

Séminaire AGELA - 6^{ème} Edition
27-28 Novembre 2015

***Peut - on arrêter l'Imurel
au cours des MICI ?***

Pr Linda KECILI
Service de Gastroentérologie
CHU Mustapha

Objectifs pédagogiques

- Rappeler les données générales (prescription,,,,,)
- Principales causes d'arrêt du traitement
- Évolution de la MICI après arrêt de Azathioprine
- Facteurs prédictifs de rechute
- Résultats du retraitement

Bénéfice des Thiopurines

- Maintien de rémission (MC, RCH)

S. Candy, *Gut*, vol. 37, no. 5, pp. 674–678, 1995.

D. C. Pearson, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article ID CD000067, 2000.

J. P. Gisbert, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 30, no. 2, pp. 126–137, 2009.

A. Timmer, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, Article ID CD000478, 2012.

- A long terme: Oxford, plus de 30 ans

Taux de rémission : 45% (MC) et 58% (RCH)

Maintien de rémission 12, 24, 36, 48, et 60 mois: 0.95, 0.90, 0.69, 0.63 et 0.62

Taux de rechutes: MC = RCH

The effect does not “wear off” for up to 5 years.

A. G. Fraser, *Gut*, vol. 50, no. 4, pp. 485–489, 2002.

En pratique

Azathioprine et la 6-mercaptopurine Bilan minimal, 2,5 mg/kg, prise unique

➔ À l'interrogatoire, rechercher :

- Antécédents d'infections :

- bactériennes (spécialement urinaires)
- fongiques
- virales : VHB, VHC, varicelle-zona, herpes simplex

- Un risque de tuberculose latente ou active (surtout avec les anti-TNF) :

- date de la dernière vaccination
- contact avec des patients tuberculeux
- pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
- antécédents de traitement de tuberculose latente ou active

- Séjour ou voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques

- Antécédent de lupus

- Grossesse évolutive

- Néoplasie récente < 5 ans

- Pathologie démyélinisante comme la SEP (CI : anti-TNF)

- Insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA (CI : anti-TNF)

➔ À l'examen physique :

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés :

- signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo, ...)
- foyers infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL

➔ Quel bilan biologique prescrire ?

Idéalement, réaliser ce bilan dès le diagnostic de maladie inflammatoire pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur :

De façon systématique :

- NFS avec numération des neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles
- CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques
- créatinine et ionogramme sanguin
- sérologies EBV, CMV et VZV si absence de varicelle documentée
- sérologies VHB (Ag HBs, Ac HBs et HBc, ADN viral si Ag-HBs+), VHC et HIV
- bêta-HCG, si femme



Cas particuliers :

- AC Anti nucléaires et anti-DNA natifs (risque de maladie auto-immune, lupus surtout avec les anti-TNF)
- coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire (voyage)
- sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique
- ECBU si ATCD d'infection urinaire à répétition
- cholestérolémie et magnésémie pour l'utilisation de la ciclosporine

➔ Comment rechercher une tuberculose ? (Obligatoire avec les anti-TNF)

La recherche de tuberculose est obligatoire pour les anti-TNF, et doit être considérée avant l'utilisation d'immunosuppresseur. Une recherche, avant mise en route d'un traitement immunosuppresseur, simplifie souvent l'interprétation des résultats ultérieurs :

- Interrogatoire : cf. supra
- radio thorax de face
- IDR SUI (tubertest) : positif si diamètre de l'induration supérieure à 5 mm ou virage tuberculinique en cas d'antécédents de vaccination par le BCG
- ou test interféron-gamma (QuantiFERON-TB® (test ELISA) ou le T-SPOT.TB® (test ELISPOT)) selon recommandation AFSSAPS

➔ Organiser :

- Consultation gynécologique : frottis cervical (éliminer HPV et dysplasie)
- Bilan dermatologique (rechercher mélanome ou autre, si doute à l'examen clinique initial, ...)

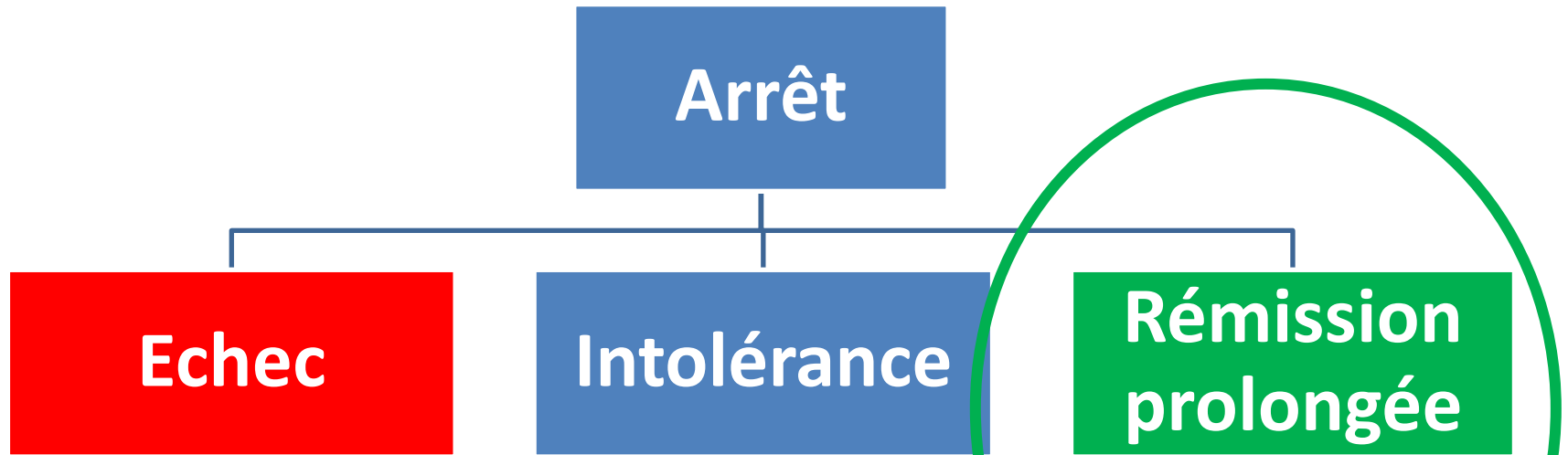
➔ Contrôler et mettre à jour les vaccinations +++ (cf. fiche vaccination) :

- DT polio

Vaccins recommandés :

- vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle
- vaccin HPV (Human Papilloma Virus) si jeune fille adolescente
- vaccin influenzae (vaccin trivalent inactif) tous les ans
- vaccin pneumococcique tous les 3 à 5 ans
- vaccin hépatite B si non-lait et sérologie négative
- vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans

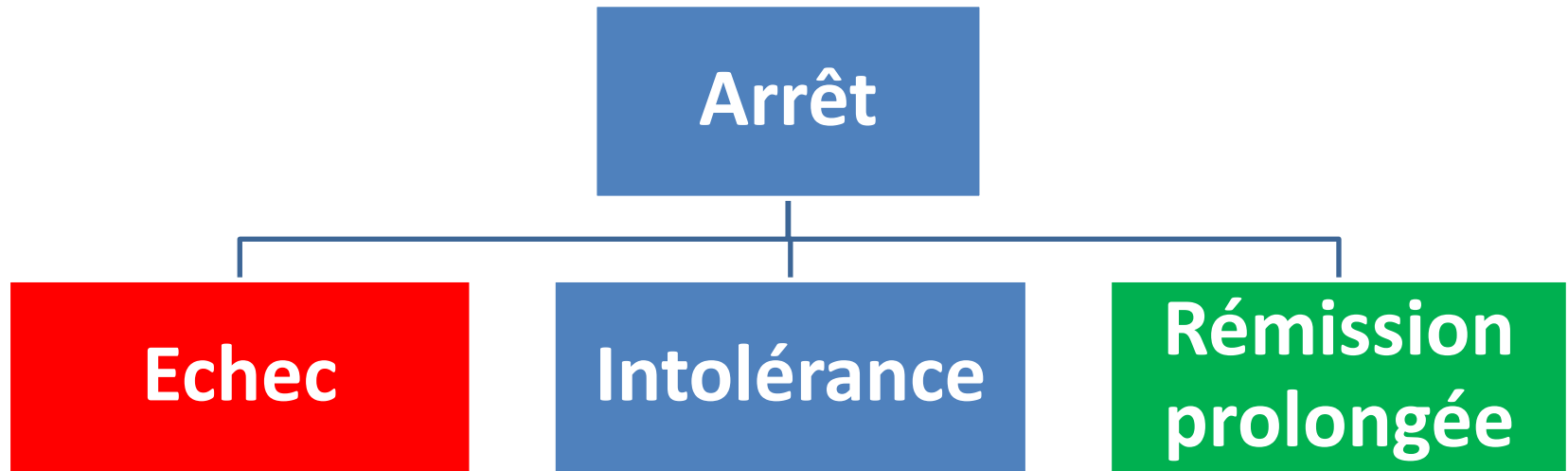
Quand arrêter AZT ?



Observance
(interrogatoire, GB, VGM, 6 TGN)
3-6 mois

Autre alternative
Anti TNF

Quand arrêter AZT ?



Pancréatite
Hématologiques, Hépatiques
Allergie, Fièvre, Eruption

Arrêt définitif
Réintroduction progressive

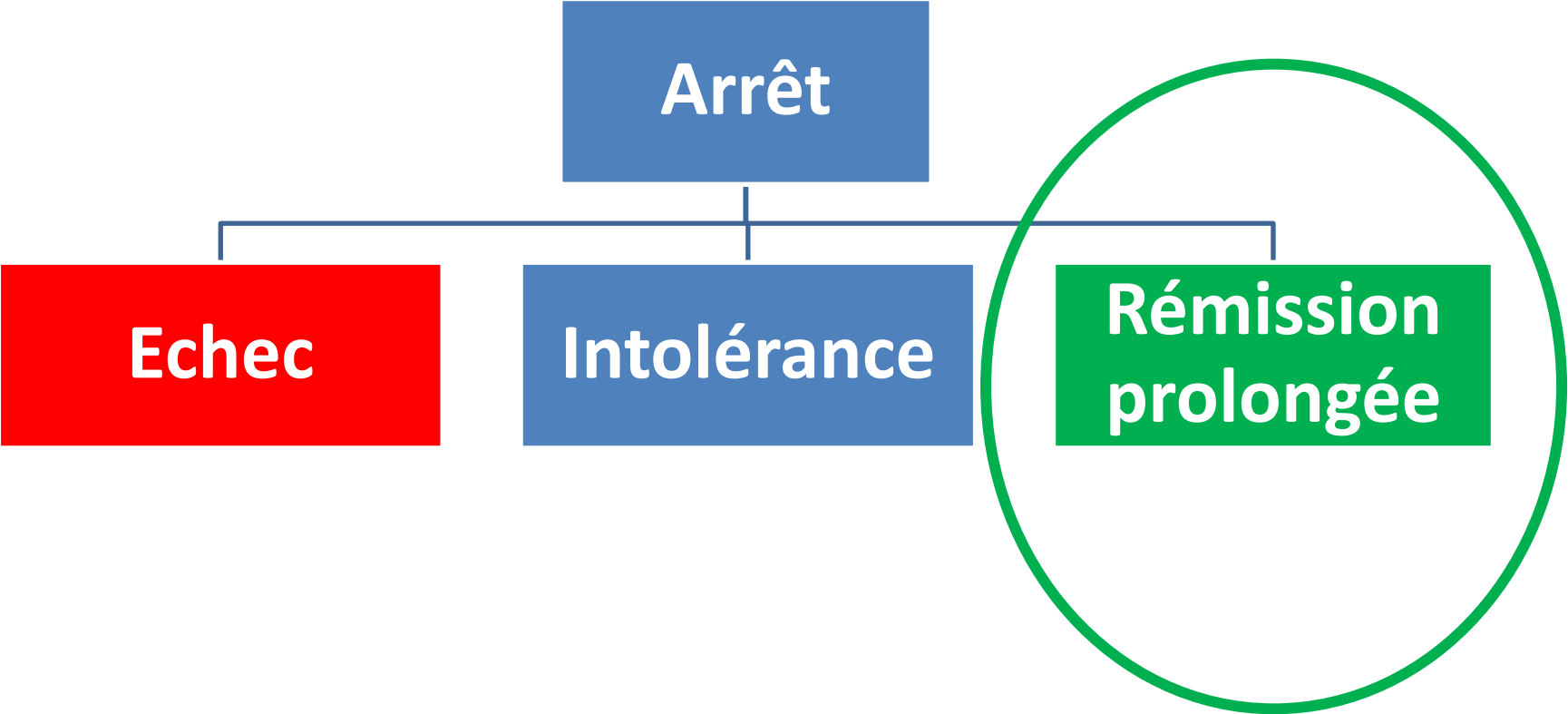
Arrêt Ilaire intolérance au cours des Thiopurines 39%

Souvent 3 premiers mois

50% des intolérances à AZT répondent 6 MP

Hématologiques	2-5%
(1 ^{ère} année)	25%
Hépatiques (cytolyse, HNR, péliose)	2,6%-7,1%
Nausées, malaise, VMS	15%
Céphalées, alopecie, asthénie, myalgies, arthralgies	10%
Pancréatite	4%

Quand arrêter AZT ?



Données générales

Anciennes peut être ?!

- A l'arrêt, taux de récurrences élevé
Réintroduction AZT efficace dans 75 % des cas
 - **Mais!** Études hétérogènes
Durée du trt, définition de rémission*, Co TRT
Données du retraitement (peu d'études)
- *(CDAI, HBI, Physician Global Assessment (PGA))*

French H, Dig Dis Sci 2011;56:1929–1936.

Lémann M, Gastroenterology 2005; 128:1812–1818

Bouhnik Y, Lancet 1996;347:215–219

Treton X, Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:80–85.

Oui pour un arrêt après 4 ans

M. Vilien, *APT*, vol. 19, 1147–1152, 2004

Y. Bouhnik, *The Lancet*, vol. 347, 1996

Oui pour poursuivre après 4 ans

M. Lemann, *Gastroenterology*, vol. 128, 1812–1818, 2005

M. H. Holtmann, *Digestive Diseases and Sciences*, 2006.

MC ≠ RCH

- CRP > 20 mg/L
- Neutrophiles > $4.0 \times 10^9/L$
- Hémoglobine < 12 g/dL
- Sexe masculin
- Age ≤ 31
- Rémission < 4 ans

Long-term Outcome of Patients With Crohn's Disease Who Respond to Azathioprine

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013

MARINE CAMUS, PHILIPPE SEKSIK, ANNE BOURRIER, ISABELLE NION-LARMURIER, HARRY SOKOL, PHILIPPE BAUMER, LAURENT BEAUGERIE, and JACQUES COSNES

Cohorte MICISTA : N = 220; age moyen = 32 y; median follow-up = 12.6 y

Controles: 440 AZT –

RESULTATS:

Taux de maintien de rémission à 10 ans: 38%.

Taux de rechutes, complications: 17.6%.

Réduction du R de resection intestinale et chirurgie péri anale

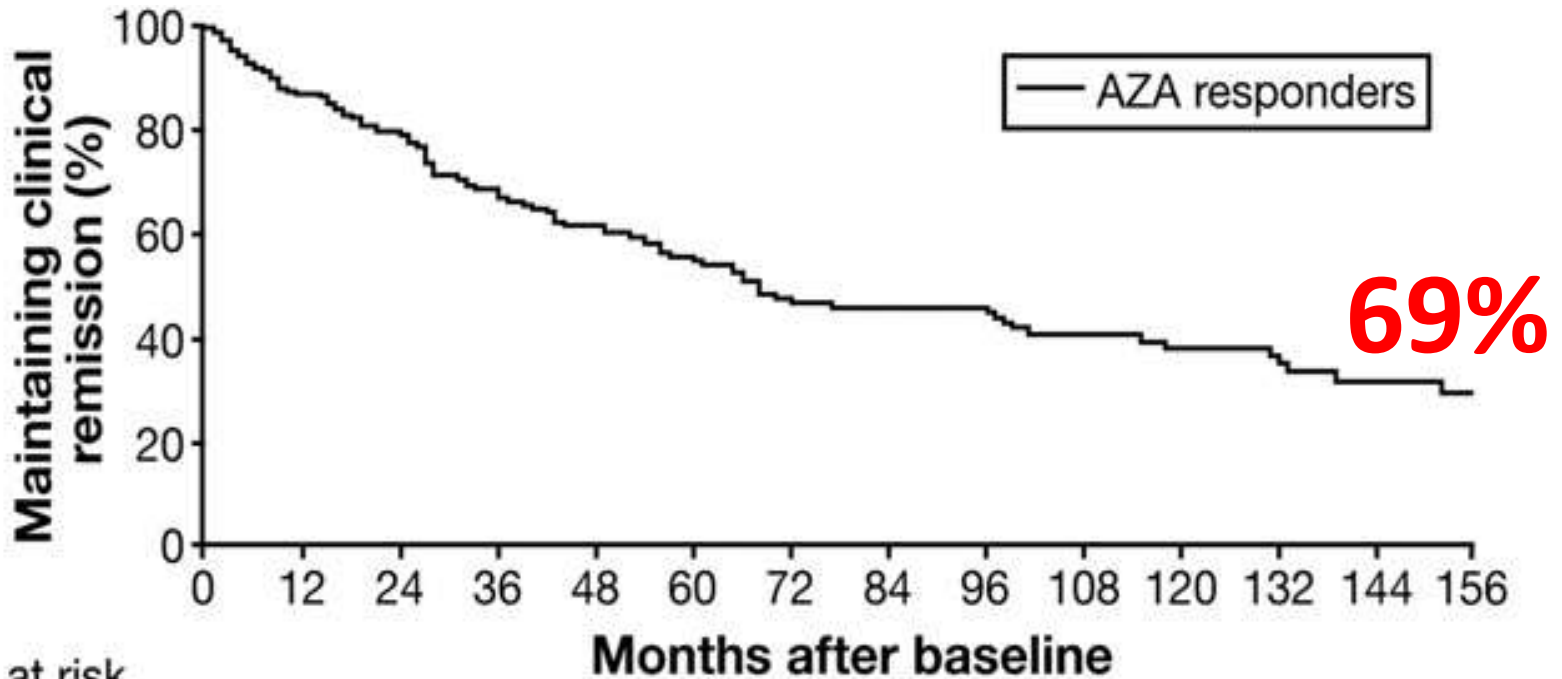
Taux de Kc non mélanique plus élevé (9.5% vs 4.1%; $P < .01$)

Taux de Survie à 20 ans: 92.8% ± 2.3% (AZT) Vs 97.9% ± 0.8% (contrôles) (P=0.01).

CONCLUSIONS: Based on a study at a single center, patients with CD who responded to azathioprine had a smaller proportion of patient-years with active disease, and were **less likely to be hospitalized** or undergo **intestinal surgery**, than patients with CD who did not receive immunosuppressants.

These benefits, however, could be offset by an **increased risk of malignancies.**

Taux cumulé de rechutes: 45%-62% (5 et 10 ans)



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
AZA responders	220	175	141	112	85	71	55	49	46	33	30	25	17	12

Facteurs prédictifs

Age jeune
Atteinte perforante

4.9 ans

14 ans

52%

48%

■ AZT continue
■ AZT interrompu

Perte de réponse 23.7%

Effets Ilaires 15.8% (FNS, Foie, Kc, Infections)

Décision médecin, patient 44.7%

Grossesse 4.4%

Cause inconnue 11,4%.

114 patients AZA (-)

41/114: Rechute (36%)

Durée moyenne d'arrêt: 3.4 ans

Réponse au retraitement AZT: 78%

Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients

N. A. Kennedy*, R. Kalla*, B. Warner†, C. J. Gambles*, R. Musy*, S. Reynolds‡, R. Dattani§, H. Nayee§, R. Felwick¶, R. Harris¶, S. Marriott**, S. M. Senanayake††, C. A. Lamb‡‡, H. Al-Hilou§§, D. R. Gaya¶¶, P. M. Irving§§, J. Mansfield***, M. Parkes††, T. Ahmad**, J. R. F. Cummings§, I. D. Amott*, J. Satsangi*, A. J. Lobo‡, M. Smith†, J. O. Lindsay§ & C. W. Lees*

Aliment Pharmacol Ther 2014

Aim

To investigate the success of planned thiopurine withdrawal in patients in sustained clinical remission to identify rates and predictors of relapse.

Methods

This was a multicentre retrospective cohort study from 11 centres across the UK. Patients included had a definitive diagnosis of IBD, continuous thiopurine use ≥ 3 years and withdrawal when in sustained clinical remission. All patients had a minimum of 12 months follow-up post drug withdrawal. Primary and secondary end points were relapse at 12 and 24 months respectively.

Results

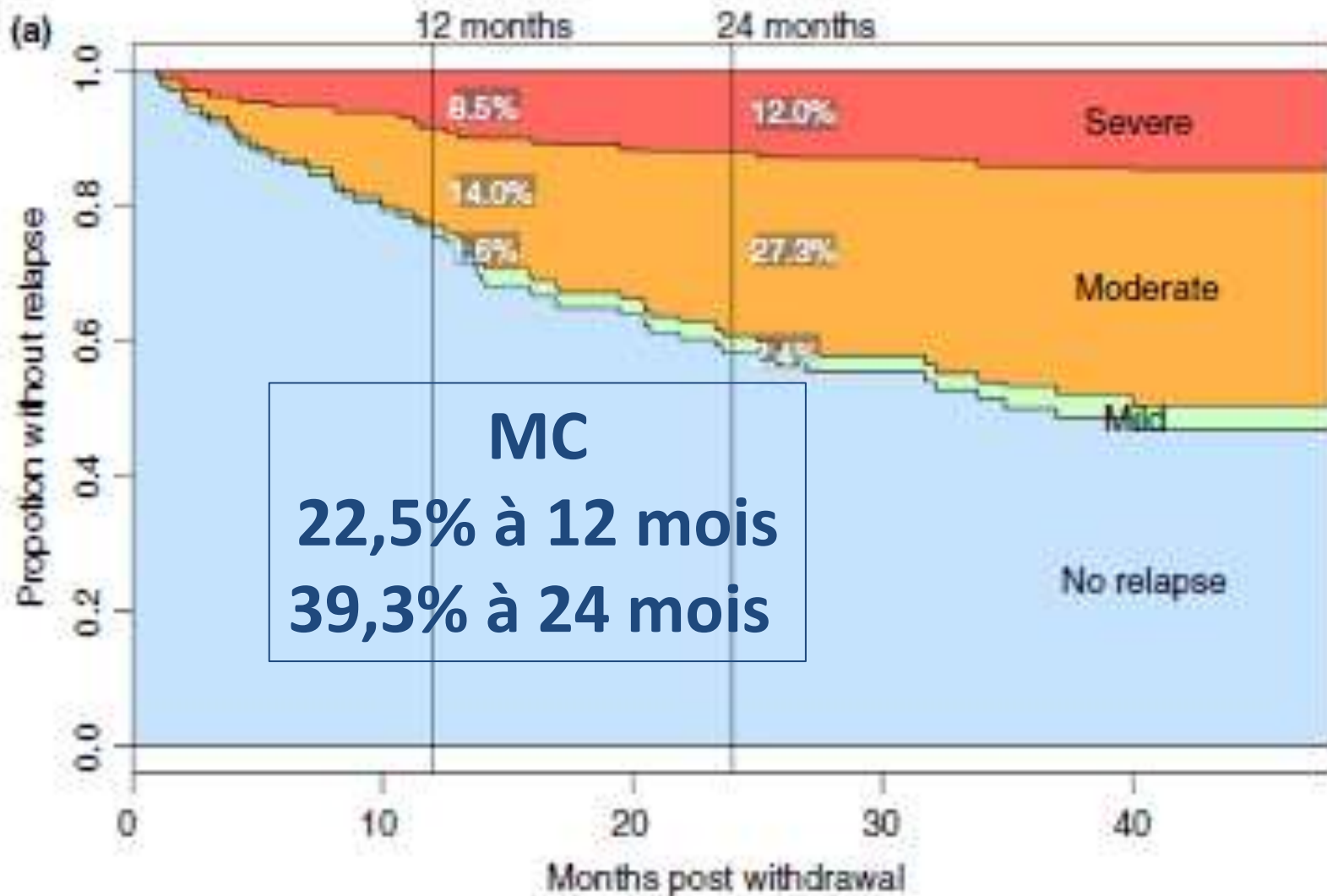
237 patients were included in the study (129 CD; 108 UC). Median duration of thiopurine use prior to withdrawal was 6.0 years (interquartile range 4.4–8.4). At follow-up, moderate/severe relapse was observed in 23% CD and 12% UC patients at 12 months, 39% CD and 26% UC at 24 months. Relapse rate at 12 months was significantly higher in CD than UC ($P = 0.035$).

Elevated CRP at withdrawal was associated with higher relapse rates at 12 months for CD ($P = 0.005$), while an elevated white cell count was predictive at 12 months for UC ($P = 0.007$).

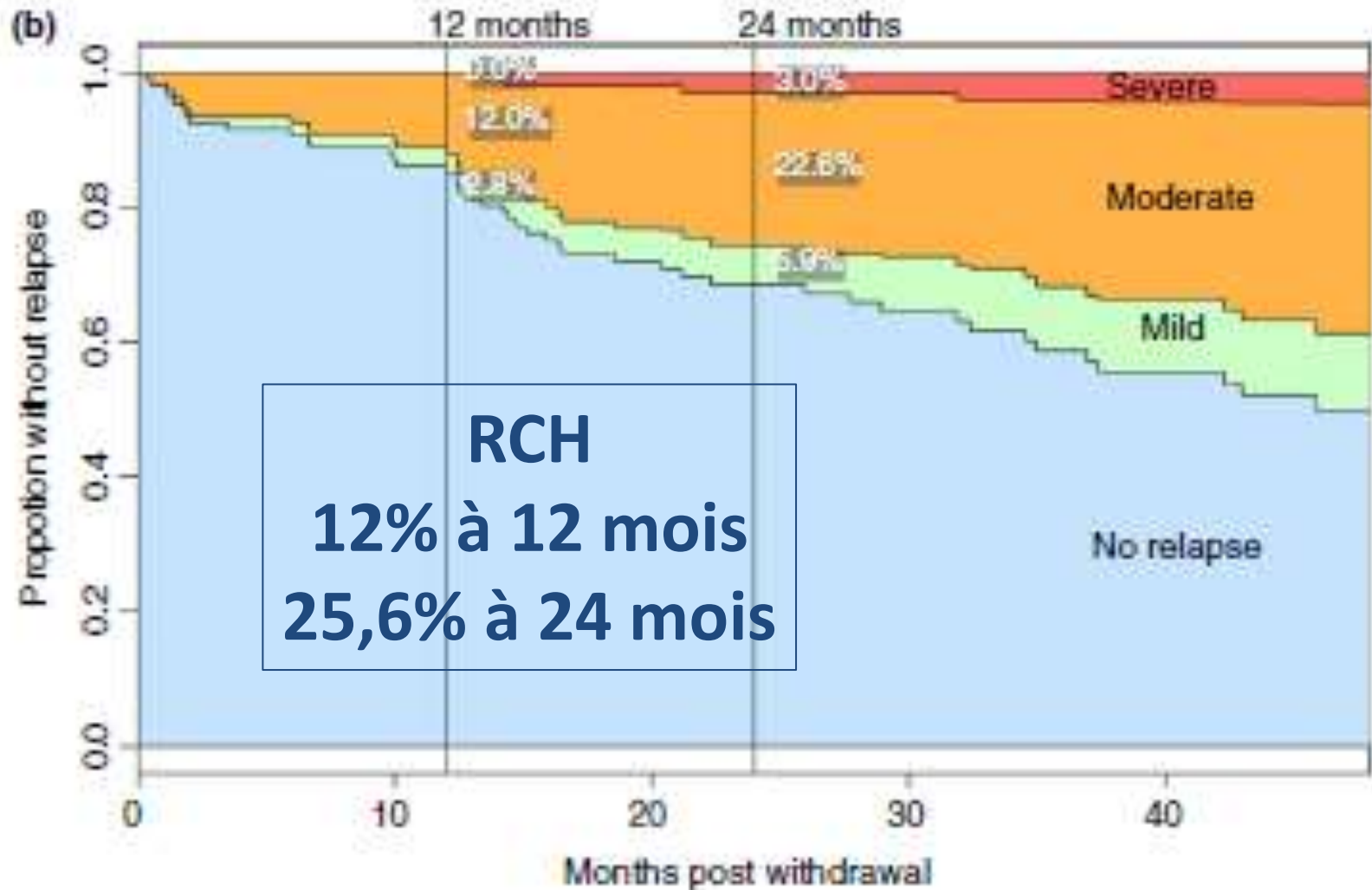
Conclusion

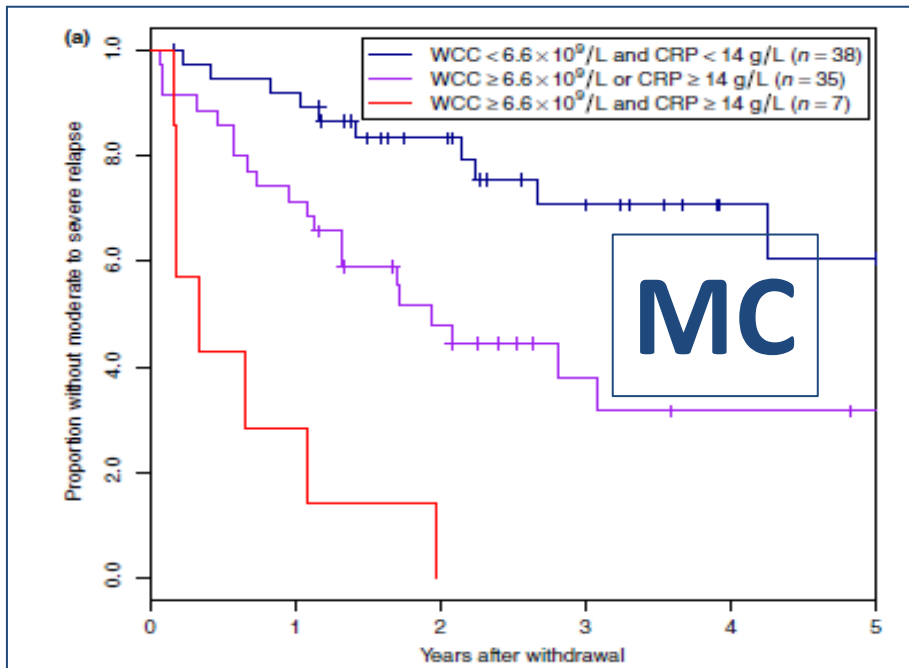
Thiopurine withdrawal in the context of sustained remission is associated with a 1-year moderate-to-severe relapse rate of 23% in Crohn's disease and 12% in ulcerative colitis.

Rechutes au cours de MC



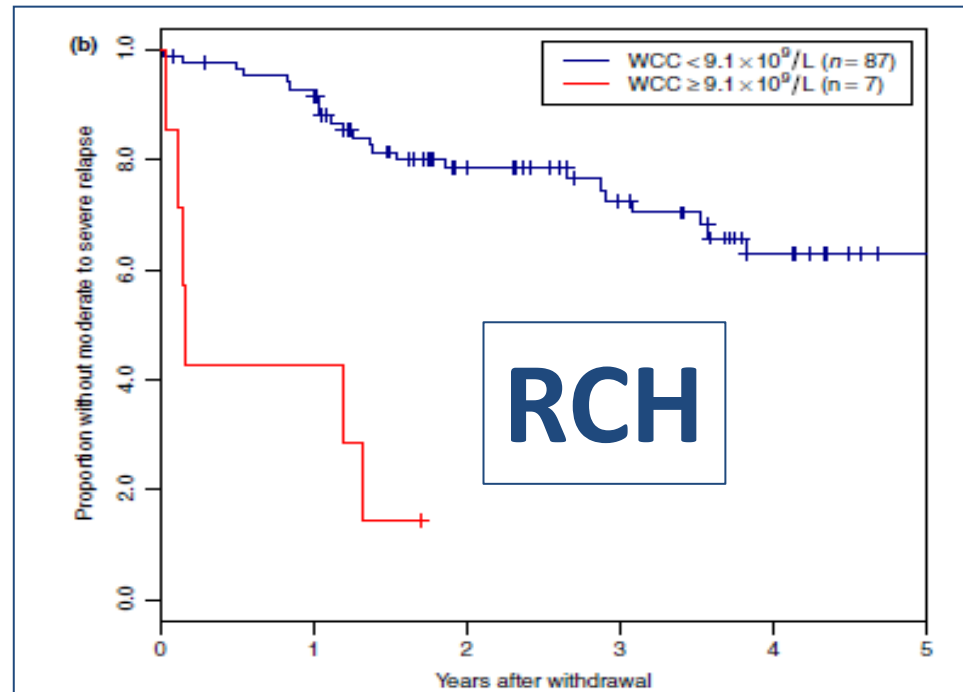
Rechutes au cours de RCH





Facteurs prédictifs de rechutes

**CRP élevée
GB élevés**



OBJECTIVES:

Whether
ulcerative
withdrawal



(AZA) affects the outcome of
any predictive factors after

METHODS:

In this multicenter observational retrospective study, 127 Italian UC patients, who were in steroid-free remission at the time of withdrawal of AZA, were followed-up for a median of 55 months or until relapse. The frequency of relapse was significantly higher in patients who were followed-up according to demographic factors.

RESULTS:

After drug withdrawal

Maintenance Treatment With Azathioprine in Ulcerative Colitis: Outcome and Predictive Factors After Drug Withdrawal

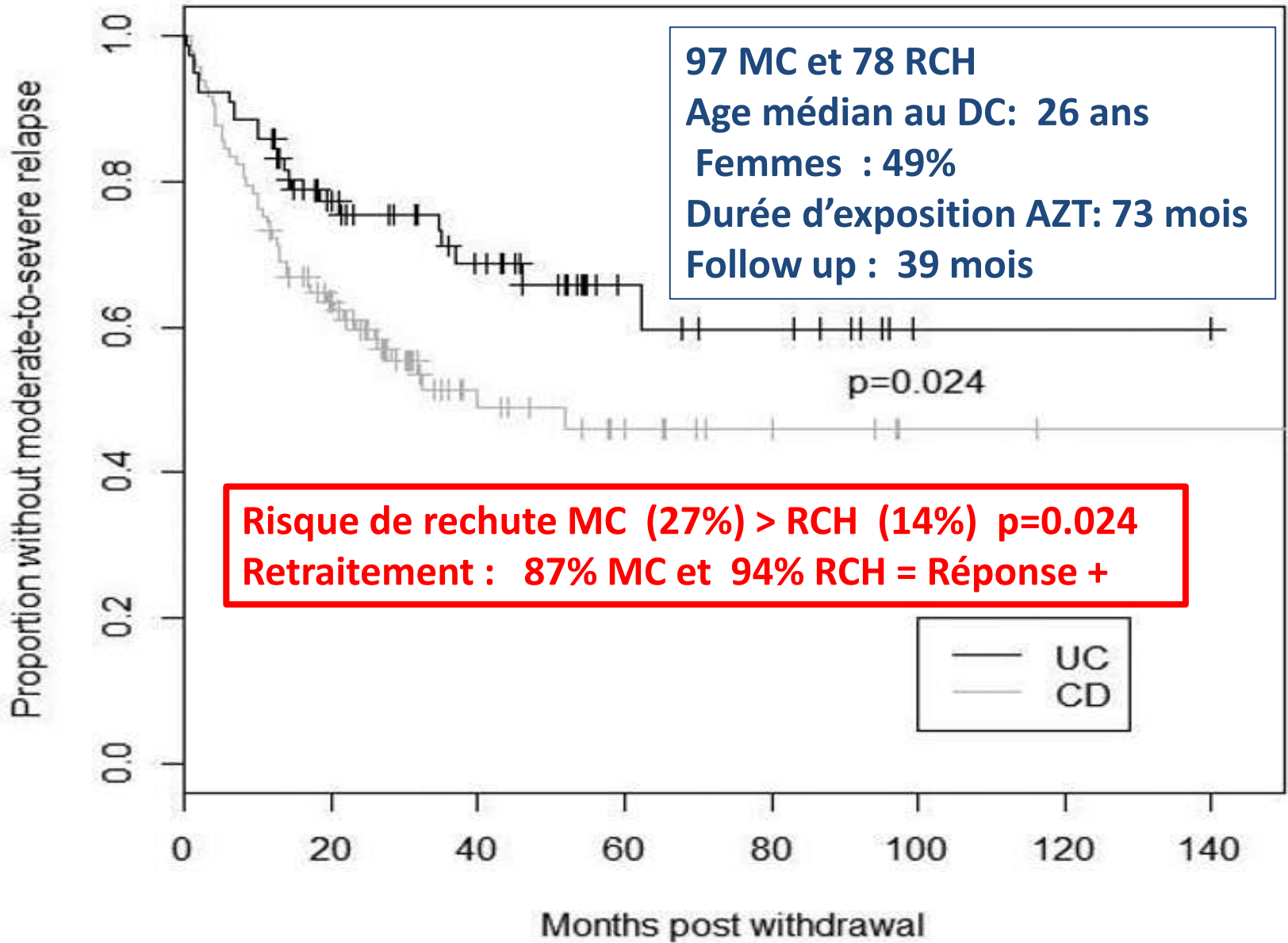
two-thirds within 5 years. After multivariable analysis, predictors of relapse after drug withdrawal were lack of sustained remission during AZA maintenance (hazard ratio, HR 2.350, confidence interval, CI 95% 1.434–3.852; $P=0.001$), extensive colitis (HR 1.793, CI 95% 1.064–3.023, $P=0.028$ vs. left-sided colitis; HR 2.024, CI 95% 1.102–3.717, $P=0.022$ vs. distal colitis) and treatment duration, with short treatment duration (HR 2.783, CI 95% 1.267–6.114, $P=0.009$) vs. long treatment duration (HR 2.783, CI 95% 1.267–6.114, $P=0.009$). The overall colectomy rate was 10%. Predictors of colectomy were drug-related toxicity as the cause of AZA withdrawal ($P=0.041$), no post-AZA drug therapy ($P=0.031$), and treatment duration ($P<0.0005$).

Taux de colectomie 10%

CONCLUSIONS:

Discontinuation of AZA while UC is in remission is associated with a high relapse rate. Disease extent, lack of sustained remission during AZA, and discontinuation due to toxicity could stratify relapse risk. Concomitant aminosalicylates were advantageous. Prospective randomized controlled trials are needed to confirm whether treatment duration is inversely associated with outcome.

Survival curve of relapse following thiopurine withdrawal



97 MC et 78 RCH
Age médian au DC: 26 ans
Femmes : 49%
Durée d'exposition AZT: 73 mois
Follow up : 39 mois

Risque de rechute MC (27%) > RCH (14%) p=0.024
Retraitement : 87% MC et 94% RCH = Réponse +

***Envisager l'arrêt de AZT
Possible, Mais !!!***

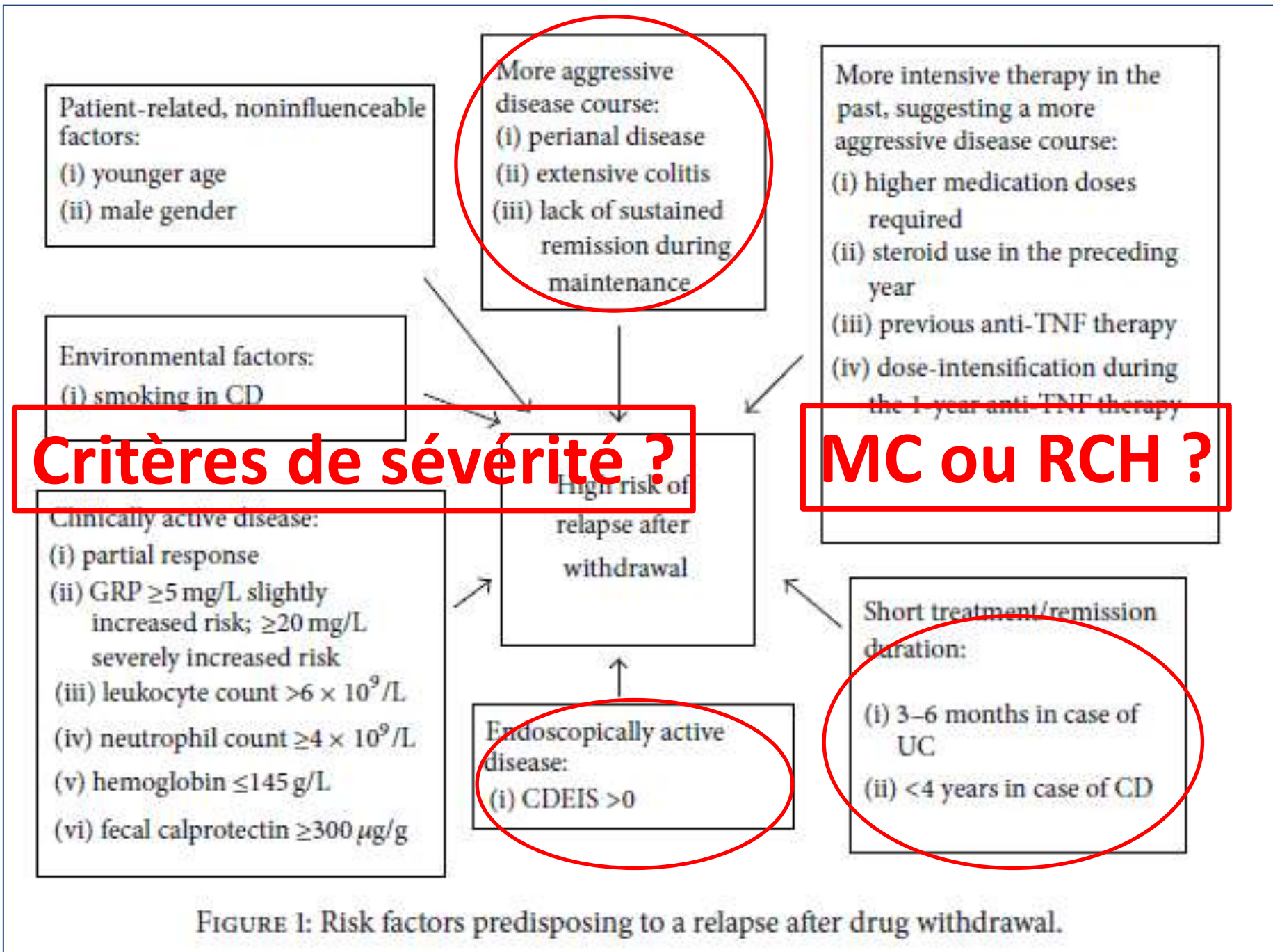


FIGURE 1: Risk factors predisposing to a relapse after drug withdrawal.

Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease; Joana Torres **Gastroenterology 2015**

<p>Young males (risk of HSTCL) Older patients</p>	<p>Patients demographics</p>	<p>Young age at diagnosis</p>
<p>Short disease extent Short duration between diagnosis and start of effective therapy</p>	<p>Disease features</p>	<p>Perianal disease Ileal disease Extensive disease</p>
<p>Stable therapy with no need for acute therapy or dose-escalation</p>	<p>Treatment history</p>	<p>Previous surgery Previous IM failure Previous need for anti-TNF Previous relapsing course (need for steroids, need for dose-intensification)</p>
<p>Mucosal healing Biological remission Trough levels (low for anti-TNF/ elevated for IM) Prolonged sustained remission</p>	<p>Current disease status</p>	<p>Markers of inflammation Mucosal ulcerations Transmural thickening Short duration of remission</p>
<p>History of cancer or serious infections</p>	<p>Patients preferences and willingness to accept various risks</p>	<p>Absence of comorbidities</p>



Conclusion (1)

- AZT: large prescription, indications, efficace
- Dose optimale, bilan minimal, surveillance
- Rémission soutenue au delà de 4 ans
- Rémission prolongée:

suspendre AZT difficile

sans crainte chez certains patients*

bons résultats au retraitement

*(Facteurs de risque -, cicatrisation, inflammation, RCH>MC)

Conclusion (2)

Challenge: individualiser une sous population à risque
stratifier les patients avant l'arrêt

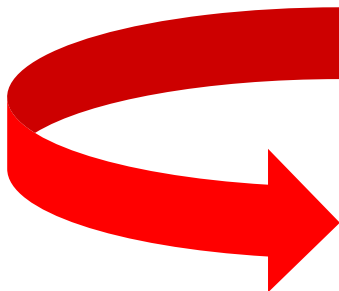


prolonger le trt



surveillance plus étroite

(effets II à long terme, co morbidités sujet > 65 ans,
vieillesse de population MICI.....etc)



travaux futurs