

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

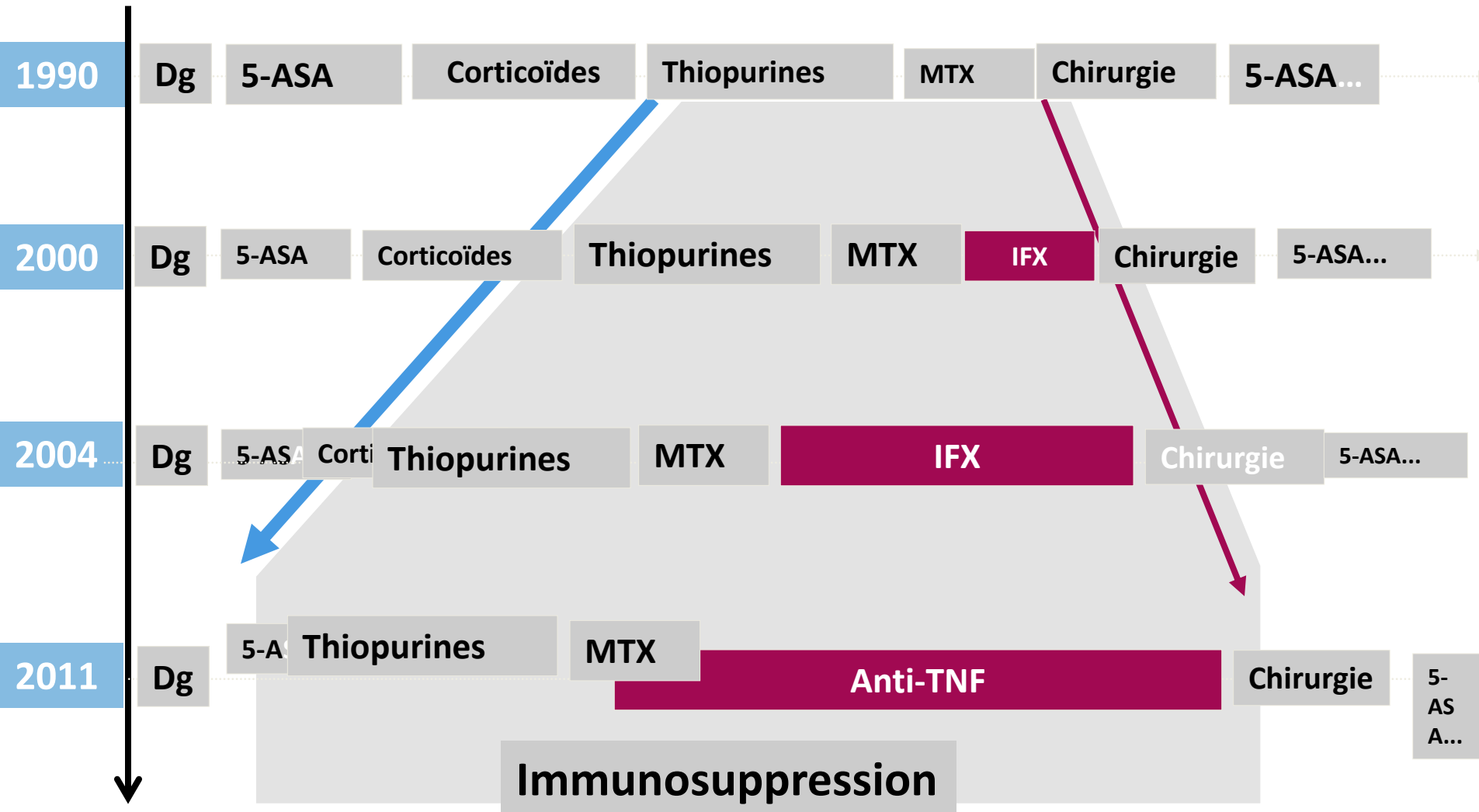
Objectifs thérapeutiques

- 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

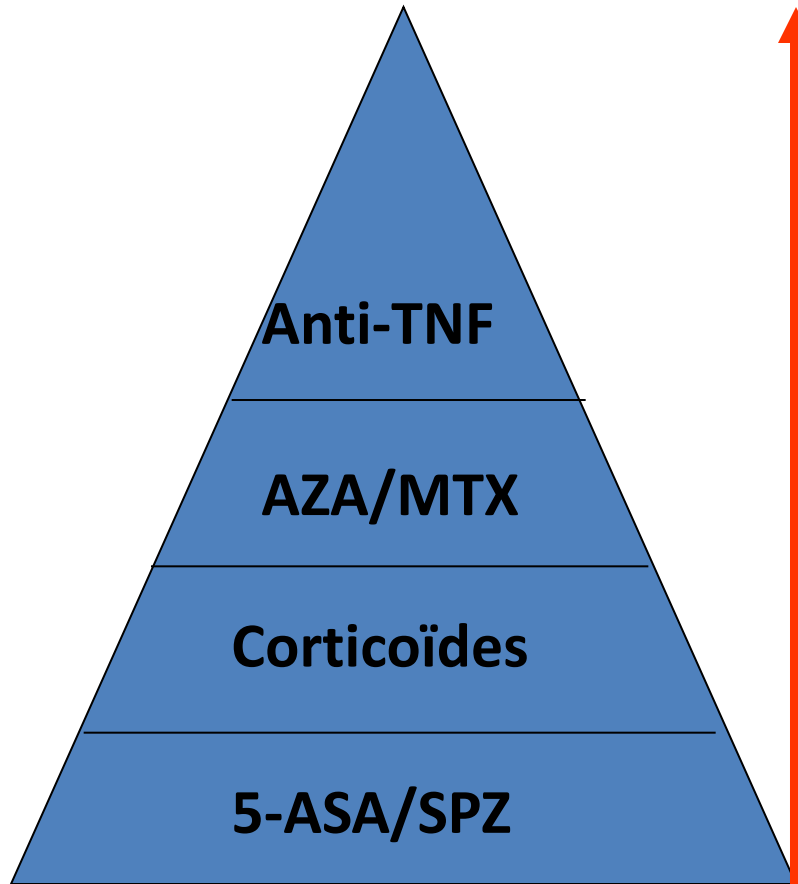
Stratégie générale

- 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

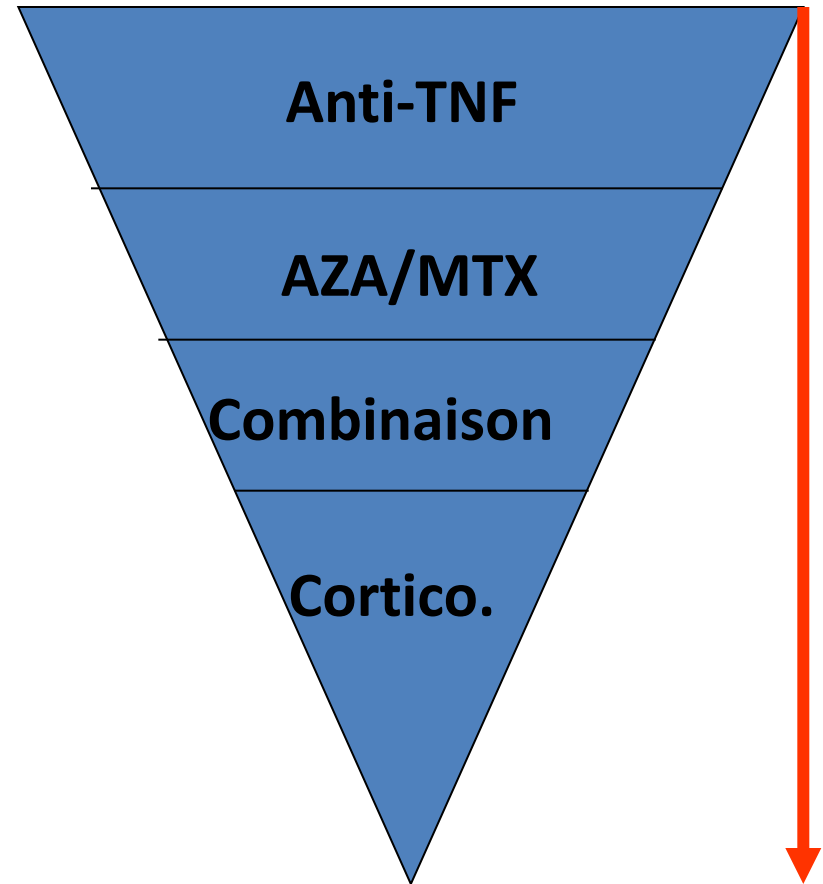


Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

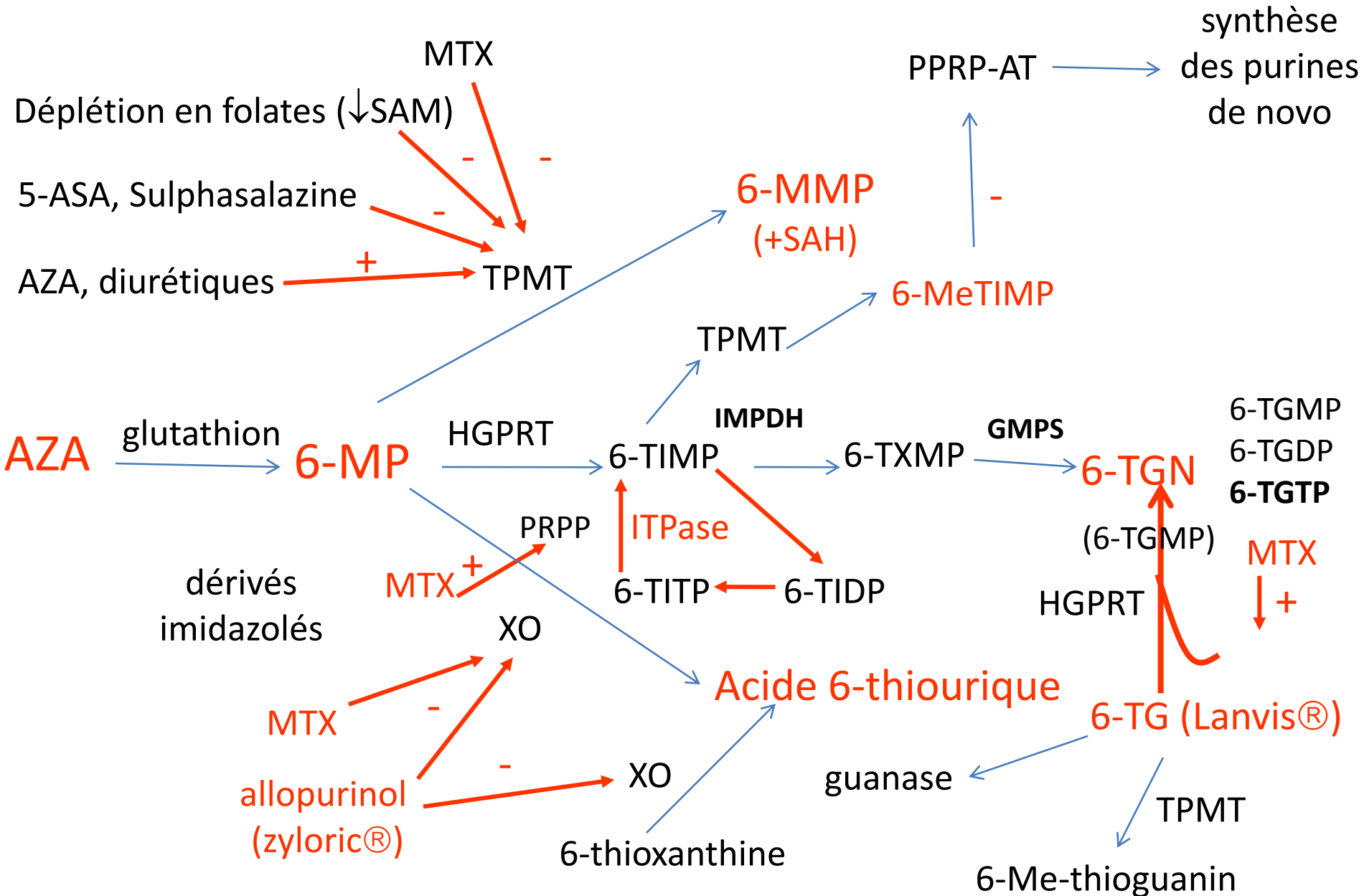


"Step Up"

"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

Corticothérapie 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

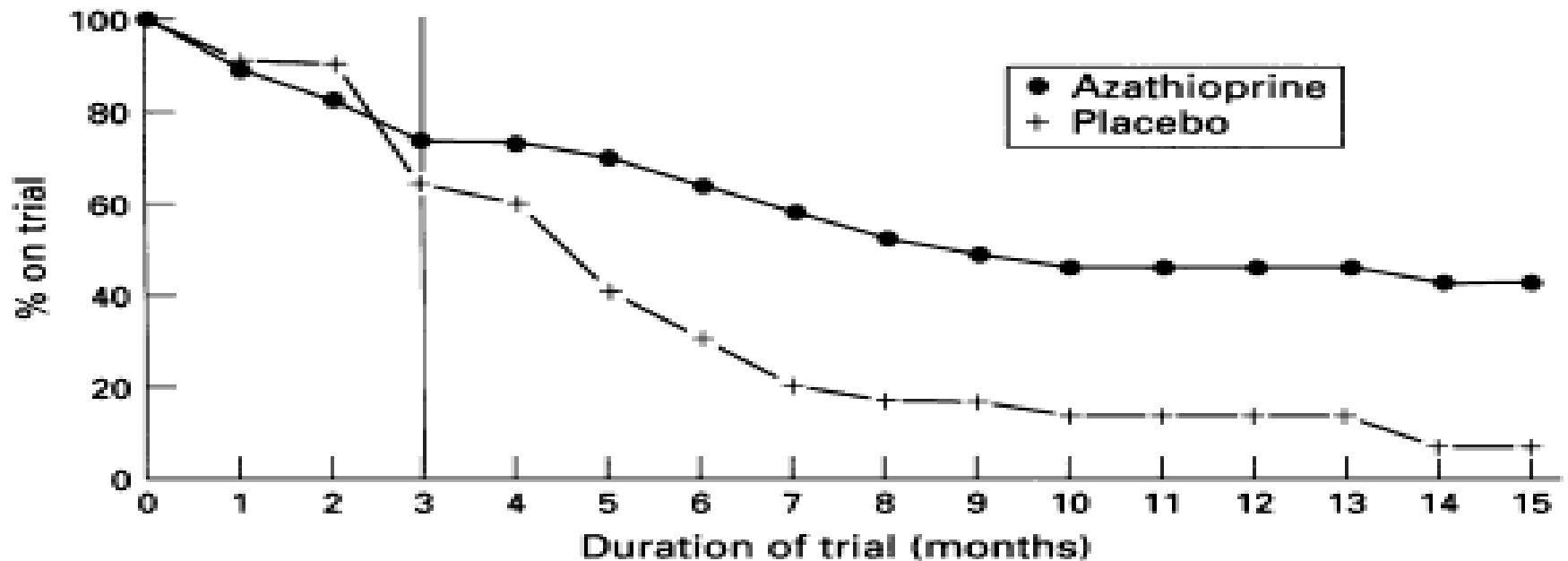
Lipasémie :

en cas de douleurs abdominales

HAS2008

Thiopurines et MC:efficacité

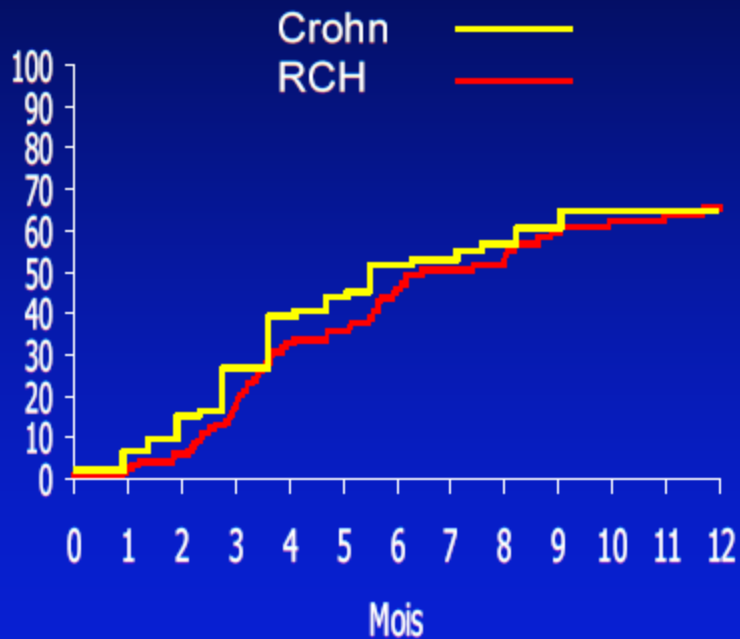
A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease



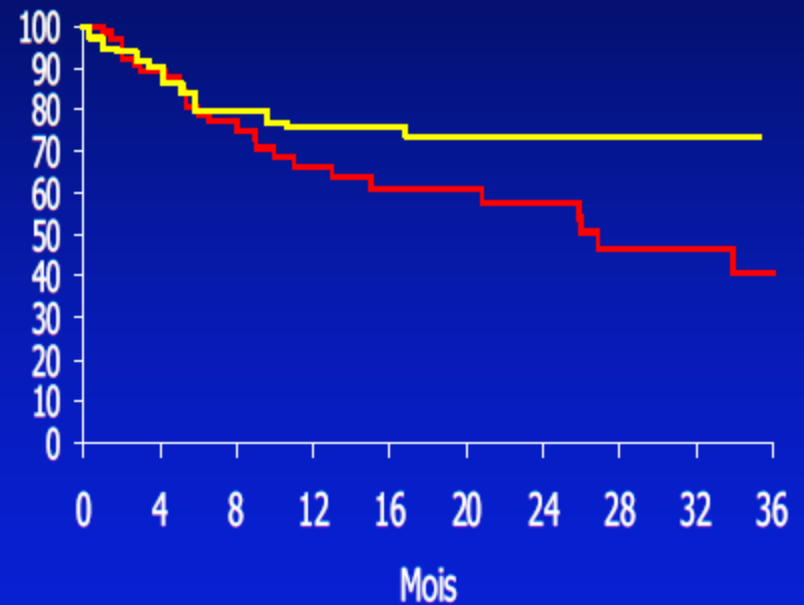
Life table representation.

Résultats de l'azathioprine dans les MICI

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

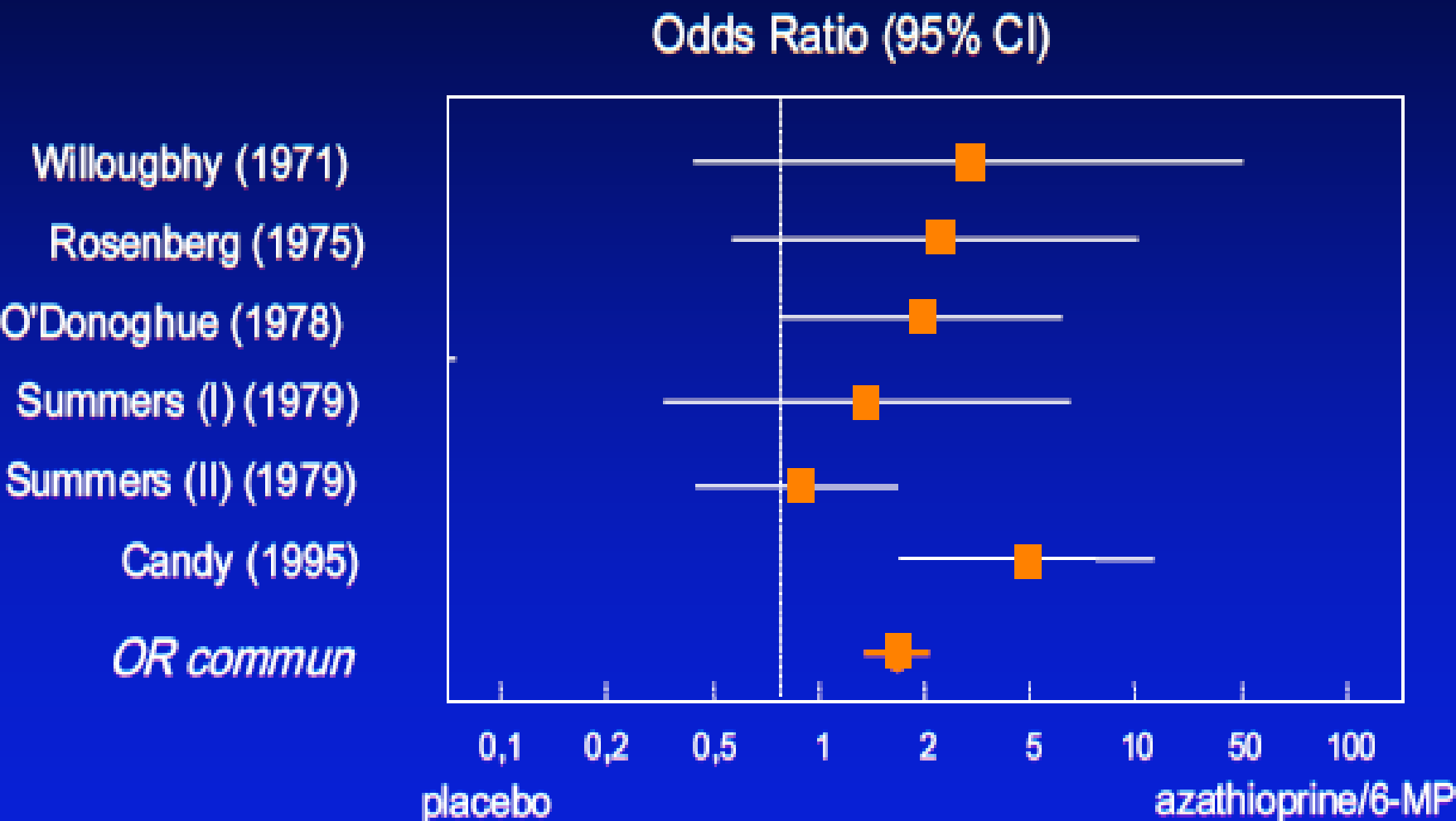


Obtention d'une rémission
sans corticoïdes



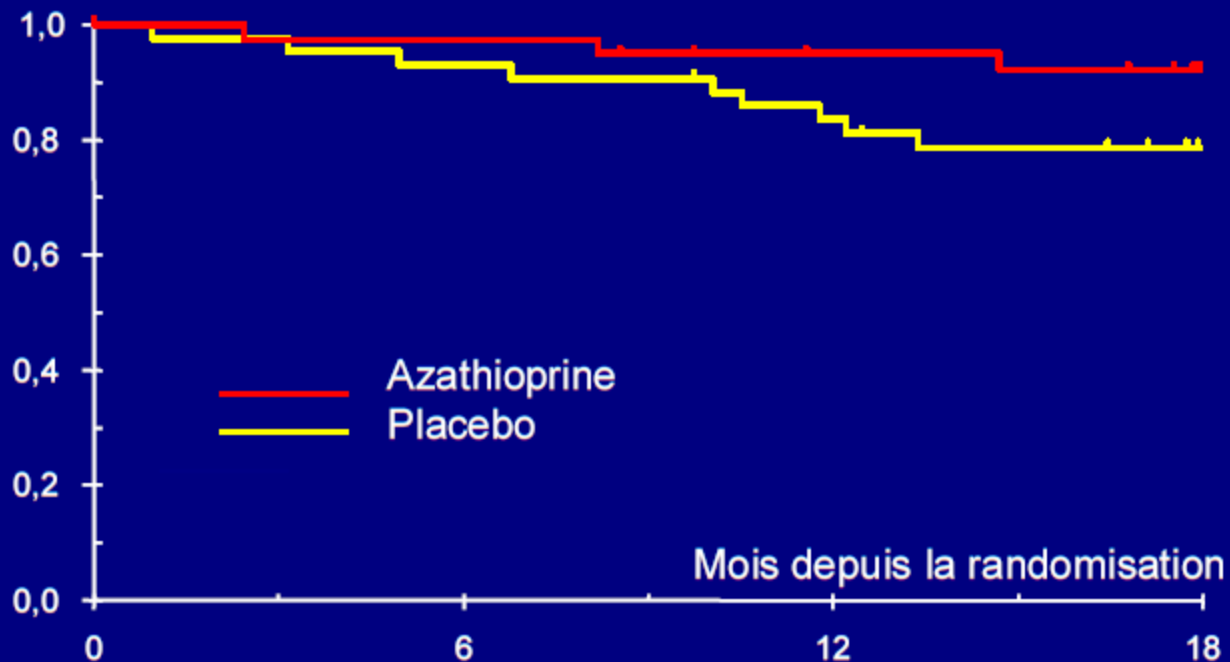
Maintien de la rémission

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

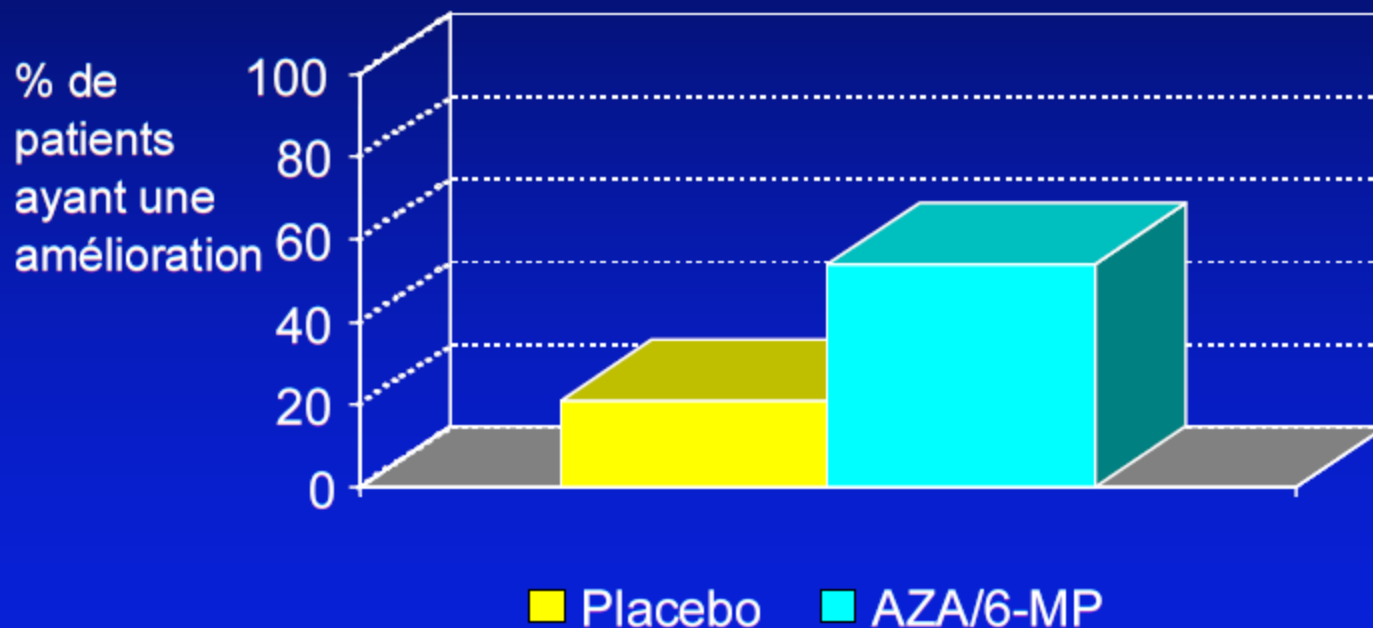
Etude randomisée comparant l'arrêt de l'azathioprine à sa poursuite chez des patients ayant une maladie de Crohn en rémission sous azathioprine depuis plus de 42 mois



	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 svr 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/mm³

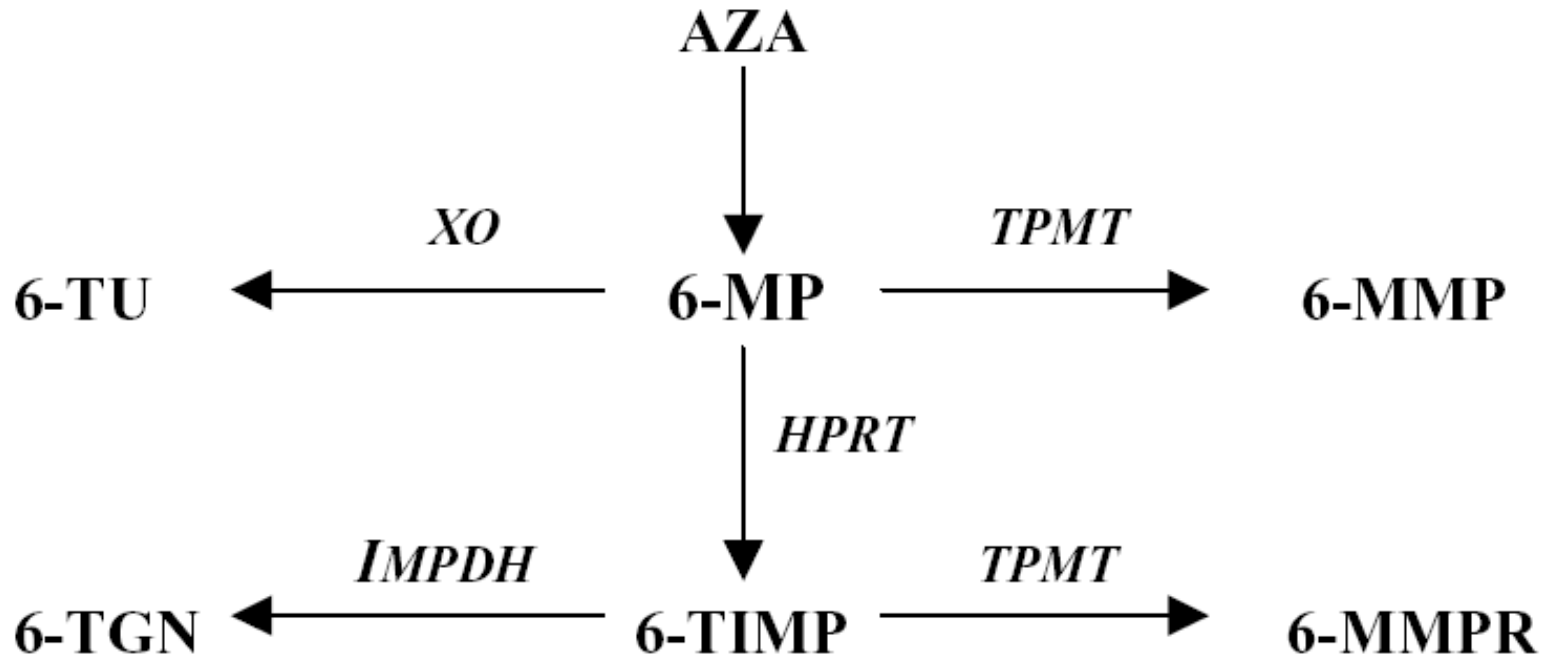
Connel WR et al Gut 1993

Thiopurines et MC

Hépatotoxicité

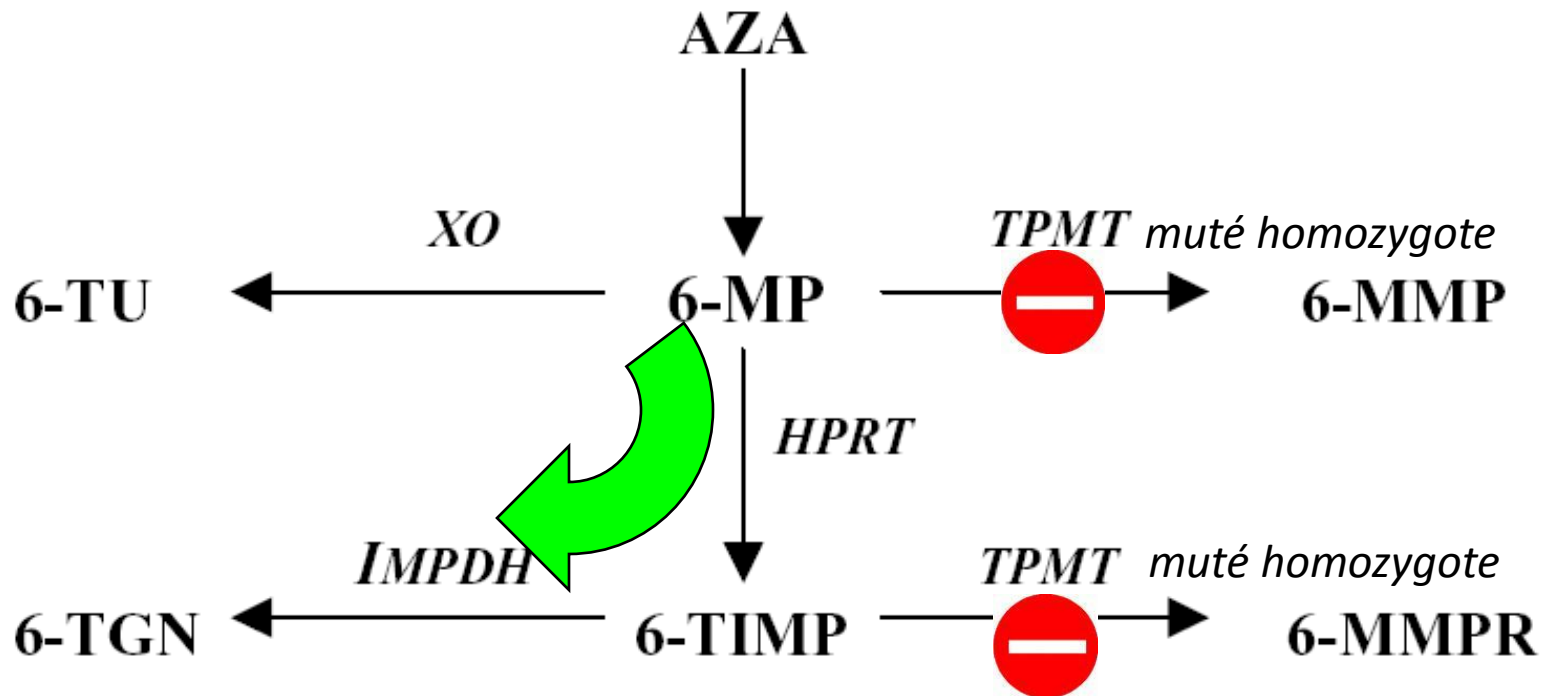
- Ictère immuno-allergique
 - Pas de réintroduction
- Cytolyse et/ou cholestase précoce minime
 - Peut régresser spontanément
 - Sinon, répartir et/ou diminuer la dose d’AZA
 - Sinon, pause et switch AZA/6-MP après normalisation du BH
- Cytolyse et/ou cholestase d’apparition secondaire
 - Cause intercurrente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

Métabolisme des thiopurines



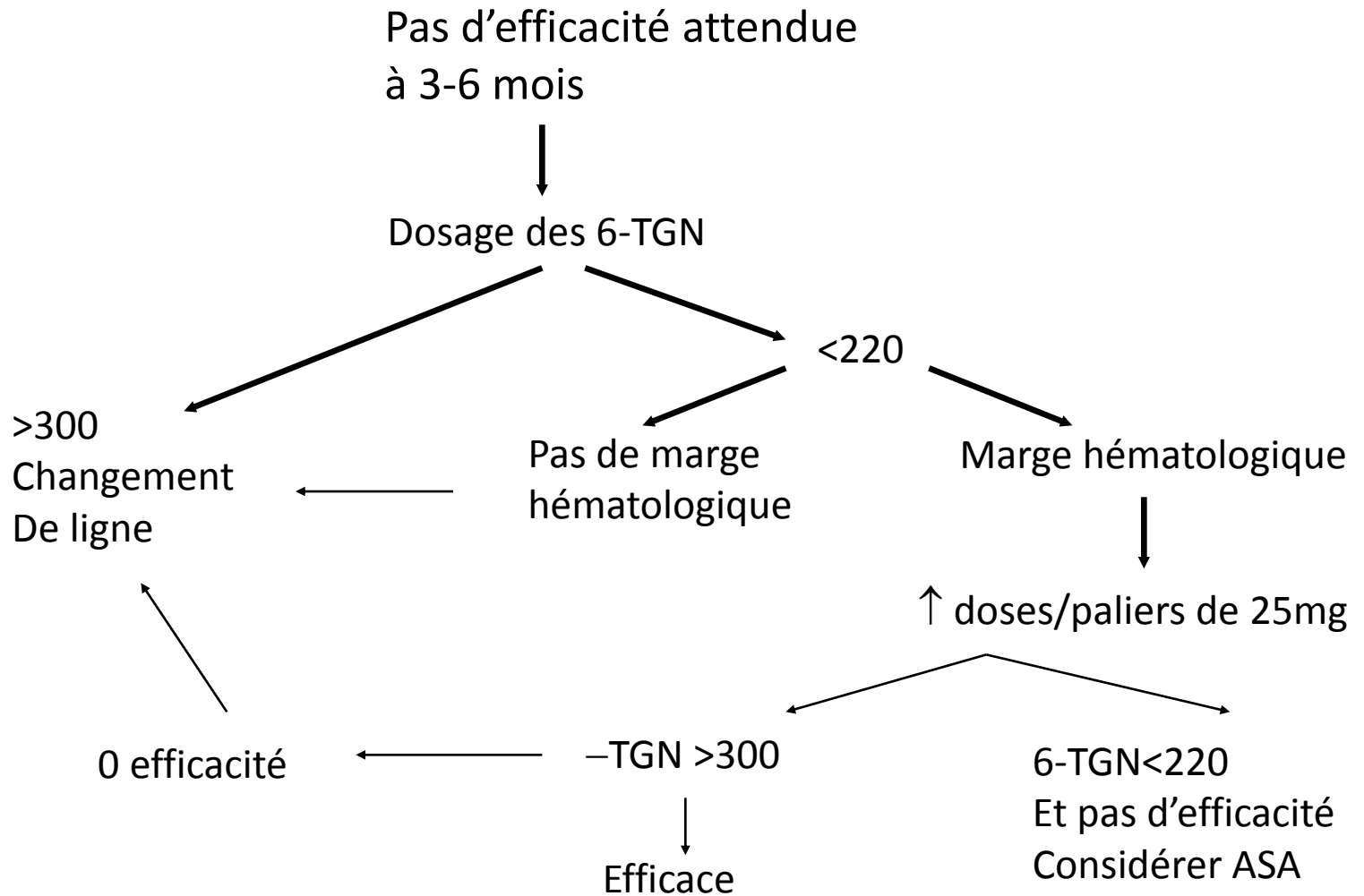
Métabolisme des thiopurines

Polymorphisme génétique de la TPMT



Métabolisme des thiopurines et maladie Crohn

Conduite pratique



Métabolisme des thiopurines

Synergie avec les 5-ASA

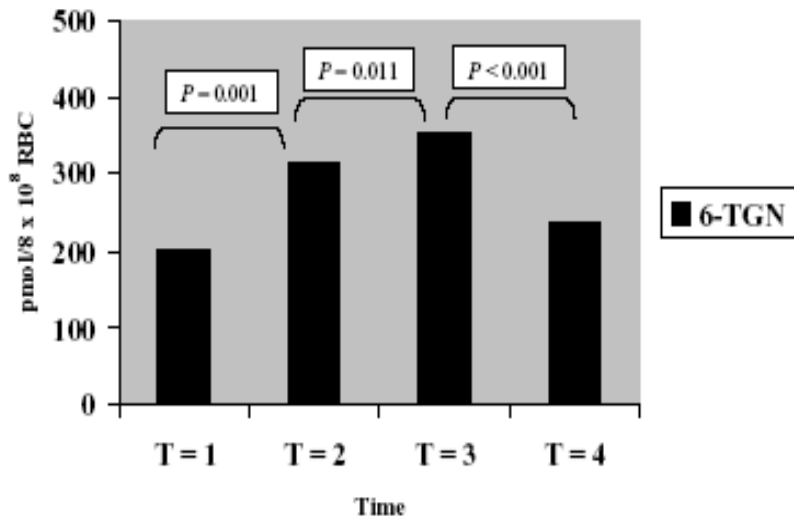


Figure 3. 6-TGN levels during 5-ASA coadministration. 6-thioguaninenucleotides (6-TGN).

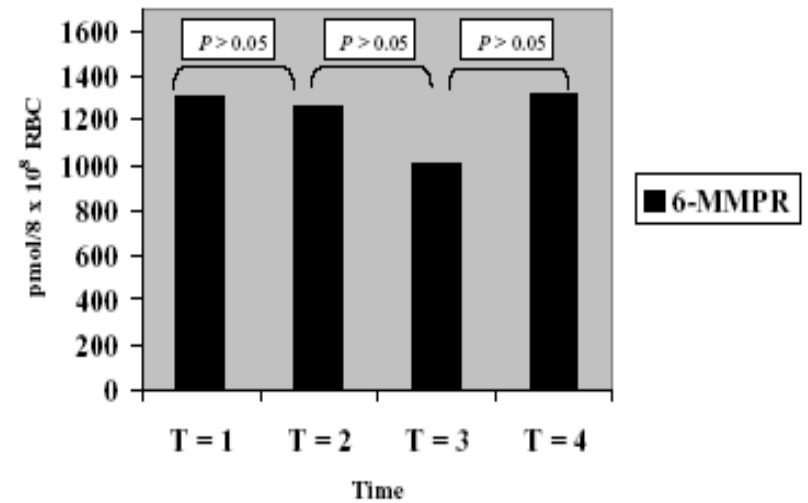


Figure 4. 6-MMPR levels during 5-ASA coadministration. 6-methylmercaptapurine-ribonucleotides (6-MMPR).

T1 : sans 5-ASA

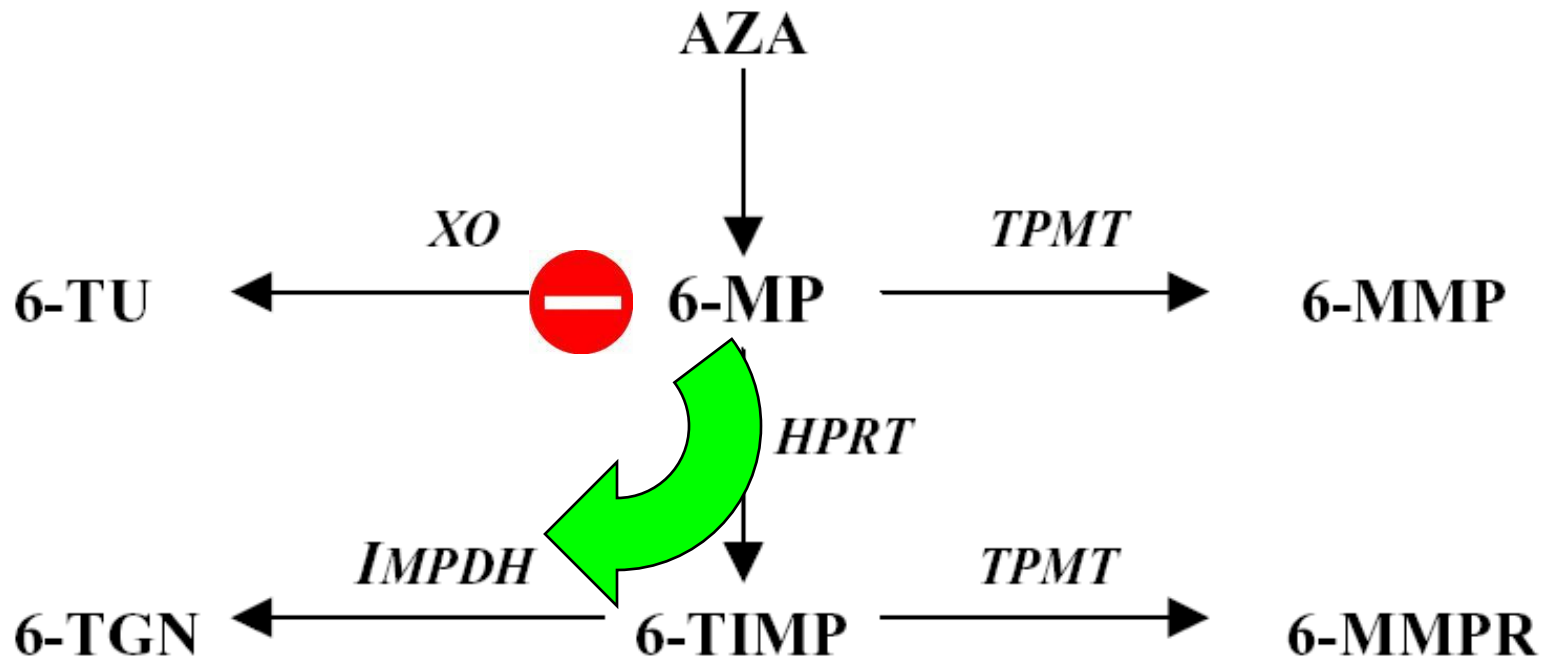
T2 : après 4 semaines avec 2g de 5-ASA

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

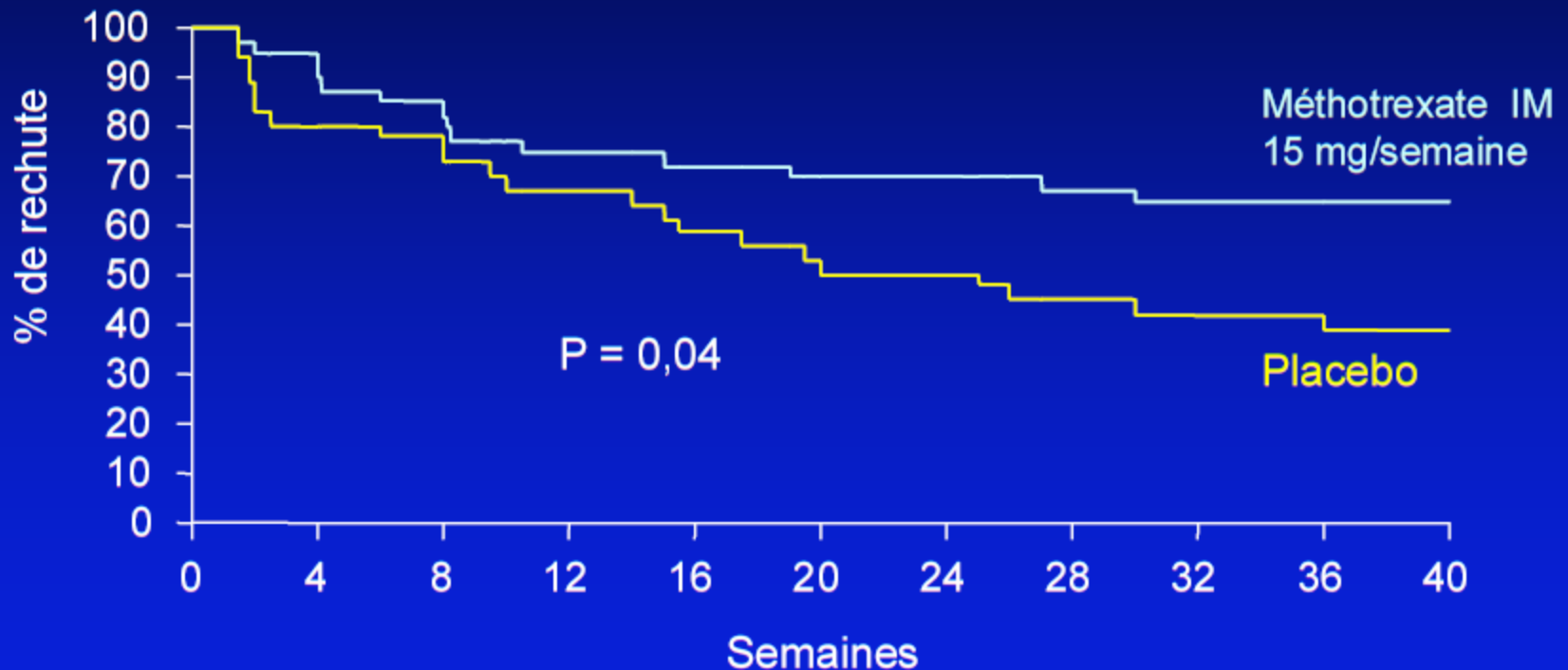
- Information (www.ECCO)
- Contraception obligatoire +++
- Nombreuses interactions médicamenteuses ++
 - Majoration de la toxicité hématologique
 - Contre-indiquées: triméthoprime, aspirine, phénylbutazole
 - Déconseillées : AINS, pénicillines

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%]

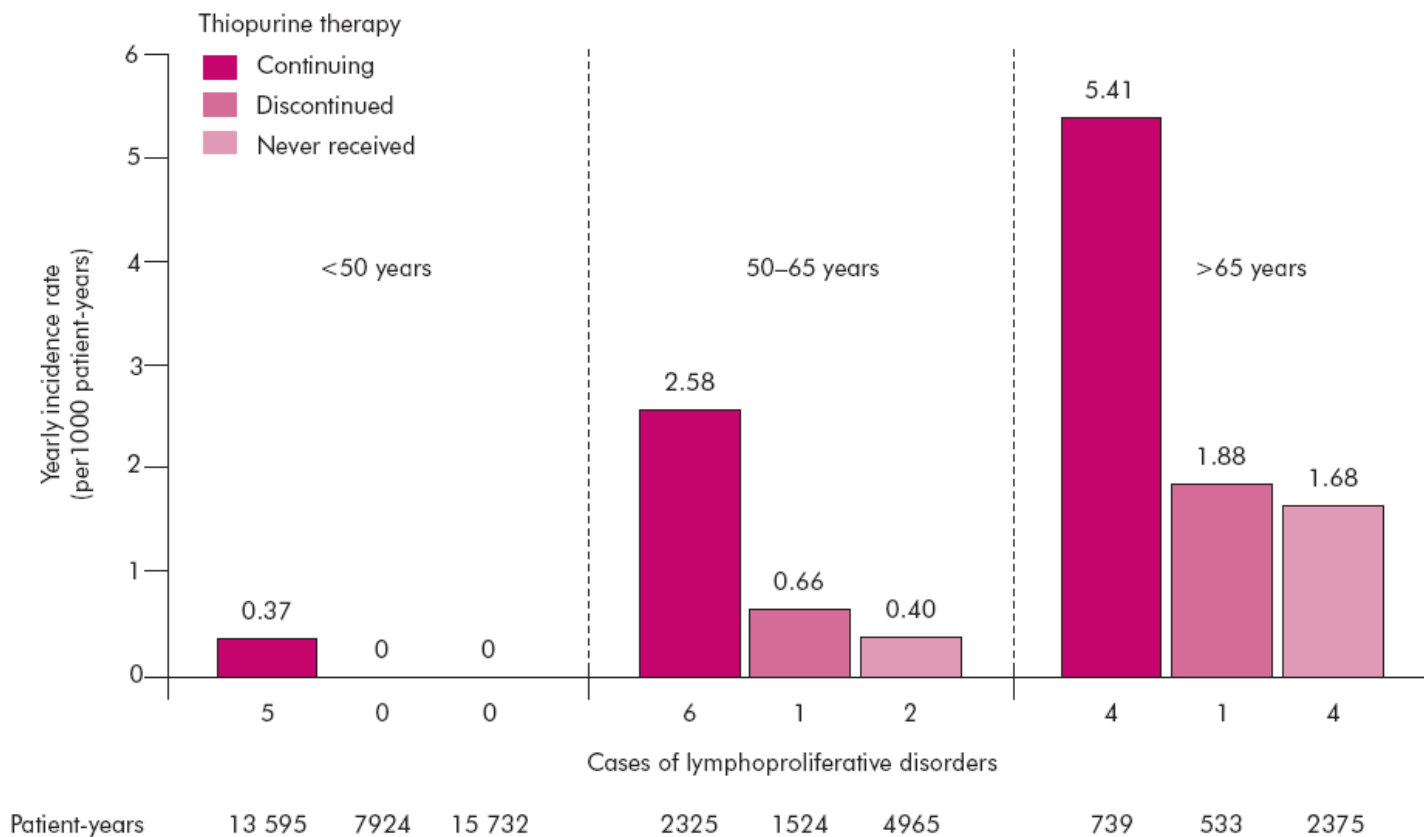
	Corticoïdes	AZA/MTX	IFX
Infection sévère	2,2 [1,5-3,3]	0,8 [0,5-1,2]	1,0 [0,6-1,5]
Décès	2,1 [1,1-3,8]	0,7 [0,4-1,3]	1,0 [0,5-1,9]

Immunomodulateurs et maladie de crohn
Lymphomes et cancers
/population générale

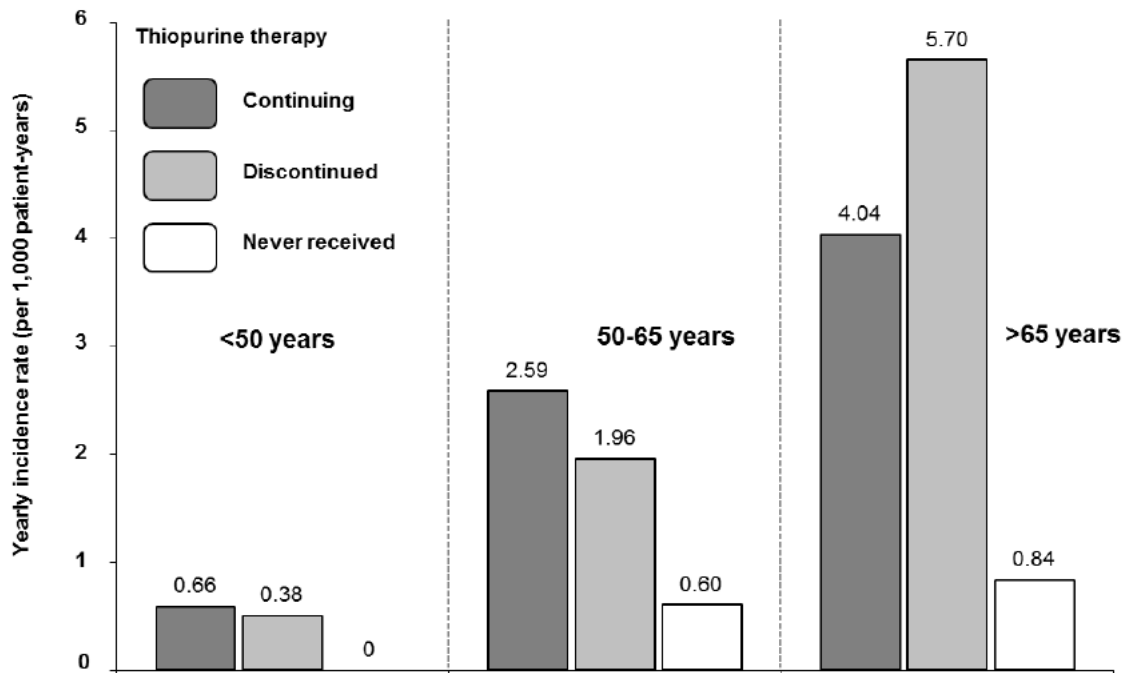
	AZA	MTX	IFX
Syndromes lymphoprolifératifs	4 *	?	?
Autres cancers	?	?	?

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

Thiopurines et lymphomes



Thiopurines et cancers cutanés non mélanocytaires



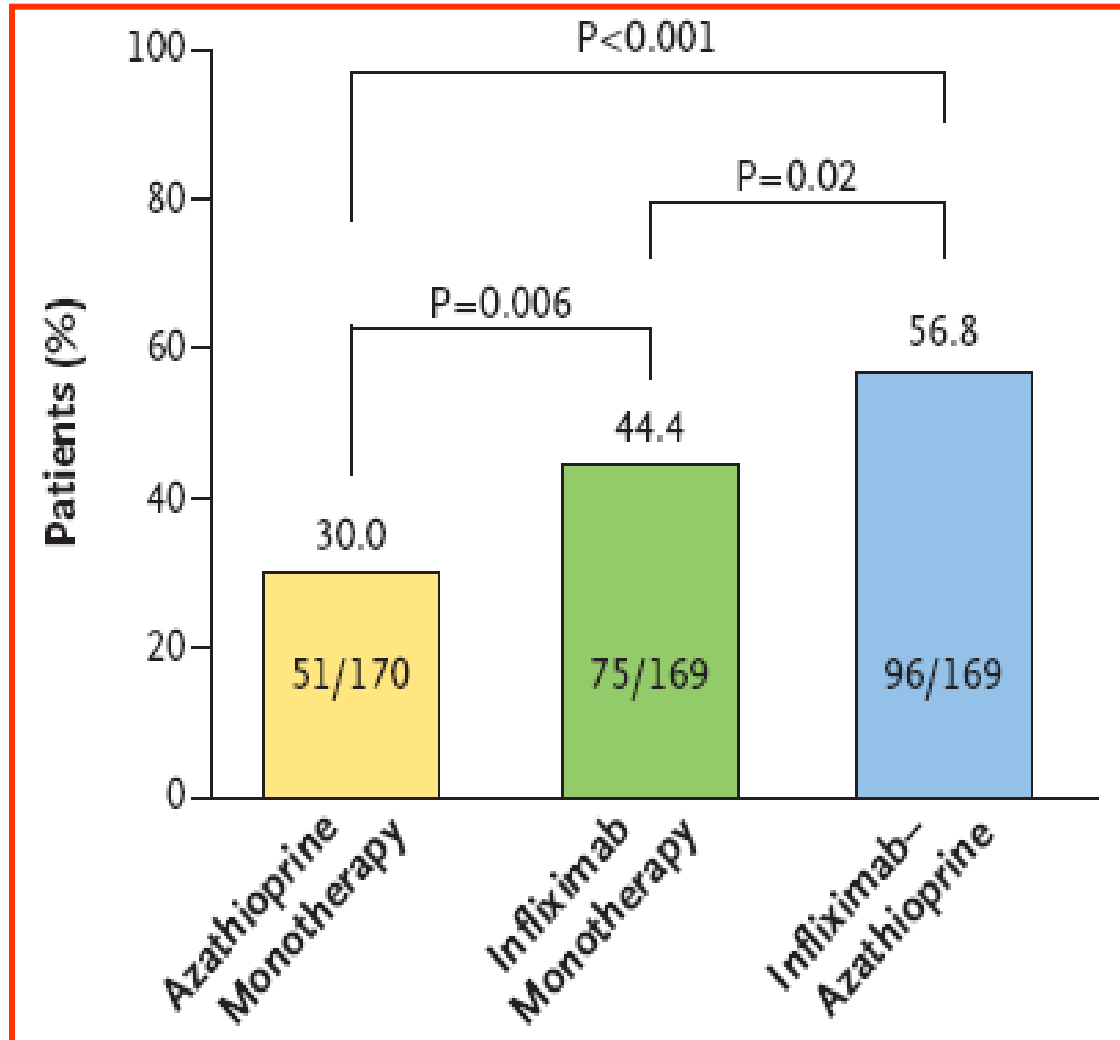
Ciclosporine

- 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 α (Rémicade ®, Humira ®)

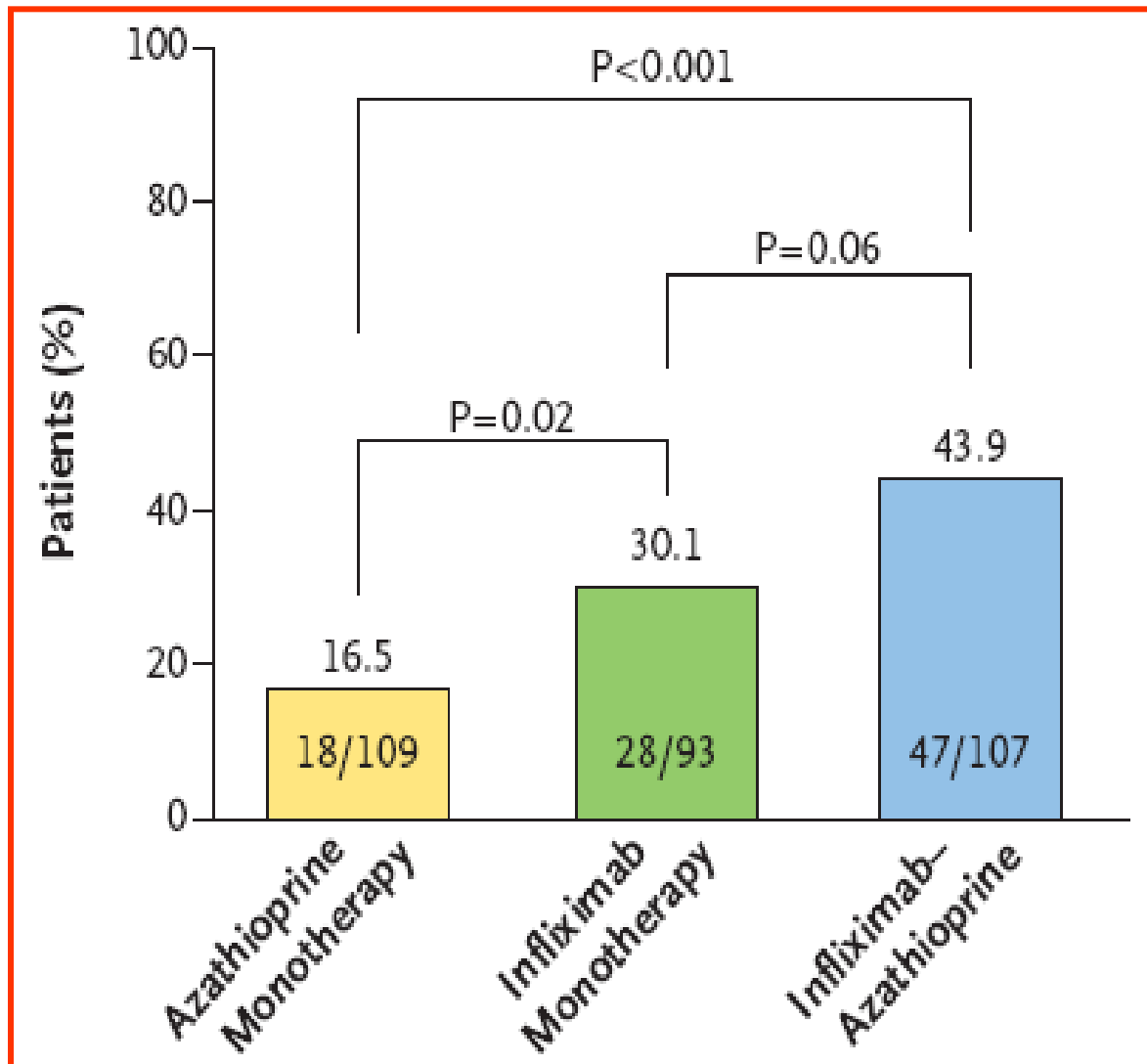
Sonic

- 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^{aires} 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.