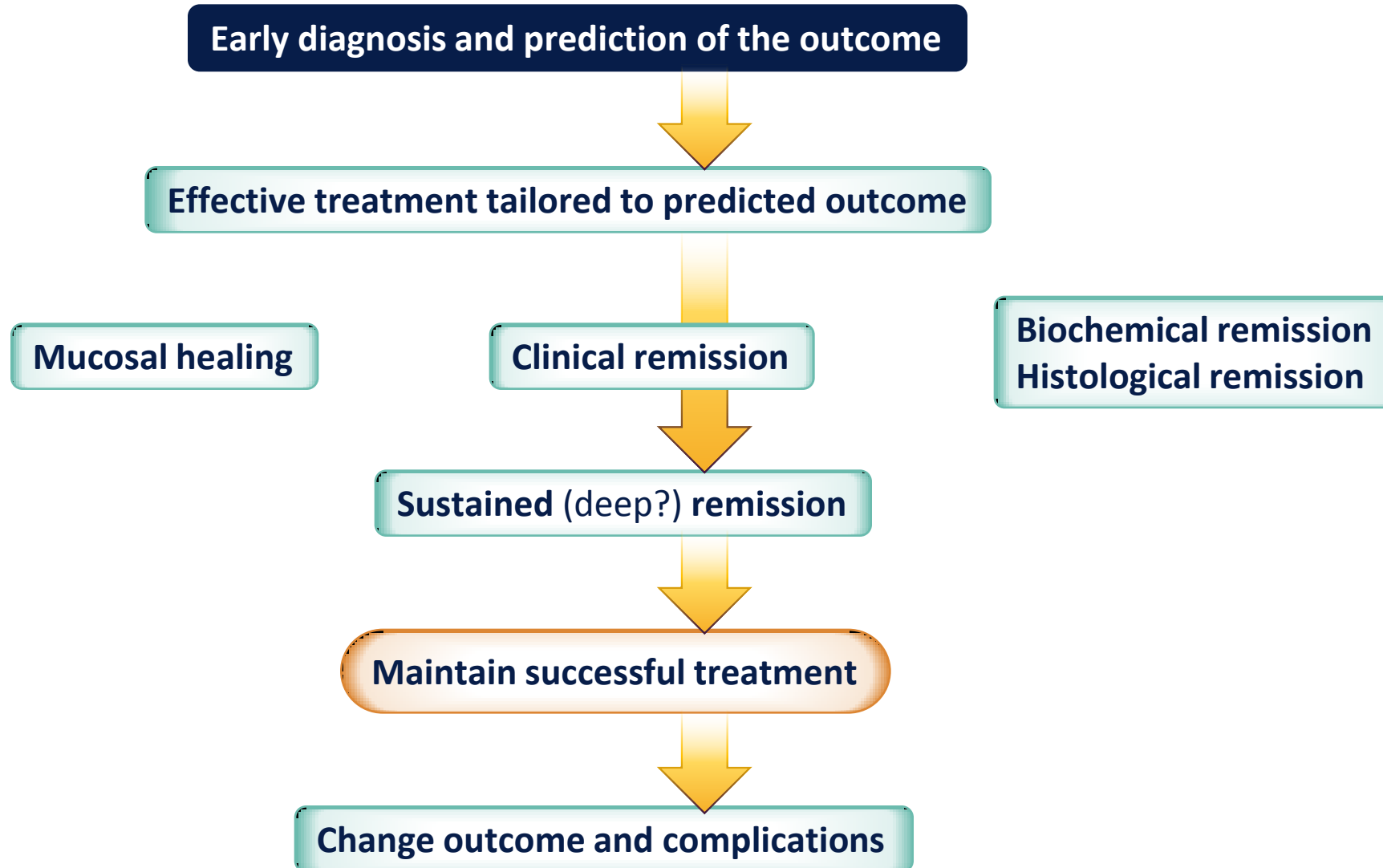
Effect of immunosuppressant on Adalimumab PK (DIAMOND)



Infliximab shows prolonged serum concentration in combination with immunosuppressant.

Adalimumab monotherapy shows comparable pharmacokinetic as combination therapy of adalimumab and immunosuppressants.

Treatment Goals in IBD

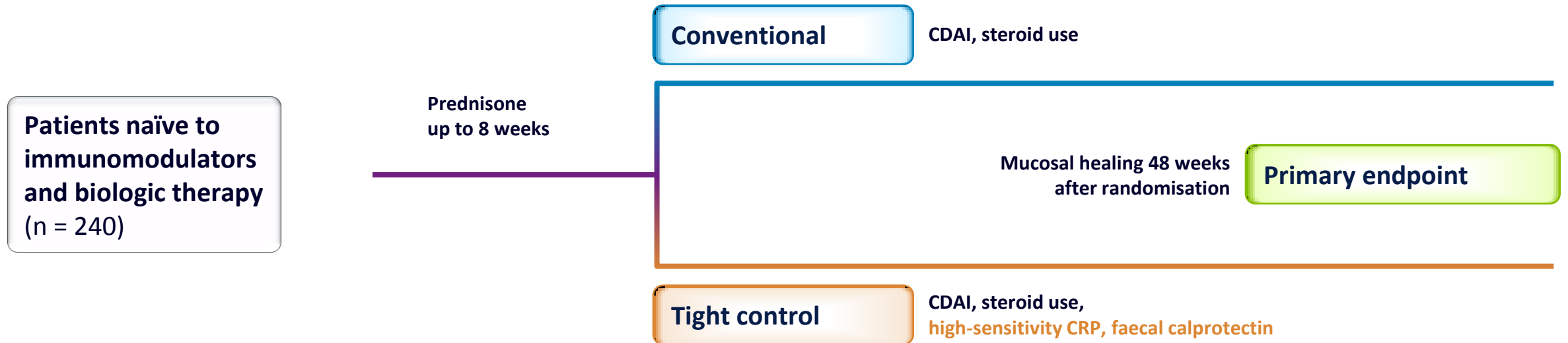


Suivi clinique versus utilisation de marqueurs biologiques:

Doit-on vraiment s'acharner?

CALM: Conventional vs 'tight control' approach

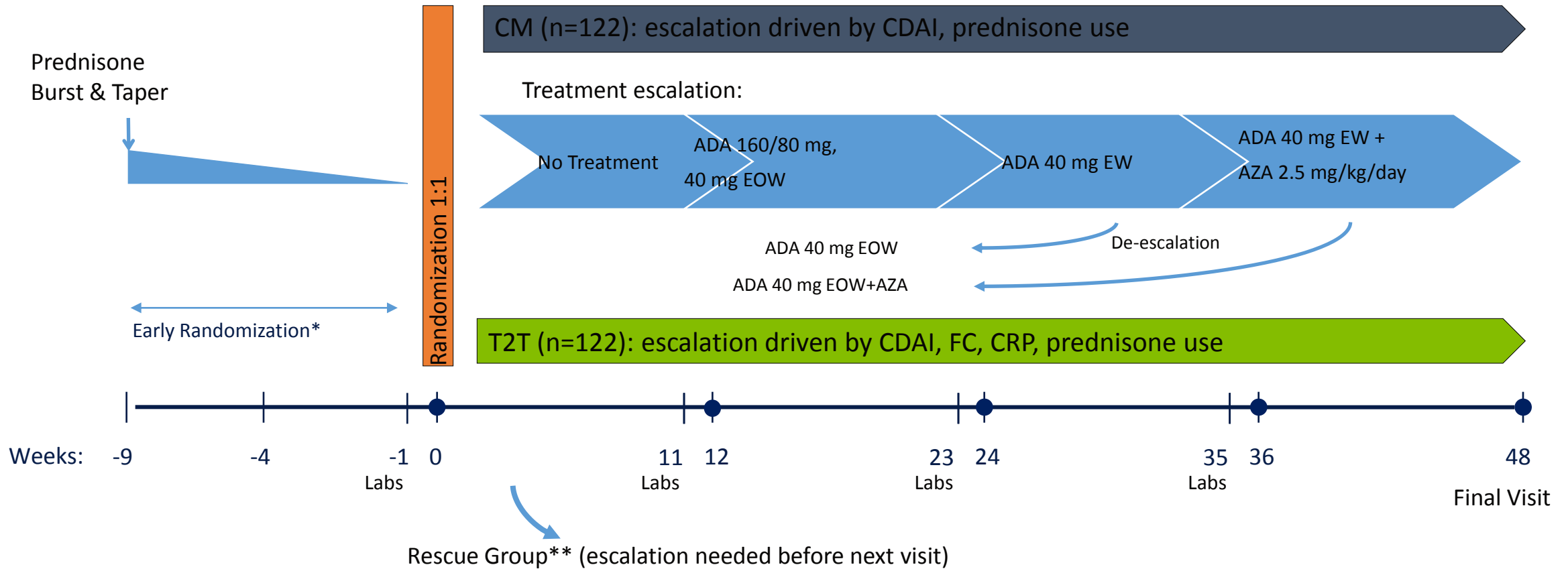
Open-label, multicentre study in Europe and Canada
Evaluating two treatment algorithms in CD



Treatment intensification in both arms:

1. No treatment
2. Adalimumab every other week
3. Adalimumab weekly
4. Adalimumab weekly + azathioprine

Methods: Study Design



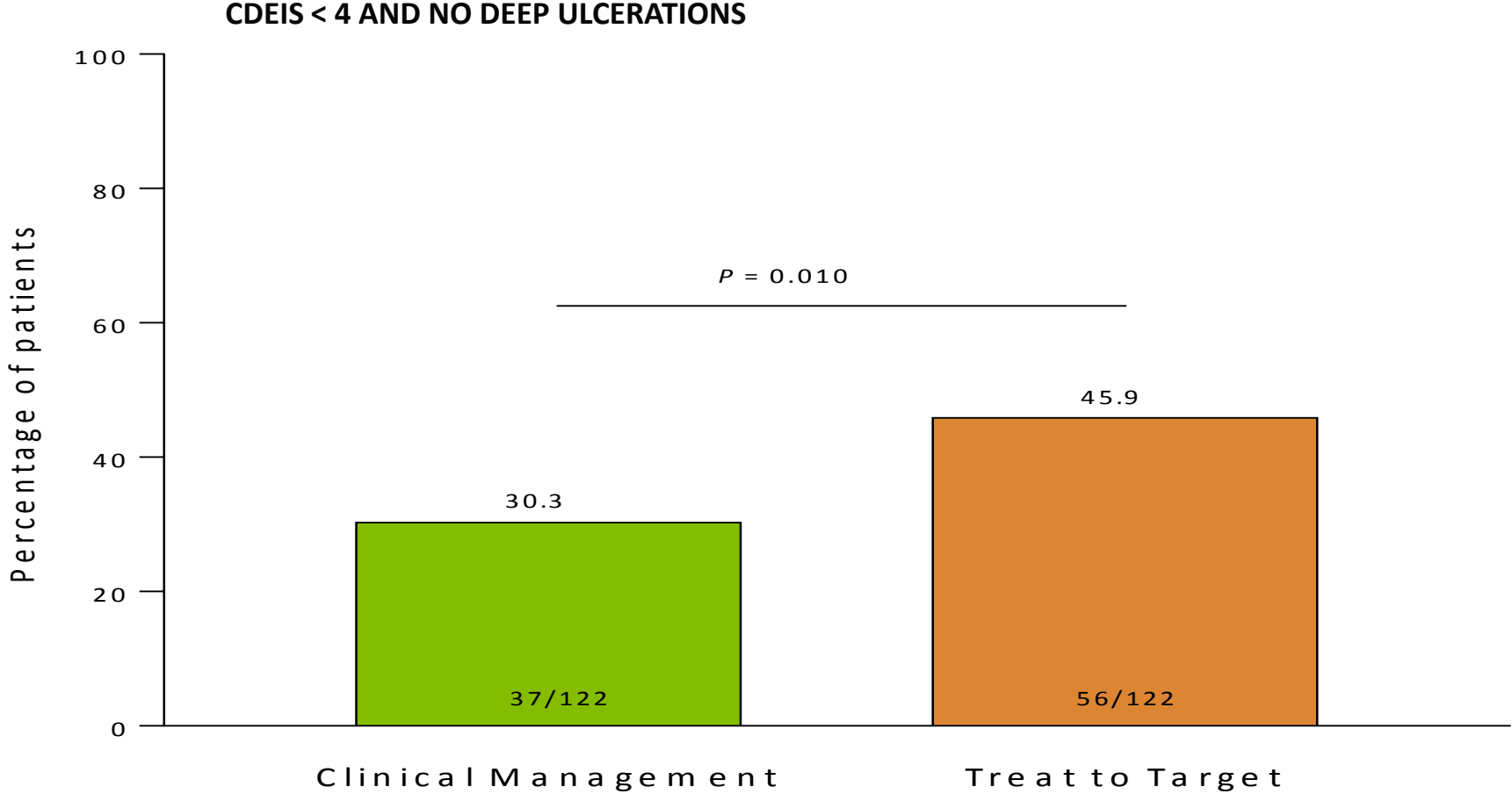
*CDAI>220 AND one of the following: steroid therapy > 4 weeks and best to taper per investigator assessment, intolerant/contraindication for steroid therapy, best interest of the patient per investigator assessment.

** CDAI > 300 for 2 consecutive visits 7 days apart or per investigator discretion (elevated CRP/FC, ulceration taken into consideration); moved to T2T group.

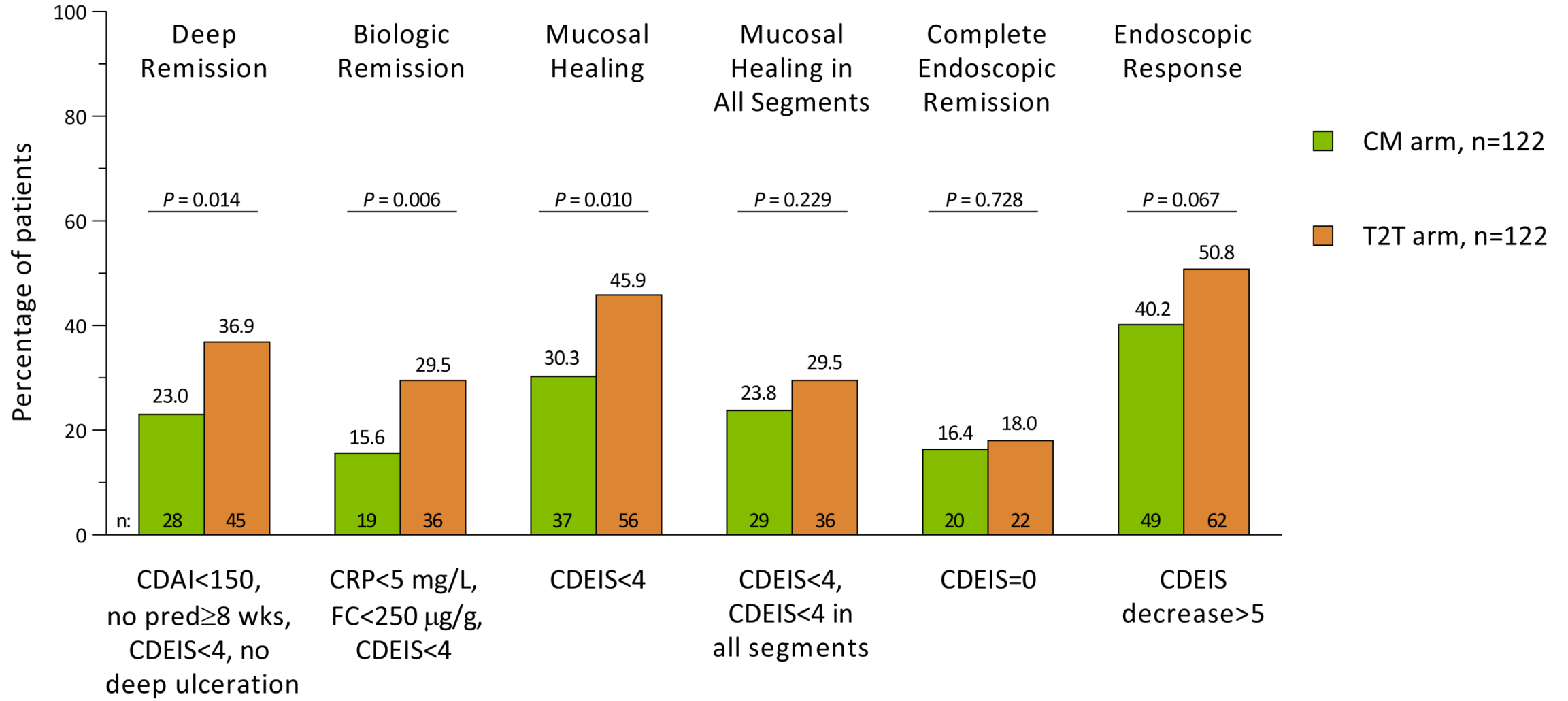
Results: Baseline Characteristics

	Clinical Management n=122	Treat to Target n=122
Female (%)	56.6	59.0
White (%)	92.6	92.6
Age, year (mean)	31.1	32.1
Weight, kg (mean)	66.3	66.3
Disease duration, year (mean)	0.86	1.04
CDAI (mean)	267.7	273.3
CDEIS (mean)	14.26	13.38
Disease Location (%)		
Ileal	11.5	17.2
Colonic	30.3	27.9
Ileal-colonic	53.3	52.5
FC (%)		
< 250 µg/g	13.9	20.0
≥ 250 µg/g	86.1	80.0
CRP, median (mg/L)	16.1	13.6
< 5 mg/L, n (%)	19 (15.6)	27 (22.1)
≥ 5 mg/L, n (%)	103 (84.4)	95 (77.9)
Smoker (%)	27.0	25.4
IBDQ (mean)	130.9	127.4

Results: Primary Endpoint at 48 Weeks After Randomization

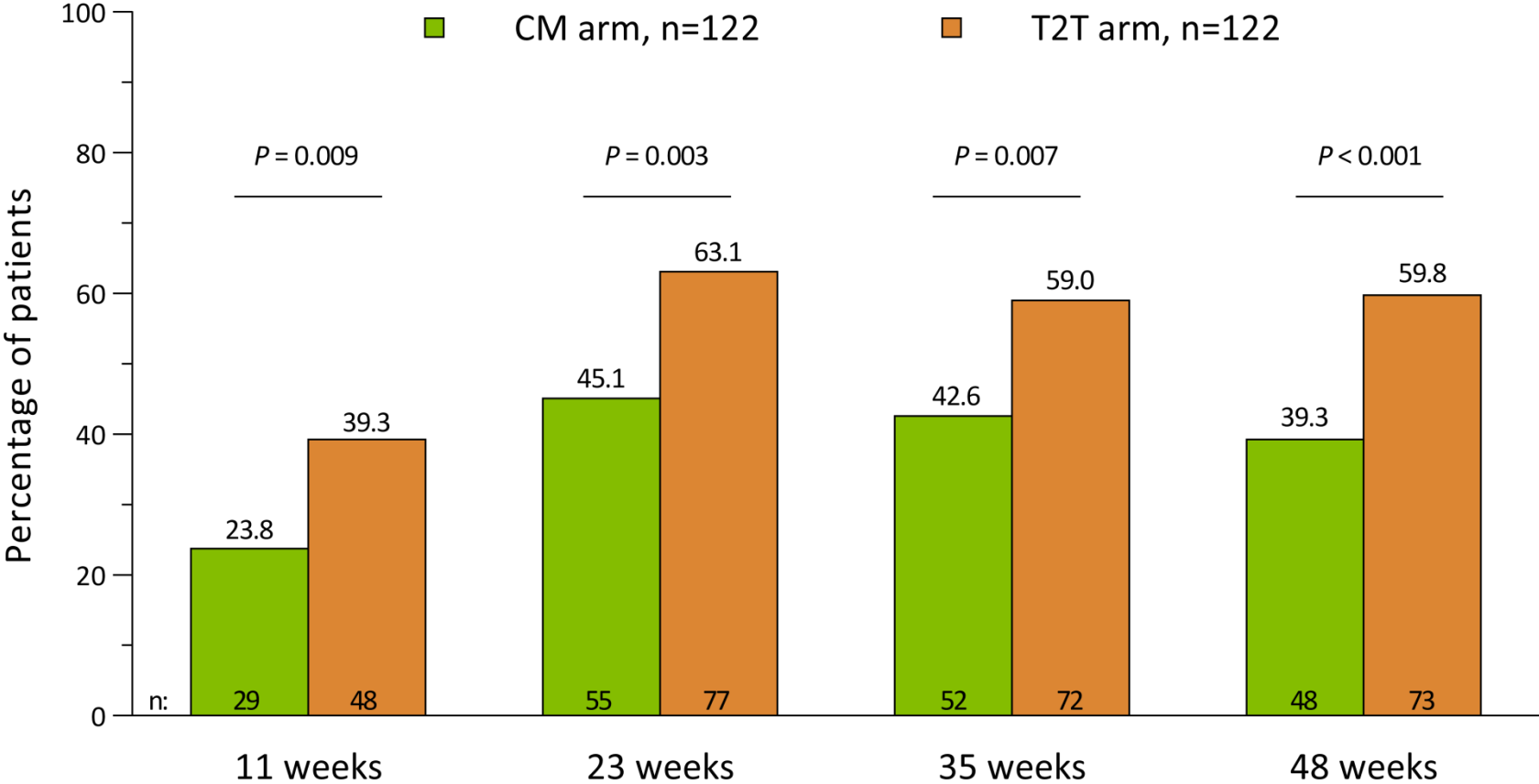


Results: Secondary Endpoints at 48 Weeks After Randomization



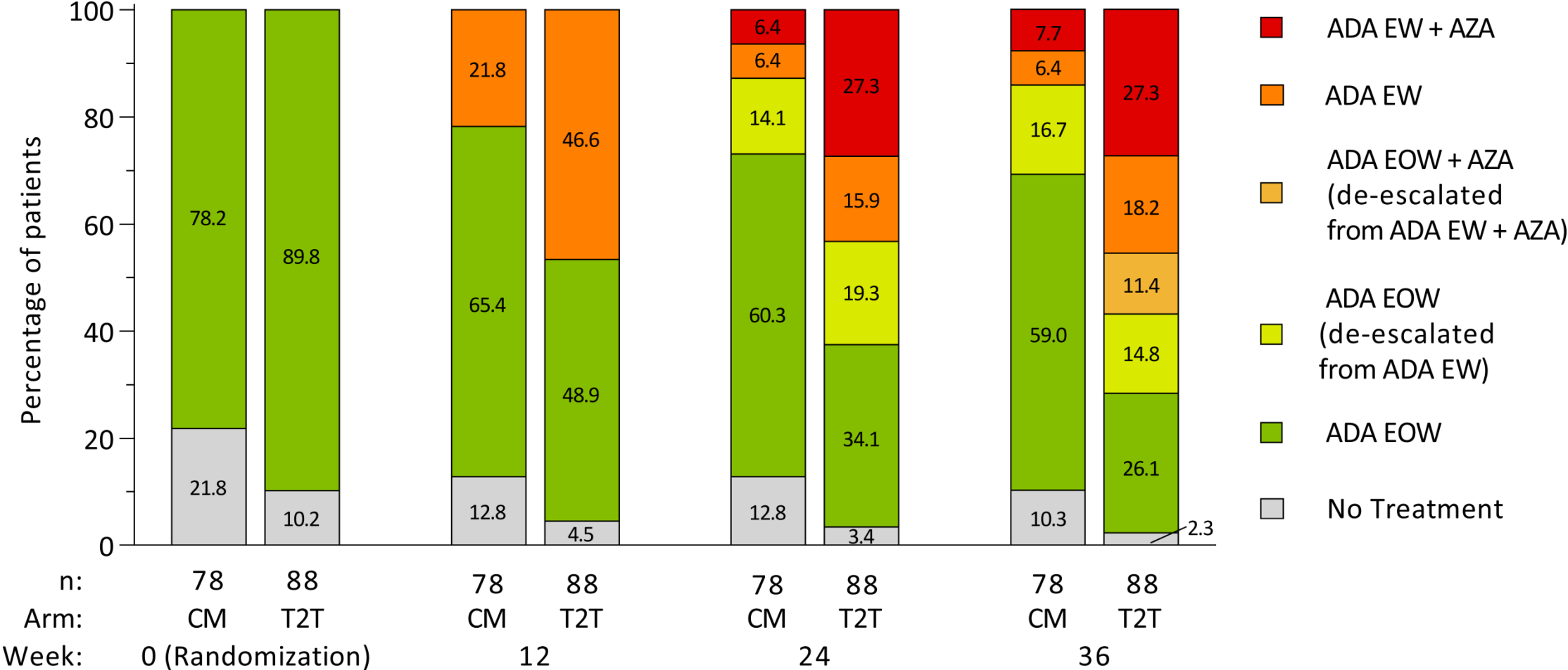
Results: Steroid-free Remission

CDAI < 150 AND DISCONTINUATION OF STEROID USE FOR AT LEAST 8 WEEKS



Results: Treatment Option Over Time

PATIENTS WHO COMPLETED THE STUDY AND DID NOT MOVE TO THE RESCUE GROUP



Results: Safety

	Clinical Management n = 122 n (%)	Treat to Target n = 122 n (%)
AE	100 (82.0)	105 (86.1)
SAE	25 (20.5)	22 (18.0)
AE leading to adalimumab discontinuation	16 (13.1)	17 (13.9)
Infection	57 (46.7)	61 (50.0)
Serious infection	12 (9.8)	6 (4.9)
Opportunistic infection excluding oral candidiasis and TB	0	0
Active TB	0	1* (0.8)
Latent TB	2 (1.6)	1 (0.8)
Malignancy	0	1 (0.8)
Deaths	0	0

*Pulmonary TB.

Serious Infections

	Clinical Management n = 122 n (%)	Treat to Target n = 122 n (%)
Abdominal abscess	0	2 (1.6)
Abscess	1 (0.8)	1 (0.8)
Anal abscess	4 (3.3)	0
<i>C. difficile</i> infection	0	2 (1.6)
Erysipelas	1 (0.8)	0
<i>Salmonella</i> gastroenteritis	1 (0.8)	0
Viral gastroenteritis	1 (0.8)	0
Nasal vestibulitis	1 (0.8)	0
Pneumonia	0	1 (0.8)
Pulmonary TB	0	1 (0.8)
Rotavirus infection	1 (0.8)	0
Sepsis	1 (0.8)	0
Urinary tract infection	1 (0.8)	0
Viremia	1 (0.8)	0

Conclusions et messages clés

- Prise en charge des maladies inflammatoires intestinales devient toujours plus complexe et pointue
 - Arsenal thérapeutique en pleine expansion
 - Combinaisons thérapeutiques se libéralisent
 - Marqueurs biologiques performants
 - Utilité de l'optimisation des traitements
- Conséquences pour le suivi:
 - Implication plus importante du soignant
 - « Patient empowerment »



W. Mafli, 2011