
**IMUREL[®] DANS LA MALADIE DE CROHN :
QUAND ? SEUL OU EN ASSOCIATION AVEC
ANTI-TNF ? COMBIEN DE TEMPS ?**

*Marc LEMANN
Hôpital St Louis, Paris*

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement de la maladie de Crohn (MC). On estime à environ 50% le pourcentage de patient traité par ces agents. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine constituent le traitement le plus efficace pour prévenir les rechutes dans la MC.

Efficacité.

L'effet bénéfique de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine dans la MC a été montré par des essais contrôlés dans différentes situations : a) dans les formes chroniques actives, pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes; b) dans des poussées plus banales pour en faciliter le sevrage des corticoïdes; c) chez des malades en rémission, généralement obtenue avec l'azathioprine, pour éviter la rechute. Bien qu'aucune de ces études n'échappe à des critiques méthodologiques, l'efficacité de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine a été confirmée par la méta-analyse des différents essais et par plusieurs séries rétrospectives regroupant de nombreux patients.

Le pourcentage de succès (défini par la rémission clinique et le sevrage en corticoïdes), est compris entre 40 et 96% après un an. L'effet est retardé de quelques mois et il est souvent nécessaire de maintenir la corticothérapie durant cette phase. Sur le plan pharmacologique, des taux satisfaisants des métabolites actifs sont obtenus en 1 à 2 mois; en pratique, il faut attendre au moins 6 mois avant d'affirmer l'échec du traitement. L'utilisation d'une dose de charge d'azathioprine par voie intraveineuse a été proposée pour réduire ce délai: un essai contrôlé n'a pas confirmé l'intérêt de ce mode d'administration.

La rémission étant obtenue et le traitement maintenu, le taux de rechute est de 5 à 10% par an. Ces chiffres font de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine le traitement le plus efficace pour obtenir une rémission soutenue dans la MC, pratiquement à égalité avec la chirurgie.

Posologie.

L'azathioprine (Imurel™) est prescrit à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/24h, des posologies plus faibles étant apparemment inefficaces. La 6-mercaptopurine (Purinethol™), son métabolite est utilisée à une posologie moindre (1-1,5 mg/kg/24h), l'équivalence avec l'azathioprine étant obtenue en multipliant la posologie de 6-mercaptopurine par 1,8.

Quand instaurer le traitement ?

Les indications sont résumées sur le Tableau ci-dessous. Il est logique de débiter par l'azathioprine, utilisée à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg, en première intention, car ce médicament à l'AMM. La 6-mercaptopurine, utilisée à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg, peut remplacer l'azathioprine en cas d'intolérance (à l'exclusion des cas de pancréatite ou de cytopénie liée à un déficit en thiométhyl purine transférase).

TABLEAU. Principales situations au cours desquelles l'utilisation de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine doit être envisagée.

1. Indications reconnues

- Malades dont la rémission et/ou le sevrage en corticoïdes ont été obtenus avec l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine
- Malades ayant présenté une poussée corticorésistante
- Malades ayant des lésions étendues sur l'intestin grêle
- Malades ayant des lésions ano-périnéales évolutives, sévères ou récidivantes
- Récidive post-opératoire précoce

2. Indications moins bien établies

- Malades ayant une contre-indication aux corticoïdes
- Malades ayant des lésions étendues sur le côlon
- Malades traités par infliximab
- Malades ayant une forme fistulisante et ne justifiant pas de la chirurgie
- Récidive endoscopique sévère (sans récurrence clinique) après une résection

Indiscutablement, on utilise aujourd'hui l'azathioprine plus tôt dans l'histoire de la maladie. Cette tendance s'explique par les résultats décevants obtenus avec les dérivés 5-ASA pour la prévention des rechutes dans la maladie de Crohn (contrastant avec ceux constatés dans la rectocolite hémorragique), et par les données relativement rassurantes concernant les risques de ce médicament. Un essai mené dans une population pédiatrique a par ailleurs montré que l'utilisation précoce de la 6-MP, après la première indication de corticoïdes, diminuaient très significativement les risques de rechute, près de 90% des malades étant maintenu en rémission à 2 ans. Ces résultats impressionnants sont à l'origine de la tendance actuelle à instaurer rapidement des immunosuppresseurs lorsqu'une corticothérapie a été utilisée pour obtenir la rémission.

Echec de l'azathioprine/6-mercaptopurine.

Avant de conclure à l'échec du traitement, il faut s'assurer que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins à 6 mois. L'absence de diminution franche du taux de leucocytes au terme de cette période (en pratique, moins de 5000/mL) peut témoigner d'une posologie insuffisante. Le dosage des nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN) peut être utilisé, notamment pour s'assurer de la bonne prise du médicament. Une corrélation entre un taux de 6-TGN supérieur à 280 unités et l'efficacité clinique a été rapportée dans certains travaux, mais non dans d'autres, et ce dosage ne peut donc être recommandé en routine pour ajuster la posologie. Il est sans doute utile de faire ce dosage avant d'abandonner le traitement, en cas d'échec clinique.

Durée du traitement.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine ont qu'un effet suspensif, les malades rechutant à l'arrêt du médicament. Une étude rétrospective avait montré que chez les patients mis en rémission prolongée, pendant 4 ans ou plus, et qui interrompaient leur traitement, avaient un taux de rechute faible, similaire à celui

des malades le poursuivant.

Un essai contrôlé du GETAID n'a pas confirmé ces données. Les patients inclus dans cet essai (n=83) étaient tous en rémission depuis au moins 42 mois, sans corticoïdes ou avec de faibles doses (< 10 mg/j de prednisone). Ils étaient randomisés dans deux bras, l'un poursuivant le traitement par azathioprine de façon inchangée, l'autre recevant un placebo pendant 18 mois. Les pourcentages de rechute étaient respectivement de 21% et 8%, ce résultat ne permettant pas statistiquement de retenir l'équivalence des deux groupes de traitement. Cette étude a été prolongée par un suivi des patients montrant un taux de rechute à 5 ans voisin de 60%.

La décision d'interrompre le traitement peut toutefois être discutée avec le patient au terme de 4 ans de rémission complète. Dans cette discussion doivent intervenir: a) le risque de rechute, indiqué par cet essai ; b) l'enjeu de celle-ci, qui intègre à la fois les difficultés passées à obtenir la rémission et les risques potentiels encourus de déstabiliser à nouveau la maladie (risque de résection intestinale étendue, de proctectomie...); c) les risques à long terme du traitement, notamment en matière d'affection néoplasique (voir ci-dessous). Un point mérite aussi d'être souligné : l'efficacité d'un nouveau traitement par l'azathioprine chez les patients ayant rechuté à l'arrêt de ce traitement pour une autre raison que l'échec reste voisine de 80%.

Toxicité et surveillance.

Un petit nombre de malade (5 à 15%) présente des réactions d'intolérance qui surviennent presque toujours dans le premier mois. En cas de pancréatite aigue, il est inutile de tenter une réintroduction du médicament ou d'utiliser la 6-mercaptopurine, la rechute étant constante. Dans les autres cas, compte tenu de l'importance d'affirmer avec certitude l'impossibilité du traitement, il peut être licite de tenter une réintroduction en milieu hospitalier. On peut aussi essayer de substituer à l'azathioprine la 6-mercaptopurine : dans notre expérience portant sur 20 cas, cette tentative était couronnée de succès dans plus d'un cas sur deux, en dehors des cas de pancréatite.

Une surveillance rapprochée de l'hémogramme durant le premier mois (tous les

7 à 10 jours) est nécessaire pour détecter une cytopénie précoce et sévère, souvent due à un exceptionnel déficit complet en thiopurine méthyl transférase (TPMT; 0,3% de la population générale pour la forme homozygote), qui comportent un risque de pancytopénie précoce et sévère. Une diminution progressive des leucocytes, atteignant en moyenne 50% du taux de polynucléaires et des lymphocytes est observée au cours de la première année de traitement, puis les taux se stabilisent. En cas de diminution excessive des leucocytes ou des plaquettes durant les premiers mois, une forme hétérozygote de déficit en TPMT doit être suspectée (elle est présente chez 11% de la population) et peut être confirmée par une mesure de l'activité enzymatique ou son génotypage.

Certains auteurs ont préconisé de faire systématiquement ces mesures avant de débiter le traitement; il s'agit cependant de tests coûteux, limités à quelques laboratoires, et l'absence de déficit en TPMT ne met pas à l'abri d'un accident hématologique sévère. En cas de déficit modéré, un ajustement de la posologie peut être suffisant, à la condition d'une surveillance très stricte. Même en l'absence de déficit enzymatique, des accidents tardifs sévères restent possibles justifiant une surveillance régulière (tous les mois, puis tous les 3 mois) tout au long du traitement; même si elle est souvent difficile à maintenir au chez les patients traités au long cours.

La toxicité hépatique de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine est rare (environ 1%) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite (le plus souvent cytolytique), d'une péliose ou une hyperplasie nodulaire régénérative, justifiant une surveillance des tests hépatiques. Lorsque les tests hépatiques sont peu perturbés, certains auteurs maintiennent le traitement, en diminuant la posologie.

Le risque d'infection opportuniste, très faible en cas de traitement isolé par l'azathioprine à la posologie usuelle, ne justifie pas de traitement prophylactique de la pneumocystose. La survenue d'une fièvre, d'un rash cutané, d'une cytopénie brutale, d'une pneumopathie interstitielle ou une exacerbation brutale des signes digestifs doivent faire envisager une infection à CMV ou à EBV.

Lymphome.

La principale réticence à l'utilisation de l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine est la crainte de favoriser l'apparition d'affections malignes. Ce risque semble réel chez les transplantés rénaux et dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans les MICI, Connell et al l'ont étudié chez 755 malades traités par l'azathioprine pendant une durée médiane 12,5 mois : 31 cas de cancer sont survenus, 24,3 cas étant attendus ($p = 0,19$) ; un seul lymphome a été observé. La fréquence des cancers colorectaux chez les patients ayant une RCH n'était pas supérieure à celle de patients non traités par l'azathioprine. Sur les 15.000 cas de MICI vu entre 1976 et 1997 à la Mayo Clinic, 62 malades avaient un lymphome, survenu après le diagnostic de MICI dans 71 % des cas; un traitement immunosuppresseur n'était présent que dans 7 cas, dont 3 malades transplantés hépatiques. Une augmentation des lymphomes associés à l'EBV était cependant observée. Ces données, plutôt rassurantes, restent insuffisantes pour écarter une très faible augmentation du risque de lymphome. A partir des cas rapportés dans plusieurs séries, on peut estimer ce risque à environ 0,2 à 0,4 %. Une méta-analyse récente a montré une augmentation significative du risque de lymphome avec un odds ratio voisin de trois ; ce travail n'est toutefois pas exempt de critiques méthodologiques. L'utilisation de l'azathioprine étant de plus en plus large et précoce, il devient nécessaire d'obtenir une confirmation de ces données. C'est pourquoi a été organisé en France l'étude CESAME qui consistera à suivre pendant plusieurs années une très large cohorte de patients atteint de MICI, traités ou non par des immunosuppresseurs.

Grossesse.

En théorie, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine sont contre-indiqués et devraient être interrompus dans les 3 mois précédant la conception, chez l'homme comme chez la femme. Il existe en effet un risque tératogène chez l'animal ; de rares observations d'immunosuppression sévère chez des nouveau-nés ont aussi été rapportées. On a cependant l'expérience de plusieurs centaines de grossesses sous azathioprine chez des transplantées rénales ou dans des maladies auto-immunes, et quelques séries chez des malades ayant une MICI, sans effet sur le

taux de malformation ni incident particulier. Le risque de voir la maladie se réactiver et perturber le déroulement normal de la grossesse doit aussi être pris en compte. Chez les malades dont l'indication paraît indiscutable, il est donc possible de maintenir l'azathioprine, après en avoir clairement expliqué l'enjeu à la malade. En cas de grossesse imprévue chez une malade recevant de l'azathioprine, il n'est pas justifié de conseiller son interruption

Association aux anti-TNF

L'association du traitement par infliximab à l'azathioprine (ou 6-mercaptopurine) ou au méthotrexate semble avoir un double avantage :a) améliorer l'efficacité; b) diminuer le risque d'immunisation.

Dans les différents essais concernant l'infliximab, les résultats semblaient meilleurs chez les patients recevant simultanément un immunosuppresseur, principalement de l'azathioprine. La différence, en comparaison à des patients ne recevant pas d'immunosuppresseurs, n'atteignait toutefois pas le degré de significativité. De plus, ce résultat n'a été observé que dans les études concernant les formes intestinale de maladie de Crohn, et non dans les formes fistulisantes.

Un travail récent du GETAID a montré que l'association de l'infliximab à l'azathioprine chez des patients corticodépendants (formes intestinales exclusivement) permettait d'obtenir un taux plus élevé de succès, le pourcentage de patients en rémission complète sans corticoïdes étant de 57% après six mois lorsque l'association était utilisée (3 injections d'infliximab à 0, 2 et 6 semaines + azathioprine) mais seulement de 29% chez des patients ne recevant que l'azathioprine (P=0.003). Ce résultat était trouvé chez les patients naïfs pour les immunosuppresseurs, comme chez ceux ayant déjà reçu ce traitement et en situation d'échec. Cette étude ouvre donc la voie à l'utilisation de l'infliximab chez les patients corticodépendants, pour éviter une exposition prolongée aux corticoïdes, en attendant l'effet de l'azathioprine. Il faut noter que dans ce travail, même très à distance des injections d'infliximab, à un an de l'inclusion, le taux de patients en rémission sous corticoïdes restait

supérieur dans le groupe ayant reçu les deux traitements (40 vs 22%). Il n'y avait pas de différence concernant les effets secondaires.

Une augmentation du risque infectieux est théoriquement possible, mais non démontrée. Dans une étude récente provenant d'un registre ayant suivi d'une cohorte de patients traités ou non par infliximab, le principal facteur de risque pour la survenue d'une infection était l'existence d'un traitement par les corticoïdes; ni le traitement par infliximab, ni celui par l'azathioprine n'augmentait significativement le taux d'infection.

Inversement, l'association d'un immunosuppresseur chez des patients recevant l'infliximab semble diminuer l'apparition des anticorps anti-infliximab (ATI) Ceci semble bien réel lorsque le traitement par l'infliximab est épisodique, mais ne l'est pas lorsque que des injections régulières du produit sont réalisées.

L'intérêt d'associer systématiquement un immunosuppresseur lorsqu'un traitement régulier par l'infliximab est doit être entrepris n'est donc pas parfaitement établi. En revanche il paraît indispensable d'introduire ou de poursuivre un traitement immunosuppresseur lorsqu'un traitement épisodique est envisagé.

Références

Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 132-42.

Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996 ; 347 : 215-9.

Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, Foster PN, Axon ATR, Swarbrick ET et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992; 305: 20-2.

Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2001; 9:665-70.

Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet 1994; 343: 1249-52.

Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F and the 6MP Collaborative Group. 6-mercaptopurine + prednisone therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a prospective, multicenter, placebo-controlled clinical trial. Gastroenterology 1998; 114 : G4227.

Targan SR, Rutgeerts P, Hanauer SB, et al. A multicenter trial of anti-tumor necrosis factor antibody (cA2) for treatment of patients with active Crohn's disease. N Engl J Med 1997; 337: 1029-35.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340: 1398-405.

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1541-9.

Sands B, Van Deventer S, Bernstein C, et al. Long term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the Accent II trial through 54 weeks. Gastroenterology 2002; 202: A-81.

Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-104.

Lemann M, Colombel J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier J, et al Infiximab in steroid dependent crohn's disease patients treated with azathioprine or 6MP : a randomized double blind placebo colled trial. Gut 2003; 52 supplement VI : A44

Colombel JF, Loftus EV, Tremaine W, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease : the Mayo Clinic Experience in 500 patients. Gastroenterology 2004 ; 126 : 19-31.

Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2004; 126:1593-610.

Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. 2003 Feb 13;348:601-8.