



# Prof. Laurent BEAUGERIE

## Quelle place pour les traitements « conventionnels » ?

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



# Conflits d'intérêts

- Prof. Laurent BEAUGERIE
  - Laboratoires UCB-Pharma
  - Laboratoires SCHERING PLOUGH
  - Laboratoires ASTRA-ZENECA
  - Laboratoires FERRIN
  - Laboratoires IPSEN BEAUFOR

# MICI : Quelle place pour les traitements conventionnels ?

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



# 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

# Stratégie d'ensemble

## Ce qui change

- Objectifs
  - Rémission clinique stable
  - (Cicatrisation muqueuse)
- Modalités
  - Traitements plus précoces
  - Passages plus rapides à la ligne thérapeutique suivante

# 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

# 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

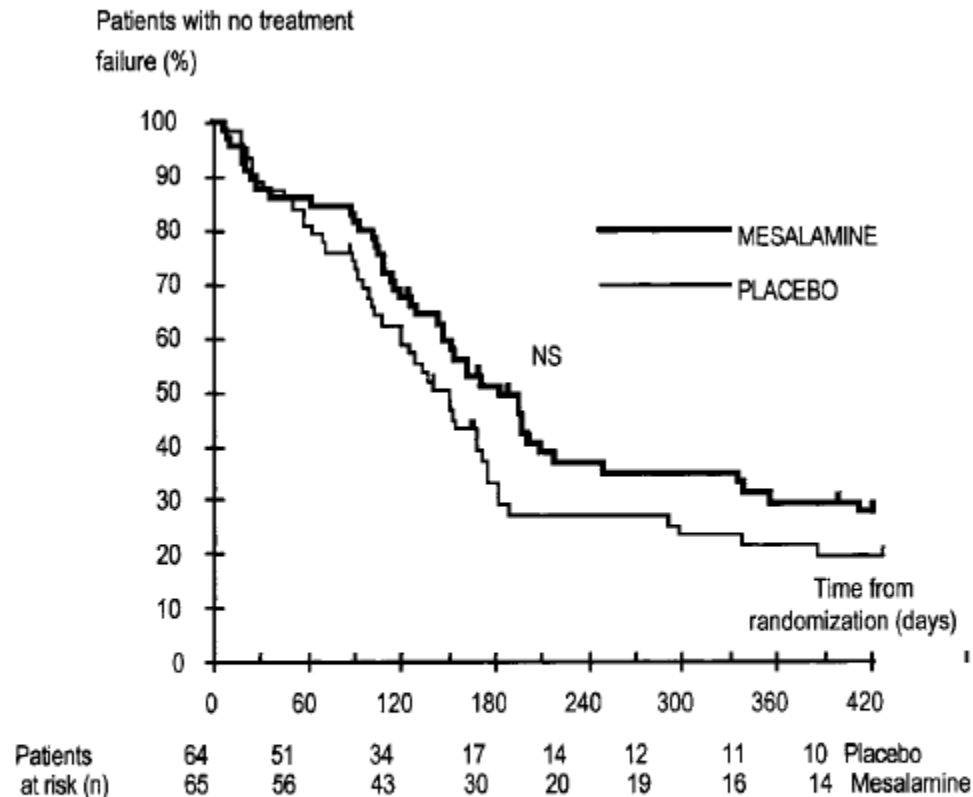
**Corticothérapie d'emblée**

Prévention de la récurrence post-opératoire

Lésions score Rutgeerts >1 à 6 mois post-op malgré le 5-ASA

# Corticoïdes – Azathioprine

## Un “pack” thérapeutique dans la MC ?



**Figure 1.** Time to treatment failure. Failure is defined by either an impossibility to discontinue steroids or a relapse during the 1-year follow-up after weaning. Curves were compared with a two-sided log rank test.



# Indications des thiopurines dans la RCH ECCO (JCC, in press)

- Poussées fréquentes malgré les 5-ASA
- Cortico-résistance et dépendance
- Décours d'une colite aiguë grave
- Poursuite ou ajout des 5-ASA recommandée

# Bilan avant thiopurines

- Clinique
  - Inventaire des verrues, terrain herpétique
  - Frottis cervical
  - Information++ (fiche GETAID ([www.getaid.org](http://www.getaid.org)))
- Biologique
  - Fonction rénale – Bilan hépatique
  - TPMT (phénotype ou génotype ) (AGA, FDA)
  - Sérologies VIH, VHB, VHC, VZV
- Vaccinations (VZV, HPV, VHB, *grippe, pneumocoque*)
- Quand ?
  - Au diagnostic ou à la première cure de corticoïdes

# Thiopurines et MICI

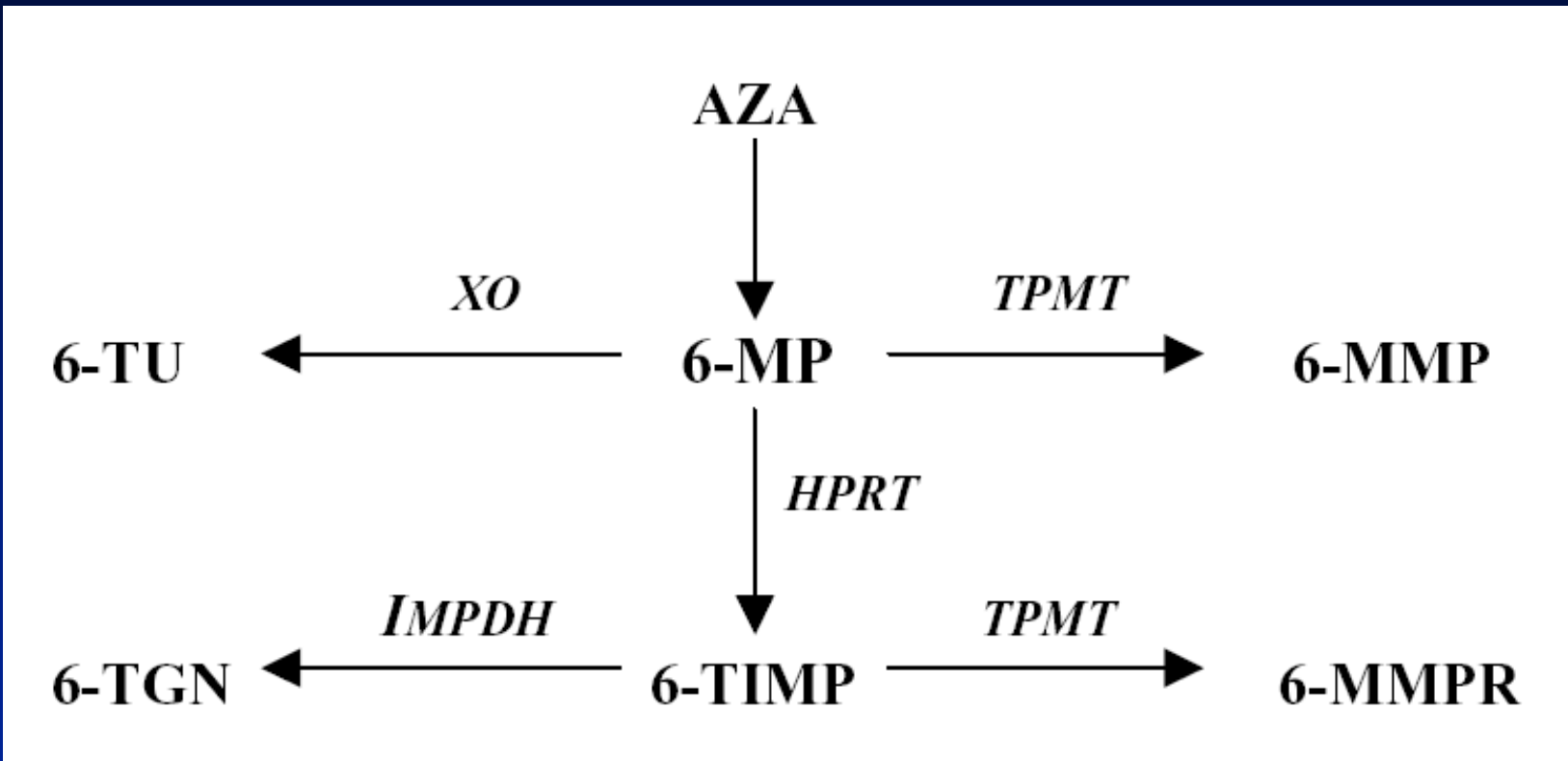
- Contre-indications
  - Cancer évolutif
  - Infection par le VIH non contrôlée
  - Déficit total en TPMT
- Précautions d'utilisation
  - Déficit partiel en TPMT
  - Hépatites chroniques B et C
  - Antécédent personnel de cancer
  - Sujets blancs à peau claire + ATCD de coups de soleils
  - Sujets âgés >70 ans (cancer latent ?)

# Thiopurines et MICI

## Hépatotoxicité

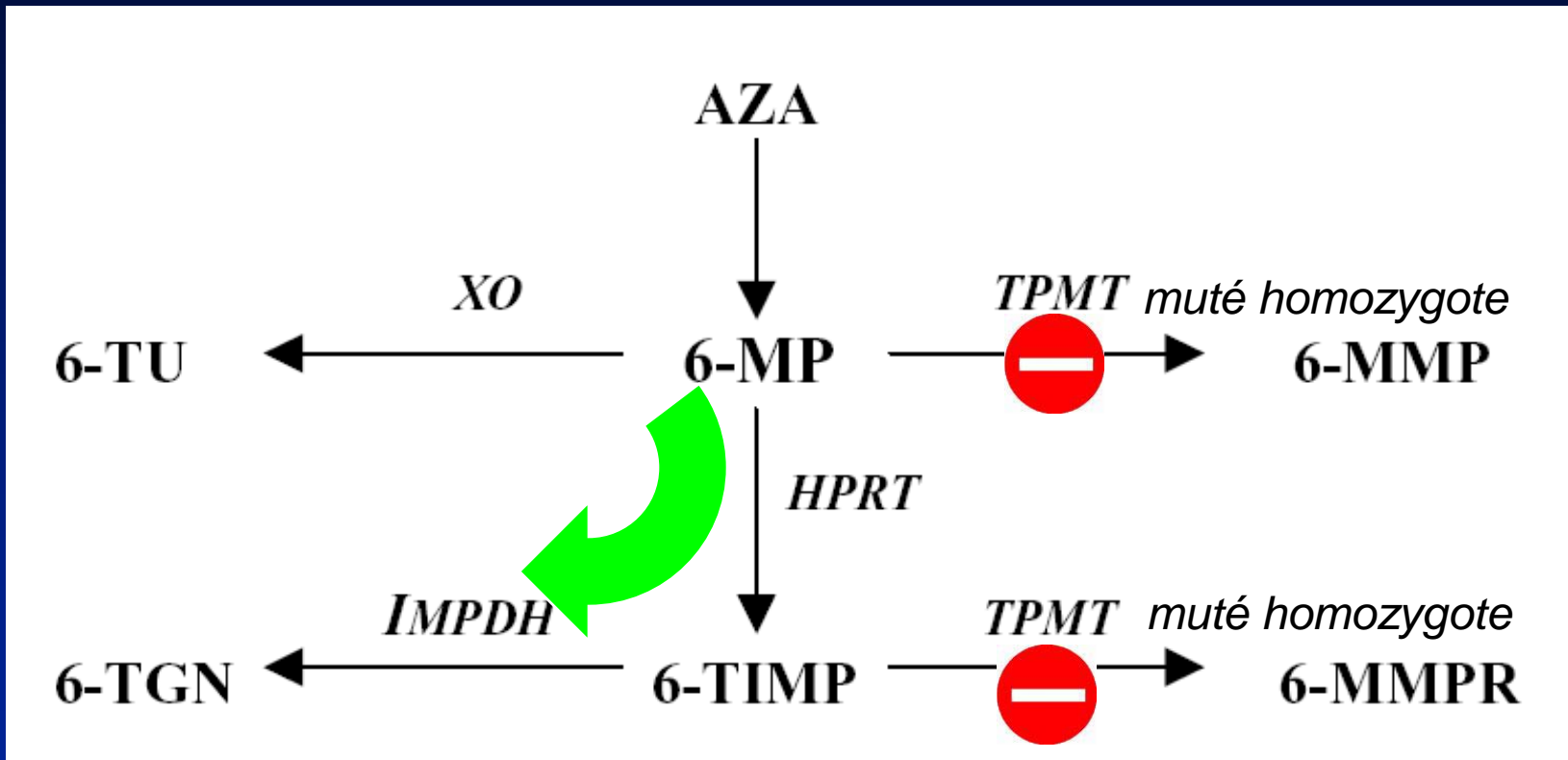
- Ictère immuno-allergique  
Pas de réintroduction
- Cytolyse et/ou cholestase précoce minime  
Peut régresser spontanément  
Sinon, répartir et/ou diminuer la dose d'AZA  
Sinon, pause et switch AZA/6-MP après normalisation du BH
- Cytolyse et/ou cholestase d'apparition secondaire  
Cause intercurrente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

# Métabolisme des thiopurines



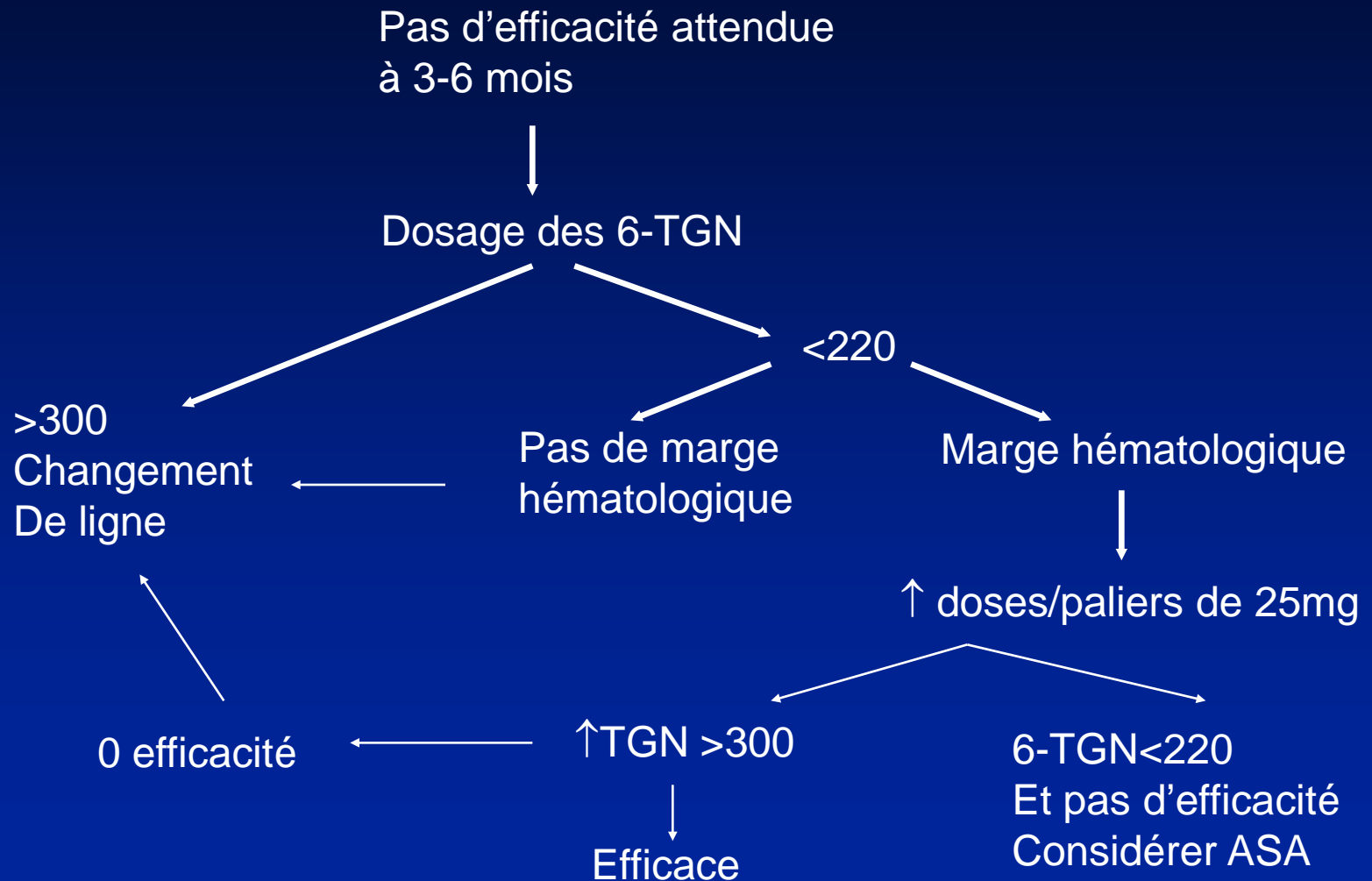
# Métabolisme des thiopurines

## Polymorphisme génétique de la TPMT

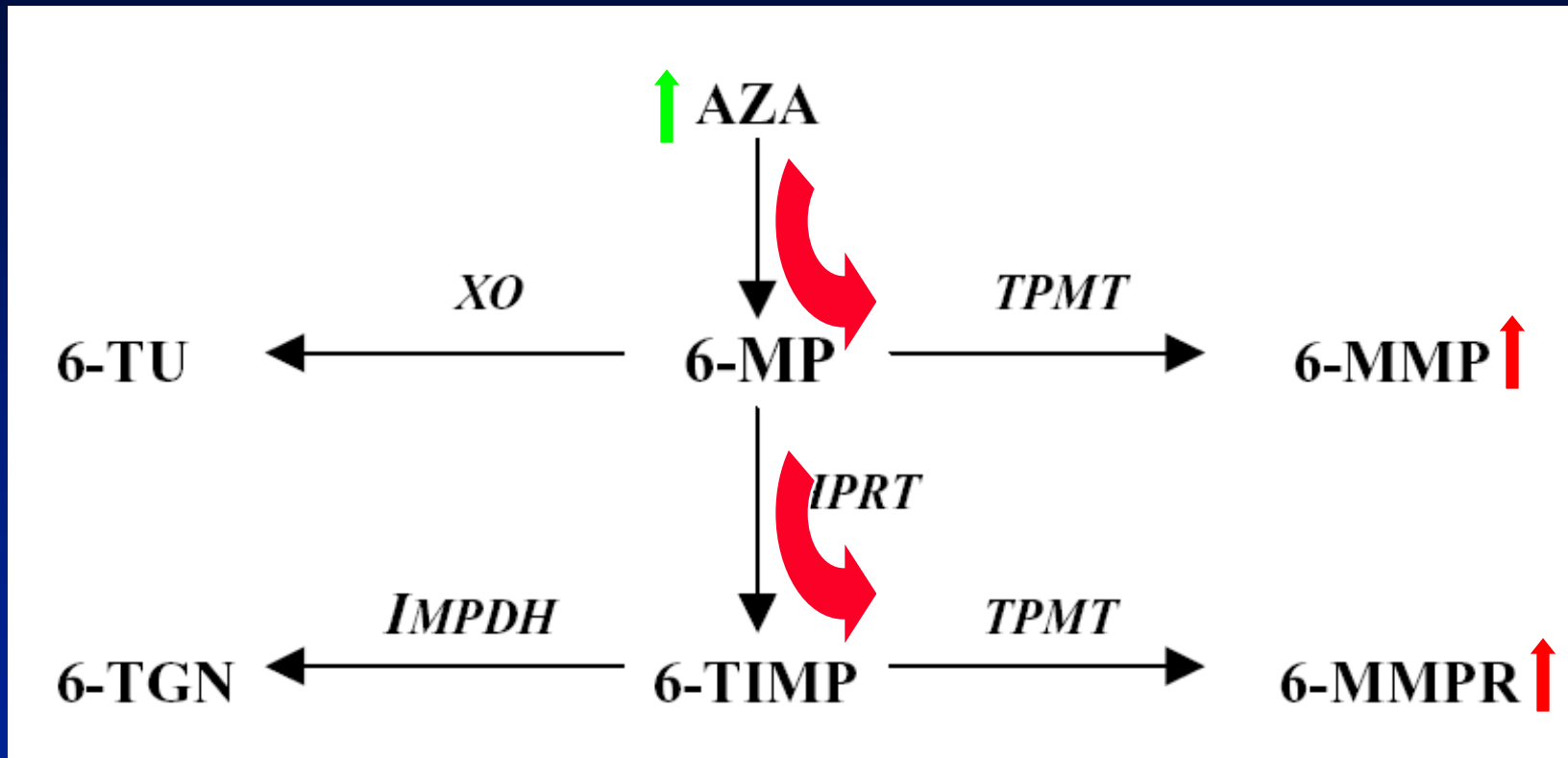


# Métabolisme des thiopurines et maladie de Crohn

## Conduite pratique (SA)



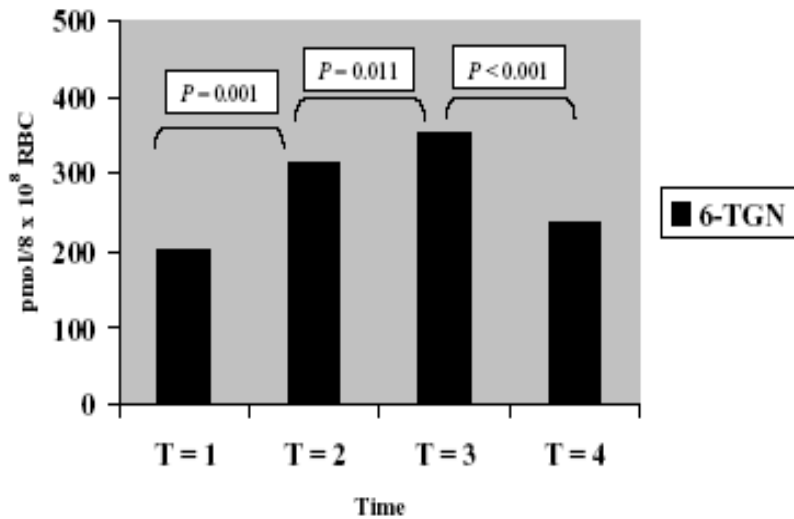
Métabolisme des thiopurines  
Taux de 6-TGN insuffisant  
Echec de l'accroissement de doses d'AZA



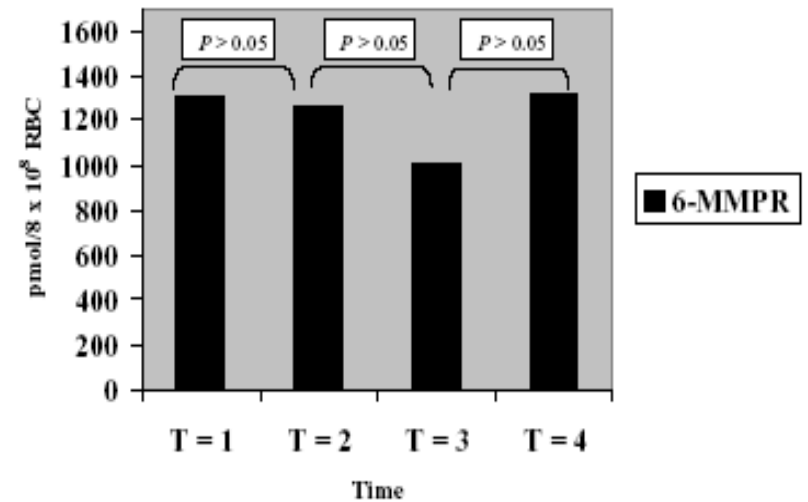


# Métabolisme des thiopurines

## Synergie avec les 5-ASA



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



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

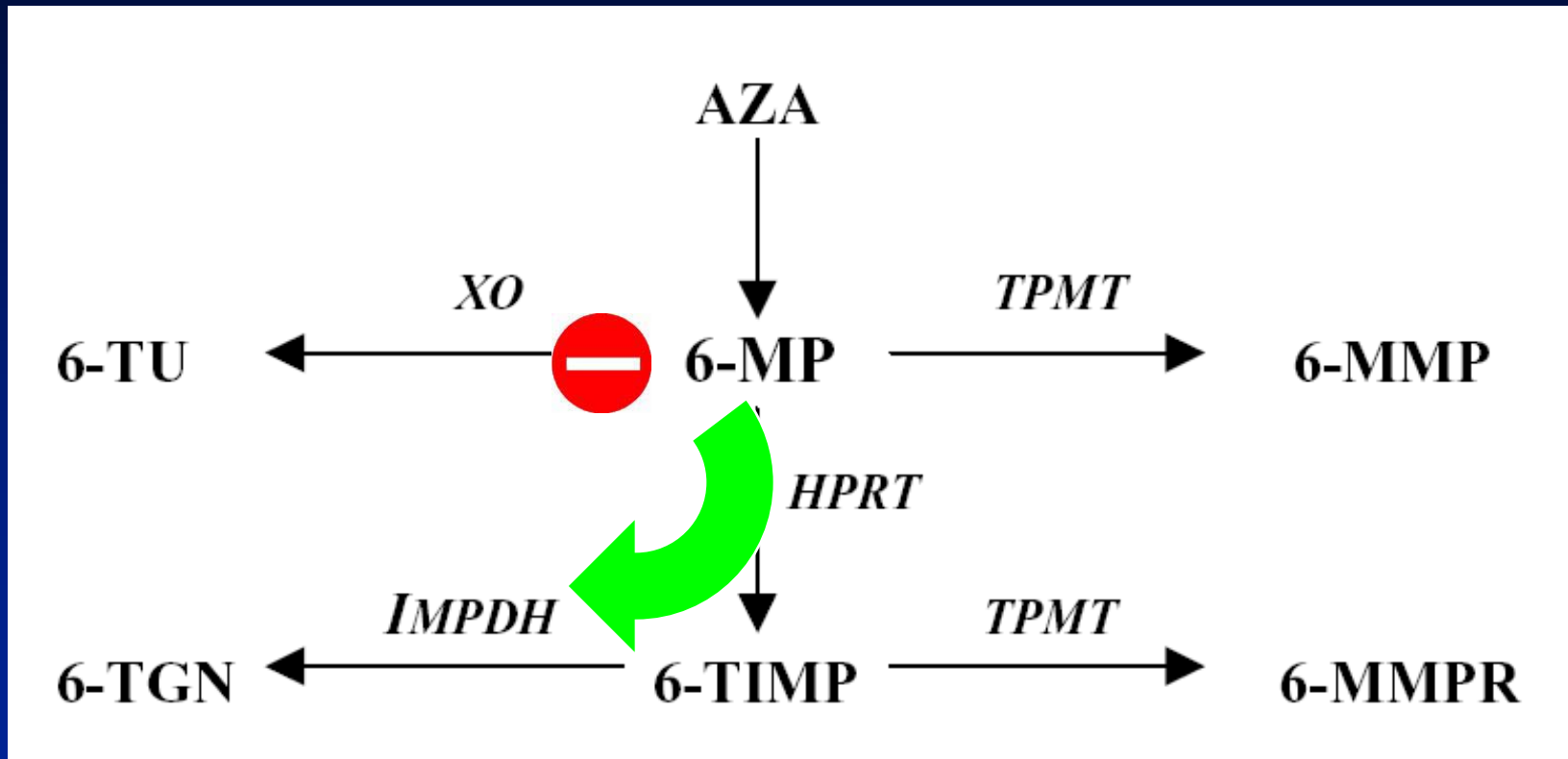
T1 : sans 5-ASA

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

T3 : après 4 semaines avec 4g de 5-ASA

T4 : après 4 semaines d'arrêt du 5-ASA

# Métabolisme des thiopurines Allopurinol



# Evénements divers sous thiopurines

- Grossesse
  - Pas de tératogénicité avérée ([www.lecrat.org](http://www.lecrat.org), ECCO)
  - Considération individuelle du ratio bénéfice/risque
  - Diminution de dose au 9ème mois
- Cancer sous AZA
  - Arrêt du traitement
  - Attendre 5 ans sans cancer résiduel et sans récurrence avant de réintroduire le traitement
- Vaccins vivants atténués (fièvre jaune++)
  - Arrêt de l'AZA 3 mois, vaccin, réintroduction de l'AZA un mois après (British Society for Rheumatology 2002)
- Verrues, condylomes
  - Si échec du traitement local, considérer une réduction de dose de l'AZA, voire son arrêt
- Poussées d'herpès fréquentes
  - Traitement anti-viral ou réduction de doses/arrêt de l'AZA

# Méthotrexate et maladie de Crohn

## *ECCO*

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

# Méthotrexate et maladie de Crohn

## Contre-indications (*RCP*)

- Grossesse
- Hépatopathie sévère  
Hépatopathie possible : PBH préalable
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance respiratoire chronique

# Méthotrexate et maladie de Crohn

## Précautions d'utilisation

- Information ([www.getaid.org](http://www.getaid.org))
- Contraception obligatoire +++
- Nombreuses interactions médicamenteuses ++
  - Majoration de la toxicité hématologique
  - Contre-indiquées: triméthoprimine, aspirine, phénylbutazole
  - Déconseillées : AINS, pénicillines

# Méthotrexate et maladie de Crohn

## Complications (hors infections/cancers)

- Hématologiques
- Pneumopathies interstitielles immuno-allergiques
  - Incidence variée selon les séries (jusqu'à 3/100 patients-années)
  - Signe d'appel : toux +/- fièvre et dyspnée
  - Avis +/- explorations spécialisées nécessaires
- Toxicité hépatique
  - Annoncée par une cytolyse (*RCP*)
  - Peut aboutir à une fibrose/cirrhose
  - Plus de PBH toutes les 3-5g ; préférer un fibroscan (*JFPD 2008*)

Immunomodulateurs et infections sévères  
registre TREAT  
6123 pts-années  
OR [IC 95%]

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

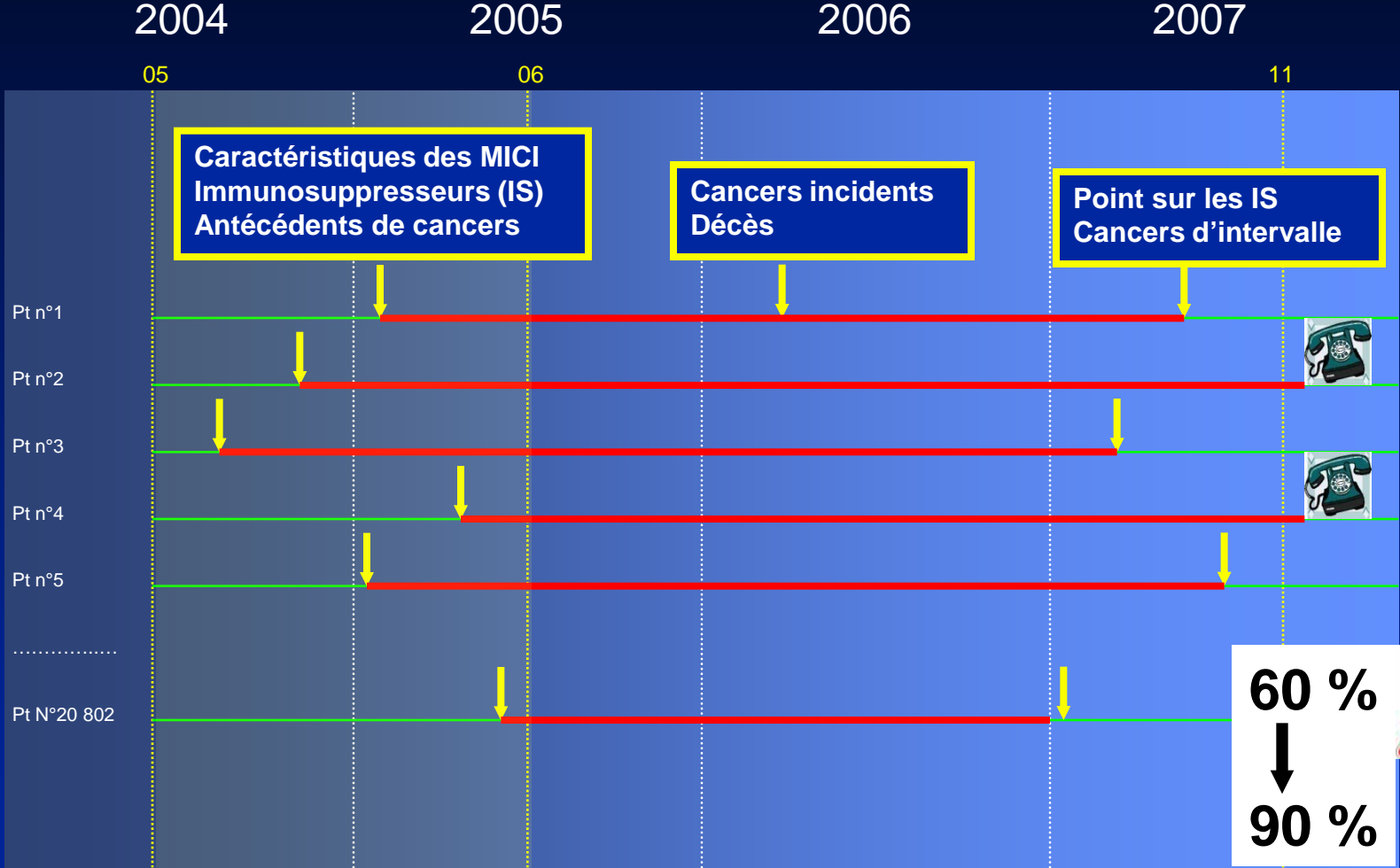


Immunomodulateurs et maladie de crohn  
Lymphomes et cancers  
SIR/population générale

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

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

# Cohorte CESAME



# MICI

## Place des traitements conventionnels

- La place résiduelle des corticoïdes est le traitement ponctuel des poussées sévères
- 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 majore la toxicité hématologique du méthotrexate sont l'aspirine, les AINS, la triméthoprime et les pénicillines



# Les Points forts

1. La place résiduelle de la corticothérapie systémique au cours des MICI est le traitement ponctuel des poussées sévères
2. 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-salicyclés
3. 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
4. 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
5. Les médicaments dont la coprescription majeure la toxicité hématologique du méthotrexate sont les pénicillines, l'aspirine, les AINS et la triméthoprime