

# Place des immunosuppresseurs dans la maladie de Crohn

T.HAMMADA

Scce d'Hépatogastroentérologie

CHU Constantine

ALGER ,25- 26 SEPTEMBRE 2013

# Introduction

- Les IS = trt conventionnels :  
Thiopurines, le methtrexate, la ciclosporine et ses analogues
- La prescription des IS au cours de la MC est fréquente (30%), principalement en cas de cortico - dépendance Faubion WA et al. Gastroenterology 2001
- Le but de cette mise au point est de rappeler la place des IS au cours de la MC

# Objectifs thérapeutiques dans la MC

Pathologie destructrice contre laquelle les thérapies conventionnelles semblent insuffisantes

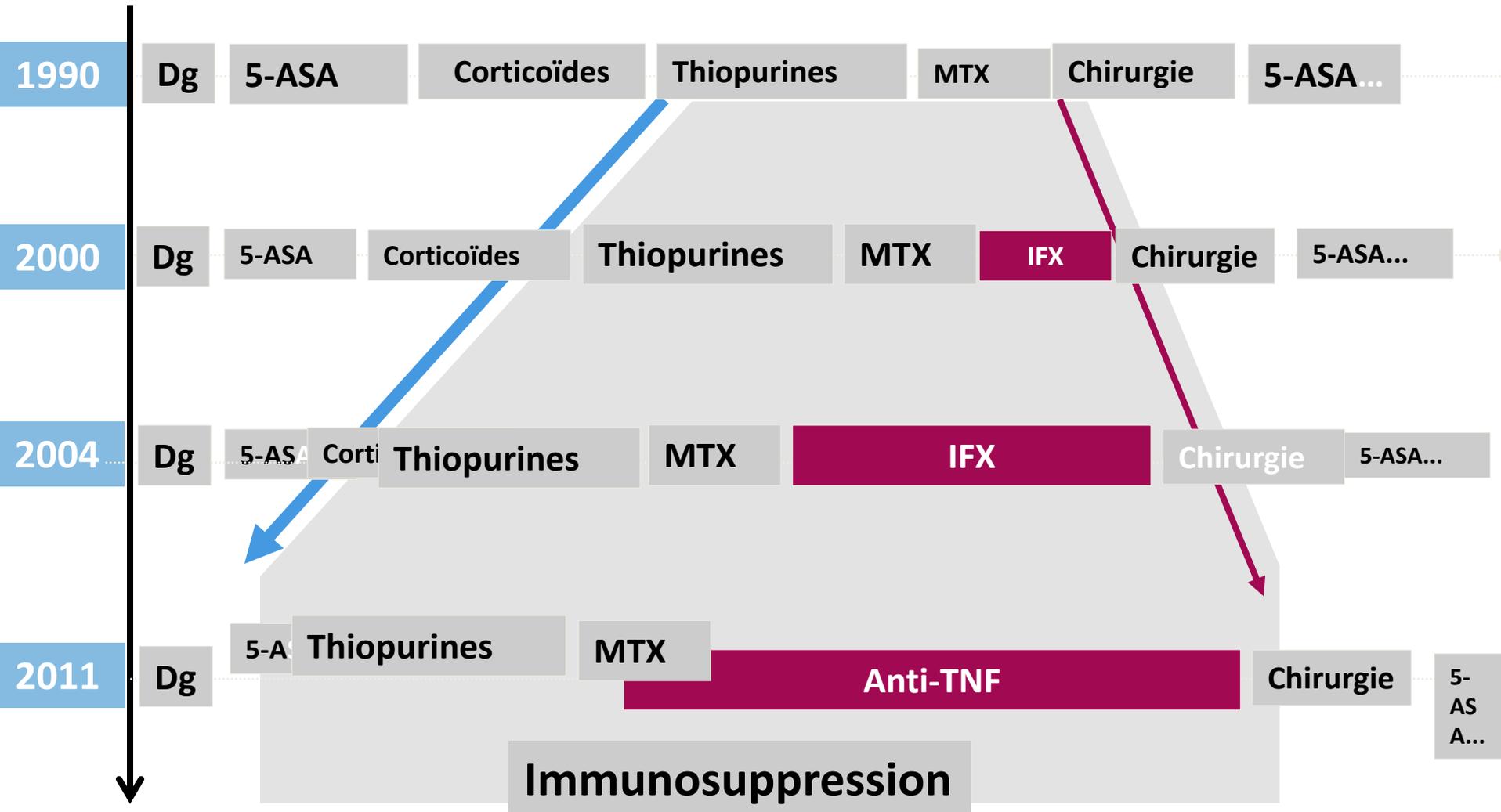
# Objectifs thérapeutiques

- Objectifs actuels
  - Rémission clinique stable
  - Sevrage en corticoïdes
  - Cicatrisation muqueuse
  - Amélioration de la qualité de vie
  - Réduction du taux d'hospitalisation
  - Réduction du taux de chirurgie
- Modalités
  - Traitements plus précoces
  - Passages plus rapides à la ligne thérapeutique suivante

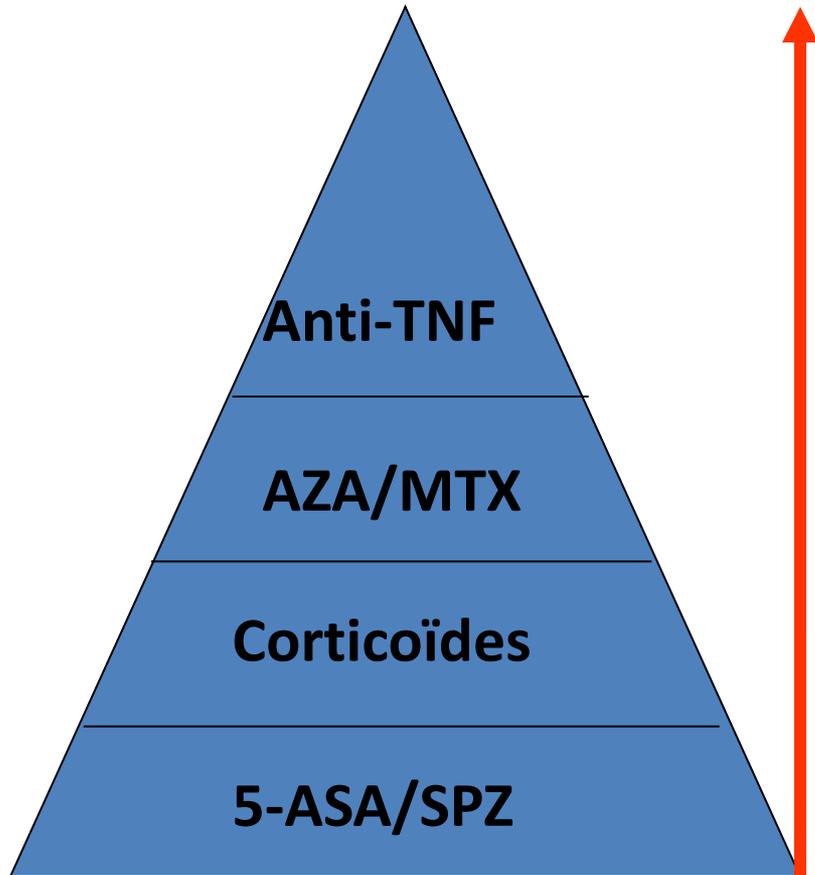
# Stratégie générale

- Traitement des poussées : riposte graduée
  - 5-ASA, antibiotiques (sepsis), IPP (atteinte digestive haute)
  - Budésonide
  - Corticoïdes systémiques
  - Traitements nutritionnels
  - Infliximab
- Traitement de fond : stratégie ascendante
  - 5-ASA
  - Thiopurines (AZA, 6-MP)
  - Méthotrexate
  - Infliximab, adalimumab

# Moyens thérapeutiques

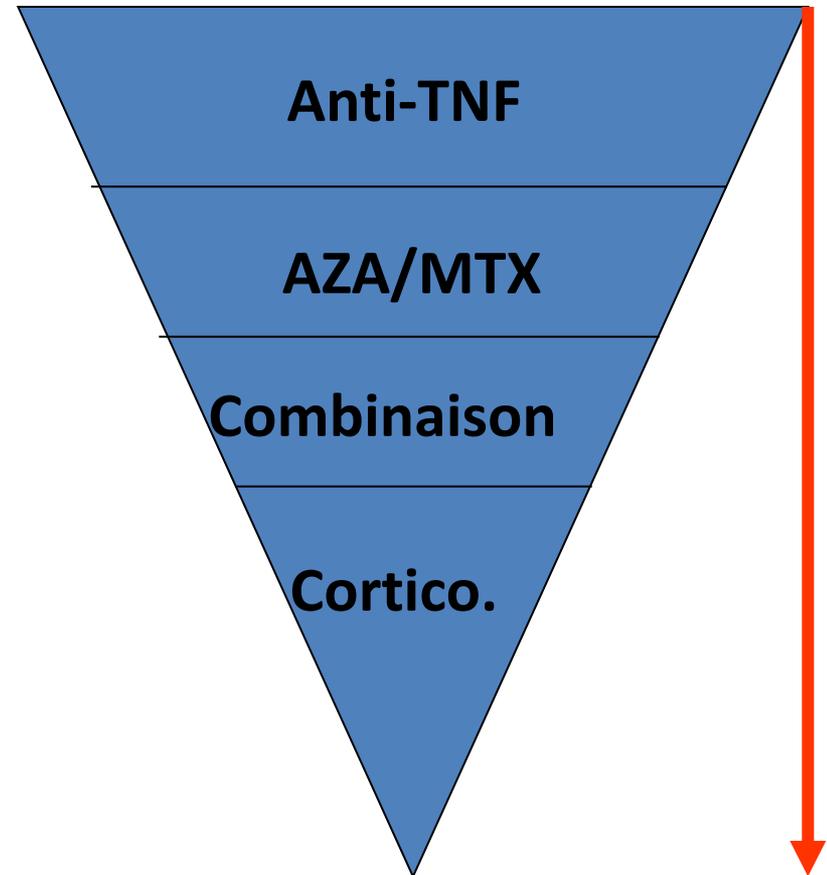


# Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

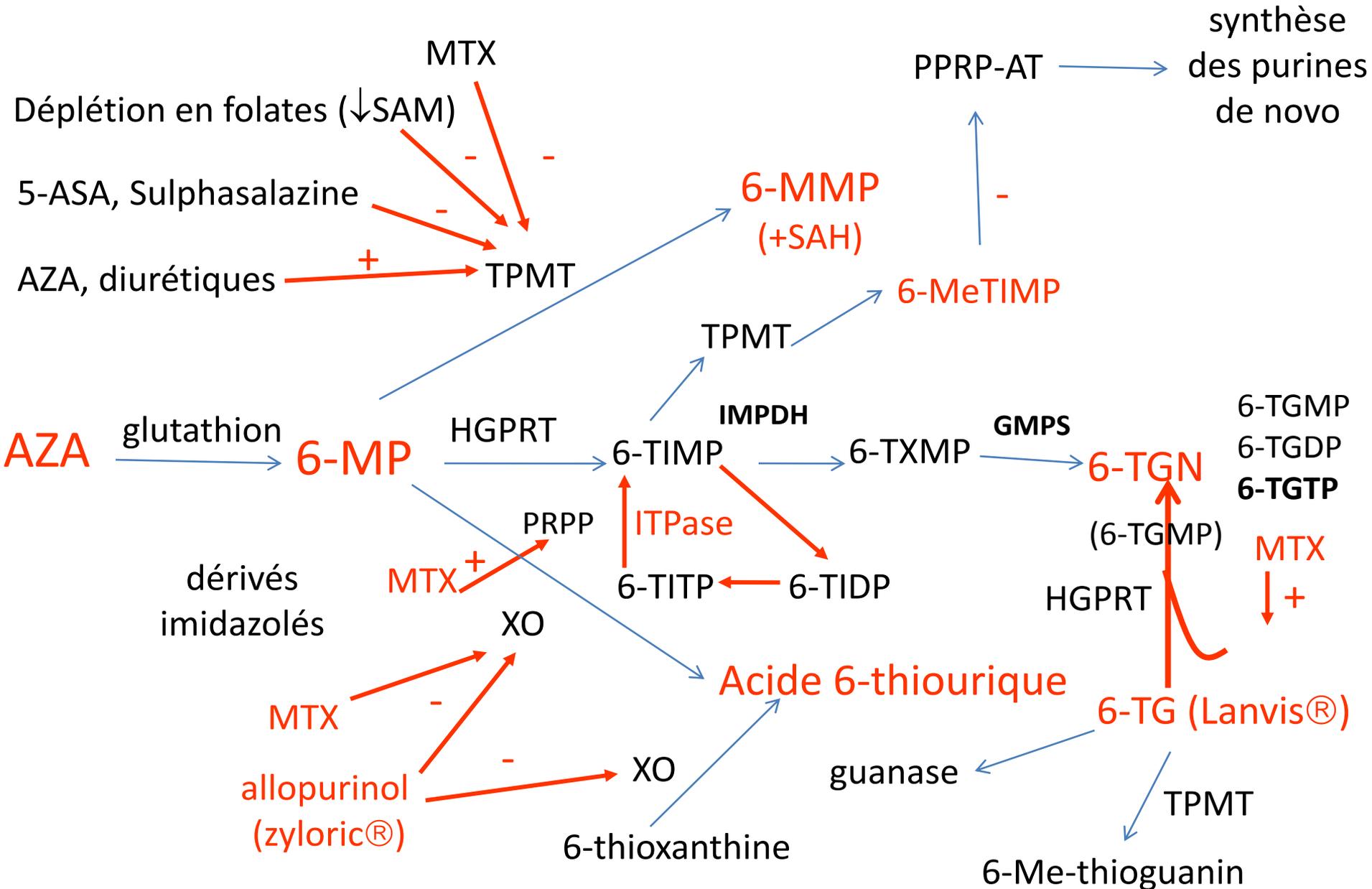


"Step Up"

"Top Down"



# Métabolisme de l'AZA/MP



# Indications des thiopurines dans la MC

- Après corticothérapie  
corticorésistance, corticodépendance  
récidive clinique dans l'année

- Situations particulières:

Dés le dg si:

Atteinte étendue (sup à 1m)

Atteinte périnéale complexe

Atteinte gastroduodénale

Coticothérapie d'emblée

Prévention de la récurrence post-opératoire (lésions score Rutgeerts >1 à 6 mois post-op malgré le 5-ASA)

# Bilan avant thiopurines

## Clinique

- Inventaire des verrues, terrain herpétique
- Frottis cervical Seksik Gastroenterology 2006

## Biologique

- Fonction rénale – Bilan hépatique
- TPMT (phénotype ou génotype ) (*AGA, FDA*)
- Sérologies VIH, VHB, VHC Lemann GECB 2004

Vaccinations ( HPV, VHB, *grippe, pneumocoque* )

## Quand ?

- Au diagnostic ou à la première cure de corticoïdes

# Thiopurines et MC

- Contre-indications
  - Cancer évolutif
  - Infection par le VIH non contrôlée
  - Déficit total en TPMT
- Précautions d'utilisation
  - Déficit partiel en TPMT
  - Hépatites chroniques B et C
  - Antécédent personnel de cancer
  - Sujets blancs à peau claire + ATCD de coups de soleils
  - Sujets âgés >70 ans (cancer latent ?)(scanner TAP, mammographie, PSA)

# Surveillance biologique

FNS Bilan hépatique(ALAT,GGT,PAL):

1fois /semaine pdt 8 semaines ,puis  
mensuelle ( jusqu'à stabilisation des doses ),  
puis trimestrielle

Lemann GECB 2004

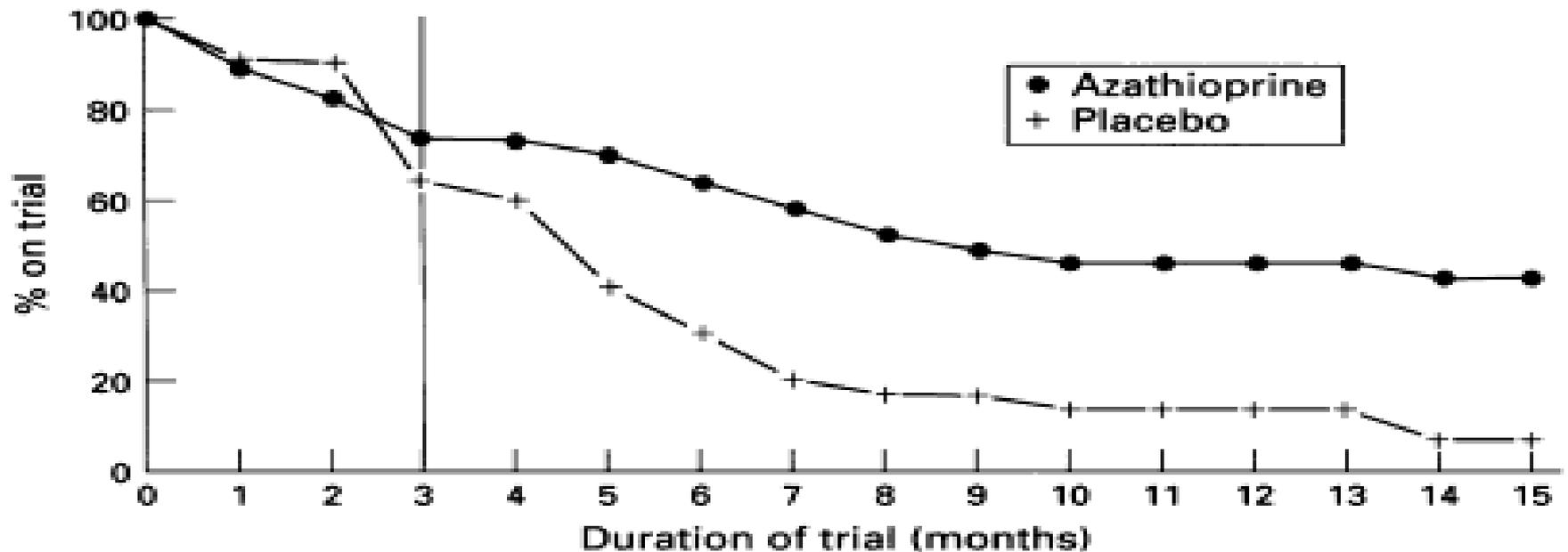
Lipasémie :

en cas de douleurs abdominales

HAS2008

# Thiopurines et MC:efficacité

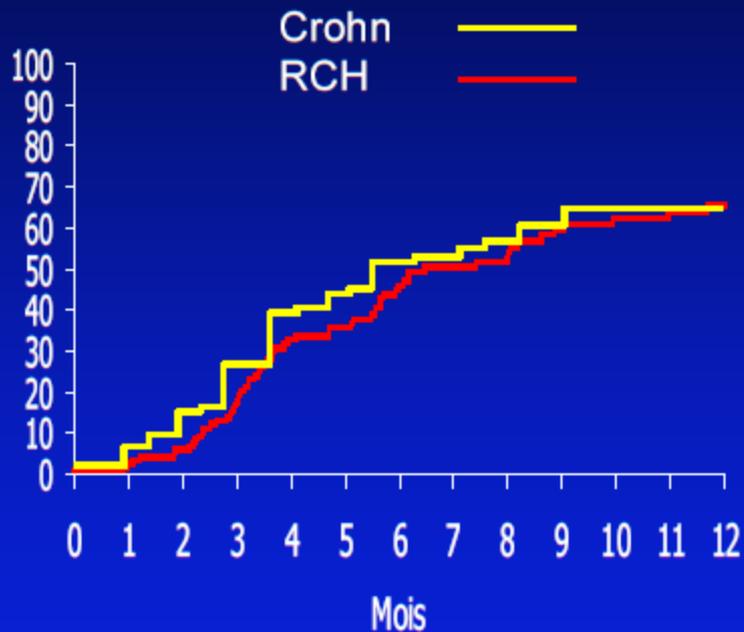
*A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease*



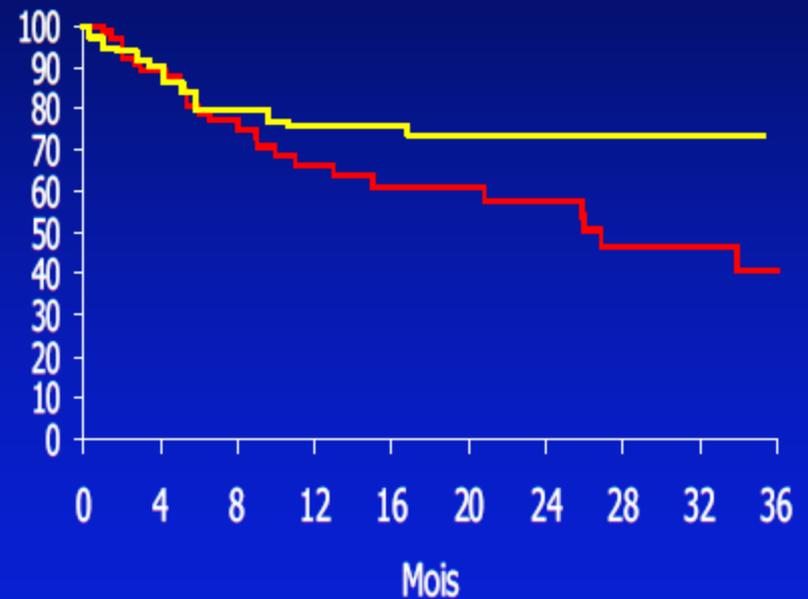
*Life table representation.*

# Résultats de l'azathioprine dans les MICI

D'après Lémann et al, 1990; Bouhnik et al, 1996; Gornet et al, 2000

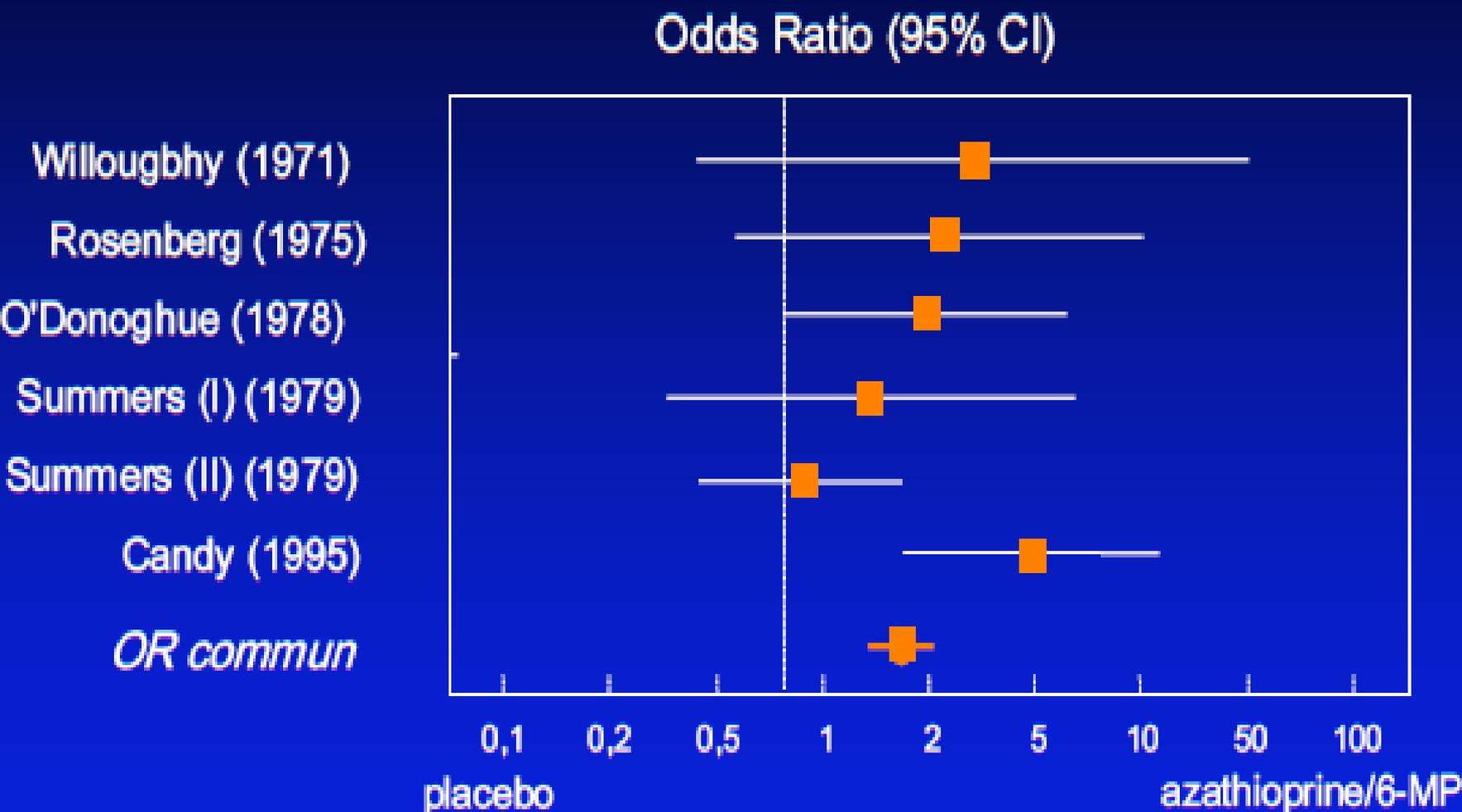


Obtention d'une rémission  
sans corticoïdes



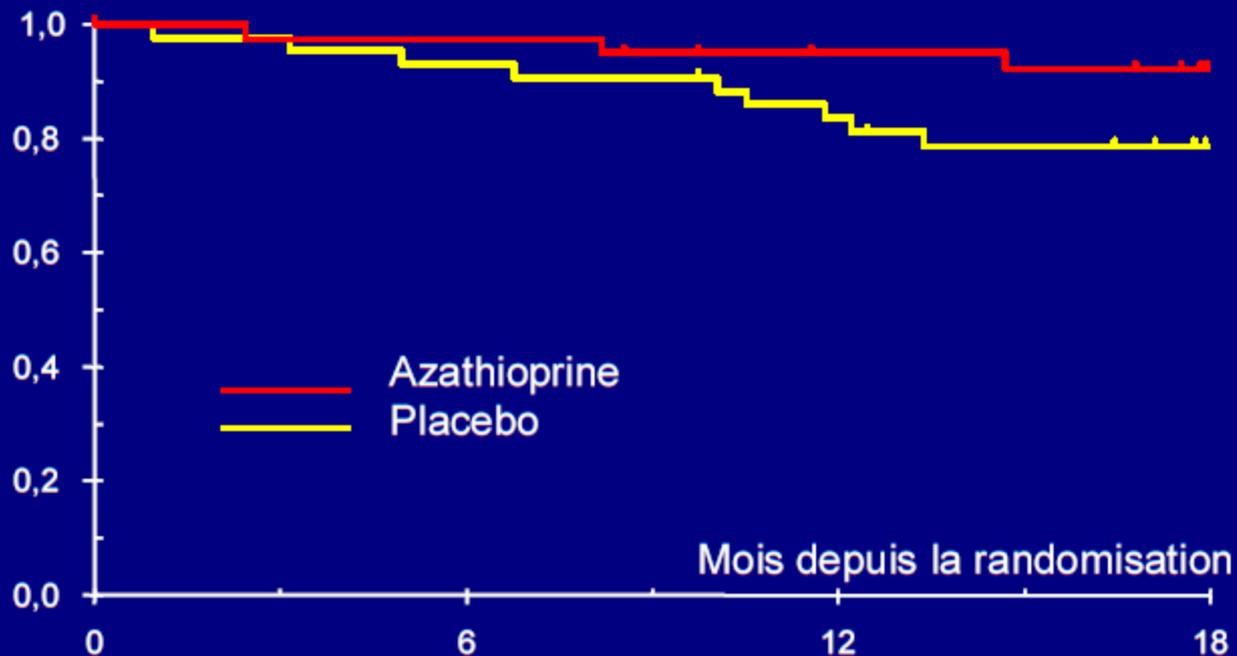
Maintien de la rémission

# Azathioprine pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn (méta-analyse)



*D'après Pearson et al, Ann Intern Med 1995; 123: 132-42*

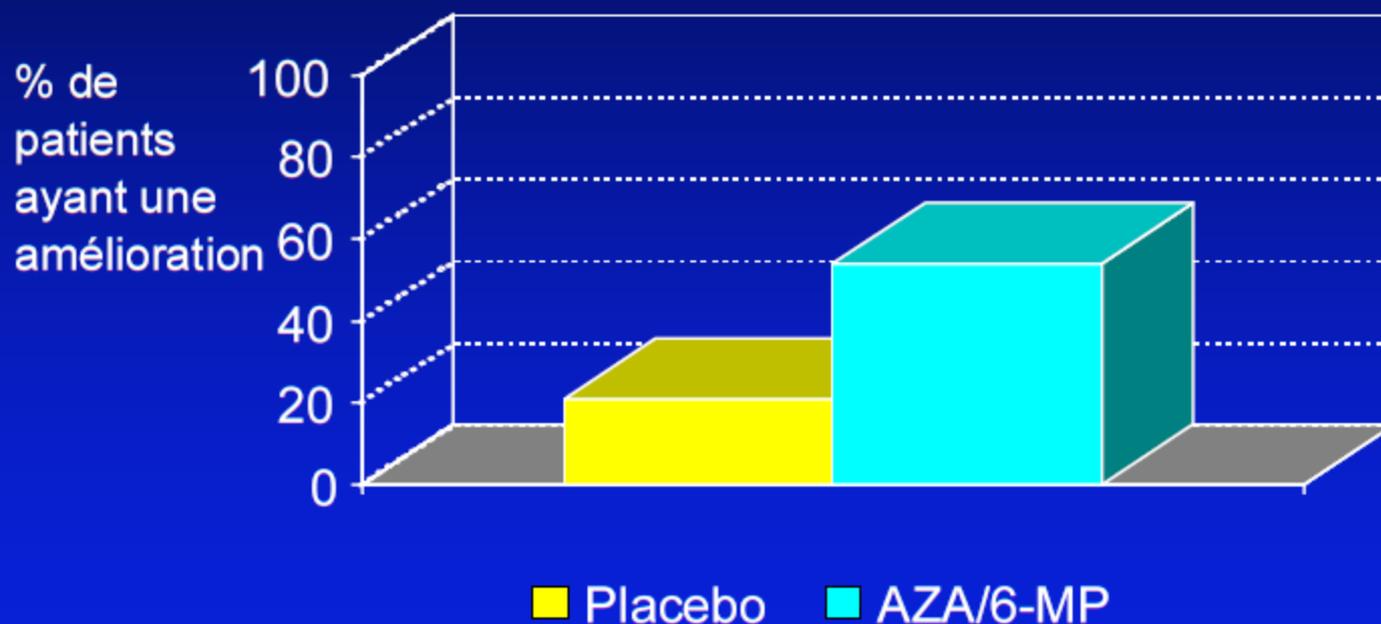
## Etude randomisée comparant l'arrêt de l'azathioprine à sa poursuite chez des patients ayant une maladie de Crohn en rémission sous azathioprine depuis plus de 42 mois



	0	6	12	18	
Patients à risque (poussée)	40	38 (1)	35 (2)	23 (3)	Aza
	43	40 (3)	35 (7)	27 (9)	Placebo

*D'après Lémann et al, DDW 2002*

# Méta-analyse des essais de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine dans les fistules de maladie de Crohn



*D'après Pearson et al, Ann Intern Med 1995; 123: 132-42*

# Thiopurines et MC: intolérance précoce

- 5 -15%
- Nausées, vomissements  
fréquents en début du trt  
le plus svt réversibles  
les formes réfractaires sont rares
- Rx immuno-allergiques  
Rash ,fièvre,syndrome grippal,arthralgies  
Pause thérapeutique et réintroduction 6MP:60%  
de succès
- Pancreatite aigue(4%):pas de réintroduction

Lees et al.AlimentPharmacolTher 2008

# Thiopurines et MC:toxicité hématologiques

- Leuconeutropénie(2-5%)
  - précoce parfois prévisible(TPMT)
  - Tardive
  - Explicable (allopurinol,5asa)
  - Progressive obligeant a une réduction de dose
  - Définitive
  - Transitoire inopinée
- Erythroblastopénie
- Lymphopénie
  - Mécanisme mixte(lymphopénie,entéropathie exudative)
  - Compter les CD4,ne pas accepter moins de 200CD4/mm<sup>3</sup>

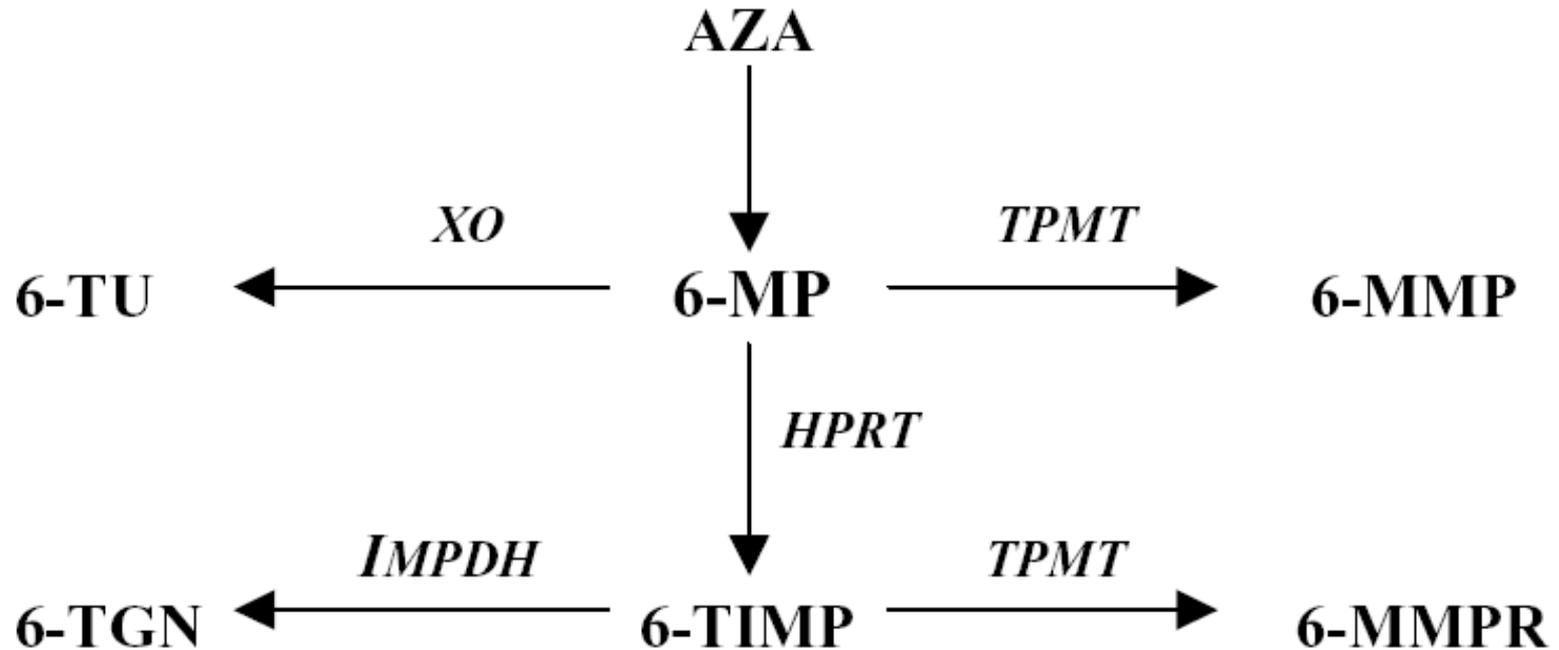
Connel WR et al Gut 1993

# Thiopurines et MC

## Hépatotoxicité

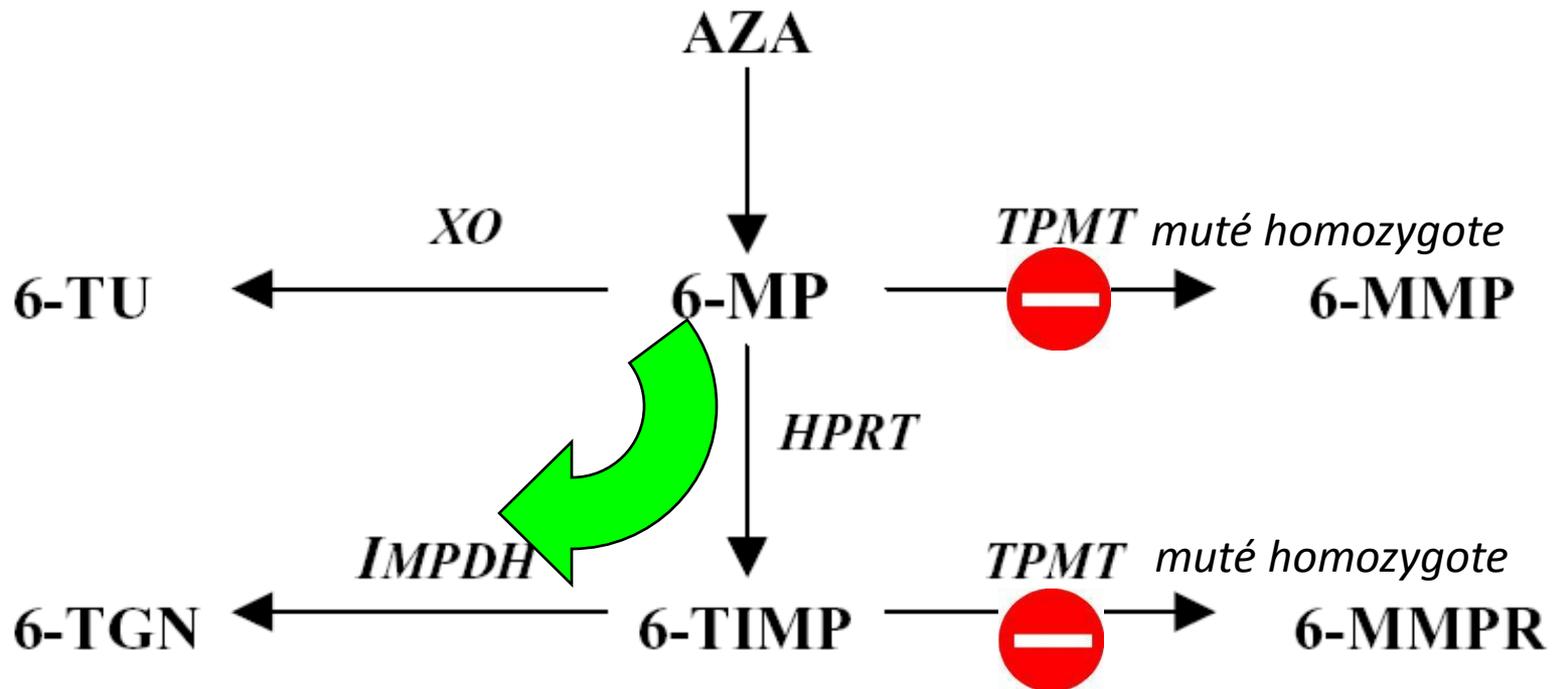
- Ictère immuno-allergique
  - Pas de réintroduction
- Cytolyse et/ou cholestase précoce minime
  - Peut régresser spontanément
  - Sinon, répartir et/ou diminuer la dose d’AZA
  - Sinon, pause et switch AZA/6-MP après normalisation du BH
- Cytolyse et/ou cholestase d’apparition secondaire
  - Cause intercurrente (VHB, VHC, cholangite)
  - HNR
  - Hépatotoxicité lié aux métabolites méthylés des thiopurines

# Métabolisme des thiopurines



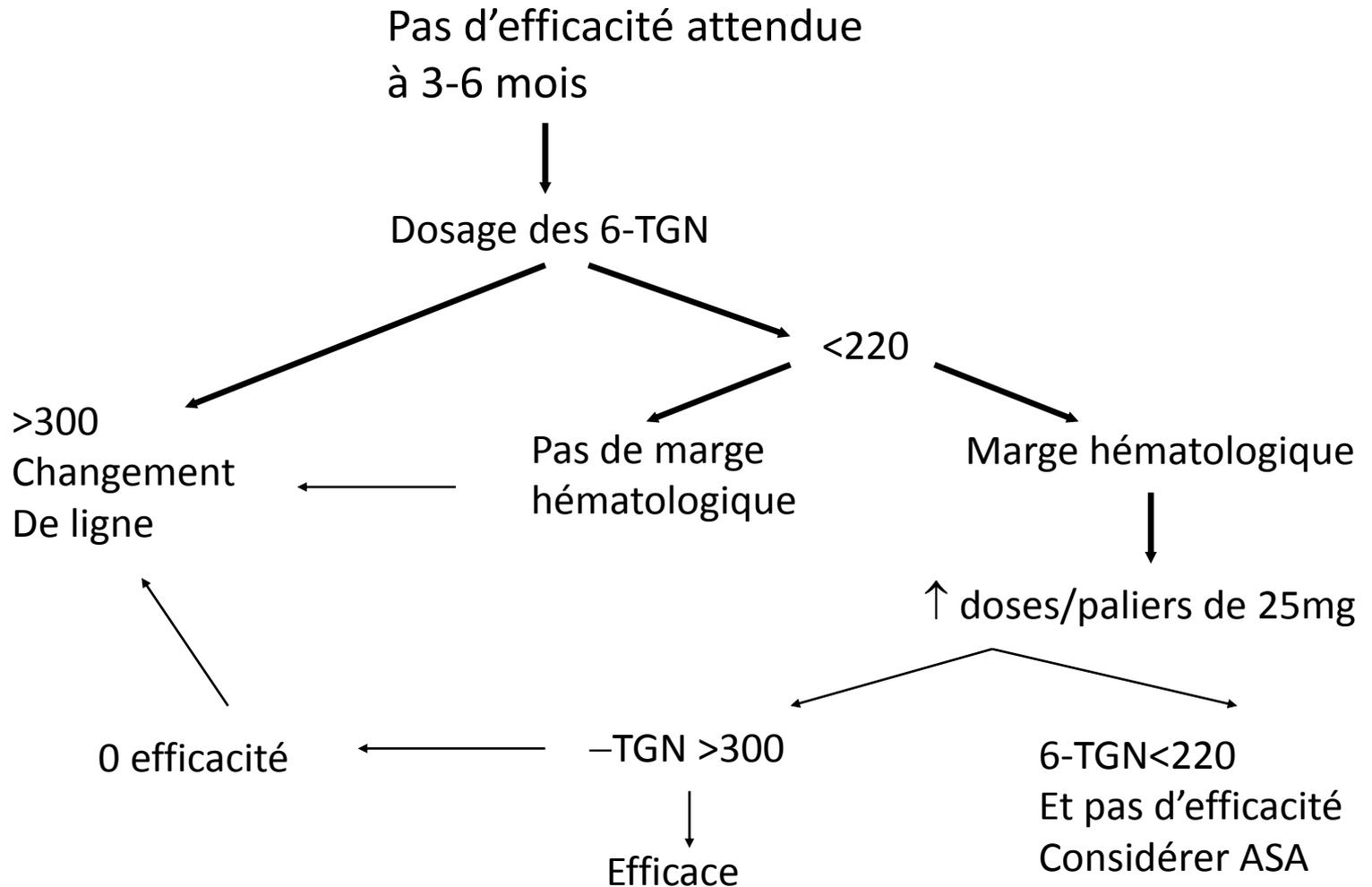
# Métabolisme des thiopurines

## Polymorphisme génétique de la TPMT



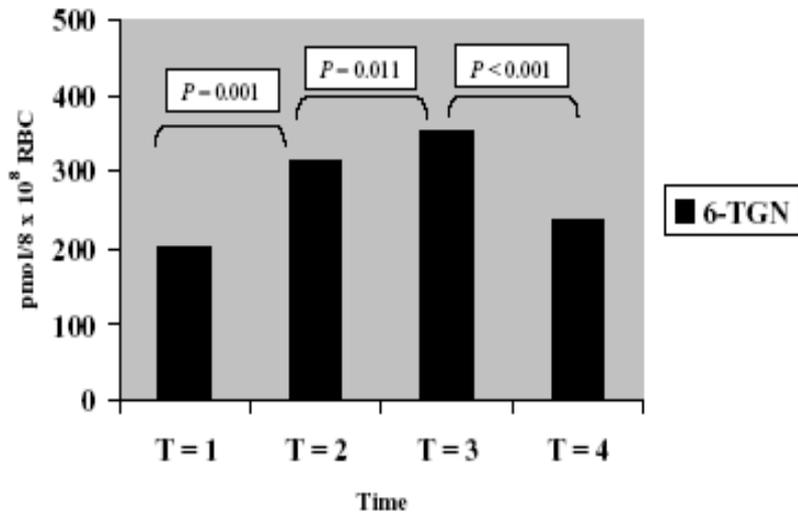
# Métabolisme des thiopurines et maladie Crohn

## Conduite pratique

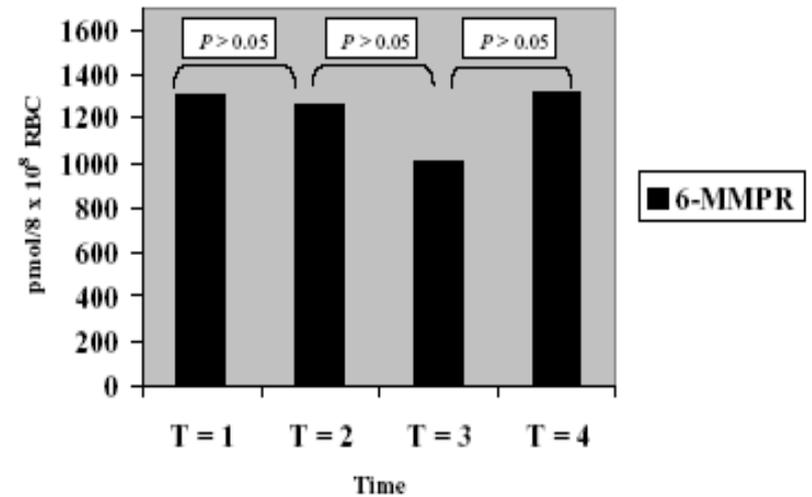


# Métabolisme des thiopurines

## Synergie avec les 5-ASA



**Figure 3.** 6-TGN levels during 5-ASA coadministration. 6-thioguaninenucleotides (6-TGN).



**Figure 4.** 6-MMPR levels during 5-ASA coadministration. 6-methylmercaptapurine-ribonucleotides (6-MMPR).

T1 : sans 5-ASA

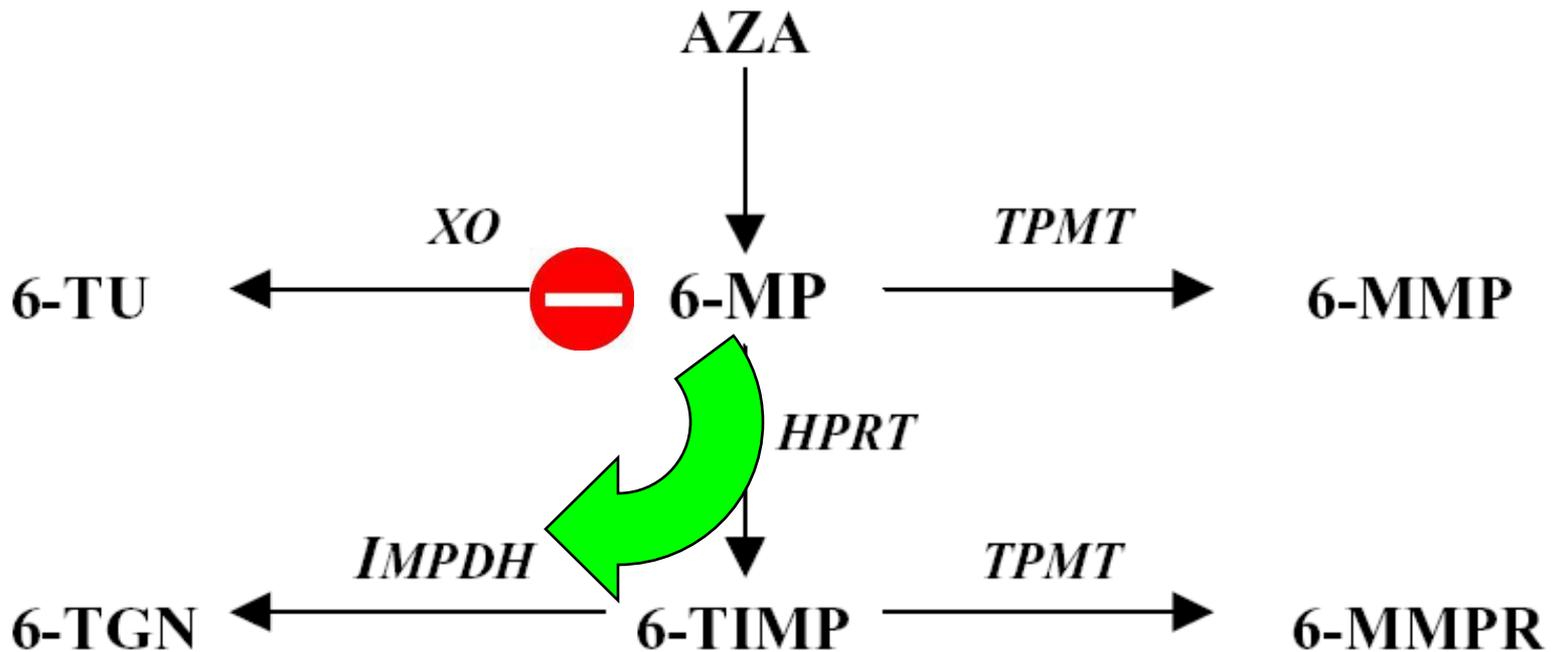
T2 : après 4 semaines avec 2g de 5-ASA

T3 : après 4 semaines avec 4g de 5-ASA

T4 : après 4 semaines d'arrêt du 5-ASA

# Métabolisme des thiopurines

## Allopurinol



# Événements divers sous thiopurines

- Grossesse
  - Pas de tératogénicité avérée (*www.ECCO*)
  - Diminution de dose au 9ème mois
- Cancer sous AZA
  - Arrêt du traitement
  - Attendre 5 ans sans cancer résiduel et sans récurrence avant de réintroduire le traitement
- Vaccins vivants atténués (fièvre jaune++)
  - Arrêt de l'AZA 3 mois, vaccin, réintroduction de l'AZA un mois après (*British Society for Rheumatology 2002*)
- Verrues, condylomes
  - Si échec du traitement local, considérer une réduction de dose de l'AZA, voire son arrêt
- Poussées d'herpès fréquentes
  - Traitement anti-viral ou réduction de doses/arrêt de l'AZA

# MTX et maladie Crohn *ECCO*

- Maladie de Crohn chronique active
  - Corticorésistance
  - Corticodépendance
  - Rechute précoce après corticothérapie
  - et intolérance/inefficacité de l'AZA

# MTX et maladie Crohn

## Contre-indications

- Grossesse
- Hépatopathie possible : PBH préalable
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance respiratoire chronique

# MTX et maladie de Crohn

## Précautions d'utilisation

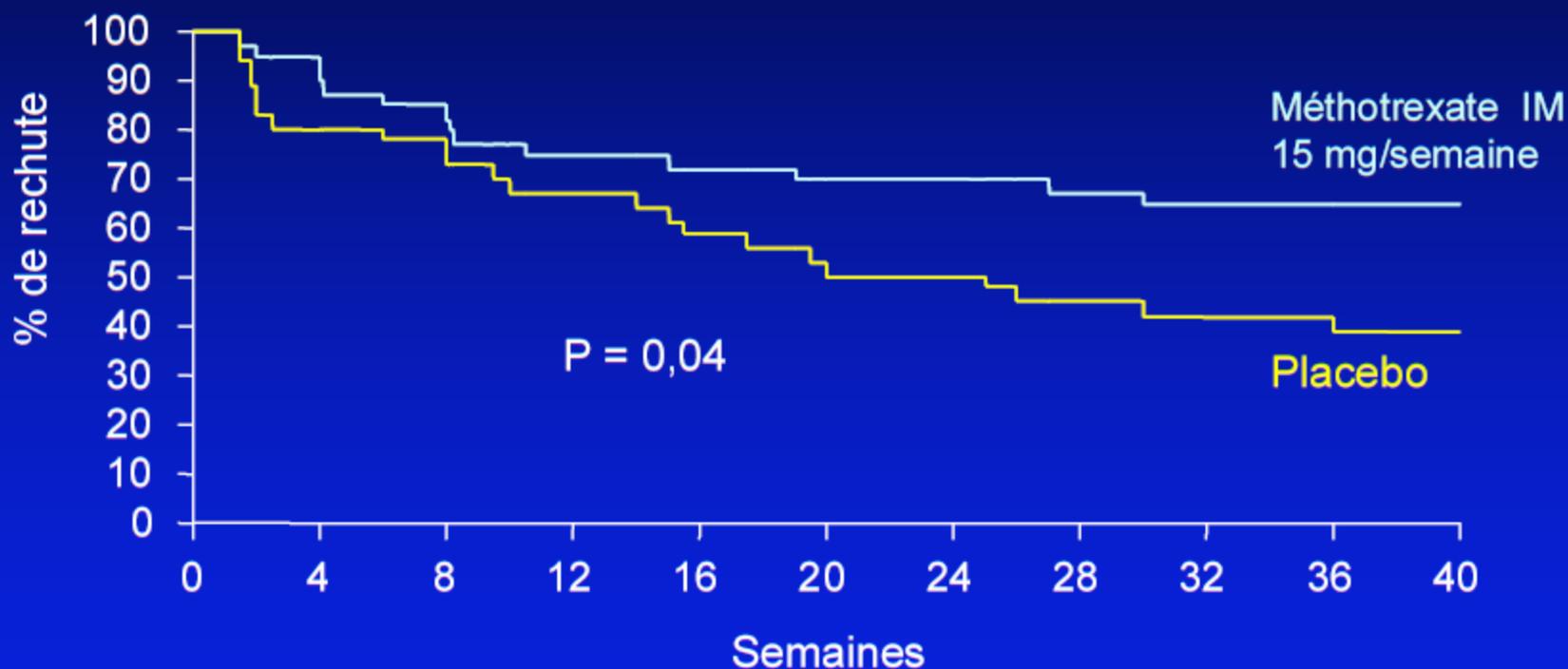
- Information ([www.ECCO](http://www.ECCO))
- Contraception obligatoire +++
- Nombreuses interactions médicamenteuses ++
  - Majoration de la toxicité hématologique
  - Contre-indiquées: triméthoprime, aspirine, phénylbutazole
  - Déconseillées : AINS, pénicillines

# MTX et maladie de Crohn

## Complications

- Hématologiques
- Pneumopathies interstitielles immuno-allergiques
  - Incidence variée selon les séries (jusqu'à 3/100 patients-années)
  - Signe d'appel : toux +/- fièvre et dyspnée
  - Avis +/- explorations spécialisées nécessaires
- Toxicité hépatique
  - Annoncée par une cytolyse
  - Peut aboutir à une fibrose/cirrhose
  - Plus de PBH toutes les 3-5g

# Essai de retrait comparant le méthotrexate au placebo pour la prévention des rechutes dans la maladie de Crohn chronique active



D'après Feagan et al, N Engl J Med 2000; 342: 1627-32

Immunomodulateurs et infections sévères  
registre TREAT  
6123 pts-années  
OR [IC 95%]

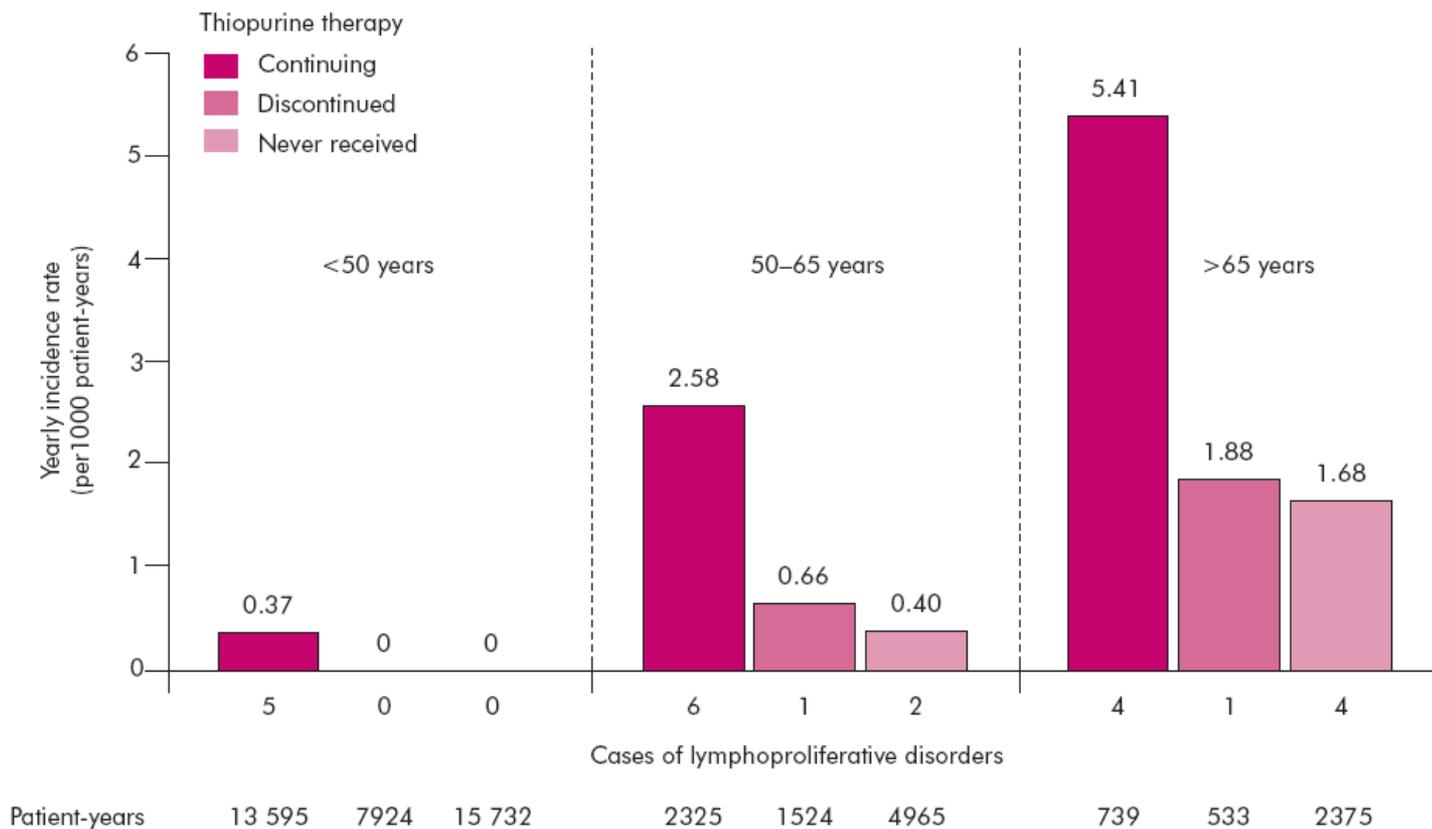
	Corticoïdes	AZA/MTX	IFX
Infection sévère	2,2 [1,5-3,3]	0,8 [0,5-1,2]	1,0 [0,6-1,5]
Décès	2,1 [1,1-3,8]	0,7 [0,4-1,3]	1,0 [0,5-1,9]

Immunomodulateurs et maladie de crohn  
Lymphomes et cancers  
/population générale

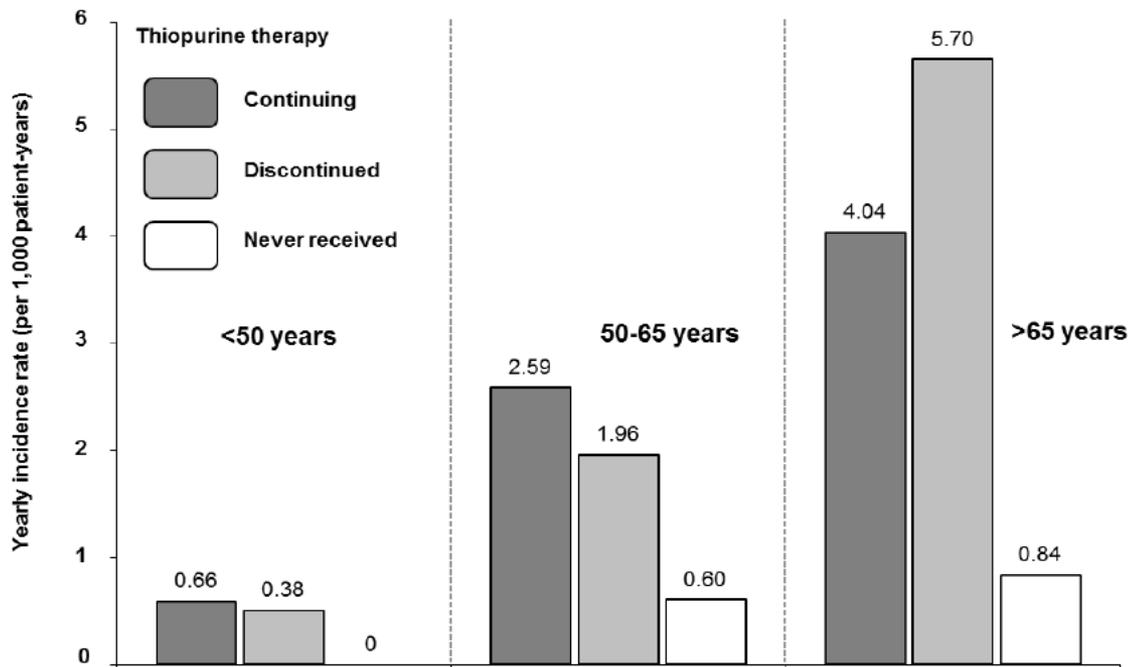
	AZA	MTX	IFX
Syndromes lymphoprolifératifs	4 *	?	?
Autres cancers	?	?	?

\* Kandiel A et al., Gut 2005;54:1121-5

# Thiopurines et lymphomes



# Thiopurines et cancers cutanés non mélanocytaires



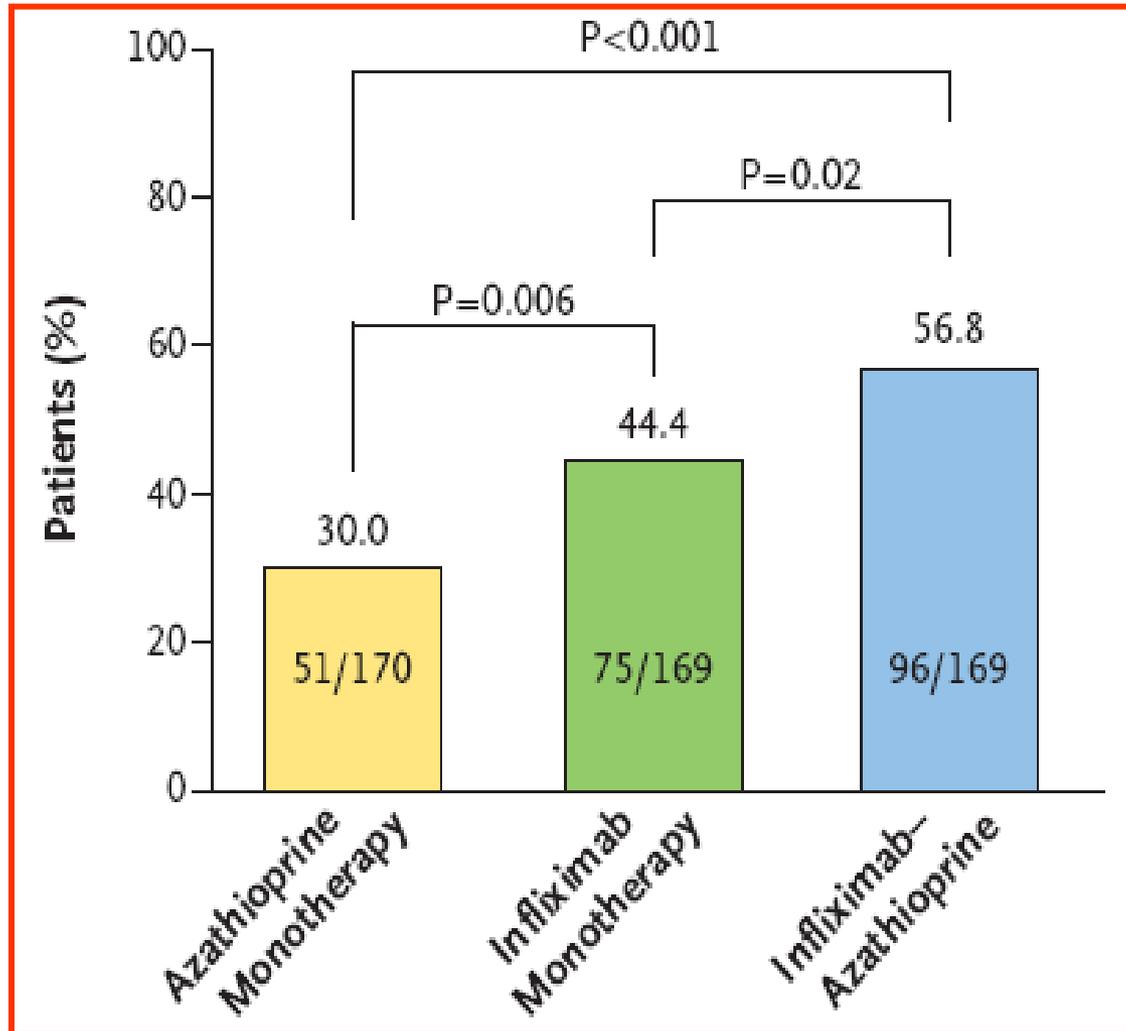
# Ciclosporine

- Poussées sévères RCH cortico-résistantes
- Administration : voie intra-veineuse (Sandimum®)
- Dose : 2 = 4 mg/kg, pendant 5-7 jours
  - si efficace (30-70%) : relais per os (Néoral®) 3 mois
- Alternative à la chirurgie
- Nécessité d'un relais par : Imurel ®
  - prolonge la rémission induite par la ciclosporine
- Effets secondaires :
  - rénaux,
  - infections opportunistes (*pneumocystis carinii*)
    - Bactrim F® (3/S pendant durée ciclosporine)
- **Efficacité dans les lésions ano-périnéales de la MC**
  - supplantée par anti-TNF $\alpha$  (Rémicade ®, Humira ®)

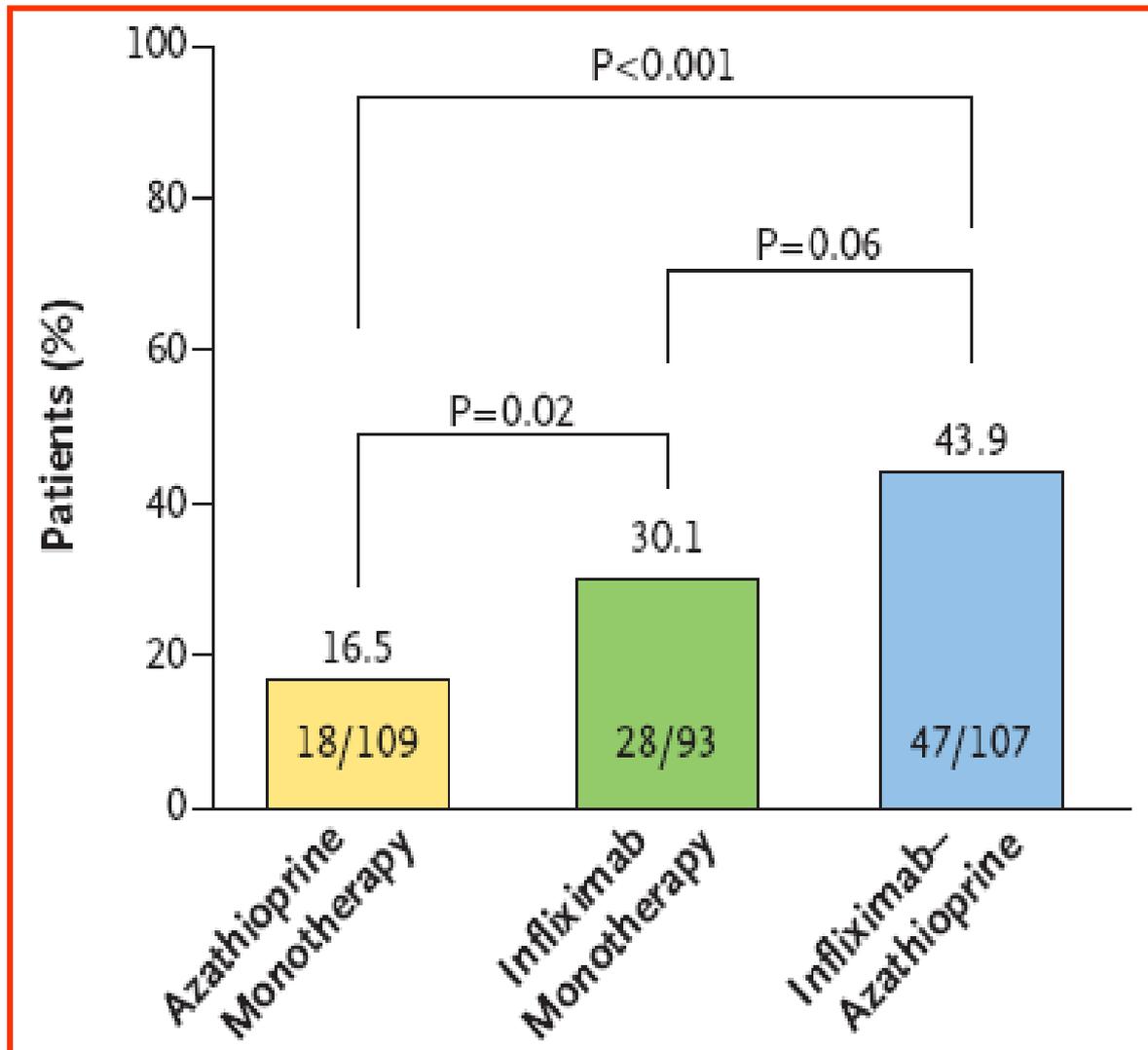
# Sonic

- Induction rémission sans corticoïdes et de IFX monothérapie vs IFX+AZA vs AZA monothérapie chez patients avec MC modérée à sévère
- 508 patients naïfs immunomodulateurs randomisés en :
  - 1) AZA (2.5 mg/kg) + infusions placebo (PBO); n=170
  - 2) IFX (5 mg/kg) infusions + PBO capsules; n=169
  - 3) IFX (5 mg/kg) infusions + AZA (2.5 mg/kg); n=169Pendant 30S. Infusions : S0, S2, S6 puis toutes les 8S
- Evaluation à S26 : incluant endoscopie pour patients avec ulcérations muqueuses en “baseline”
- Extension à S54

# Rémission clinique sans corticoïdes à S26



# Cicatrisation de la muqueuse à S26



## SONIC à 50 semaines

	Rémission sans corticoïdes	Rémission quand CRP>8 et lésions endo à l'inclusion
Infliximab + AZA	46,2%	50% (p=0,002)
Infliximab	34,9%	41,5% (p=0,016)
AZA	24,1%	22,7%

Supériorité association IFX + AZA : effet additif

Pas d'effets 2<sup>aires</sup> sévères (infections opportuniste, cancer, décès)

entre 30 et 54 semaines

# MTX + IFX dans MC

- Pas d'effet synergique d'une association MTX + IFX chez des patients avec MC naïfs des 2 traitements (Feagan BG, 2008)

# CONCLUSION

- Globalement, les traitements immunosuppresseurs sont donnés de plus en plus souvent et tôt dans la maladie de Crohn.
- Nous allons vers une utilisation de plus en plus restreinte des corticoïdes
- La durée du trt par aza, n'est pas réellement établie, car il existe un risque non négligeable de rechute à l'arrêt du trt
- Dans la maladie de Crohn le risque de rechute persiste au delà de 42 semaines
- Une analyse bénéfice risque s'impose avant d'arrêter un trt d'entretien par AZA.