

AGELA 2015

Cas clinique

L Gamar

Cas clinique descriptif

- Patient, âgé de 25 ans, non fumeur,
- RCH pancolique diagnostiquée il y a 3 ans
- 5ASA oral + local= asymptomatique jusqu'en janvier 2013
- Janvier 2013 jusqu'à fev 2014:
- Poussée symptomatique ++ D G S,
- 3 cures de CTC en 13 mois ,reprise des symptômes des 25 mg avec tolérance médiocre; acné ++ , asthénie.
- Il consulte pour 2eme avis car il a une nette diminution de sa qualité de vie , il est en arrêt de travail depuis 6 mois

vous pensez a quoi ?

- Cortico résistance ?
- Cortico- dépendance ?
- surinfection ?
- Neoplasie ?

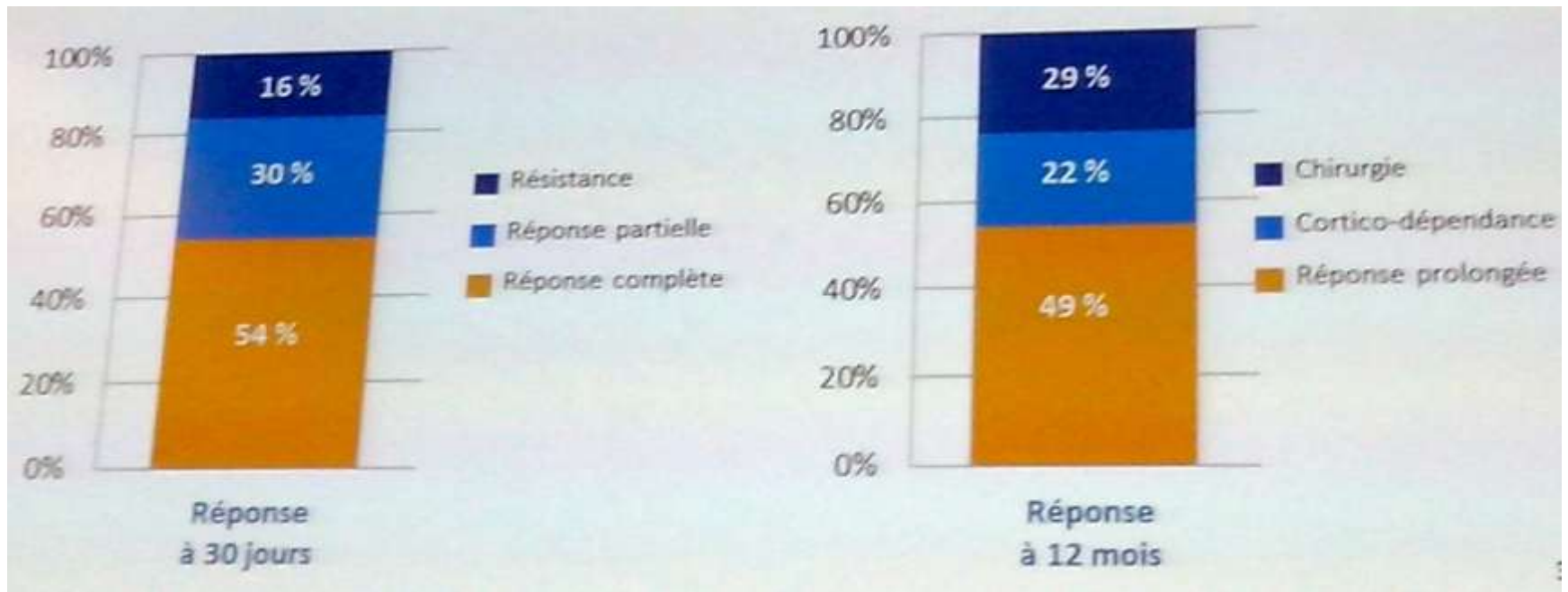
Cortico-dépendance : définition ecco

1.2.10. RCH cortico-dépendante

- i) Rechute survenue dans les 3 mois suivant l'arrêt des corticoïdes,
- ii) Ou impossibilité de diminuer la dose en deçà de 10 mg/j de prednisolone passé 3 mois de décroissance progressive.

Les corticoïdes dans la RCH

Suivi de cohorte, Comte d'Omsted, 1970-1993
n=63, RCH après corticothérapie générale



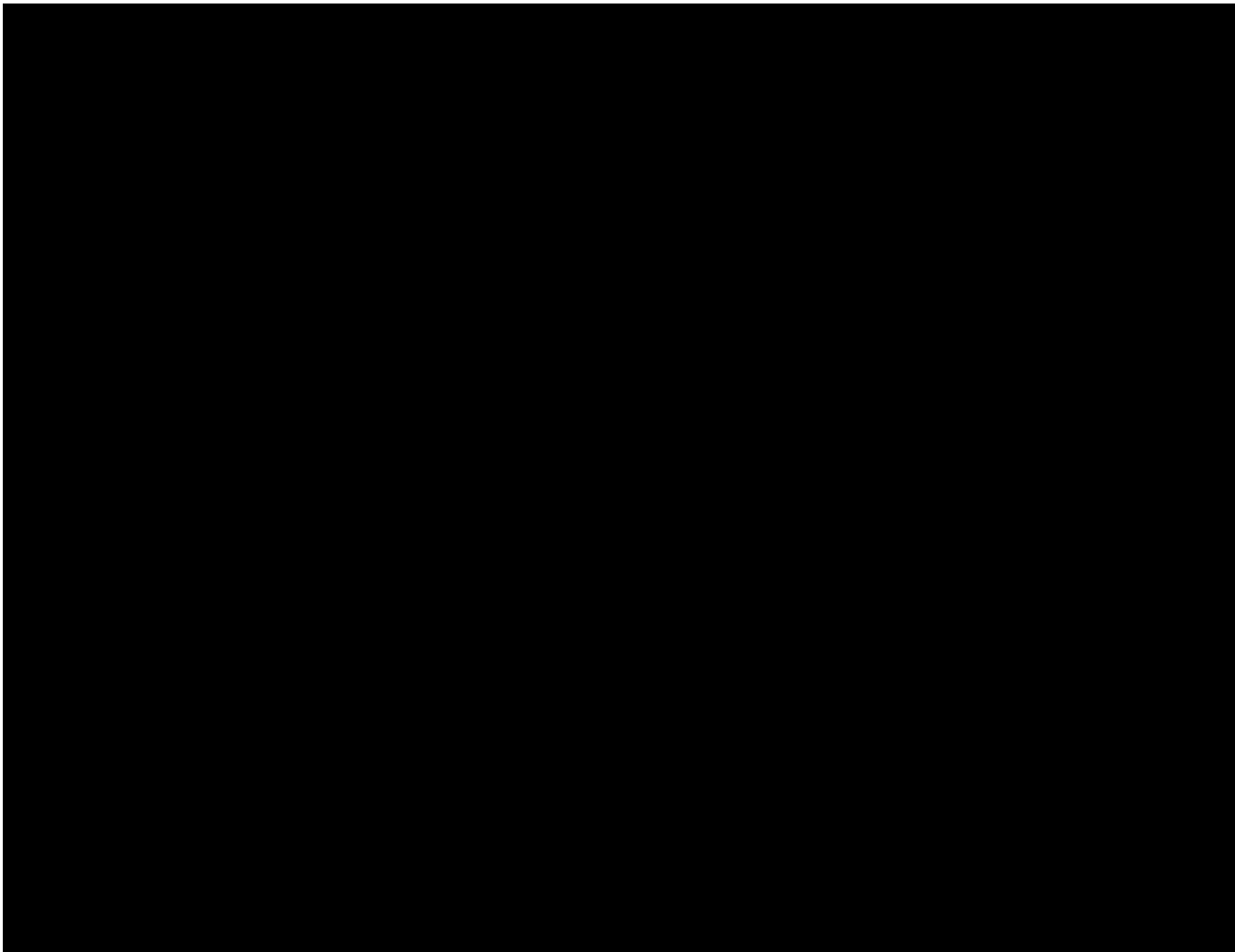
Cas clinique descriptif

- Consulte le 15/2/2014,
- 8 exonerations/j, pfs glairo-sanglantes, dont 3 nocturnes
- Apyrétique, poul= 85/mn
- Pas de perte de poids
- Pas AEG, mais très symptomatique,
- Biologie:
- CRP= 14mg/L, Hb= 11,6/dl, VGM =75 , plaq= 512000/mm³, GB= 13000, Alb=35g/l

C A T ?

Cas clinique descriptif

- Confirmer la poussée
- Éliminer une surinfection *Clostridium difficile*
- Coproculture et Recherche de toxine de *Clostridium difficile*
- Clinique contre car répond aux doses élevées de corticoïdes
- coloscopie



Quelle option pour lever la cortico-dépendance?

- Nutrition entérale/parentérale ?
- corticoïdes à 1,5 mg/kg
- Immunosuppresseurs (lequel) ?
- Anti-TNF α ?
- chirurgie ?

la cortico-dépendance et RCH

- Nutrition entérale/parentérale ?
- corticoïdes à 1,5 mg/kg non
- chirurgie ? non
- **Immunosuppresseurs (lequel) ? oui**
- **Anti-TNF α ? oui**

Cibler les patients avec les facteurs de mauvais pronostic

Table 2. Clinical risk factors for complicated IBD

CD	UC
Ileal disease Upper gastrointestinal extent Smoking Complicated behavior (stricturing or penetrating) Young age at diagnosis Perianal disease	Extensive colitis Young age at diagnosis

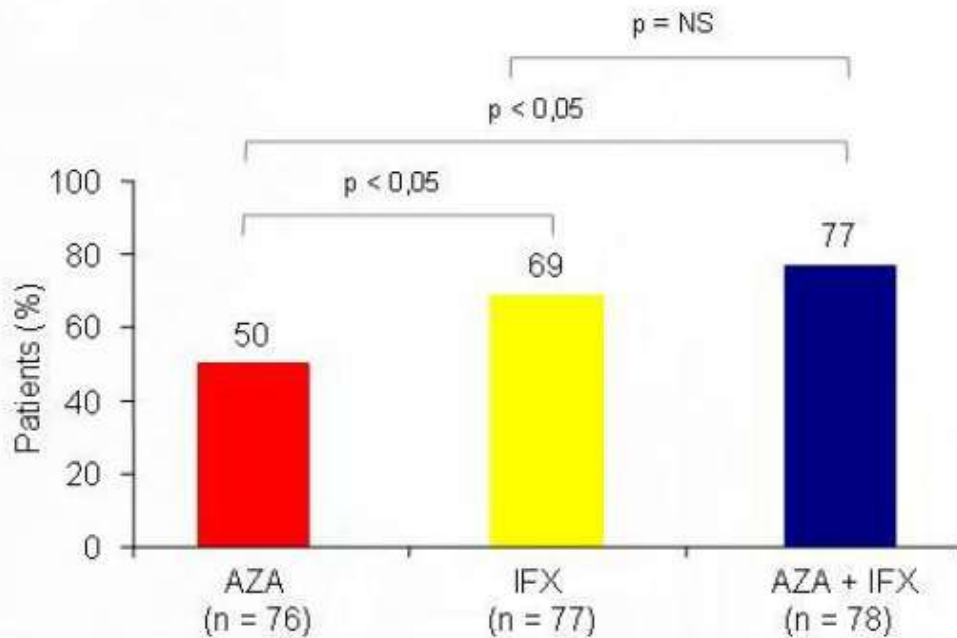
SUCCESS : Infliximab(IFX) , azathioprine (AZA) ou IFX +AZA dans la RCH modérée à sévère

▪ Objectifs secondaires

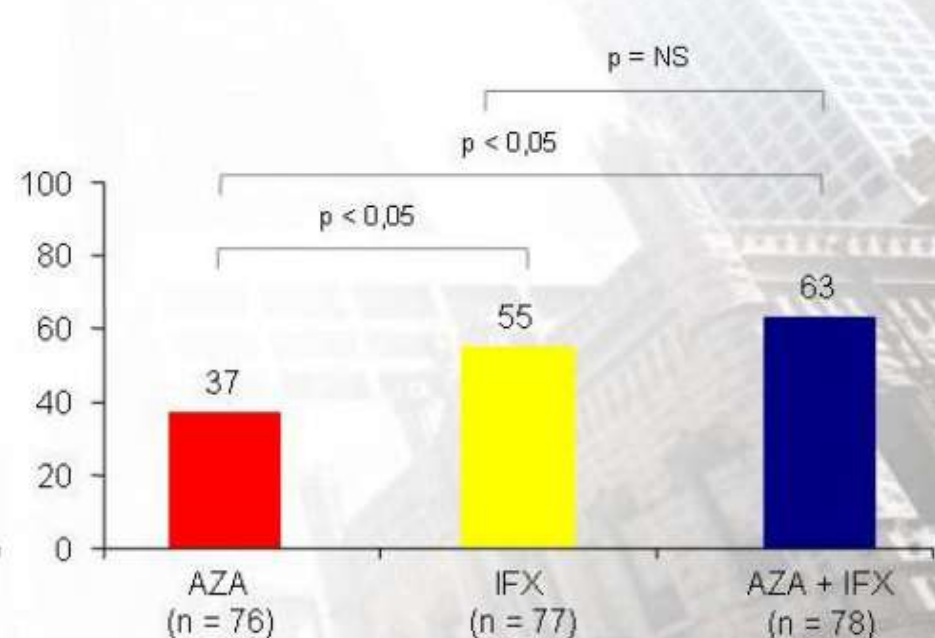
- taux de réponse à S16
- taux de cicatrisation endoscopique à S16

Patients naïfs d'IS et d'Anti TNF

Taux de réponse clinique à S16

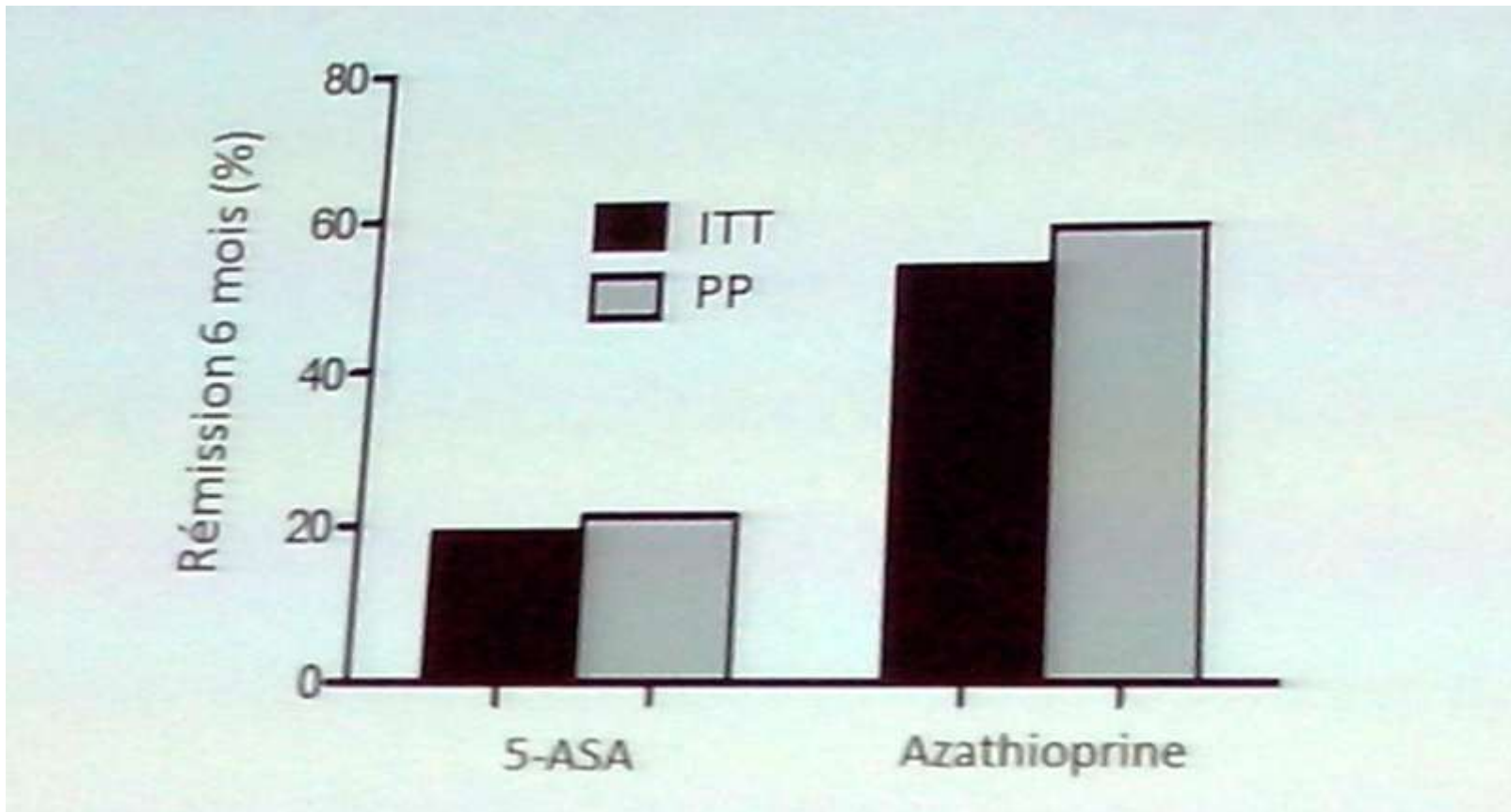


Taux de cicatrisation muqueuse à S16



Place des immunosuppresseurs dans les formes cortico-dépendantes

72 patients atteints de RCH cortico-dépendante active



Cas clinique: descriptif

Après discussion avec le patient ,on décide d'introduire
Azathioprine, selon les recommandations ECCO
augmentation transitoire des corticoïdes à visée symptomatique

5.3.4 RCH réfractaire à une corticothérapie per os

Les patients avec une maladie cortico-dépendante active doivent être traités par **azathioprine/mercaptopurine** [EL1b, RG B], bien que l'option chirurgicale doit être également discutée et considérée.

Bilan pré- thérapeutique ?

Bilan avant Immunosuppresseurs

- Interroger sur les ATCD
- Vérifier l'absence d'ATCD récent de néoplasie maligne (sauf cancer en rémission plus de 5ans+ avis oncologie)
- Avis dermato, dentiste.
- Sérologie B – C – HIV systématique
- Vaccination B est recommandée++ les vaccins vivants sont contre indiqués, tjr a distance de l'IS
- FCV, Mammographie ,PSA,
- Bilan hépatique complet, FNS
- **Expliquer au malade les effets secondaires+++ et l'intérêt de la surveillance+++**

EFFETS SECONDAIRES DES THIOPURINES

AZATHIOPURINE

Type of AE	Early AE first 6 months		Late AE over 6 months	No AE total
	Very early (0–4 weeks)	Intermediate (2–6 months)		
Total	55 (47.%)	26 (22.6%)	34 (29.6%)	115
Leucopenia	2 (3.6%)	1 (3.8%)	12 (35.3%)	15 (13.0%)
Pancreatitis	4 (7.7%)	–	1 (2.9%)	5 (4.35%)
Pancreatic hyperenzymemia	9 (16.4%)	4 (15.4%)	1 (2.9%)	14 (12.2%)
Liver toxicity	5 (9.1%)	12 (46.2%)	6 (17.6%)	23 (20.0%)
Infections	–	2 (7.7%)	8 (23.5%)	10 (8.7%)
Flu-like syndrome	21 (38.2%)	2 (7.7%)	1 (2.9%)	24 (20.9%)
GI symptoms	10 (18.2%)	3 (11.5%)	1 (2.9%)	14 (12.2%)
Skin disorders	2 (3.6%)	1 (3.8%)	–	3 (2.6%)
Anemia	2 (3.6%)	1 (3.8%)	3 (8.8%)	6 (5.2%)
Death	–	–	1 (2.9%)	1 (0.9%)

AZATHIOPURINE

MICI, lymphomes et thiopurines Cohorte CESAME

Thiopurines therapy

- Continuing
- Discontinue
- Never received

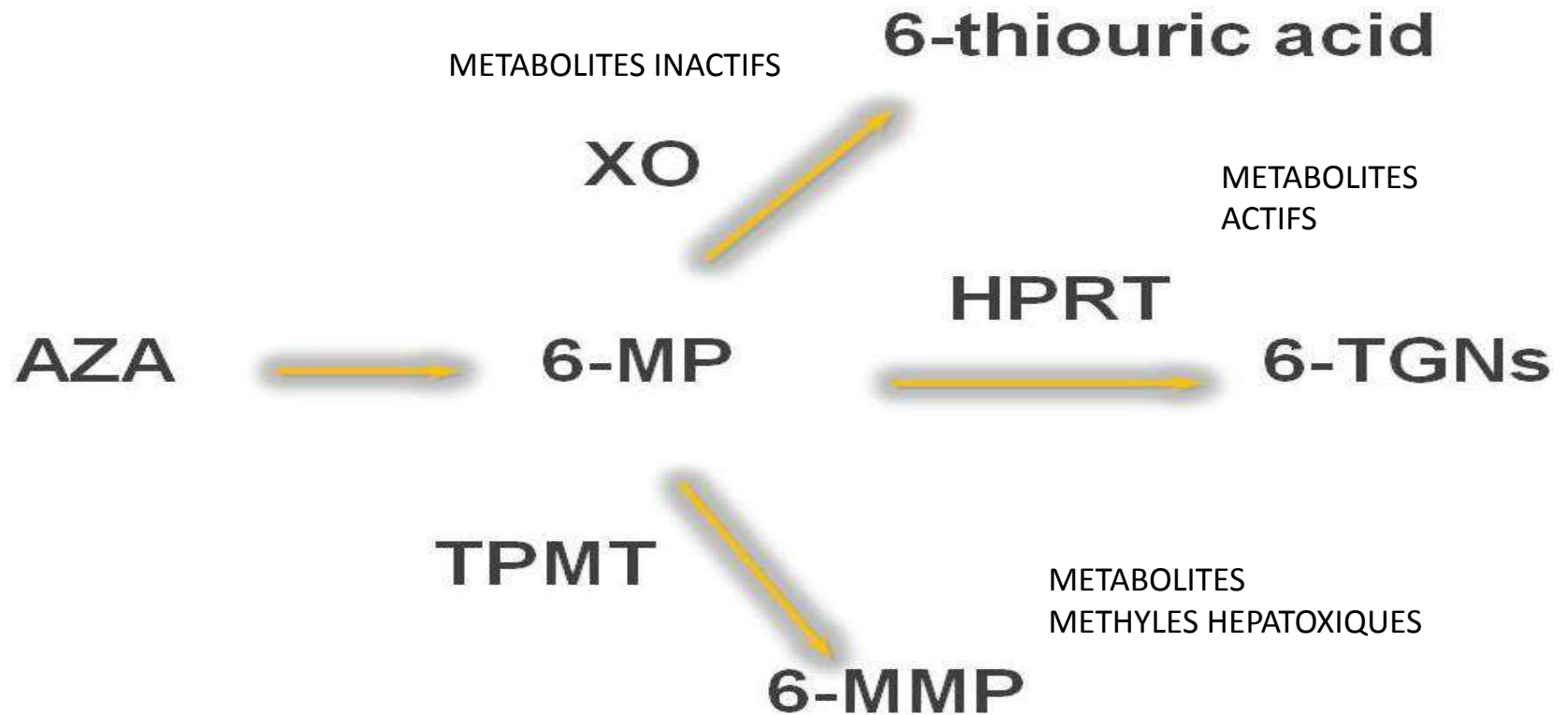


Comment surveiller?

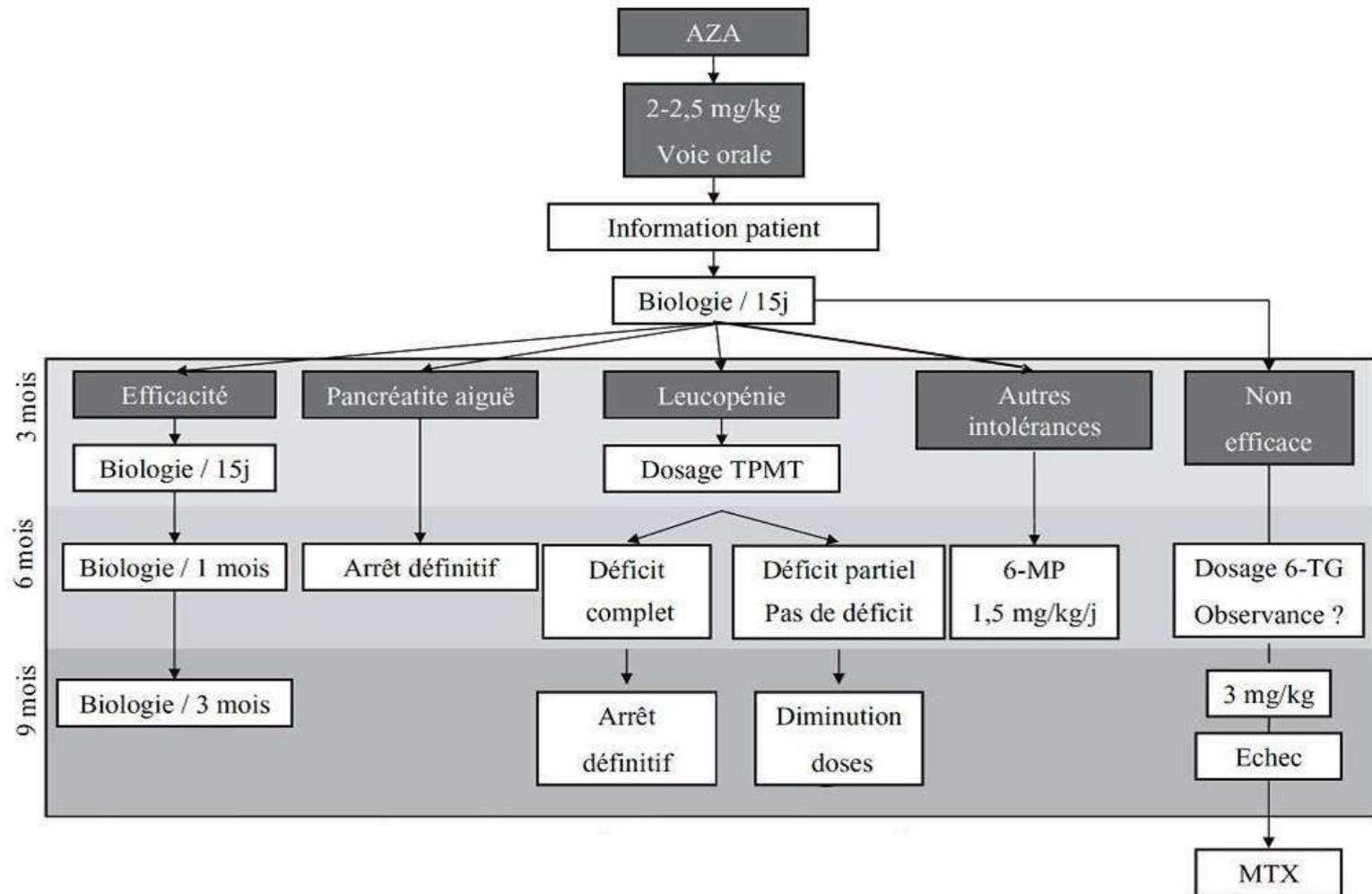
- 6 TGN ?
- Dosage de la TPMT ?
- Clinique
- Biologie

AZATHIOPURINE

Metabolism of AZA/6-MP



surveillance sous thiopurine



Surveillance Hématologique

- En cas de diminution rapide des leucocytes ou des plaquettes:
- -polynucléaires neutrophiles (PN) $< 1\ 000/\text{mm}^3$ et/ou plaquettes $< 100\ 000\ \text{mm}^3$: **arrêt du traitement**
- - $1\ 000 < \text{PN} < 1\ 500/\text{mm}^3$ et/ou $100\ 000 < \text{plaquettes} < 150\ 000/\text{mm}^3$: **réduction de 50 % de la posologie** ;
- -lymphopénie $< 500/\text{mm}^3$: prévention des infections opportunistes

Cas clinique: descriptif

- Consultation a 1 mois:
- Le patient a arrêté son traitement par Azathioprine de lui-même pour intolérance après 3 sem de prise : douleurs abdominales inconfort++, nausées, vomissements ++ et asthénie sans fièvre
- Le patient va mieux car il a été protégé par l'augmentation des corticoïdes, mais il n'a pas pu reprendre son travail du fait des effets indésirables des corticoïdes

Cortico-dépendance +intolérance a l'azathioprine

- Quelle est votre attitude thérapeutique?
- Echo abdominale?
- Lipasemie systématique?
- Trt symptomatique des troubles digestifs
- Vous changez pour un autre IS: purinethol
- Vous changez pour un autre IS:methotrexate
- Vous introduisez un anti-TNF

- Echo Nle , FNS nle, mais lipasemie 2,7 NLE

Intolérance a l'imurel

- Troubles digestifs
- Pas de pancréatite aigue

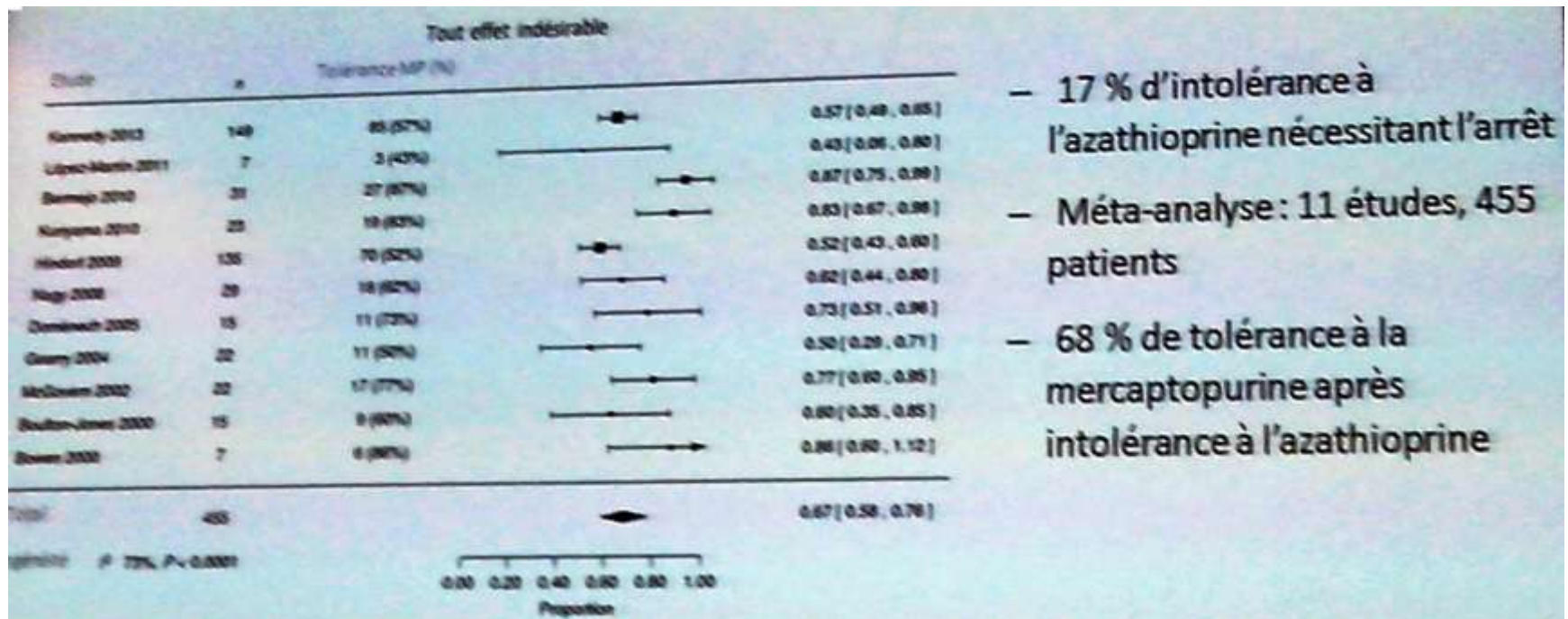
Corticodépendance +intolérance a l'azathioprine

Quelle est votre attitude thérapeutique?

- Vous changez pour un autre IS: purinethol
- Vous changez pour un autre IS: methotrexate
- Vous introduisez un anti-TNF

Mercaptopurine

A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine : an observational study, system review and metaanalysis



Kennedy et Al APT 2013 nov 38,10

Methotrexate

- Consensus ecco
- Les données apportant la preuve de l'efficacité du Methotrexate dans la RCH sont insuffisante
- Pas d'AMM
- Etude METEOR (Getaid) ??
semble donner de bons résultats ,pourrait être une alternative aux thiopurines ds RCH

Recommandations ecco2012

- Les anti-TNF alpha sont indiqués au cours de la RCH modérée à sévère :
 - en échec des salicylés
 - réfractaire aux corticostéroïdes (cortico-dépendance, échec ou intolérance)
 - en cas d'échec ou d'intolérance aux thiopurines

Cas clinique

- Vous décidez d'un trt par adalimumab, l'associez- vous a un immunosupresseur?
- Indication aux anti TNF
- Quel bilan pré thérapeutique?

Bilan avant antiTNF

- Recherche d'une tuberculose active ou latente+++
- Anticorps anti nucléaires
- Elimination d'une contre-indication : infection évolutive, insuffisance cardiaque décompensée, antécédent récent (< 5 ans) de cancer à l'exception des carcinomes basocellulaires et de la dysplasie du col accessible à une surveillance, pathologie démyélinisant

Bilan de la tuberculose

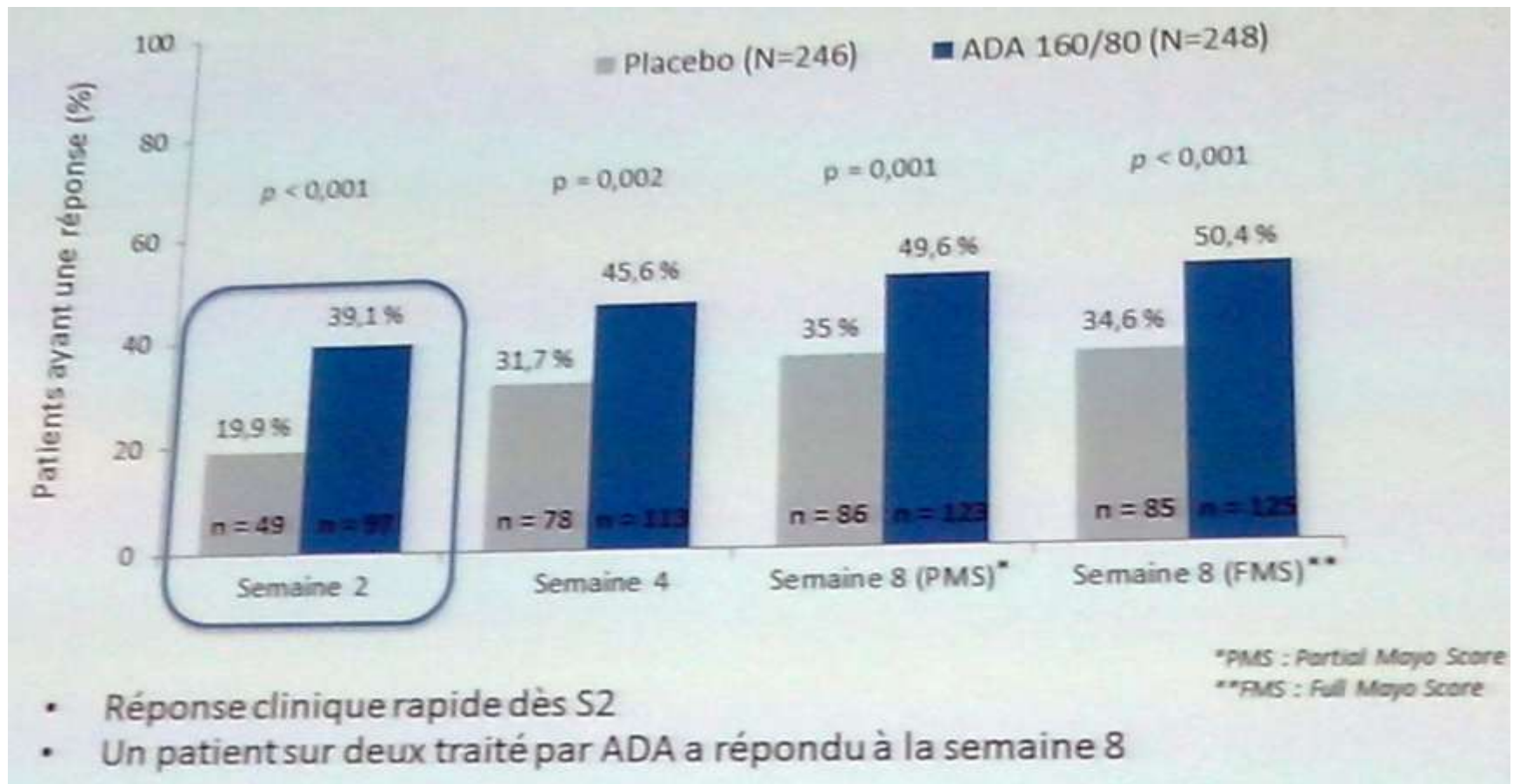
- Collaboration avec un pneumologue
- Interrogatoire + examen clinique
- TLT +/- scanner thoracique
- IDR et Quantiferon
- En fonction des résultats un trt prophylactique ou curatif ou abstention est indiqué
- Surveillance et suivi pendant le trt obligatoire

+ + +

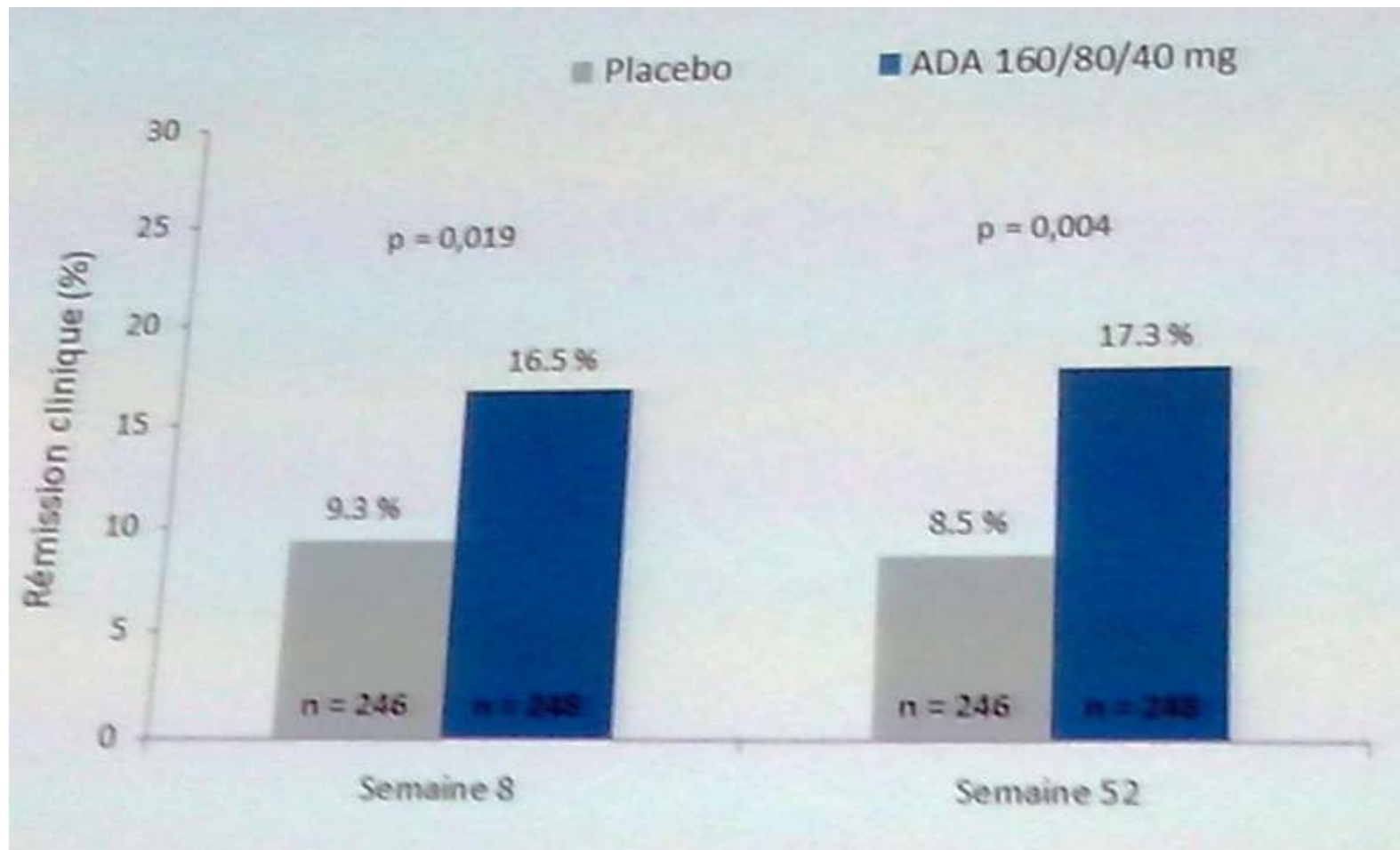
Cas clinique,

- Après discussion avec votre patient, vous prescrivez un trt par adalimumab, en injection SC, selon le schéma:
- S0 160mg
- S2 80mg
- Pui 40mg ,tous les 15 jours en entretien

Réponse clinique a la semaine 8: ULTRA 2



ULTRA 2: rémission clinique aux semaines 8 et 52

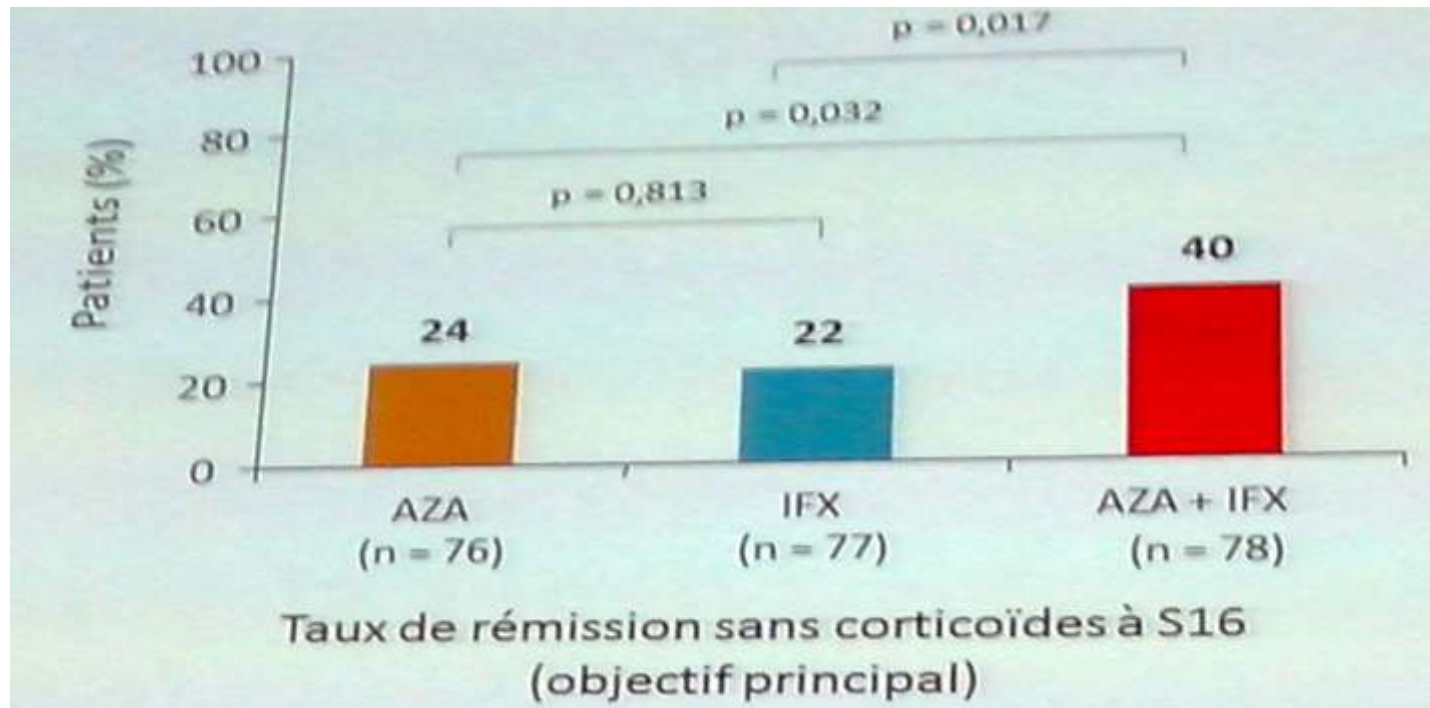


Mono ou combotherapie?

- Vous décidez d'un trt par adalimumab, l'associez-vous a un immunosuppresseur?
- Oui
- non

SUCCESS: IFX vs, AZA vs, IFX+AZA dans la RCH modérée a sévère

Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle
231 RCH modérées a sévères corticoresistantes



Cas clinique

- Vous avez choisi de débiter l'adalimumab en association avec un traitement par Purinethol
- Vous revoyez votre patient en consultation a 6 sem; bonne réponse
- -disparition des exonérations glairosanglantes
- -disparition des selles nocturnes
- -sevrage en corticoïdes depuis 2 semaines
- Vous poursuivez donc le traitement par adalimumab en entretien a la dose de 40 mg en SC toutes les 2sem en combothérapie

Quelle surveillance sous bithérapie ?

- Tolérance du traitement?
- Réponse Clinique?
- Biologique; marqueur de l'inflammation?
- Cicatrisation muqueuse?

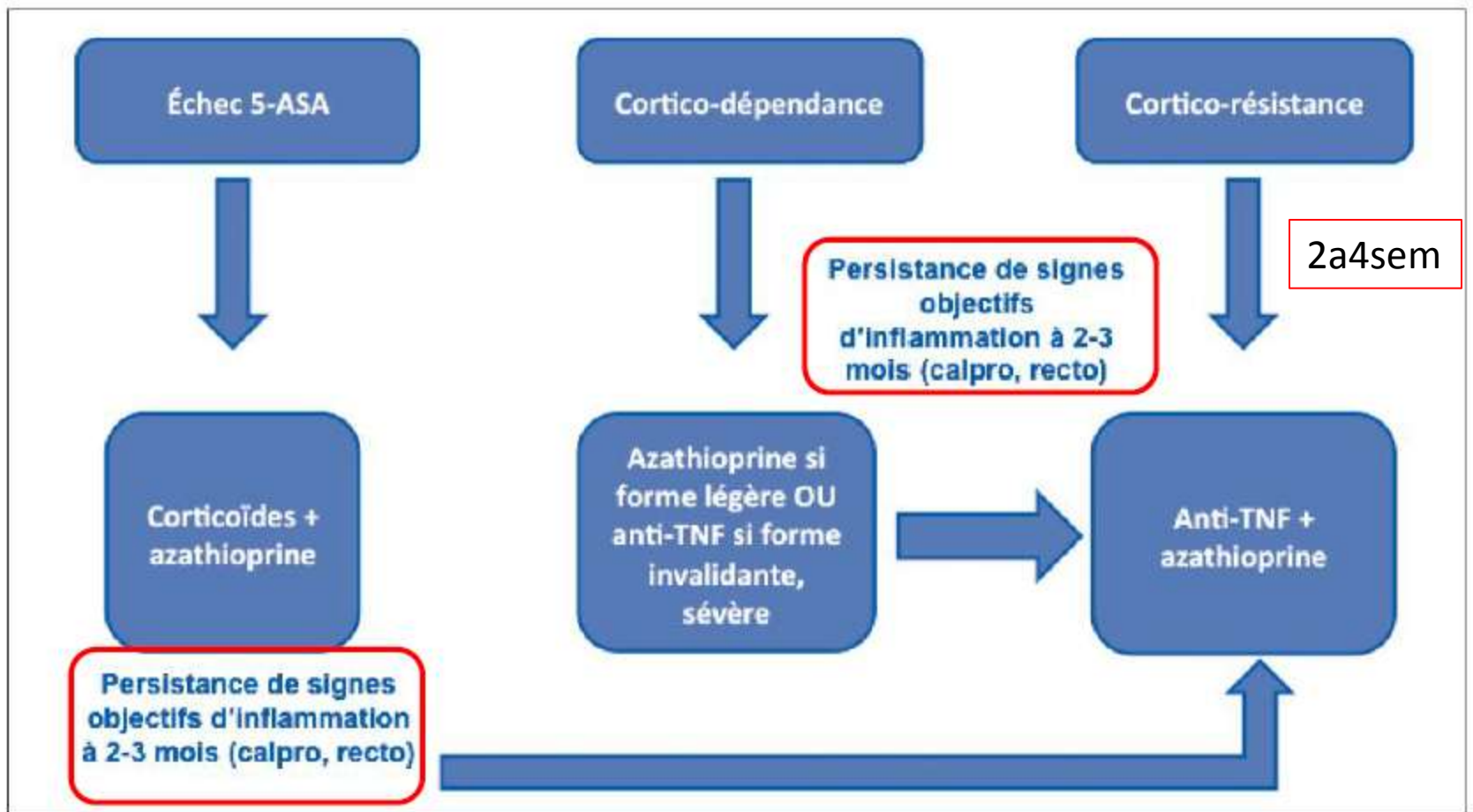


Figure 2. Proposition d'un algorithme de traitement de la RCH (d'après Danese *et al.* [6]).

Cas clinique: descriptif

- Rémission clinique complète, absence de syndrome inflammatoire biologique
- Sevrage en corticoïdes
- Endoscopie courte de contrôle à 8 mois : cicatrisation muqueuse ss score mayo =1
- Votre patient dit avoir une qualité de vie parfaitement normale ,et a repris son travail

MERCI