

Évolution de la maladie de Crohn chez les patients intolérants aux thiopurines

Julia Attali

▶ **To cite this version:**

Julia Attali. Évolution de la maladie de Crohn chez les patients intolérants aux thiopurines . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01307415

HAL Id: dumas-01307415

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01307415

Submitted on 26 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N° 161

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Evolution de la maladie de Crohn chez les patients intolérants aux thiopurines

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2015

Par

Julia ATTALI

Née le 12 novembre 1987 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Professeur Jacques Cosnes, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Seksik, PU-PH ..... Président

M. Le Docteur Harry Sokol, MCU-PH

M. Le Docteur Hervé Hagege, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe SEKSIK,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. C'est un honneur pour moi de t'avoir comme Président du Jury. Je te remercie également pour l'enseignement que tu m'as transmis au cours de mon stage clinique à Saint-Antoine.

A Monsieur le Professeur Jacques COSNES,

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie pour vos conseils tout au long de la réalisation de ce travail, pour votre disponibilité et vos encouragements. Merci pour l'enseignement et le savoir que vous m'avez transmis lors de mon stage clinique.

A Monsieur le Docteur Harry SOKOL,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ta disponibilité pendant mon stage clinique à Saint-Antoine et pour tout ce que tu m'as appris.

A Monsieur le Docteur Hervé HAGEGE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon stage clinique dans votre service, merci de m'avoir conforté dans mon choix de faire de l'hépato-gastroentérologie en début d'internat.

A l'ensemble des médecins que j'ai pu rencontrer pendant mes quatre années d'internat et qui ont contribué à me faire aimer et découvrir l'hépato-gastroentérologie,

A mes parents qui m'ont donné et me donnent toujours le meilleur. Je ne vous remercierai jamais assez,

A mes amis qui m'ont supportée pendant toutes ces années d'étude (ils se reconnaîtront !)

A toute ma famille, à ma belle-famille,

A mon mari Grégory qui m'a toujours soutenue et qui éclaire tous les jours ma vie.

Table des matières

REMERCIEMENTS 2

INTRODUCTION 5

PREMIERE PARTIE : PATIENTS ET METHODES 7

PARTIE 2 : RESULTATS 10

PARTIE 3 : DISCUSSION 17

CONCLUSION 21

BIBLIOGRAPHIE 22

ANNEXE 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION 26

ANNEXE 2 : PATIENTS-ANNEES, EVOLUTION GLOBALE 27

ANNEXE 3 : POURCENTAGE DE PATIENTS ACTIFS SELON LE NOMBRE D'ANNEES APRES LA PREMIERE PRESCRIPTION DE THIOPURINES 27

ANNEXE 4 : COHORTE 1994-2000 (PATIENTS-ANNEES, EVOLUTION) 27

ANNEXE 5 : FLOW CHART 28

ANNEXE 6 : RISQUE CHIRURGICAL CHEZ L'ENSEMBLE DES PATIENTS (AVANT ET APRES 2000) 28

ANNEXE 7 : RISQUE DE SURVENUE DE LAP CHEZ TOUS LES PATIENTS (AVANT ET APRES 2000) 29

ANNEXE 8 : RISQUE CHIRURGICAL CONCERNANT LA COHORTE ENTRE 1994 ET 2000 29

ANNEXE 9 : RISQUE DE SURVENUE DE LAP DANS LA COHORTE 1994-2000 30

ANNEXE 10 : RISQUE CHIRURGICAL CONCERNANT LA COHORTE ENTRE 2001 ET 2006 30

ANNEXE 11 : RISQUE DE CHIRURGIE, D'HOSPITALISATION ET DE POUSSEE DANS LES 2 COHORTES 31

ANNEXE 12 : RISQUE DE SURVENUE DE LAP DANS LA COHORTE 2001-2006 31

ABREVIATIONS

AZA : Azathioprine

6-MP : 6 Mercaptopurine

TP : Thiopurines

MTX: Méthotrexate

MC: Maladie de Crohn

TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

La maladie de Crohn (MC) fait partie du groupe des maladies inflammatoires chroniques d'intestin (MICI). Les 2 autres types de MICI sont la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite inclassée (CI).

La MC peut atteindre l'ensemble du tube digestif (entre la bouche et l'anus). Sa physiopathologie exacte demeure inconnue, mais elle est probablement liée à la fois à des facteurs environnementaux et à des facteurs génétiques.[1] Son diagnostic se fait selon plusieurs paramètres : les arguments cliniques, les lésions endoscopiques et radiologiques constatées, leur répartition, l'examen anatomo-pathologique, la biologie[2].

Son évolution, comme celle des autres MICI, est caractérisée par des phases de poussées inflammatoires en alternance avec des phases de rémission. Il existe plusieurs phénotypes de MC : inflammatoire (non sténosant, non perforant) appelé B1, sténosant ou B2, pénétrant ou B3. Il existe diverses localisations de la maladie : iléale ou L1, colique ou L2, iléocolique ou L3 ; L4 désignant les localisations du tractus digestif extra colique et p les lésions ano-périnéales. Après 20 ans d'évolution, la plupart des patients ayant une MC requiert une chirurgie[3 4].

Le traitement médical d'une poussée dépend du phénotype de la MC, de sa sévérité et de sa localisation. Une fois la poussée traitée, un traitement de fond doit être envisagé afin de diminuer le recours aux corticoïdes et de réduire les complications à long terme.

Les Thiopurines (TP) constituent l'un de ces traitements de fond. Ce sont des analogues des bases puriques ; il s'agit de pro-drogues qui sont métabolisées par plusieurs enzymes (dont la TPMT) afin d'être transformées en métabolite actif (6TGN).

Les TP peuvent causer des effets indésirables pouvant conduire à leur arrêt suivant leur gravité : selon les études, le taux d'arrêt pour effet indésirable varie entre 9% et 19%[5 6 7].

Ces effets indésirables peuvent être classés en deux catégories :

- Effets indésirables dose-dépendants : hématotoxicité (leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopénie), toxicité hépatique.

- Effets indésirables dose-indépendants : pancréatite, nausées, vomissements, syndrome pseudo-grippal (fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies), rash cutané.

Il existe également un risque plus élevé de cancers, en particulier les lymphomes[8] et les cancers cutanés non mélanocytaires[9 10]. Les patients ayant été exposés aux TP sont également exposés à un risque plus élevé d'infections virales[11].

L'impact des TP sur le risque de recours à la chirurgie dans les MICI est incertain, car plusieurs études ont rapporté des résultats contradictoires. Une méta-analyse récente a conclu que les TP diminuent le risque de résection intestinale (HR=0,59, IC95=[0,48 ;0,73])[12].

Notre étude a pour principal but d'évaluer l'évolution des patients ayant une MC intolérants aux TP et de mettre en évidence une potentielle « perte de chance » que représenterait cette intolérance, afin de mesurer en miroir l'utilité des TP dans la maladie de Crohn. Le deuxième but de cette étude est d'évaluer si l'arrivée des anti-TNF permettrait de pallier cette potentielle perte de chance.

Première partie : Patients et méthodes

A. Patients

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus des patients atteints de MC chez qui un traitement par thiopurines (AZA ou 6MP) a été débuté entre le 01/01/1994 et le 31/12/2006 à l'hôpital Saint-Antoine ou dans les six mois précédant la première consultation.

La définition de l'intolérance aux TP consistait en l'arrêt précoce des TP (c'est-à-dire dans l'année suivant la prescription) en raison de différents effets indésirables (intolérance digestive, syndrome pseudo-grippal, pancréatite, hématotoxicité, etc…). Les patients qui ne toléraient pas l'AZA mais qui pouvaient tolérer le 6MP n'étaient pas inclus dans le groupe des intolérants.

Les sujets intolérants aux TP (répondant à la définition mentionnée ci-dessus) ont été appariés avec des sujets contrôles, tolérants, selon un ratio 2/1 sur le sexe, l'âge, la date du diagnostic, la date de prescription. Par ailleurs, deux cohortes ont été individualisées en fonction de l'année de prescription des TP :

- La cohorte 1994-2000 (période avant l'avènement des anti-TNF)
- La cohorte 2001-2006 (après l'avènement des anti-TNF)

La sélection des patients a été réalisée grâce à la base de données MICISTA regroupant l'ensemble des patients suivis pour une MICI à l'hôpital Saint-Antoine.

B. Méthodes

Les données analysées dans cette étude ont été colligées à partir des éléments consignés de manière prospective par les intervenants médicaux, dans la base de données MICISTA.

Tous les dossiers des patients notés comme intolérants aux thiopurines dans la base de données ont été vérifiés ; les patients ne répondant pas à notre définition de l'intolérance aux TP (et qui présentaient donc une intolérance tardive, ou qui toléraient le 6MP, ou qui finalement toléraient l'AZA après réintroduction) ont été exclus.

Pour tous les patients inclus (tolérants et intolérants aux TP), les données suivantes ont été collectées : les différents traitements reçus et leur durée de prescription, la tolérance des traitements, le recours à une chirurgie abdominale, les années avec maladie active, la survenue d'événements graves (stomie, cancer, décès).

Concernant les patients dont la dernière donnée de suivi dans MICISTA datait d'avant 2010, une mise à jour de leur suivi a été faite soit par contact téléphonique direct, soit par appel de leur médecin traitant.

C. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le recours à la chirurgie abdominale (résection ou stomie).

Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de patients mis sous anti-TNF, la réalisation d'une chirurgie proctologique non programmée en raison de l'apparition de lésions ano-périnéales abcédées, le pourcentage de patients-années avec maladie active et hospitalisation, et la survenue d'un événement grave (stomie, cancer non cutané, décès).

D. Analyse statistique

Les chirurgies réalisées dans les 6 semaines suivant la mise sous AZA n'étaient pas comptabilisées (car le délai minimum d'action de l'AZA est de 6 semaines) ; ces malades étaient comptés parmi ceux opérés avant la mise sous AZA.

Les pourcentages d'un groupe à l'autre ont été comparés par le test du chi2. Les courbes de survie sans chirurgie, et sans anti-TNF ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier.

Les courbes d'événement (chirurgie, mise sous anti-TNF, survenue d'un événement grave) des deux groupes (tolérants et intolérants aux TP) ont été comparées par le test du Log Rank. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Partie 2 : Résultats

A. Résultats globaux

Dans la base de données MICISTA, 1805 patients avaient reçu une première prescription de TP entre 1994 et 2006. Parmi ces patients, 153 étaient notés comme intolérants aux TP. Les dossiers des patients dont les dernières données de suivi dataient d'avant 2010 ont été mis à jour (appel du patient ou du médecin traitant). Après avoir actualisé leur suivi, 114 patients intolérants ont été inclus et répondaient donc à la définition d'intolérance précoce (dont 18 ont été contactés par téléphone ou par mail et 16 ont été actualisés par appel du médecin traitant). Ces 114 patients ont été appariés à 228 patients contrôles (dont 28 ont été contactés par téléphone ou par mail et 9 ont été actualisés par appel du médecin traitant) (annexe 5). Parmi les 114 intolérants, 31 patients faisaient partie de la cohorte calendaire 1994-2000 et 83 appartenaient à la cohorte 2001-2006.

Les caractéristiques des deux groupes de patients sont indiquées dans l'annexe 1 : les intolérants aux TP et les sujets contrôles étaient comparables. En effet, outre les critères d'appariement qui étaient l'âge, le sexe, l'âge de la prescription de TP et l'ancienneté de la MC, les deux groupes étaient comparables sur les marqueurs de gravité de la MC (LAP, utilisation de corticoïdes à la première poussée, tabagisme), sur la présence de manifestations extra-digestives, l'origine et le statut socio-économique. La localisation et le stade anatomique des lésions (« phénotype ») étaient également comparables entre les 2 groupes.

On peut noter toutefois une différence significative entre les 2 groupes concernant le suivi qui était meilleur dans le groupe contrôle.

Sur les 114 patients intolérants aux TP, 38 (soit 33,3%) ont eu une pancréatite aiguë, 22 patients (soit 19,3%) ont eu un syndrome pseudo-grippal (myalgies et/ou fièvre et/ou arthralgies), 20 patients (soit 17,5%) ont eu une intolérance digestive (à type de nausées et/ou vomissements et/ou douleurs abdominales), 13 (soit 11,4%) ont eu une intolérance hématologique (neutropénie ou lymphopénie ou anémie). Enfin, les hépatites (cytolyse > 5 N)

et les toxicités cutanées représentaient respectivement 9,6% (11/114) et 8,8% (10/114) des intolérances.

Chez les intolérants, le diagnostic d'intolérance aux TP a conduit au cours de l'année suivante à leur substitution par du méthotrexate (MTX) chez 56 patients, à la prescription d'anti-TNF et de 5-asa chez 25 patients respectivement. Les autres traitements de substitution étaient le budésonide (5 patients), le mycophénolate mofétil (3 patients), la Salazopyrine (3 patients) et la 6-thioguanine (1 patient). Neuf patients ont eu une abstention thérapeutique suite à l'arrêt des TP.
Au cours du suivi, le MTX a été poursuivi ou débuté secondairement chez 52 patients, pour une durée totale de 208 années (IQR). Quatre-vingt-un patients au total ont reçu un traitement anti-TNF.

Par ailleurs il existait 19 intolérances au méthotrexate parmi les patients intolérants aux thiopurines (dont 11 précoces ayant conduit à l'arrêt du MTX dans l'année suivant la prescription, et 8 tardives):

- 5 intolérances digestives
- 1 intolérance hématologique
- 8 hépatites
- 1 céphalée
- 3 pneumopathies
- 1 intolérance avec réaction cutanée

Il existait également 13 intolérances aux anti-TNF (8 intolérances précoces et 5 tardives).

1) Critère de jugement principal : recours à la chirurgie d'exérèse intestinale ou mise en stomie

Les sujets intolérants aux TP avaient un risque chirurgical significativement plus élevé par rapport aux sujets contrôles avec un risque chirurgical à 5 ans de 28,6% vs 19,03% et à 10 ans de 41,5% vs 28,9%, p=0,01 (annexe 6).

2) Risque de mise sous anti-TNF

Le risque de mise sous anti-TNF chez les sujets intolérants aux TP était de 44,5% à 5 ans et 72% à 10 ans vs 29,8% à 5 ans et 48,3% à 10 ans pour les sujets tolérants ($p<0,05$). Les sujets intolérants aux TP avaient donc plus de risque de recevoir des anti-TNF par rapport aux sujets contrôles.

3) Pourcentage de patients-années avec maladie active, hospitalisation

Les intolérants aux TP avaient significativement plus d'années avec maladie de Crohn active, plus d'années avec poussée franche, plus d'années avec hospitalisation et plus d'années avec chirurgie abdominale par rapport aux sujets tolérants (Annexe 2).

L' Annexe 3 montre le pourcentage de patients actifs après avoir regroupé les années à partir de la première prescription de TP. La différence entre les deux groupes concernant le pourcentage de malades actifs chaque année variait de façon notable au cours du temps : majeure les deux premières années puis quasi-nulle les deux années suivantes puis à nouveau significative pendant presque 6 ans. Enfin à partir de 11-12 ans les deux groupes semblaient évoluer de façon parallèle.

4) Changement de phénotype

On passait de 81 B1/ 17 B2 / 16 B3 à 60 B1/ 22 B2 / 32 B3 chez les intolérants (27 progressions sur 98 possibles, soit 27,6%), vs. 153 B1/ 31 B2 / 44 B3 à 117 B1/ 42 B2 / 69 B3 chez les contrôles (39 progressions sur 184 possibles, soit 21.2%). Les pourcentages de progression n'étaient pas différents (p=0,42).

5) Risque de survenue de LAP compliquée

Le groupe des intolérants aux TP avait un risque de chirurgie proctologique pour survenue de LAP de 13,8% à 5 ans et 20,5% à 10 ans contre 12,5% à 5 ans et 16,7% à 10 ans pour le groupe contrôle (p=0,12).

Il n'existait donc pas de différence significative entre les deux groupes concernant le risque de survenue de LAP (Annexe 7).

6) Risque de survenue d'événements graves

Quinze patients intolérants (13.2%) ont eu au cours du suivi un événement grave, dont 8 mises en place de stomie, 3 cancers et 8 décès, vs. 14 contrôles (6.1%), dont 7 mises en place de stomie, 4 cancers et 4 décès. Le risque de survenue d'événement grave à 10 ans était de 15,9% pour les intolérants contre 4,9% pour les sujets contrôles (p<0,01).

Les intolérants étaient exposés à un excès de risque d'événement grave portant sur les stomies et les décès.

B. Cohorte 1994-2000 (avant l'avènement des anti-TNF)

1) Critère de jugement principal : recours à la chirurgie d'exérèse intestinale ou mise en stomie

Les intolérants aux TP, prescrites avant l'arrivée des anti-TNF, avaient un risque chirurgical significativement plus élevé par rapport aux sujets contrôles (respectivement 42,3% vs 21% à 5 ans et 56,1% vs 30,9% à 10 ans, p<0,01). Cf Annexe 8

2) Risque de mise sous anti-TNF

Pour les patients de cette cohorte, la disponibilité des anti-TNF n'était pas immédiate puisque la première utilisation en pratique courante a été faite en 2000.
Soixante-six pourcents des intolérants aux TP recevaient des anti-TNF à 10 ans contre 30% chez les sujets contrôles (p<0,01).

3) Pourcentage de patients-années avec maladie active, hospitalisation

Les intolérants aux TP prescrites avant l'arrivée des anti-TNF avaient significativement plus d'années actives, plus de risque d'hospitalisation et plus de risque de poussée par rapport aux sujets tolérants (annexe 4).

4) Risque de survenue de LAP compliquée

Il existait un risque de complication anale perforante significativement plus important dans le groupe des intolérants: 13,6% à 5 ans et 31,6% à 10 ans (vs 15% à 5 ans et 18,5% à 10 ans pour les sujets tolérants, p=0,04).

La différence entre les deux groupes se faisait tardivement, après 5 ans (annexe 9).

5) Changement de phénotype

On passait de 25 B1/ 3 B2 / 3 B3 à 14 B1 / 8 B2 / 9 B3 chez les intolérants soit 12 progressions sur 28 possibles (42.9%), vs. de 39 B1 / 13 B2 / 10 B3 à 25 B1 / 17 B2 / 20 B3 chez les contrôles, soit 15 progressions sur 52 possibles (28.8%). La différence était non significative (p=0.21).

6) Risque de survenue d'événements graves

Il existait une tendance pour la survenue de davantage d'événements graves dans le groupe des intolérants, mais cette différence restait non significative (risque à 10 ans de 20,2% vs 6,5%, p=0,22).

C. Cohorte 2001-2006 (après l'arrivée des anti-TNF)

1) Critère de jugement principal : recours à la chirurgie d'exérèse intestinale ou mise en stomie

Le risque chirurgical n'était pas significativement différent entre les deux groupes de la cohorte 2001-2006 : à cette période, les patients intolérants aux TP prescrites après la disponibilité des anti-TNF n'étaient pas significativement plus opérés par rapport aux contrôles (risque à 5 ans de 23,5% vs 18,3%, risque à 10 ans de 35,9% vs 28,1% respectivement, p=0,21, annexe 10).

2) Risque de mise sous anti-TNF

Après 2000, comme dans la cohorte précédente, le recours aux anti-TNF était significativement plus important chez les sujets intolérants (risque à 5 ans de 52,7% vs 36,2%, risque à 10 ans de 73,4% vs 55,7%, p<0,01).

3) Pourcentage de patients-années avec maladie active, hospitalisation

Les patients intolérants aux TP avaient, comme les patients de la 1ère cohorte, significativement plus d'années actives, plus de poussées de maladie de Crohn, et plus de risque d'hospitalisation. En revanche comme montré précédemment, ils n'étaient pas plus souvent opérés en comparaison aux sujets contrôles (annexe 11).

4) Risque de survenue de LAP compliquée

Le risque de survenue de LAP à 5 et 10 ans respectivement était de 11,5% et 15,9% pour les sujets tolérants aux TP contre 13,9% et 15,3% pour les intolérants (p=0,74, Annexe 12).
Il n'existait donc pas de différence significative entre les deux groupes dans cette cohorte.

5) Changement de phénotype

On passait de 56 B1/ 14 B2 / 13 B3 à 46 B1 / 14 B2 / 23 B3 chez les intolérants (15 progressions sur 70 possibles soit 21.4%), vs. 114 B1 / 18 B2 / 34 B3 à 92 B1 / 25 B2 / 49 B3 chez les contrôles (24 progressions sur 132 possibles, soit 18.2%). Ces différences n'étaient pas significatives (p=0.58).

6) Risque de survenue d'événements graves

Il existait une différence significative entre les deux groupes, avec un risque d'événement grave significativement plus important pour les sujets intolérants aux TP (risque à 10 ans de 13,6% contre 4,23%, p=0,02).

Partie 3 : Discussion

Cette étude démontre que l'intolérance aux TP dans la MC est associée à une évolution plus sévère de la maladie.

Il existe d'autres facteurs d'évolution péjorative : l'âge inférieur à 40 ans, l'atteinte ano-périnéale, une MC sténosante ou pénétrante, une atteinte du tube digestif supérieur et le recours aux corticoïdes lors de la première poussée sont des facteurs prédictifs d'évolution péjorative[13] [14] et impliquent donc le recours rapide à un traitement de fond.

L'Azathioprine (AZA) est efficace dans le maintien de la rémission dans la MC, en comparaison à un placebo[15] [16]. Par ailleurs, plusieurs méta-analyses ont confirmé son bénéfice dans le maintien de la rémission sans corticoïdes[17], la dernière datant de 2009 (OR=2,32 IC95%=[1,55 ;3,49])[5]. Cette méta-analyse confirmait également l'efficacité du 6MP (OR=3,32 IC95%=[1,40-7,87])[5].

En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser les TP dans l'induction de rémission, en monothérapie, puisque leur délai moyen d'action est d'environ 3 mois[18].

L'AZA permet également la cicatrisation muqueuse : en effet, le taux de cicatrisation muqueuse est significativement plus élevé chez les patients recevant de l'AZA par rapport à ceux recevant du Budésonide (83% vs 24%, p<0,0001)[19]. Dans une étude de 2011 publiée par Laharie et al., le taux de cicatrisation muqueuse sous AZA était de 50% et significativement plus élevé par rapport au MTX[20].

Il a également été démontré que le 6MP est plus efficace que le placebo pour éviter la récidive post-opératoire dans la MC après résection iléo-colique[21]. Dans les recommandations ECCO, les thiopurines sont recommandées dans la prévention de la récidive après résection iléale chez des patients ayant une MC avec risque élevé de récidive précoce post-opératoire[22].

Cette étude met en évidence une perte de chance et une évolution plus sévère de la maladie de Crohn chez les patients intolérants aux TP. En effet, ces derniers avaient globalement un risque chirurgical significativement plus élevé, avaient plus de risque d'être placés sous anti-TNF, plus d'années actives, plus de risques d'hospitalisation et plus de risques d'événement grave. De façon inattendue, la différence entre les deux groupes (tolérants et intolérants aux TP) concernant le pourcentage de malades actifs était différente au cours du temps ; en effet, elle était importante les deux premières années (traduction probable d'un délai avant de trouver le traitement de remplacement), puis quasi-nulle les deux années suivantes (la prescription du nouveau traitement palliait la non utilisation de l'AZA), puis elle était à nouveau significative pendant presque 6 ans (arrêt ou échappement aux traitements suivants ?).

De plus, les intolérants aux TP prescrites avant l'avènement des anti-TNF avaient également un risque plus élevé de survenue de LAP.

En revanche, l'arrivée des anti-TNF a permis en partie de pallier cette perte de chance puisque les intolérants et les tolérants aux TP (prescrites après 2000) avaient un risque chirurgical et un risque de LAP compliquée similaires. La disponibilité des anti-TNF annulait le désavantage constaté pour le groupe des intolérants aux TP prescrites avant 2000. Cependant, malgré les anti-TNF, après 2000, les intolérants avaient toujours plus d'années actives, plus d'hospitalisations et plus d'événements graves par rapport aux sujets contrôles.
A notre connaissance, dans la littérature, il n'existe pas d'étude équivalente ayant corrélé l'intolérance d'un traitement à une évolution plus sévère d'une maladie.

Notre étude comportait des points faibles : elle comportait un faible nombre de patients, il s'agissait d'une étude rétrospective (mais le suivi des patients était prospectif), le suivi des patients était incomplet (puisqu'il a fallu appeler certains patients pour compléter les données de suivi). Il existait aussi probablement des facteurs confondants : les intolérants aux TP avaient potentiellement plus souvent une intolérance à d'autres médicaments (MTX notamment), et en conséquence, étaient plus difficiles à traiter.

L'un des points forts de cette étude était la définition de l'intolérance. En effet, cette définition était précise et les données de suivi de tous les patients notés comme intolérants ont été vérifiées afin d'exclure les patients ne répondant pas à la définition d'intolérants (c'est-à-dire les intolérants tardifs ou les patients intolérants à l'AZA mais tolérants au 6MP). Par ailleurs, l'autre point fort de l'étude était la durée de suivi des patients : en effet, la date de début de l'AZA chez tous les patients remontait à avant 2006, ce qui permettait d'avoir un suivi et un recul importants (plus de 8 ans de suivi).

Cent quatorze patients sur 1805, soit 6,3%, répondaient à notre définition de l'intolérance aux TP (c'est-à-dire intolérance ayant conduit à un arrêt des TP dans l'année de la prescription). Dans la littérature, le taux d'effets indésirables (à court ou long terme) liés aux TP est d'environ 15%, entrainant leur arrêt dans environ 10% des cas[7 23], mais ce taux peut aller jusqu'à 31%[24]. Ces effets indésirables peuvent être classés selon 2 types : dose-dépendants (myélotoxicité conduisant à un arrêt du traitement dans 5% des cas[25], hépatite) et dose-indépendants (syndrome pseudo-grippal, pancréatite, intolérance digestive, rash cutané). Par ailleurs, les TP entrainent des effets indésirables à long terme : hyperplasie nodulaire régénérative[26], et cancers[9] notamment cutanés non mélanocytaires et lymphomes, avec un risque relatif de plus de 5[8].

Cette étude montre un bénéfice des TP sur le risque d'être opéré (puisque les intolérants aux TP avaient un risque chirurgical plus élevé, mais qui était compensé par les anti-TNF). Cet effet bénéfique reste discuté dans la littérature. En effet, dans une étude de 2005, Cosnes et al. ont montré que malgré le recours plus fréquent aux immuno-suppresseurs (AZA ou MTX) ces 25 dernières années, on ne constate pas de diminution de la chirurgie[27]. En revanche, dans une étude anglaise, Chatu et al. ont mis en évidence une diminution du risque chirurgical suite à l'augmentation de la prescription des TP[28]. Van Loo et al. ont également démontré que les TP diminuent le risque de chirurgie après une première résection intestinale[29]. Cependant, il n'existe pas de bénéfice à l'introduction précoce des TP[30,31]. Par ailleurs, le 6-MP a montré une efficacité supérieure sur la récidive post-opératoire par rapport au placebo[21].

Cette étude met également en évidence une évolution plus péjorative des patients intolérants aux TP, qui étaient plus à risque d'être hospitalisés et qui avaient plus d'années actives, que ce soit avant ou après l'arrivée des anti-TNF.

De plus, de façon inattendue, il existait un risque d'événement grave (cancer, décès ou stomie) plus important chez les intolérants aux TP (et notamment après 2000), mais ce résultat n'était pas mis en évidence dans la cohorte avant 2000. Cela était probablement lié à l'effectif réduit dans cette cohorte, ce qui entraînait un manque de puissance.

Le rapport bénéfice/risque des thiopurines est plutôt en faveur du bénéfice compte tenu de l'évolution péjorative des intolérants. Il faut cependant garder à l'esprit les effets indésirables de ce traitement (et notamment les cancers).

Conclusion

Les intolérants aux TP ayant une maladie de Crohn ont une évolution plus péjorative par rapport aux patients tolérants. En effet, ils ont un risque chirurgical, un risque d'hospitalisation et de poussée plus élevés.

L'augmentation du risque chirurgical est compensée par les anti-TNF, mais pas l'évolution de la maladie de Crohn qui reste plus péjorative pour les intolérants aux TP (plus d'années actives, plus de poussées et plus de risque d'hospitalisation).

Les thiopurines ont donc encore une place importante dans le traitement de la maladie de Crohn.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. BMJ 2014;349:g6670.

2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 2007;369:1641–1657.

3. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2002;8:244–250.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1785–1794.

5. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2009:CD000067.

6. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann. Intern. Med. 1995;123:132–142.

7. López-Martín C, Chaparro M, Espinosa L, et al. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Hepatol. 2011;34:385–392.

8. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617–1625.

9. Camus M, Seksik P, Bourrier A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2013;11:389–394.

10. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:1621–1628.e1–5.

11. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:929–936.

12. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, et al. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2014;109:23–34; quiz 35.

13. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. World J. Gastroenterol. WJG 2012;18:3806–3813.

14. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and crohn disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2012;41:443–462.

15. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. Lancet 1971;2:944–947.

16. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. Lancet 1978;2:955–957.

17. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut 2002;50:485–489.

18. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. World J. Gastroenterol. WJG 2008;14:354–377.

19. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2009;15:375–382.

20. Laharie D, Reffet A, Belleannée G, et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011;33:714–721.

21. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology 2004;127:723–729.

22. Assche G Van, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J. Crohns Colitis 2010;4:63–101.

23. Su CG, Stein RB, Lewis JD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver 2000;32:518–531.

24. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006;24:331–342.

25. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081–1085.

26. Holtmann M, Schreiner O, Köhler H, et al. Veno-occlusive disease (VOD) in Crohn's disease (CD) treated with azathioprine. Dig. Dis. Sci. 2003;48:1503–1505.

27. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. Gut 2005;54:237–241.

28. Chatu S, Saxena S, Subramanian V, et al. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on first intestinal resection in Crohn's disease: national UK population-based study 1989-2010. Am. J. Gastroenterol. 2014;109:409–416.

29. Loo ES van, Vosseberg NW, Heide F van der, et al. Thiopurines are associated with a reduction in surgical re-resections in patients with Crohn's disease: a long-term follow-up study in a regional and academic cohort. Inflamm. Bowel Dis. 2013;19:2801–2808.

30. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2013;145:758–765.e2; quiz e14–15.

31. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:766–774.e1.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Annexe 2 : Patients-années, évolution globale

Annexe 3 : Pourcentage de patients actifs selon le nombre d'années après la première prescription de thiopurines

Annexe 4 : Cohorte 1994-2000 (patients-années, évolution)

Annexe 5 : Flow chart

Annexe 6 : Risque chirurgical chez l'ensemble des patients (avant et après 2000)

Annexe 7 : Risque de survenue de LAP chez tous les patients (avant et après 2000)

Annexe 8 : Risque chirurgical concernant la cohorte entre 1994 et 2000

Annexe 9 : Risque de survenue de LAP dans la cohorte 1994-2000

Annexe 10 : Risque chirurgical concernant la cohorte entre 2001 et 2006

Annexe 11 : Risque de chirurgie, d'hospitalisation et de poussée dans les 2 cohortes

Annexe 12 : Risque de survenue de LAP dans la cohorte 2001-2006

Annexe 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Intolérants aux TP	Contrôles	p
Hommes / femmes	42 / 72	84 / 144	-
Age au diagnostic de MC	23 (18-33)	23 (18-33)	0.71
Age inclusion (1ère prescription AZA)	29 (22-43)	29 (21-43)	0.69
Durée MC avant inclusion (mois)	44 (15-94)	37 (11-100)	0.39
Suivi post-inclusion (mois)	123 (94-156)	135 (109-161)	0.01
Diagnostic avant 17 ans	26 (23%)	50 (22%)	0.97
Patient référé	65 (57%)	110 (48%)	0.33
Histoire familiale	26 (23%)	55 (24%)	0.79
Tabagisme actif	57 (50%)	101 (44%)	0.54
Origine caucasienne	95 (83%)	185 (81%)	0.25
Origine nord africaine	10 (9%)	31 (14%)	0.20
Haut statut socio-économique	27 (23%)	67 (29%)	0.27
Manifestations extra-intestinales	37 (32%)	82 (36%)	0.52
Lésions ano-périnéales	42 (37%)	99 (43%)	0.56
Corticoïdes à la 1ere poussée	73 (64%)	137 (60%)	0.48
Résection intestinale auparavant	23 (20%)	69 (30%)	0.16

Médianes (IQR)

	Intolérants aux TP (n=114)	Contrôles (n=228)	
Phénotype de la MC			
B1	81 (71%)	153 (67%)	0.92
B2	17 (15%)	31 (14%)	
B3	16 (14%)	44 (19%)	
Localisation			
L1	35 (31%)	64 (28%)	0.62
L2	35 (31%)	82 (36%)	
L3	43 (38%)	81 (36%)	
L4	20 (18%)	35 (15%)	0.60

Phénotype à l'inclusion ; localisation à l'inclusion ou à la 1ère chirurgie

Annexe 2 : Patients-années, évolution globale

	Intolérants	Contrôles	p
Patients-années	1294	2813	
Années actives	527 (40.6%)	891 (31.6%)	<0.0001
Années avec poussée franche	401 (31%)	686 (24.4%)	<0.0001
Années avec hospitalisation	186 (14.4%)	272 (9.7%)	<0.0001
Années avec chirurgie abdominale	63 (4.9%)	86 (3.1%)	0.004

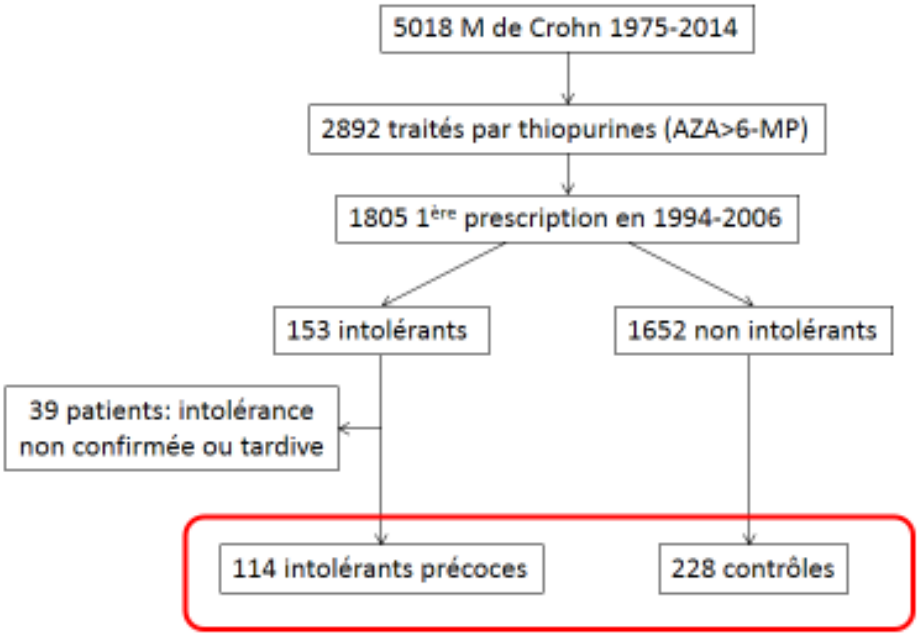
Annexe 3 : Pourcentage de patients actifs selon le nombre d'années après la première prescription de thiopurines

	intolérants						contrôles						P %actifs
année	exposés	0 IS	Immods	aTNF	actifs	p. cent	exposés	0 IS	Immods	aTNF	actifs	p. cent	
1	114	0	104	10	106	**93,0**	228	0	206	22	188	**82.5**	0.01
2	114	41	49	24	62	**54,4**	226	14	187	25	84	**37,2**	0.004
3	114	48	39	27	36	**31,6**	225	22	175	28	74	**32,9**	0.90
4	111	56	30	25	33	**29,7**	226	33	154	39	66	**29,2**	0.92
5	112	55	24	33	44	**39,3**	227	39	149	39	60	**26,4**	0.02
6	108	60	17	31	36	**33,3**	223	37	140	46	67	**30,0**	0.63
7	104	55	16	33	43	**41,3**	218	41	125	52	58	**26,6**	0.01
8	100	49	13	38	36	**36,0**	212	46	114	52	49	**23,1**	0.02
9	93	44	13	36	32	**34,4**	204	40	104	60	46	**22,5**	0.04
10	75	32	9	34	28	**37,3**	184	36	86	62	45	**24,5**	O.05
11	65	22	9	34	22	**33,8**	165	34	72	59	42	**25,5**	0.26
12	53	19	7	27	18	**34,0**	134	29	61	44	33	**24,6**	0.27
13	42	19	4	19	9	**21,4**	100	25	43	32	24	**24,0**	0.92
14	30	15	1	14	7	**23,3**	77	16	33	28	19	**24,7**	0.92
15	23	9	2	12	6	**26,1**	50	10	22	18	15	**30,0**	1

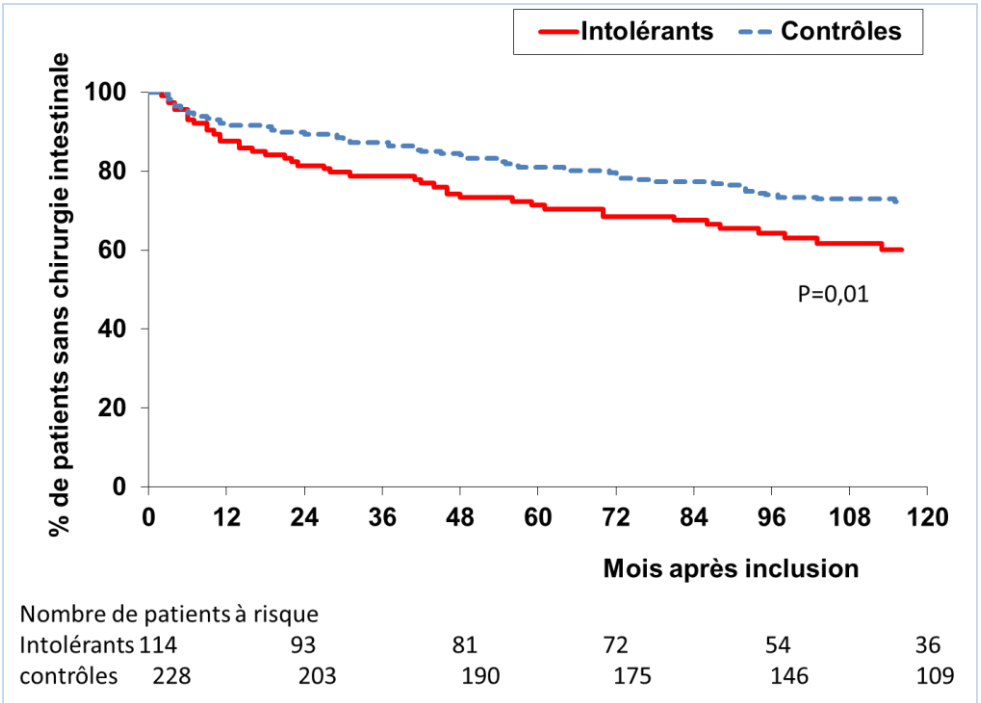
Annexe 4 : Cohorte 1994-2000 (patients-années, évolution)

	Intolérants (n=31)	Contrôles	P
Patients-années	466	1004	
Années actives	201 (43.1%)	331 (33%)	0.0002
Années avec poussée franche	160 (34.3%)	260 (25.9%)	0.0008
Années avec hospitalisation	77 (16.5%)	98 (9.8%)	0.0002
Années avec chirurgie abdominale	28 (6%)	30 (3%)	0.006

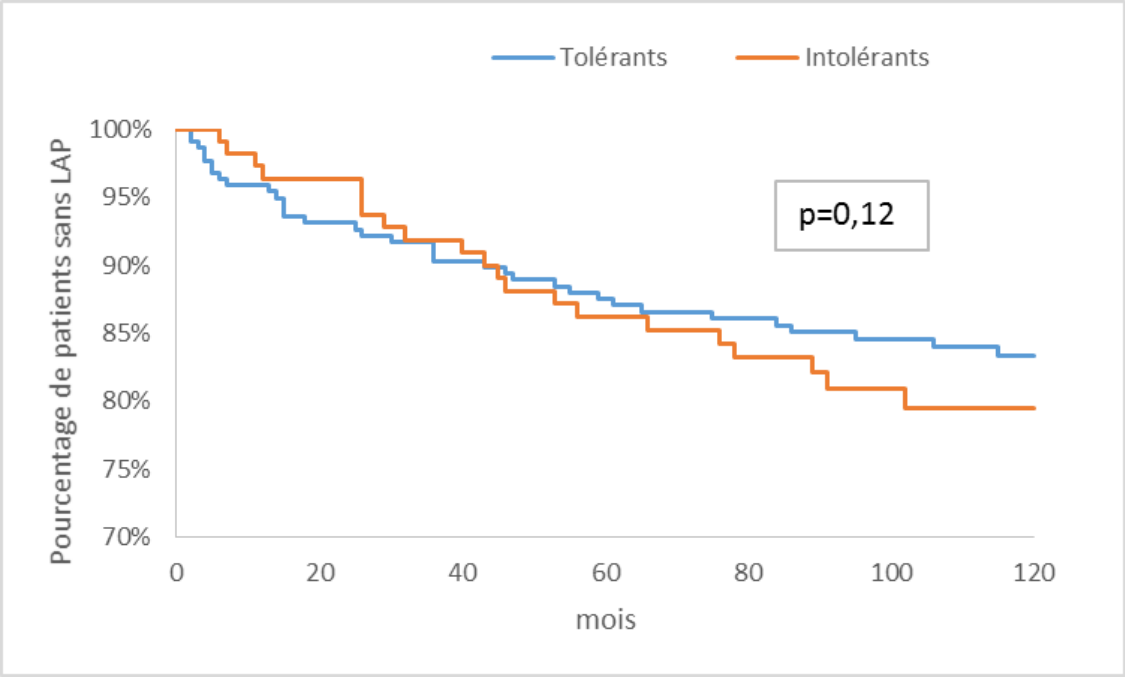
Annexe 5 : Flow chart



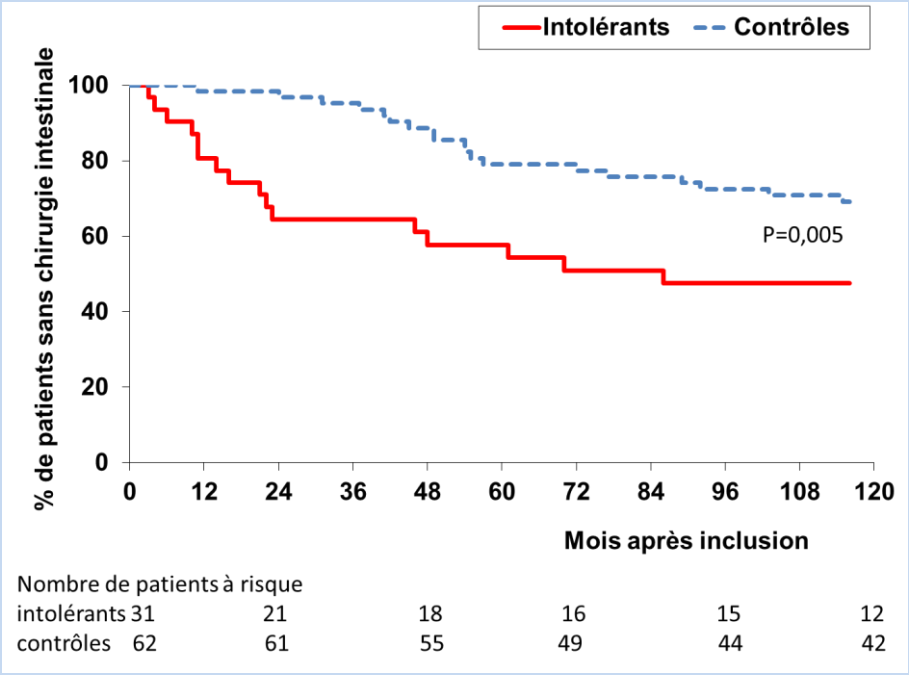
Annexe 6 : risque chirurgical chez l'ensemble des patients (Avant et après 2000)



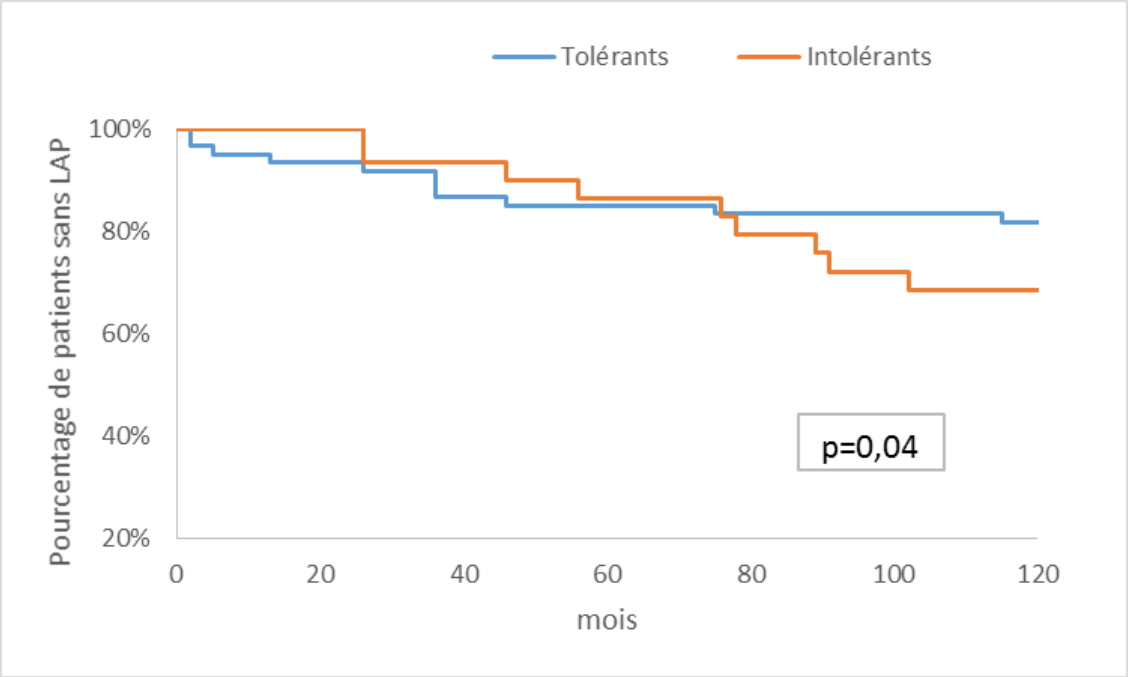
Annexe 7 : Risque de survenue de LAP chez tous les patients (Avant et après 2000)



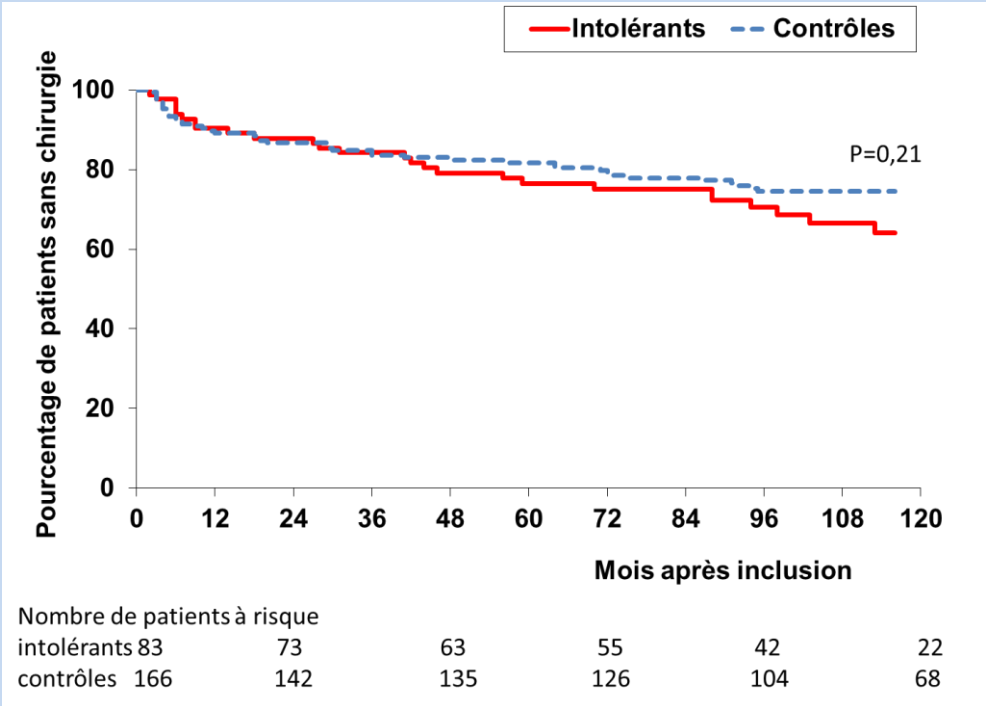
Annexe 8 : Risque chirurgical concernant la cohorte entre 1994 et 2000



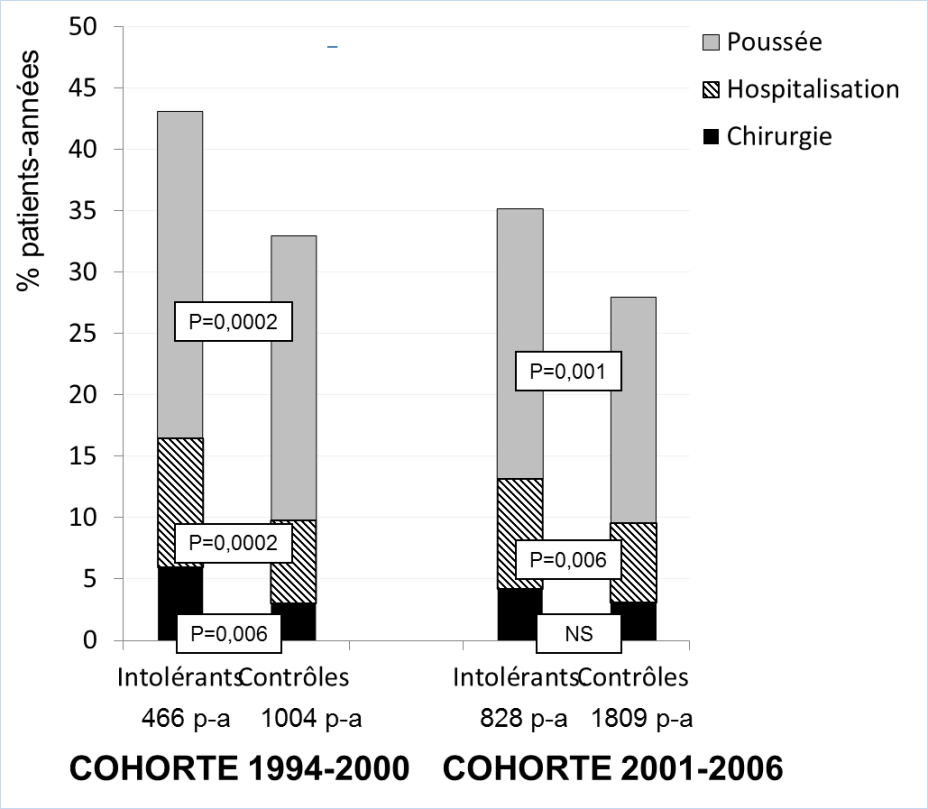
Annexe 9 : Risque de survenue de LAP dans la cohorte 1994-2000



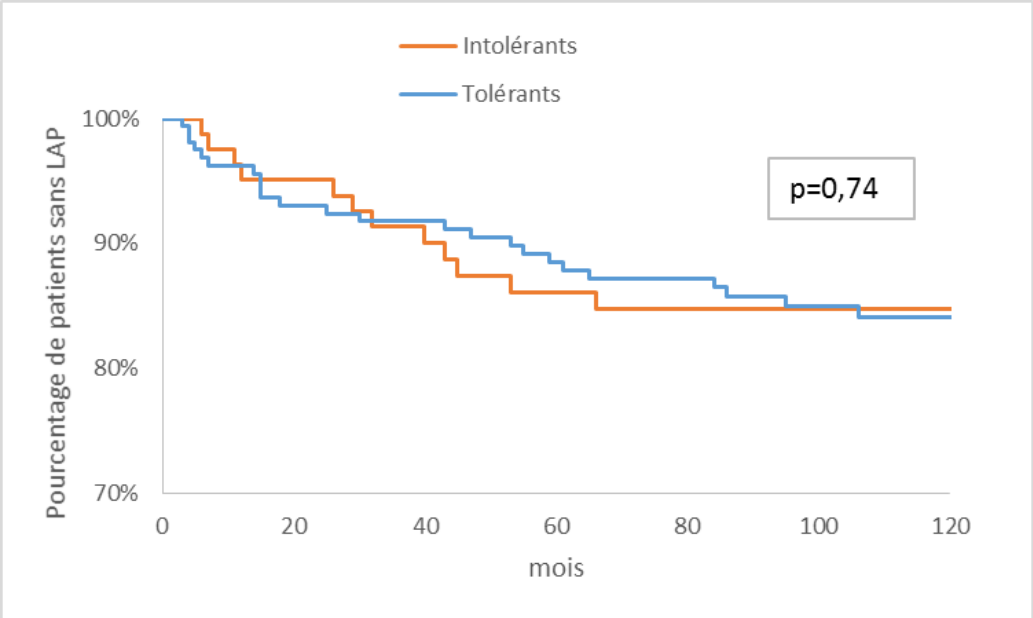
Annexe 10 : Risque chirurgical concernant la cohorte entre 2001 et 2006



Annexe 11 : Risque de chirurgie, d'hospitalisation et de poussée dans les 2 cohortes



Annexe 12 : Risque de survenue de LAP dans la cohorte 2001-2006



Evolution de la maladie de Crohn chez les patients intolérants aux thiopurines

RESUME

Introduction

La place des thiopurines (TP) dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) est discutée. Environ 10% des patients placés sous TP ont une intolérance précoce interdisant leur poursuite. Ce travail a pour but de préciser la perte de chance que représente l'intolérance aux TP avant et après l'ère des anti-TNF.

Patients et Méthodes

114 patients avec intolérance précoce aux TP (arrêt définitif dans la 1ère année de prescription) ont été comparées à 228 contrôles tolérants appariés 2/1 en âge, sexe et ancienneté de la MC (registre MICISTA). Ils ont été divisés en 2 cohortes calendaires: avant (1994-2000, n=31) et après (2001-06, n=83) l'arrivée des anti-TNF.
Le critère principal de jugement était le recours à une chirurgie intestinale. Les critères accessoires étaient le pourcentage de patients-années avec maladie cliniquement active, le recours aux antiTNF, la survenue d'un événement grave (stomie, cancer ou décès).

Résultats

Le risque cumulé de chirurgie à 5 ans était de 28,61% chez les intolérants vs 19,03% chez les contrôles (p=0.01). Les intolérants avaient plus recours aux anti-TNF, une maladie plus active et plus d'événements graves. Avant 2000, les intolérants avaient plus recours à la chirurgie, aux a-TNF et une maladie plus active. Dans la cohorte 2001-06, les intolérants avaient plus souvent une maladie active et recours aux anti-TNF mais n'étaient pas plus opérés.

Conclusion

Les intolérants aux TP ont une MC d'évolution plus sévère, traduisant la perte de chance que représente l'impossibilité d'utiliser ce traitement. Les anti-TNF compensent en partie ce handicap. Ces résultats démontrent indirectement que les TP gardent un intérêt thérapeutique dans la MC.

Mots clés (français) : Maladie de Crohn, MICI, thiopurines, intolérance

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06