



QUELLE PLACE ACTUELLE DES IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LES MICI ?

Mathurin FLAMANT

17 mars 2023

CONFLITS D'INTERET

- **Abbvie, Amgen, Biogen, Celltrion, Fresenius Kabi, Janssen, Lilly, MSD, Ose Immunotherapeutics, Pfizer, Takeda, Tillots Pharma, Sandoz, Viatrix.**

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- **Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono/combothérapie**
- **Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs**
- **Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie**
- **Connaître les effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance**
- **Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur**

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Prescription

AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®)

DOCUMENT À TÉLÉCHARGER : [L'azathioprine](#)

Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex®

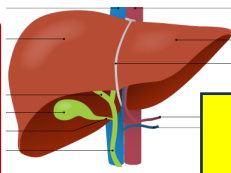
DOCUMENT À TÉLÉCHARGER : [Le méthotrexate](#)

AZATHIOPRINE	6 MERCAPTOPURINE	METHOTREXATE
2 à 2,5 mg /kg/j	1 à 1,5 mg/kg/j	25 mg en induction/ 15 mg entretien
Voie orale	Voie orale	Voie sous Cutanée, possible voie orale
En 1 prise par jour	En 1 prise par jour	En 1 prise par semaine
+/- dosage de la TPMT préalable		Folates 5 mg x 4 cp à 48h
Surveillance biologique ++ 1 ^{er} mois	Surveillance biologique ++ 1 ^{er} mois	Surveillance biologique ++ 1 ^{er} mois

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Métabolisme de l'azathioprine

Une hyperméthylation de la TPMT entraîne une élévation des 6-MMP HEPATOTOXIQUE



6-MMP

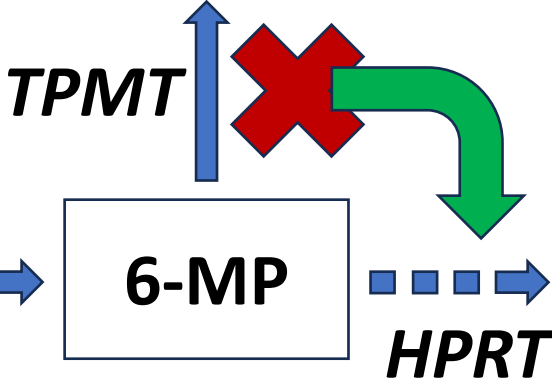
La mutation homozygote de la TPMT entraîne une accumulation de 6 TGN MYELOTOTOXIQUE



AZA

6-MP

6 TGNs



230-250 pmol/8x10⁸RBC

6-TU

Surveillance biologique hebdomadaire rigoureuse de la NFS indispensable au cours du 1^{er} mois de traitement

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Contre-indications

AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®)

DOCUMENT À TÉLÉCHARGER : [L'azathioprine](#)

- **Déficit en TPMT homozygote**
- Sérologie EBV négative
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Alcoolisme

Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex®

DOCUMENT À TÉLÉCHARGER : [Le méthotrexate](#)

- **Grossesse ou projet de procréation**
- **Cirrhose ou insuffisance hépatique sévère**

- **Administration d'un vaccin vivant dans les 3 mois**
rougeole-oreillons-rubéole, fièvre jaune, la grippe (sauf vaccin inerte), la poliomyélite sous une forme orale, la varicelle-zona, le rotavirus, le BCG

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Indications indiscutables et intéressantes en 2024

Indications indiscutables

- En combothérapie à l'initiation d'un traitement par infliximab
- En combothérapie en cas de switch d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF pour échappement secondaire

Pas d'indications

- En monothérapie pour induire la rémission
- En combothérapie avec une biothérapie autre qu'un anti-TNF alpha

Indications intéressantes

- En combothérapie
 - A l'initiation d'un tt par adalimumab
 - Avec un anti-TNF pour les LAP
- En monothérapie en prévention de la récurrence post-opératoire
- En cas de perte de réponse d'un anti-TNF par effet immunogène
- En monothérapie chez un patient en rémission (poursuite du traitement)

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Quelle place pour une monothérapie par immunosuppresseurs en induction?

Immunosuppresseurs

Thiopurines

Recommendation 1.4. ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the use of thiopurines as monotherapy for the induction of remission of moderate-to-severe luminal Crohn's disease [weak recommendation, very low-quality evidence].

Immunosuppresseurs

Thiopurines

Recommendation 2.2. ECCO CD Treatment GL [2019]

Thiopurines are recommended for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease [strong recommendation, moderate-quality evidence].

Methotrexate

Recommendation 2.4. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend methotrexate administered parenterally for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease [weak recommendation, moderate-quality evidence].



Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

En combothérapie, une double action des immunosuppresseurs

**Action
Pharmacologique**

Correspond à l'action propre
du médicament après son
administration



**Action sur la
pharmacocinétique
de l'anti-TNF**

Correspond à l'action sur le
devenir de l'anti-TNF depuis
son entrée jusqu'à son
élimination

Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono/combothérapie

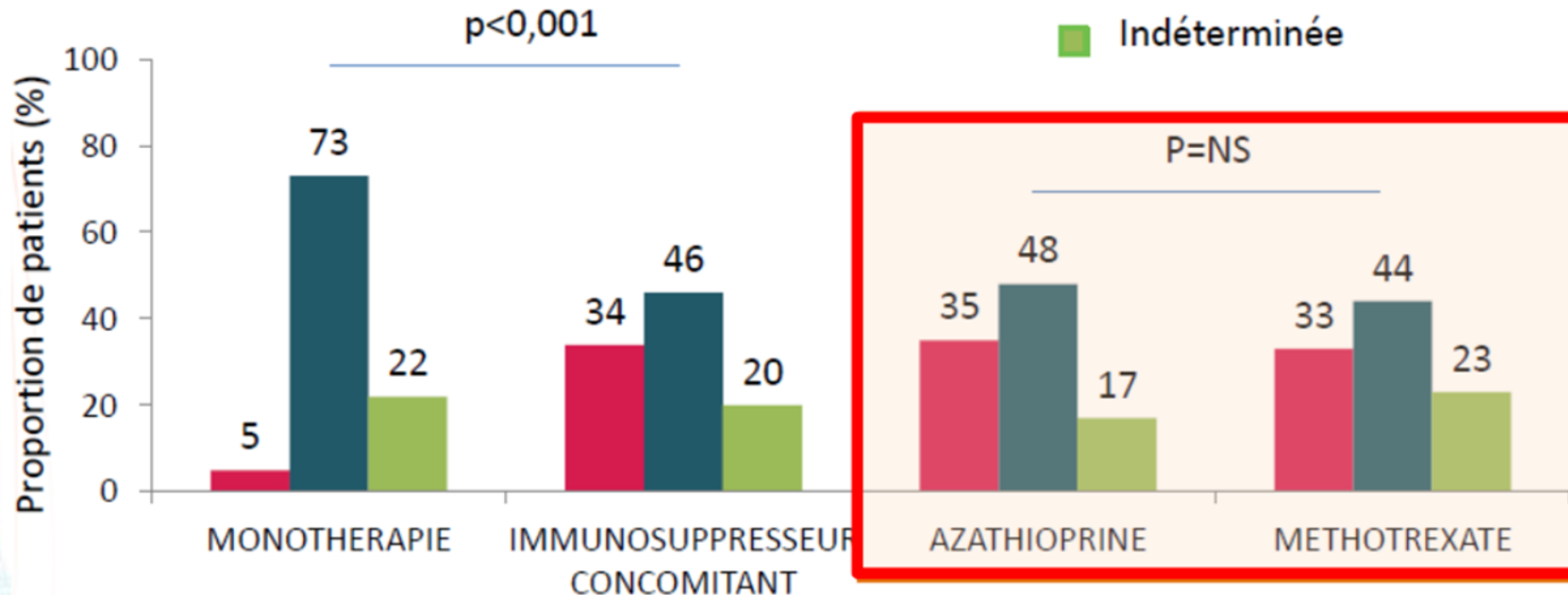
Action des immunosuppresseurs en combothérapie avec l'infliximab

Action sur la pharmacocinétique de l'infliximab

Etude prospective chez 174 malades (MC)

ANTICORPS ANTI-INFLIXIMAB

- Négatif
- Positif
- Indéterminée



Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono/combothérapie

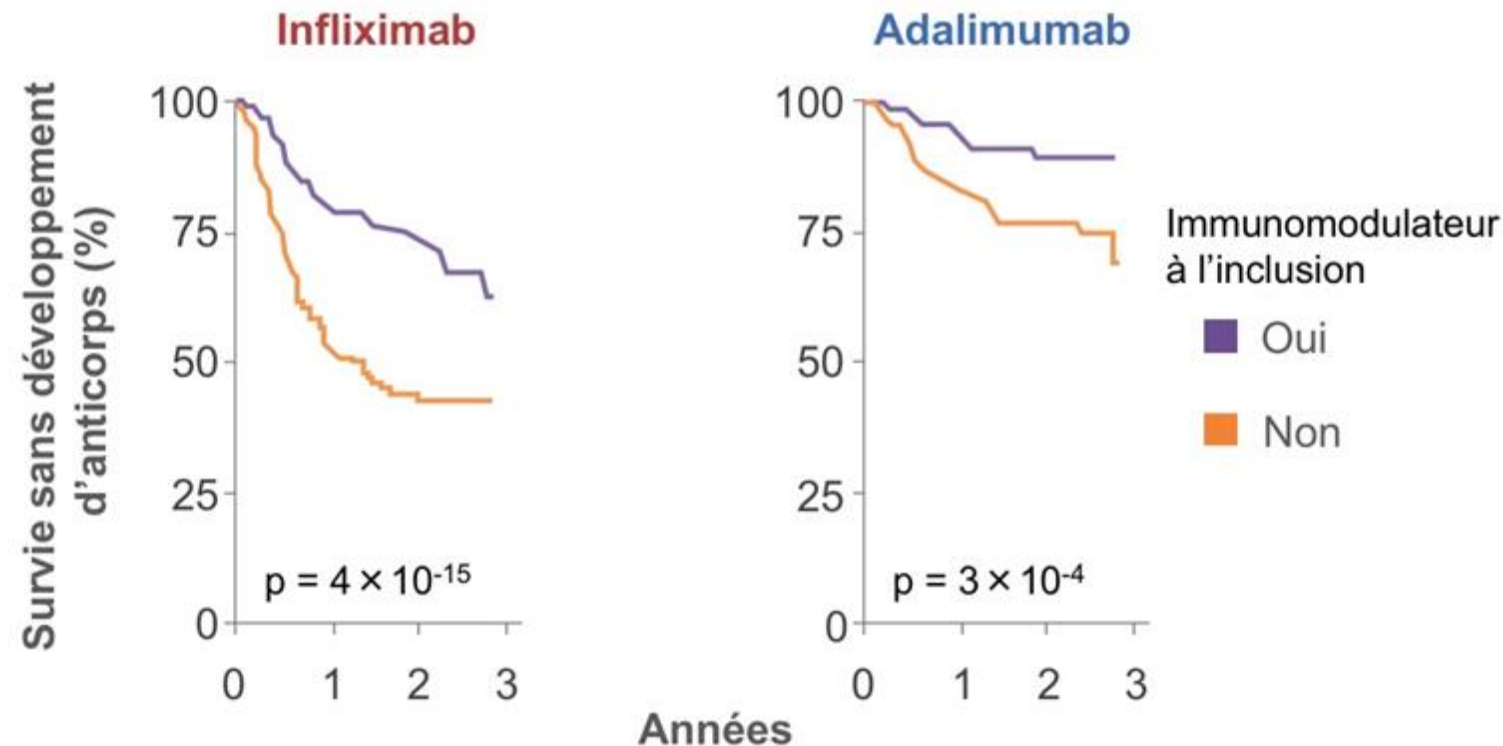
Efficacité des immunosuppresseurs en combothérapie avec l'IFX et l'ADA

Action sur la pharmacocinétique des anti-TNF

- Cohorte prospective, multicentrique, observationnelle, britannique (PANTS). [n=1610 MC; 955 patients IFX, 655 ADA]

➤ Diminution du risque de développer des Ac :

- **Infliximab** RR 0,39 (95% CI: 0,32-0,46)
- **Adalimumab** : RR 0,44 (95% CI : 0,31-0,64)

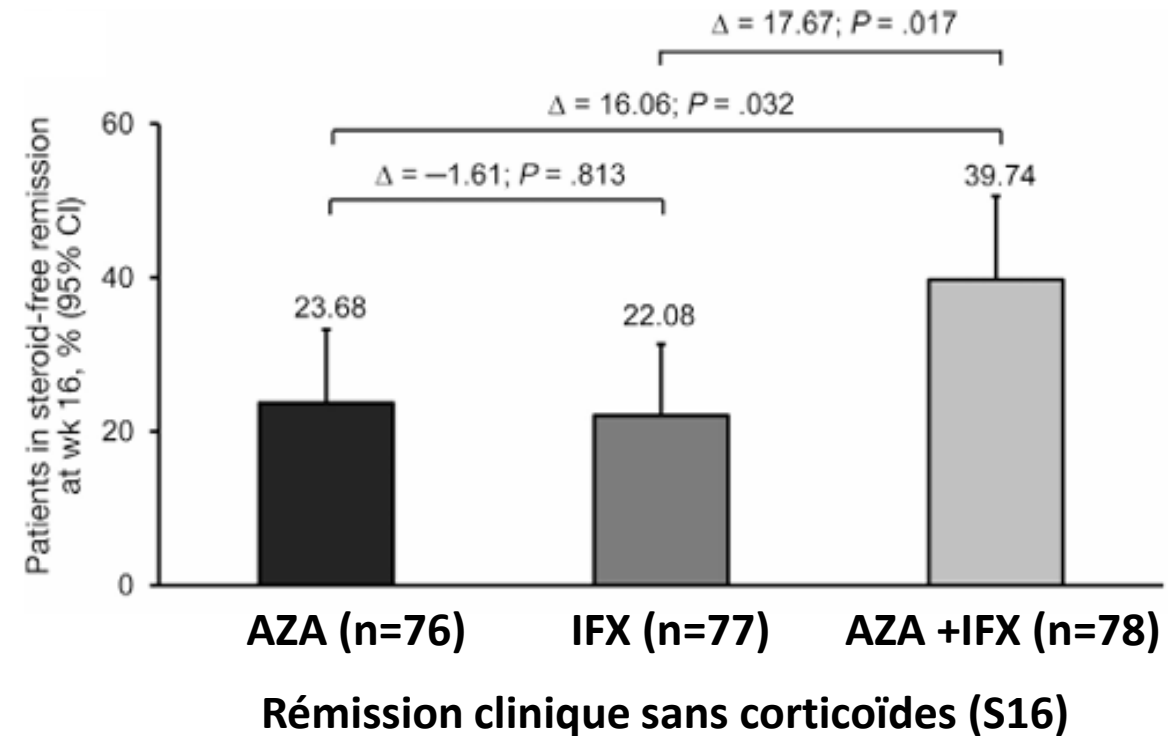
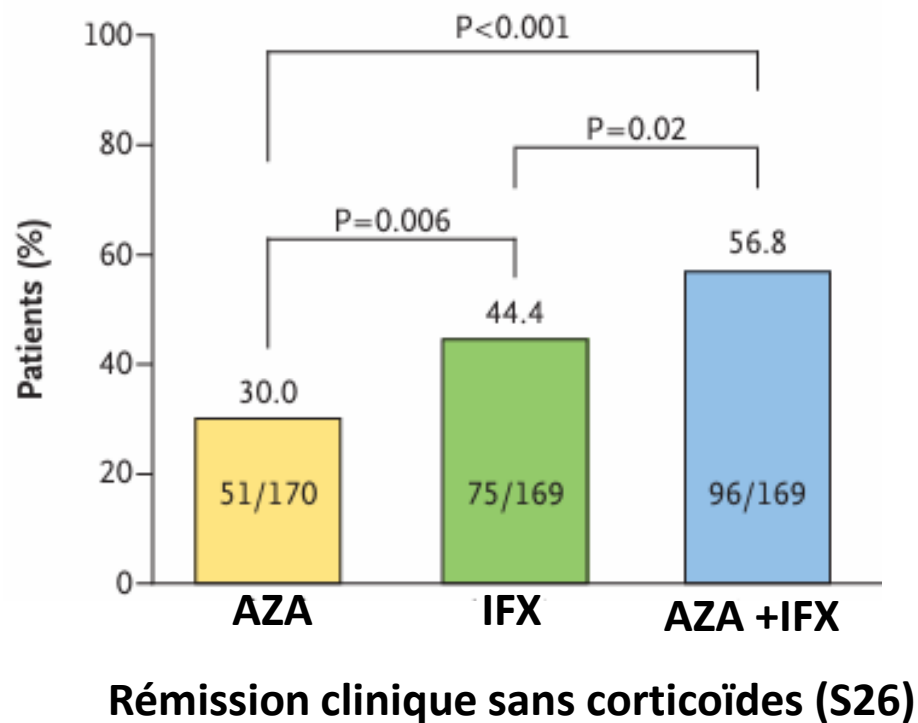


Immunogénicité en fonction de la prise ou non d'un immunomodulateur

Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie

Etude SONIC (MC) et SUCCESS (RCH)

- Cohortes prospectives, randomisées multicentriques;
- 508 patients MC naïfs de biothérapies, 3 schémas thérapeutiques
- 239 patients RCH, 3 schémas thérapeutiques (Azathioprine, Infliximab, Combothérapie)

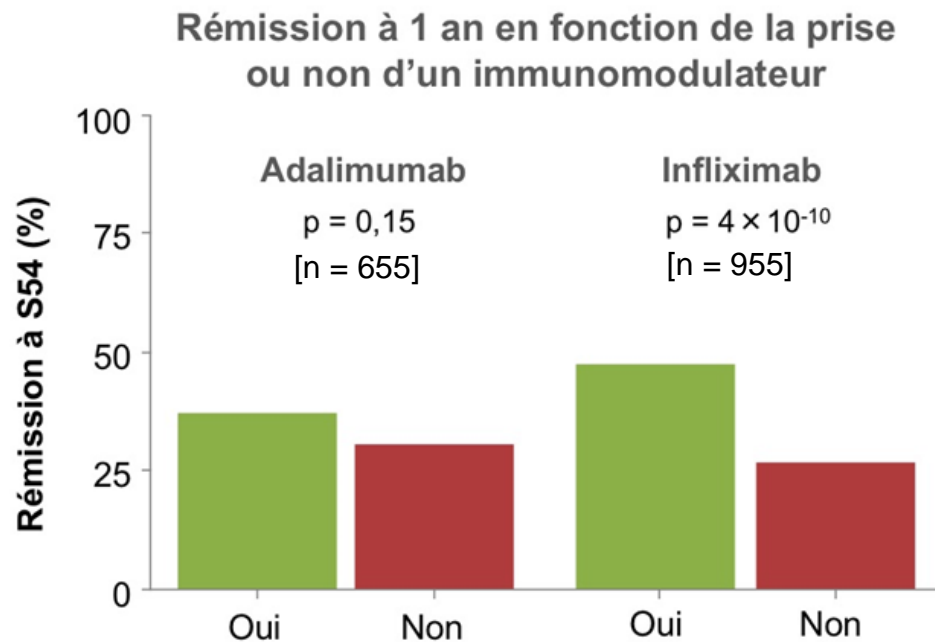


➔ La combothérapie est la stratégie la plus efficace

Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie

Efficacité de la combothérapie en fonction de la biothérapie utilisée

- Cohorte prospective, multicentrique britannique, 16106 patients atteints de MC (naïfs d'anti-TNF, diagnostic récent)



- Méta analyse française évaluant l'intérêt d'associer un immunosuppresseur au Vedolizumab et à l'Ustekinumab

VEDOLIZUMAB : 16 études (2053 Crohn et 1260 RCH)

USTEKINUMAB : 17 études (2458 Crohn et 328 RCH)

Il n'y a pas d'intérêt d'une combothérapie avec le Vedolizumab ou l'Ustekinumab

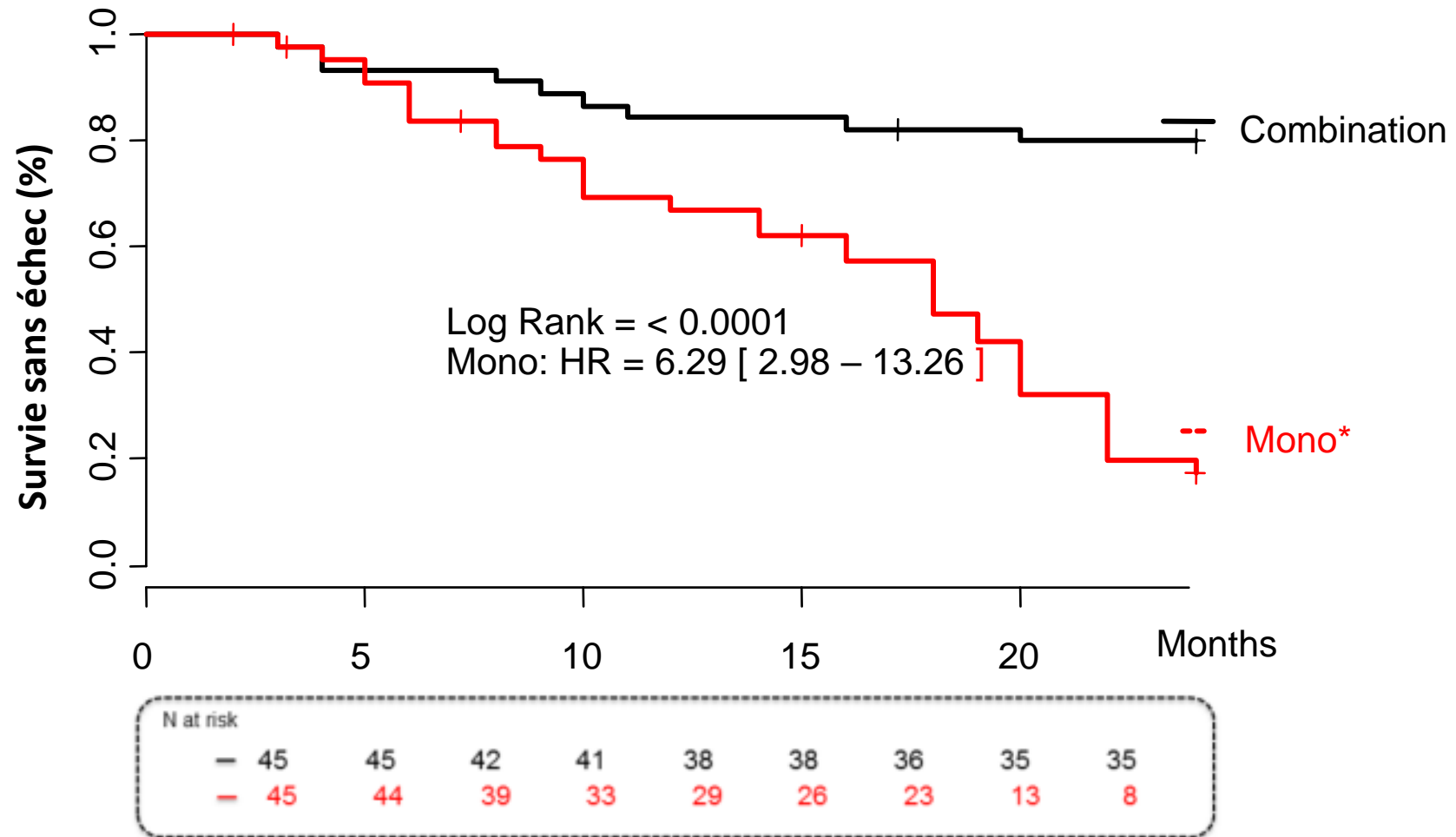
Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Switch d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF pour échappement secondaire

- Etude randomisée, 90 patients [n=48 MC]
- 2^{ème} anti-TNF pour échappement 2^{aire} ;
- 2 bras de traitement: monothérapie n=45, combothérapie avec azathioprine n=45

➤ **Survie sans rechute à 24 mois:**
- 22% dans le bras monothérapie
- 77% dans le bras combothérapie

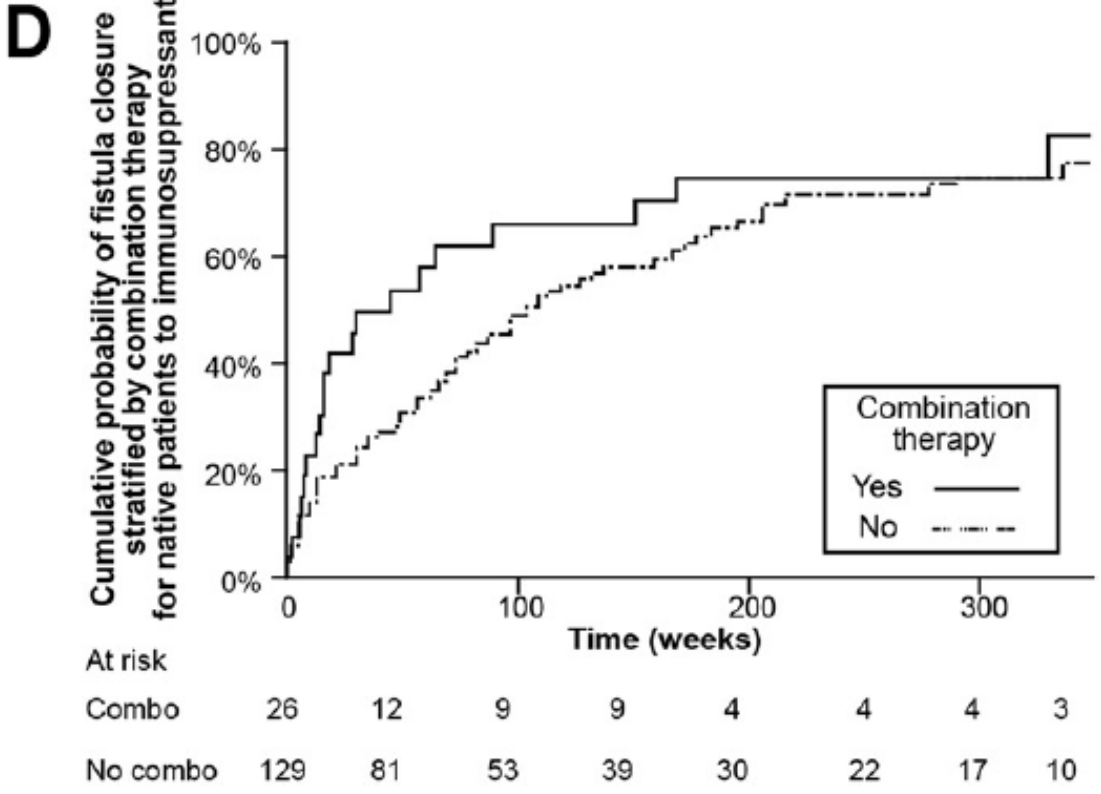
p < 0,001



➔ **La combothérapie est indispensable en cas de switch pour effet immunogène**

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Intérêt de la combothérapie pour les lésions anopérinéales



Recommendation 3.3. ECCO CD Treatment GL [2019]

In patients with Crohn’s disease and complex perianal fistula there is insufficient evidence regarding the effect of adding immunomodulators to anti-TNF on fistula healing [weak recommendation, very low-quality evidence].

- Cohorte rétrospective, [n=156 patients]
- 90 patients (56%) reçoivent une combothérapie

➤ Fact. prédictifs de fermeture de fistule:

- maladie iléocolique [HR]= 1,88
- durée du séton < 34 sem [HR]= 2,31
- durée du tt Infliximab [HR]= 1,76
- **combothérapie [HR]= 2,58**

➔ Des études prospectives devront valider l’intérêt de la combothérapie



Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

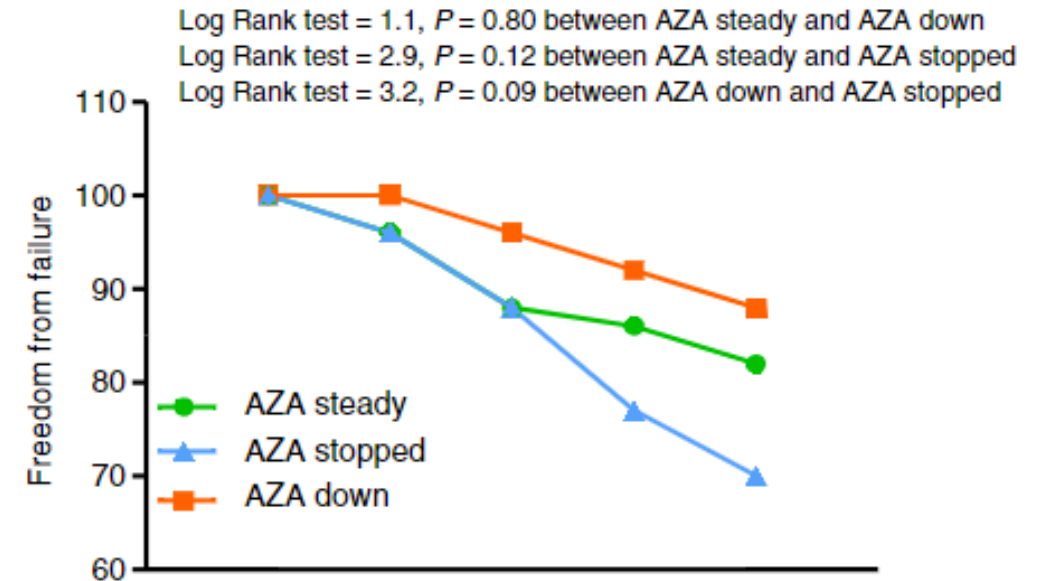
Peut-on diminuer la dose d'azathioprine en cas de combothérapie?

- Cohorte prospective, ouverte, randomisée, [n=81 MC]
- 3 bras de traitement: dose stable n= 28, dose réduite n=27, arrêt n=26

➤ Rechute clinique à 1 an:

- 17% dans le bras dose stable
- 11% dans le bras dose réduite
- 31 % dans le bras arrêt

➤ Les taux sériques IFX chutent de façon significative dans le bras arrêt (p=0,02);



Number at risk	T0	T16W	T24W	T40W	T56W
AZA steady	28	27	25	24	23
AZA stopped	26	26	24	20	18
AZA down	27	27	26	25	24

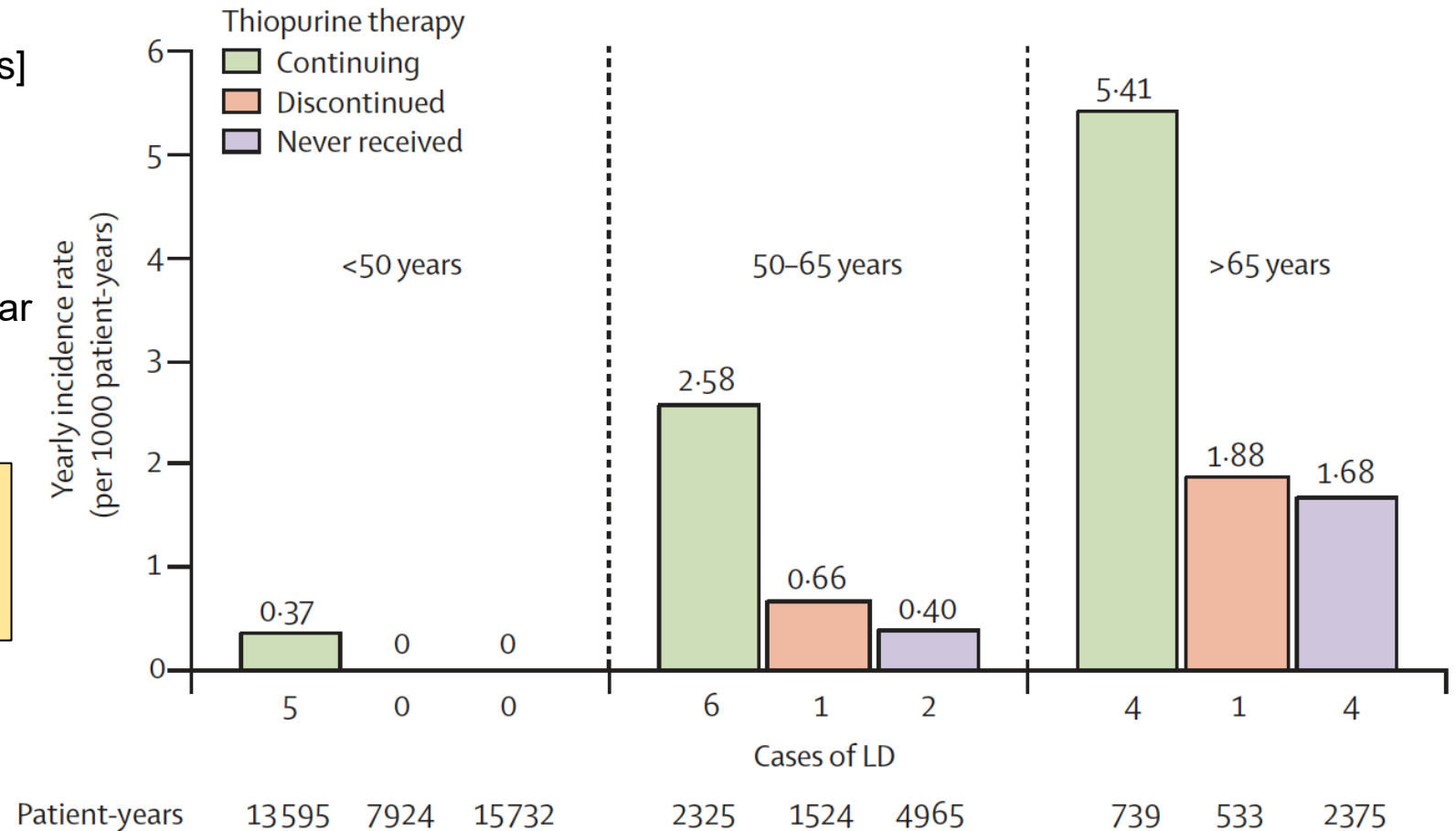
➔ La réduction d'azathioprine à 1-1,25 mg/kg apparaît être aussi efficace qu'une pleine dose sur le profil pharmacocinétique de l'anti-TNF

Effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance

Risque de lymphomes

- Cohorte prosp. CESAME [n=19486 patients]
- MC [n=11759 patients], RCH [n=7727 patients]
- Suivi médian de 35 mois
- Prise d'azathioprine actuelle [n=5867] ou par le passé [n=2809], ou naïfs [n=10810].

➤ **23 cas de lymphomes**
 ➤ **Incidence: 2 à 9/10000 p.a.**
 ➤ **HR: 5,28 (patients traités vs naïfs)**



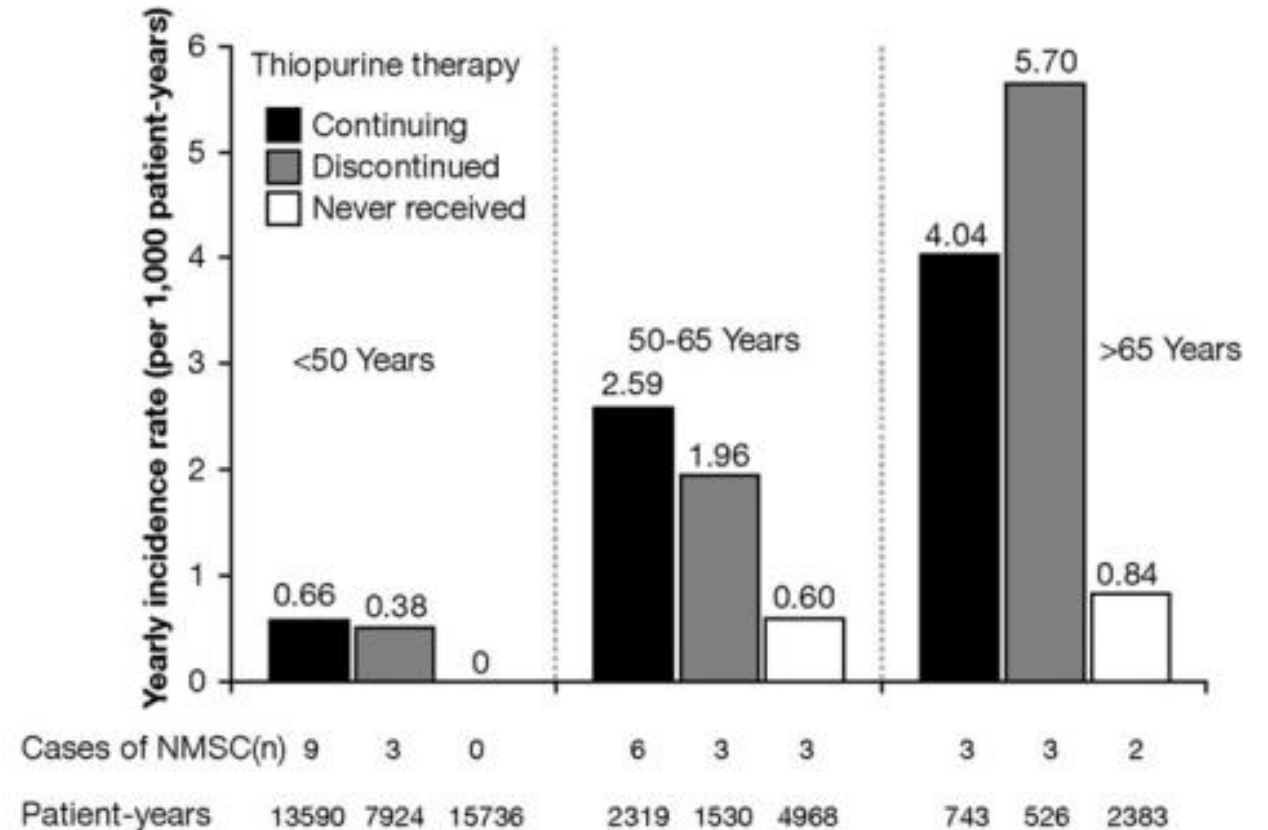
➔ **Le risque de lymphome augmente avec l'âge et disparaît à l'arrêt**

Effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance

Risque de cancers cutanés

- Cohorte prospective CESAME [n=19486 patients]
- MC [n=11759 patients], RCH [n=7727 patients]
- Suivi médian de 35 mois
- Prise d'azathioprine actuelle [n=5867] ou par le passé [n=2809], ou naïfs [n=10810].

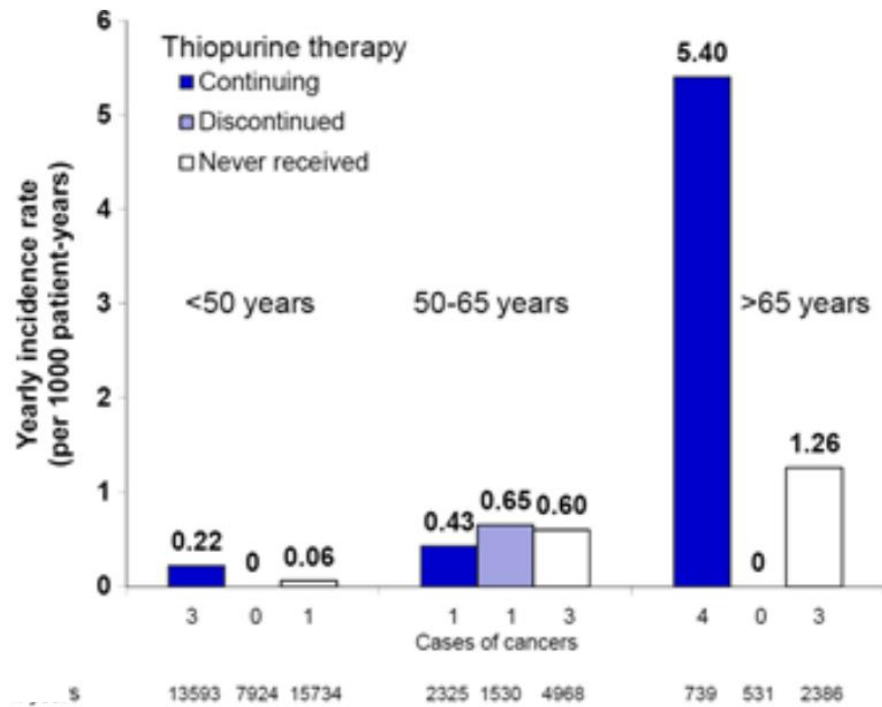
Incidence des cancers cutanés (hors mélanome) selon l'âge et la durée d'exposition



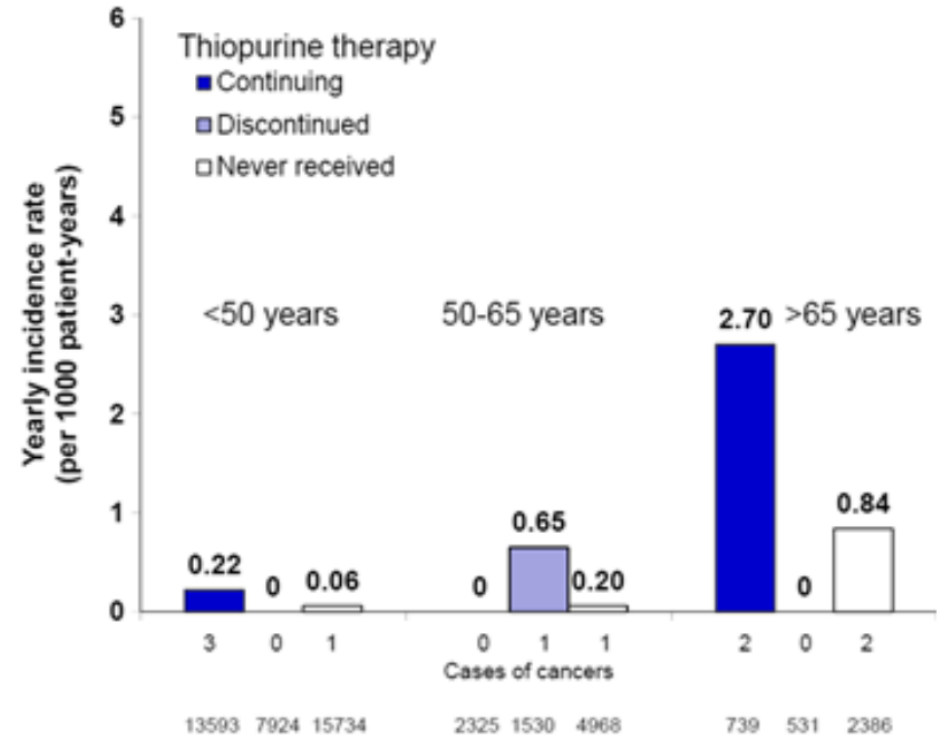
➔ Le risque de cancers cutanés augmente avec l'âge et persiste à l'arrêt

Effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance

Risque de cancers des voies urinaires



Cancer du tractus urinaire (n=10)



Cancer du rein (n= 6)

➔ Le risque est important chez l'homme de plus de 65 ans. Il disparaît à l'arrêt des thiopurines

Quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur ?

Certains points sont essentiels avant d'envisager un arrêt thérapeutique

Liés à la maladie et au traitement en place:

- Evaluer le rapport bénéfice risque du traitement en place
- Maladie en rémission profonde (examens préalables à l'arrêt +++)
- Maladie dont le contrôle a été facile
- Considérer les traitements possibles en cas de rechute

Liés au patient:

- Informer le patient du risque de rechute
- Proposer une surveillance ++ à l'arrêt
- Sevrage tabagique en cas de maladie de Crohn

Quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur ?

Désescalade thérapeutique de l'azathioprine pris en monothérapie

Maladie de Crohn

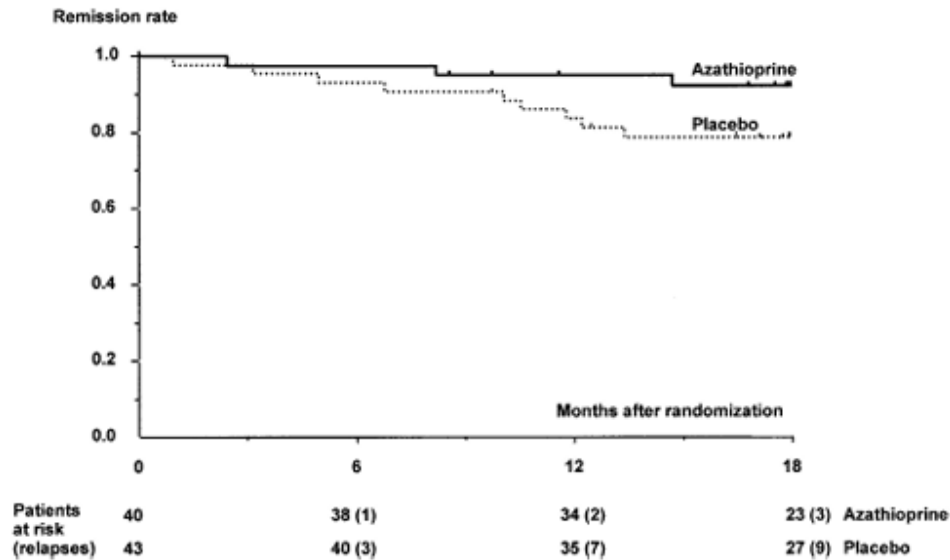
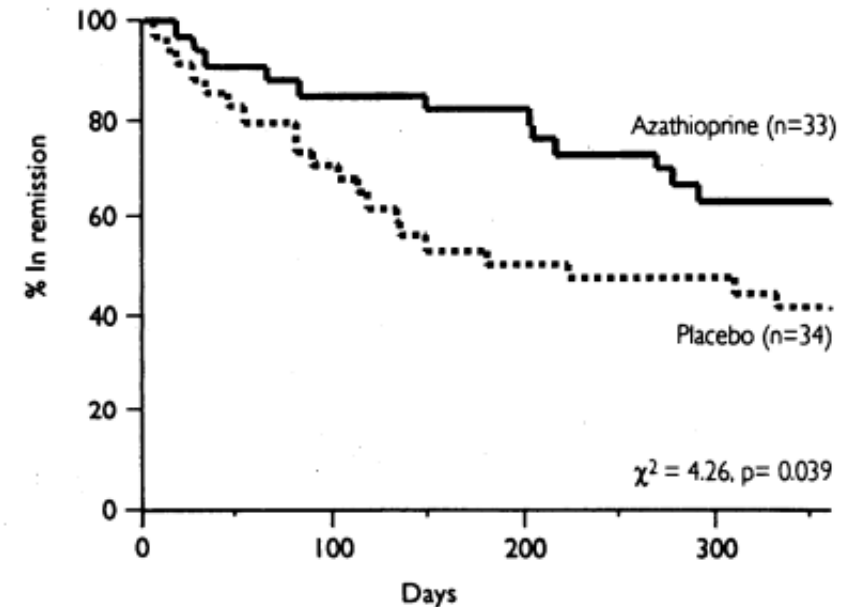


Figure 2. Time-to-relapse curves according to treatment group.

Taux de rechute clinique à 18 mois:
AZATHIOPRINE : 7,5% PLACEBO : 20,9%

Rectocolite Hémorragique



Taux de rechute clinique à 12 mois:
AZATHIOPRINE : 36% PLACEBO : 59%

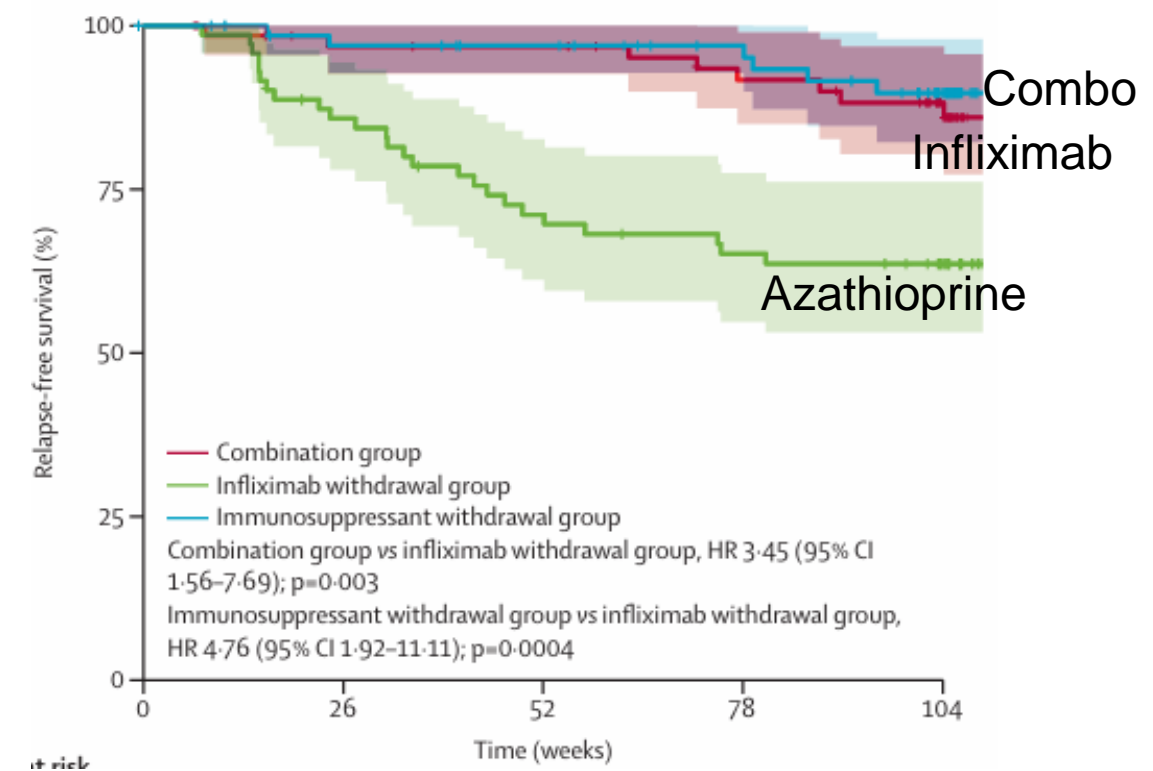
➔ **Le risque de rechute à l'arrêt de l'azathioprine est important**

Quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur ?

Désescalade thérapeutique: anti TNF ou immunosuppresseurs?

- Etude SPARE
- 207 patients atteints d'une maladie de Crohn en rémission clinique (> 6 mois) sous combothérapie depuis 8 mois min.
- Combothérapie [N=67], Infliximab [N=69], Azathioprine [N=71]

Taux de rechute à 1 et 2 ans :
COMBOTHERAPIE : 12% et 14%
INFLIXIMAB : 9% et 10%
AZATHIOPRINE: 35% et 36%
(p=0,003 vs Combo et p=0,0004 vs Infliximab)



Survie sans rechute (%)

➔ En cas de combothérapie, la poursuite de l'anti-TNF est à privilégier



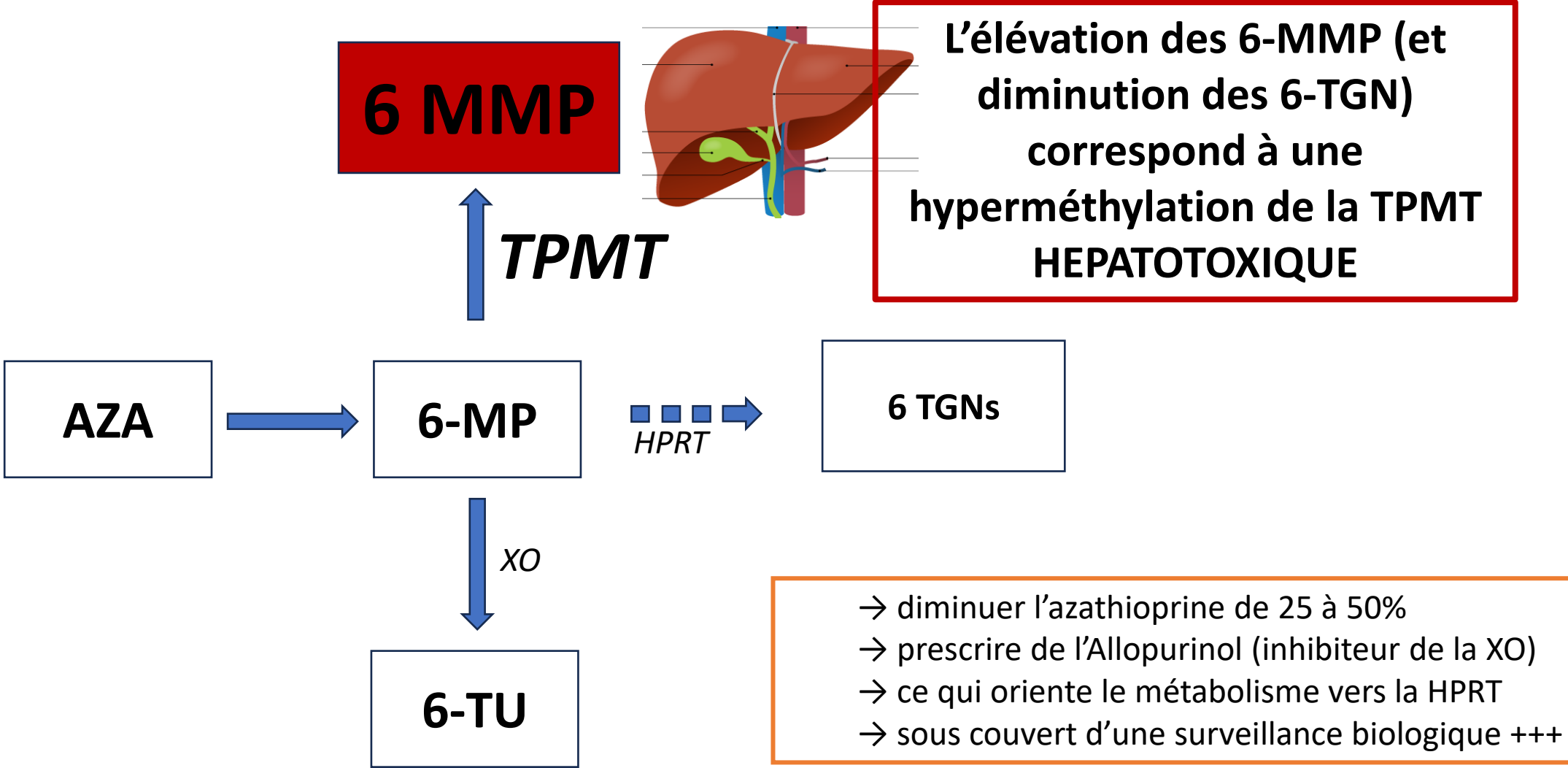
POINTS FORTS

- Les immunosuppresseurs en monothérapie ne sont pas indiqués pour induire une rémission dans les MICI en poussée modérée à sévère corticoresistante mais gardent une place limitée dans le maintien de la rémission
- Une surveillance biologique régulière est indispensable dès l'initiation d'un traitement immunosuppresseur
- Quand ils sont associés à un anti TNF-alpha, les immunosuppresseurs ont un effet favorable sur le profil pharmacologique de l'anti-TNF en plus de leur propre action pharmacologique
- Le risque de lymphome lié à la prise de thiopurines est majoré après l'âge de 50 ans et dépendant de la durée d'exposition au traitement. Le risque de cancers cutanés persiste à l'arrêt
- Le methotrexate est à éviter chez l'homme comme chez la femme en cas de projet de procréation à court terme

Back-up

Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Métabolisme de l'azathioprine



Indications, prescription, contre-indications des immunosuppresseurs

Indications indiscutables et intéressantes en 2024

Azathioprine : efficacité modérée (Nb de sujets à traiter : 7) au prix d'effets secondaires importants

- Méta-analyse, 4 études contrôlées

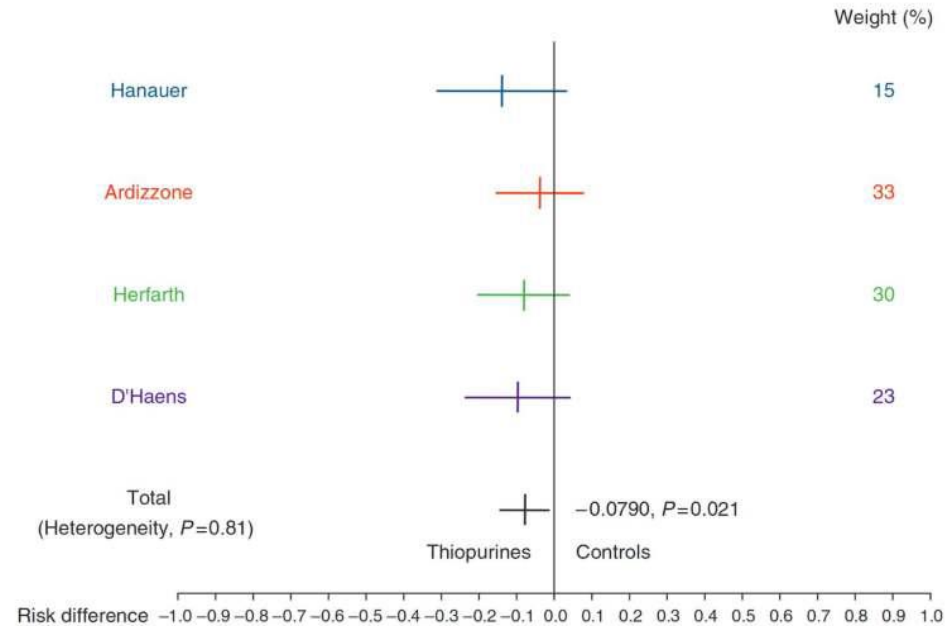


Figure 1. Overall analysis of controlled trials evaluating the effect of thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) for the prevention of clinical recurrence at 1 year. Results are expressed as mean difference vs. control arms and 95% confidence interval, and are represented using the Der Simonian and Laird method.

➤ Efficacité modeste des thiopurines en post-opératoire

Peyrin-Biroulet et al., Am J G, 2009.