ATELIER

Maladie de Crohn : que faire quand tout a échoué ?

P Faure[1], F Carbonnel[2]

[1] Clinique St Jean Languedoc, CHU Rangueil, Toulouse
[2] Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, site de Bicêtre
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine Béclère Bicêtre Paul Brousse

Conflits d’intérêt

- Patrick Faure:
  - Orateur : Ferring, Abbott, Schering/MSD (2010-2011)
  - Boards : Abbott, Shire (2010-2011)

- Franck Carbonnel:
  - Orateur : Abbott, Schering/MSD (2010)
  - Board : Otsuka (2010)

Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2011

Patrick FAURE - Franck CARBONNEL

MICI : que faire quand tout a échoué ?

<u>Objectifs pédagogiques :</u>

Savoir remettre en question le diagnostic de maladie de Crohn ;

Savoir distinguer un véritable échec d'un syndrome de l'intestin irritable ou de séquelles d'une résection intestinale ;

Connaître les complications qui peuvent se présenter comme un échec du traitement ;

Savoir distinguer l'échec primaire de la perte de réponse ;

Connaître les molécules innovantes évaluées dans le traitement de la maladie de Crohn.

Leçon numéro 1

Madame F 70 ans

- Artérite oblitérante des membres inférieurs avec stent iliaque bilatéral et prothèse endovasculaire aortique en 2006.
- Hypertension artérielle. Tabac : 45 PA ; Alcool : 0.
- **Diarrhée aqueuse et amaigrissement** de 6 kg depuis 2 mois.

- **Examen physique** normal
- NFS **:** Hb 11,1 g/dl; Leucocytes 15 800/mm3; PNN 12400 /mm3.
- Albumine : 23 g/l CRP 53 mg/l.

- **Coloscopie** : colite ulcérée du caecum et du côlon droit. Iléon normal.

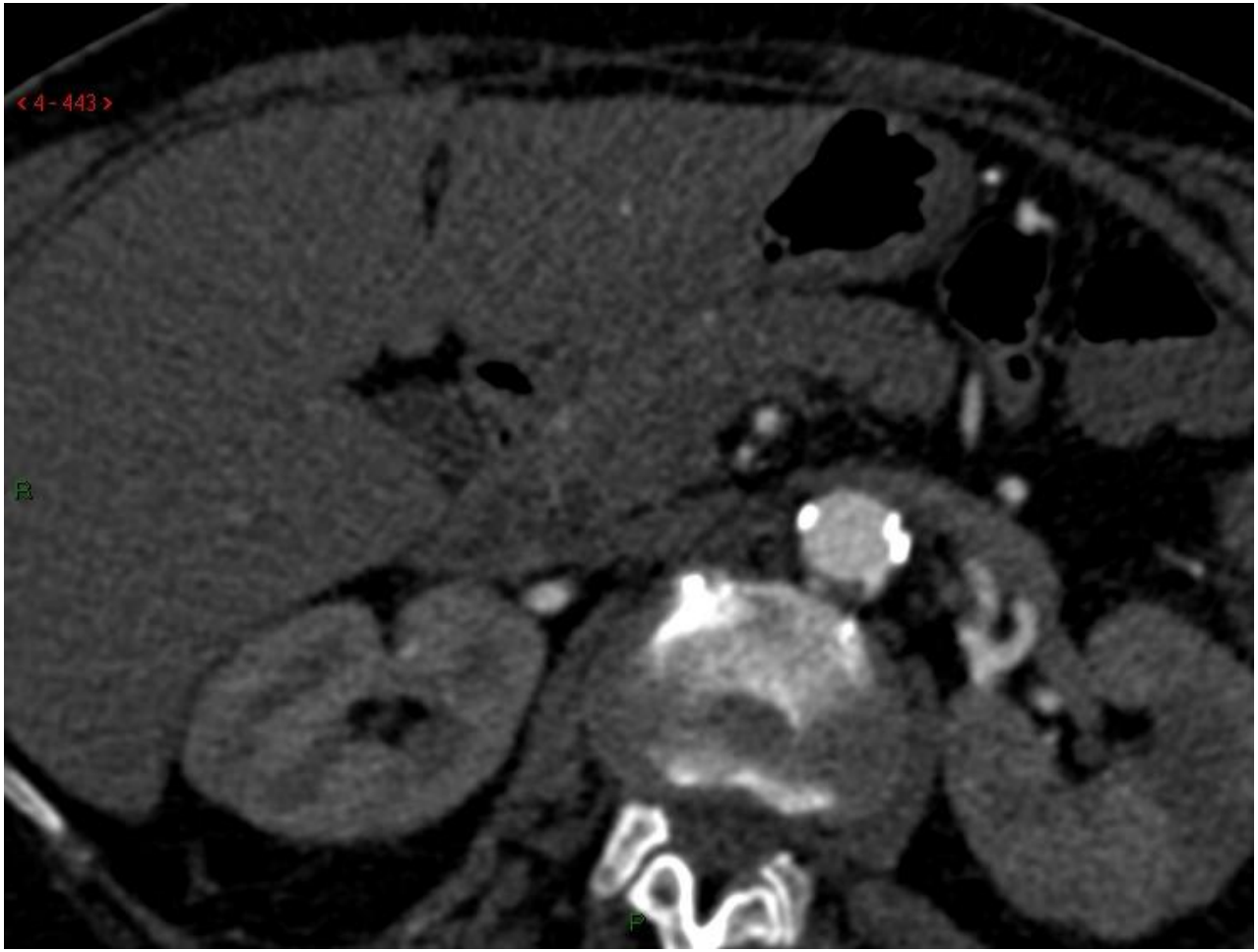
  Biopsies : muqueuse colique désorganisée, cryptes inégalement réparties dans le chorion; infiltrat inflammatoire polymorphe. Pas de granulome, pas d'inclusion virale. Iléite chronique avec distorsion cryptique.

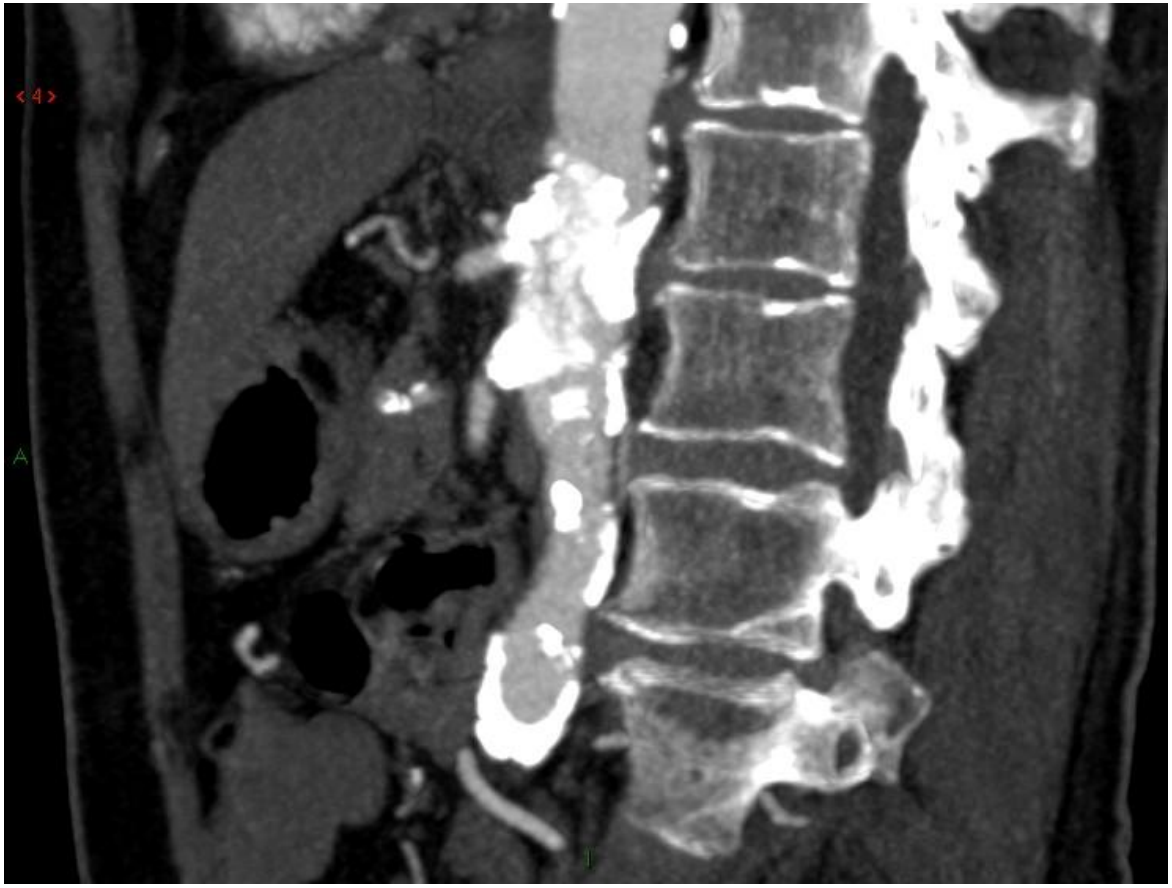
- **Traitement :** Ciprofloxacine et Metronidazole pendant 4 jours : aucun effet.
- Diagnostic de maladie de **Crohn**. Solupred 60 mg/j

Madame F 70 ans

- Après une légère et brève amélioration
- Apparition d’un méléna et dégradation de l’état de la malade
- Que décidez vous ?

< 6 - 214 (TOUT) >
R
P


4 - 443
R
P


<4>
A

Aurélie S 25 ans

- **Avril 2009 :** diagnostic de RCH pancolique. 5 ASA efficace.

- **Octobre 2010 :** poussée, 5 ASA par voie orale (4g/j) et rectale
  Corticoïdes par voie orale puis IV : aucun effet

- **Novembre 2010 :** Traitement d'induction par le Rémicade
  le 2/11/2010, le 16/11/2010 puis le 14/12 /2010
  Nette amélioration. Arrêt des corticoïdes le 26/12/2010

- **Février 2011 :** Poussée depuis fin janvier. 15 selles liquides / 24h sanglantes et douleurs abdominales. 4ème perfusion de Rémicade à 10 mg/kg le 08/02/2011.

- Hospitalisation le 22 février 2011 : diarrhée sanglante sévère, Lichtiger à 15, Hb = 9.7 g/dL, albumine à 25 g/L, CRP à 36 mg/L. Tox C Diff négative, PCR CMV : négative

- Coloscopie : pancolite avec ulcérations sévères à droite, décollement muqueux provoqué par le lavage

Aurélie S 25 ans

- **Avril 2009 :** diagnostic de RCH pancolique. 5 ASA efficace.

Le soir de la coloscopie : fièvre à 40° C, hypotension

TDM : pas de perforation

Qu'auriez vous fait ?

- Hospitalisation le 22 février 2011 : diarrhée sanglante sévère, Hb = 9.7 g/dL, albumine à 25 g/L, CRP à 36 mg/L. Tox C Diff négative, PCR CMV : négative

- Coloscopie : pancolite avec ulcérations sévères à droite, décollement muqueux provoqué par le lavage

Aurélie S 25 ans

Coproculture = *Campylobacter jejuni*

- Colites infectieuses compliquant MICI = 10 %
- *C jejuni* = le + fréquent après *C Difficile*

Balliellas C et al. Rev Esp Enferm Dig. 1996 ; 88 (6) : 419-22
Navarro Llavat M et al. Digestion 2009 ; 80 (1) : 25-9

Que faire quand tout a échoué ? Leçon numéro 1 : réfléchir

- Réfléchir et se poser **3 questions**

- **1. S'agit-il vraiment d'une maladie de Crohn (MC) ?**
  - Et pas d'une **entéropathie ischémique**, d'un lymphome, d'une infection, …

- **2. S'agit-il d'une complication de la maladie ?**
  - **Abcès**, sténose fibreuse, **cancer** de l'intestin grêle, du côlon, du canal anal

- **3. S'agit-il vraiment d'un échec ?**
  - Ou bien d'un(e) :
  - diarrhée par malabsorption des acides biliaires,
  - syndrome de l'intestin irritable,
  - maladie coeliaque ou une pancréatite chronique associée,
  - **infections** : tuberculose, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *salmonella*, CMV

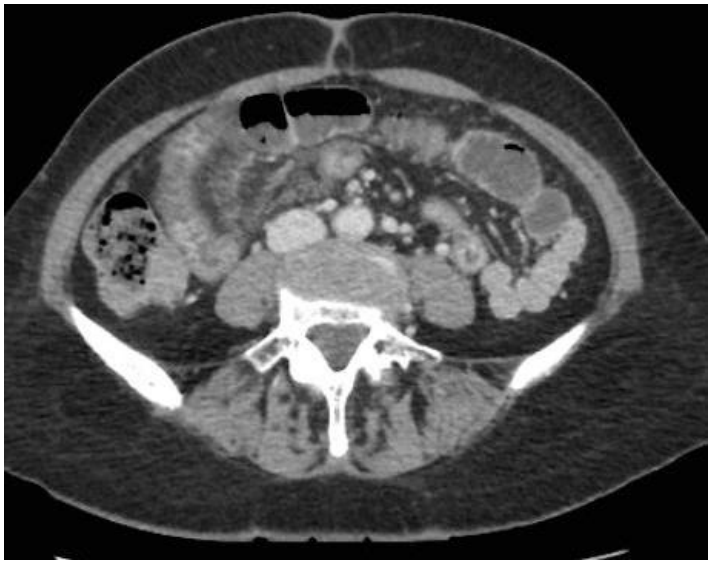
Leçon numéro 2

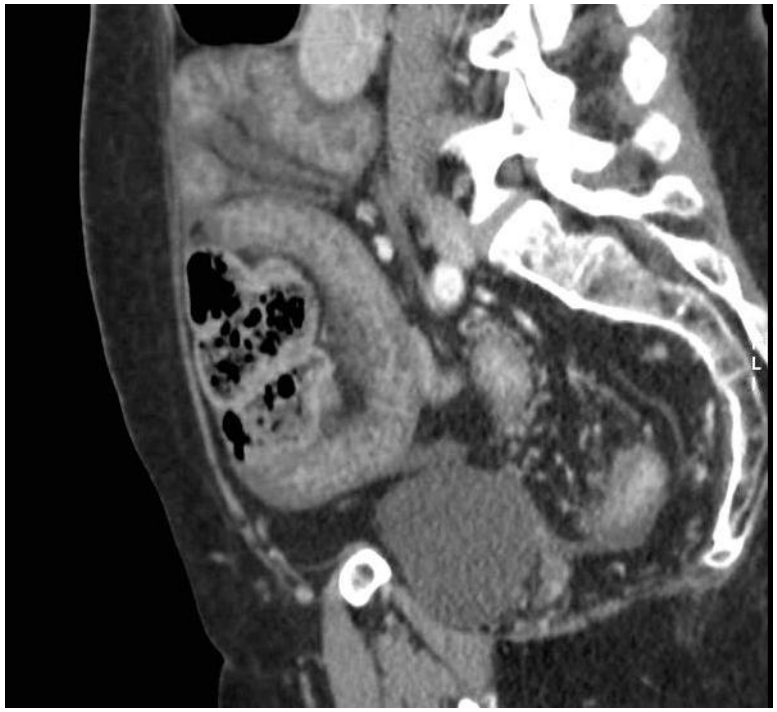
Madame B 24 ans

- Diarrhée hydrique persistante, douleurs de la fosse iliaque droite et amaigrissement. 10 cigarettes par jour.
- **Maladie de Crohn iléale**. Iléocoloscopie avec biopsies: plusieurs ulcérations superficielles et à 10 cm une sténose non franchie.

  Scanner : Iléite sur 50 cm.
- Budésonide efficace sur les symptômes qui réapparaissaient à l'arrêt. Azathioprine débuté 6 mois après le diagnostic. Deux mois après le début de ce traitement : occlusion du grêle, résolutive en 24h après aspiration digestive et corticothérapie intraveineuse.
- Sous Azathioprine et corticothérapie à 10 mg/j la patiente a des douleurs abdominales post-prandiales l'obligeant à contrôler ses apports alimentaires et de rares épisodes de blocage intestinal.
- CRP = 12 mg/L.
- L'entéro IRM montre un épaississement de l'iléon terminal sur 50 cm sans rétrodilatation d'amont, une paroi épaissie avec prise de contraste et signe du peigne.

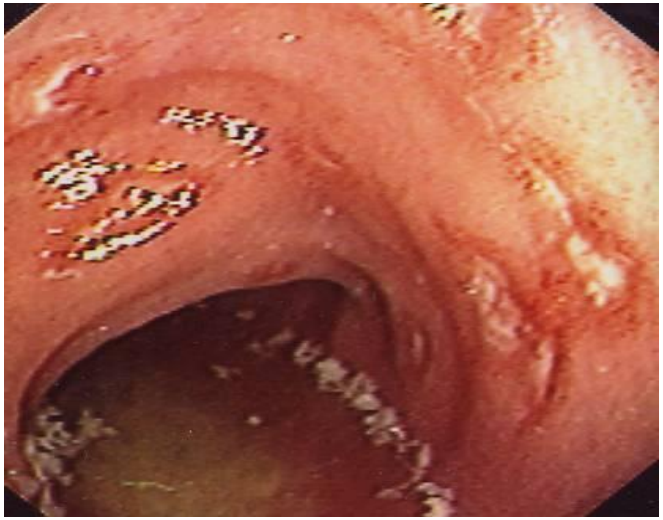
Observation suite





- Le TDM abdominal confirme un épaississement iléal sur 50 cm sans dilatation d'amont des anses, ni sténose serrée.

- La coloscopie confirme la présence d'ulcérations multiples linéaires du coecum et de l'iléon

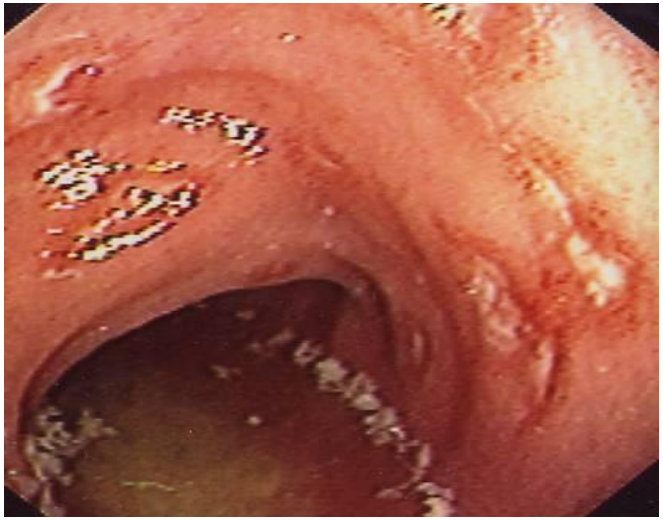


Observation suite

Que décidez vous ?

- Le TDM abdominal confirme un épaississement iléal sur 50 cm sans dilatation d'amont des anses, ni sténose serrée.

- La coloscopie confirme la présence d'ulcérations multiples linéaires du coecum et de l'iléon



Suite cas clinique

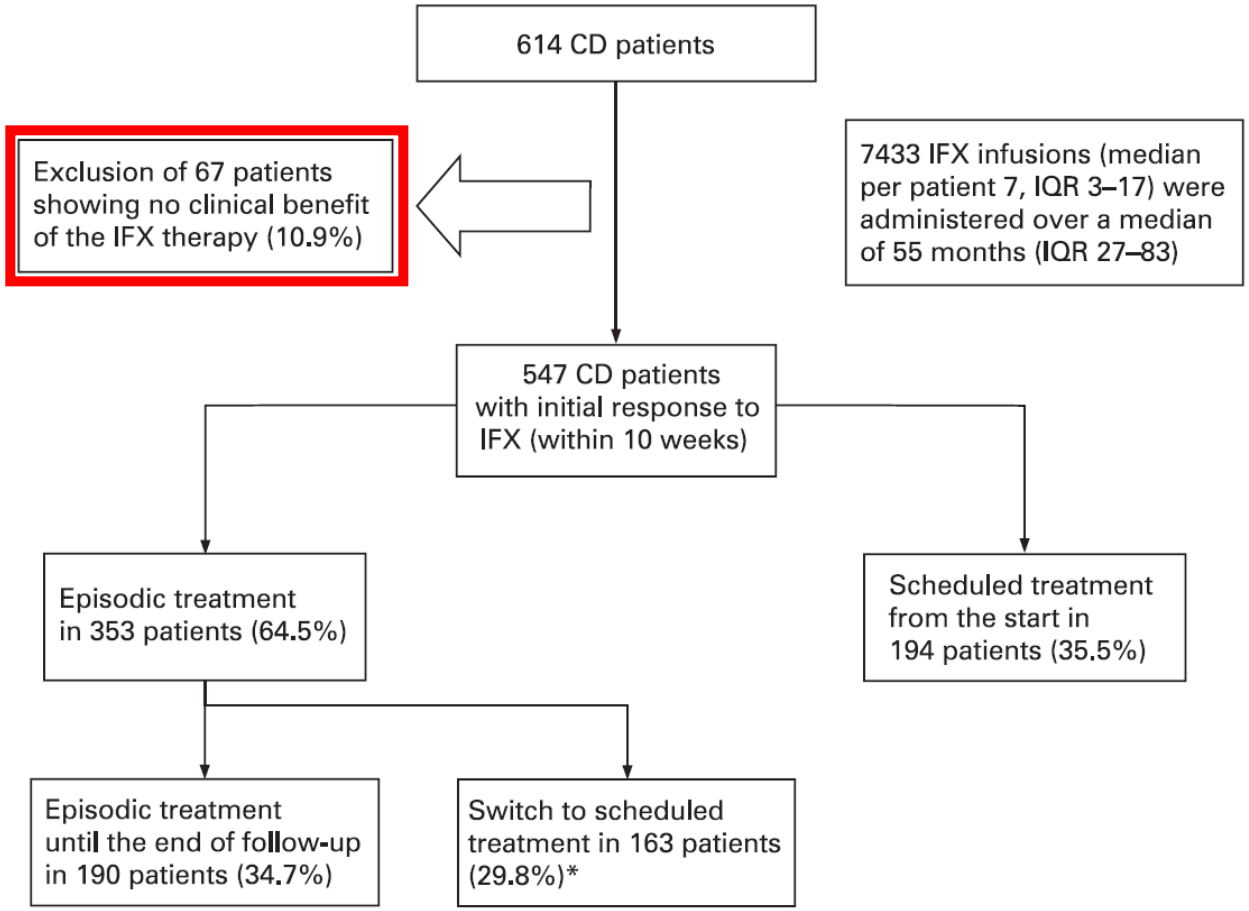
- Vous décidez de mettre en place un traitement par infliximab.
- Le bilan préthérapeutique (quantiféron, sérologie virale B,C, VIH) ne montre pas de contre indication.

Est-il possible de limiter la non réponse primaire ?

Dans l'expérience de Louvain (1994-2007) 11% des patients seulement sont des non répondeurs primaires

Schnitzler et al. Gut 2009

Figure 1 Schedule of treatment with infliximab (IFX) in 614 patients with Crohn's disease (CD). *After a median of 26 months (interquartile range (IQR) 12–47) and a median of six infusions (IQR 4–10).

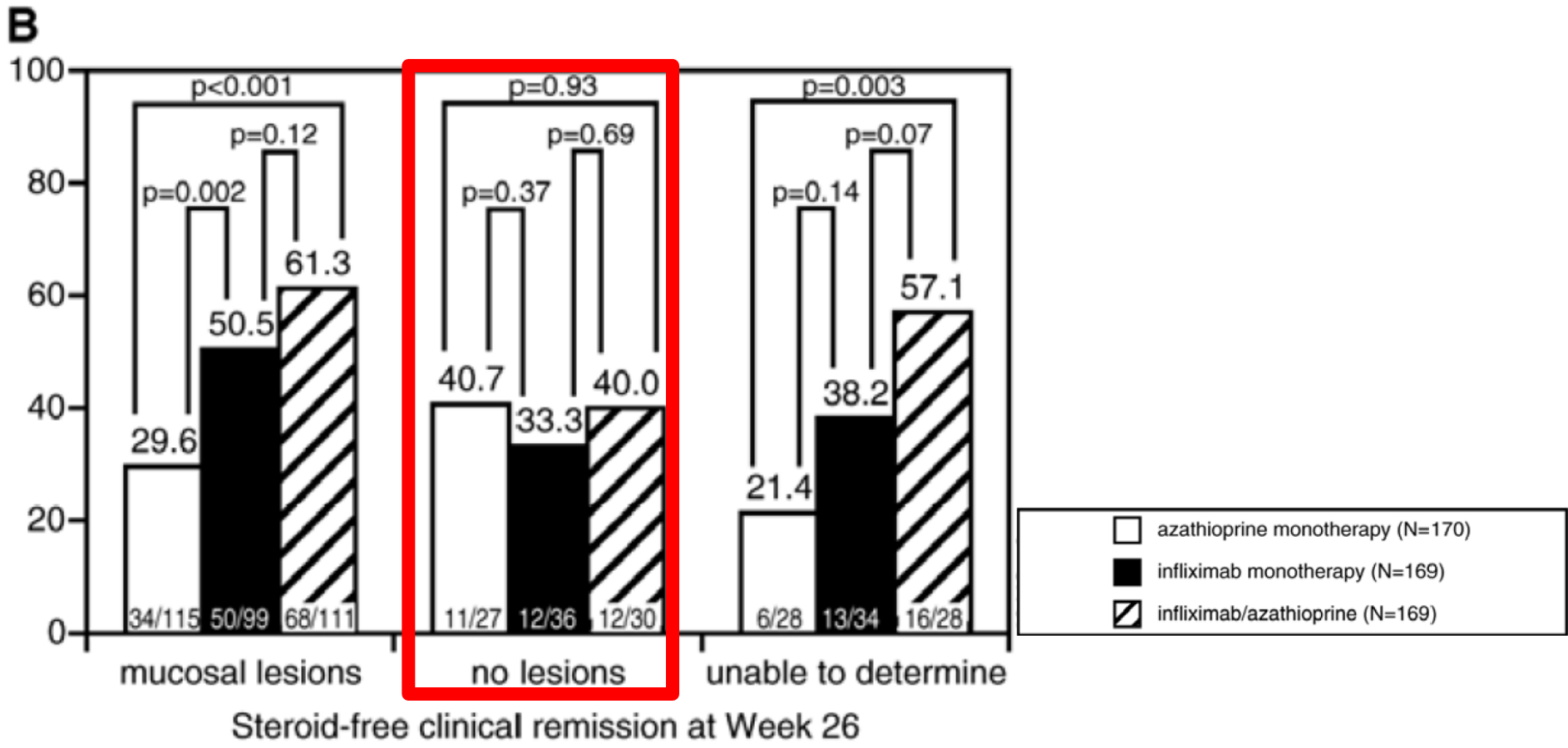


Comment limiter la non réponse primaire ?

- Ne pas rater l'induction et le traitement d'entretien :
  - IFX 5mg/kg : S0, S2, S6
    - Traitement continu toutes les 8 semaines
      - *Hanauer et al Lancet 2002*
  - ADA : 160/80 mg > 80/40
    - 160 mg S0 et 80 mg S2 : CLASSIC- I
      - *Hanauer et al Gastroenterology 2006*
- Bien sélectionner les patients

Rémission sans corticoïdes à S26

(supplément à Sonic, Colombel JF et al., NEJM 2010 online)



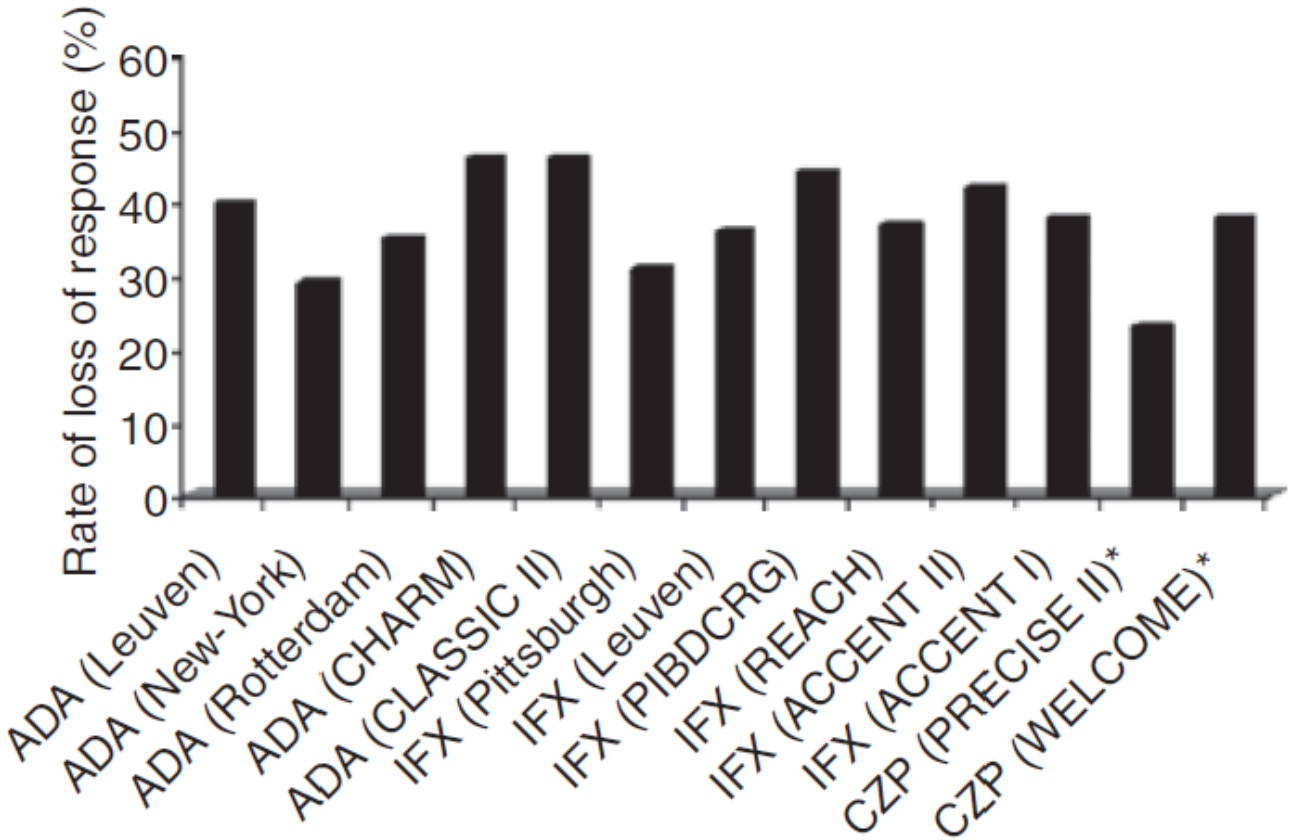
Suite du cas clinique….

- La patiente est sous IFX 5 mg/kg toutes les 8 semaines depuis 10 mois en association avec l'AZA.
- Amélioration des symptômes et normalisation de la biologie,
- Récidive clinique au bout de 8 mois de traitement.
- La biologie montre une élévation de la CRP à 35 mg/L, la coproculture et la recherche de la toxine A et B du *Clostridium difficile* est négative.

Vous êtes en situation de perte de réponse, quelle est votre attitude thérapeutique ?

Taux de perte de réponse à 12 mois défini par la nécessité d'augmenter les doses

(Ben Horin APT 2011)



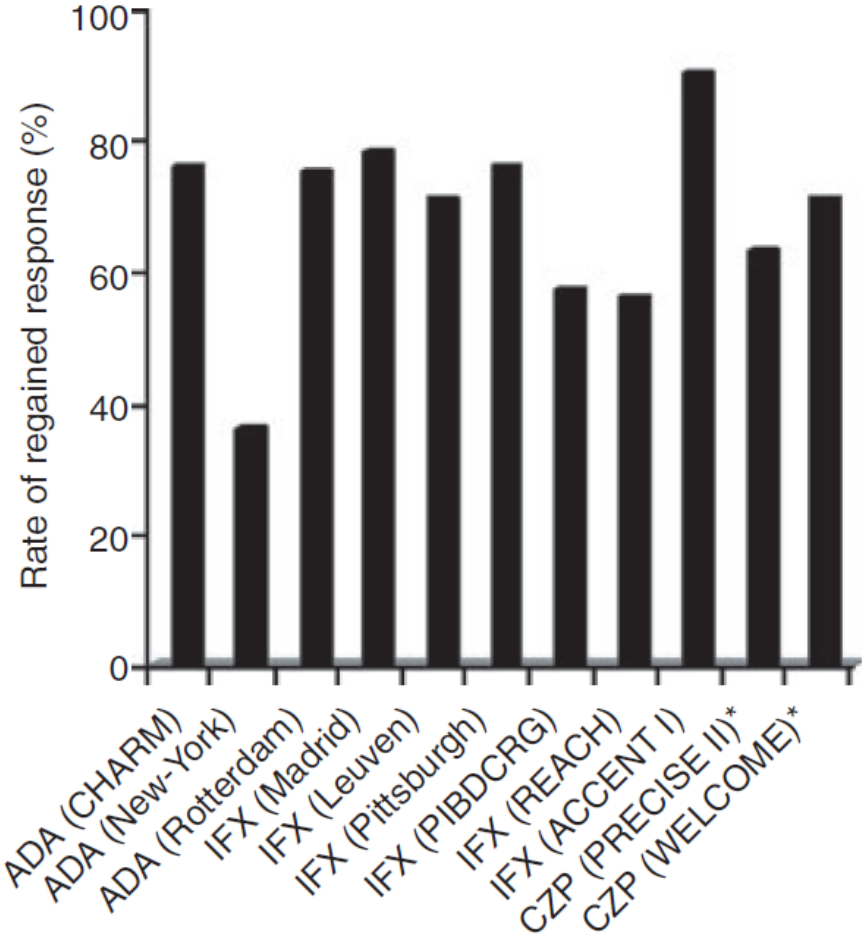
Patients répondeurs rechuteurs : quelles solutions ?

- **« OPTIMISATION »**
  - IFX :
    - *Augmenter la dose de 5 à 10 mg/kg toutes les 8 semaines (ACCENT 1 et 2)*
    - *Réduire l'intervalle de 8 à 6 semaines*
  - *ADA :*
    - *Réduire l'intervalle de 40mg/14j à 40 mg tous les 7 jours*
- **Changer d'Anti-TNF**

Après échec de l'optimisation car la rotation des Anti TNF est limitée.

Taux de réponse après augmentation des doses ou raccourcissement de l'intervalle entre les doses d'Anti-TNF

(Ben Horin APT 2011)



Suite cas clinique….

- La dose d'IFX est portée à 10mg/kg toutes les 6 semaines mais au bout de 3 perfusions la situation est inchangée : la malade est symptomatique dès le 15ème jour après la perfusion, avec une CRP à 30-50, et une anémie à 10g/dL.

Quelle(s) est votre option thérapeutique ?

- Adalimumab

Adalimumab après intolérance ou perte d'efficacité à l'infliximab dans la maladie de Crohn

(Sandborn Ann Int Med 2007)

Essai GAIN

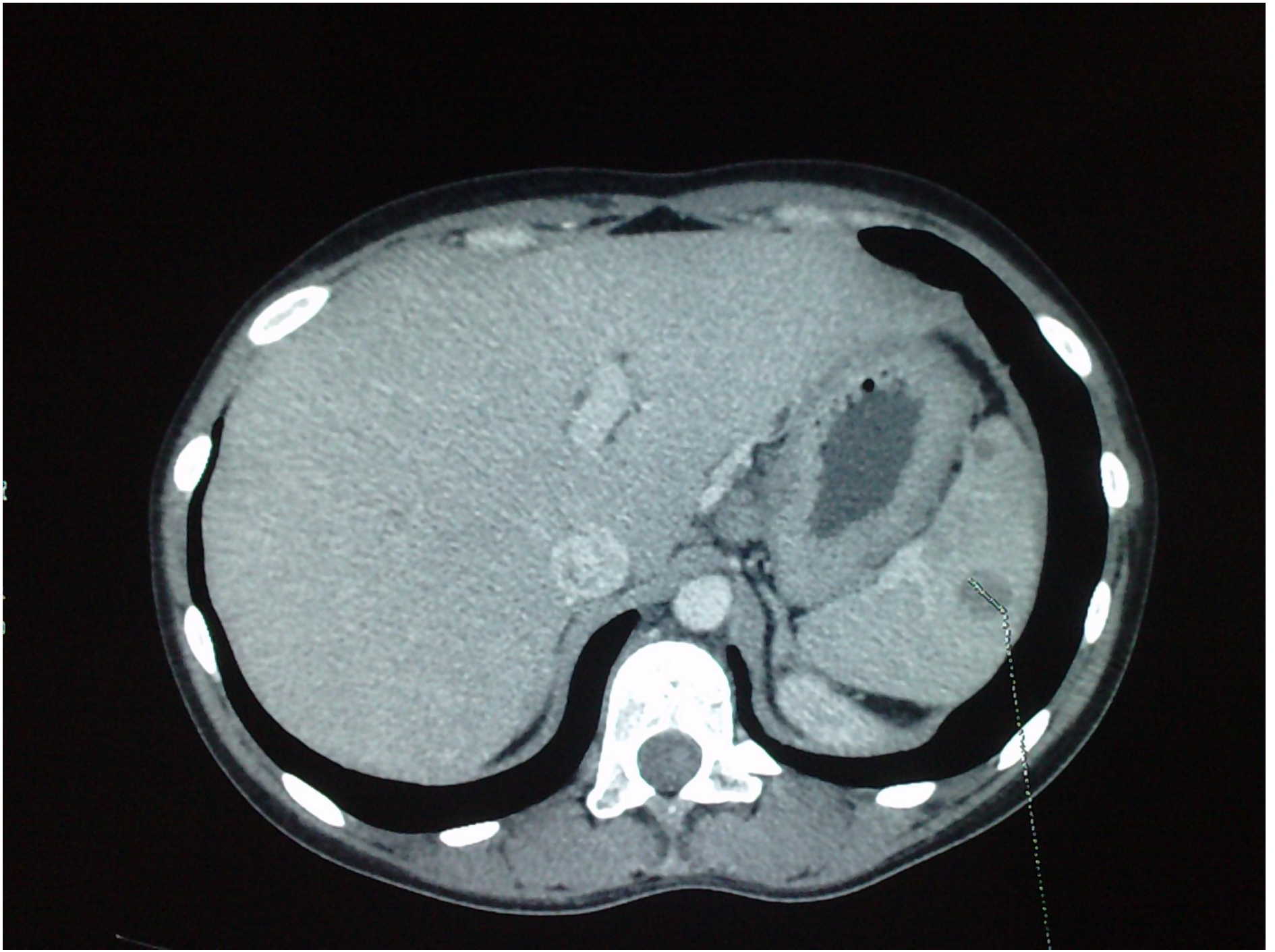
Table 2. **Patients Achieving Remission at Each Visit***

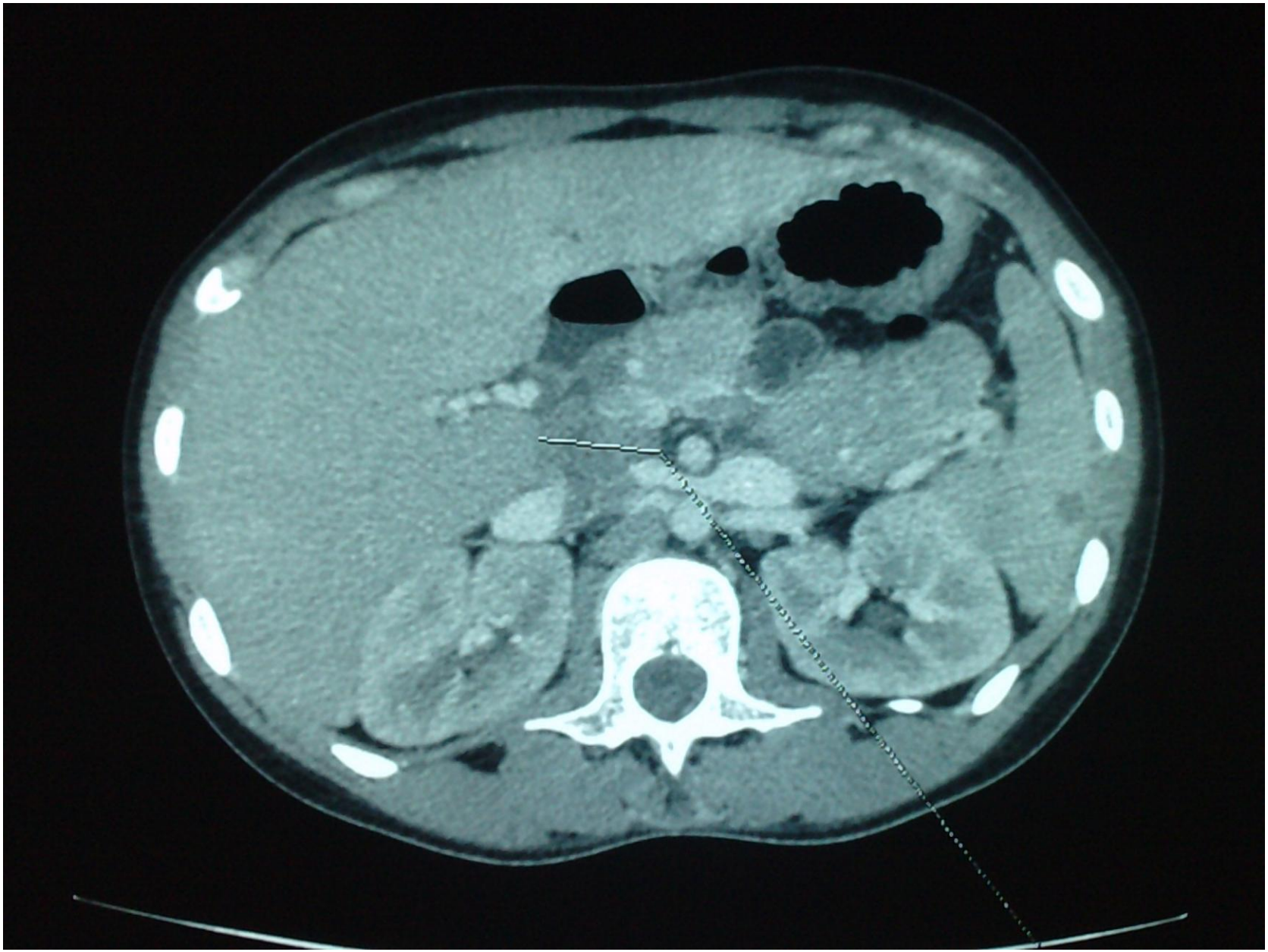
Week	Placebo Group (*n* = 166), *n* (%)	Adalimumab Group (*n* = 159), *n* (%)	Rate Difference (95% CI), *percentage points*
1	6 (4)	10 (6)	2.7 (–2.0 to 7.4)
2	10 (6)	34 (21)	14.7 (7.2 to 22.0)
4	12 (7)	34 (21)	14.2 (6.7 to 21.6)

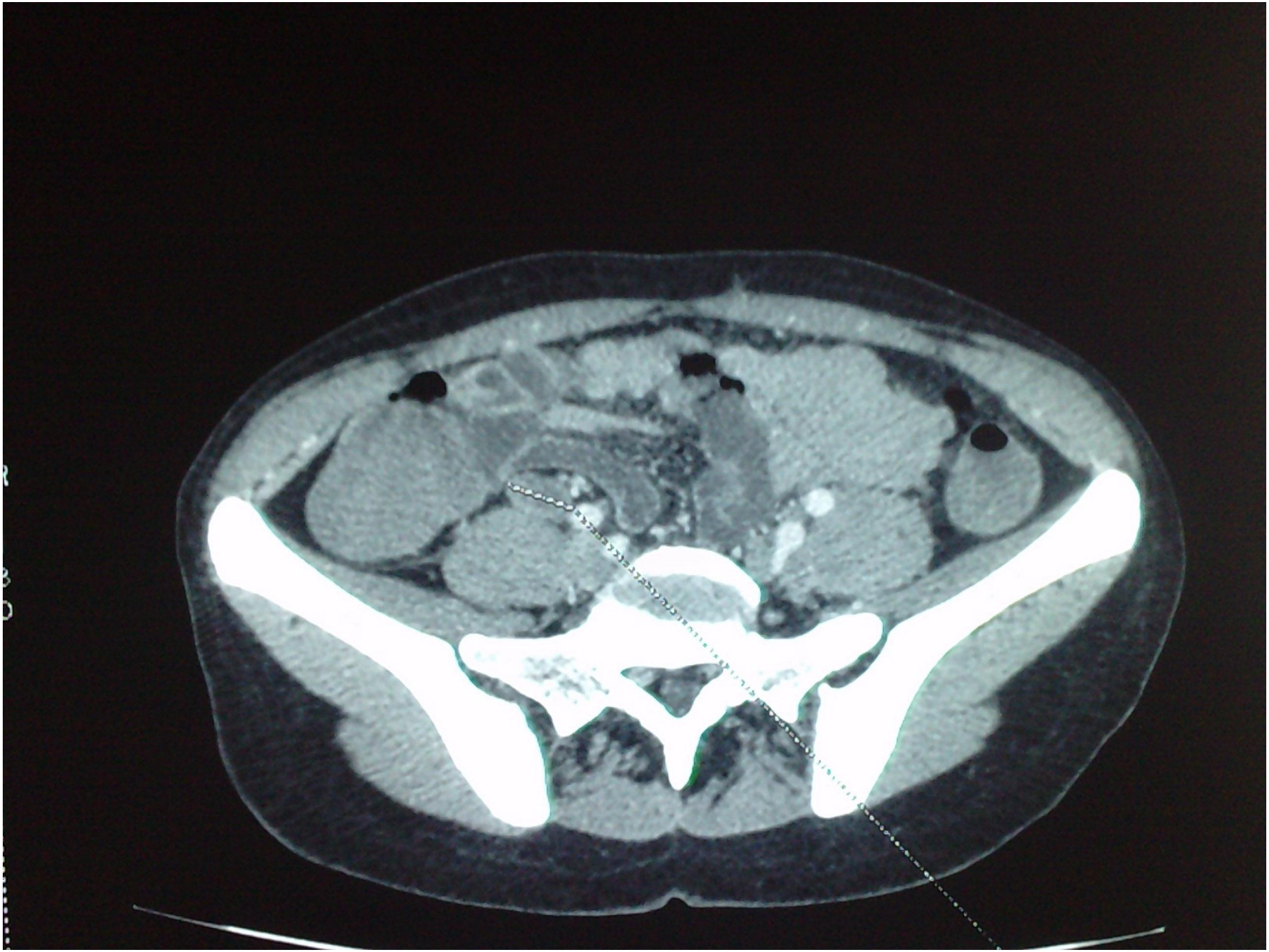
Suite cas clinique….

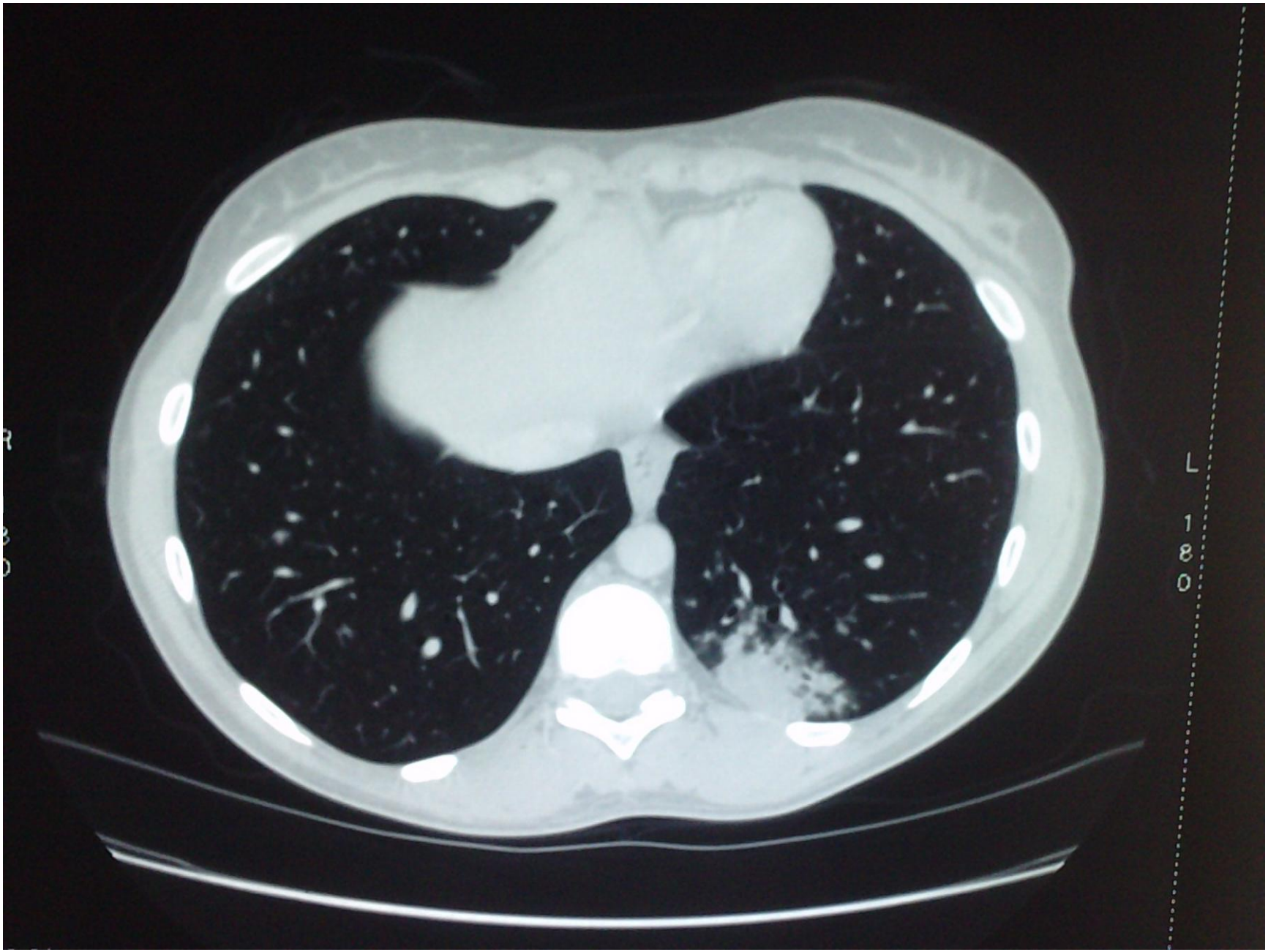
- Le traitement par adalimumab (160/80/40 puis 40 mg tous les 14 jours) est efficace sur la clinique et le syndrome inflammatoire.
- Mais à nouveau, 6 mois plus tard, la patiente rechute.
- La dose d'adalimumab est portée à 40 mg par semaine.
- Disparition des symptômes et normalisation des paramètres biologiques. Tout va bien pendant un an.
- La malade se marie et passe sa lune de miel au Gabon et Togo
- Un mois après le retour, elle est moins bien : fatigue, fièvre, amaigrissement, diarrhée.

Que décidez vous ?







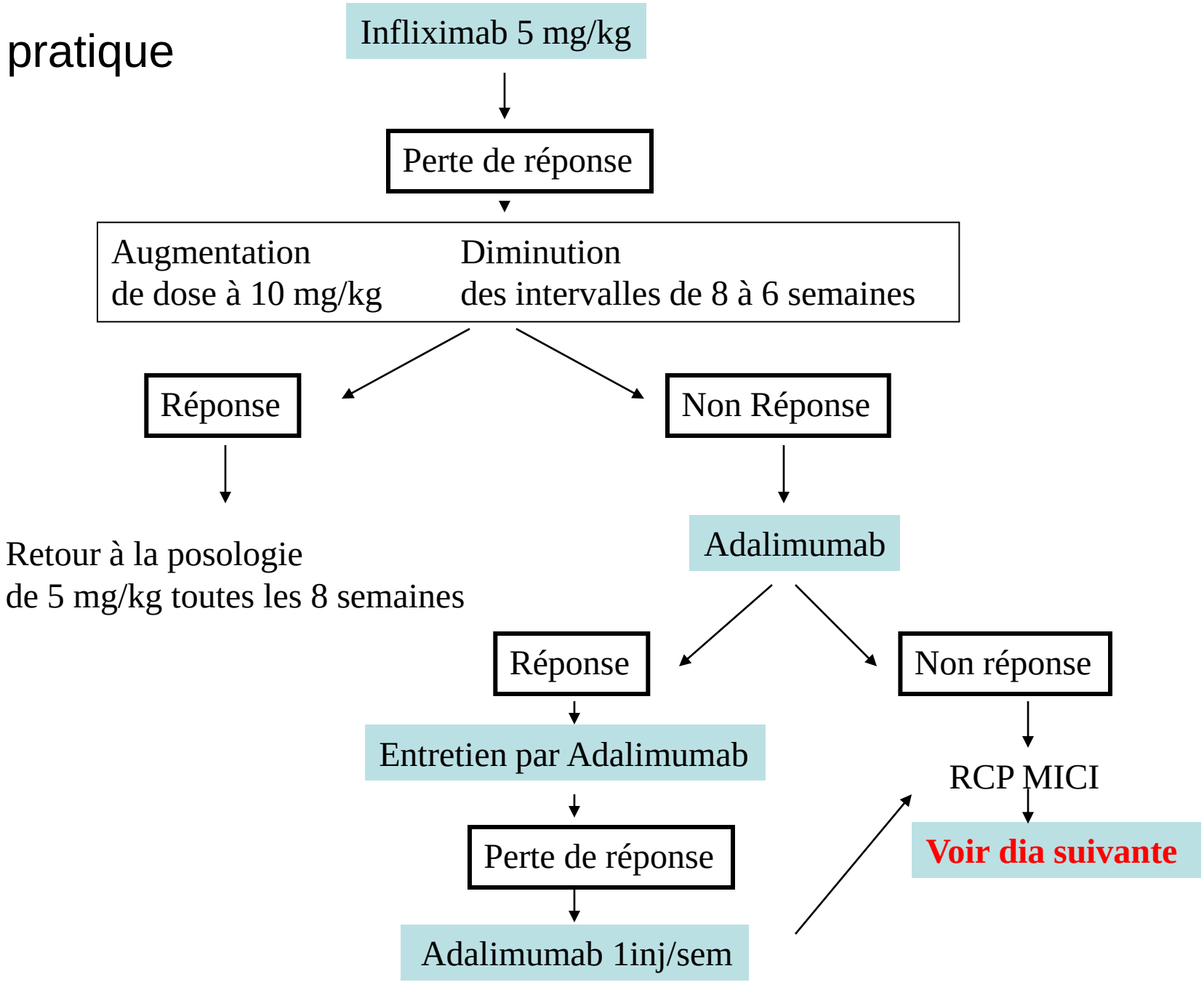

L
180

- Chercher une complication de la maladie ou une surinfection.
- Elle a une tuberculose *de novo* avec BK dans le lavage bronchoalvéolaire.
- Traitement avec isoniazide, rifampicine, ethambutol, pyrazinamide pendant 2 mois puis isoniazide et rifampicine pendant 10 mois.

Que faire quand tout a échoué ?
Leçon numéro 2 : savoir manier les anti TNF

- **3 messages**
- **1. Ne pas rater le traitement d'induction et sélectionner les bons candidats aux anti-TNF (lésions muqueuses).**
- **2. En cas de perte de réponse : augmenter les doses puis changer d'anti TNF.**
- **3. Penser encore à une infection, notamment à la tuberculose.**

En pratique


Infliximab 5 mg/kg
Perte de réponse
Augmentation de dose à 10 mg/kg
Diminution des intervalles de 8 à 6 semaines
Réponse
Non Réponse
Retour à la posologie de 5 mg/kg toutes les 8 semaines
Adalimumab
Réponse
Non réponse
Entretien par Adalimumab
RCP MICI
Perte de réponse
Voir dia suivante
Adalimumab 1inj/sem

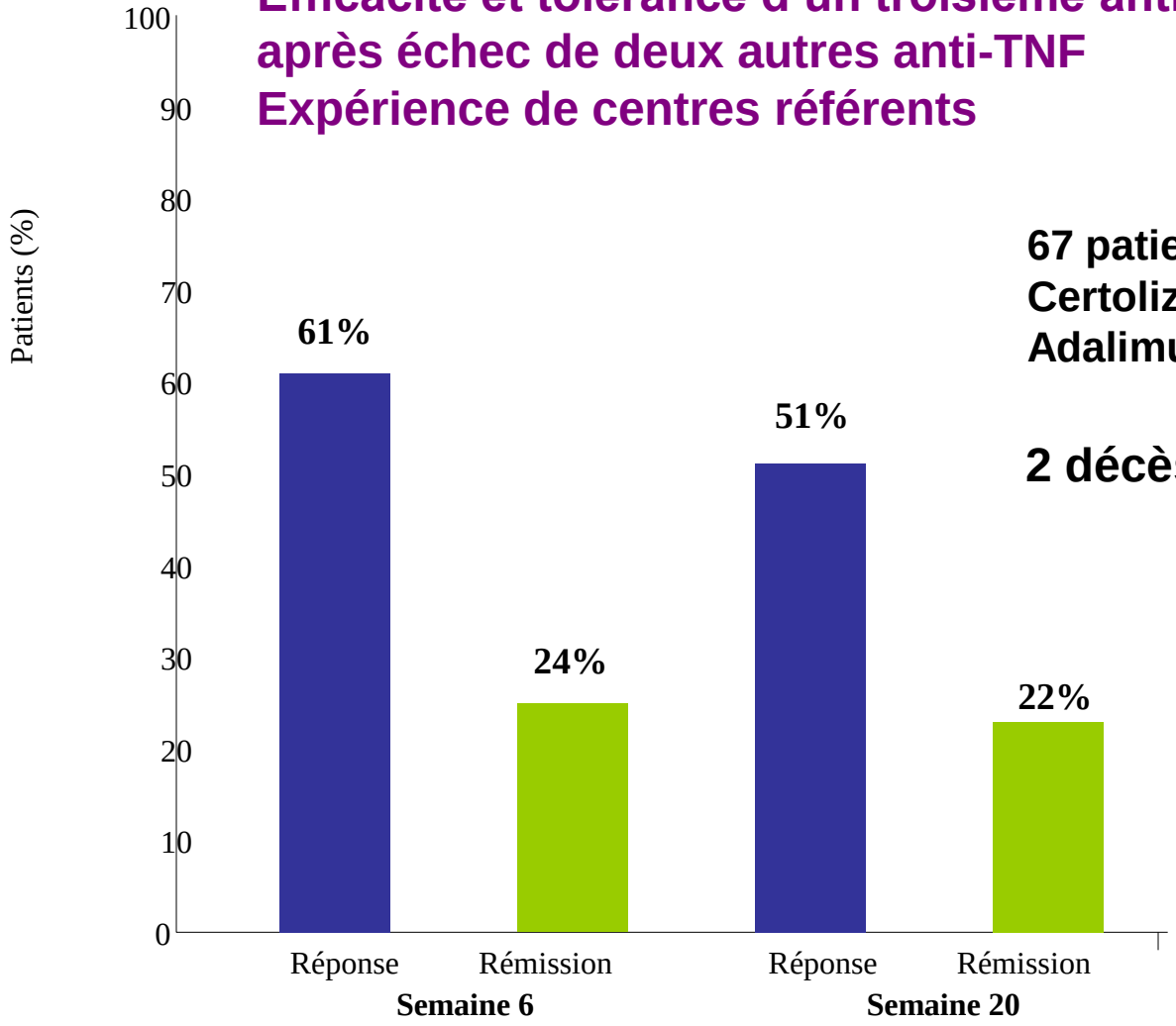
Leçon numéro 3

Quelles sont les options après l'échec avéré de L'IFX et L'ADA dans la MC ?

- **Aucune recommandation validée**
- **Les médicaments**
  - Retour à l'infliximab ?
  - 3ème ligne d'anti-TNFα
  - Rediscuter les immunosuppresseurs
    - Optimisation des thiopurines
    - Methotrexate
  - Nouvelles biothérapies
  - Autogreffe de moëlle
- **Chirurgie ?**
    - Résection localisée du grêle ou du côlon,
    - Stricturoplastie,
    - Colectomie,
    - Stomie de diversion
- **Dilatation endoscopique**

Un Anti-TNF en 3° ligne après échec de 2 anti-TNF

Efficacité et tolérance d'un troisième anticorps anti-TNF après échec de deux autres anti-TNF
Expérience de centres référents

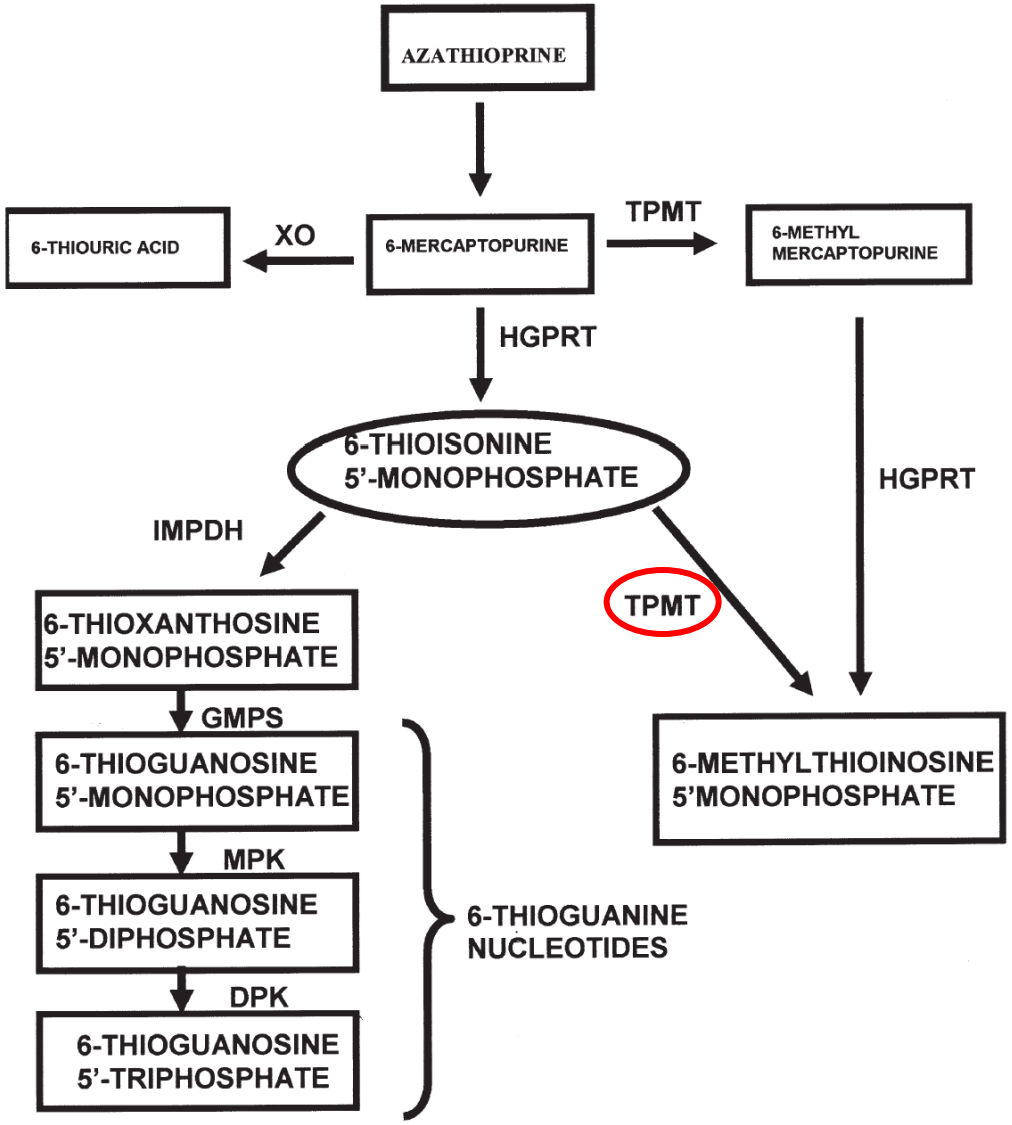


67 patients:
Certolizumab pegol (n=40)
Adalimumab (n=27)

2 décès (infarctus, infection)

Allez M et al. APT 2010

Optimisation des thiopurines



✓6-TGN : corrélation avec l'activité thérapeutique

✓6-MMP : corrélation avec la toxicité hépatique *(Cuffari Gut 1996)*

Guide pratique d'utilisation des dosages de 6-TGN et 6-MMP *Derijks APT 2006*

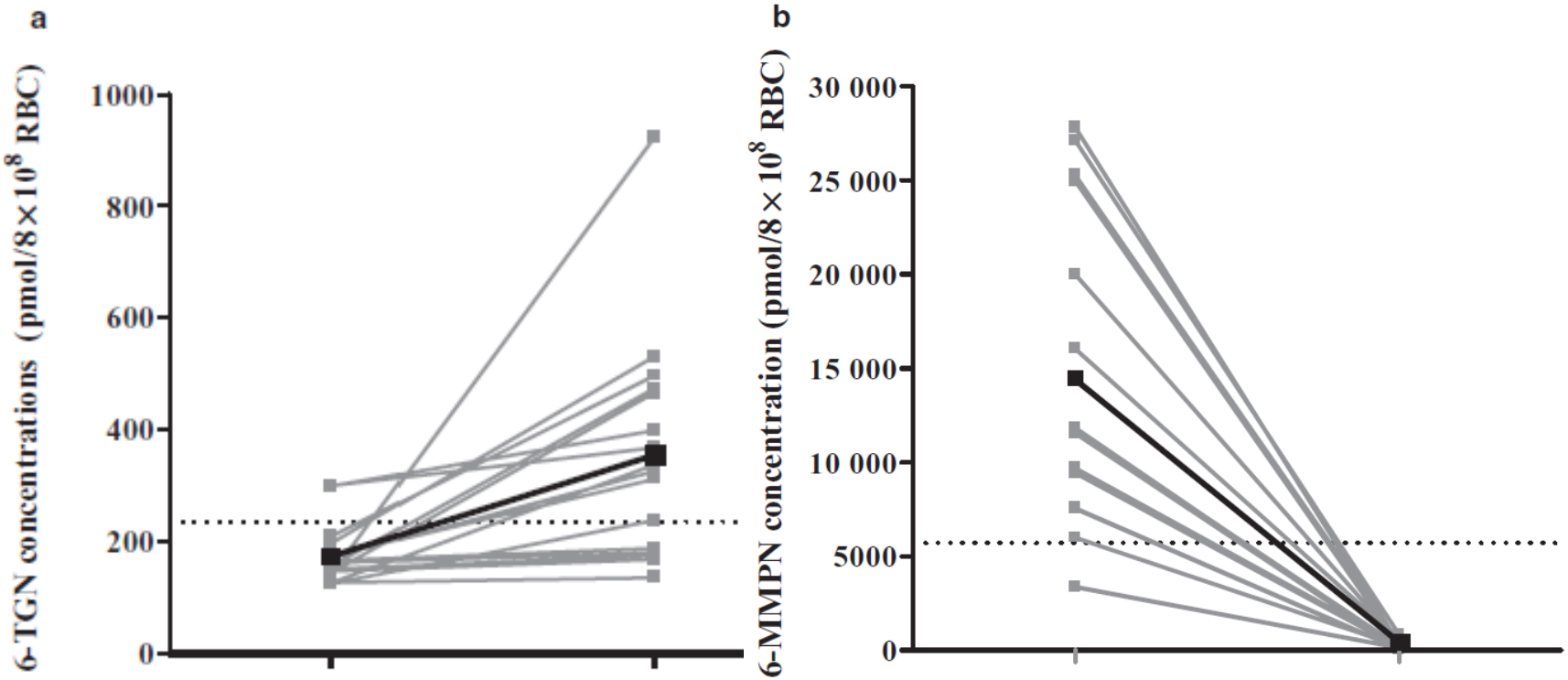
	6-TGN (pmol/8x10^8 GR)	6-MMPR (pmol/8x10^8 GR)	6-MMPR/6TGN
Valeur cible atteinte	250-500	<5700	5-25
Non compliance	<<250	<<5700	5-25
Sous dosage	<250	<5700	5-25
TPMT absente (myélotoxicité)	>>500	<<5700	0
TPMT faible (myélotoxicité)	>500	<5700	0
TPMT élevée (hépatoxicité)	<250-500	>5700	30-100
TPMT très élevée (myélotoxicité)	<<250	>>5700	>>100

Guide pratique d'utilisation des dosages de 6-TGN et 6-MMP *Derijks APT 2006*

	6-TGN (pmol/8x10^8 GR)	6-MMPR (pmol/8x10^8 GR)	6-MMPR/6TGN
Valeur cible atteinte	250-500	<5700	5-25
Non compliance	<<250	<<5700	5-25
Sous dosage	<250	<5700	5-25
TPMT absente (myélotoxicité)	>>500	<<5700	0
TPMT faible (myélotoxicité)	>500	<5700	0
TPMT élevée (hépatoxicité)	<250-500	>5700	30-100
TPMT très élevée (myélotoxicité)	<<250	>>5700	>>100

Allopurinol might improve response to azathioprine and 6-mercaptopurine by correcting an unfavorable metabolite ratio

Sharon J Gardiner,* Richard B Gearry,* Michael J Burt,† Teresa Chalmers-Watson,† Bruce A Chapman,† Alison G Ross,† Catherine A M Stedman,† Alexander Huelsen† and Murray L Barclay*,†



Journal of Gastroenterology and Hepatology **26** (2011) 49–54

Allopurinol might improve response to azathioprine and 6-mercaptopurine by correcting an unfavorable metabolite ratio

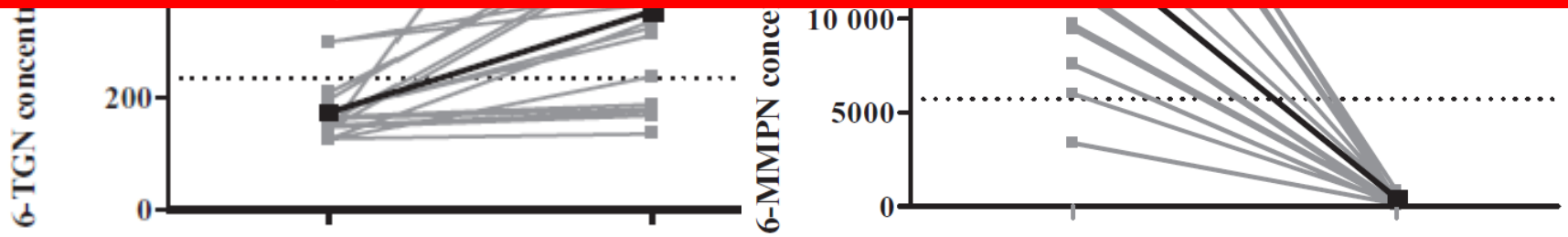
Sharon J Gardiner,* Richard B Gearry,* Michael J Burt,† Teresa Chalmers-Watson,† Bruce A Chapman,† Alison G Ross,† Catherine A M Stedman,† Alexander Huelsen† and Murray L Barclay*,†

8 malades sous corticoïdes avant l'allopurinol : 4 ont arrêté, 4 ont réduit la dose.

4 sous IFX, un seul après 12 mois.

Diminution des symptômes

1 anémie à 5.6g chez un malade



Journal of Gastroenterology and Hepatology **26** (2011) 49–54

William L 18 ans

- RCH gauche depuis 05/2008.
- Cortico dépendant, intolérant à l'Imurel (neutropénie précose) et non répondeur au Rémicade (1ère injection mi - mai 2010, 2ème injection le 2/06 /2010).
- Juillet 2010 : 20mg de Solupred et 4g de Pentasa par voie orale, 5 selles par jour liquides ou molles avec du sang dans tous les cas. Ne va plus à l'école.
- 51kg pour 1m65, il y a une franche acné du visage.
- *Clostridium difficile* et CMV négatifs
- Coloscopie : pancolite active, sans signe endoscopique de sévérité

William L 18 ans

- RCH gauche depuis 05/2008.
- Cortico dépendant, intolérant à l'Imurel (neutropénie précose) et non répondeur au Rémicade (1ère

•Qu'auriez vous fait ?

- Juillet 2010 : 20mg de Solupred et 4g de Pentasa par voie orale, 5 selles par jour liquides ou molles avec du sang dans tous les cas. Ne va plus à l'école.
- 51kg pour 1m65, il y a une franche acné du visage.
- *Clostridium difficile* et CMV négatifs
- Coloscopie : pancolite active, sans signe endoscopique de sévérité

William L 18 ans

- RCH gauche depuis 05/2008.
- Cortico dépendant, intolérant à l'Imurel (neutropénie précose) et non répondeur au Rémicade (1ère

•Qu'auriez vous fait ?

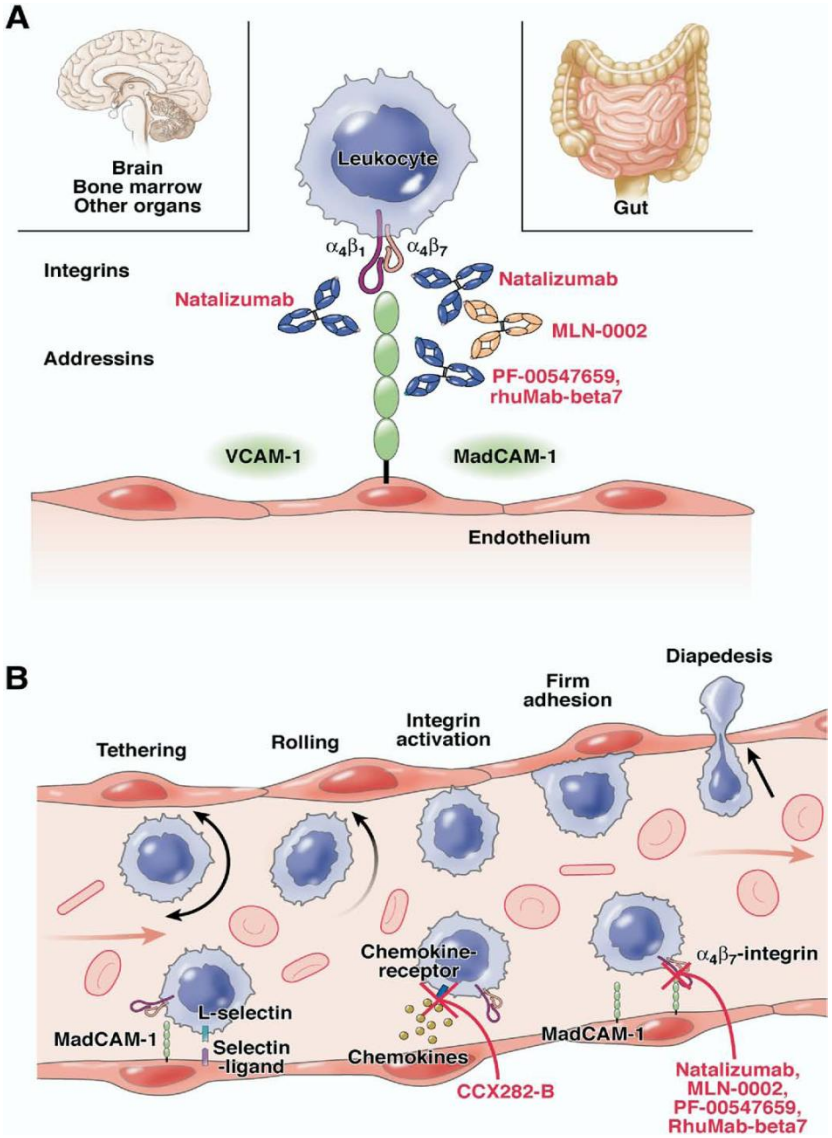
•Génotypage TPMT : mutant homozygote

- 51kg pour 1m65, il y a une franche acné du visage.
- *Clostridium difficile* et CMV négatifs
- Coloscopie : pancolite active, sans signe endoscopique de sévérité

William L 18 ans

- 8 mois plus tard, en Mars 2011 : rémission clinique et biologique et endoscopique complète, endoscopique quasi complète (pancolite très modérée du sigmoïde au cæcum: érythème et granité très discret) sans corticoïde. A repris l'école et le sport
- 6.5 mg d'imurel/j avec 6 TGN = 538 pg/10^8 GR.

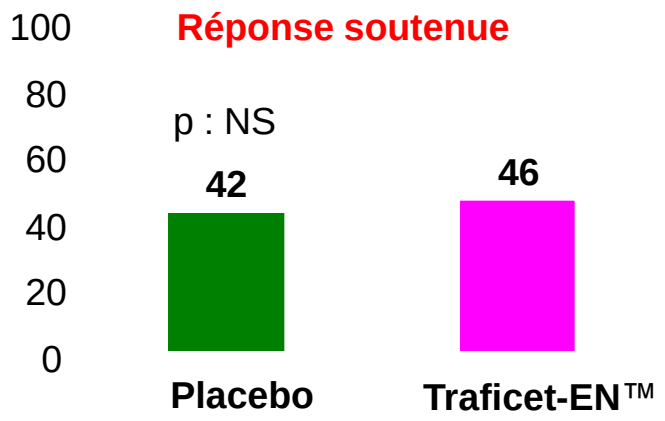
Les Nouvelles Biothérapies : les anti-molécules d'adhésion

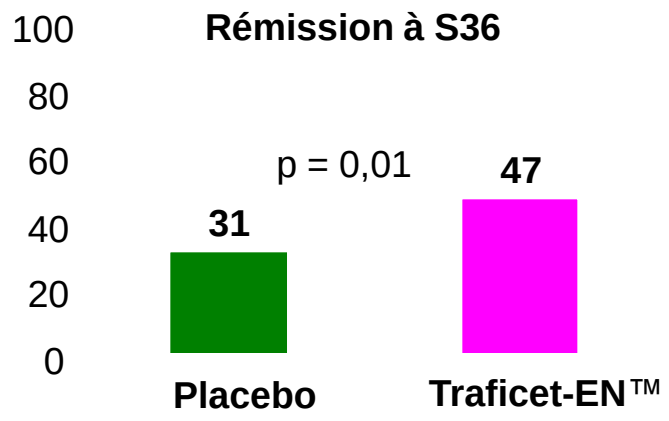


Rutgeerts et al Gastroenterology 2009

Traficet-EN™ un inhibiteur de CCR9, un récepteur de la chemokine CCL25

- **But :** apprécier l'efficacité de la molécule en traitement d'entretien
- **Méthode**
  - Essai randomisé contrôlé contre placebo de phase avec 241 patients MC. Induction par Traficet-EN™. Après un essai randomisé de 12 semaines et une phase ouverte de 4 semaines, les répondeurs sont rerandomisés.
  - Critère primaire d'évaluation : taux de réponse soutenue : CDAI < 250 ou absence d'élévation de plus de 70 points pendant le suivi de 36 semaines
- **Résultats**

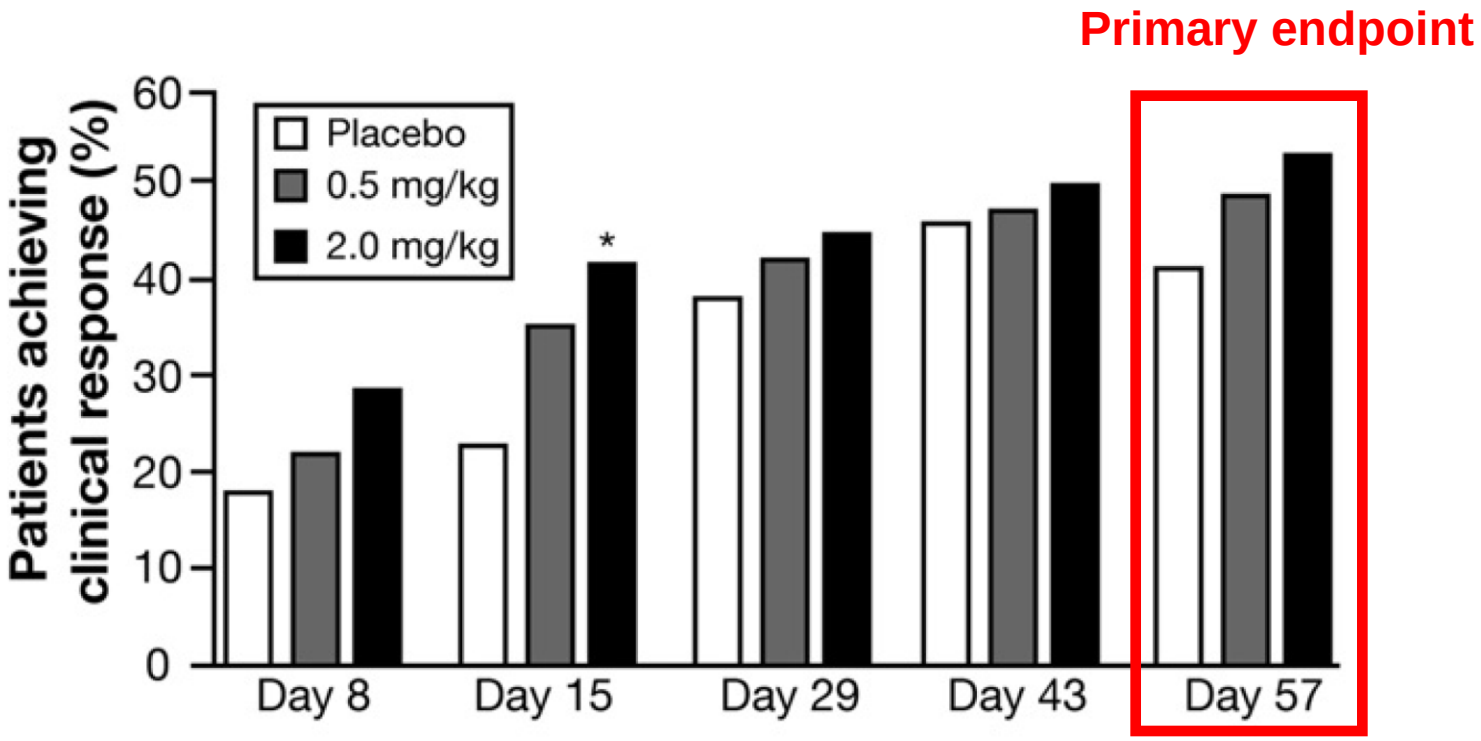




AGA 2010 – Keshav S et al. Gastroenterology 2010;138(suppl.1):S-86

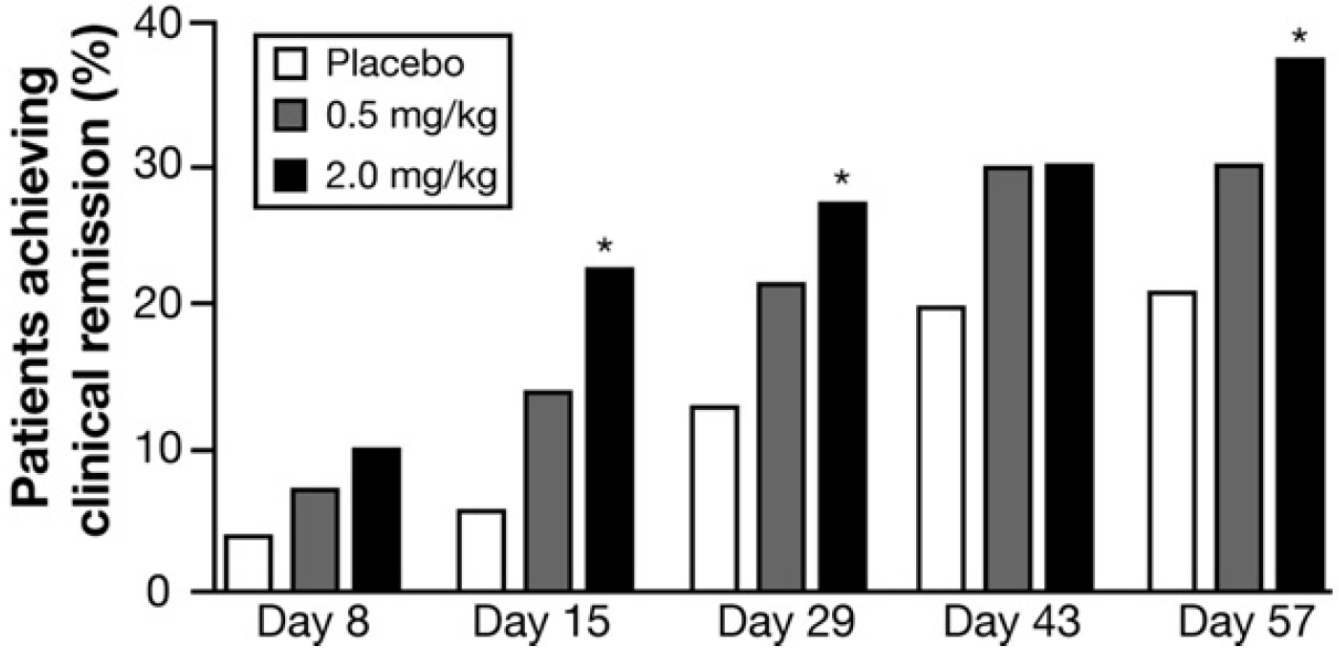
Traitement par anticorps monoclonal anti $\alpha 4\beta 7$ dans la MC active : réponse clinique

(Feagan CGH 2008)

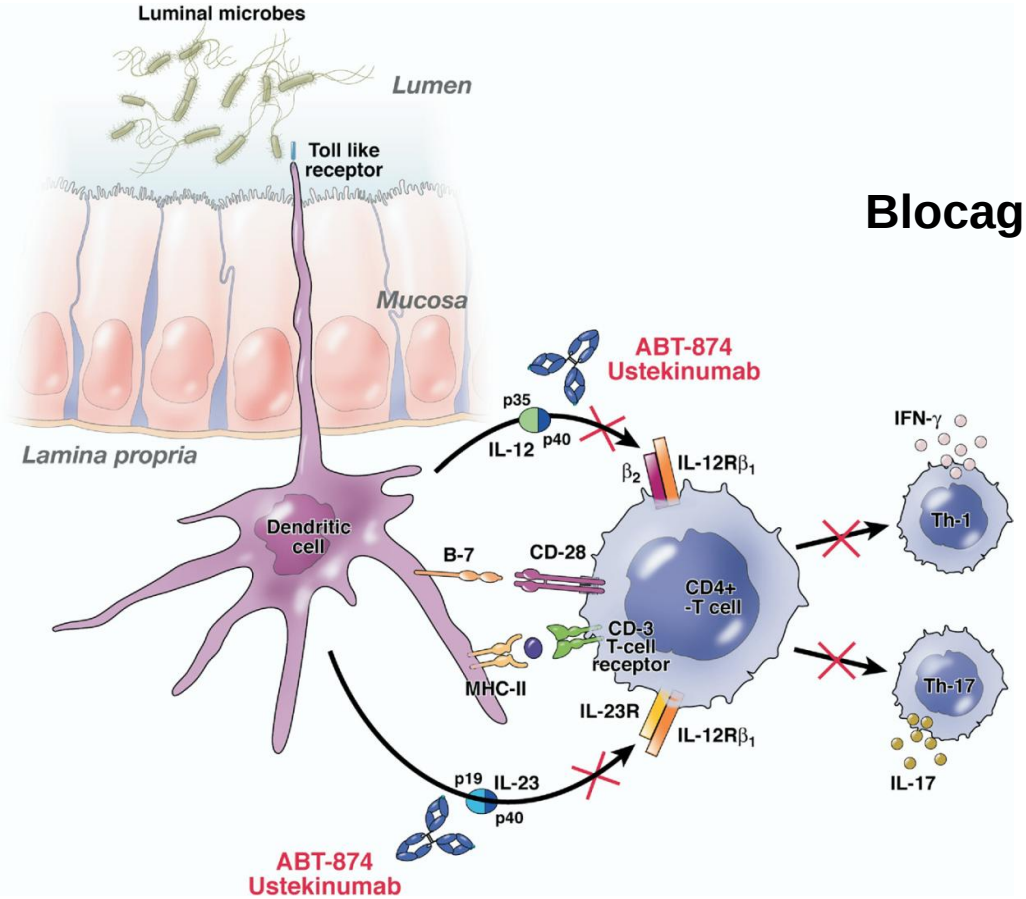


Traitement par anticorps monoclonal anti $\alpha 4\beta 7$ dans la MC active: rémission clinique

(Feagan CGH 2008)



LES NOUVELLES BIOTHERAPIES
Les thérapies prometteuses : Anti-interleukine 12/23 p40



Blocage de la réponse Th1 et Th17

Rutgeerts et al Gastroenterology 2009

ABT 874 : Briakinumab : un essai de phase 2b

- **Essai randomisé phase 2b avec une période de 12 semaines d'induction avec du placebo (n = 46), briakinumab IV toutes les 4 semaines 400 mg (Bri400i; n = 45) ou 700 mg (Bri700i; n = 139).**
- **Puis 12 semaines de traitement d'entretien pour les répondeursà la 12ème semaine.**
- **Critère principal : rémission clinique à la 6ème semaine (CDAI<150)**
  - **Placebo : 9%**
  - **Briakinumab 400 mg 13%,**
  - **Briakinumab 700 : 17% (NS)**
- **Réponse (CDAI 100) à la semaine 6 et 12 placebo (17% and 20%) Bri400i (36%, *P* =.061; 31%, *P* =.222), et Bri700i (37%, *P* =.013; 40%, *P* =.013).**

Panaccione UEGW Barcelone 2010 Late breaking abstract session

Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up.

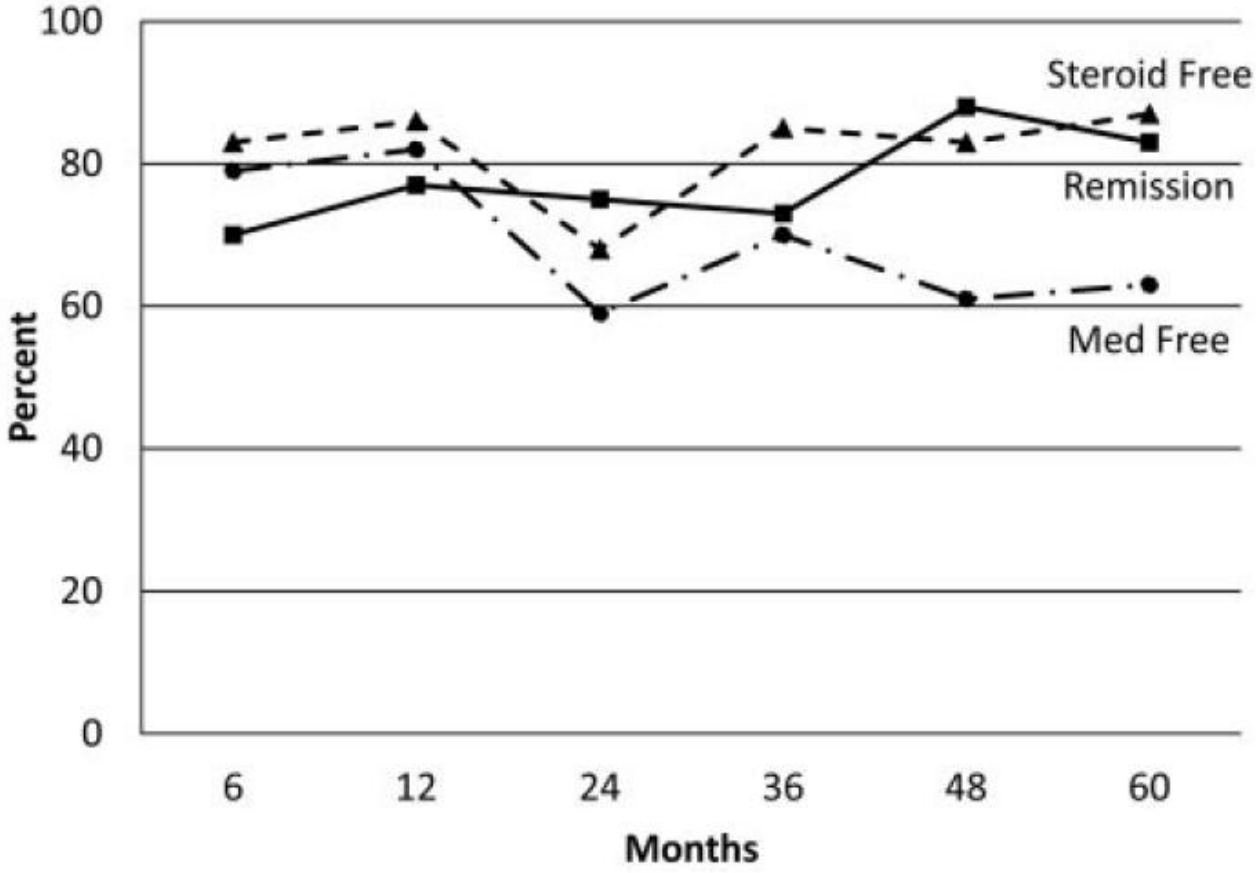
Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziak P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y.

- 24 malades réfractaires aux anti TNFα
- Cellules souches mobilisées par cyclophosphamide et G-CSF, enrichies ex vivo en cellules CD34(+) et réinfusées après conditionnement immunosuppresseur par cyclophosphamide et antithymocyte globulin (ATG).
- 18/24 patients sont suivis plus de 5 ans après la transplantation.
- Tous les malades ont atteint la rémission.

Blood, Dec 2010

Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up.

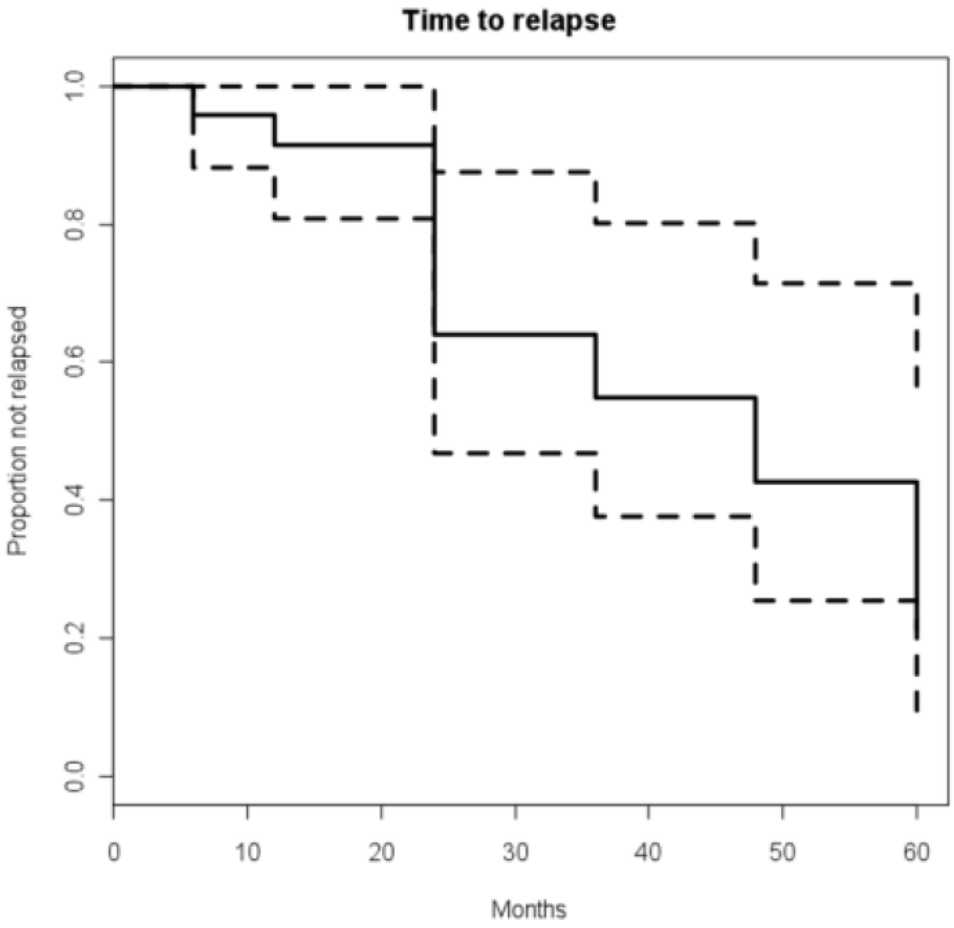
Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziak P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y.



Blood, Dec 2010

Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up.

Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziak P, Bucha J, Testori A, Halverson A, Verda L, de Villiers WJ, Jovanovic B, Oyama Y.



Blood, Dec 2010

Que faire quand tout a échoué ?
Leçon numéro 3 : Il n' y a pas que les anti TNF

- **1. Mais il y a tout de même les anti TNF :**
  - **3ème ligne ?**
  - **retour à la première ligne ?**
- **2. (Re)considérer les thiopurines (modulées), le méthotrexate**
- **3. Essai thérapeutique, autogreffe de moëlle.**
- **4. La chirurgie ou la dilatation endoscopique**

Résumé en 3 leçons

- **1. Réfléchir**
  - **S'agit-il vraiment d'une maladie de Crohn ?**
  - **S'agit-il d'une complication de la maladie ?**
    - Abcès, sténose fibreuse, cancer de l'intestin grêle, du côlon, du canal anal
  - **S'agit-il vraiment d'un échec ?** Ou bien d'un(e) :
    - diarrhée par malabsorption des acides biliaires,
    - syndrome de l'intestin irritable,
    - maladie coeliaque ou une pancréatite chronique associée.
    - infection : tuberculose, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *salmonella*, CMV

- **2. Savoir manier les anti TNF**
  - **Ne pas rater le traitement d'induction et sélectionner les malades avec lésions muqueuses**
  - **En cas de perte de réponse : augmenter les doses puis changer d'anti TNF**
  - **Et penser à une infection, notamment la tuberculose.**

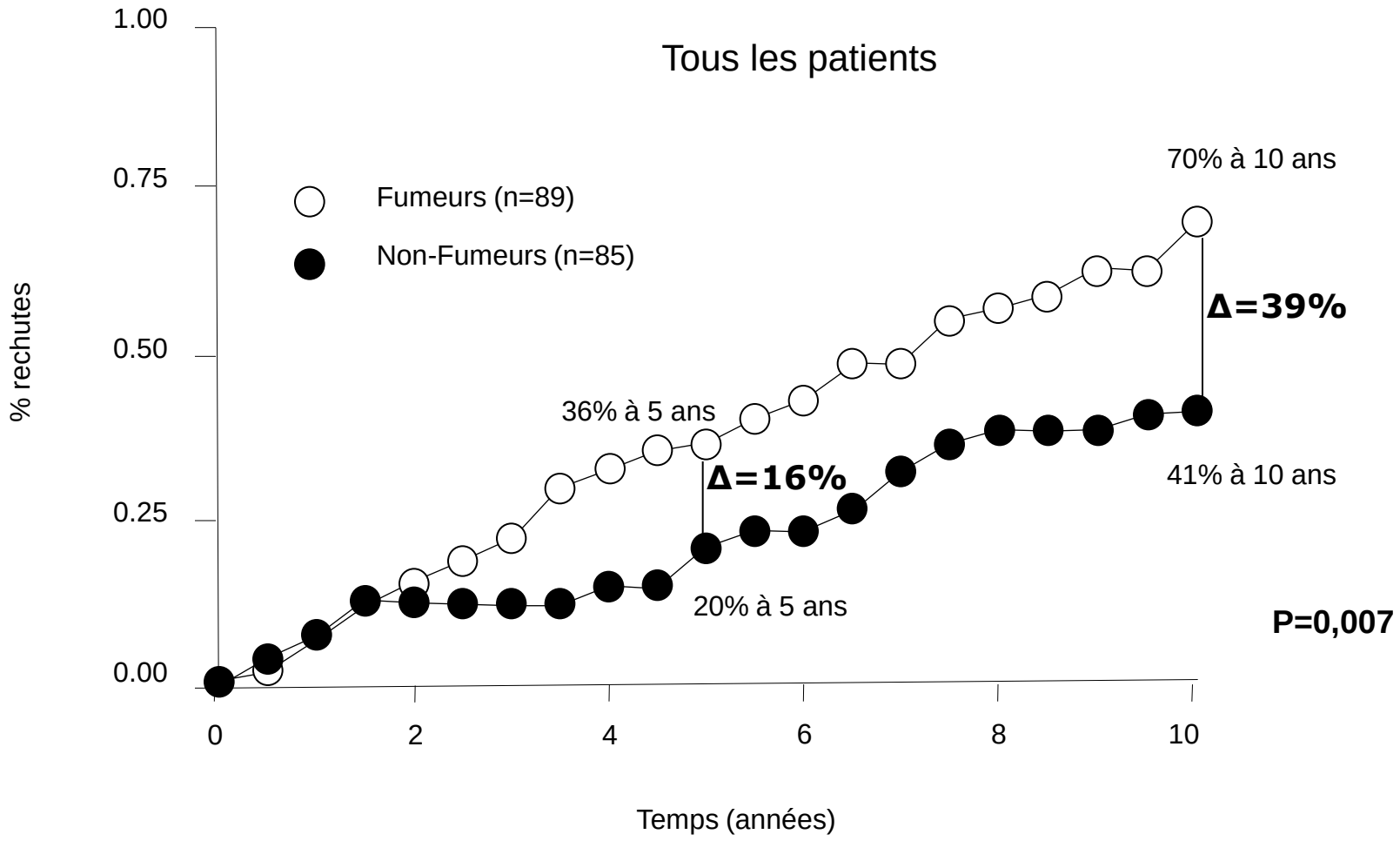
- **3. Il n'y a pas que les anti TNF**
  - **Mais Il y a encore les anti TNF : 3ème ligne ? retour à la première ligne ?**
  - **Reconsidérer l'option thiopurines (modulées), le methotrexate**
  - **Essai thérapeutique, autogreffe de moëlle.**
  - **Et la chirurgie ou la dilatation endoscopique**

Pour la pratique

- Grande diversité des situations cliniques
- Et des thérapeutiques
- La bonne décision prend du temps.
- Revoir le dossier de fond en comble
- Une endoscopie est le plus souvent nécessaire
- Toujours garder en tête la possibilité d’une complication infectieuse, mécanique ou néoplasique.

Merci de votre attention

Tabac et rechute de la maladie de Crohn

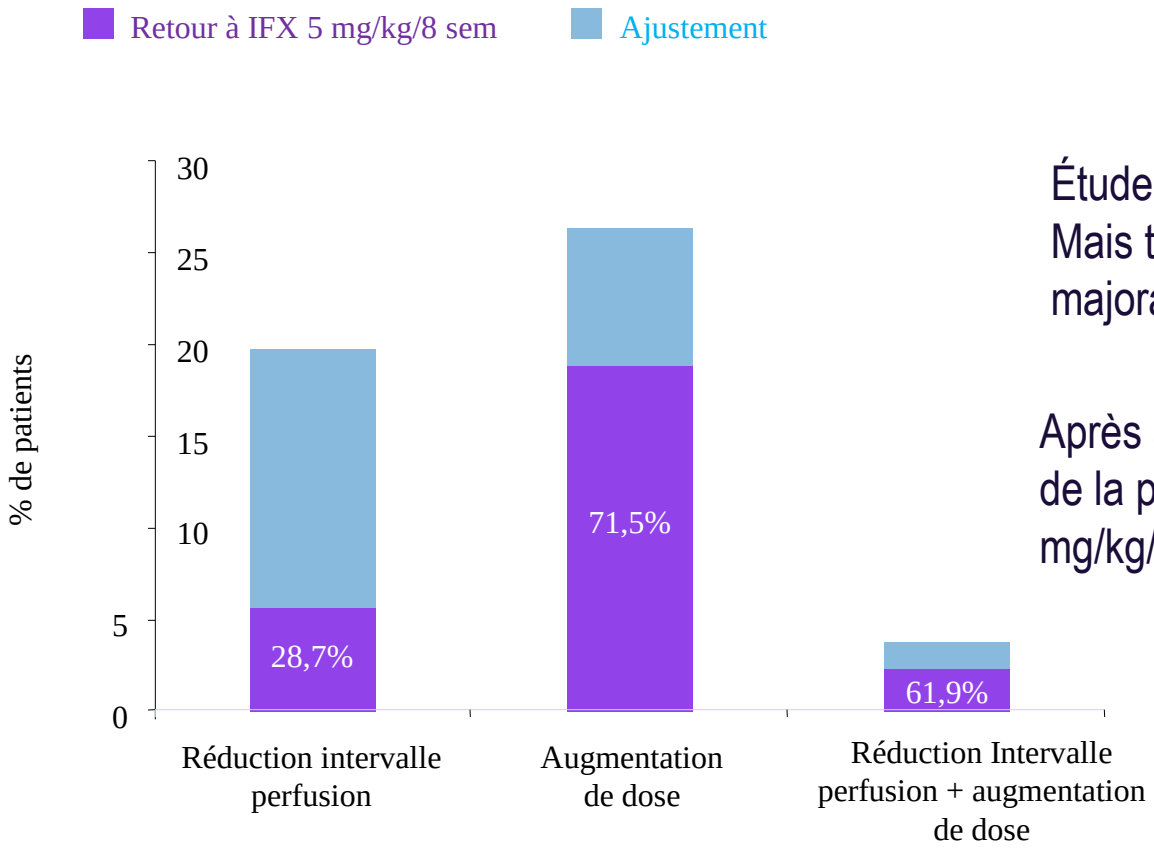


Sutherland LR, et al. Gastroenterology 1990

Optimisation de l'azathioprine

- 6-TGN = métabolite actif des purines
- Méta-analayse : *Osterman et al, Gastroenterology 2006*
  - Au taux de 6 TGN > 220 – 260 pmol x 10^8 GR est associé à la rémission clinique
- Dans une situation d'optimisation : adapter la dose de purine au taux plasmatique
  - Un taux < 250 pmol x 10^8 GR témoigne :
    - mauvaise observance
    - Sous dosage : une augmentation de dose peut s'envisager
  - Un taux > 500 pmol x 10^8 GR est associé à la toxicité hématologique du TT
- Enfin chez les malades à activité TPMT normale un taux de 6 TGN > 400 pmol après 3 mois de traitement sans rémission clinique est associé à un échec du traitement par AZA sans attendre classiquement 9 mois. (*Roblin X et al, Am J Gastroenterol 2008*)

Patients avec ajustement de dose et step down à nouveau



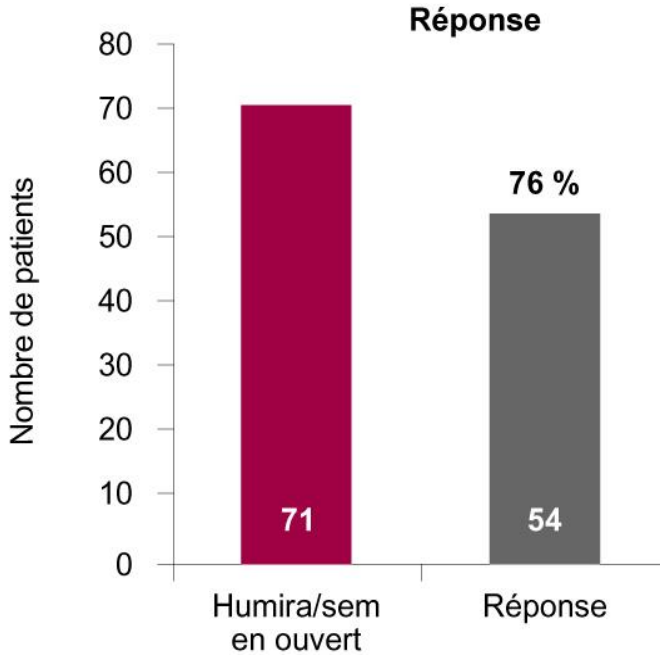
Étude rétrospective
Mais tendance à préférer la majoration de dose

Après augmentation de dose, retour de la plupart des patients à 5 mg/kg/8 sem d'IFX

Schnitzler F et al. UEGW 2008: abstract WED-OP300

OPTIMISATION DE L'ADALIMUMAB
Réduire l'intervalle

Analyse *post hoc* CHARM : Humira toutes les semaines



Une réponse CR-70 a été obtenue chez 76 % (54/71)
après passage à toutes les sem en ouvert soit 21 % (54/260)

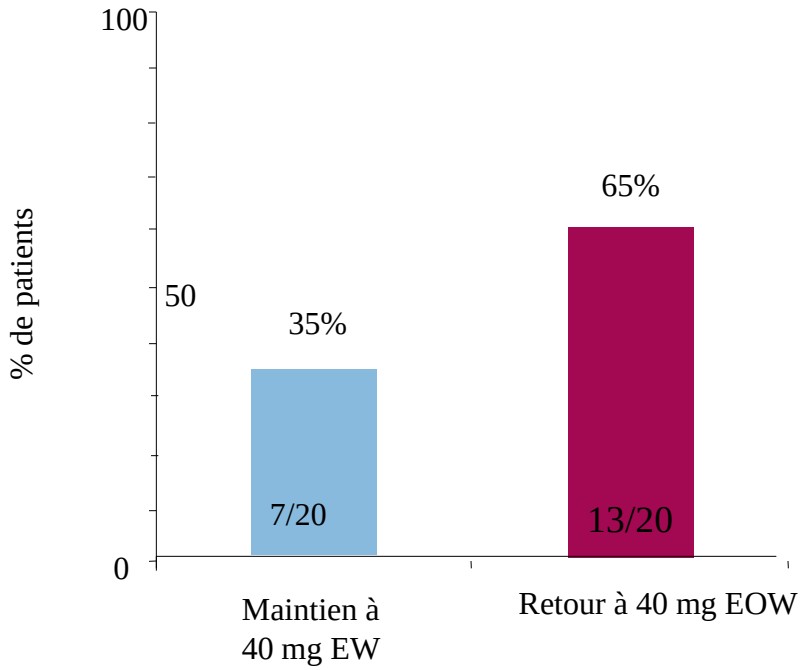
Evaluation à S56

Sandborn WJ et al. DDW 2008

OPTIMISATION DE L'ADALIMUMAB
Flexibilité du rythme d'administration

L' expérience de Louvain

Patients avec désescalade à 40 mg/EOW, après recuperation de la remission par passage à 40 mg/ EW



Méthode :

Cohorte de MC sous adalimumab (n=115) :

- 20 patients, en perte de réponse, ont retrouvé la rémission après escalade à 40mg / EW, après 10 sem de traitement.
- Suivi médian : 58 semaines

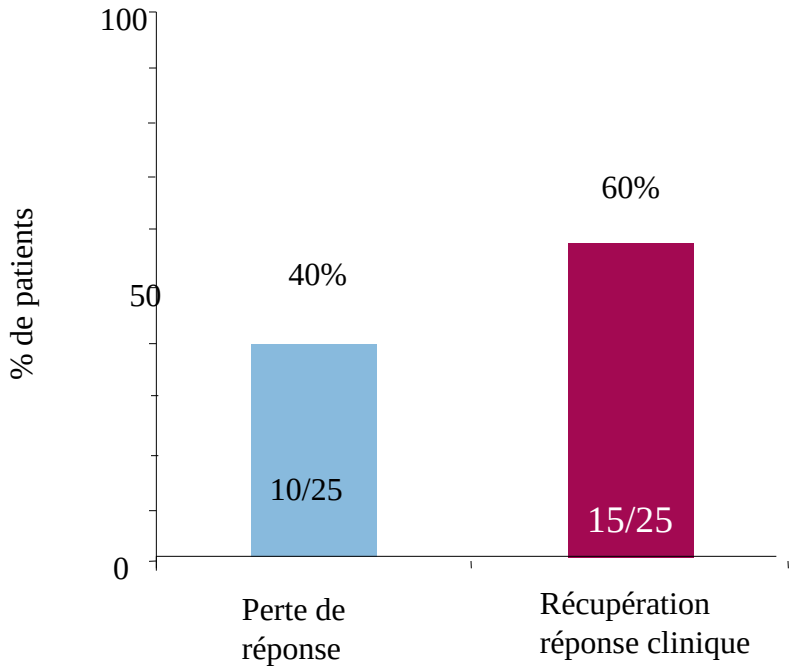
Après escalade à 40mg EW, retour de 2/3 tiers des patients à 40 mg/EOW.

P. Rutgeerts[1] et al. UEGW 2008: abstract -P0749

OPTIMISATION DE L'ADALIMUMAB
Augmenter la dose

L'expérience de Louvain

Patients avec récupération de la réponse clinique par passage à 80 mg d'ada/ EW pendant 3 semaines, chez des patients avec maladie de Crohn, qui étaient en perte de réponse à 40 mg /EW.



Résultats :

- 15/25(60%) patients ont retrouvé une réponse clinique après cette escalade.
- 10/25(40%) patients ont gardé la réponse clinique après désescalade à 40mg/EW.

P. Rutgeerts[1] et al. UEGW 2008: abstract PO749

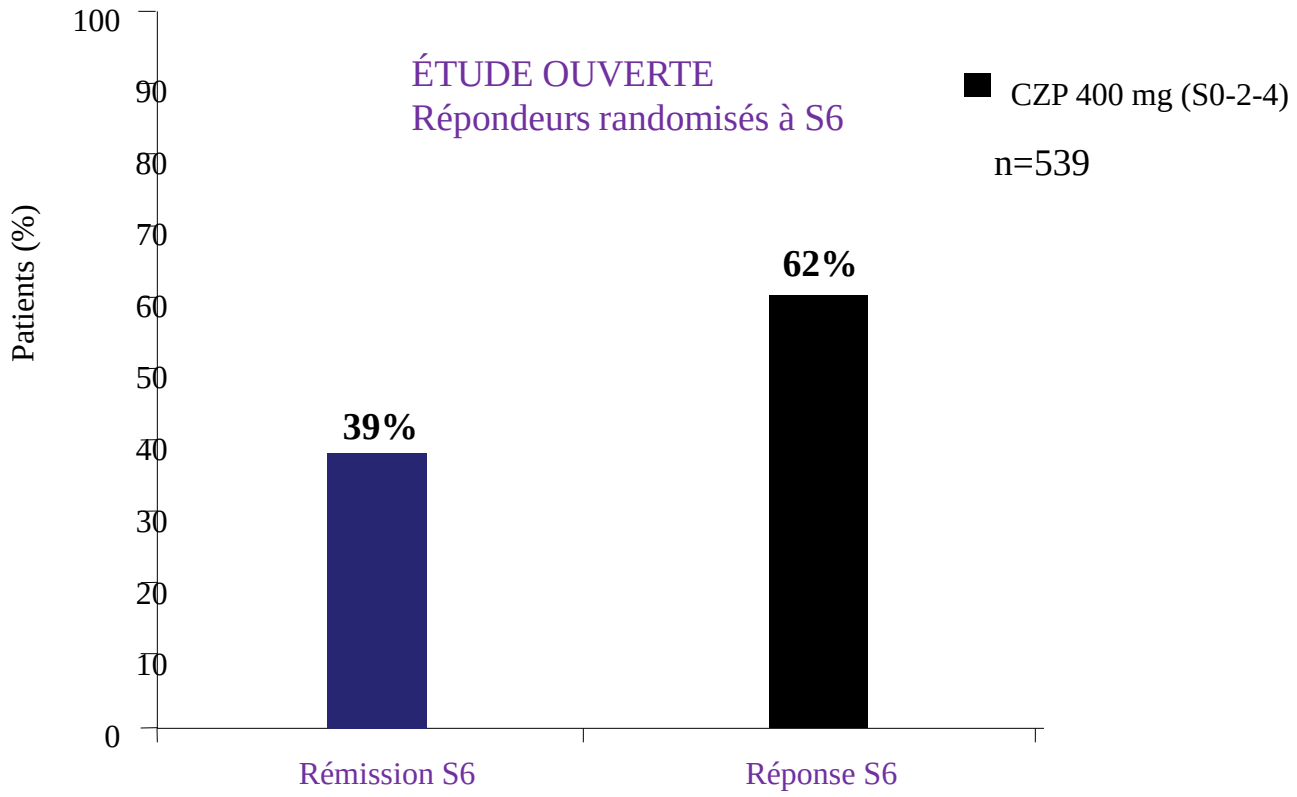
TRAITEMENT ANTI-TNF DE 2ème LIGNE
QUELS BENEFICES ?

- Après optimisation d'un premier Anti-TNF ou en cas d'intolérance le recours à un anti-TNF de 2ème ligne est de plus en plus courant.
- Son efficacité est moins bonne 20 à 30% de réponse

- Seulement 2 essais évaluent un second anti-TNF après IFX:
  - avec l'Adalimumab: essai GAIN
  - avec le Certolizumab : essai WELCOME

- Pas d'essai avec l'IFX en seconde ligne après ADA

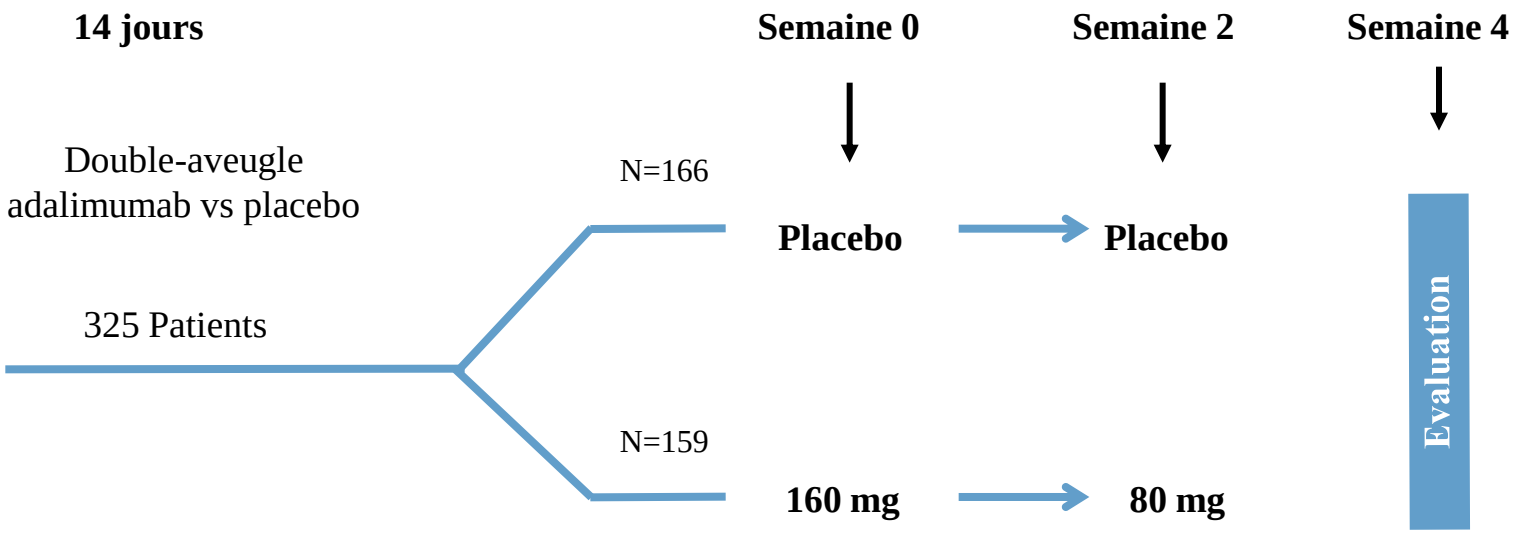
Certolizumab pegol (CZP) après perte de réponse/intolérance l'IFX: étude WELCOME



Vermeire S et al, Gastroenterology 2008, A67

Arrêt de l'infliximab et mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®): (essai GAIN)

Période de *screening*



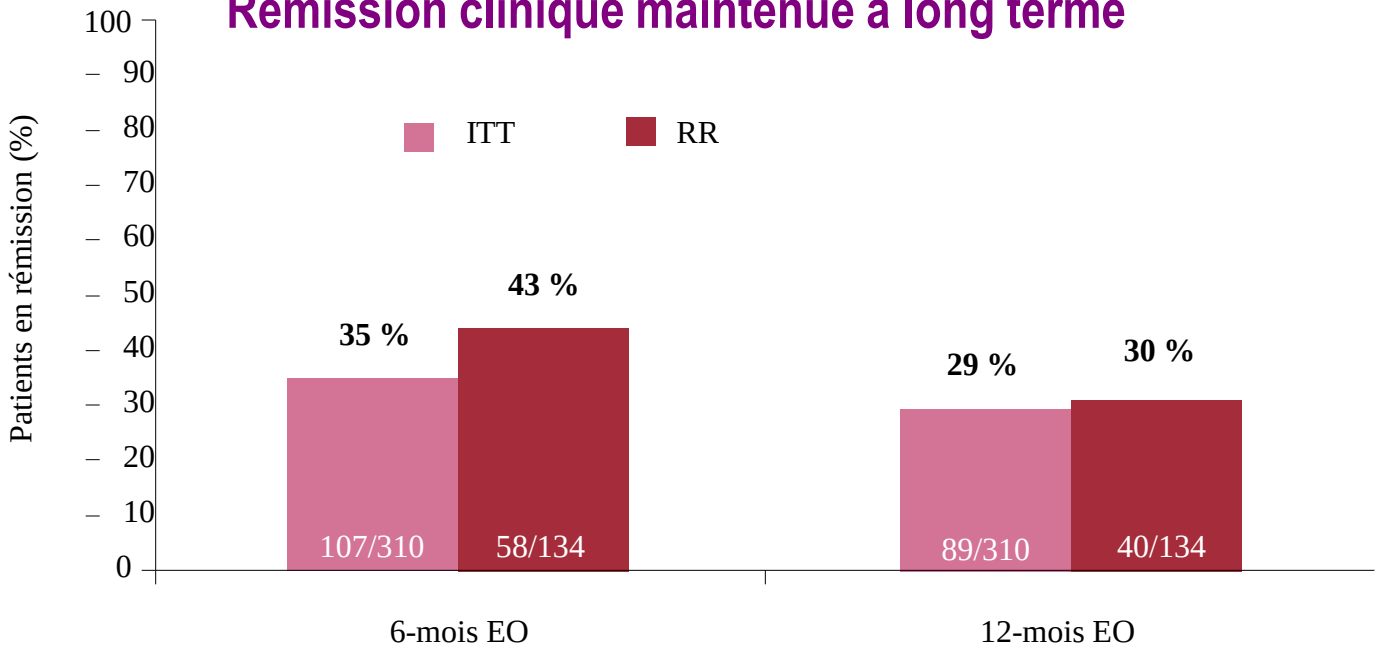
	Placebo n=166	Humira 160/80 mg n=159
Intolérance à l'infliximab	**95 (57%)**	**95 (60%)**
Perte d'efficacité de l'infliximab	**87 (53%)**	**77 (48%)**
Intolérance et perte d'efficacité	**21 (13%)**	**19 (12%)**

Sandborn WJ, et al. Ann Intern Med 2007 ; 146 : 829-38.

CHANGER d'Anti-TNF : passer à l'ADALIMUMAB en 2ème ligne

Extension en ouvert de GAIN avec ADA chez les répondeurs 40 mg/2sem ou /sem

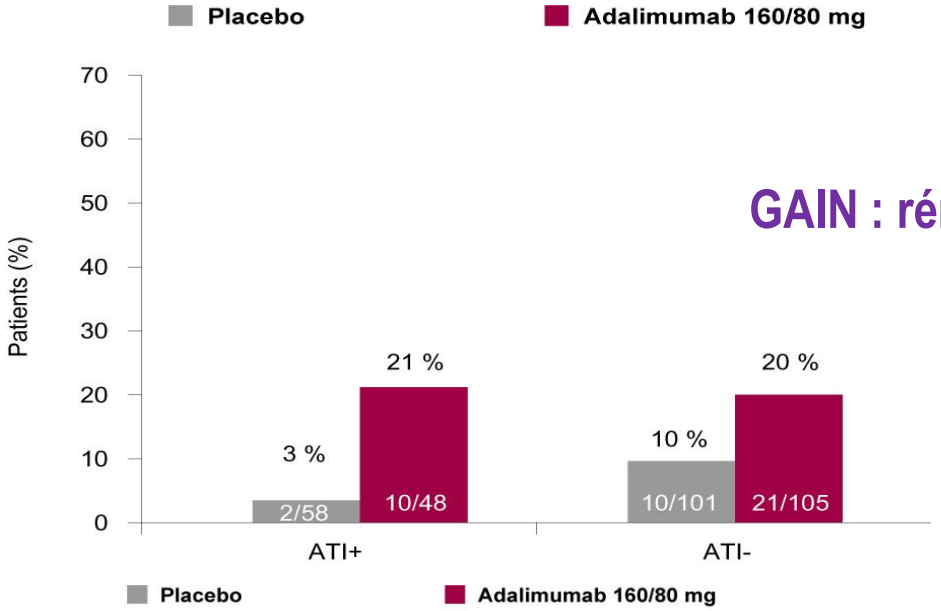
Rémission clinique maintenue à long terme



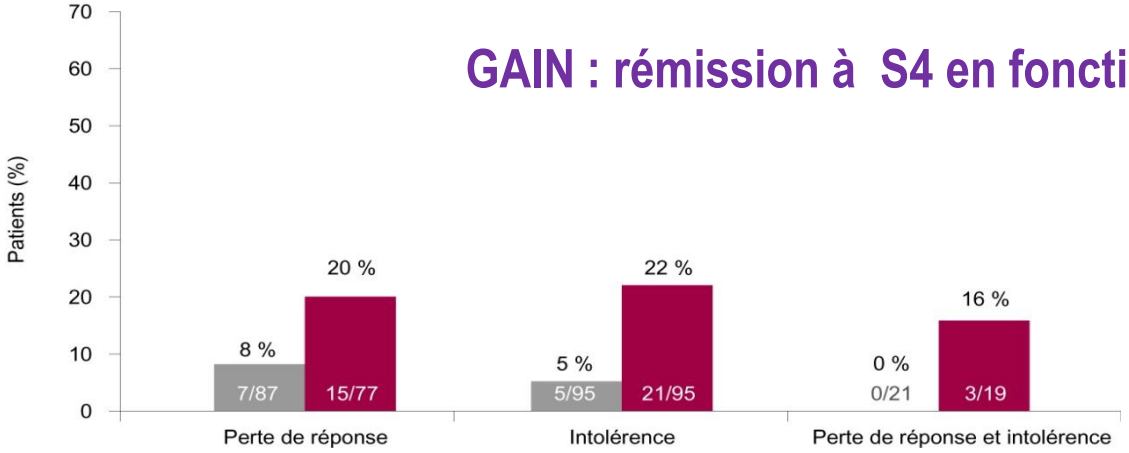
RR : répondeurs randomisés (patients à sem.4 de GAIN qui ont atteint une RC-70 et ont été inclus dans la phase en ouvert)

Panaccione R et al. ECCO 2008

CHANGER d'Anti-TNF : passer à l'ADALIMUMAB en 2ème ligne



GAIN : rémission à S4 en fonction des ATI*



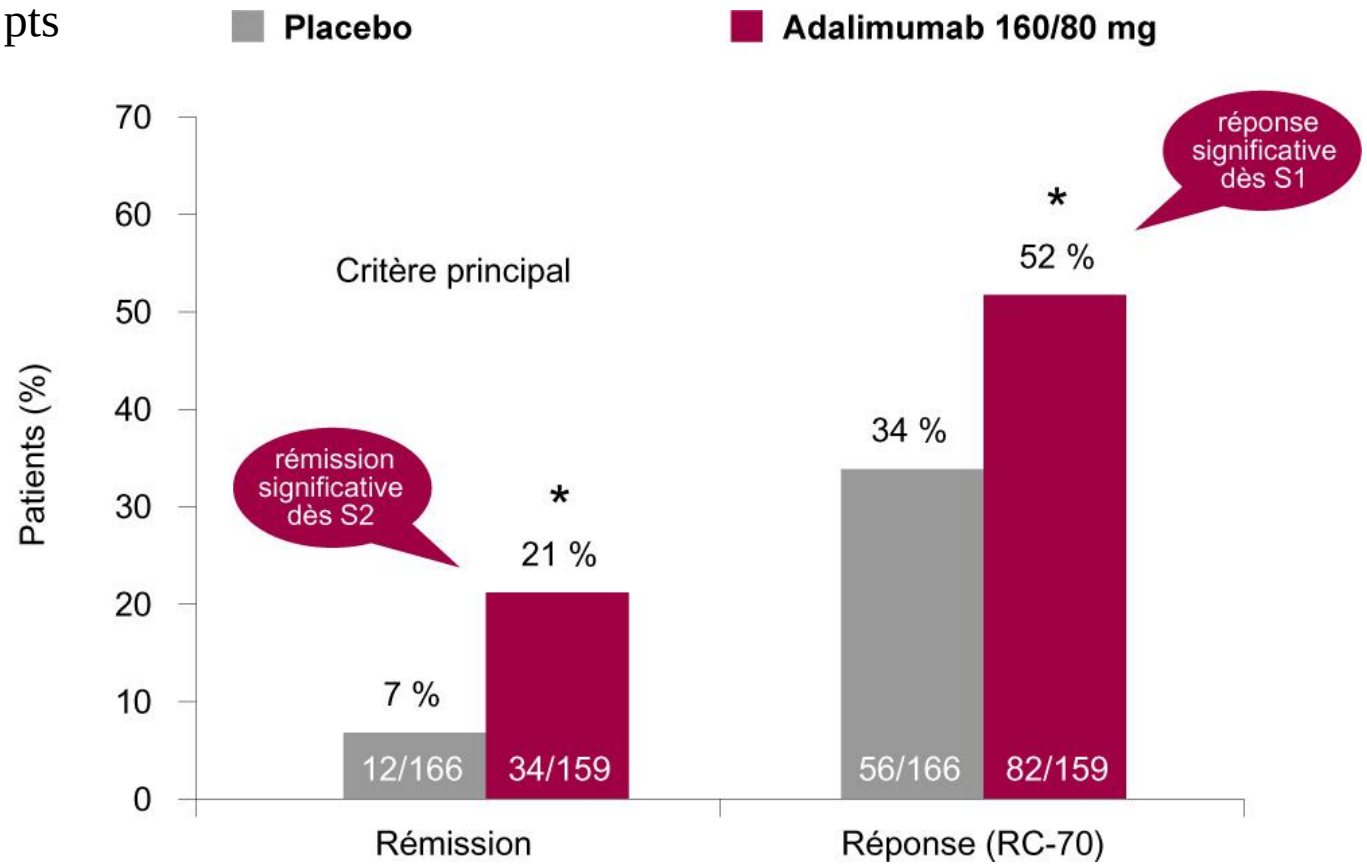
GAIN : rémission à S4 en fonction du statut par rapport à Infliximab

Sandborn WJ, et al. Ann Intern Med 2007 ; 146 : 829-38

CHANGER d'Anti-TNF : passer à l'ADALIMUMAB en 2ème ligne

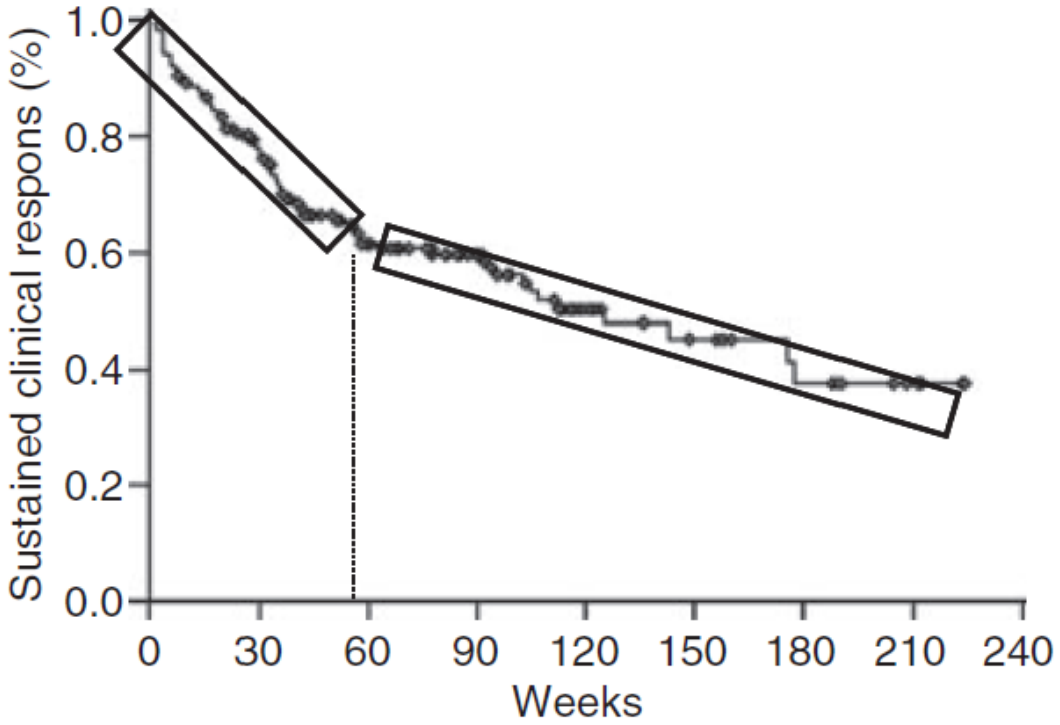
Etude GAIN : évaluation à S4

325 pts



Sandborn WJ, et al. Ann Intern Med 2007 ; 146 : 829-38

Taux cumulatif de perte de réponse à l'adalimumab. *(Ben Horin APT 2011, adapté de Karmiris et al., Gastroenterology 2009).*

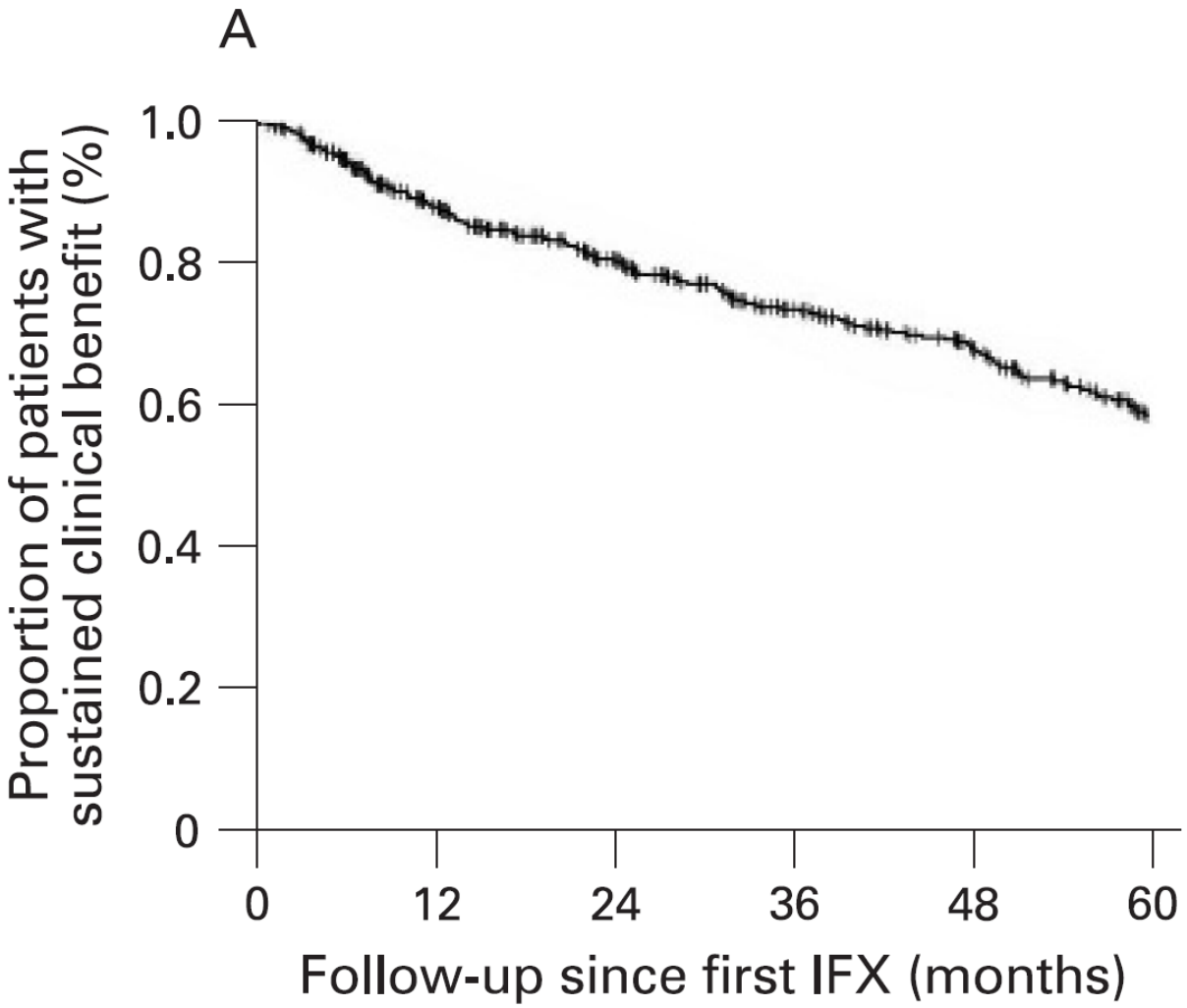


S’agit-il d’une complication de la maladie ? 5 minutes

- Observ JC Delchier

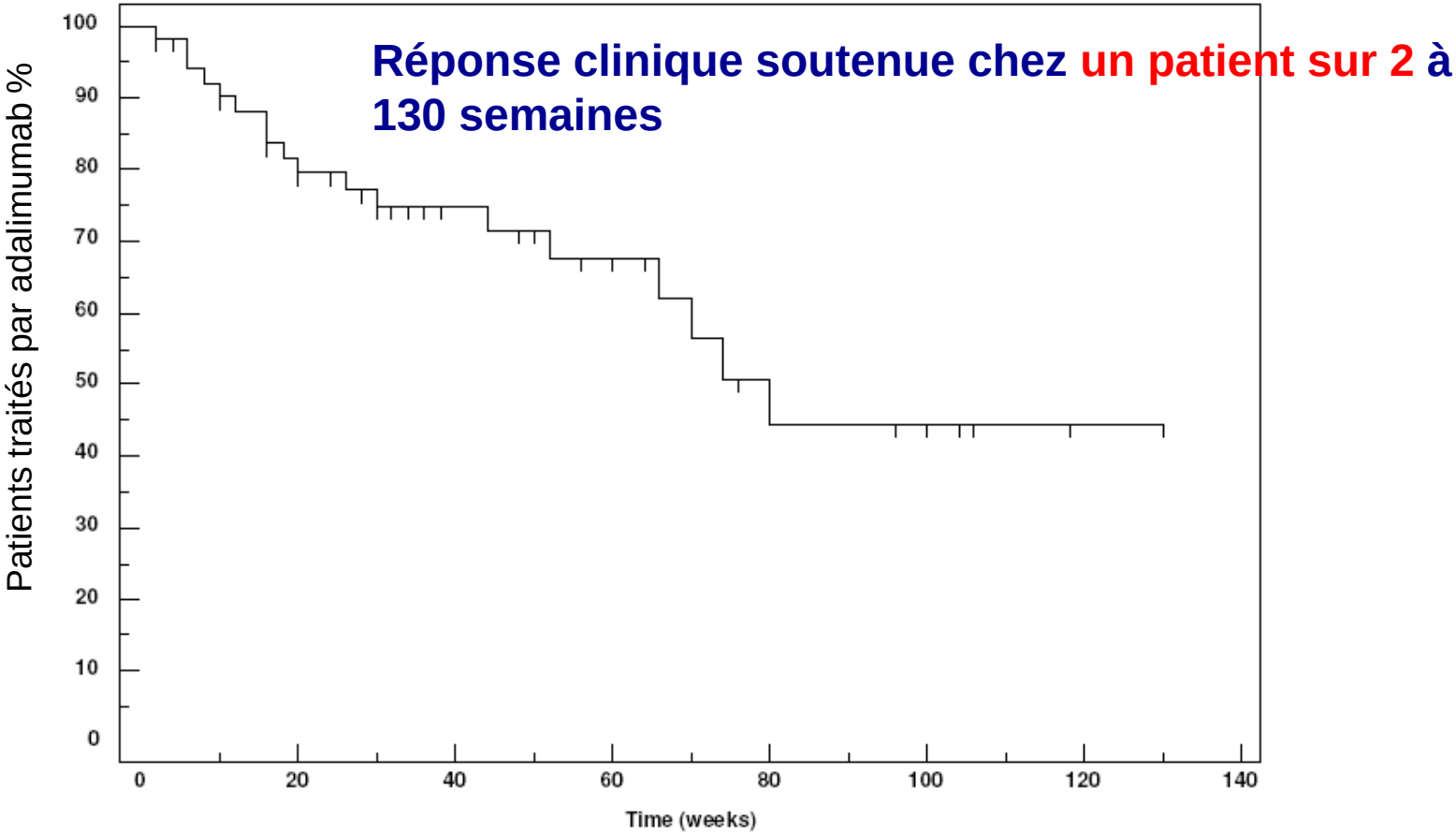
Perte de réponse à l'IFX dans la cohorte de Louvain

(Schnitzler Gut 2009)



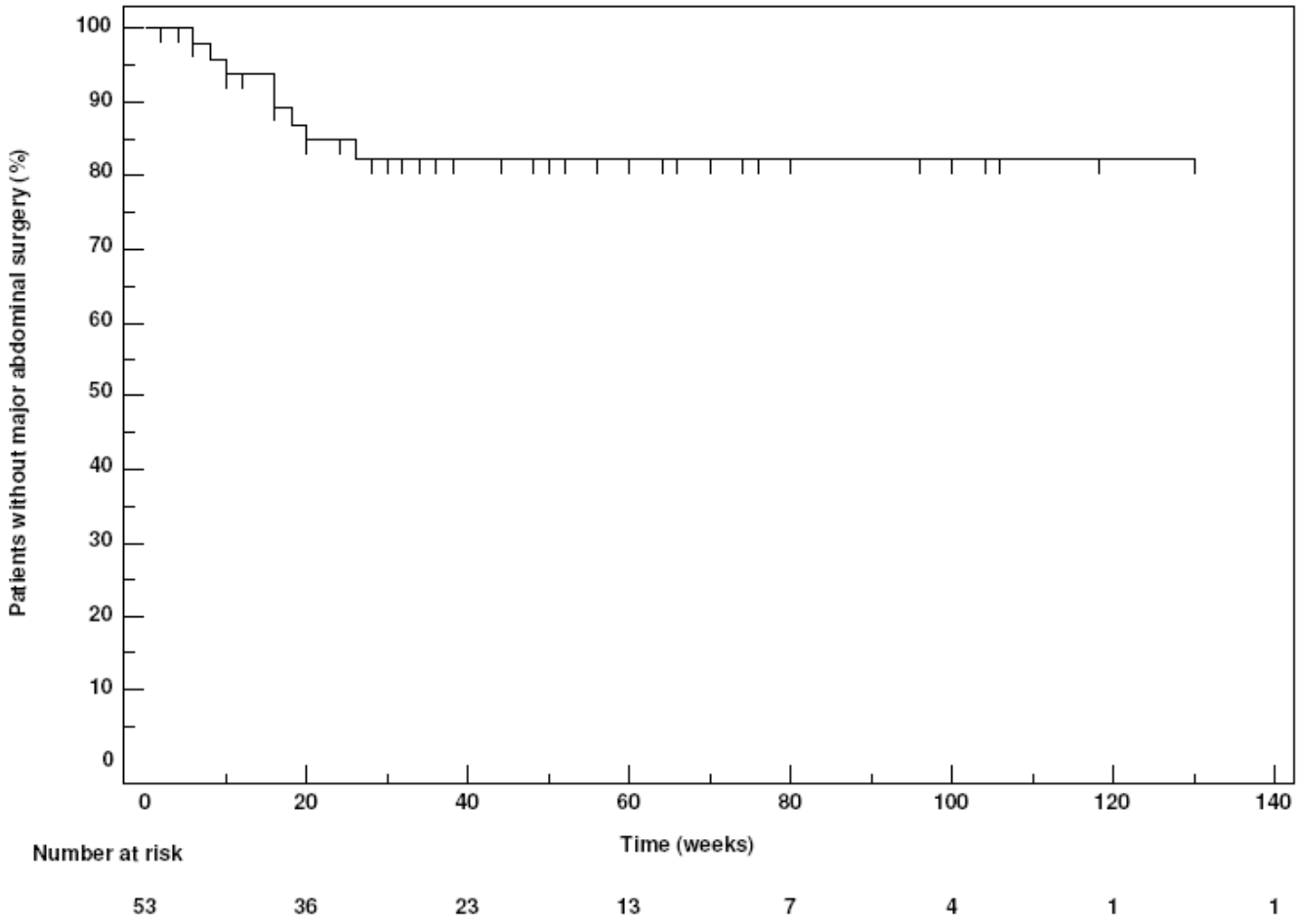
Résultats dans une cohortes mono-centrique

Arrêt de l'infliximab et mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®): Efficacité au long cours (expérience CHU Nancy 2005-08 chez 53 patients)



Oussalha et al, APT 2009

82 % n'ont pas eu de résection intestinale à 2 ans



Oussalha et al, APT 2009