



EMC
HGE

Immunosuppresseurs et MICI : quand et comment les débiter ?

Philippe Marteau & Raymond Jian
HEGP, Paris

Contexte

- Un immunosuppresseur est utilisé un jour chez $\frac{3}{4}$ des patients atteints de maladie de Crohn (RCH ?)
- Principaux :
 - analogues des purines (azathioprine –Imurel[®] - ou 6-mercaptopurine –Purinéthol[®] -)
 - Méthotrexate
 - Ciclosporine

Faits établis

Azathioprine et 6-MP

- efficacité démontrée pour faciliter le sevrage corticoïde et éviter la rechute
- délai d'action médian 3 mois

Méthotrexate

- efficacité prouvée dans M. Crohn
- délai d'action similaire à celui des analogues des purines

Ciclosporine

- efficacité à court et moyen terme pour RCH grave résistante
- action rapide
- décevant au bout de qqes mois... l'associer alors à un analogue des purines

Quand débiter le traitement ?

La décision dépend de l'analyse du rapport efficacité/risque



S'il n'était la crainte des effets secondaires graves (très rares), les IS seraient débutés très tôt chez tous les malades

Quels effets secondaires ?

Allergies - intolérance 10 %

Les plus redoutés : effets graves et ceux portant sur la maternité ou la paternité

- Infection opportuniste 1%
- Lymphomes 0,2%

si on discute encore du caractère statistiquement significatif de l'augmentation du risque celle de lymphome lié à l'EBV est reconnue

- Méthotrexate :
 - caractère tératogène établi
 - interdit maternité et paternité jusqu'à 3 mois après son arrêt

Quand débiter la ciclosporine dans la RCH ?

RPC 2004

- En cas de RCH grave cortico-résistante, le trait^t de 2^{ème} ligne par ciclosporine ou chirurgie doit être envisagé en l'absence de réponse **entre 3 et 7 j après le début de la corticothérapie IV** à laquelle il est associé
 - ? débiter plus tôt (probablement non)
 - Le traitement oral en relais du traitement IV est préférable à la corticothérapie orale

Quand débiter la ciclosporine dans la RCH ?

RPC 2004

- En cas de RCH grave cortico-résistante, le trait^t de 2^{ème} ligne par ciclosporine ou chirurgie doit être envisagé en l'absence de réponse **entre 3 et 7 j après le début de la corticothérapie IV** à laquelle il est associé
- ? débiter plus tôt (probablement non)
- Le traitement oral en relais du traitement IV est habituellement débiter **vers le 7ème jour**

Quand débiter azathioprine ?

- Cortico-dépendance, ou poussées rapprochées
- En cas de RCH grave : 3 à 30 jours après avoir observé l'efficacité de la ciclosporine (« triple thérapie » immunosuppressive : corticoïdes, ciclosporine et azathioprine)
- Chez l'enfant, souvent dès le premier traitement corticoïde
- Prévention de la rechute post-chirurgicale chez les patients multi-opérés ou ayant eu une résection intestinale longue et prévention de rechute de lésions ano-périnéales sévères
- Certains se posent la question de débiter ces médicaments plus tôt ... Une étude du GETAID (J. Cosnes) va tenter de répondre chez les malades présentant une première poussée associée à des critères prédictifs de gravité (au moins 2/3 : < 40 ans; lésions ano-périnéales; corticothérapie initiale)

Quand débiter azathioprine ?

- Cortico-dépendance, ou poussées rapprochées
- En cas de RCH grave : 3 à 30 jours après avoir observé l'efficacité de la ciclosporine (« triple thérapie » immunosuppressive : corticoïdes, ciclosporine et azathioprine)
- Chez l'enfant, souvent dès le premier traitement corticoïde
- Prévention de la rechute post-chirurgicale chez les patients multi-opérés ou ayant eu une résection intestinale longue et prévention de rechute de lésions ano-périnéales sévères
- Certains se posent la question de débiter ces médicaments plus tôt ... Une étude du GETAID (J. Cosnes) va tenter de répondre chez les malades présentant une première poussée associée à des critères prédictifs de gravité (au moins 2/3 : < 40 ans; lésions ano-périnéales; corticothérapie initiale)

Comment initier le traitement ?

En dehors de la RCH grave, le traitement n'est pas une urgence et on peut donc attendre d'avoir éliminé des contre-indications définitives (exceptionnelles) ou temporaires

Les IS sont contre-indiqués en cas d'infection évolutive, notamment virale

Sérologies HIV, HCV, HBV conseillées avant le début du traitement

Comment initier le traitement ?

En dehors de la RCH grave, le traitement n'est pas une urgence et on peut donc attendre d'avoir éliminé des contre-indications définitives (exceptionnelles) ou temporaires

Les IS sont contre-indiqués en cas d'infection évolutive, notamment virale

Sérologies HIV, HCV, HBV conseillées avant le début du traitement

Comment initier azathioprine ?

Posologie 2 - 2,5 mg/kg/j

Suivi systématique NFS γ GT transaminases/semaine

Ce qui peut arriver ?

Cytopénie

Allergie ... pancréatite, hépatite, ...

Peut-on prévenir ? :

oui mais seulement très partiellement TPMT

Comment initier azathioprine ?

Posologie 2 - 2,5 mg/kg/j

Suivi systématique NFS γ GT transaminases/semaine

Ce qui peut arriver ?

Cytopénie

Allergie ... pancréatite, hépatite, ...

Peut on prévenir ? :

oui mais seulement très partiellement TPMT

... attitude non consensuelle vis-à-vis du dosage
(faisabilité vs risque-efficacité)

Comment initier le MTX ?

Idem analogues des purines

Plus : **contraception** nécessaire dans les deux sexes

Posologie initiale : une injection IM de 25 mg par semaine

Plus traitement oral par **acide folinique (5 à 10 mg/j) sauf le jour de l'injection de MTX (tolérance)**

Attention aux interactions médicamenteuses.. Bactrim

Suivi biologique systématique idem analogues des purines

Comment initier la ciclosporine ?

Tenir compte de 3 éléments

- Insuffisance rénale = contre-indication
- Hypomagnésémie : magnésium IV
- Hypocholestérolémie augmente le risque de convulsions

Comment initier la ciclosporine ?

Posologie initiale 2 mg/kg/j IV en continu à la seringue électrique adaptée aux dosages de ciclosporinémie (taux cible 200 ng/ml)

Le traitement IV dure en général de 3 à 14 jours puis la ciclosporine est administrée per os

La surveillance doit être étroite (pression artérielle, créatininémie, bilan hépatique, cholestérol, ciclosporinémie)

Certains se posent la question d'alléger l'immunosuppression en arrêtant les corticoïdes ; cependant à ce jour, l'association de corticoïdes et de ciclosporine reste recommandée

Comment initier la ciclosporine ?

Passage à la voie orale :

la ciclosporine IV est arrêtée le soir à 20 h

le lendemain matin, le Néoral® est débuté à 5 mg/kg/j

Ingestion : « toujours pareil » et jamais dans du jus de pamplemousse

La toxicité du schéma thérapeutique de triple immunosuppression est importante (notamment risque d'infections opportunistes) certains ont recours à des aérosol de Pentamidine tous les mois ou au triméthoprime sulfaméthoxazole per os



Conclusions



Consensus

- Analogue des purines ou méthotrexate en cas de MICI corticodépendante ou résistante
- 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'azathioprine
- Attention aux virus
- Ciclosporine en cas de RCH grave résistante (décision rapide) 2 mg/kg/j, rapidement adaptée ciclosporinémie

Débatu... recherche

- TPMT avant analogue des purines
- IS précoces chez des sous-groupes « à risque »

