
Quel(s) traitement(s) immunosuppresseur(s) pour la RCH ?

YORAM BOUHNİK
Hôpital Lariboisière - Paris

Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), les immunosuppresseurs s'adressent avant tout aux formes cortico-dépendantes ou cortico-résistantes de la maladie. Une étude en population portant sur 363 patients suivis de 1970 à 1993 a montré que 12 mois après l'instauration d'une corticothérapie au cours de la rectocolite hémorragique, 22% des patients étaient cortico-dépendants et 29% avaient nécessité un traitement chirurgical (Faubion 2001). Les immunosuppresseurs actuellement proposés dans le traitement de la rectocolite hémorragique sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

DCI Spécialité	Délai d'action	Modalités d'administration
Aza/6MP <i>Imurel</i> ® <i>Purinethol</i> ®	3 – 6 mois	orale 2-2.5 m/kg/j 1.5 m/kg/j
Méthotrexate <i>Methotrexate</i> ®	2 mois	IM ou SC 25 mg/semaine
Ciclosporine <i>Sandimmun</i> ® <i>Néoral</i> ®	< 8 j < 8 j	IV 2 mg/kg/j orale 4 mg/kg/j
<i>Infliximab</i> <i>Rémicade</i> ®	< 8 j	Perf IV 5 mg/kg

L'essai contrôlé le plus convainquant qui ait établi l'efficacité de l'azathioprine au cours de la rectocolite hémorragique consistait en une étude de retrait: chez des patients en rémission sous azathioprine, le taux de rechute à 12 mois était de 36% chez ceux maintenus sous traitement *versus* 59% chez ceux recevant le placebo (Hawthorne 1992). Plusieurs études non contrôlées ont montré en fait une efficacité des analogues des purines globalement similaire à celle observée au cours de la maladie de Crohn (Frazer 2002, Gornet 2000). Une étude rétrospective multicentrique française a montré que le pourcentage de patients mis en rémission sans corticoïdes sous azathioprine était de 65% à 1 an, mais que le taux de rechute sous traitement était de 60% à 3 ans, traduisant un probable échappement au traitement (Gornet 2000). Pour tenter d'optimiser le traitement par analogues des purines, on peut être amené, comme pour la maladie de Crohn, à augmenter la dose d'azathioprine, au mieux après contrôle des taux de 6-thioguanine nucléotides (6-TGN). Une autre possibilité récemment proposée consiste, chez des patients ayant des dérivés 6-méthyl-mercaptopurine inactifs (6-MMPR) supérieurs aux 6-TGN avec activité TPMT normale, à

réduire les doses de 25 à 50% et d'introduire l'allopurinol à la dose de 100 mg (Sparrow 2005).

Le deuxième immunosuppresseur utilisé au cours des MICI, le méthotrexate, n'a pas été correctement évalué dans la rectocolite hémorragique. Dans le seul essai contrôlé randomisé, le méthotrexate, administré par voie orale à la dose de 12.5 mg/semaine, n'était pas plus efficace que le placebo (Oren 1996). Une étude ouverte, portant sur 22 patients a montré un taux de rémission sous méthotrexate de 60% (Fraser 2002). Néanmoins il est classique de proposer ce traitement après résistance ou intolérance au traitement par analogue des purines, dans le but d'éviter une intervention chirurgicale.

La ciclosporine par voie IV a une efficacité démontrée dans les formes cortico-résistantes de rectocolite hémorragique avec, dans le premier essai contrôlé randomisé portant sur 20 malades, une réponse rapide dans 9/11 cas vs 0/9 avec le placebo (Lichtiger 1994). La ciclosporine par voie parentérale associée aux corticoïdes est efficace chez près de 40% des patients ayant une rectocolite hémorragique corticorésistante sévère (Carbonnel 1996). Un essai contrôlé randomisé a montré que la ciclosporine seule était aussi efficace que les corticoïdes, mais moins bien tolérée (D'Haens 2001). Lorsque les patients mis en rémission par ciclosporine reçoivent un traitement par azathioprine, le pronostic à 1 an est meilleur que chez ceux ne recevant pas de traitement d'entretien ou des dérivés salicylés (taux de rémission 78 *versus* 37%) (Cohen 1999). Un essai contrôlé randomisé a récemment montré qu'une dose de ciclosporine IV de 2 mg/kg/j était aussi efficace pour l'obtention des concentrations sériques souhaitées et probablement mieux tolérée que la dose classique de 4 mg/kg/j (Van Assche 2003). De plus, la ciclosporine peut être administrée par voie orale avec une bonne efficacité (Actis 1998). Dans une étude récente portant sur 16 patients, il a été montré que l'administration de ciclosporine orale entraînait une réponse clinique dans 88% des cas, ce qui suggère que la voie orale devrait remplacer la voie IV (De Saussure 2005). Des données plus récentes soulèvent cependant un doute sur l'intérêt réel à long terme de la ciclosporine dans le traitement des formes corticorésistantes de rectocolite hémorragique. Dans une méta-analyse de la Cochrane, il n'était pas retrouvé, à partir des 2 essais contrôlés principaux (D'Haens 2001, Lichtiger 1994), d'effet significatif de la ciclosporine pour l'induction d'une rémission ou pour éviter à terme la colectomie (Shibolet 2005). Dans 2 études rétrospectives Belge et Nord-Américaine portant respectivement sur 142 et 104 patients, il était montré que le pourcentage de malades non colectomisés à long terme était respectivement de 12% et de 62% (Moscovitz 2005, Shaye 2005).

Plusieurs essais ouverts avaient fait état d'une possible efficacité de l'infliximab dans les poussées de rectocolite hémorragique (Gornet 2003), mais le premier essai contrôlé randomisé n'a pas confirmé ceci (Probert 2002). Cependant, cette étude manquait de puissance et une erreur de type II ne pouvait être exclue. Deux essais contrôlés randomisés, ACT 1 et ACT 2, ont évalué l'efficacité de l'infliximab dans les formes actives de rectocolite hémorragique : ACT 1 concernait des formes avec résistance ou intolérance aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (Rutgeerts 2005); ACT 2 concernait des formes avec résistance ou intolérance aux dérivés salicylés, aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs (Sandborn 2005). Ces essais ont inclus chacun 364 malades atteints de rectocolite hémorragique en poussée, définis par un score Mayo compris entre 6 et 12 et un score endoscopique = 2. Ces malades ont été randomisés et ont reçu un traitement par infliximab à la dose de 5 ou 10 mg/kg ou un placebo aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à 54 semaines.

Les résultats de ces 2 études sont récapitulés dans le tableau ci-dessous :

	% Réponse clinique			% Rémission clinique			% Cicatrisation endoscopique*		
	Plac	IFX 5	IFX10	Plac	IFX 5	IFX10	Plac	IFX 5	IFX10
ACT 1 (n= 364)									
- Semaine 8	37	69	62	15	39	32	34	62	59
- Semaine 30	30	52	51	16	34	37	25	50	49
ACT 2 (n= 364)									
- Semaine 8	29	65	69	6	34	28	31	60	62
- Semaine 30	26	47	60	11	26	36	30	46	57

* score endoscopique = 1

Toutes les différences entre placebo et infliximab étaient statistiquement significatives

Par ailleurs, un essai contrôlé récent portant sur 45 malades atteints de rectocolite hémorragique cortico-résistante a évalué l'efficacité d'une perfusion unique d'infliximab dans un pays où l'usage de la ciclosporine n'est pas usuel. Le pourcentage de malades ayant évité la colectomie à 3 mois était respectivement de 71% et 33% dans les groupes infliximab et placebo (p= 0,0038) (Jarneröt 2005).

D'après l'ensemble de ces résultats et la pratique clinique, il paraît justifié, en cas de rectocolite hémorragique nécessitant un traitement par corticoïdes (et d'autant plus en cas

de cortico-dépendance), de proposer un traitement par immunosuppresseur, en première ligne par azathioprine ou 6-mercaptopurine. En cas d'inefficacité de ce traitement, jugée après 6 – 9 mois, il faut tenter de l'optimiser, au mieux selon le profil des métabolites (6-TGN et 6-MMPR), soit en augmentant les doses de 0.5 mg/Kg soit en les diminuant de 25-50% et en additionnant l'allopurinol (100 mg/j) avec une surveillance étroite de la numération formule sanguine. En cas de résistance aux corticoïdes, peut se discuter un traitement par ciclosporine par voie veineuse (ou mieux orale) ou un traitement par infliximab. Etant donné les mauvais résultats rapportés à long terme chez les malades traités par ciclosporine, l'utilisation première d'infliximab paraît justifiée, ce d'autant plus qu'il existe un antécédent d'échec ou d'intolérance aux analogues des purines, car l'infliximab peut être poursuivi en traitement d'entretien, ce qui n'est pas le cas pour la ciclosporine. A ces grandes lignes thérapeutiques peut s'ajouter le méthotrexate, seul ou en association à l'infliximab. Ainsi, la possibilité d'utilisation de l'infliximab marque une avancée majeure dans le traitement de la rectocolite hémorragique, aussi bien pour les formes actives résistantes aux traitements usuels que pour le traitement d'entretien. A n'en pas douter, ce traitement va conduire à une diminution sensible des indications chirurgicales, ce qui aura un avantage net en terme de confort digestif, mais en laissant le côlon en place, une attention majeure devra être portée pour la prévention et le dépistage de la dysplasie et du cancer au cours de cette affection pré-cancéreuse (D'Haens 2005).

Bibliographie

- Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, Rizzetto M. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Sep;15(9):1307-11.
- Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, Belaiche J, Colombel JF, Cosnes J, Gendre JP. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci.* 1996 Dec;41(12):2471-6.
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jun;94(6):1587-92.
- de Saussure P, Soravia C, Morel P, Hadengue A. Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug 1;22(3):203-8.
- D'Haens G. Infliximab for ulcerative colitis: finally some answers. *Gastroenterology.* 2005 Jun;128(7):2161-4.

- 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 Aug;121(2):255-60.
- Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16(4):693-7.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002 Apr;50(4):485-9.
- Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, Bouhnik Y, Dupas JL, Modigliani R, Taillard F, Lemann M. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul 15;18(2):175-81.
- Gornet JM, Lemann M, Cosnes J, Colombel JF, Bouhnik Y, Marteau P, Gendre JP, Cortot A, Rambaud JC, Modigliani R. L'Azathioprine dans la rectocolite hémorragique : Etude rétrospective multicentrique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2001 ; 25 : A114.
- Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992 Jul 4;305(6844):20-2.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805-11.
- Moskovitz DN et al. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl.2):A583.
- Shaye O et al. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl.2):A578.
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003 Jul;52(7):998-1002.
- Rutgeerts P, Feagan BF, Olson A, Johans J, Travers S, Present D, et al. A randomplacebo-controlled trial of infliximab for active ulcerative colitis (Act 1 trial). *Gastroenterology*. 2005;128:A-105(abstract).
- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004277.

- Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer S, Lichtenstein G, de Villiers W, Olson A, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (the Act 2 trial). *Gastroenterology*. 2005;128:A-104(abstract).
- Sparrow MP et al. *Alimentary Pharmacol Ther* 2005;22:441-6.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1025-31.