

Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) : Quelle place pour les traitements conventionnels ?

Objectifs pédagogiques

- Savoir quelles sont les indications des traitements « conventionnels » ;
- Savoir suivre un patient sous traitement « conventionnel ».

Introduction

Les traitements conventionnels des MICI incluent les dérivés 5-amino-salicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs « conventionnels » (par opposition aux traitements biotechnologiques), appelés « immunomodulateurs » dans la sémantique anglo-saxonne et comprenant essentiellement les thiopurines, le méthotrexate, la ciclosporine et ses analogues.

Nous insisterons sur les indications résiduelles des corticoïdes et les dé-

veloppements récents sur les indications et le bon usage des thiopurines et du méthotrexate, en nous appuyant notamment sur les récentes recommandations européennes et américaines [1-5].

La place des traitements conventionnels s'inscrit dans une stratégie thérapeutique d'ensemble des MICI qui tend à être globalement plus ambitieuse et « agressive », du fait de la diversification de l'arsenal thérapeutique et du constat de relatif échec des stratégies adoptées auparavant [6]. L'objectif actuel est d'obtenir chez la majorité des patients une rémission clinique stable et prolongée, l'idéal étant qu'un jour l'expression d'une MICI se limite à celle de sa première poussée. Nos traitements n'étant actuellement que suspensifs,



L. BEAUGERIE
(Paris)

cette évolution n'a de sens que si les risques majeurs liés à l'utilisation des traitements immunosuppresseurs (infections sévères et cancers) sont connus et maîtrisés.

Dérivés

5-amino-salicylés (5-ASA)

Indépendamment de leur intérêt maintenant admis dans la chimio-prévention des lésions néoplasiques coliques [7], les 5-ASA restent au cours de la RCH le traitement de référence des poussées d'intensité faible à moyenne [8] et le traitement de fond de première ligne, avec dans ce dernier contexte un faible nombre de patients à traiter pour être efficace chez l'un d'entre eux (Number To Treat (NTT)). Le NTT est de 3 dans des travaux anciens sur la salazopyrine [9] et de 6 dans la méta-analyse Cochrane, la plus récente portant sur l'ensemble des différents 5-ASA [10]. Lorsque les 5-ASA sont « dépassés » dans le cadre de RCH très

Tirés à part : Laurent Beaugerie, Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint-Antoine et Université Pierre et Marie Curie, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75571 Paris cedex 12.

Abréviations :

6-MP : 6-mercaptopurine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AZA : Azathioprine

HNR : Hyperplasie Nodulaire Régénérative

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

évolutives, les experts européens recommandent d'ajouter les thiopurines aux 5-ASA plutôt que de remplacer les 5-ASA par les thiopurines, en visant une addition des effets anti-inflammatoires tout en maintenant l'action de chémoprévention du cancer colo-rectal [11].

Dans la maladie de Crohn, les 5ASA restent proposés dans les poussées peu sévères, et le traitement préventif des rechutes de première ligne après résection iléo-caecale [5], avec toutefois un NTT élevé (17) [12], et l'obligation, de passer aux thiopurines lorsque la détection endoscopique de la récurrence péri-anastomotique à 6 mois 1 an révèle malgré les 5-ASA un score de Rutgeerts >1 [5].

Chez les patients qui ne développent pas de réactions immuno-allergiques, la toxicité potentielle au long cours des 5-ASA se limite essentiellement à la néphro-toxicité, décelable par le suivi de la fonction rénale (créatininémie semestrielle, Résumé des Caractéristiques du Produit [RCP]). Les 5-ASA ne font pas courir de risque d'infection sévère ou de cancer.

Corticoïdes

La corticothérapie systémique est un traitement très efficace des poussées de sévérité moyenne à forte de RCH et de maladie de Crohn. C'est une carte maîtresse de l'arsenal thérapeutique des poussées dont on doit savoir se servir, mais le moins souvent possible et en cherchant à ne pas dépasser à chaque fois environ 3 mois d'utilisation. En effet, les corticoïdes font courir les risques :

- En traitement aigu, dès la première utilisation, d'effets cosmétiques et de prise de poids parfois psychologiquement désastreux, de diabète parfois définitif, d'accès maniaques ou délirants ;
- En traitement chronique, même à faible dose, d'ostéoporose, d'ostéonécrose aseptique, de glaucome et de cataracte postérieure.

De plus, indépendamment de la durée du traitement, le fait nouveau est que le registre TREAT a démontré

qu'un patient sous corticoïdes a, par rapport aux patients ne recevant ni corticoïdes ni immunosuppresseurs, un risque multiplié par 2 d'infection sévère et de décès, alors que ce risque n'est pas accru pour les patients recevant un immunosuppresseur conventionnel ou un anti-TNF en monothérapie [13]. Il n'y a pas eu néanmoins dans cette étude d'ajustement sur l'activité clinique et l'état nutritionnel et septique des patients. Autrement dit, l'effet délétère propre des corticoïdes est sans doute surestimé par le fait que les patients recevant des corticoïdes sont plus souvent en poussée (donc septiques et dénutris, donc vulnérables aux infections sévères et aux décès) que les patients stabilisés par un traitement immunosuppresseur au long cours. Néanmoins, le fait que les corticoïdes font par eux-mêmes courir un risque d'infection opportuniste, en particulier fongique (candidoses tissulaires) est confirmé dans l'étude cas-témoin de la Mayo Clinic [14]. Les corticoïdes ne doivent donc pas être banalisés. Ils doivent être considérés comme des immunosuppresseurs à part entière, avec, par exemple, comme pour les thiopurines, l'impossibilité d'utiliser les vaccins vivants atténués sous traitement (notamment BCG et vaccin de la fièvre jaune).

Indications

MALADIE DE CROHN

Au cours de la maladie de Crohn, la corticothérapie systémique est recommandée pour traiter les poussées de sévérité moyenne à forte, dans toutes les localisations, à l'exception des lésions ano-périnéales suppuratives complexes [1]. Dans la pratique, il faut distinguer la première utilisation de la corticothérapie des suivantes.

La première poussée traitée par corticothérapie systémique est plus d'une fois sur 2 la poussée inaugurale. Dans ce contexte, sauf contre-indication à l'usage des corticoïdes, il n'y a guère d'alternative thérapeutique. En effet, l'utilisation ponctuelle de l'infliximab est déconseillée (pour éviter une immunisation obérant l'efficacité d'une reprise ultérieure), l'alimentation entérale est

d'une efficacité un peu moindre et plus lente [15]. Elle sera néanmoins préférée s'il y a une indication nutritionnelle et /ou de croissance. L'alimentation parentérale exclusive est coûteuse et longue, en plus des complications septiques potentielles.

Les corticoïdes sont efficaces plus de 9 fois sur dix [16] mais sont incapables d'aboutir au sevrage en temps voulu et au maintien de la rémission dans l'année qui suit plus de 8 fois sur 10 [16]. Ceci a conduit progressivement à considérer que la première indication d'une corticothérapie systémique constituait par elle-même une indication à débiter en parallèle un traitement par thiopurines, pour tenir compte du délai d'action de ces dernières (notion de « pont » thérapeutique). Ainsi, les experts européens recommandent d'associer d'emblée les thiopurines aux corticoïdes dans le cadre d'une poussée inaugurale [1], attitude ayant démontré une grande efficacité dans le cadre d'un essai thérapeutique pionnier en milieu pédiatrique [17].

Il y a un consensus sur la recommandation de ne pas accepter une corticodépendance [1, 2]. Les utilisations ultérieures de la corticothérapie relèvent donc maintenant le plus souvent de l'échec des traitements de fond immunosuppresseurs conventionnels et/ou des anti-TNF et se discutent dans le cadre de l'échec d'une ligne thérapeutique de fond, en transition avec l'attente d'efficacité de la suivante. Deux situations se présentent alors :

- La première cure de corticoïdes a été efficace et bien supportée. Chez ces patients cortico-sensibles et « cortico-tolérants », de nouvelles cures de corticoïdes constituent des « jokers » thérapeutiques appréciables en attendant l'efficacité du méthotrexate ou d'un anti-TNF d'action lente (AMM de l'adalimumab) ;
- La première cure de corticothérapie a été peu efficace et/ou mal tolérée. Lorsque se présente une nouvelle poussée « cortico-requérante », il convient de discuter à chaque fois que possible un traitement alter-

natif qui peut être une nutrition entérale à débit continu (possible en relais à domicile après une mise en œuvre hospitalière) [15], une nutrition orale exclusive par Modulen®, et dans les formes plus sévères, un passage à l'infliximab plutôt qu'une nutrition parentérale exclusive (technique longue, coûteuse, et associée à des risques septiques).

Le budésonide est considéré comme le traitement de choix des poussées de maladie de Crohn de localisation iléo-caecale d'intensité minimale à moyenne [1]. En utilisation prolongée, il est proposé comme un substitut de la corticothérapie systémique (6 mg de budésonide équivalent à peu près à 20-25 mg de prednisolone), globalement moins toxique que la corticothérapie systémique, en attendant de sortir d'une situation de cortico-dépendance à niveau élevé (RCP). En utilisation prolongée, le budésonide peut avoir les mêmes effets cosmétiques, métaboliques et endocriniens (freination surrénalienne) que les corticoïdes systémiques, quoique le plus souvent atténués. La toxicité potentielle du budésonide sur l'os et sur l'œil n'est ni établie ni infirmée.

RCH

La corticothérapie orale systémique est indiquée dans les formes gauches et étendues de RCH en poussée malgré les 5-ASA [11]. Le traitement corticoïde intraveineux est le traitement de première intention des colites aiguës graves, sauf contre-indication ou intolérance préalable (dans ce cas, la ciclosporine ou l'infliximab sont utilisés) [11]. Les règles d'utilisation répétée ou non des corticoïdes sont les mêmes que pour la maladie de Crohn. Les alternatives aux corticoïdes au cours des poussées sévères de RCH se limitent à la ciclosporine et à l'infliximab.

Modalités et suivi du traitement

La dose initiale de corticoïdes systémiques est de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisolone en France pour

les poussées de maladie de Crohn [16], 40 mg/jour *per os* pour les poussées non graves de RCH [18] et 0,75 mg/kg/jour de méthylprednisolone parentérale pour les colites aiguës graves [11]. Une supplémentation vitamino-calcique est conseillée dans tous les cas [1, 3, 19]. Une supplémentation en potassium n'est nécessaire qu'en cas de diarrhée abondante, de crampes, d'hypokaliémie pré-existante ou de troubles du rythme cardiaque.

Une glycémie à une semaine de traitement est conseillée pour dépister précocement un diabète cortico-induit (guide médecin ALD24 HAS, www.has-sante.fr). Dans le cadre des traitements prolongés doivent être envisagés une ostéodensitométrie (traitements de plus de 3 mois à plus de 7,5 mg/jour), un examen ophtalmologique régulier (traitements de plus de 6 mois), une opothérapie substitutive par 20 à 30 mg d'hydrocortisone (10 à 20mg au réveil, et 10 mg 6 à 8 heures plus tard) dès que la dose d'équivalent prednisolone est inférieure à 5 mg/jour, pour des corticothérapies de durée supérieure à 3 mois. Avant arrêt de la substitution, lorsque le patient ne reçoit plus que 20 mg d'hydrocortisone par jour, il est conseillé de réaliser un test au Synacthène® après 36 h d'arrêt de l'hydrocortisone, afin de tester la restauration fonctionnelle de l'axe corticotrope, avant d'arrêter définitivement la substitution par hydrocortisone (RCP).

Thiopurines

Indications

Elles sont rappelées dans le tableau I. Au cours de la maladie de Crohn, elles sont nombreuses dès le diagnostic : poussée inaugurale cortico-requérante, atteinte gastro-duodénale, étendue de l'intestin grêle, ano-périnéale complexe [1, 5]. D'après les données épidémiologiques [20, 21], 2/3 au moins des patients correspondent à ces indications dès le début de la maladie et devraient ainsi recevoir des thiopurines dans la première année après le diagnostic. Ce n'est pas encore le cas en France : en 2004-2005, dans la cohorte CESAME, la prévalence de 2/3 de patients recevant ou ayant reçu des thiopurines n'était atteinte que 5-6 ans après le diagnostic. Ce relatif « retard dans les pratiques » explique sans doute en partie le fait que la probabilité pour un patient de subir une résection intestinale dans les premières années de la maladie est encore inchangée, du fait d'une mise en œuvre trop tardive des thiopurines [6]. Plus tard dans la maladie de Crohn, les thiopurines sont indiquées en cas de cortico-résistance et cortico-dépendance, et en cas de rechute précoce.

Au cours de la RCH, les indications des thiopurines sont plus limitées, car une proportion importante des patients ont une maladie contrôlée par les 5-ASA. En plus des

TABLEAU I
INDICATIONS DES THIOPURINES POUR LE CONSENSUS EUROPÉEN (ECCO)

<p>Maladie de Crohn^a Corticorésistance – Corticodépendance Poussée inaugurale traitée par corticoïdes Atteinte œso-gastro-duodénale Atteinte étendue (>100 cm) de l'intestin grêle Lésions ano-périnéales complexes Rechute dans l'année suivant une poussée iléo-caecale sévère ou une poussée colique Rechute dans les 3 mois suivant toute poussée</p>
<p>Rectocolite Hémorragique^b Corticorésistance – Corticodépendance Poussées fréquentes chez des patients recevant un traitement optimal par les 5-ASA Poussées fréquentes chez des patients ne tolérant pas les 5-ASA Rémission obtenue par la ciclosporine Rémission obtenue par un traitement corticoïde intraveineux intensif (facultatif)</p>

^a Gut 2006 ;55 (Suppl 1) : i16-i58 ; ^b Journal of Crohn's and Colitis, in press

traditionnelles situations de cortico-résistance et cortico-dépendance, les indications sont l'absence de contrôle de la maladie par les 5-ASA, et le relais de la ciclosporine ou des corticoïdes intraveineux après colite aiguë grave [11].

Bilan avant début du traitement

Le patient doit être informé par écrit (fiches du GETAID, www.getaid.org) et par entretien spécifique des enjeux du traitement. Il faut faire un inventaire de départ d'éventuelles verrues et condylomes et de la fréquence d'éventuelles poussées d'herpès pour pouvoir apprécier secondairement l'éventuel facteur aggravant des thiopurines [22]. Le bilan biologique comporte une évaluation des fonctions rénales et un bilan hépatique de référence, et des sérologies du VIH, du virus B et du virus C [19]. Le dosage de l'activité de la TPMT et/ou son génotypage (hors nomenclature, donc non remboursé si prélevé hors de l'hôpital) est recommandé mais facultatif (cf. infra) [2]. Pour des raisons pratiques, ce bilan peut être réalisé dès le diagnostic (dans la mesure où 2/3 des patients recevront des thiopurines dans l'année), à défaut dès la première cure de corticoïdes systémiques (c'est le signal d'une très probable mise sous thiopurines prochaine), à défaut encore lorsque la mise sous thiopurines est décidée (source possible de retard au début du traitement (lui-même d'action lente), surtout si l'on doit attendre le résultat du dosage de la TPMT).

Contre-indications et précautions d'utilisation

Les thiopurines sont contre-indiquées en cas de cancer évolutif et de SIDA avéré. Un déficit complet en TPMT (par mutation homozygote codant pour un gène défaillant) est observé chez 3 patients sur 1000 et expose à une toxicité médullaire précoce et grave. Certains experts parviennent néanmoins à traiter les patients avec des doses très faibles de thiopurines.

En cas de déficit partiel en TPMT (mutation hétérozygote, 10% de la population environ), les thiopurines doivent être débutées à demi-dose. En cas d'infection chronique virale B ou C, la réplication virale doit être monitorée tant que dure le traitement par thiopurines. Un effet aggravant des thiopurines (réplication virale accrue ou effet rebond), pouvant justifier de modifier l'attitude thérapeutique vis-à-vis de l'hépatite, est possible, mais sans atteindre habituellement l'effet délétère plus marqué des anti-TNF qui justifient eux un co-traitement anti-viral systématique de l'hépatite B par exemple [23]. En cas d'antécédent personnel de cancer guéri, il faut évaluer individuellement le rapport bénéfice risque; la prudence est d'attendre si possible 5 ans après guérison du cancer avant de débiter les thiopurines (les transplantés d'organe recevant des thiopurines sont à risque accru de récurrence du cancer [24]). Les sujets blancs à peau claire, surtout s'ils ont eu des coups de soleil dans l'enfance, doivent être avertis de leur risque individuel de cancer cutané et de la nécessité absolue de se protéger du soleil sous traitement, car les thiopurines majoraient la toxicité, donc l'effet carcinogène des rayons ultraviolets sur la peau [25]. L'expérience des transplantés montre que les sujets de plus de 70 ans mis sous immunosuppresseurs conventionnels révèlent souvent cliniquement un cancer qui existait mais était latent au moment de la mise sous thiopurines. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une mammographie chez les femmes et un dosage des PSA chez les hommes permettent de réduire ce risque de prescription intempestive de thiopurines [26].

Modalités

La dose usuelle efficace d'azathioprine (AZA) est de 2-2,5 mg/kg/jour en une prise vespérale; celle de la 6-mercaptopurine (6-MP) est de 1 à 1,5 mg/kg/jour avec un facteur de conversion AZA→6-MP de 0,55. Commencer le traitement à dose thérapeutique d'emblée ou à doses pro-

gressives est laissé au libre choix des prescripteurs [2]. Le début progressif est susceptible de différer le moment du début d'efficacité des thiopurines, lui-même déjà en médiane de 3 mois [27]. Il est néanmoins à conseiller en cas de déficit partiel en TPMT, de leuco-neutropénie de base, de traitement par 5-ASA associé (cf. infra) ou d'absence de connaissance du statut TPMT (probabilité de 10% de déficit partiel).

La surveillance biologique des 2 premiers mois comporte une NFS-plaquettes hebdomadaire pendant 8 semaines, puis mensuelle jusqu'à stabilisation de la dose, puis trimestrielle indéfiniment. Le bilan hépatique (ALAT-GGT-Phosphatases alcalines) est prescrit selon le même schéma ou une fois sur 2 les 8 premières semaines [19]. La lipasémie ne doit être dosée qu'en cas de douleurs abdominales inhabituelles (HAS).

Effets attendus

Environ 40% des patients vont obtenir une rémission stable sans corticoïdes, avec un délai médian d'action de 3 mois [28]. Les bons répondeurs aux thiopurines ont sous traitement un faible risque annuel de rechute de la maladie [29], ce qui est un avantage des thiopurines par rapport aux anti-TNF, qui posent plus ou moins le problème de la perte d'efficacité par immunisation [30]. Le taux de rechute après 4 ans d'efficacité des thiopurines peut être estimé à 5% par an environ tant que le traitement est poursuivi [29].

Intolérance – Complications

Les nausées et vomissements sont très fréquents en début de traitement et habituellement transitoires, sans modifier les doses de thiopurines. S'ils sont rebelles, il faut répartir et/ou réduire les doses, et parfois devoir arrêter le traitement si ces dernières mesures sont inefficaces.

Les réactions immuno-allergiques (5-10% des cas) surviennent habituellement entre la deuxième

semaine et la huitième semaine de traitement [31]. Elles peuvent comporter rashes, syndrome grippal, fièvre, douleurs articulaires, diarrhée paradoxale, pancréatite (lipasémie > 3N), ictère et diarrhée paradoxale. Tous ces événements doivent faire interrompre le traitement. Seuls la pancréatite et l'ictère sont une indication définitive à la réintroduction des thiopurines. Dans tous les autres cas, on peut tenter après un intervalle libre, la réintroduction de l'autre thiopurine (le plus souvent en France la 6-MP après l'AZA plutôt que l'AZA après la 6-MP). Dans cette situation, l'absence de récurrence des manifestations immuno-allergiques est notée une fois sur deux environ et permet la poursuite du traitement [32].

La toxicité hématologique sévère précoce est prévisible une fois sur 2 environ (TMPT). Une toxicité plus tardive peut être expliquée par une interaction médicamenteuse (5-ASA et allopurinol, cf. infra). Elle peut être également secondaire, inexpliquée et progressive, obligeant à une réduction de doses définitive. Elle peut être brutale, inopinée, parfois imputée à une infection virale [33]. Ce risque constant justifie de ne jamais relâcher la surveillance hématologique (au moins trimestrielle) [33]. Des érythroblastopénies précoces sévères sont possibles, obligeant à un arrêt du traitement. En cours de traitement, une lymphopénie est très fréquente, attribuable à l'effet des thiopurines, en plus d'une éventuelle exsudation digestive des lymphocytes dans des atteints étendus non contrôlés. Nul ne sait exactement en dessous de quel seuil il convient de réduire les doses de thiopurines, voire d'arrêter le traitement, et si la lymphopénie est corrélée avec les risques d'infections sévères et de cancers. En pratique, dès que le taux de lymphocytes est inférieur à 500-600/mm³, il faut doser les lymphocytes CD4 et CD8. Il ne faut pas accepter un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 300/mm³, et tant que le taux des lymphocytes n'est pas remonté après réduction de doses, il est suggéré par les infectio-

logues de prévenir la pneumocystose par Bactrim® ou aérosols de pentamidine, comme au cours de l'infection par le VIH.

Une cytolyse et/ou une cholestase minimales précoces peuvent régresser spontanément ou après répartition/diminution de doses. Sinon, il faut interrompre le traitement et tenter après normalisation du bilan hépatique un switch selon les modalités décrites ci-dessus. La survenue secondaire d'une cytolyse et/ou d'une cholestase [34], même dissociée, doivent faire discuter une cause intercurrente (infection virale B, C, CMV, EBV, cholangite), une hépatotoxicité liée aux dérivés méthylés des thiopurines (cf ci-dessous) ou la survenue d'une Hyperplasie Nodulaire Régénérative (HNR).

Le risque d'HNR symptomatique semble dans l'expérience française de l'ordre de 1% à 10 ans [35]. Ce risque, pour des raisons encore totalement mystérieuses, peut atteindre 10% à 10 ans dans le groupe des hommes ayant un antécédent personnel de résection de plus 50 cm d'intestin (cohorte Saint-Antoine). Les signes d'alarme sont une chute progressive du taux des plaquettes, en particulier lorsqu'elles franchissent le seuil de 150 000/mm³, et l'apparition d'une quelconque anomalie du bilan hépatique (ALAT, GGT, Phosphatases alcalines). L'écho-doppler portal peut montrer

une réduction ou une inversion des flux, l'IRM hépatique des signes en faveur d'une HNR (mais avec un manque de sensibilité). L'endoscopie digestive haute (VO) et/ou le scanner peuvent montrer des signes d'hypertension portale. En cas de doute persistant, il faut réaliser une PBH. En cas d'HNR avérée ou présumée, il faut arrêter définitivement les thiopurines.

La conduite à tenir en cas de survenue d'autres événements divers sous traitement par thiopurines est développé dans la tableau II.

Optimisation pharmacologique

L'AZA est la prodrogue de la 6-MP ensuite métabolisée (Fig. 1) selon les 3 voies principales en métabolites inactifs (voie de la xanthine oxydase), en métabolites méthylés hépatotoxiques (6-MMP et 6-MMPR) et en 6-Thio-Guanine-Nucléotides (6-TGN), métabolites actifs et myélotoxiques. Même si ces notions n'étaient pas encore consolidées au moment du consensus européen de 2005-2006, il est admis maintenant une corrélation significative entre la niveau des 6-TGN et l'efficacité clinique des thiopurines, le seuil étant de 220-230 pmol/ 8 10⁸ globules rouges [36]. Le dosage des 6-TGN n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale (examen hors nomenclature) et ne peut être recommandé chez tous les

TABLEAU II
ATTITUDES PRATIQUES DEVANT DIVERSES SITUATIONS SOUS THIOPURINES

Grossesse
Pas de tératogénicité avérée (www.lecrat.org , ECCO consensus)
Considération individuelle du rapport bénéfice/risque (bénéfice supérieur pendant les 5 premières années d'efficacité des thiopurines)
Diminution de dose de 25-50 mg des thiopurines au 9 ^e mois si leucopénie relative de la mère (pour éviter une leucopénie du nouveau-né)
Diagnostic d'un cancer sous thiopurines
Interruption des thiopurines
Attendre si possible 5 ans sans cancer résiduel et sans récurrence avant de réintroduire le traitement
Vaccins vivants atténués (fièvre jaune ++)
Arrêt des thiopurines 3 mois, vaccin, réintroduction des thiopurines un mois après (British Society for Rheumatology 2002)
Apparition ou aggravation de verrues et de condylomes sous thiopurines
Si échec du traitement local, considérer une réduction de dose des thiopurines, voire son arrêt
Poussées d'herpès fréquentes
Traitement antiviral ou réduction de doses/arrêt des thiopurines

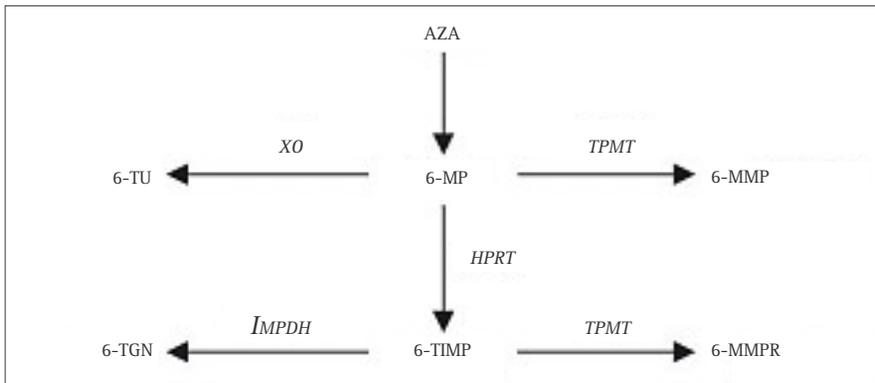


Figure 1. – Métabolisme simplifié des thiopurines
 (6-MMP : 6-méthylmercaptopurine, 6-TU : acide 6-thiourique,
 6-MMMPR : 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides,
 6-TIMP : 6-thioinosine 5' monophosphate, 6-TGN : 6-thioguanine nucléotides)

patients. Mais en l'absence d'efficacité attendue des thiopurines à 3-6 mois de traitement, il apparaît utile de doser les 6-TGN. Si les 6-TGN sont très élevés (Fig. 2), il n'y a rien à attendre d'une escalade de doses et l'on peut passer à la ligne thérapeutique suivante. Si les 6-TGN sont bas et qu'il y a une marge hématologique (neutrophiles, lymphocytes), on peut augmenter les doses par paliers de 25-50 mg pour tenter d'obtenir l'efficacité thérapeutique.

L'association des 5-ASA aux thiopurines majore le taux des 6-TGN (donc l'efficacité potentielle mais aussi la toxicité potentielle des thiopurines) et tend à diminuer le taux des dérivés méthylés [37]. Lorsque les 5-ASA sont ajoutés aux thiopurines, il faut connaître cette interaction et resserrer la surveillance hématologique, voire diminuer un peu la dose de thiopurines en l'absence

de marge hématologique. L'allopurinol, en inhibant la xanthine-oxydase, a pour effet de favoriser nettement la production des 6-TGN et de diminuer la production des dérivés méthylés. La prescription d'allopurinol est ainsi une association classiquement contre-indiquée au cours du traitement par thiopurines. L'équipe de Chicago a suggéré plus récemment d'utiliser cette interaction chez les malades n'obtenant pas une efficacité des thiopurines malgré une escalade de doses, avec production préférentielle de dérivés méthylés et fréquente hépatotoxicité [38]. Cette « manipulation » reste expérimentale pour le moment et réservée aux mains expertes. Elle est en effet dangereuse sur le plan hématologique, malgré la réduction de 3/4 de la dose initiale de thiopurines au moment de l'adjonction d'allopurinol.

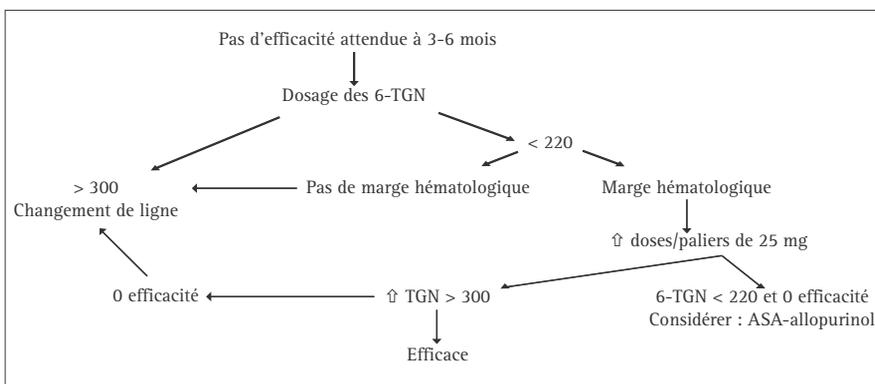


Figure 2. – Optimisation du traitement par thiopurines à l'aide du dosage des 6-TGN (une marge hématologique signifie un taux de polynucléaires neutrophiles circulants nettement supérieur à 2000/mm³, et de lymphocytes supérieur à 500/mm³)

Changement de ligne thérapeutique

Il est évident qu'il faut passer à la ligne thérapeutique suivante (méthotrexate ou anti-TNF) en cas de complication des thiopurines, d'intolérance aux thiopurines ou de survenue d'une poussée sévère malgré des doses déjà ajustées.

En cas de poussée non sévère sporadique sous traitement, il est possible d'attendre. En cas de répétition de poussées modérées, il faut chercher à optimiser pharmacologiquement le traitement (Fig. 2) ou, si cela est impossible ou inefficace, changer de ligne thérapeutique.

En cas de réponse incomplète des thiopurines et de nécessité permanente de compléments thérapeutiques pour maintenir le contrôle de la maladie (budésone, antibiotiques... c'est souvent le cas des atteintes multisténosantes de l'intestin grêle), il est préférable de passer à la ligne thérapeutique suivante si celle-ci laisse espérer une amélioration globale de la situation anatomoclinique.

Lorsque la situation clinique et biologique est contrôlée mais que des lésions anatomiques persistent à l'évidence de façon permanente voire s'aggravent, il n'est pas établi aujourd'hui qu'il faille changer de ligne sur le seul argument d'obtenir une cicatrisation des lésions, mais il est possible que les choses changent rapidement, car de plus en plus d'arguments suggèrent que la cicatrisation des lésions est un pré-requis au bon pronostic à long terme des MICI, avec la logique de ne pas accepter délibérément une progression des lésions vers les dégâts anatomiques irréversibles.

Méthotrexate

Indications et efficacité attendue

Au cours de la maladie de Crohn, le consensus européen retient comme indications potentielles du méthotrexate, les situations de corticorésistance et de corticodépendance

et les rechutes précoces après corticothérapie, mais dans toutes ces situations, après échec ou complications des thiopurines [1]. Le niveau de preuve de l'efficacité du méthotrexate est élevé, avec en particulier une méta-analyse [39] et deux essais fondateurs publiés dans le *New England Journal of Medicine* montrant : pour le premier la supériorité de 25mg/semaine de méthotrexate par rapport au placebo pour induire la rémission et obtenir un sevrage en corticoïdes, essentiellement dans le sous-groupe partant avec un haut niveau de cortico-dépendance [40]; pour le deuxième, l'effet significatif de 15 mg/semaine de méthotrexate par rapport au placebo pour maintenir la rémission induite par le méthotrexate [41].

L'efficacité du méthotrexate n'est pas encore validée au cours de la RCH (essai METEOR du GETAID en cours). L'utilisation du méthotrexate au cours de la RCH n'est donc pas recommandée à jour.

Contre-indications et précautions d'emploi

Le méthotrexate est tératogène de façon suspensive et réversible. Son usage est incompatible avec la conception de l'homme et de la femme, obligeant à une contraception stricte à maintenir 3 mois après l'arrêt du médicament chez la femme et 5 mois chez l'homme (RCP). Le méthotrexate ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie chronique fibrosante sous-jacente avérée. Si l'hépatopathie est possible (obèses, alcooliques), elle doit être infirmée (échographie, fibrotest, fiboscan, voire PBH) avant mise sous méthotrexate. Les insuffisances rénales et respiratoires sévères sont également des contre-indications. Les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés comme pour les thiopurines.

Modalités d'utilisation

Le bilan biologique pré-requis est le même que pour les thiopurines. Avant le début du traitement, le patient doit être informé en détails (www.getaid.org) en insistant parti-

culièrement sur le caractère impératif de la contraception. Le méthotrexate doit être administré initialement à la dose de 25 mg/semaine par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire, la biodisponibilité du produit par voie orale étant faible et très aléatoire. Après trois mois, il est possible de passer à la dose de 15 mg/semaine, mais pour garder le patient en rémission prolongée stable, il est souvent nécessaire de revenir temporairement ou définitivement à la dose de 25 mg/semaine. Il faut une supplémentation en folates à distance de l'injection (5 mg d'acide folique un seul jour suffisent). Il est impératif de connaître les interactions médicamenteuses qui peuvent toutes majorer la toxicité hématologique du méthotrexate. L'association du triméthoprime, de l'aspirine et de la phénylbutazone est contre-indiquée; les AINS et les pénicillines sont déconseillés.

La surveillance biologique peut être calquée sur celle des thiopurines, en y ajoutant périodiquement un contrôle de la créatininémie : en effet, d'une part le méthotrexate peut être néphrotoxique; inversement, une insuffisance rénale d'une autre cause peut majorer la toxicité hématologique du méthotrexate.

Complications

Une réaction d'intolérance clinique dans les heures qui suivent l'injection de méthotrexate est fréquente, dès le début du traitement ou retardée. Elle associe diversement une sensation d'ébriété, des céphalées, des nausées, une fatigue. Elles conduisent certains patients à faire leur injection le week-end et à utiliser une prémédication par dompéridone, paracétamol, comme pour l'interféron. Au pire, ces « contrecoups » cliniques de l'injection peuvent conduire à l'arrêt du traitement.

Le méthotrexate peut être myélotoxique tout au long de son utilisation. Les pneumonies interstitielles immuno-allergiques sont spécifiques du méthotrexate. Leur incidence atteint jusqu'à 3 pour 100 patients-années dans certaines séries. Le

signe d'appel est la toux, plus ou moins associée à une fièvre modérée et une dyspnée. Toute toux prolongée sous méthotrexate qui ne s'inscrit pas dans un contexte étiologique intercurrent évident nécessite un avis spécialisé.

La toxicité hépatique est habituellement annoncée par une cytolyse. Si le méthotrexate est poursuivi, elle peut aboutir à une fibrose voire une cirrhose. Néanmoins, en l'absence de toute anomalie biologique hépatique et de facteur de risque d'hépatopathie, il n'est plus proposé par les rhumatologues, qui utilisent le méthotrexate beaucoup plus que nous à des doses voisines, de faire une PBH pour une dose cumulée de 3-5 g (soit 3 à 5 ans d'utilisation). Le fibrotest apparaît comme un examen de substitution très intéressant pour vérifier l'intégrité hépatique dans ce contexte (JFPD 2008).

Inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine et le tacrolimus sont actuellement indiqués dans les colites aiguës graves de RCH en seconde ligne thérapeutique après échec des corticoïdes intraveineux, en alternative avec l'infliximab [11]. Ils ne peuvent être tout à fait assimilés à un traitement conventionnel et leurs contraintes et modalités d'utilisation ne seront pas développées ici.

Articulation des traitements conventionnels avec les anti-TNF

Au cours de la maladie de Crohn, même si l'utilisation des immunosuppresseurs conventionnels devient globalement plus fréquente et plus précoce, le consensus européen ne remet pas en question l'ordre des lignes thérapeutiques, à savoir les thiopurines en première intention, le méthotrexate ensuite, et les

anti-TNF en cas d'échec d'un traitement bien conduit par immunosuppresseurs conventionnels. En pratique, il est à noter qu'en France, le méthotrexate est moins utilisé que les anti-TNF (CESAME). On peut estimer que, sur ces bases d'utilisation des traitements conventionnels, sur 100 patients nouvellement diagnostiqués, 70 recevront des thiopurines dans la première année de la maladie, et 50 iront progressivement aux anti-TNF dans les 5 premières années de la maladie pour des raisons diverses (intolérance aux thiopurines, échec primaire, perte d'efficacité), sans toujours passer forcément par l'étape du méthotrexate.

Au cours de RCH, la diffusion des thiopurines est relativement récente, du fait de la fréquence des problèmes possibles après coloproctectomie (mauvais résultat fonctionnel, occlusions, sténoses, pochites, hypofertilité), donc la tendance globale à pousser plus loin le traitement médical avant de conclure à l'indication chirurgicale d'une RCH réfractaire au traitement médical. La même stratégie ascendante est de mise, mais : a) la méthotrexate n'a pour l'instant pas sa place ; b) l'infliximab peut être administré la première fois pour traiter une colite grave chez un patient naïf de thiopurines : dans ce cas, les thiopurines pourront prendre seuls dans certains cas, le relais de l'efficacité de l'infliximab.

Infections et cancers sous TRTS conventionnels et anti-TNF

Infections

Jusqu'à des temps récents, en dehors de la publication ponctuelle d'infections sévères, parfois opportunistes et fatales, il n'y avait pas d'étude épidémiologique prospective comparant la fréquence et le type d'infections en fonction des traitements anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs reçus par les patients.

Quatre études récentes donnent de premières indications :

- Les tuberculoses sont plus fréquentes chez les patients traités par anti-TNF [42] ;
- Chez les patients ambulatoires, l'incidence des verrues vulgaires et des poussées d'herpès sont plus fréquentes chez les patients recevant une monothérapie par thiopurines que chez ceux ne recevant ni corticoïdes ni immunosuppresseurs [22] ;
- Les données du registre TREAT suggèrent que les infections sévères et les décès sont environ deux fois plus fréquents chez les patients recevant des corticoïdes que chez ceux n'en recevant pas, après ajustement sur les autres traitements. Ce sur-risque n'est pas constaté pour les thiopurines et les anti-TNF [13] ;
- Une étude cas-témoin de la Mayo clinic montre que l'odds-ratio d'infection croît avec le nombre d'immunosuppresseurs (au sens large : corticoïdes, thiopurines, anti-TNF) reçus par les patients (odds-ratio entre 3,1 et 4,4 pour un seul immunosuppresseur, 12,9 pour deux immunosuppresseurs) et que le type d'infections favorisées est différent selon les immunosuppresseurs reçus : candidoses pour les corticoïdes, infections virales pour les thiopurines, agents intra-cellulaires (BK, aspergillose, etc.) pour les anti-TNF [14].

Cancers

Les études épidémiologiques menées à partir des registres historiques de MICI (Scandinavie, comté d'Olmstedt) ou de la base de données des médecins généralistes britanniques, n'ont pu à ce jour, globalement préciser les risques de cancers liés à l'utilisation des immunosuppresseurs, du fait de la faible proportion de patients traités jusqu'à des temps récents.

Concernant le risque de lymphomes, la méta-analyse de Kandiel *et al.*, portant essentiellement sur des populations hospitalières, suggère un risque multiplié par 4 chez les patients recevant des thiopurines par

rapport à ceux n'en recevant pas [43]. Le sur-risque éventuel de lymphomes n'est pas connu pour le méthotrexate (trop peu de patients traités au cours des MICI). Les premières données concernant les anti-TNF sont discordantes (excès de risque dans la méta-analyse des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde [44], non retrouvé dans la méta-analyse des essais dans les MICI (JFPD 2008) ni dans le registre TREAT. Concernant les autres types de cancers, il n'y a aucune donnée sûre dans ce domaine à ce jour pour les MICI, alors que l'on sait que les transplantés recevant des IS conventionnels ont un excès net de cancers

Pour les thiopurines (lymphomes et autres cancers), l'étude coopérative française CESAME est susceptible de donner dans les mois qui viennent, des informations importantes, sous réserve d'obtenir des informations de fin d'étude pour la majorité des patients.

Conclusion

Les pratiques thérapeutiques des MICI ont beaucoup changé ces 10 dernières années et sont susceptibles de changer sensiblement et rapidement dans les mois/années qui viennent. Globalement, les traitements immunosuppresseurs conventionnels et les anti-TNF sont donnés de plus en plus souvent et tôt dans la maladie, sans remettre en question encore à ce jour la séquence traitements conventionnels-anti-TNF. Nous allons vers une utilisation de plus en plus restreinte des corticoïdes et vers le fait de privilégier les monothérapies pour ne pas additionner voire multiplier (pour le risque infectieux) les risques iatrogéniques. L'ordre des lignes thérapeutiques et leur durée dépendront éminemment des données comparées de sécurité d'utilisation, en particulier dans le domaine des infections sévères et des cancers. La gestion de ces risques conditionne déjà beaucoup et conditionnera de plus en plus nos pratiques de soins individuelles au cours des MICI.

RÉFÉRENCES

- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiret E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:935-9.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Scholmerich J, Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i1-15.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1:i36-58.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.
- Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973;14:923-6.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000544.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Colombel JF, Gionchetti P, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Mortensen NJ, Pennincks F, Gassull M. European evidence based consensus : the current management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;In press.
- Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113:1465-73.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
- Toruner M, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Orenstein R, Harmsen HJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:A-71.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000542.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811-8.
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119: 895-902.
- Beaugerie L, Blain A, Brazier F, Gornet J, Parc Y. Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue). *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:974-83.
- Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Flourie B, Reimund JM, Seksik P, Marteau P. [Practical forms for the use of the main drugs in the treatment of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1039-48.
- Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121: 255-60.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
- Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign infections in IBD patients treated with azathioprine. *Gastroenterology* 2006;130:A-72.
- Cosnes J. Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque. *Post-U FMC-HGE* 2007:17-30.
- Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, Pinna AD. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005;11:497-503.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
- Conraads VM, Denollet J, Vorlat A, Moulijn AC, Vrints CJ. Screening for solid organ malignancies prior to heart transplantation. *Transplantation* 2001;71:1481-3.
- Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
- Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-8.
- Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's



- disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128: 1812-8.
30. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
31. Beaugerie L, Gendre JP. [Azathioprine, 6-mercaptopurine, and inflammatory diseases of the intestine]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:230-40.
32. Lees CW, Mann A, Arnott SJ. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine intolerant patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*; in press.
33. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.
34. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, Poordad F, Simon K, Martin P, Papadakis KA, Ippoliti A, Vasiliauskas E, Tran TT. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2488-94.
35. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, Cadiot G, Bouhnik Y, De Vos M, Boureille A, Duclos B, Seksik P, Mary JY, Colombel JF. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56: 1404-9.
36. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130:1047-53.
37. de Boer NK, Wong DR, Jharap B, de Graaf P, Hooymans PM, Mulder CJ, Rijmen F, Engels LG, van Bodegraven AA. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2747-53.
38. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 209-14.
39. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003459.
40. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332:292-7.
41. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342: 1627-32.
42. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345: 1098-104.
43. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
44. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295:2275-85.

Les points forts :

- La place résiduelle de la corticothérapie systémique au cours des MICI est le traitement ponctuel des poussées sévères.
- Les thiopurines sont le traitement de fond de première intention de toutes les maladies de Crohn non bénignes et des RCH évolutives non contrôlées par les dérivés 5-amino-salicylés.
- L'utilisation des immunosuppresseurs conventionnels (thiopurines, méthotrexate) doit être assortie d'une surveillance biologique stricte et de précautions d'utilisation vis-à-vis des infections et des cancers, en particulier viro-induits.
- Les développements récents dans la connaissance du métabolisme des thiopurines suggèrent l'intérêt de doser dans certains contextes les métabolites et de connaître, voire d'utiliser l'interaction pharmacologique avec les 5-ASA.
- Les médicaments dont la coprescription majeure la toxicité hématologique du méthotrexate sont les pénicillines, l'aspirine, les AINS et la triméthoprime.

MICI : Quelle place pour les traitements conventionnels ?

Laurent Beaugerie
Service de gastro-entérologie et de Nutrition
Hôpital Saint-Antoine
Paris



Stratégie d'ensemble Ce qui change

- Objectifs
 - Rémission clinique stable
 - Qualité de vie proche de celle de la population générale (Cicatrisation muqueuse)
- Modalités
 - Traitements plus précoces
 - Passages plus rapides à la ligne thérapeutique suivante

Traitements conventionnels

- Dérivés 5-amino-salicylés
 - Traitement d'entretien de base de la RCH (NTT:3-6)
 - Chémoprévention des colites étendues anciennes
 - Synergie pharmacologique avec les thiopurines
- Corticoïdes
- Immunomodulateurs
 - Thiopurines (Azathioprine, 6-mercaptopurine)
 - Méthotrexate

Corticoïdes et MICI

- Indications
 - Poussées de sévérité moyenne à forte
 - Première utilisation :
 - Plus d'une fois sur 2 : poussée inaugurale
 - Alternatives :
 - Alimentation artificielle (Crohn seulement)
 - Infliximab
 - Utilisations ultérieures : pont entre deux lignes
- Modalités
 - Glycémie à 7-10 jours
 - Supplémentation potassique si diarrhée++, crampes, troubles du rythme
 - Traitement de plus de 3 mois : ostéodensitométrie, examen OPH et hydrocortisone

Stratégie d'ensemble

- 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

Indications des thiopurines dans la MC ECCO consensus

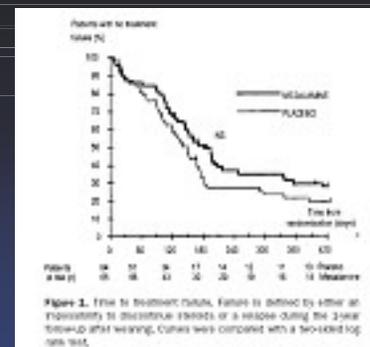
- Après corticothérapie
 - Cortico-résistance, cortico-dépendance
 - Récidive clinique dans l'année
 - Situations particulières
 - Dès le diagnostic si
 - Atteinte étendue (>1m) du grêle
 - Atteinte périnéale complexe
 - Atteinte oeso-gastro-duodénale
 - Corticothérapie d'emblée
- Prévention de la récurrence post-opératoire
Lésions score Rutgeerts >1 à 6 mois post-op malgré le 5-ASA

Gut 2006; 55(Suppl 1):i1-i58

Cohorte CESAME (n=20 802, 2/3 MC, 1/3 RCH) Immunosuppresseurs (mai 2004 – mai 2005)

	A l'inclusion	Interrompu	Naïfs
AZA/6-MP (%)	29.8	14.5	55.7
Méthotrexate (%)	3.5	3.3	83.2
Anti-TNF (%)	4.8	5.0	90.2
Tous (%)	35.3	10.0	54.7

Corticoïdes – Azathioprine Un "pack" thérapeutique dans la MC ?



Modigliani R et al., Gastroenterology 1996;110:688-93

Indications des thiopurines dans la RCH ECCO (in press)

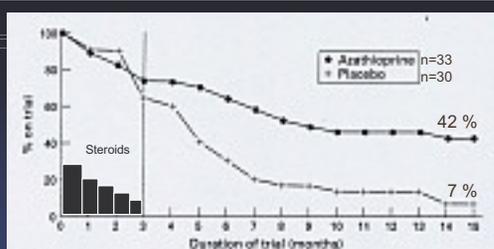
- Poussées fréquentes malgré les 5-ASA
- Cortico-résistance et dépendance
- Rémission induite par
 - La ciclosporine
 - Un traitement corticoïde intra-veineux intensif
- Poursuite ou ajout des 5-ASA recommandée

Thiopurines et MICI

- Contre-indications
 - Absolues
 - Cancer évolutif
 - Infection par le VIH non contrôlée
 - Relatives
 - 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 ?)

SA, AGA (TPMT)

Thiopurines et maladie de Crohn Efficacité attendue (EL1a, grade A)



Candy S et al., Gut 1995; 37 : 674-8

Thiopurines et MICI Doses thérapeutiques

- Doses initiales cibles
 - Azathioprine : 2,0 – 2,5 mg/kg/j
 - 6-MP : 1 – 1,5 mg/kg/j (conversion AZA→6-MP : 0,55)
- Doses progressives ?
 - Laissé à la libre appréciation du prescripteur
 - Doses progressives si :
 - Activité TPMT intermédiaire
 - Leucopénie de base
 - 5-ASA associé
 - Statut TPMT inconnu

ECCO, AGA

Thiopurines et maladie de Crohn Essai de retrait après 4 ans de rémission sous AZA

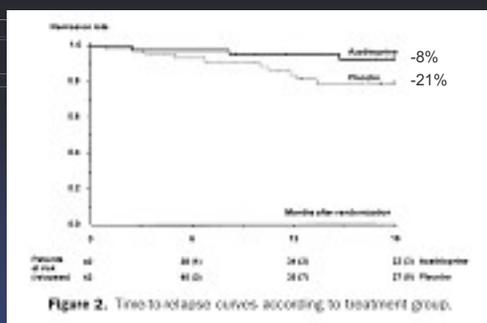


Figure 2. Time-to-relapse curves according to treatment group.

Lémann M et al. Gastroenterology 2005;128:1812-8

Thiopurines et MICI Intolérance précoce (5-15%)

- Nausées (Vomissements)
 - Fréquents en début de traitement, habituellement réversibles
 - Rares formes réfractaires
- Réactions immuno-allergiques (S2-S8)
 - Rashes, fièvre, syndrome grippal, arthralgies
 - Pause et réintroduction 6-MP¹ : 60 % succès
 - Pancréatite aiguë (4%)
 - >3N lipasémie
 - Pas de réintroduction

AGA, ECCO
¹ Lees CW et al., Aliment Pharmacol Ther, in press

Bilan avant thiopurines

- Clinique
 - Inventaire des verrues, terrain herpétique (SA)
 - Frottis cervical ?
 - Information++ (fiche GETAID (www.getaid.org))
- Biologique
 - Fonction rénale – Bilan hépatique
 - TPMT (phénotype ou génotype) (AGA, FDA)
 - Homozygotes défaillants (3/1000): déficit total
 - Hétérozygotes (11 %) : déficit partiel
 - Sérologies VIH, VHB, VHC
- Quand ?
 - Au diagnostic ou à la première cure de corticoïdes

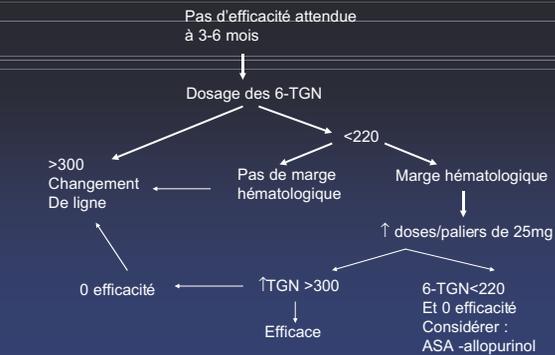
RPC-RCH, SA

Thiopurines et MICI Toxicité hématologique

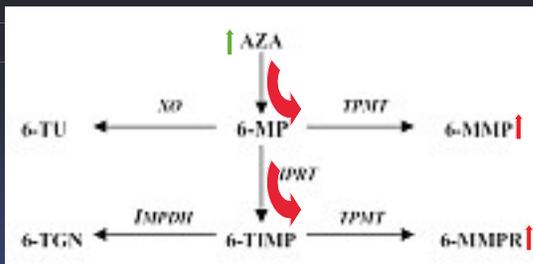
- Leuconéutropénie (2-5%)
 - Précocé, parfois prévisible (TPMT)
 - Tardive (3%)
 - Explicable (allopurinol, réintroduction d'un 5-ASA)
 - Progressive obligeant à une réduction de dose définitive (SA)
 - Transitoire inopinée¹
- Erythroblastopénies
- Lymphopénies
 - Mécanisme mixte (lymphopénie de base, entéropathie exsudative)
 - Compter les CD4/CD8 – ne pas accepter moins de 200 CD4/mm³

AGA, ECCO
¹ Connell WR et al., Gut 1993;34:1081-5

Métabolisme des thiopurines et maladie de Crohn Conduite pratique (SA)

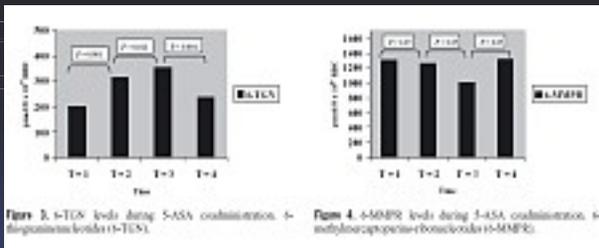


Métabolisme des thiopurines Taux de 6-TGN insuffisant Echec de l'accroissement de doses d'AZA



From Shaye OA et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2488-94

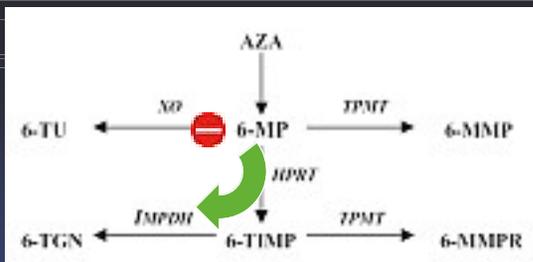
Métabolisme des thiopurines Synergie avec les 5-ASA



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

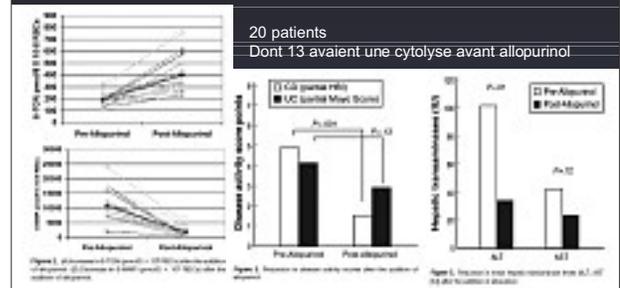
De Boer N et al. Am J Gastroenterol 2007;102:1-7

Métabolisme des thiopurines Allopurinol



From Shaye OA et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2488-94

Métabolisme des thiopurines Effet de l'allopurinol (100mg/J + réduction de la dose d'AZA)



Sparrow MP et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:209-14

Evénements divers sous thiopurines

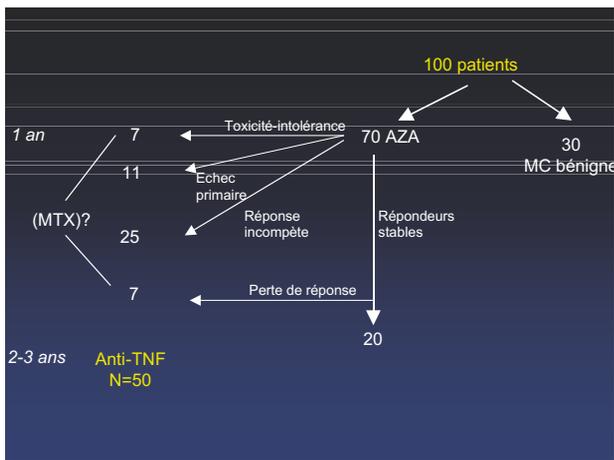
- Grossesse: Pas de tératogénéité avérée (www.lecrat.org, ECCO). Considération individuelle du ratio bénéfice/risque. Diminution de dose au 9ème mois (LB).
- Cancer sous AZA (JC): Arrêt du traitement. Attendre 5 ans sans cancer résiduel et sans récurrence avant de réintroduire le traitement.
- Vaccins 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 de son arrêt.
- Poussées d'herpès fréquentes: Traitement anti-viral ou réduction de doses/arrêt de l'AZA.

Thiopurines et MICI Quand changer de ligne ?

- Facile: Inefficacité primaire malgré ajustements. Toxicité/complications du traitement. Poussée sévère sous traitement ajusté.
- Moins facile: Poussée non sévère sporadique sous traitement. Efficacité clinique incomplète nécessitant un apport. Cas des lésions étagées de l'intestin grêle de la MC.
- Difficile: Contrôle clinique et biologique mais progression des dégâts anatomique.

Méthotrexate et maladie de Crohn ECCO

- Maladie de Crohn chronique active:
 - Corticorésistance: EL1b
 - Corticodépendance: EL1b
 - Rechute précoce après corticothérapie et intolérance/inefficacité de l'AZA: EL1a
- Pas d'AMM en France



Immunomodulateurs et maladie de crohn Lymphomes et cancers SIR/population générale

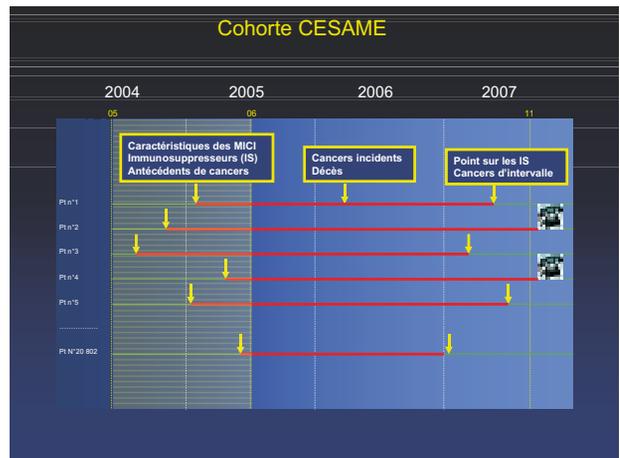
	AZA	MTX	IFX
Syndromes lymphoprolifératifs	4-6 *	? ***	?
Cancers	? **	?	?

* Kandiel A et al., Gut 2005;54:1121-5 : CESAME
 ** 6 chez les transplantés (Adami J et al., Br J Cancer 2003;89:1121-7)
 *** 1 au cours de la PR (Mariette X et al., Blood 2002;99:3909-15)

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]

Lichtenstein G et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2006;6:21-30



- ### MICI Place des traitements conventionnels
- Place restreinte des corticoïdes
 - Les thiopurines sont devenues le traitement d'entretien de référence de la maladie de Crohn et des RCH évolutives malgré les 5-ASA
 - Les médicaments dont la coprescription majeure la toxicité hématologique du méthotrexate sont l'aspirine, les AINS, la triméthoprime et les pénicillines