

Jacques COSNES

Traitements immunosuppresseurs chez les sujets à risques

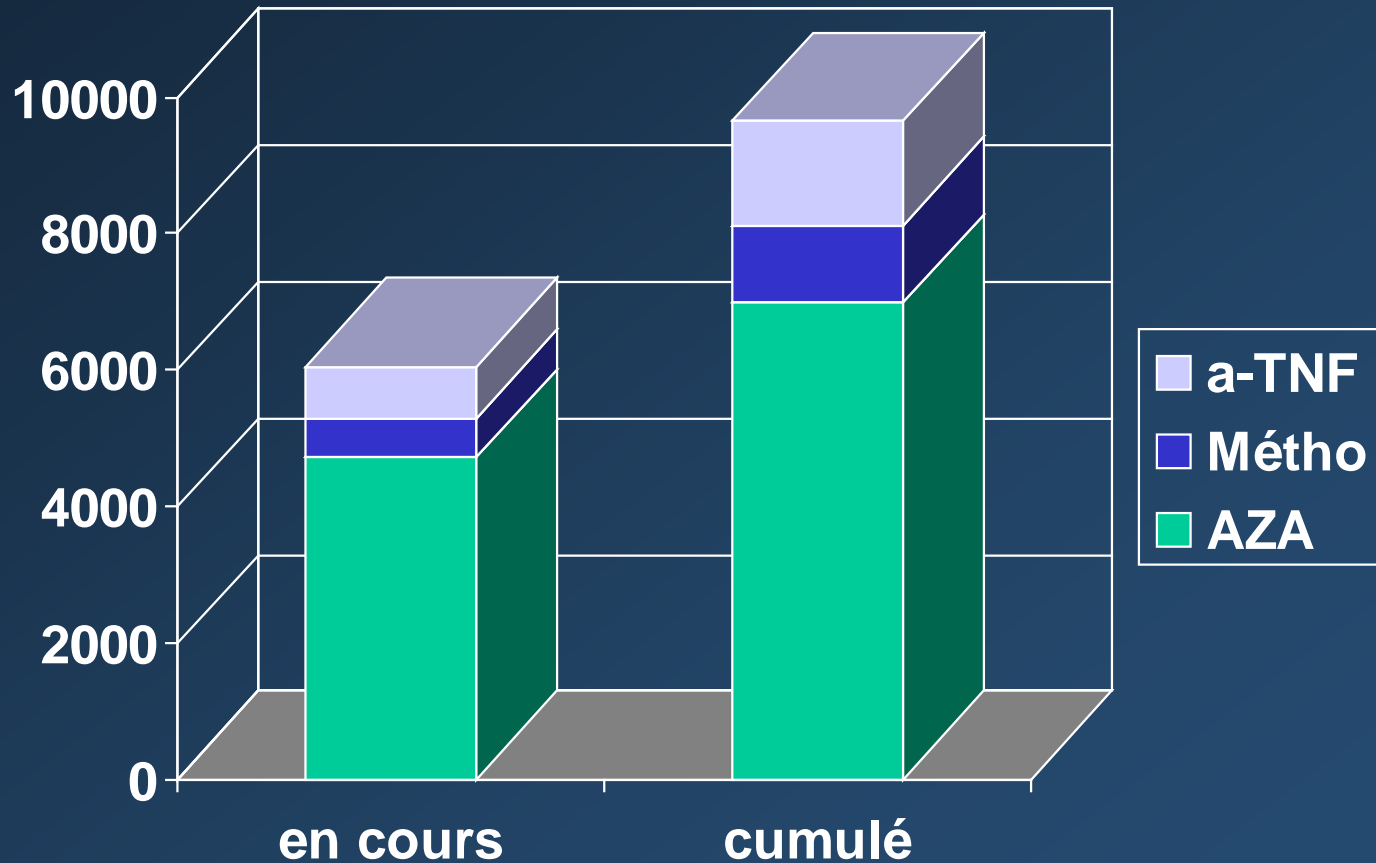
- - Savoir identifier les patients à risque avant ou pendant un traitement immunosuppresseur pour MICI.
- - Connaître les mesures à prendre en fonction du terrain et du contexte.

Traitements immunosuppresseurs chez les sujets MICI à risque

J. Cosnes
hôpital St Antoine Paris

Césame n = 20919

Nb de patients sous Immunosuppresseurs à l'inclusion



Beaugerie et al *Gastroenterology* 2006 (abstr.)

IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

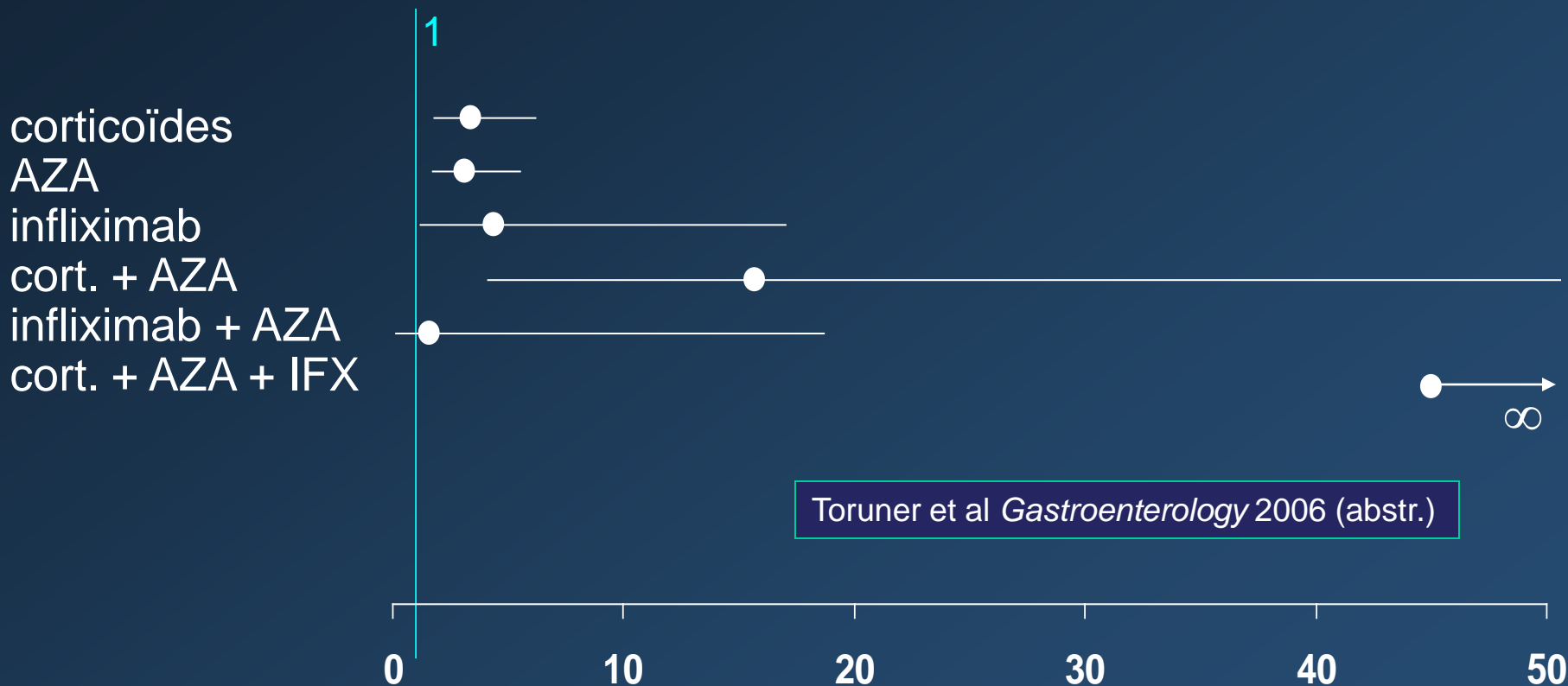
prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

Quels sont les principaux risques ?

	infection	cancer
AZA	EBV, CMV, HPV, herpes	basoC, spinoC, col lymphome
Métho	EBV	lymphome (?)
CsA	Pneumocystis, aspergillus	spinoC lymphome ++, Kaposi
a-TNF	BK, legionella, histoplasma pneumocystis, listeria bactéries diverses	lymphome basoC, spinoC

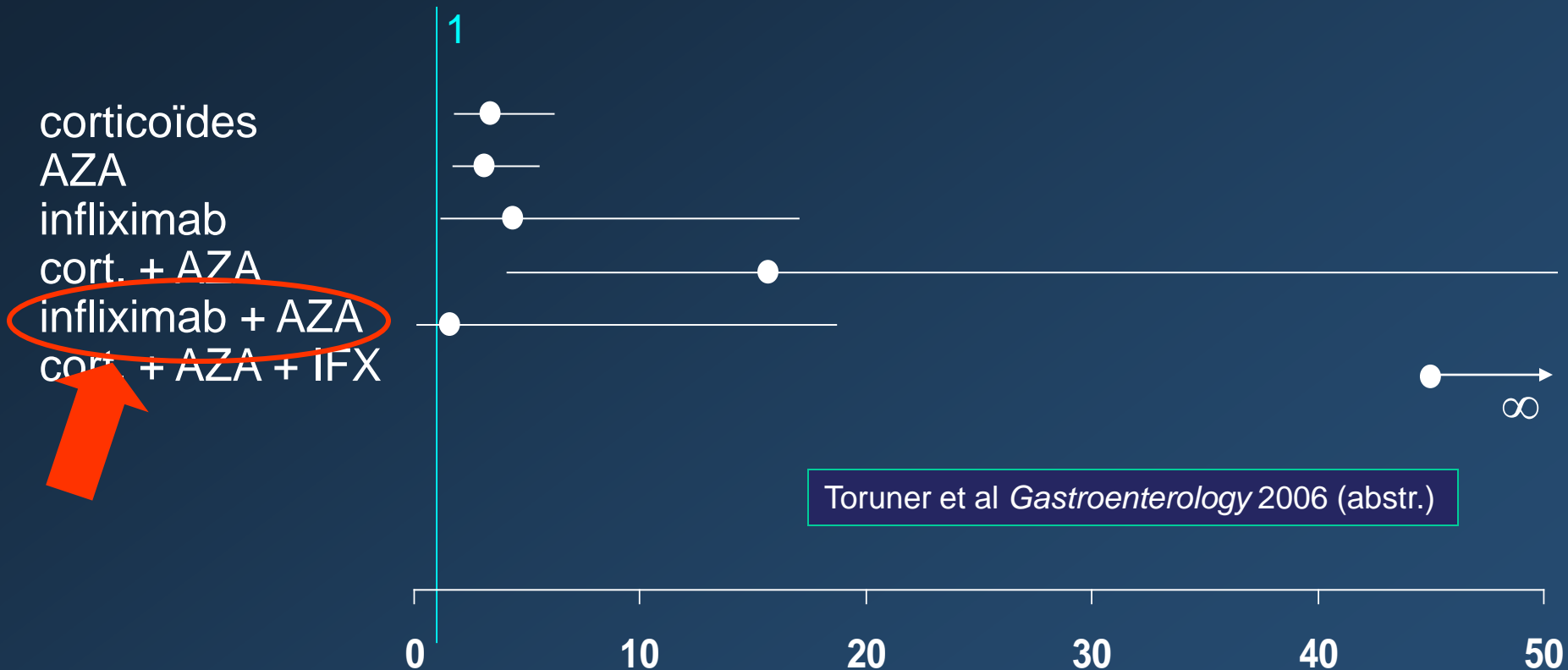
Les Tts IS combinés sont les + dangereux

Risque d'infection opportuniste



Les Tts IS combinés sont les + dangereux

Risque d'infection opportuniste



IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

Virus de l'hépatite B

1-10% prévalence ds population MICI ¹

IS (transplantés) → ré↑ réplication + ↑ hépatocytes infectés
rebond de cytolyse après arrêt ^{2,3}

MICI : corticoïdes et AZA peu délétères (sauf rebond) ³

Infliximab plusieurs cas d'hépatite fulminante ³⁻⁵
réactivation possible chez anti-HBc+ HBsAg-
lamivudine efficace en Tt préventif ⁶. Adefovir ?

¹ Biancone et al *IBD* 2001 ² Perrillo et al *Gastroenterology* 2001 ³ Biancone et al *Gastroenterology* 2002
⁴ Esteve et al *Gut* 2004 ⁵ Michel et al *J Rheumatol* 2003 ⁶ Lee et al *Am J Kidney Dis* 2001

Virus de l'hépatite B

1-10% prévalence ds population MICI ¹

IS (transplantés) → ré↑ réplication + ↑ hépatocytes infectés
rebond de cytolysse après arrêt ^{2,3}

MICI : corticoïdes et AZA peu délétères (sauf rebond) ³

Infliximab plusieurs cas d'hépatite fulminante ³⁻⁵
réactivation possible chez anti-HBc+ HBsAg-
lamivudine efficace en Tt préventif ⁶. Adefovir ?

sous AZA surveiller transaminases et marqueurs VHB
si Infliximab surveiller DNA ; traitement préventif ?

¹ Biancone et al *IBD* 2001 ² Perrillo et al *Gastroenterology* 2001 ³ Biancone et al *Gastroenterology* 2002
⁴ Esteve et al *Gut* 2004 ⁵ Michel et al *J Rheumatol* 2003 ⁶ Lee et al *Am J Kidney Dis* 2001

Virus de l'hépatite C

1-7% prévalence ds population MICI (dt la ½ ARN +) ¹

IS (transplantés) → ↑ charge virale + accélération fibrose ^{2,3}
effet // au niveau d 'immunosuppression ³

IS (MICI) → rebond à l 'arrêt des corticoïdes ¹
AZA 0

Infliximab 0 effet sur charge virale et transaminases ⁴⁻⁵

¹ Biancone et al *Gastroenterology* 2002 ² Feray et al *Gastroenterology* 1999 ³ Prieto et al *Hepatology* 1999 ⁴ Parke & Reveille *Arthr Rheum* 2004 ⁵ Peterson et al *Ann Rheum Dis* 2003

Virus de l'hépatite C

1-7% prévalence ds population MICI (dt la ½ ARN +) ¹

IS (transplantés) → ↑ charge virale + accélération fibrose ^{2,3}
effet // au niveau d 'immunosuppression ³

IS (MICI) → rebond à l 'arrêt des corticoïdes ¹
AZA 0

Infliximab 0 effet sur charge virale et transaminases ⁴⁻⁵

surveiller transaminases et charge virale,
mais 0 Tt préventif et 0 modification Tt MICI

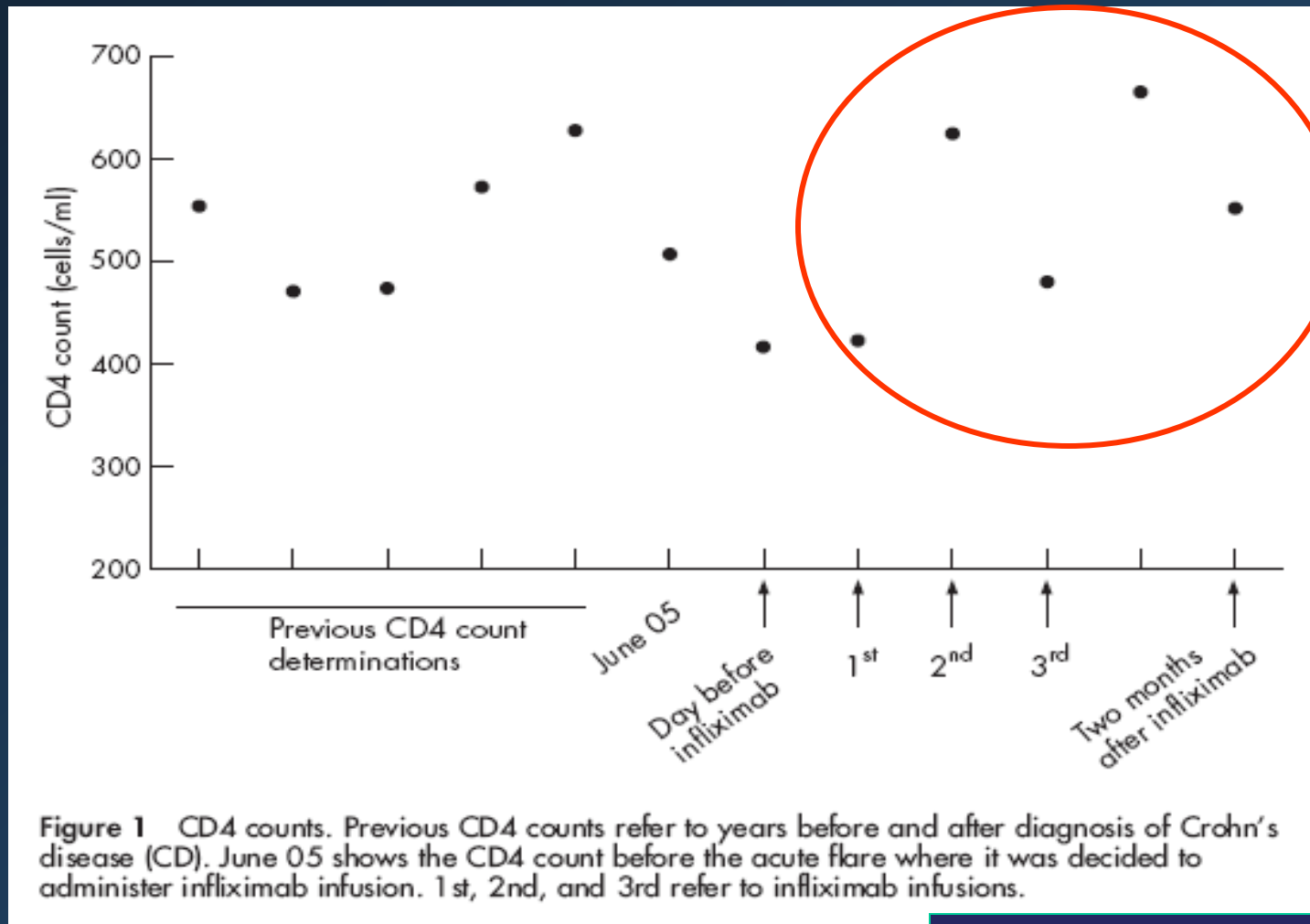
¹ Biancone et al *Gastroenterology* 2002 ² Feray et al *Gastroenterology* 1999 ³ Prieto et al *Hepatology* 1999 ⁴ Parke & Reveille *Arthr Rheum* 2004 ⁵ Peterson et al *Ann Rheum Dis* 2003

VIH

« pas de perte de chance »

si > 400 CD4 et charge virale < 200 copies

Maladie VIH et Infliximab



Beltran et al *Gut* 2006 (lettre)

Papilloma virus

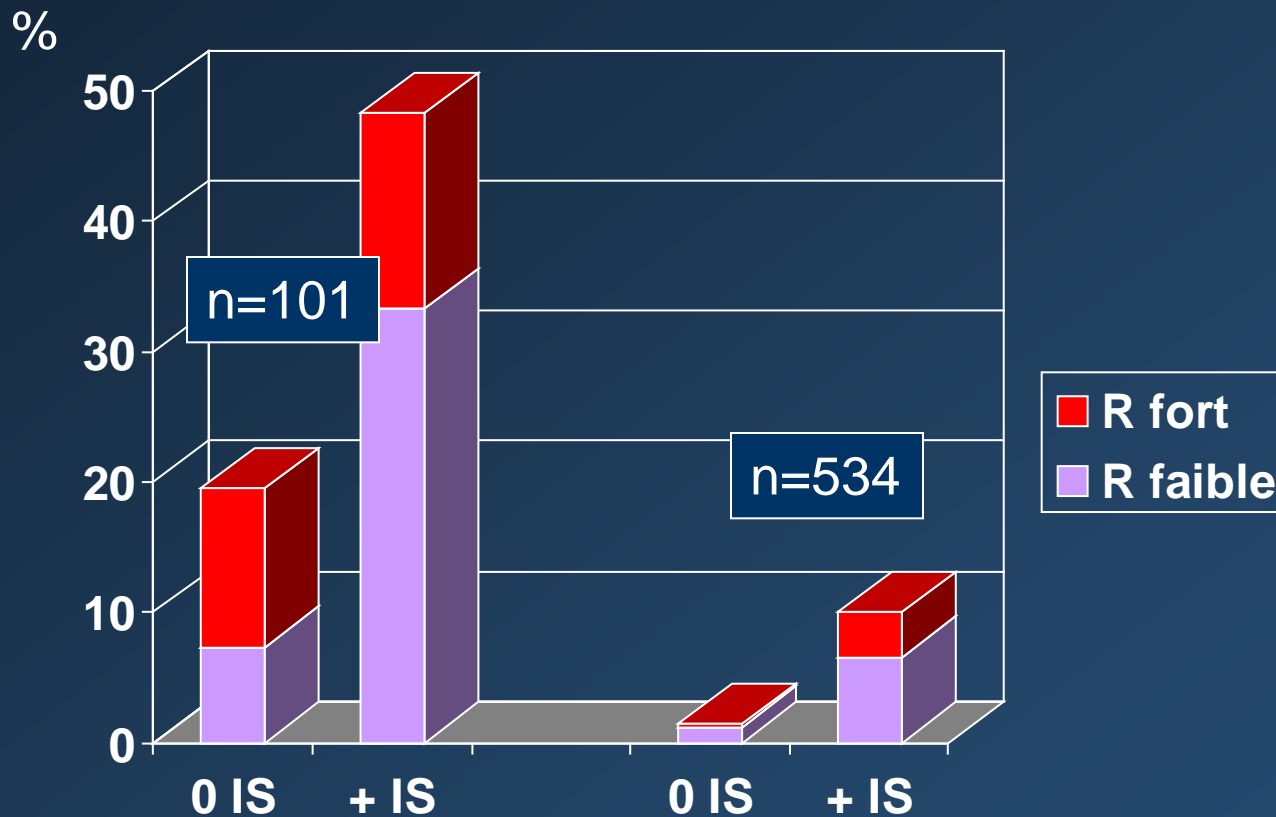
Contamination quasi-constante dès les 1ers rapports

HPV₁₆ et ₁₈ risque oncogène élevé

Tabac promoteur

risque de K du col peu augmenté chez le transplanté
mais 3ème K ds les années 70 (azathioprine)

Prévalence des anomalies du frottis cervical au cours des MICI



Kane et al ; Venkatesan et al *Gastroenterology* 2006

IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

Facteurs de risque de K sous traitement IS

- age > 45 ans
- sexe masculin
- splénectomie
- tabac
- ATCD personnel de K

- peau claire et/ou solaire

Kauffman et al *Transplant Rev* 2005

IS et antécédent de K

- récurrence de CHC après transplantation¹
récurrence ↑ // durée + dose CsA, 0 effet Pred et AZA
- récurrence ou nouveau K chez transplantés rénaux avec atcd K²
3 K sur 11 atcd K vs. 94 sur 857 transplantés sans atcd (11%)
rôle ++ CsA dose élevée. K spino-cellulaires agressifs
- lymphomes et Kaposi récidivent habituellement
en cas de reprise des IS³

¹ Vivarelli *Liver Transpl* 2005; ² McGeown *Clin Transpl* 2000; ³ Al-Suleiman *Am J Nephrol* 1992

IS et antécédent de K

- recul > 5 ans
 - pas de contre-indication à IS de 1ère ligne
 - prudence et surveillance pour Infliximab et Tts combinés
- recul < 5 ans
 - bilan biologique + morphologique
 - pas d'IS si doute
 - rapport bénéfice / risque

le sujet à peau claire

Risque baso et spino x 5 ds MICI

azathioprine effet IS

+ photosensibilisant

+ effet mutagène direct sur DNA

Effet ++ avec soleil sujets à peau claire
sujets à peau solaire

Prévention par vêtements, écran total, 0 exposition

Epithelioma baso-cellulaire



Epithelioma spino-cellulaire



IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

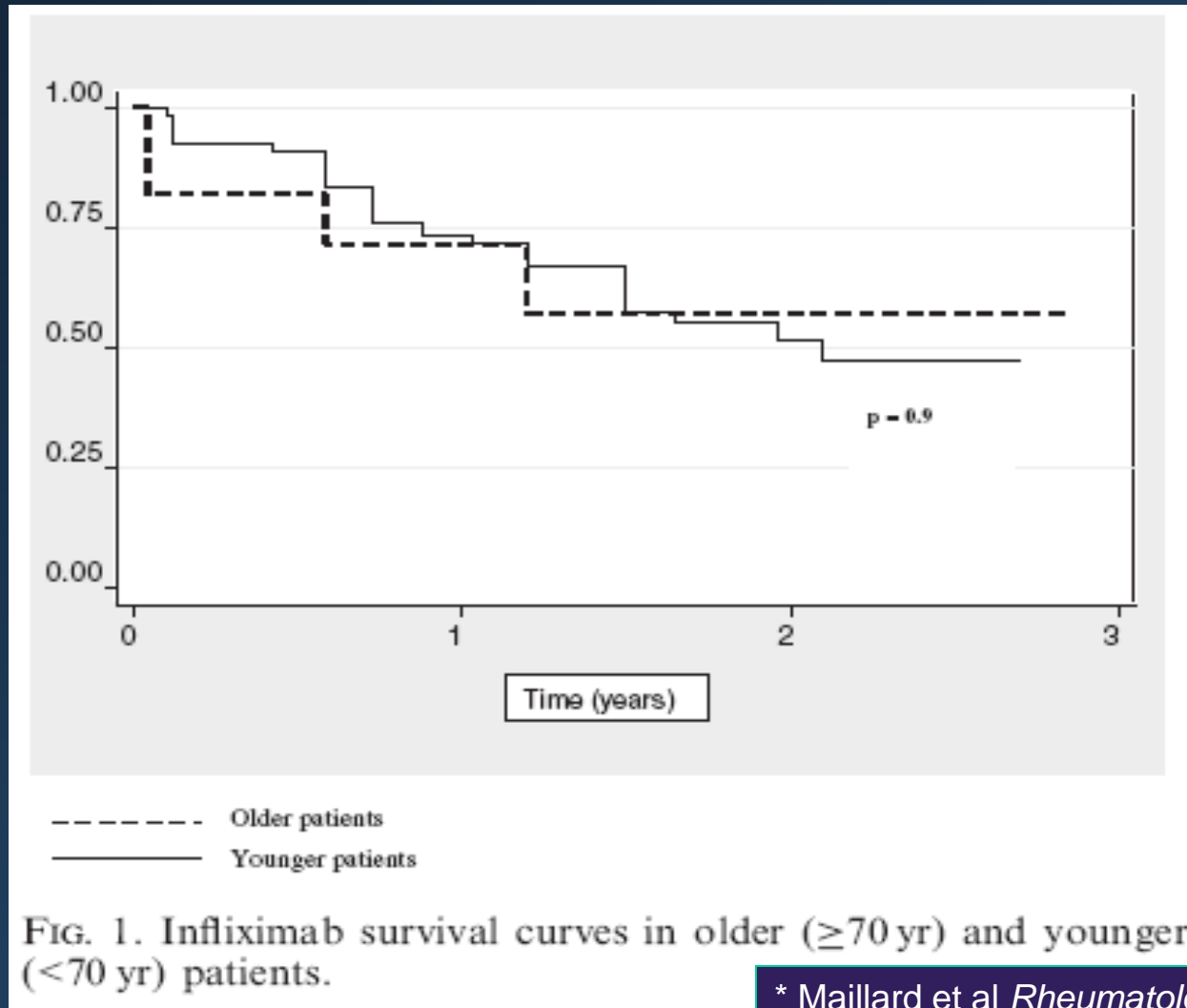
prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

le sujet âgé

- risque ↑ de K méconnu
PSA,
Rx thorax,
coloscopie récente
- attention aux Tts multiples (allopurinol et AZA)
- tendance à ↑ prévalence des infections bactériennes sous infliximab*

* Maillard et al *Joint Bone Spine* 2005

Sujet âgé et Infliximab



Tuberculose latente

sujets originaires de zone endémique

ou contage +

ATCD de tuberculose traitée avant 1970

séquelles RX

IDR > 5 mm si 0 BCG ou BCG datant >10 ans

Quantiferon TB test

risque ++ de tuberculose active grave ← anti-TNF

→ Rifampicine + INH (Rifinah®) 3 mois
anti-TNF après 3 semaines

IS et sujets à risque

quels risques ?

les sujets à risque

- patient porteur de virus
- patient à risque de K
- problèmes particuliers

prescrire et surveiller un Tt IS chez un sujet à risque

avant de débiter un Tt IS

au diagnostic de MICI,

- vaccination VHB si sérologie négative
- vaccination HPV < 15 ans
- vaccination rubéole

avant de débiter un Tt IS

IS 1ère ligne (par ex début azathioprine)

- sérologies VHB, VHC, VIH
vaccination VHB si sérologie négative, avec
contrôle titre des AC anti-HBs
- examen gynécologique avec frottis
- consultation dermatologique

avant de débiter un Tt IS

anti-TNF

- interrogatoire contage tuberculeux
- Rx thorax, ± TDM
- IDR 5 UI

- virus B

- examen stomato, panoramique dentaire, sinus

- cas particuliers (migrant, sujet âgé..)

pendant le Tt IS

- Éviter immunosuppression majeure prolongée

qd AZA pour C-dépendance, ↓ cort. de 3 à 6 mois
ciclo + AZA + cort. < 3 mois
arrêt AZA en complément d 'a-TNF qd > 6 mois

- Pendant ces périodes à risque :

surveillance NFS

Bactrim®

si intolérance, aérosols Pentamidine

pendant le Tt IS

protection solaire (AZA ++)
examen dermatologique annuel

suivi gynécologique (frottis) 1 /an

vaccination anti-grippale (quoique efficacité \pm)
rappels des vaccinations usuelles

surveillance trimestrielle de la NFS

Conclusion (1)

- attention à la banalisation de la prescription des IS de 1ère ligne (azathioprine, méthotrexate)
 - suivi dermatologique
 - suivi gynécologique
- une double/triple immunosuppression justifie une surveillance particulière

Conclusion (2)

- garder l'objectif d'une immunosuppression minimale (1 seul IS, à la bonne dose) permettant de contrôler la maladie
- l'avenir est une surveillance + étroite des charges virales (EBV, CMV)

- attention au VHB (a-TNF)
- VHC et VIH ne sont pas des contre-indications
- suivi gynécologique (frottis) 1 /an (HPV, fumeuse)
- PSA et Rx thorax après 50 ans
- protection solaire (azathioprine ++)
- pas de traitements combinés ou les + courts possibles



FMC
HGE