JFHOD
Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie & d'Oncologie Digestive
2016

Quelle place pour les immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI ?

- E Louis, CHU Liège, Belgique

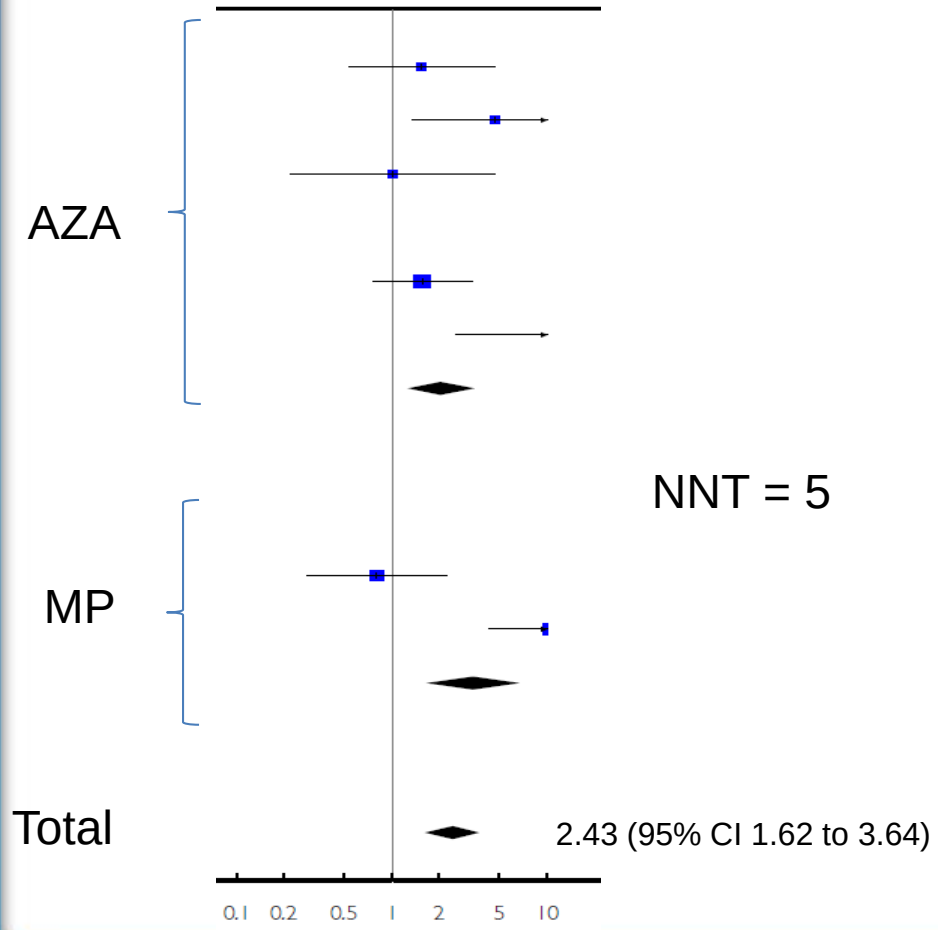
- OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

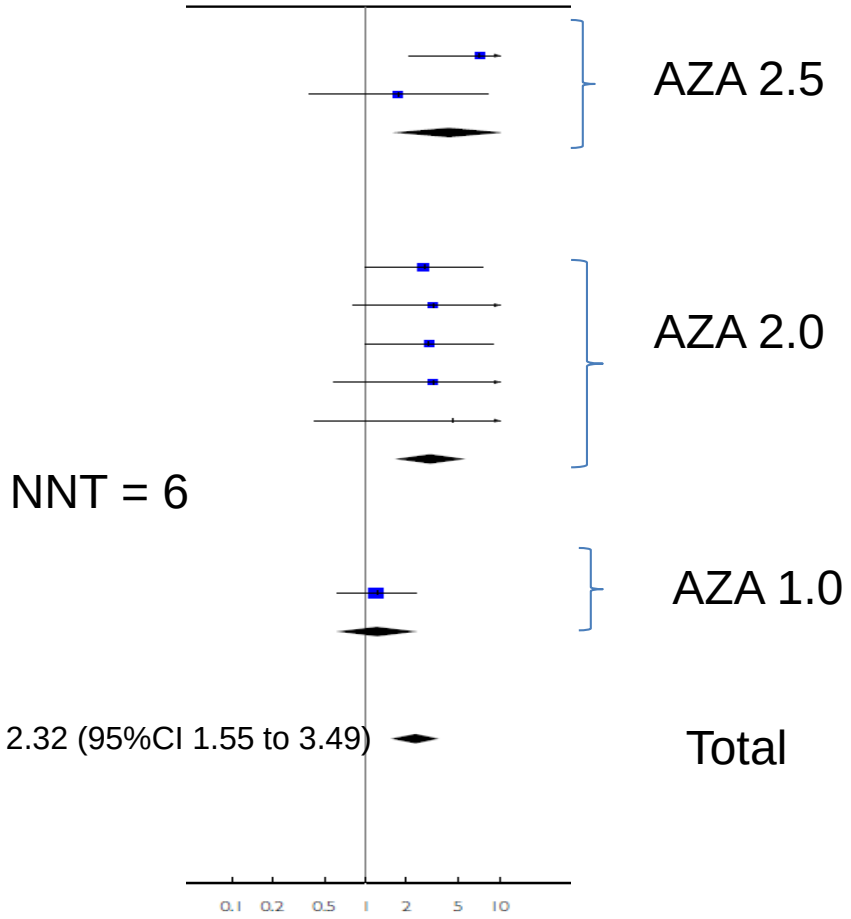
- Connaitre les données qui sous-tendent l'**efficacité** et les **limites** de l'utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI.
- Connaitre les principes d'**optimisation** du traitement par purine dans les MICI.
- Connaitre les **effets secondaires** principaux des immunosuppresseurs dans les MICI.
- Connaitre les principales **indications actuelles** des **immunosuppresseurs en monothérapie** dans les MICI.

CONFLITS D'INTÉRÊT

- **Grant éducationnel:** MSD, Abbvie.
- **Honoraires pour conférences:** Abbvie, Ferring, MSD, Chiesi, Mitsubishi Pharma, Hospira, Janssen, Takeda.
- **Advisory Board:** Abbvie, Ferring, MSD, Takeda, Mitsubishi Pharma, Celltrion, Prometheus.

Les purines induisent et maintiennent la remission dans la MC

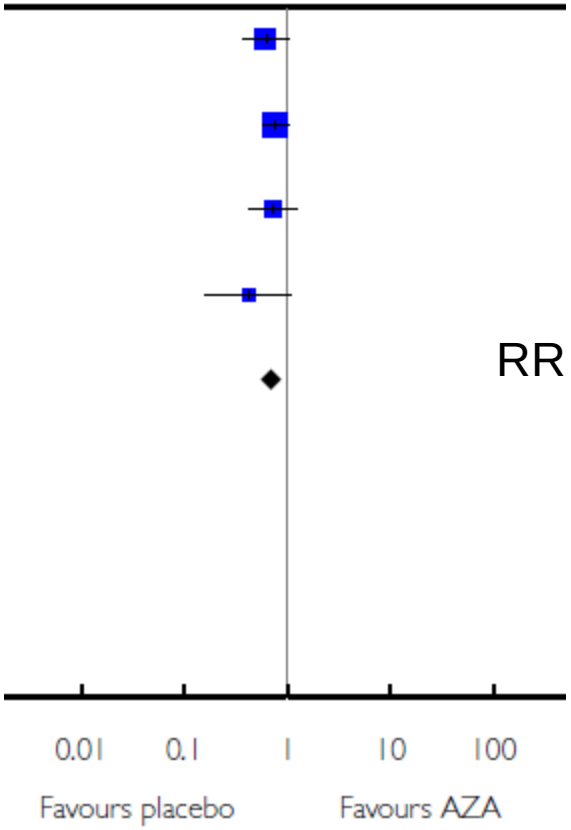




Prefonatine Cochrane database syst rev 2010 & 2009

Les purines maintiennent la rémission dans la RCH

Echec de maintenance de la rémission



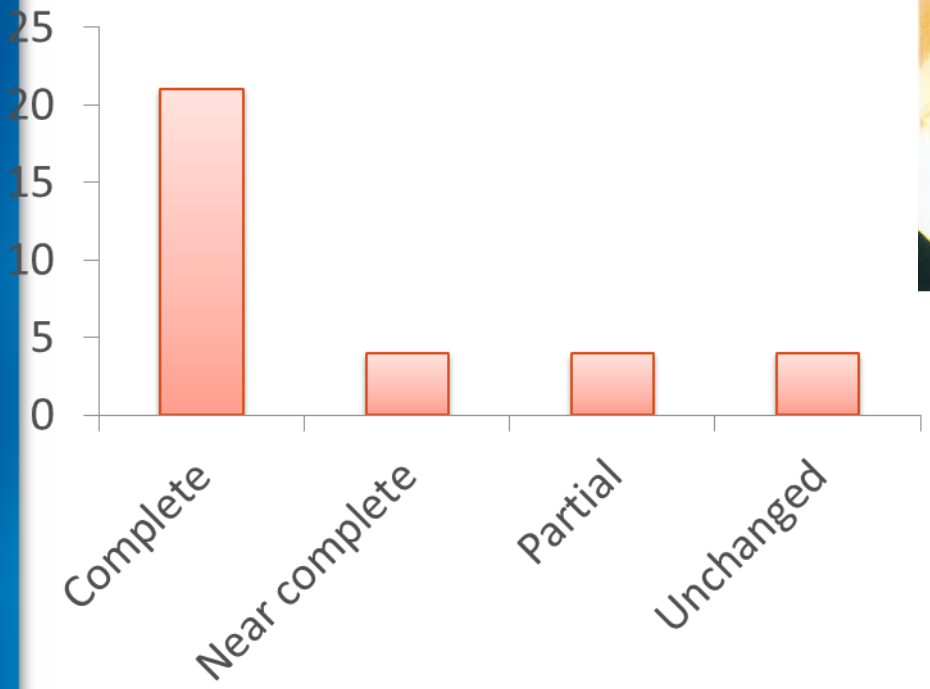
RR 0.68 (95% CI 0.54 to 0.86)

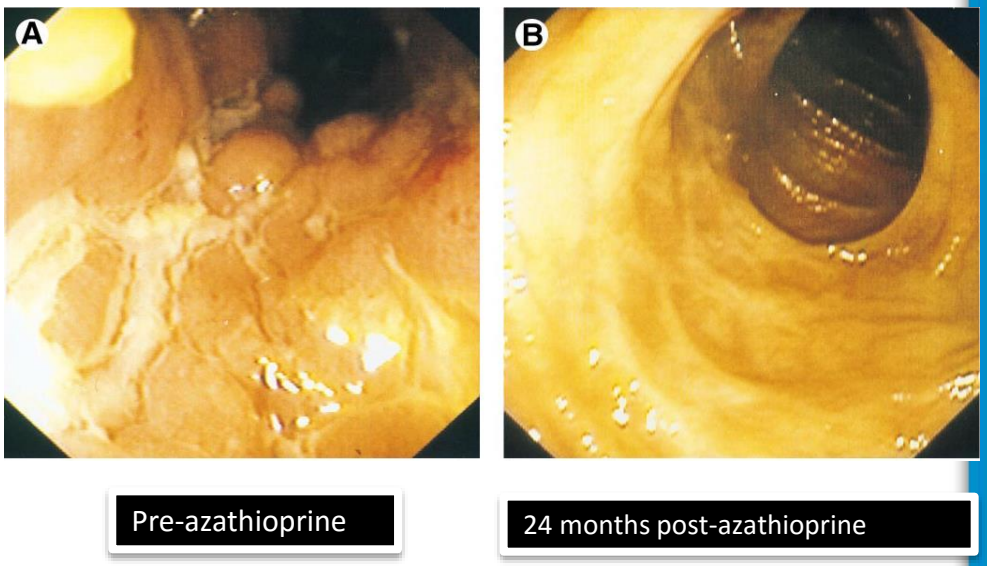
Timmer Cochrane database syst rev 2012

- Le temps de l'idéalisme

Azathioprine induit la cicatrisation muqueuse

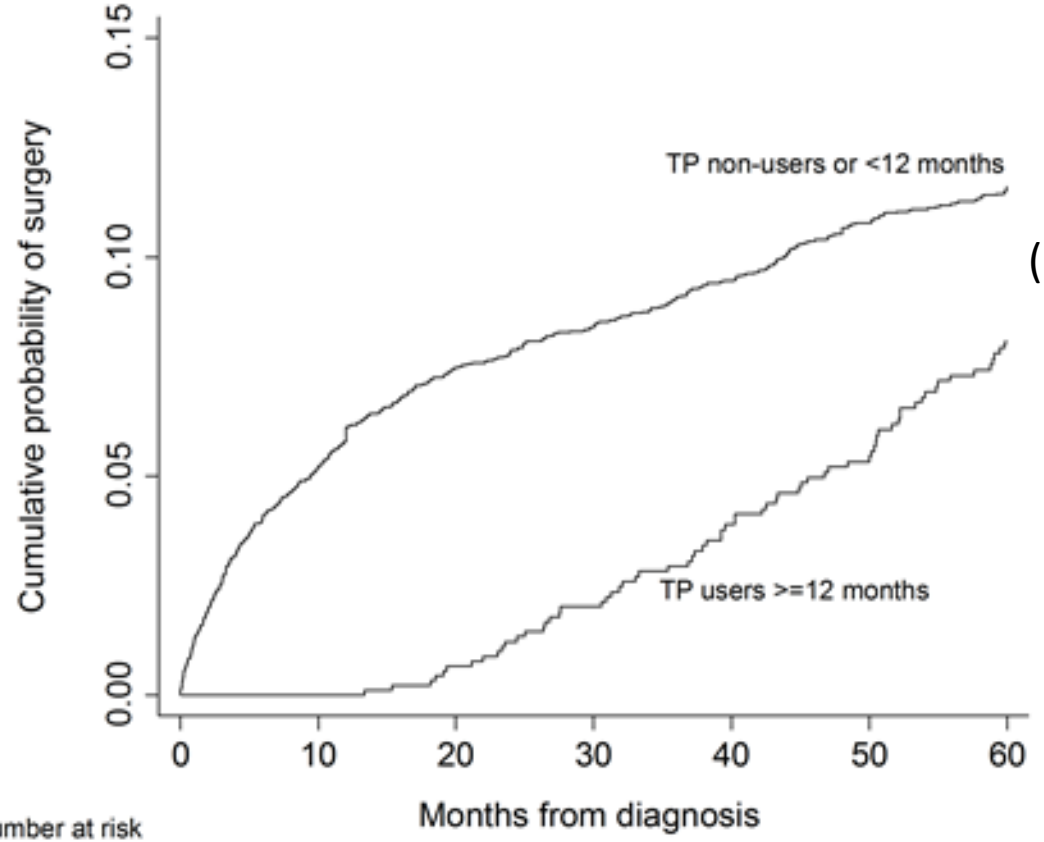
Mucosal healing in 33 patients on azathioprine assessed 24 +/- 14 months into treatment





D'Haens et al, GI Endoscopy 1999

Diminution des chirurgie avec purine dans les 12 mois après diag



(p=0.0002)

Number at risk				
TP non-users or < 12 months	4727	3855	3359	0
TP users >=12 months	913	895	806	0

Chatu et al UEGW 2012

Diminution des chirurgies avec azathioprine

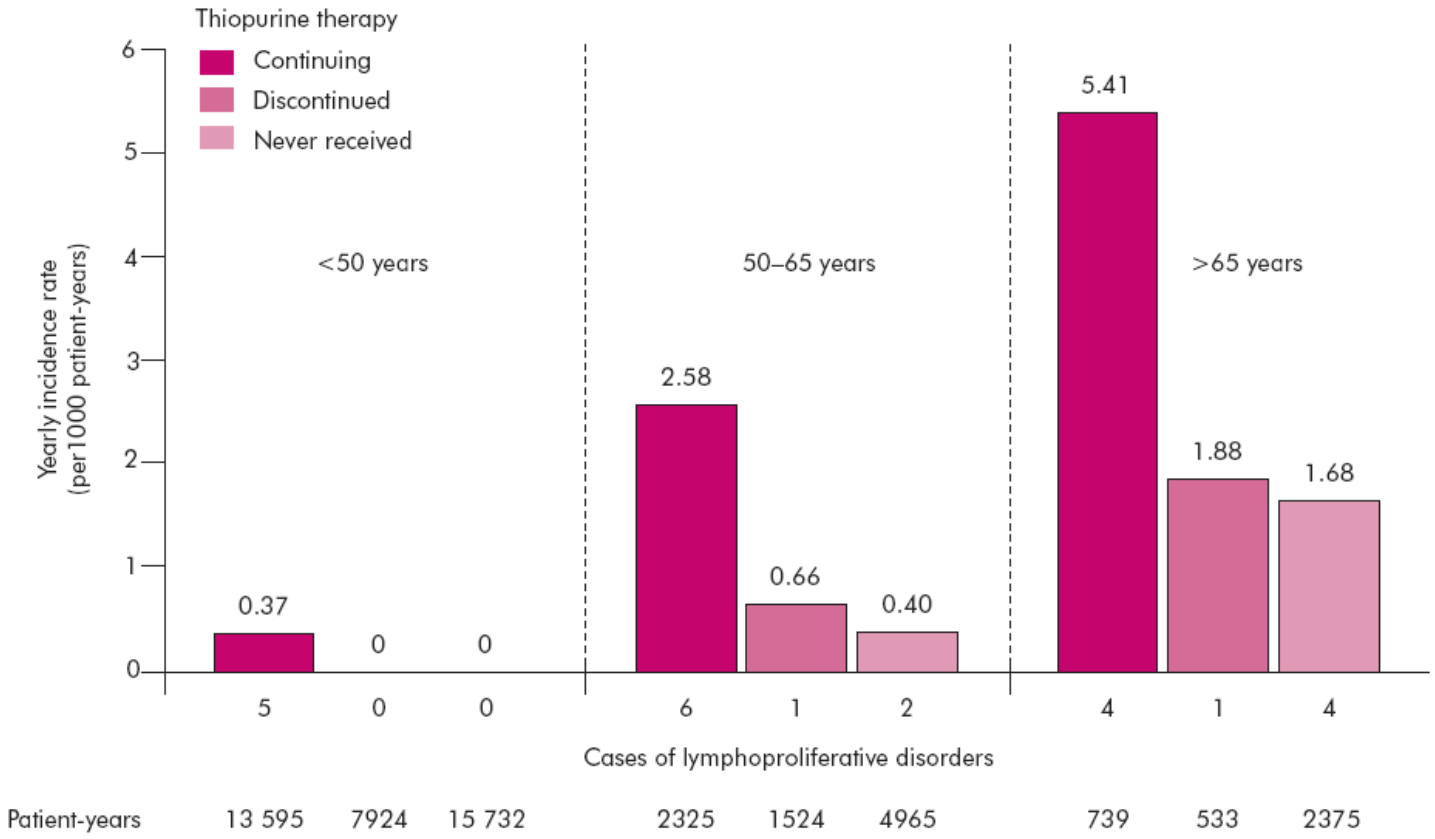
	Hazard ratio	95% Confidence interval	p value
Vernier-Massouille 2008	0.51	0.33-0.78	<0.01
Ramadas 2010	0.4	0.2-0.7	0.003

But prospective controlled data are still required

Ramadas AV et al Gut. 2010;59:1200-6 Vernier–Massouille et al, Gastroenterology2008;135:1106–1113

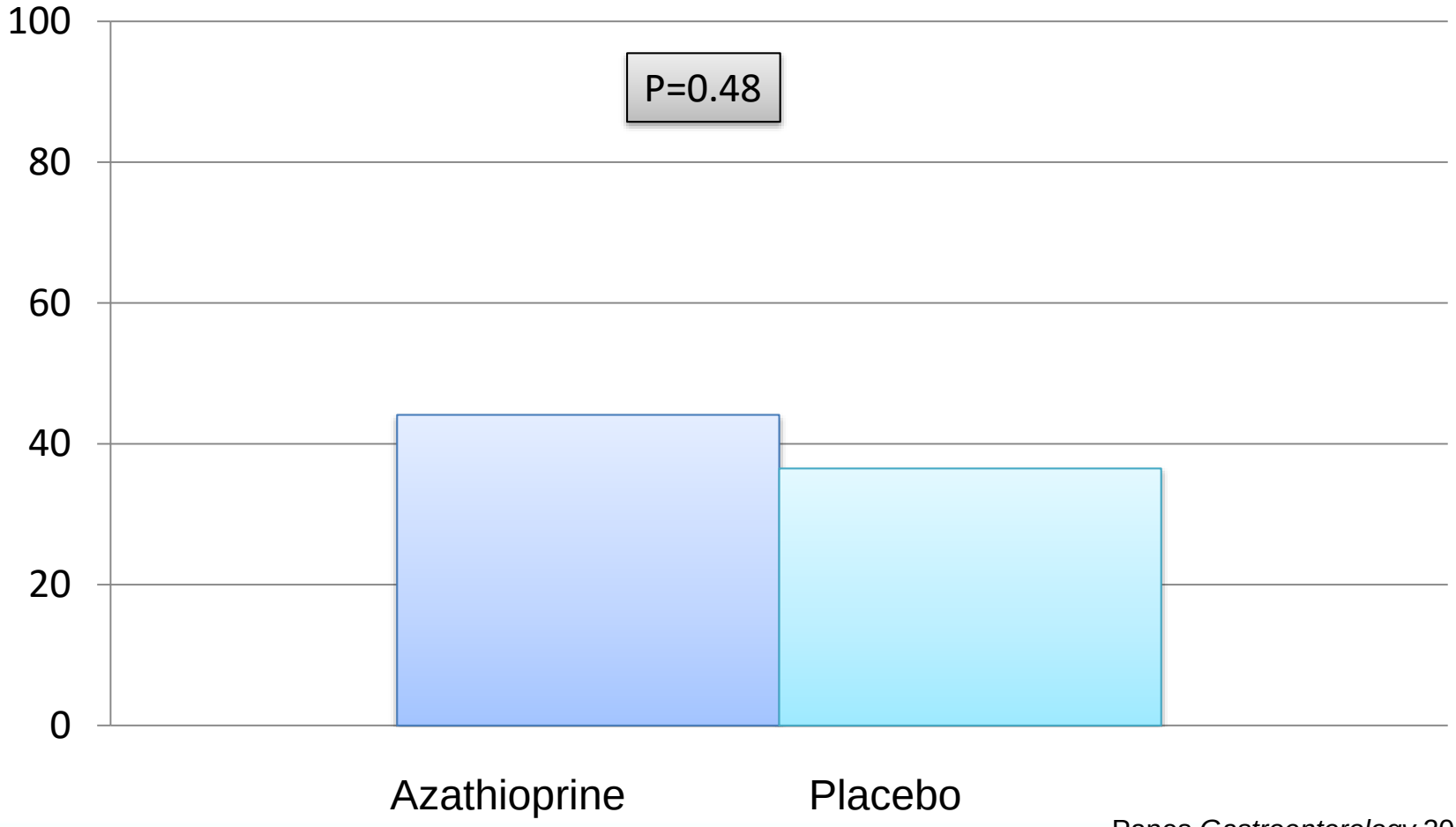
- Le temps du doute

Risque de lymphomes et exposition aux purines



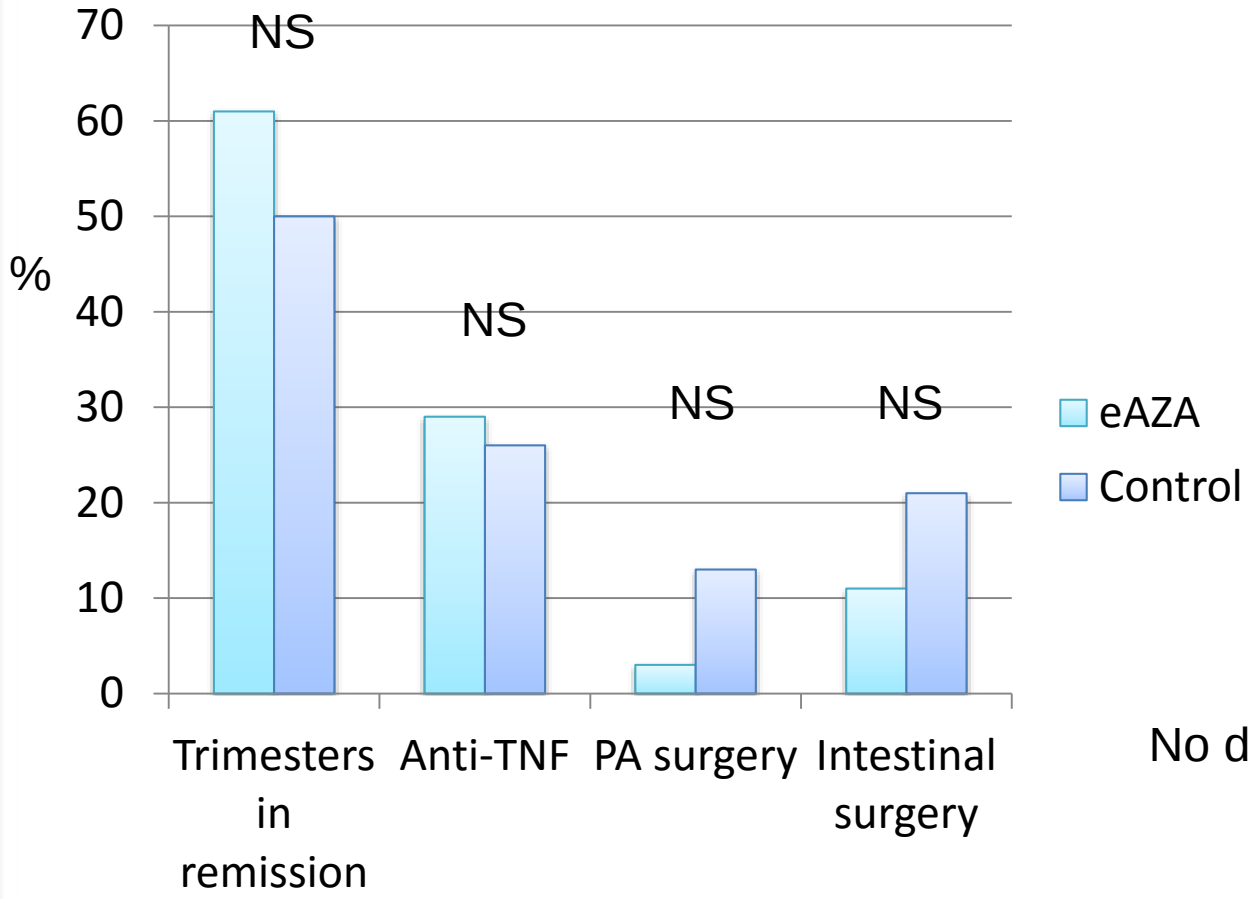
Beaugerie L et al., Lancet 2009;374:1617-25

AZTEC: Remission sans stéroïde à 18 mois



Panes *Gastroenterology* 2014

RAPID: Pas d'avantage de l'utilisation précoce d'azathioprine



No difference in CRP or CDAI

Cosnes et al Gastroenterology *2014*

ECCO

GETAID

METEOR

MULTICENTER PLACEBO RANDOMIZED DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL OF **METHOTREXATE** vs PLACEBO FOR STEROID-DEPENDENT ULCERATIVE COLITIS

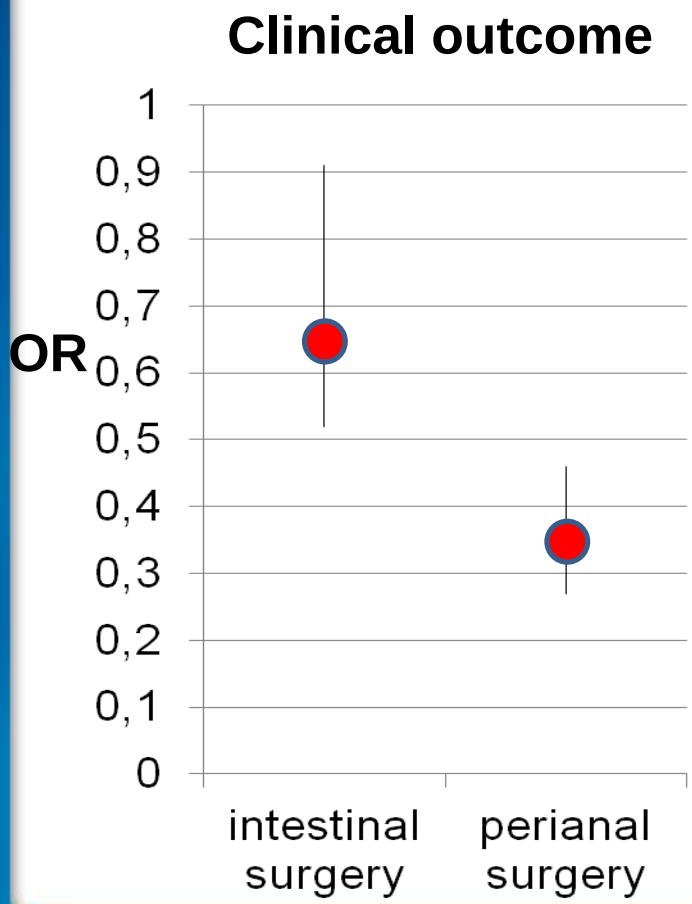
Primary end-point (Mayo≤2 with no subscore>1 and no steroids) not met, but clinical remission without steroids greater at w16 (41.7% vs 23.5%; p=0.04)

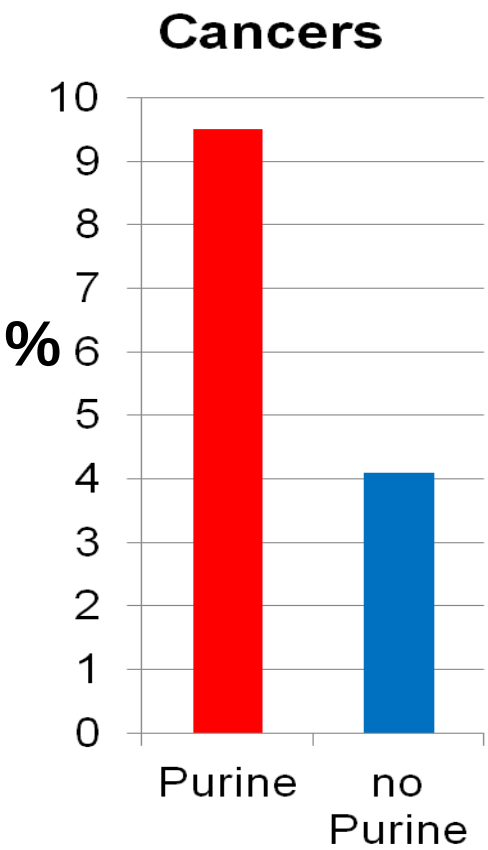
Carbonnel F et al. Gastroenterology 2015

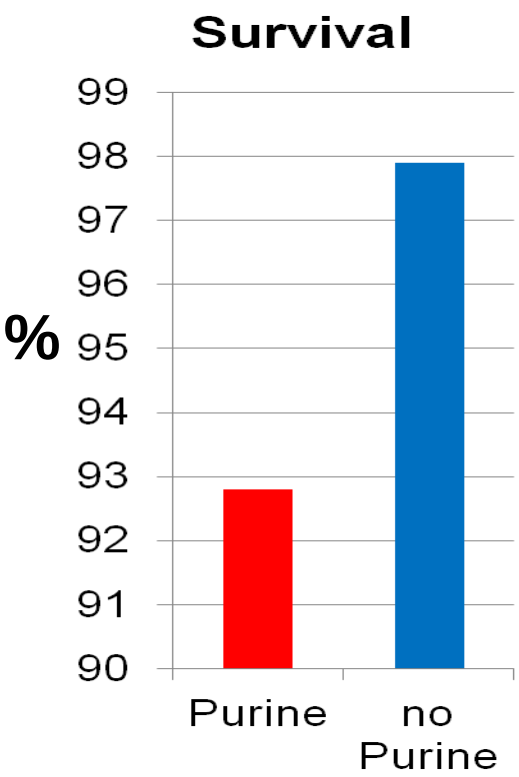
- Le temps du réalisme

Bénéfice/risque au long cours avec purines

220 patients avec MC et suivi médian de 13 ans comparés à 440 contrôles





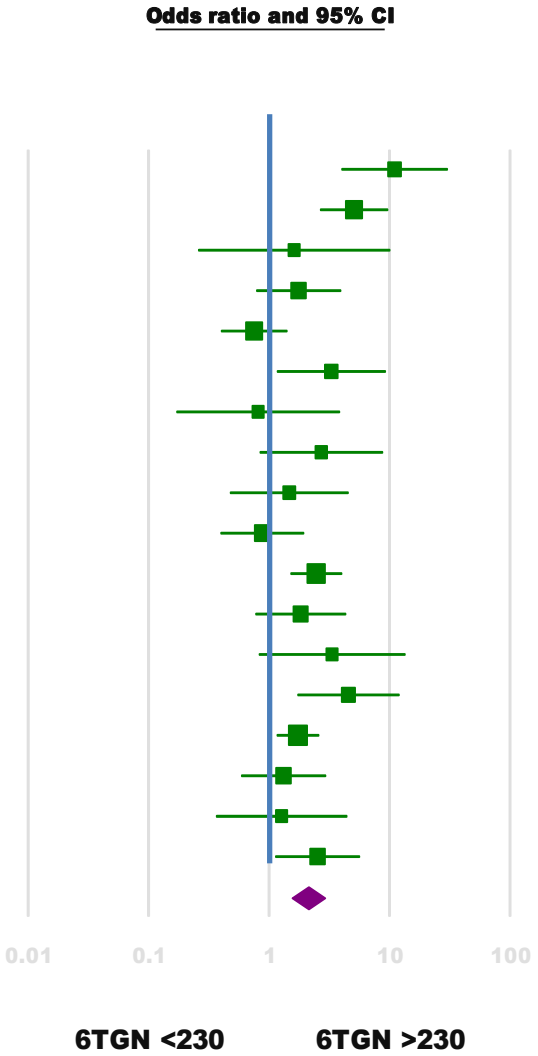


Camus et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:389

Meta-analyse supporte un seuil de 230 de 6TGN

- 20 études, 2.405 MICI
- Erythrocyte 6-TGN >230 pmol/
  8 x 10^8 RBCs, associé avec un taux de remission multiple par 2 (OR, 2.1; 95% CI, 1.5-2.9)

Study name	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
2000 Cuffari	11.02	3.95	30.78
2000 Dubinski	5.07	2.62	9.83
2001 Belaiche	1.62	0.26	10.23
2001 Gupta	1.76	0.77	4.00
2001 Lowry	0.75	0.39	1.44
2002 Su	3.28	1.15	9.40
2003 Bourelle	0.81	0.17	3.92
2004 Achkar	2.71	0.83	8.90
2004 Goldenberg	1.47	0.47	4.62
2004 Wusk	0.88	0.39	1.97
2007 Ooi	2.47	1.49	4.08
2008 Andoh	1.83	0.76	4.40
2008 Kwan	3.33	0.81	13.64
2010 Hanai	4.56	1.70	12.22
2010 Waljee	1.74	1.15	2.63
2011 Gonzalez Lame	1.32	0.58	3.00
2012 Cangemi	1.27	0.36	4.51
2012 Glissen	2.53	1.11	5.74
Pooled OR	2.09	1.53	2.87



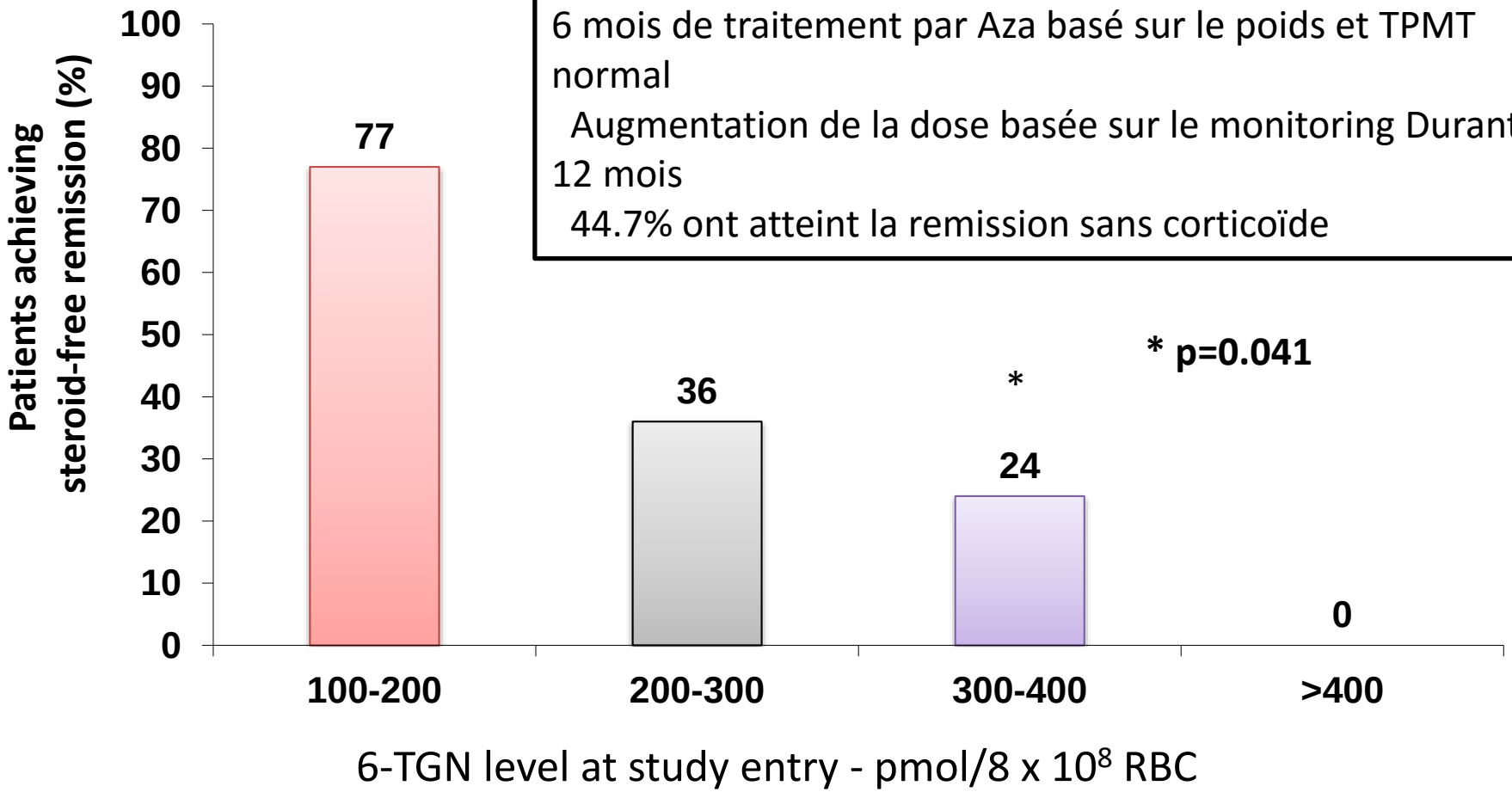
Moreau AC, et al. Presented at DDW; May 19, 2013. Abstract 494.

Succès de l'augmentation de dose de purine prédit par les 6TGN

55 patients (MC 43, RCH 12) avec MICI réfractaire malgré 6 mois de traitement par Aza basé sur le poids et TPMT normal

Augmentation de la dose basée sur le monitoring Durant 12 mois

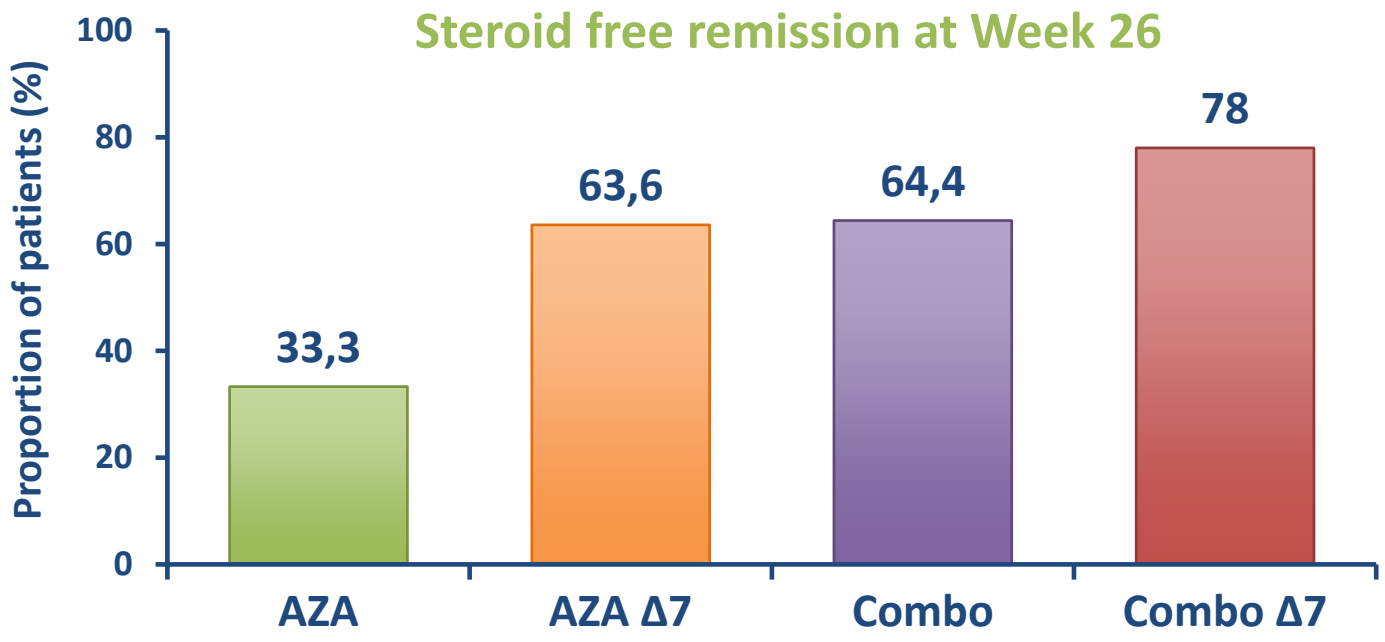
44.7% ont atteint la remission sans corticoïde



Roblin X et al, Am J Gastroenterol 2007; 102: 1-8

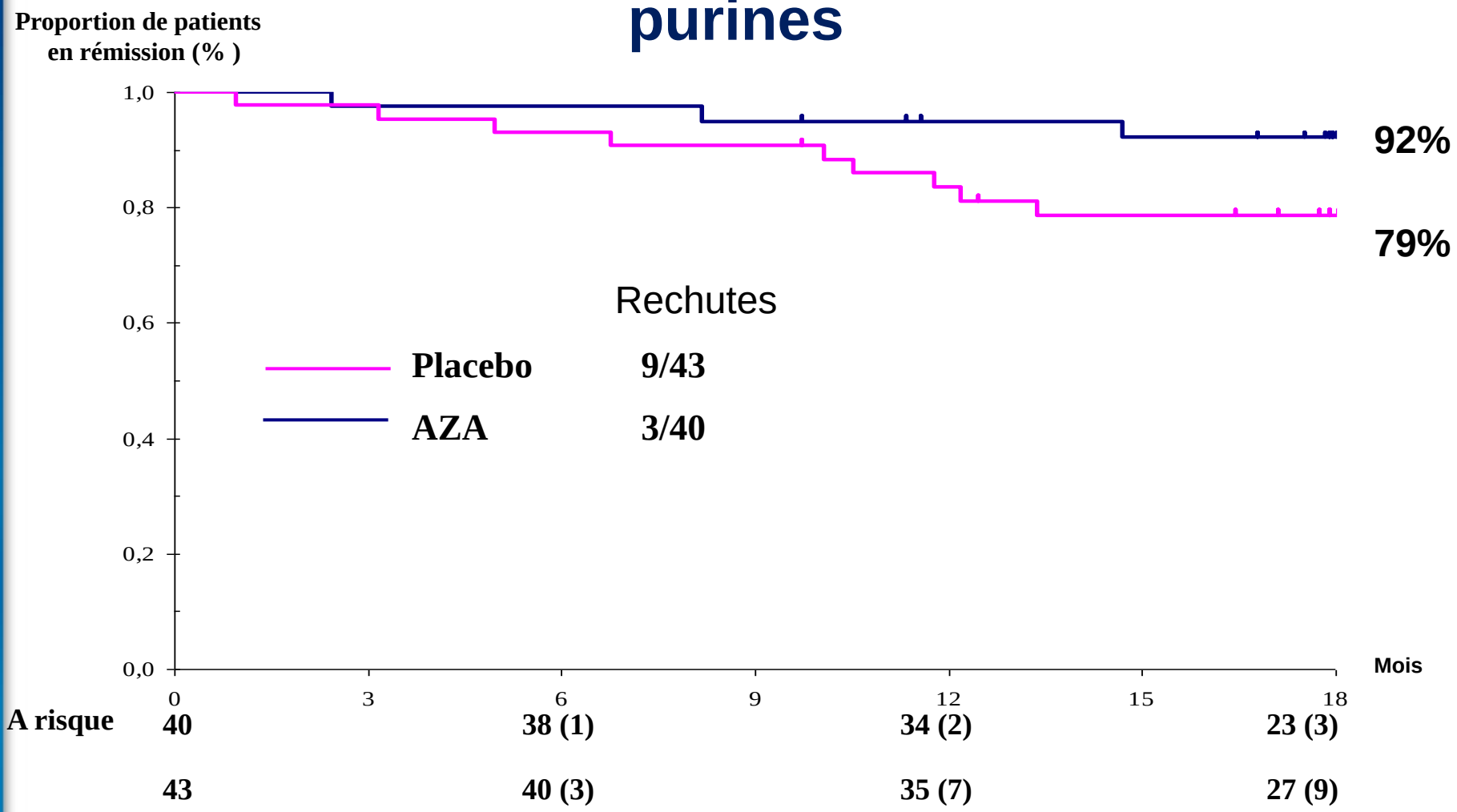
Azathioprine optimisé dans SONIC

- ΔMCV 7 micron3 associé à des taux therapeutiques de 6-TGNs
- Dans SONIC 55/100 avec AZA et 68/127 avec combo avaient ΔMCV 7



Bouguen G, *et al. Inflamm Bowel Dis* 2015;21:606–14

Excellente stabilité de la maintenance avec les purines



Lémann M et al. Gastroenterology 2005;128:1812

Remarques sur le methotrexate

- Effet convainquant dans la maladie de Crohn mais moins dans la RCH
- Nécessite une dose de 25 mg administrée en IM ou sous-cut
- Problème si désir de procréation

➢ Rarement premier choix de monothérapie IS

➢ Cas particuliers: adolescents EBV négatifs, personnes > 60 ans, échecs/intolérances aux purines et biologiques

Conclusions

- Choisissez les bonnes lunettes
- Mettez-les et…
- Proposez les à vos patients

- Les indications de monothérapie par immunosuppresseurs dans les MICI en 2016 sont:
  - MICI légère à modérée cortico-dépendante
  - Patients préférant un traitement oral et informés des effets secondaires possibles et notamment des contraintes liées à la toxicité cutanée
- Les mesures pratiques importantes en cours de traitement sont:
  - Optimisation des traitements par purines
  - Évaluation rigoureuse du bénéfice risque chez les patients de plus de 60 ans et les adolescents négatifs pour EBV

POINTS FORTS

- Les **purines** ont une **efficacité bien démontrée** dans le **maintien de la rémission** de la maladie de **Crohn** et de la **rectocolite hémorragique**.
- Le **methotrexate** a une efficacité bien démontrée dans le **maintien de la rémission** de la maladie de Crohn.
- Le traitement par **purines** est associé à une diminution du risque de **colectomie** dans la **rectocolite hémorragique**. Dans la maladie de **Crohn**, il diminue le risque de **maladie ano-périnéale** et le recours à la **chirurgie**.
- **L'utilisation précoce** des purines n'augmente pas le taux de rémission clinique.
- Les purines sont indiquées en cas de **cortico-dépendance**.
- Le rapport **bénéfice-risque** de leur utilisation doit être évalué, particulièrement après 60 ans, du fait du risque accru de **lymphome** et d'autres **néoplasies**