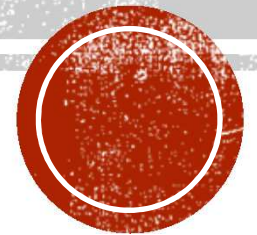


TRAITEMENTS DES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MICI)



25 mai 2018

Dr Laura Cohen

Service de MICI- Assistance Nutritive, Hôpital Beaujon

PLAN

Classes des traitements

Stratégies

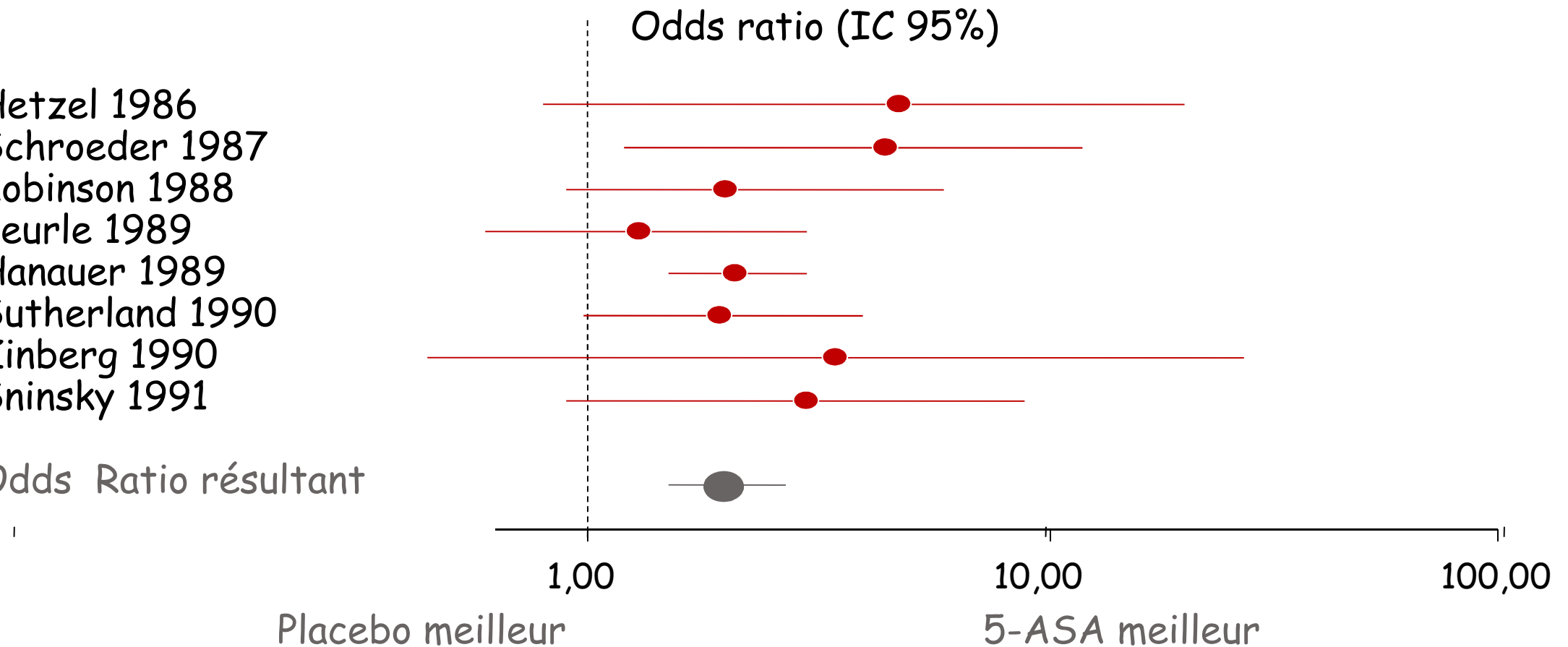
Monitoring (traitement & activité maladie)

Situations particulières

CLASSES DES TRAITEMENTS

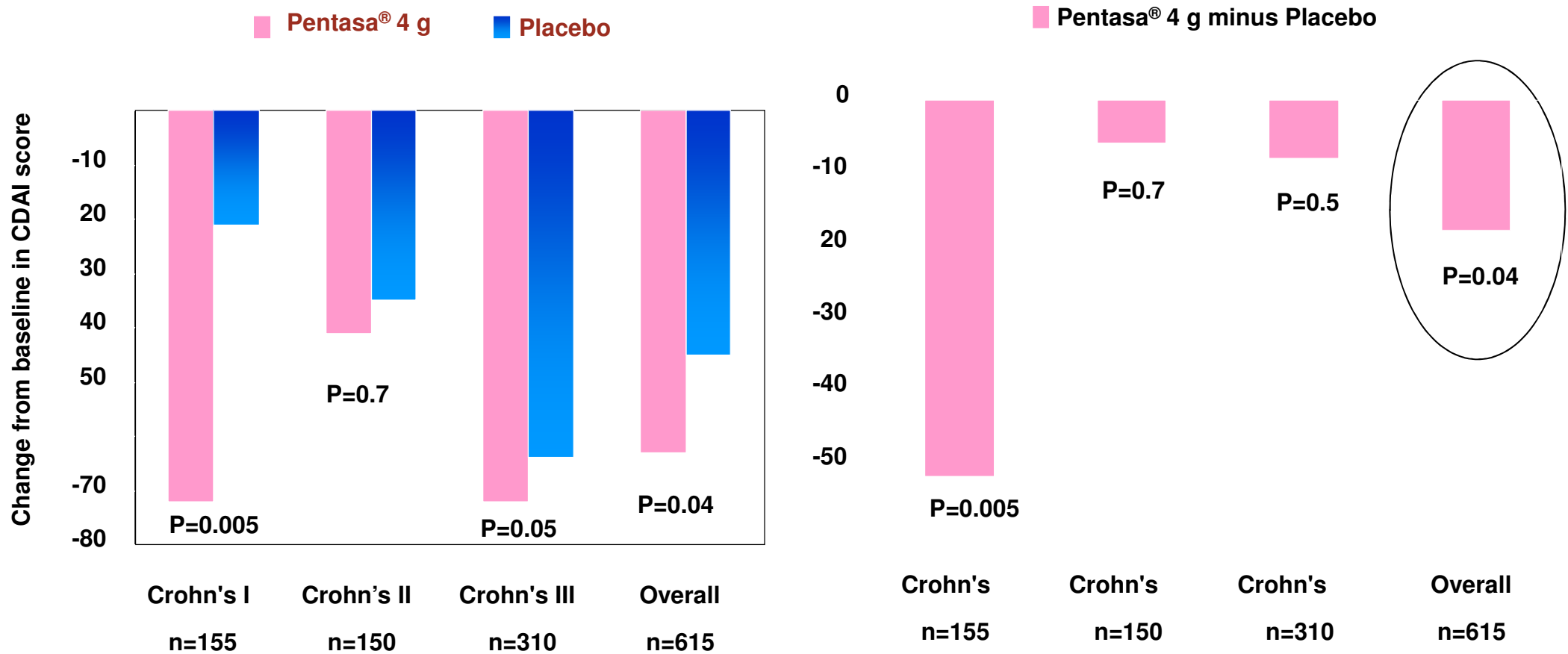
- 5ASA, antibiotiques
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
 - Action rapide: ciclosporine, tacrolimus
 - Action lente: thiopurines (AZA, 6MP) MTX
- Anti TNF (princeps et bio similaires)
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Golimumab
- Anti intégrine (vedolizumab)
- Anti interleukine (ustékinumab)
- NEW!!!!
- Anti JAK (tofacitinib)
- Anti phosphodiesterase (apremilast)
- Anti intégrine (etrolizumab)
- Anti SP1
- La greffe fécale

Méta-analyse des essais comparant la mésalazine orale au placebo dans la RCH active

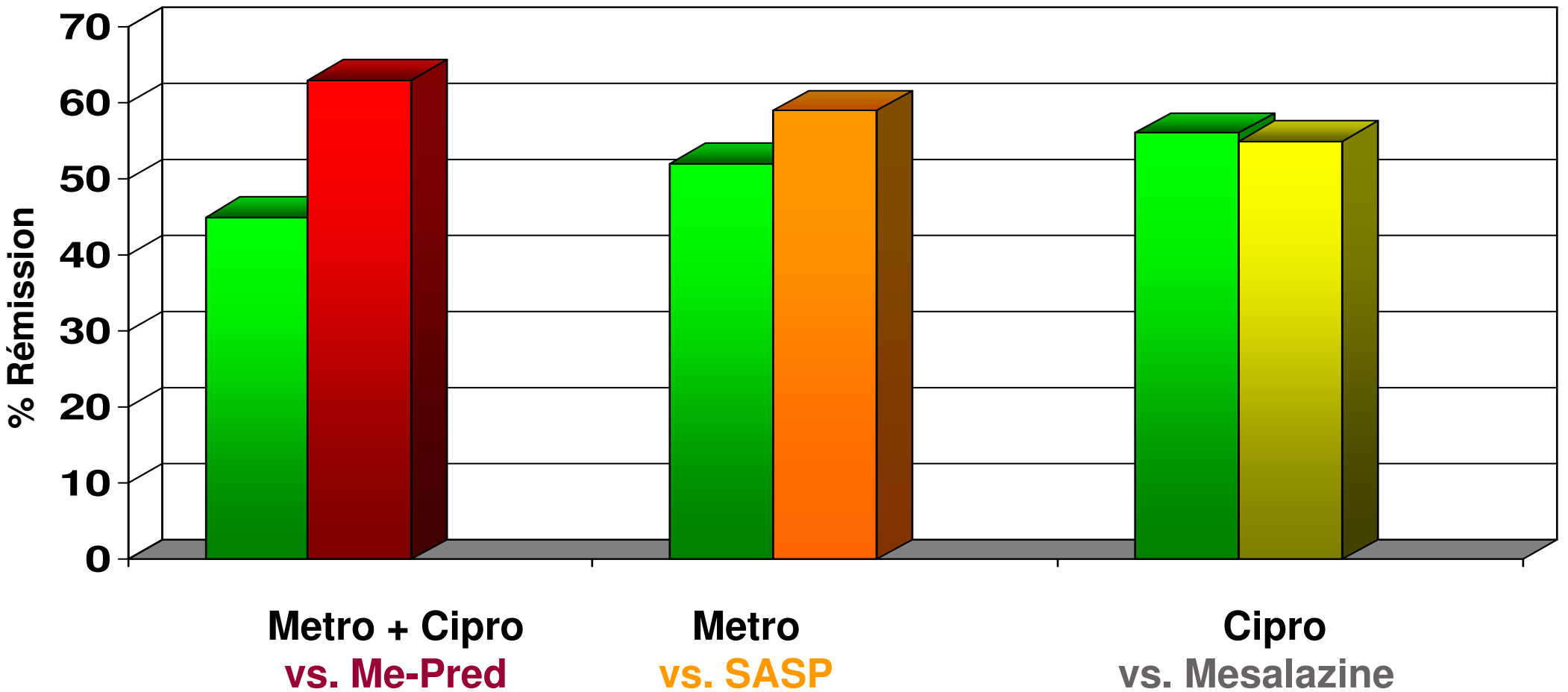


D'après Sutherland, Ann Intern Med 1993; 118: 540

META-ANALYSE PENTASA® (4G/JOUR) DANS LA MC



ANTIBIOTIQUES ET MC



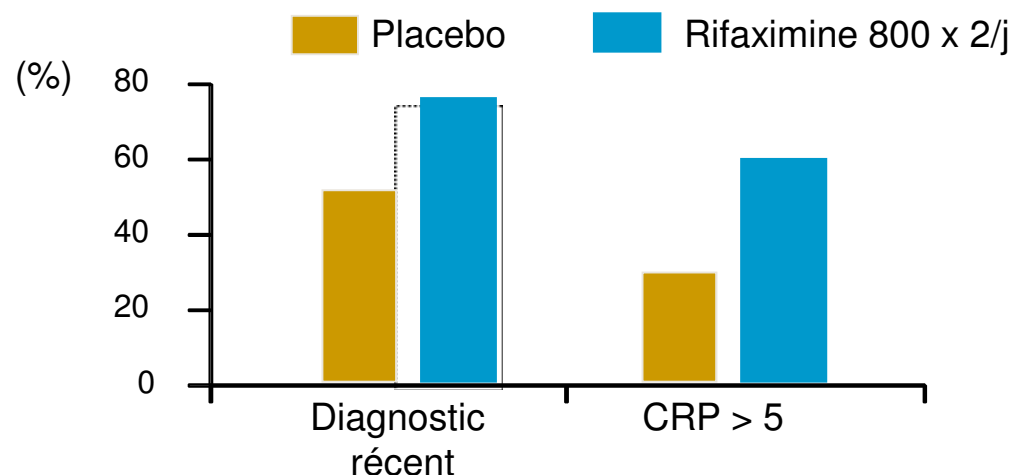
Rifaximine dans la maladie de Crohn modérée

Étude : multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant la rifaximine (3 doses) à un placebo

Critère principal d'analyse : rémission à S12

Résultats

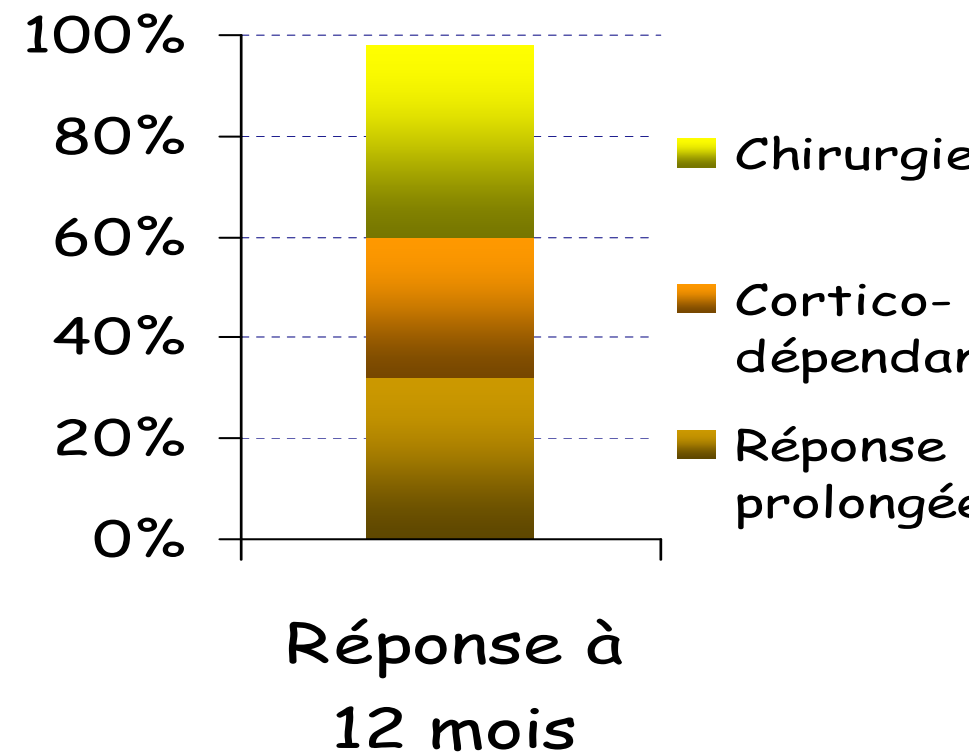
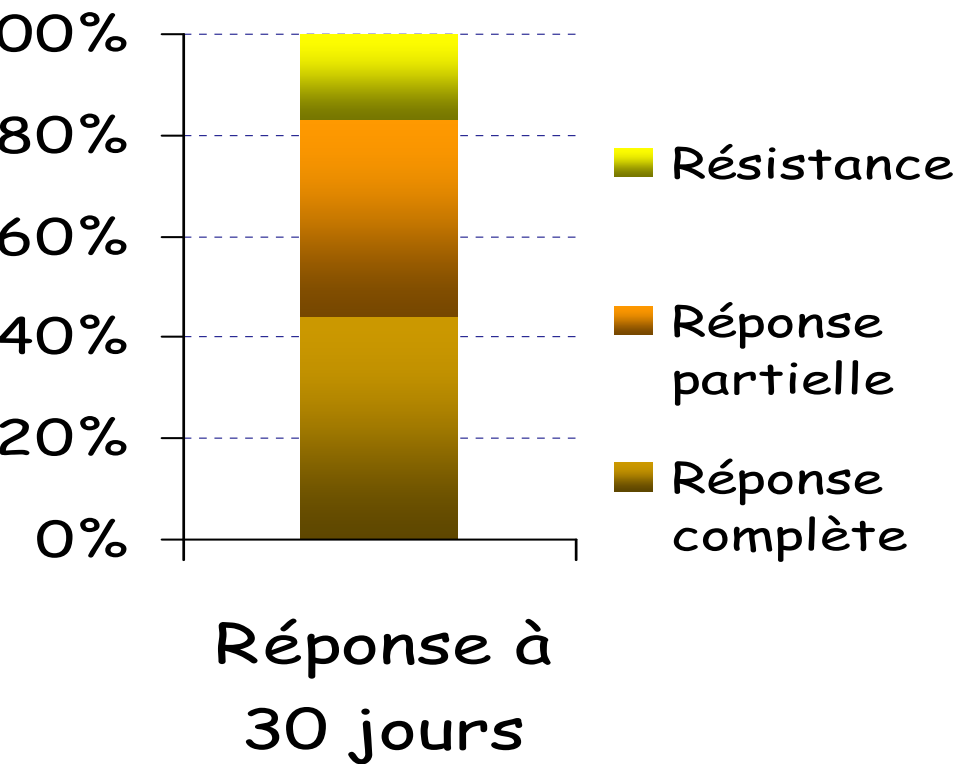
Facteurs	Associées	Rémission
Rifaximine : 800 mg x 2/j	OR = 2,22	p = 0,005
Rifaximine 800/j		p = 0,038



► **Conclusion** : La rifaximine à la dose de 800 mg x 2/j pendant 12 semaines est efficace dans les fo récentes avec une CRP supérieure à 5 mg/l

CORTICOTHÉRAPIE : LIMITES - CORTICORÉSISTANCE

Evolution après traitement d'une poussée par CTC

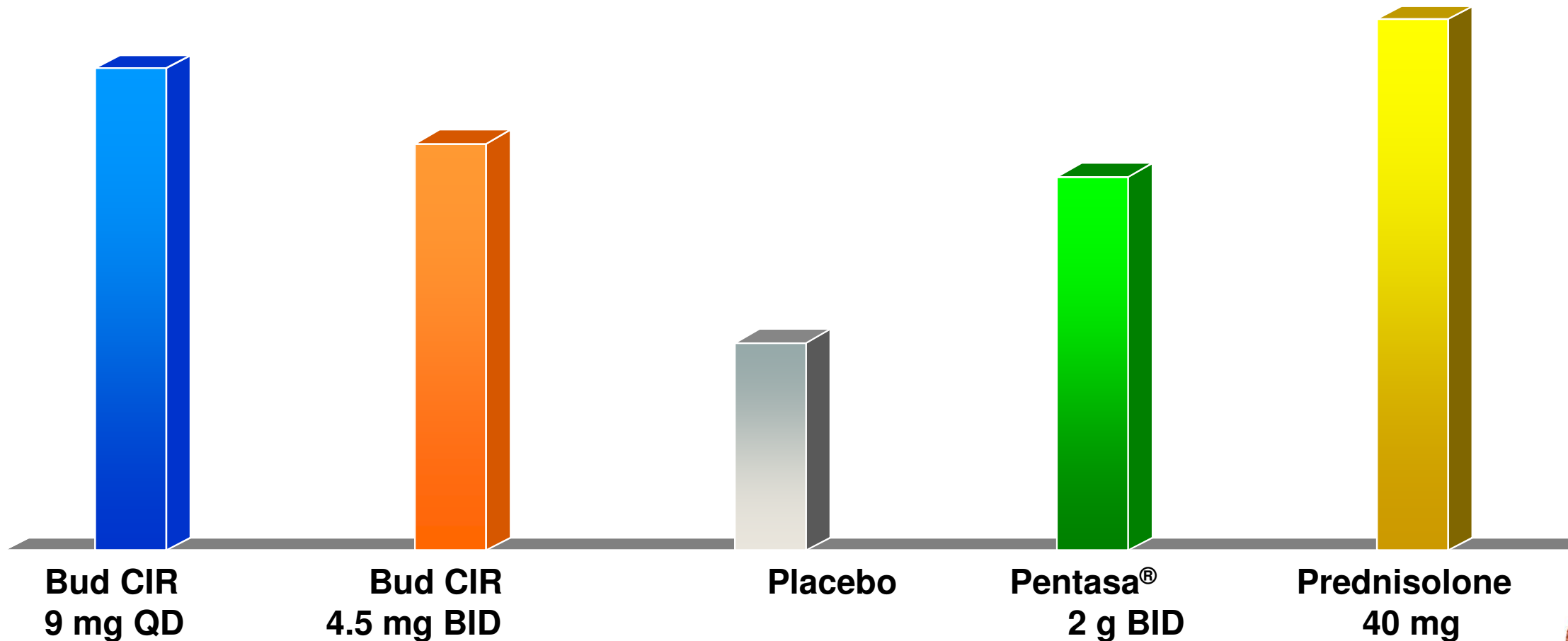


N = 74 patients ; Comté d'Omsted, 1970-1993

D'après Faubion et al, GY 2001; 121: 255-260

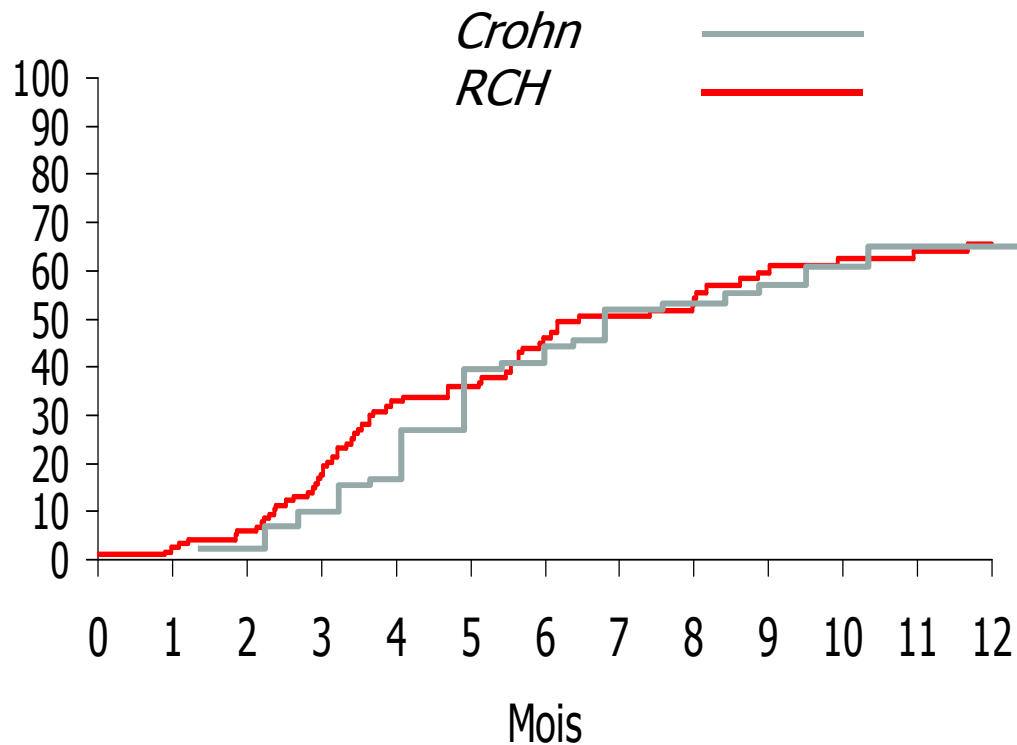
BUDENSONIDE ET TRAITEMENT D'INDUCTION MC

mission à 8 S

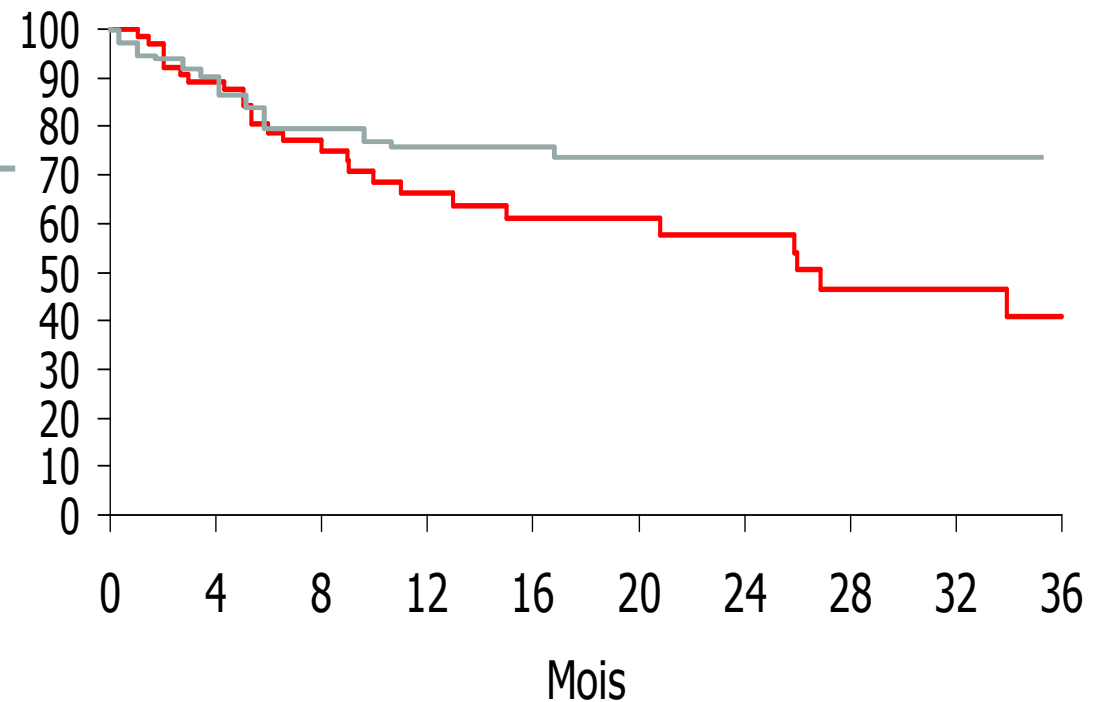


Greenberg 1994; Rutgeerts 1994; Thomse

L'AZATHIOPRINE DANS LES MICI



*Obtention d'une rémission
sans corticoïdes*

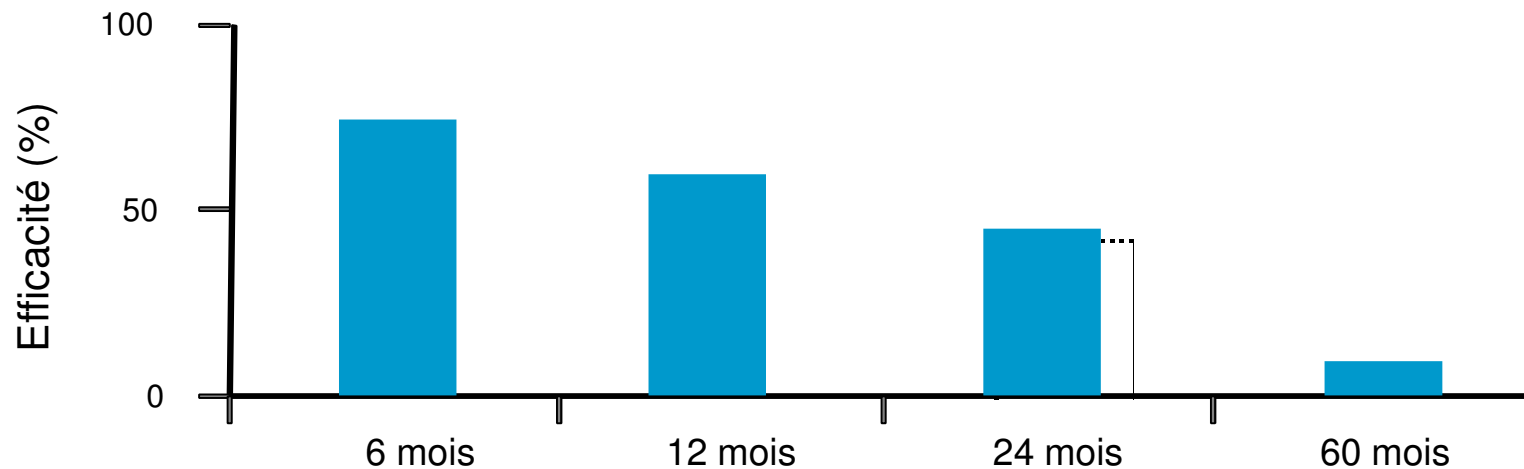


Maintien de la rémission

efficacité et tolérance du méthotrexate long cours dans la maladie de Crohn

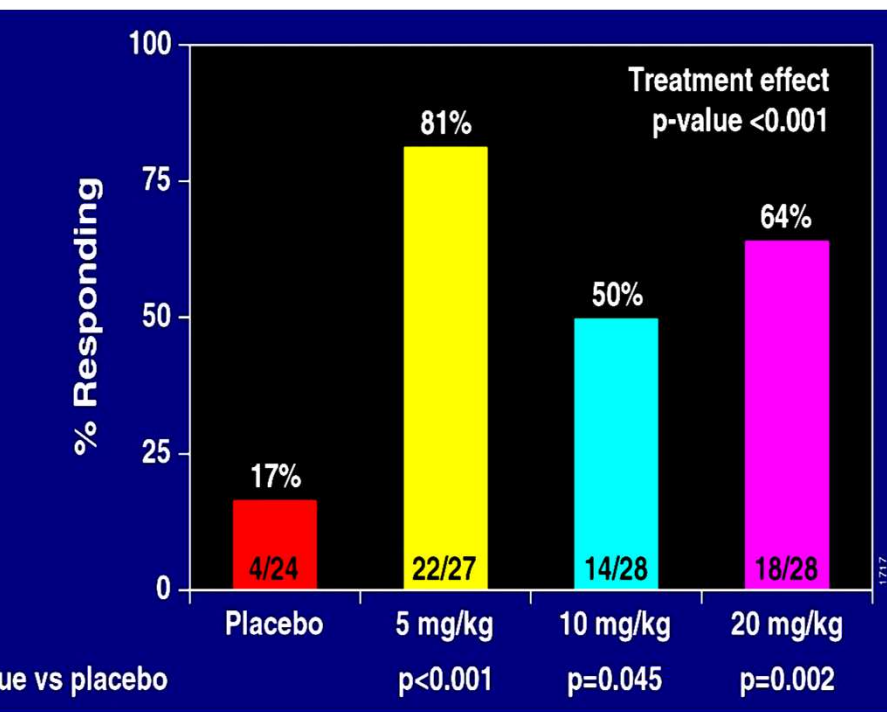
Méthode : étude rétrospective ayant inclus tous les patients porteurs d'une maladie de Crohn (MC) traitée par méthotrexate (MTX) à partir d'une base de données d'un centre référent

But : apprécier l'efficacité et la tolérance à long terme du MTX (78 patients inclus)



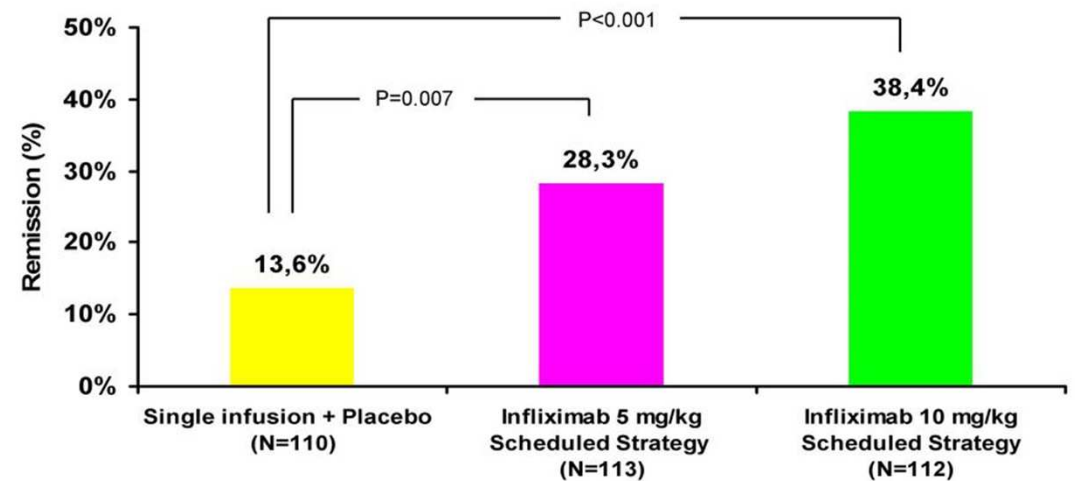
➔ **Conclusion** : Le taux de perte d'efficacité ou d'effets indésirables sous MTX est élevé à 5 ans

INFLIXIMAB ET TRAITEMENT DE LA MC



an S, et al. *NEJM*. 1997; 337:1029-35.

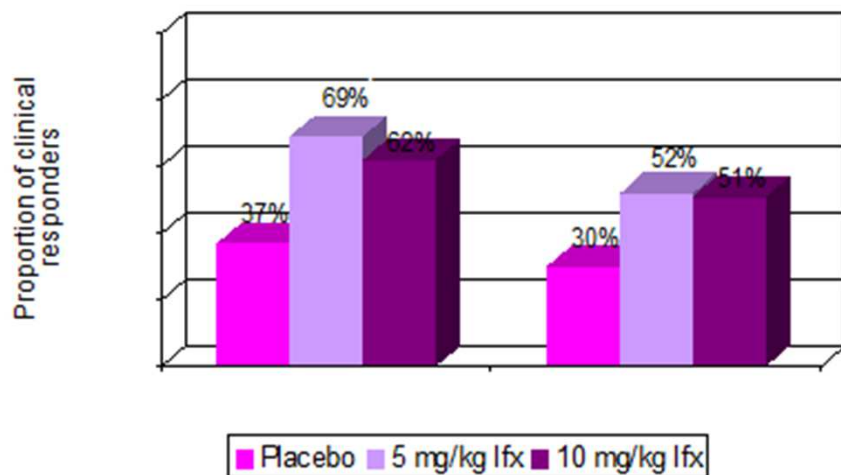
ACCENT I: Responders in clinical remission at week 54



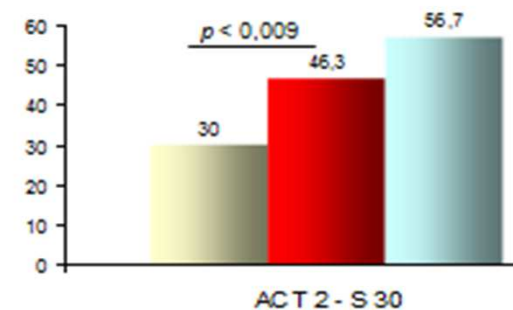
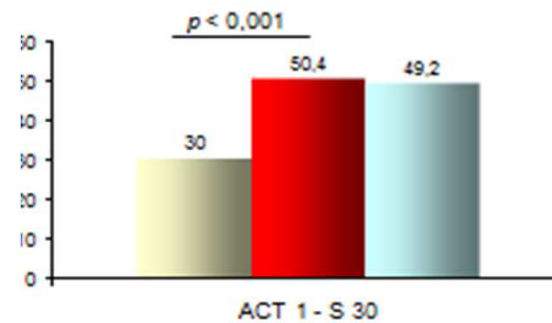
Hanauer S et al. *Lancet* 2002;359:1541-1548.

Infliximab et traitement de la RCH

RCT, n=364, Active UC, Steroids/AZA/6MP –
Perfusions W0, 2, 6, 14...



Rutgeerts P et al. NEJM 2005



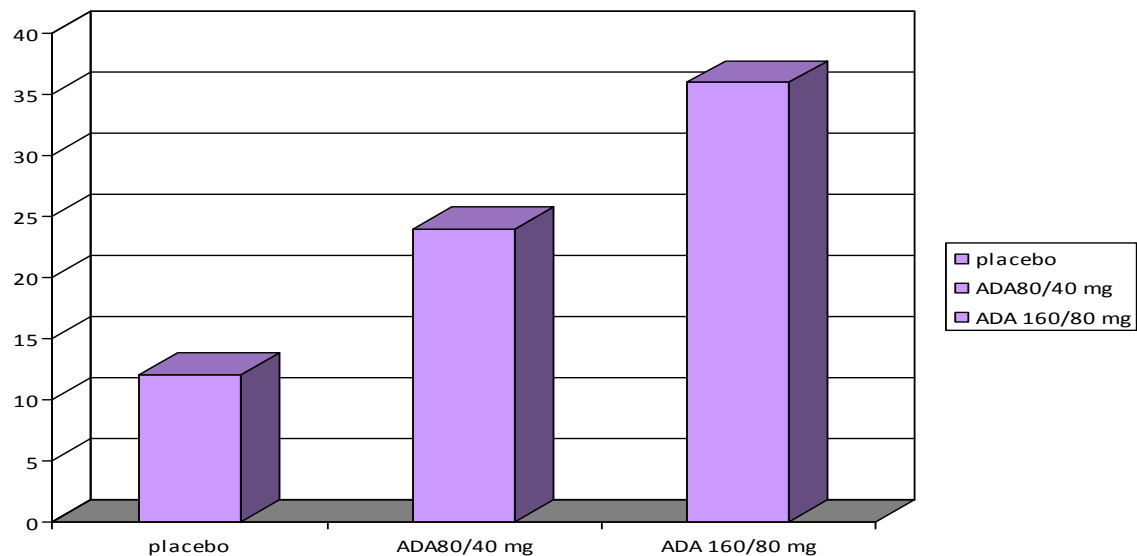
placebo 5 mg/kg c 10 mg/kg c

Rutgeerts et al, NEMJ, 20

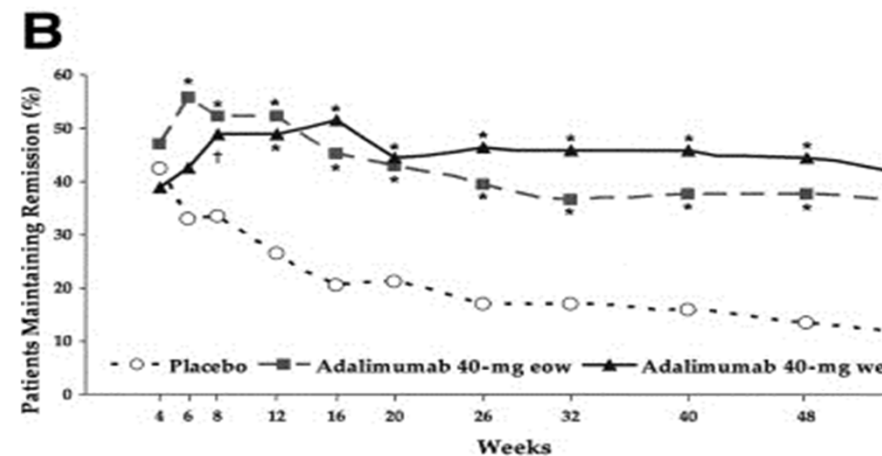
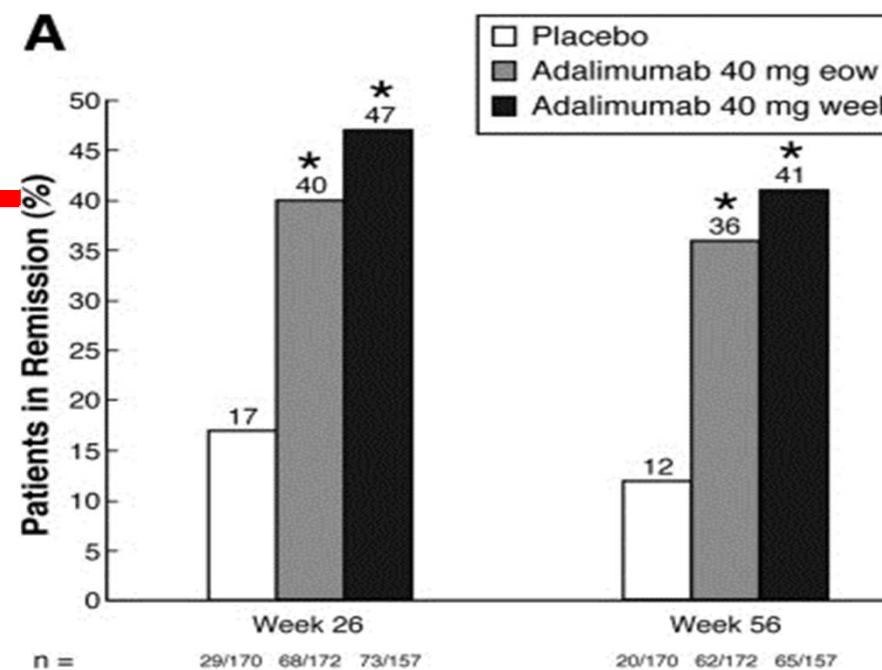
ADALIMUMAB MC

Évaluation à S4

12/24/36% de rémission



CLASSIC - I



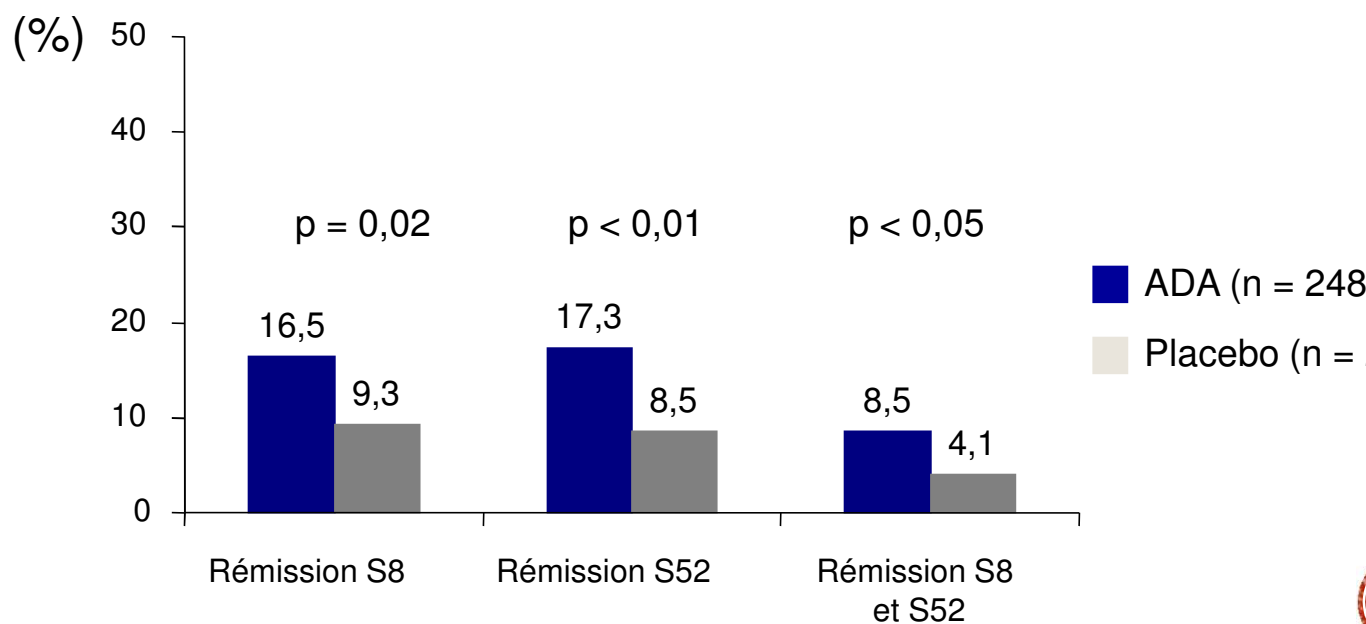
CHARM

ADALIMUMAB RCH

MÉTHODE

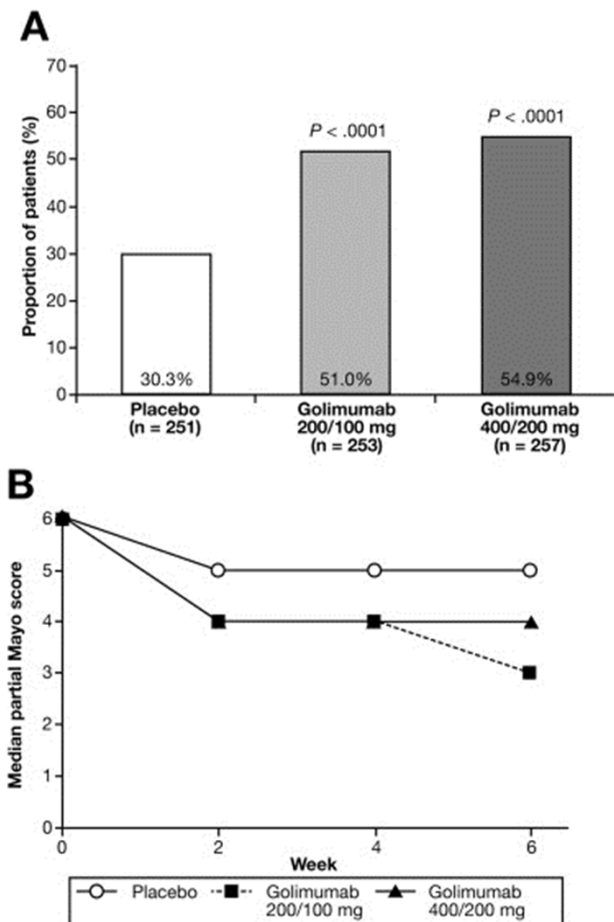
- ESSAI MULTICENTRIQUE, CONTRÔLÉ, RANDOMISÉ CONTRE PLACEBO, EN DOUBLE AVEUGLE
- 494 RECTOCOLITES HÉMORRAGIQUES MODÉRÉES À SÉVÈRES
- ADALIMUMAB (ADA) : 160/80 MG EN INDUCTION PUIS 40 MG/2 SEM.
- OBJECTIFS PRINCIPAUX : RÉMISSION CLINIQUE (SCORE MAYO) À S8 ET À S52

RÉSULTATS

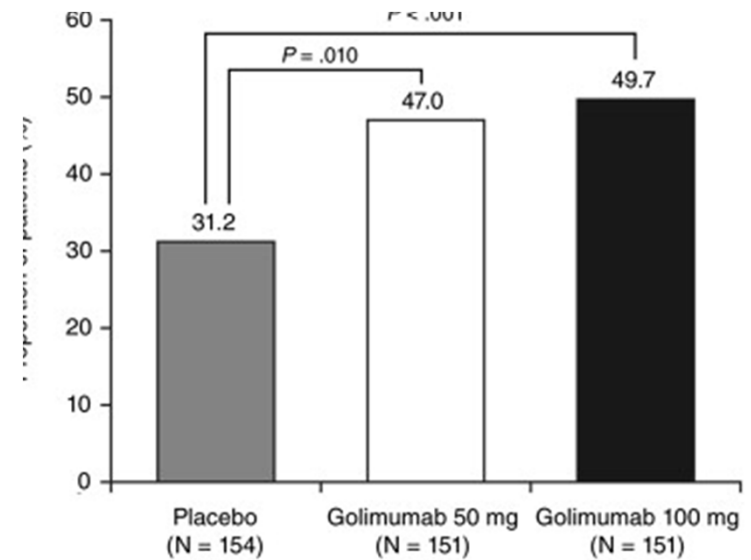


Golimumab RCH

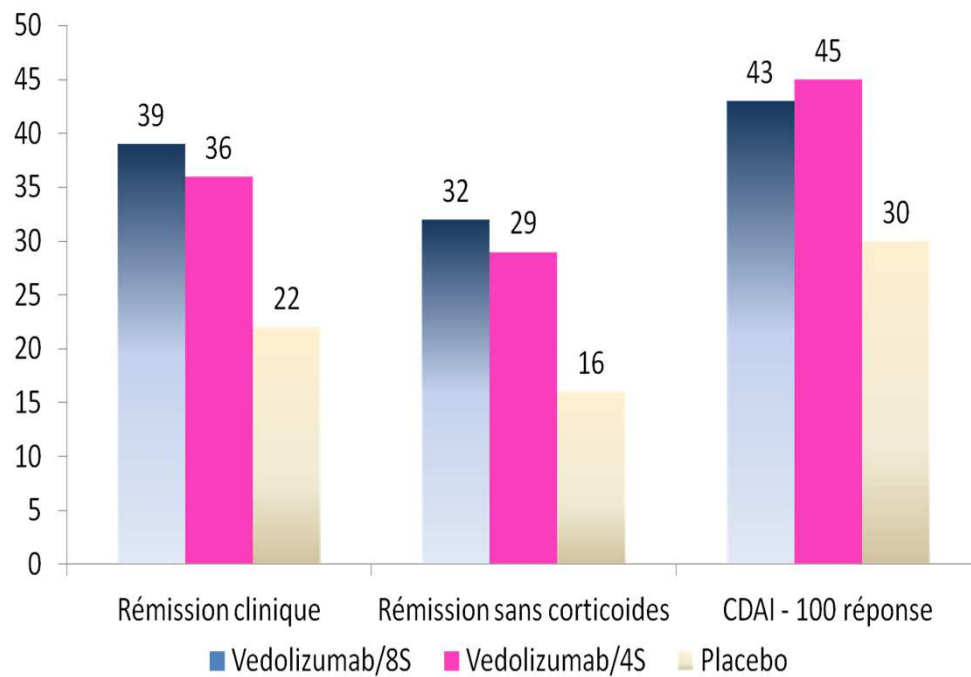
Réponse clinique S6



Réponse clinique S54

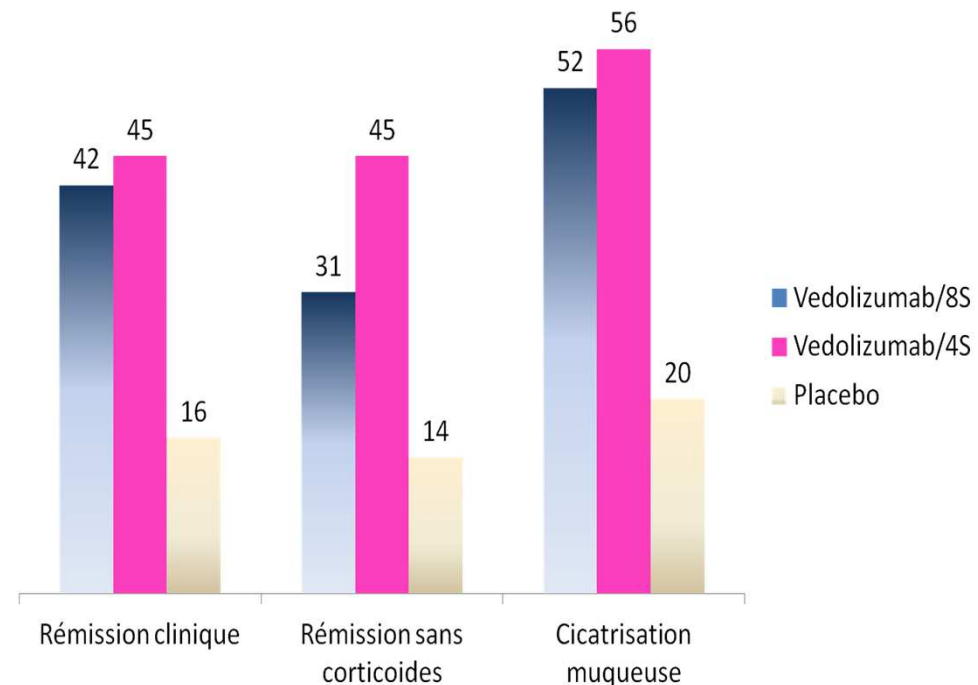


Vedolizumab - évaluation à S52



Maladie de Crohn

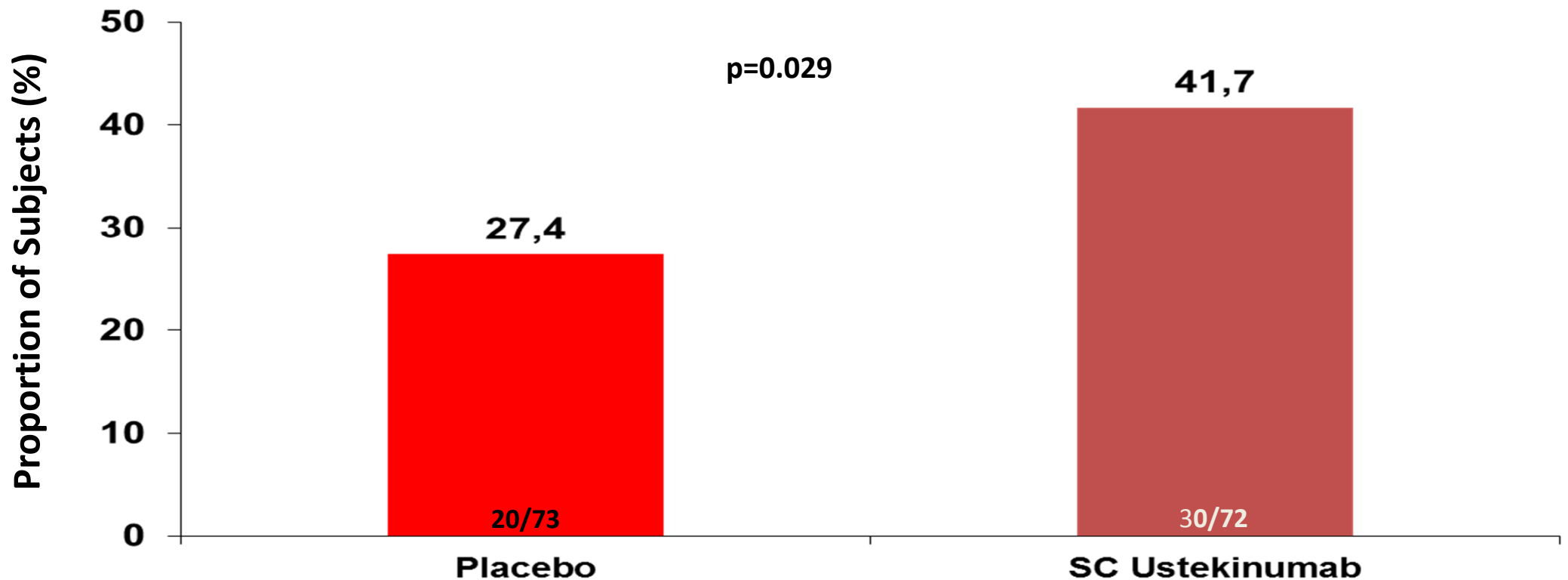
Sandborn et al, NEMJ, 2013



RCH

Feagan et al, NEMJ, 2013

Ustekinumab et MC: rémission clinique à S22



who discontinued study agent due to lack of efficacy, had a prohibited CD-related surgery, or had prohibited concomitant medication changes after Week 8 are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score

who had insufficient data to calculate the CDAI score are considered not to be in clinical remission

NOUVEAUX ARRIVANTS

- Anti JAK (tofacitinib) - RCH
- Anti phosphodiesterase (apremilast) - RCH
- Anti integrine (etrolizumab)- RCH&MC
- Anti SP1 - MC

ORIGINAL ARTICLE

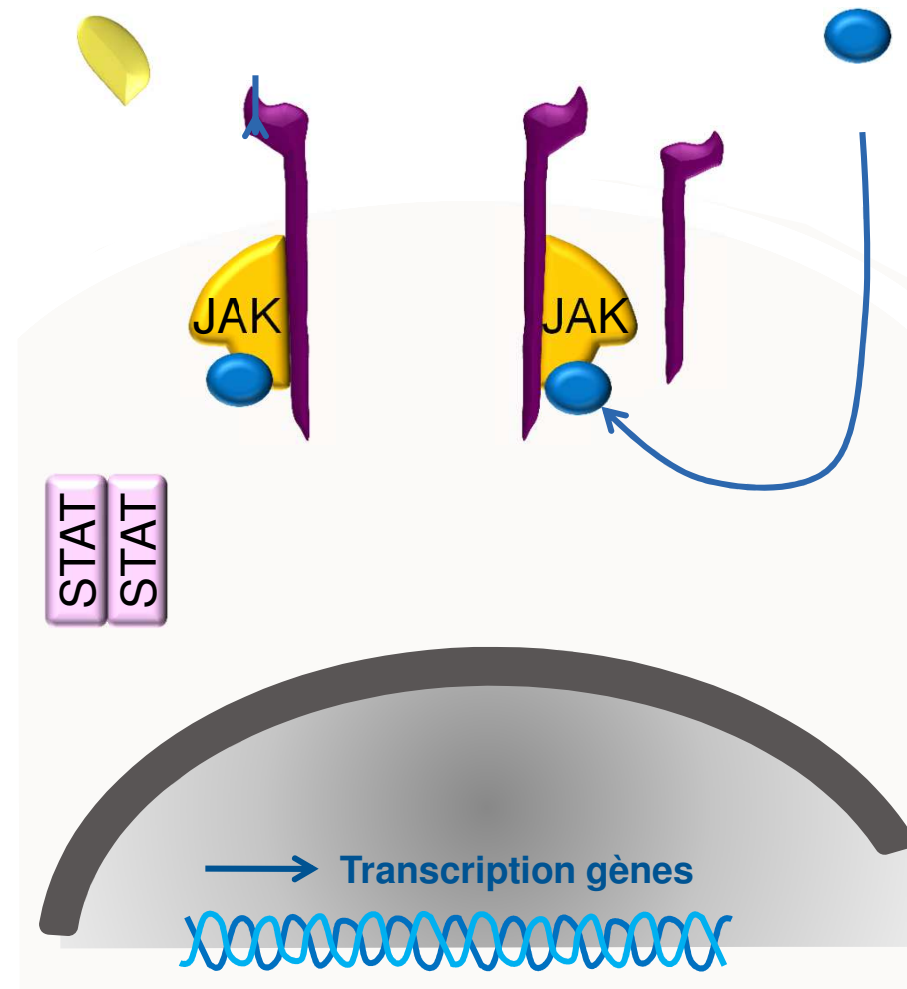
Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

William J. Sandborn, M.D., Chinyu Su, M.D., Bruce E. Sands, M.D.,
Geert R. D'Haens, M.D., Séverine Vermeire, M.D., Ph.D., Stefan Schreiber, M.D.,
Silvio Danese, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Walter Reinisch, M.D.,
Wojciech Niezychowski, M.D., Gary Friedman, M.D., Nervin Lawendy, Pharm.D.,
Dahong Yu, M.D., Ph.D., Deborah Woodworth, M.B.A., Arnab Mukherjee, Ph.D.,
Haiying Zhang, Ph.D., Paul Healey, M.D., and Julian Panés, M.D.,
for the OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators*

INTRODUCTION

- Le tofacitinib est un **inhibiteur de Janus Kinase (JAK)** faisant partie de la famille des “petites molécules”, administré **par voie orale**, en cours d’investigation dans le traitement de la RCH

- Le tofacitinib inhibe la phosphorylation et l’activation des JAKs^{1,2}
- L’inhibition de la voie JAK-STAT empêche la transcription génétique et la production de cytokines^{1,2}

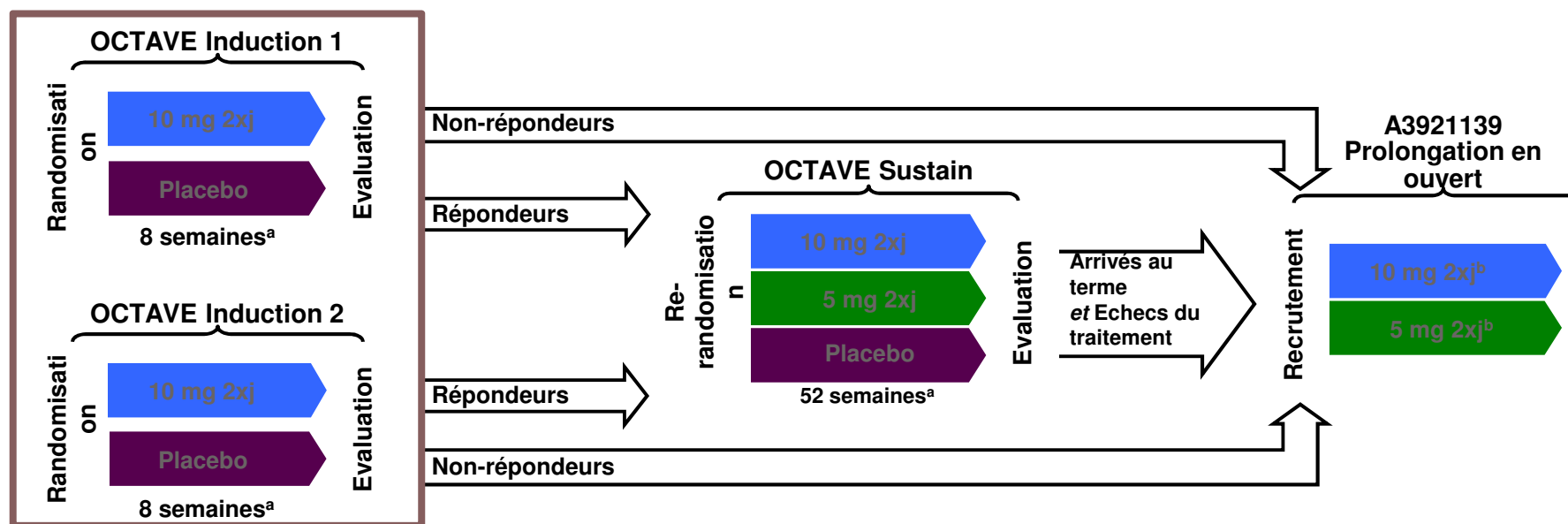


¹Clark JD et al. J Med Chem 2014; ²Danese S et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016.

Shuai K, Liu B. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-911.

Jiang JK, et al. J Med Chem. 2008;51(24):8012-8018.

Etudier l'efficacité et la tolérance du tofacitinib en traitement d'induction dans deux études de phase 3 chez des patients atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère.



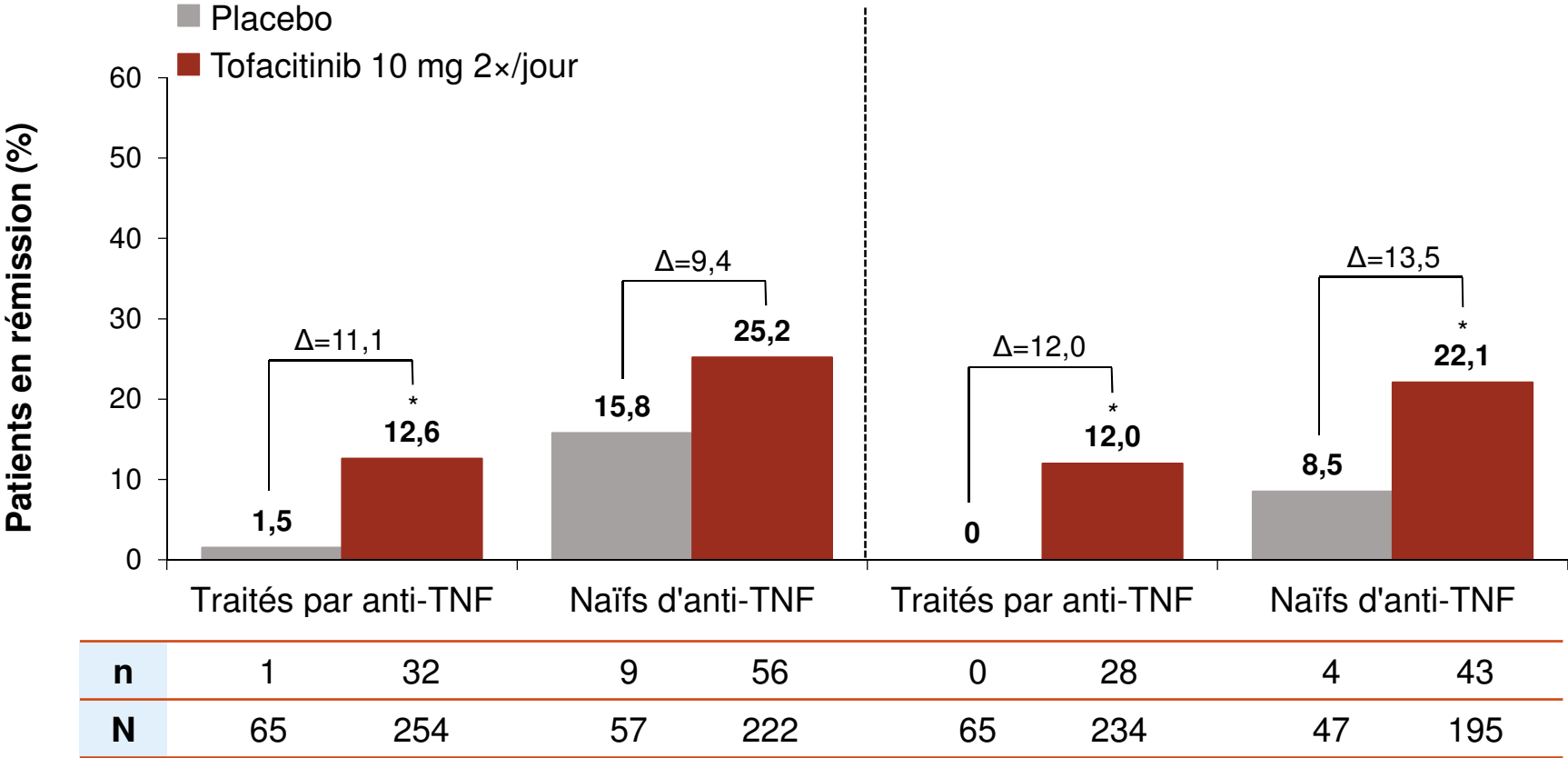
nts

≥18 ans, RCH modérée à sévère (score Mayo total ≥6 ; sous-score de saignement rectal ≥1 ; sous-score endoscopique [lecture centralisée] ≥2 (par coloscopie ou rectosigmoïdoscopie avec tube flexible)
 échec ou intolérance ≥1 des traitements suivants : corticoïdes, AZA/6-MP ou anti-TNF
 lavage : anti-TNF 8 semaines ; immunosuppresseurs, 2 semaines
 corticothérapie concomitante : dose max. 25 mg/jour ; stable pendant l'étude

CRITÈRE PRINCIPAL : RÉMISSION À S8 EN FONCTION DE L'EXPOSITION ANTÉRIEURE AUX ANTI-TNF

OCTAVE Induction 1

OCTAVE Induction 2

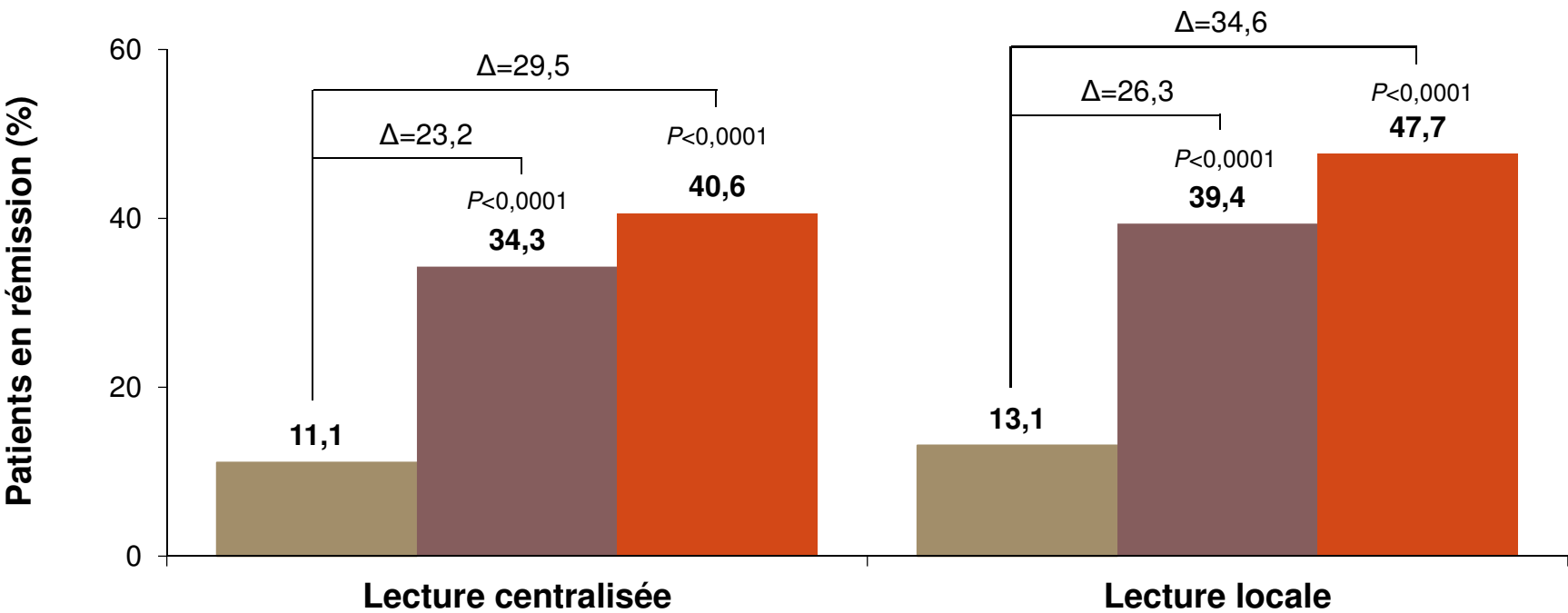


- P≤0,05 vs placebo. Les P-values sont basées sur le test du Chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur le caractère naïf ou non à un anti TNF, la prise de corticoïdes à l'inclusion et la région géographique. Les données d'efficacité sont obtenues par full analysis set avec imputation des non répondeurs.
- Anti-TNF= anti Tumor Necrosis Factor.

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : RÉMISSION À S52

Rémission: Score Mayo total ≤ 2, sans sous-score individuel > 1, et avec un sous-score de saignement rectal = 0

■ Placebo (N=198) ■ Tofacitinib 5 mg 2×/jour (N=198) ■ Tofacitinib 10 mg 2×/jour (N=197)



n	22	68	80	26	78	94
Diff. comparé au PBO (95% IC)	--	23.2 (15,3 ; 31,2)	29.5 (21,4 ; 37,6)	--	26.3 (18,0 ; 34,5)	34.6 (26,2 ; 43,0)

Les *P* values sont basées sur le test du Chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur le traitement reçu lors de l'induction et la rémission à l'inclusion.
 IC=Intervalle de confiance; FAS=Full analysis set; NRI=non-responder imputation; PBO=placebo.

EI LES PLUS FRÉQUENTS LIÉS AUX TRAITEMENTS ORDRE DÉCROISSANT (TOUTES CAUSES)

Terminologie MedDRA	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg 2×/jour N=198	Tofacitinib 10 mg 2×/jour N=196
Rhinopharyngite, n (%)	11 (5,6)	19 (9,6)	27 (13,8)
Arthralgie, n (%)	19 (9,6)	17 (8,6)	17 (8,7)
Migraine, n (%)	12 (6,1)	17 (8,6)	6 (3,1)
Infection des voies respiratoires supérieures, n (%)	7 (3,5)	13 (6,6)	12 (6,1)
Eruption cutané, n (%)	8 (4,0)	6 (3,0)	11 (5,6)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, n (%)	4 (2,0)	6 (3,0)	13 (6,6)
Hypercholestérolémie, n (%)	2 (1,0)	4 (2,0)	11 (5,6)
Zona, n (%)	1 (0,5)	2 (1,0)	10 (5,1)

Les EI liés aux traitements répertoriés étaient ceux qui se produisaient avec une fréquence $\geq 5\%$ dans le groupe tofacitinib

« TOFACITINIB IS THE RIGHT OCTAVE FOR UC »

- Dans les études OCTAVE 1 et 2, le tofacitinib est significativement plus efficace que le placebo pour le traitement d'induction des patients atteints de rectocolite hémorragique
- L'efficacité du tofacitinib est significativement supérieure au placebo quel que soit le statut antérieur vis-à-vis des anti-TNF
- L'amélioration du score Mayo partiel dès la semaine 2 confirme l'effet rapide du traitement
- Aucun effet secondaire inattendu ou nouveau n'a été observé

WHAT ELSE?

- La greffe fécale

Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial

Sudarshan Paramsothy, Michael A Kamm, Nadeem O Kaakoush, Alissa J Walsh, Johan van den Bogaerde, Douglas Samuel, Rupert W L Leong, Susan Connor, Watson Ng, Ramesh Paramsothy, Wei Xuan, Enmoore Lin, Hazel M Mitchell, Thomas J Borody

BACKGROUND

Rôle majeur du microbiote dans la pathogénie des MICI

Manipulation thérapeutique du microbiote dans les MICI

- Efficacité des AB en prévention de la récurrence postopératoire de MC
- Efficacité des probiotiques (*E coli* Nissle 1917) dans la RCH
- Emergence de la transplantation de microbiote fécal (TMF)
 - Données dans la colite à *Clostridium*
 - 2 essais contrôlés dans la RCH aux résultats discordants

MÉTHODES

essai contrôlé randomisé australien (3 centres)

TMF multidonneurs (3-7) congelés

Placebo : sérum salé + colorant et odorant

administration

Par coloscopie à l'inclusion (dans l'iléon et le caecum)

Puis 5 lavements par sem pendant 8 sem (= 40 lavements)

patients:

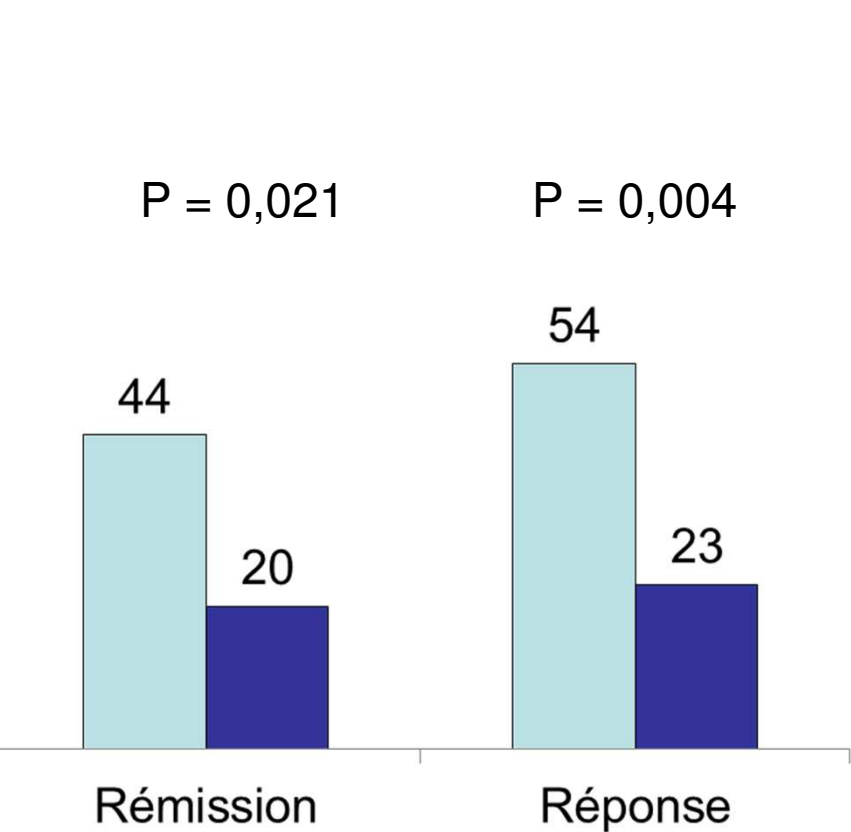
RCH active (Mayo score 4-10)

Sous-score endoscopique Mayo 1-3

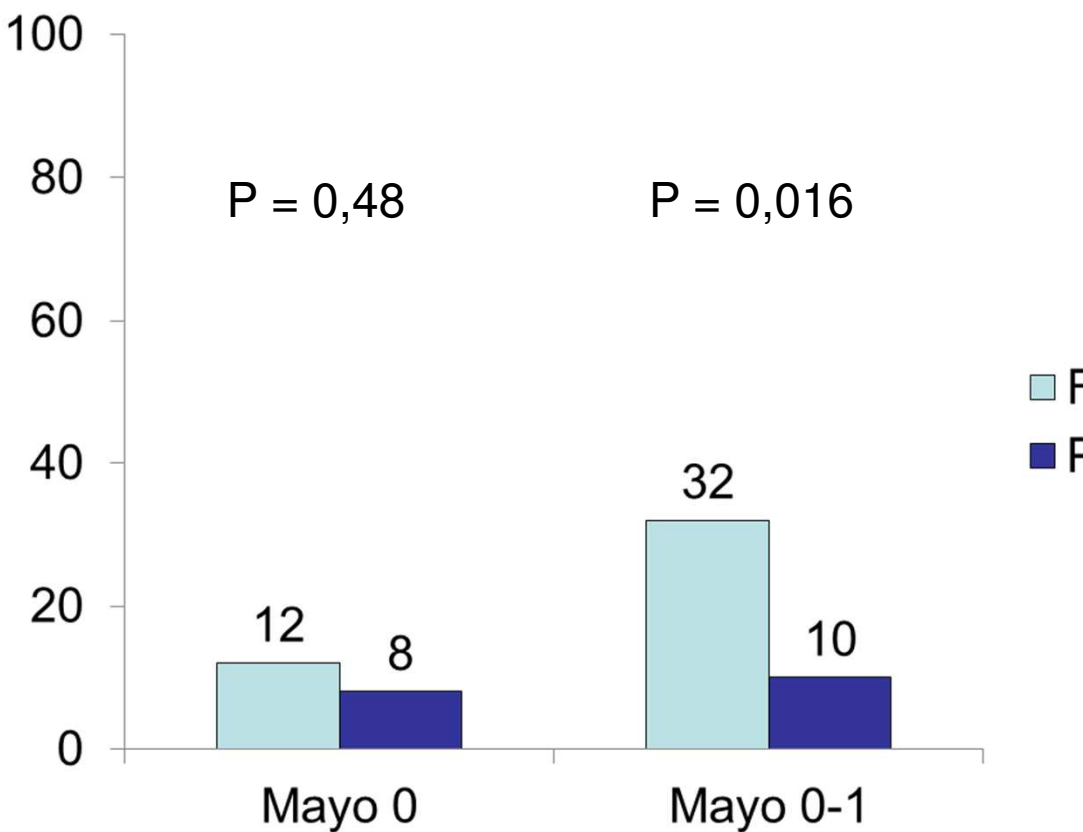
Quels que soient les traitement reçus auparavant

	Faecal microbiota transplantation (n=41)	Placebo (n=41)
Age (years)	35.6 (27.8-48.9)	35.4 (27.7-45.1)
Male	22 (54%)	25 (61%)
Female	19 (46%)	15 (38%)
White ethnic origin	27 (66%)	27 (68%)
Non-smoker	23 (56%)	21 (53%)
Disease duration (years)	5.8 (3.4-9.0)	5.8 (2.8-10.0)
Duration <1 year	2 (5%)	2 (5%)
Disease extent		
Proctitis	4 (10%)	8 (20%)
Left-sided colitis	28 (68%)	20 (50%)
Pancolitis	9 (22%)	12 (30%)
Concomitant drugs		
None	9 (22%)	6 (15%)
Oral 5-aminosalicylate	26 (63%)	28 (70%)
Oral immunomodulator	20 (49%)	15 (38%)
Oral steroids	9 (22%)	11 (28%)
Previous anti-TNF therapy	9 (22%)	6 (15%)
Previous other biological therapy	2 (5%)	0 (0%)
Total Mayo score*	8 (6-9)	8 (6-9)
Mayo endoscopic subscore*		
1	1 (2%)	7 (18%)
2	27 (66%)	15 (38%)
3	13 (32%)	18 (45%)
UCEIS score†	4 (3.5-5.5)	4 (3.5-5.5)
IBDQ score‡	123 (99-157)	119 (100-157)
Faecal calprotectin (ug/g)	705 (226-1220)	505 (193-1220)

RESULTATS



Evaluation clinique à S8 sans corticoïdes



Evaluation endoscopique à S8 sans corticoïdes

TMF dans la RCH : essais randomisés

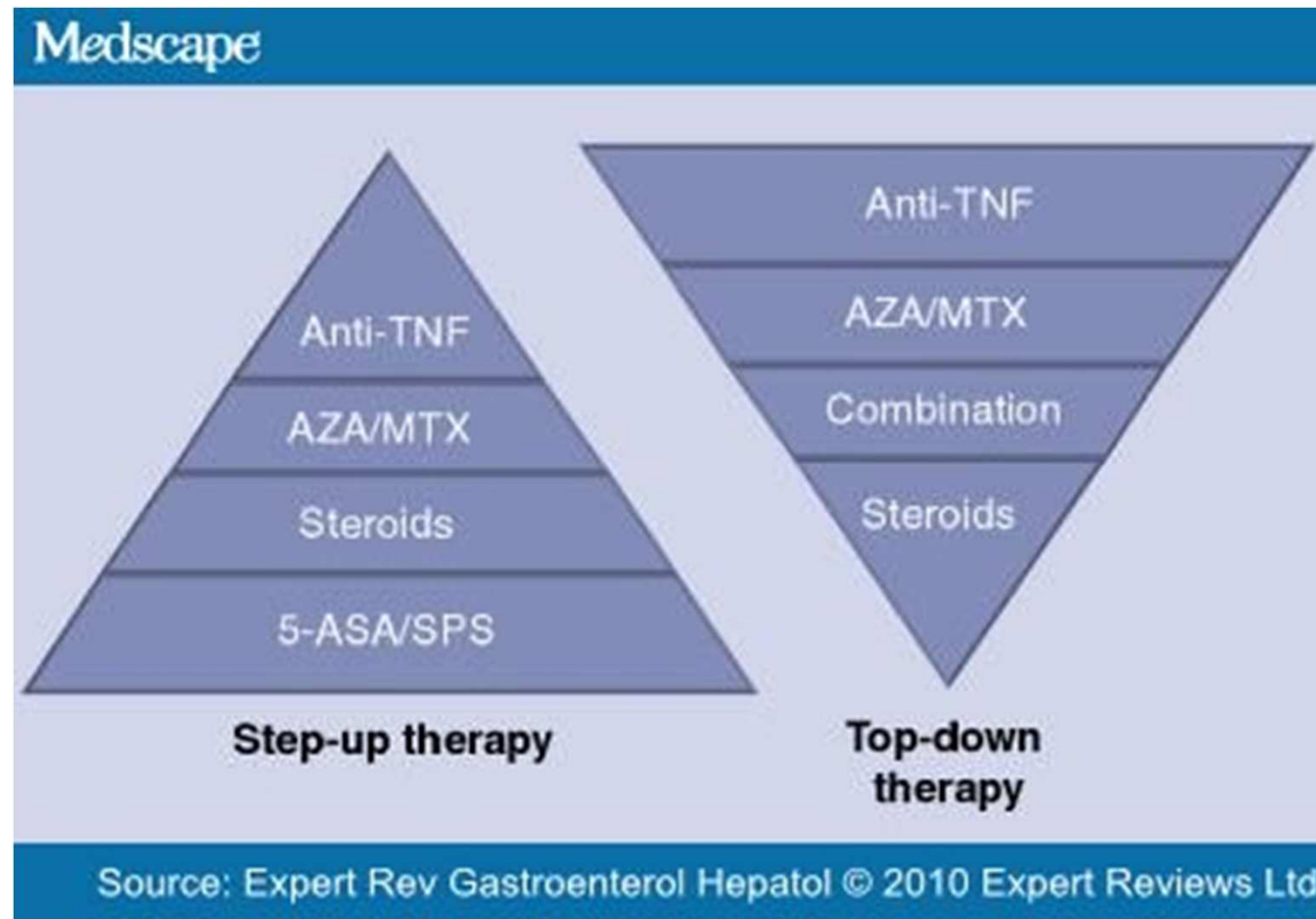
Auteur	Donneur	TMF	Placebo	Taux de rémission
Moayyedi (n=70)	Unique	1 lvt/sem pdt 6 sem	Eau	TMF 24 % à S7* Pcb 5 % à S7
Rossen (n=50)	Unique	2 infusions nasoduodénales infusions aux sem 1-3	Auto-TMF	TMF 30 % à S12 Pcb 20 % à S12
Paramsothy (n=81)	Multiple	1 coloscopie + 5 lvt/sem pdt 8 sem	Sérum	TMF 27 % à S8* Pcb 8 % à S8
Costello (n=73)	Multiple	1 colonoscopie + 2 lvt jusqu'à J7	Auto-FMT	TMF 32 % à S8* Pcb 9 % à S8

* $p < 0.05$

STRATÉGIES

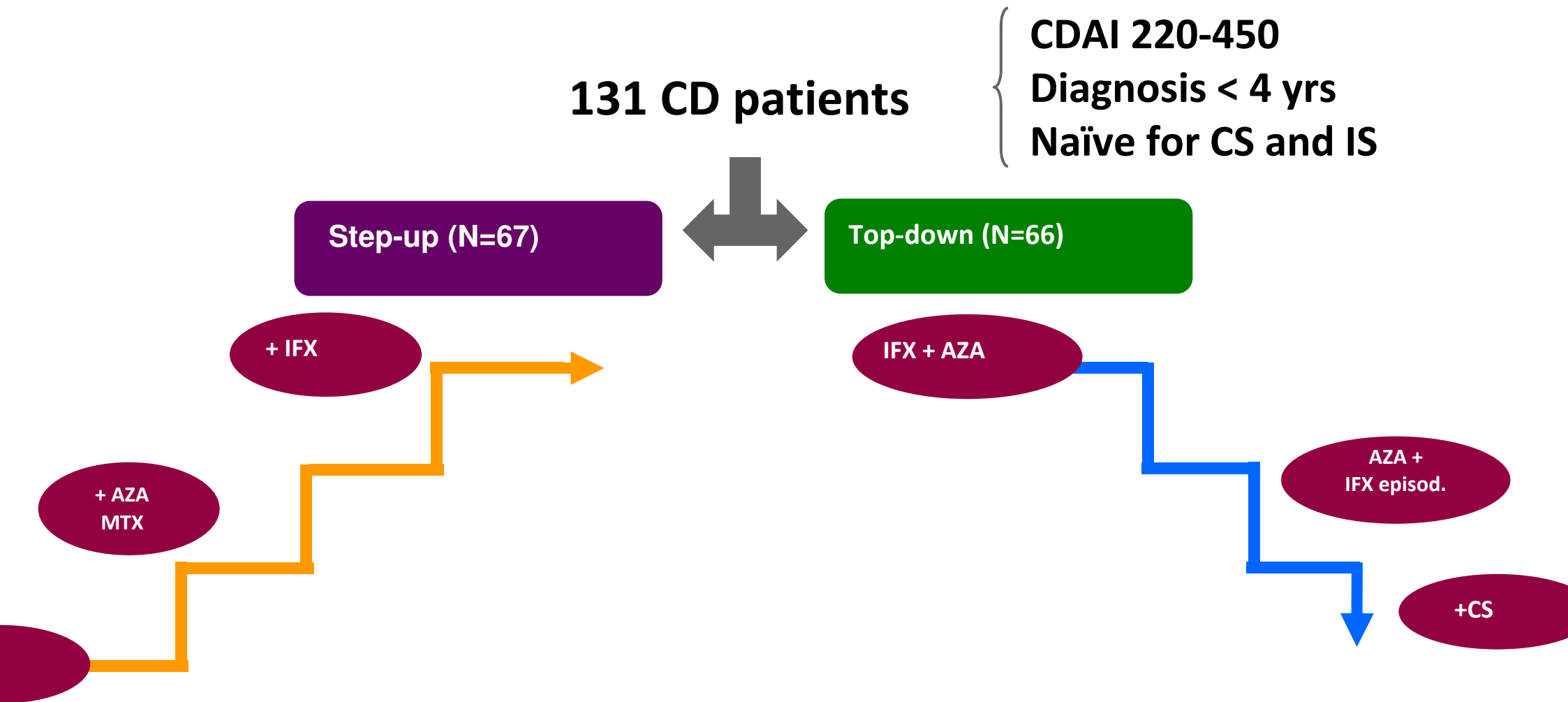
- **Step up ou top down?**
- **Mono ou combo thérapie?**
- **Quid de l'arrêt du traitement?**

STEP UP OU TOP DOWN?

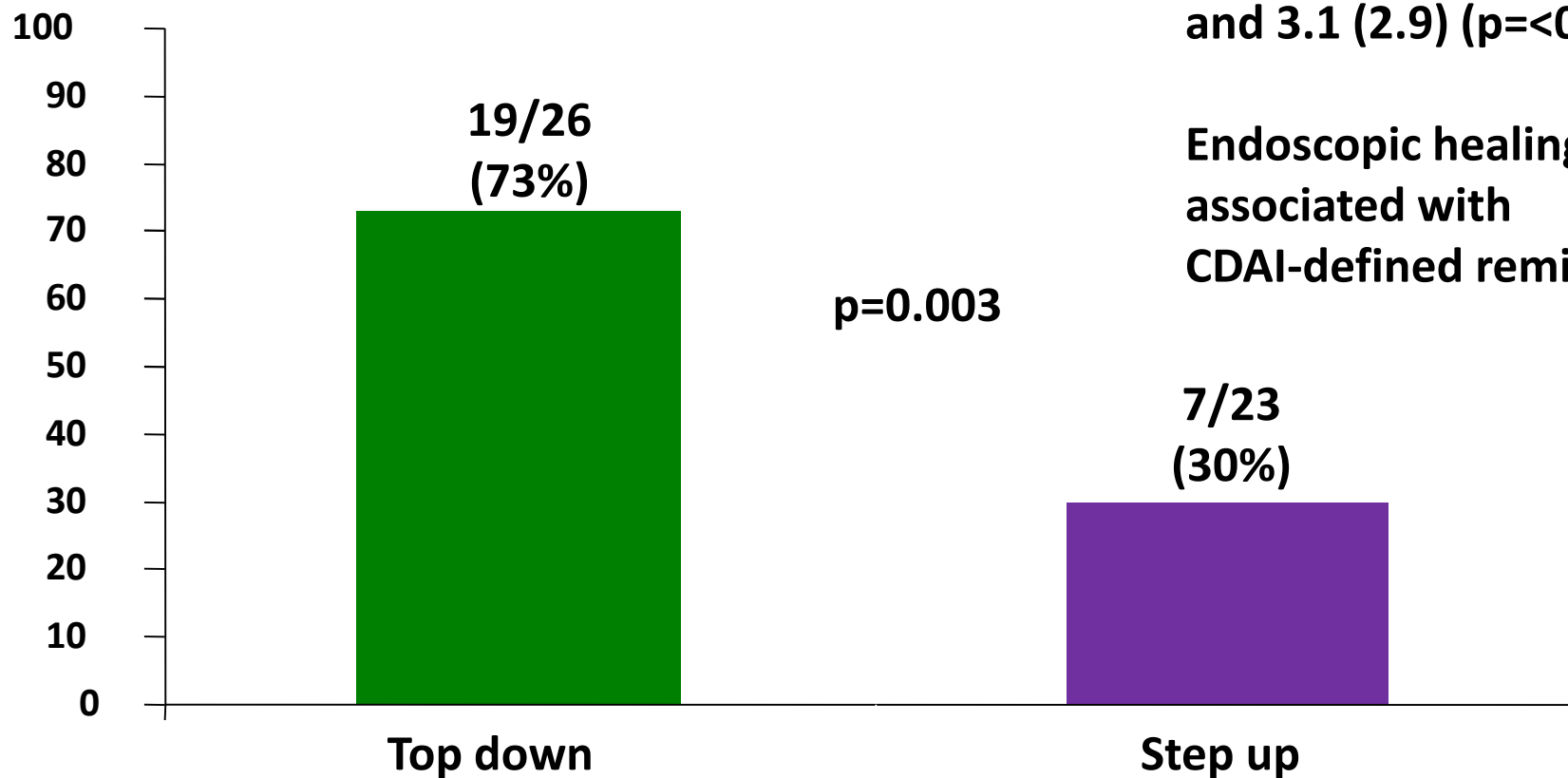


Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised controlled trial

TD



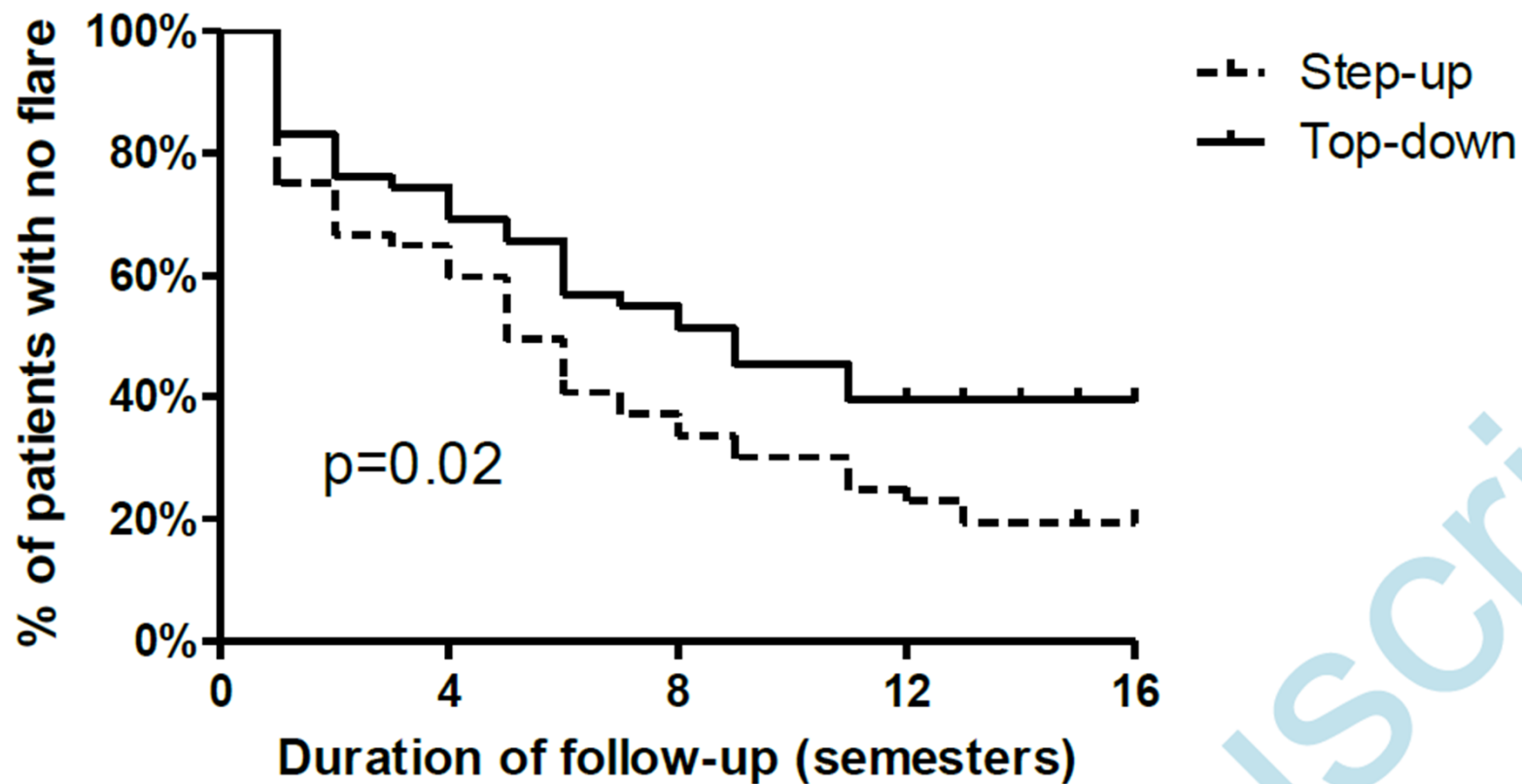
ulcer at M24
valuable patients)



The corresponding endoscopy scores were 0.7 (SD 1.5) and 3.1 (2.9) ($p < 0.001$).

Endoscopic healing was not associated with CDAI-defined remission.

STEP UP OU TOP DOWN?



MONO OU COMBO THÉRAPIE?

IC-Studie: Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease

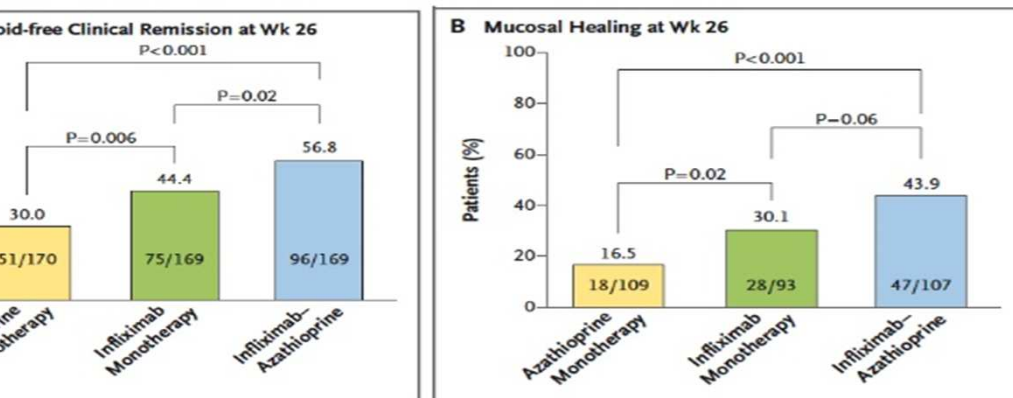
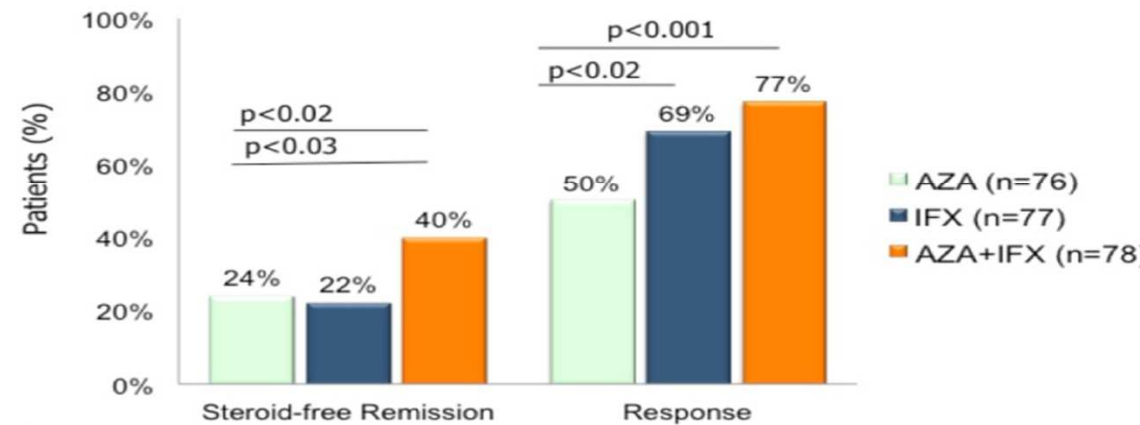


Figure 2: Infliximab, Azathioprine or Combination Therapy for Crohn's Disease SUCCESS Trial: Week 16 Results

Patients naïve to anti-TNF and AZA or >3 months stop of AZA before trial



Remission: Steroid-free + Mayo ≤ 2 including endoscopy

Response: Decrease in the total Mayo score of ≥ 3 points and at least a 30% decrease from baseline Mayo score

merit-UC

Panaccione et al.

QUID DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT?

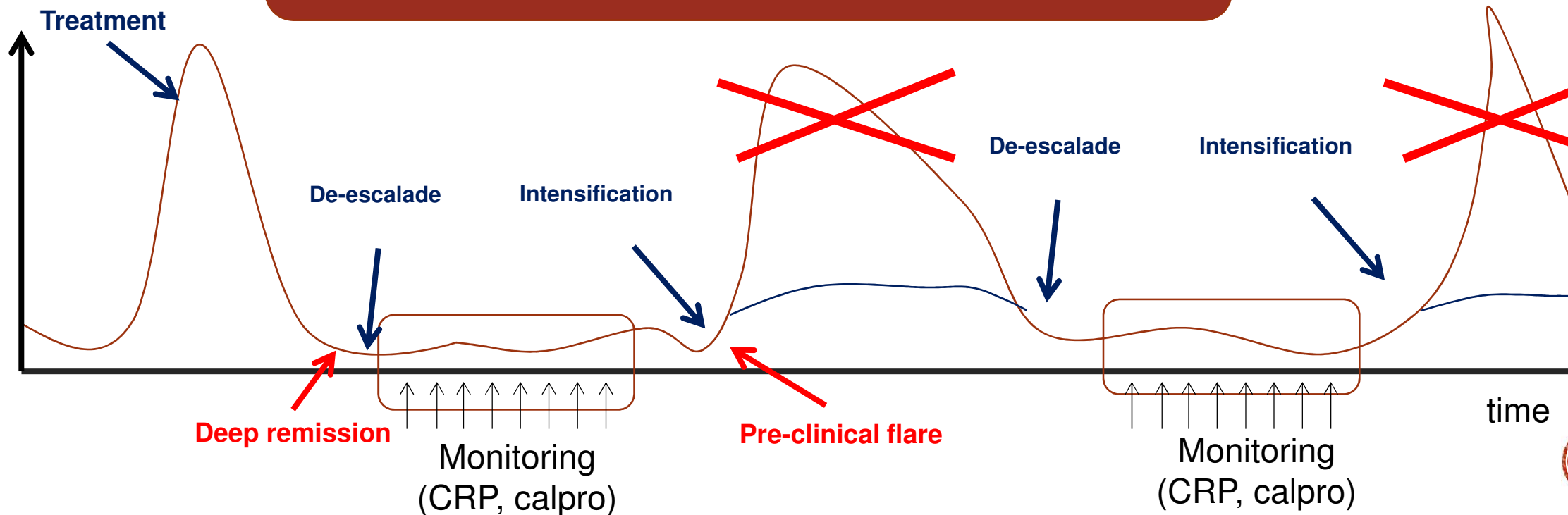
BIOCYCLES: a new concept of treatment in IBD

→ Avoid excessive therapies

→ intensification in case of pre-clinical flare-up

Preliminary conditions:

- ✓ Deep remission
- and
- ✓ Intensification of surveillance



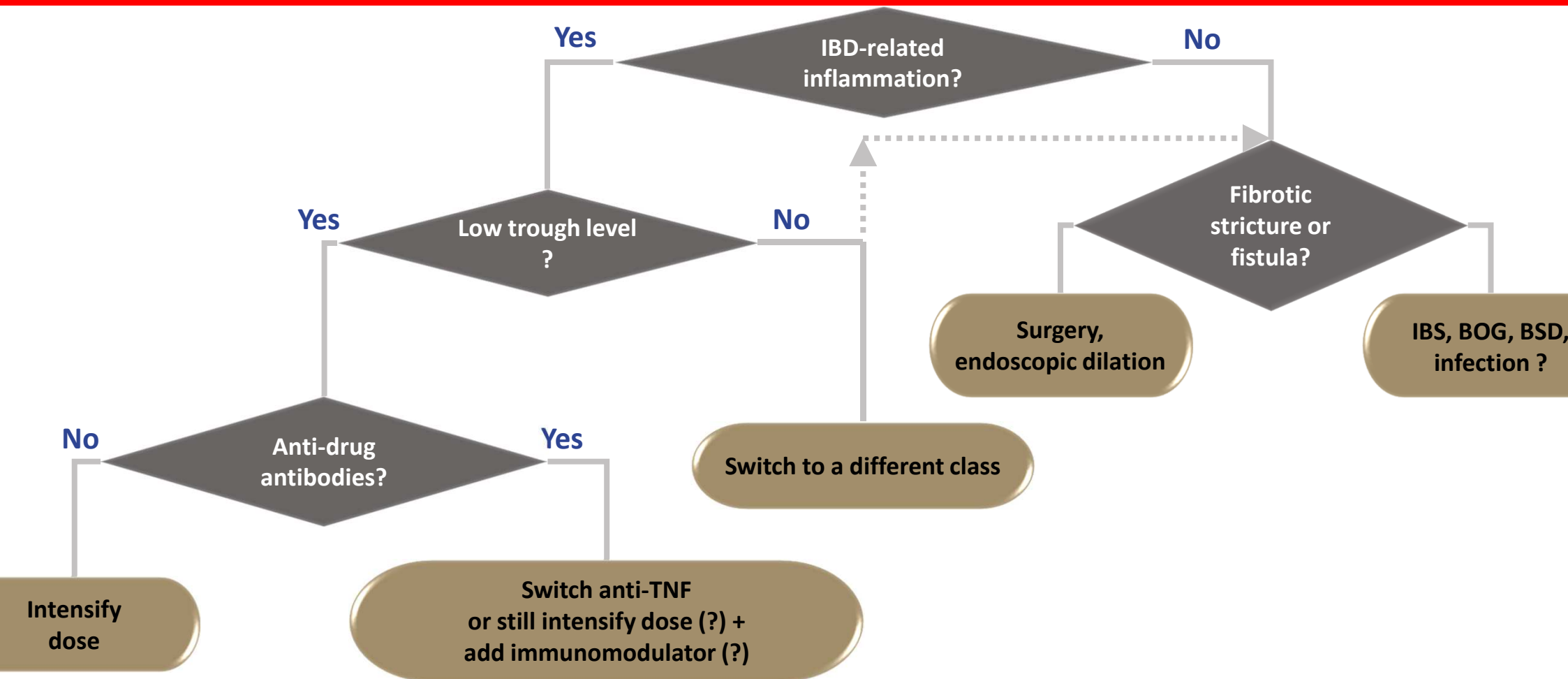
MONITORING

- **Le traitement**
 - **La maladie**

LE TRAITEMENT – QUAND?

- **Perte d'efficacité (taux d'anticorps trop élevé? Fuite fécale de l'anti TNF?)**
- Non réponse primaire (Fuite fécale de l'anti TNF?)
- Rémission clinique profonde (si taux sanguin bas, discuter arrêt traitement?)

MANAGING LOSS OF RESPONSE TO ANTI-TNF THERAPY IN CROHN'S DISEASE: DRUG MONITORING



acterial overgrowth; BSD, bile salt diarrhoea; IBS, irritable bowel syndrome

K, et al. *Scand J Gastro*; 2009;44:774-81; Rutgeerts P, et al. *Gut* 2010;59:7-8;

S, et al. *Gut* 2011;60:41-8; Afif W, et al. *Am J Gastro* 2010;105:1133-9

LA MALADIE- QUAND?

- Signes cliniques mais pas d'éléments objectifs (pas de syndrome inflammatoire/carences..)

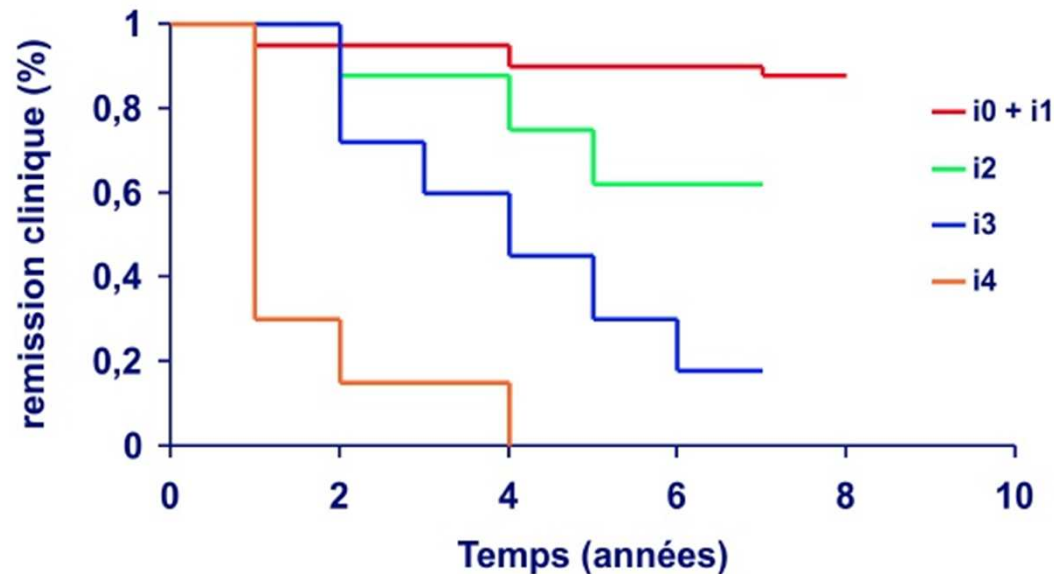


Calprotectine fécale

- **Récidive postopératoire**
- **Sténoses symptomatiques**
- **Fistules intestinales avec abcès**
 - **Grossesse**

RÉCIDIVE POSTOPÉRATOIRE

Récidive clinique selon la sévérité des lésions endoscopiques initiales

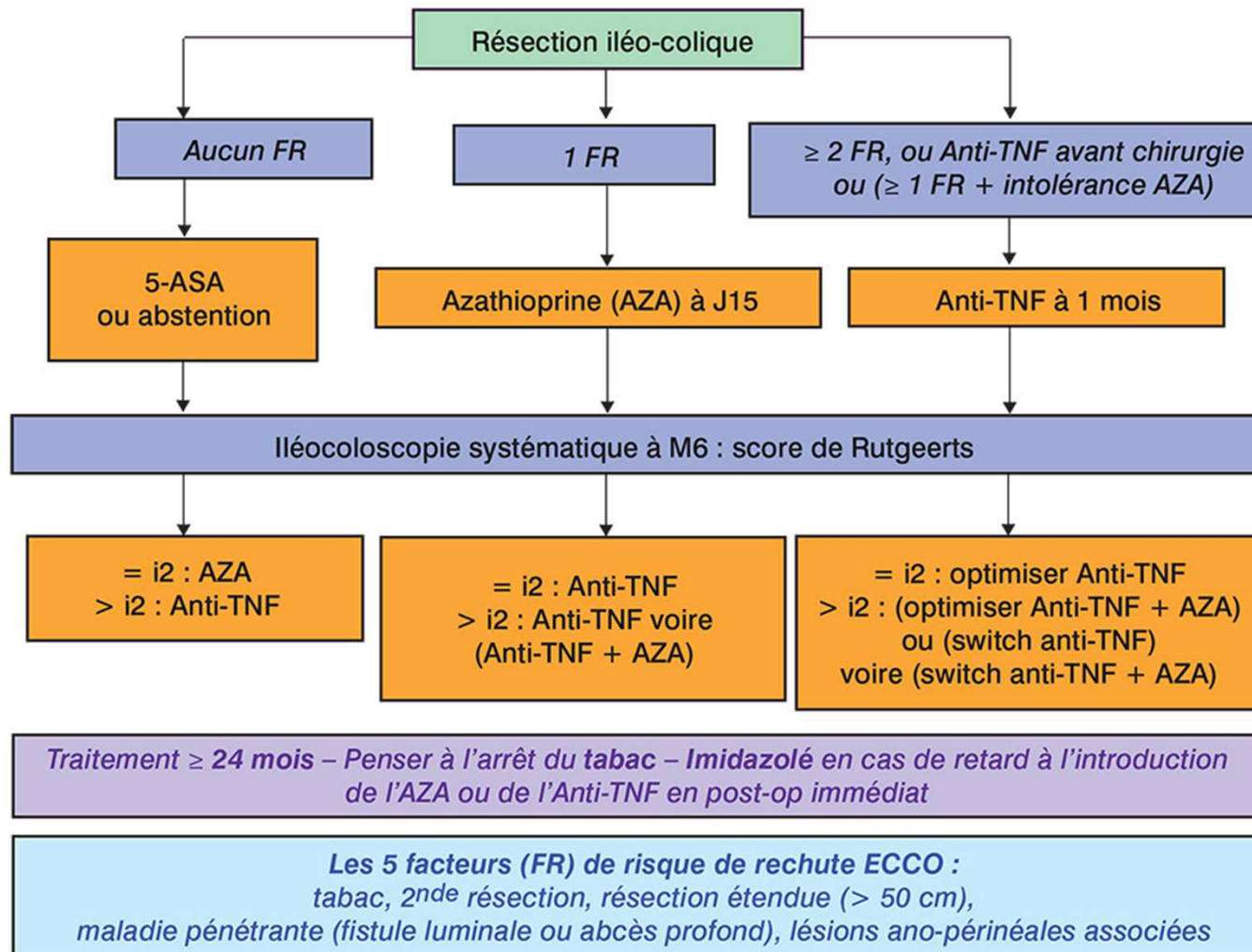


Rutgeerts P et al. Gastroenterology 1990;99:956

Facteurs prédictifs de rechute:

- tabac
- Résection de plus de 50 cm
- Forme fistulisante
- Une « n »ème résection
- LAP?

RÉCIDIVE POSTOPÉRATOIRE



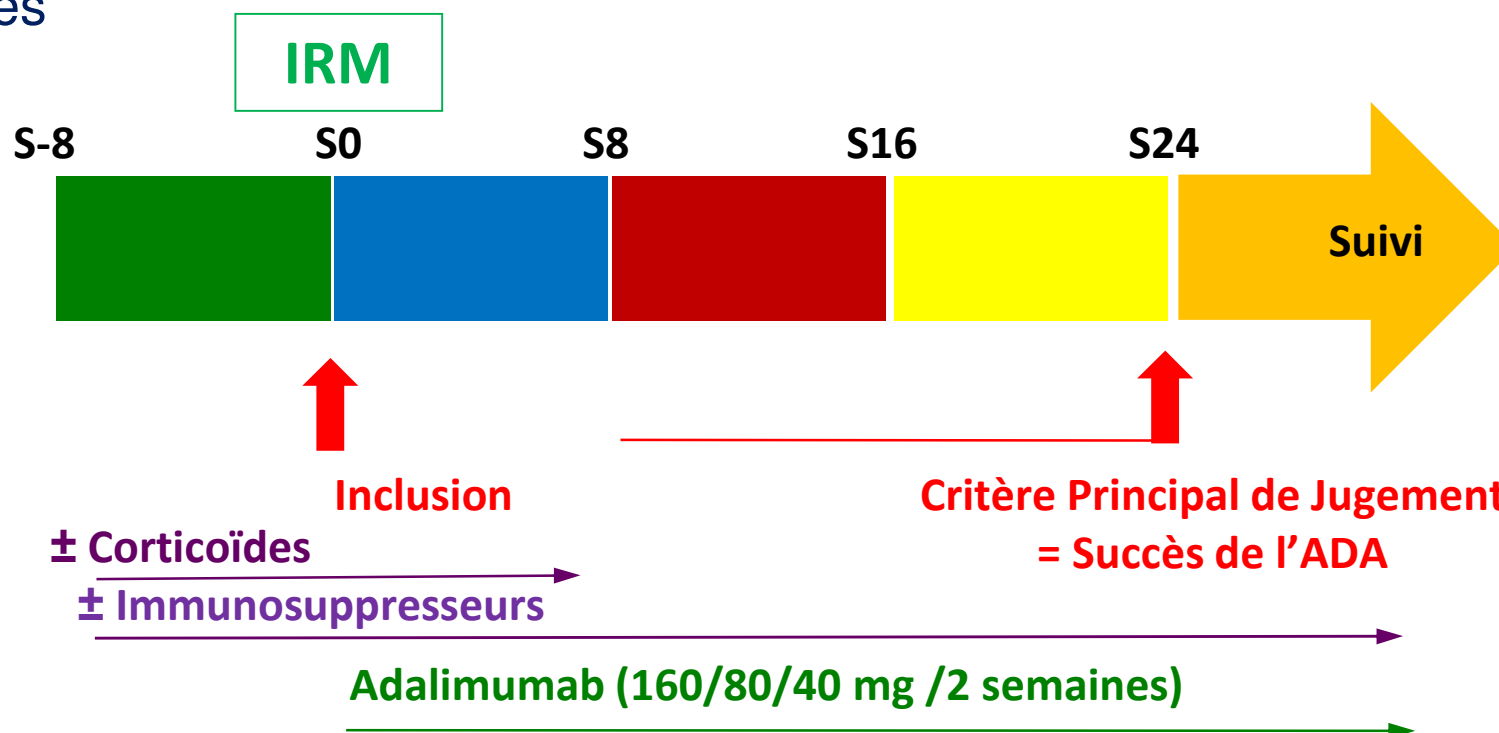
STÉNOSES SYMPTOMATIQUES



Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study

Yoram Bouhnik,¹ Franck Carbonnel,² David Laharie,³ Carmen Stefanescu,¹ Xavier Hébuterne,⁴ Vered Abitbol,⁵ Maria Nachury,⁶ Hedia Brix, ⁷ Arnaud Bourreille,⁸ Laurence Picon,⁹ Anne Bourrier,¹⁰ Matthieu Allez,¹¹ Laurent Peyrin-Biroulet,¹² Jacques Moreau,¹³ Guillaume Savoye,¹⁴ Mathurin Fumery,¹⁵ Stephane Nancey,¹⁶ Xavier Roblin,¹⁷ Romain Altwegg,¹⁸ Guillaume Bouguen,¹⁹ Gilles Bommelaer,²⁰ Silvio Danese,²¹ Edouard Louis,²² Magaly Zappa,²³ Jean-Yves Mary,²⁴ For the GETAID CREOLE Study Group

- Cohorte multicentrique, prospective, observationnelle
- Patients atteints de MC avec SSG définie par un score d'obstruction intestinale (CDOS) ≥ 3 (*restrictions alimentaires, douleurs minimales-modérées avec signes associés ou douleurs sévères*) sur une échelle à 5 grades



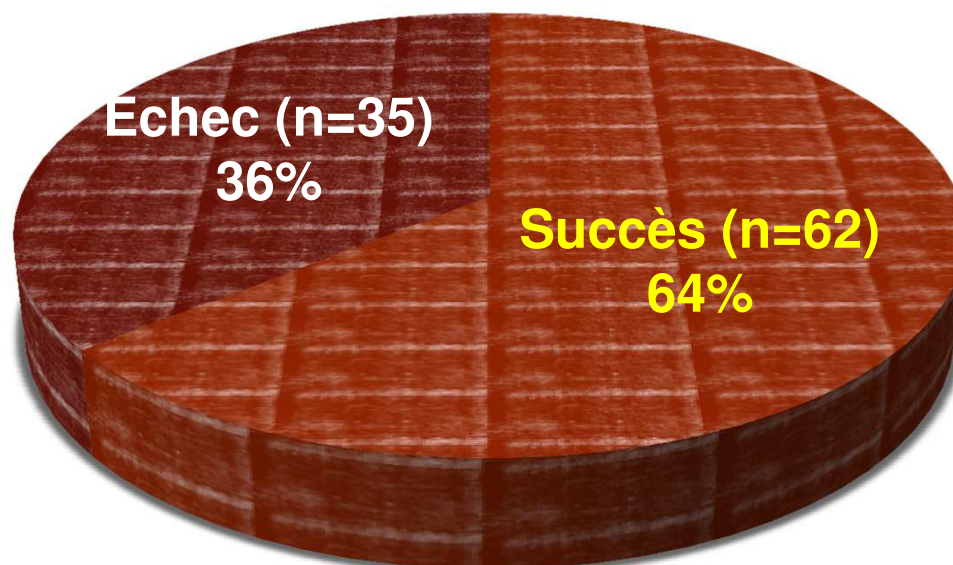
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION

97 PATIENTS AVEC MC ET SSG

N (%) OU MÉDIANE (INTERVALLE INTERQUARTILE)

Sexe masculin		44 (45%)
Age à l'inclusion (années)		36 (29-46) median
Durée de la maladie (années)		8,8 (3,4-14,9) médiane
ATCD de résection intestinale		43 (44%)
ATCD de traitement par infliximab		7 (7%)
Tabac	• Jamais • actif • ATCD	38 (39%) 42 (43%) 17 (18%)
CDOS	• 3 • 4 • 5 • 6	7 (7%) 31 (32%) 37 (38%) 22 (23%)
Ttt concomitants	• CTO ≥ 20 mg /j • Thiopurines	20 (21%) 40 (41%)
CDAI > 150		58 (60%)
CRP (mg/dL) (n=92)		5.0 (2.0-11.8) médiane

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ANTI-TNF À LA SEMAINE 24



**CDAI < 150
chez 88%
des patients
en succès**

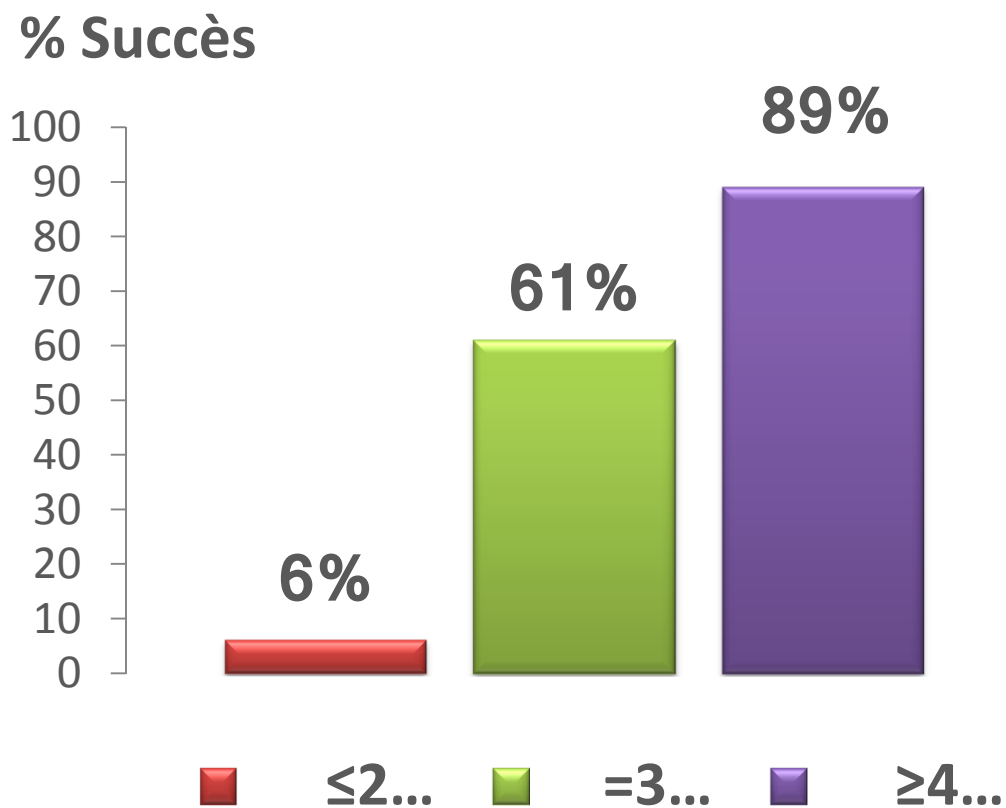
L'échec était défini par au moins un des critères suivants (S0 et S24):

- Recours aux corticoïdes au-delà de la 8ème semaine après l'inclusion
- Traitement nutritionnel ou autre anti-TNF,
- Arrêt de l'ADA pour effets indésirables sévères
- Chirurgie, dilatation endoscopique,
- Sortie d'étude

FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS DE SUCCÈS

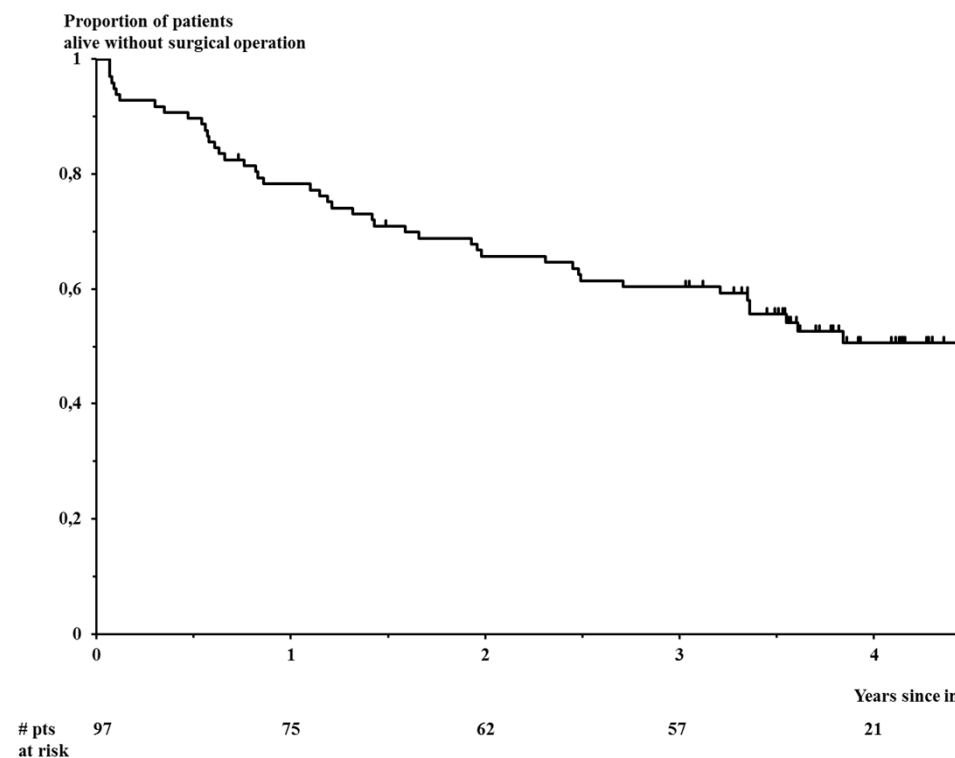
Facteurs / Groupe à taux de succès élevé	Estimation du coefficient $\pm$ SE	Estimation OR	p	Nombre de points
Oui	1.23 $\pm$ 0.62	3.42	0.040	1
ée des symptômes obstructifs < 5 semaines	1.79 $\pm$ 0.81	6.00	0.016	1
DS > 4	1.25 $\pm$ 0.65	3.48	0.046	1
gueur cumulée de la sténose < 12 cm	1.80 $\pm$ 0.67	6.04	0.0042	1
ntensité du rehaussement tardif Sévère	1.78 $\pm$ 0.66	5.92	0.0034	1
mètre proximal Max (mm) / [18-29[	1.99 $\pm$ 0.68	7.32	0.0013	1
ule Non	1.55 $\pm$ 0.76	4.72	0.035	1

PROBABILITÉ DE SUCCÈS À S24 SELON LE SCORE PRONOSTIQUE



SURVIE SANS CHIRURGIE

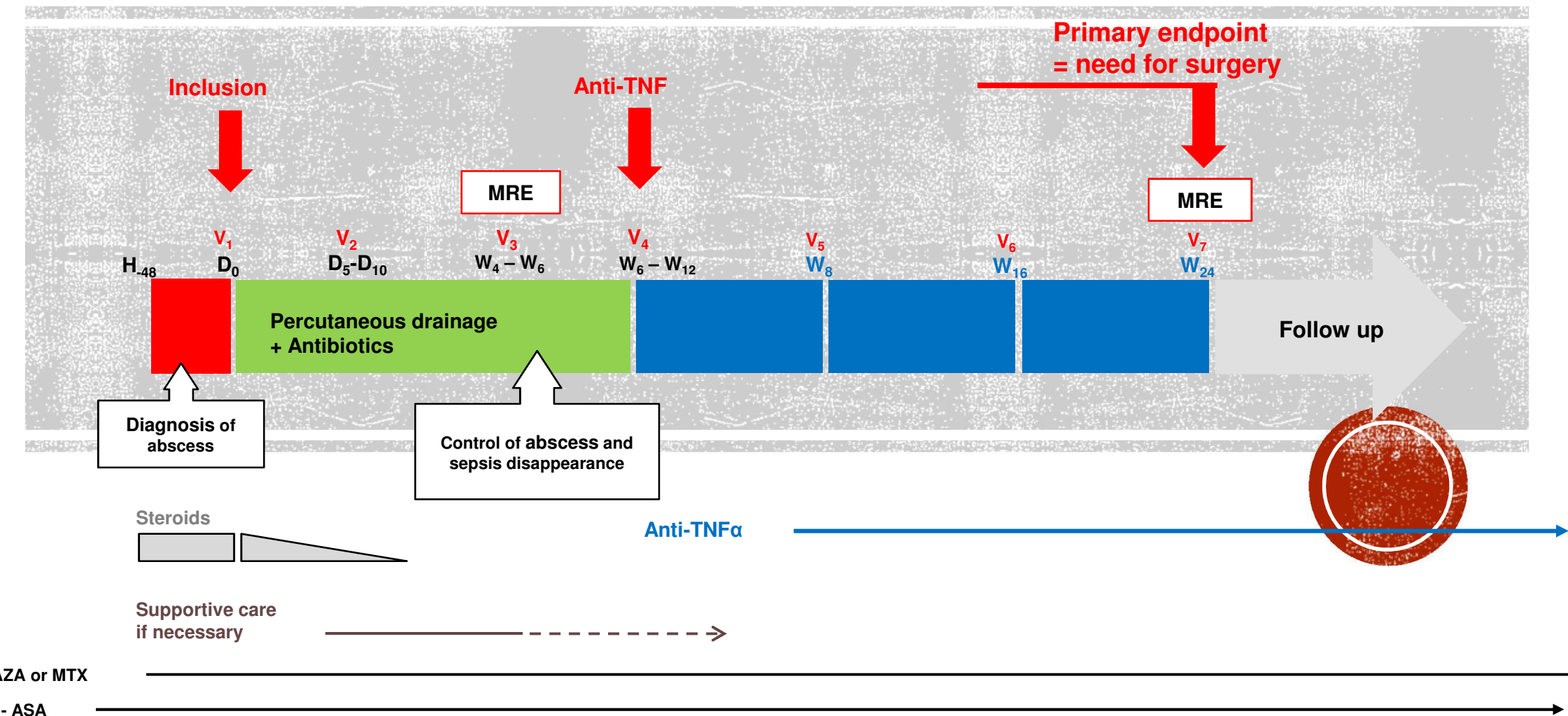
médiane $\pm$ SE de suivi : 3.8 $\pm$ 0.1 ans, 46 résections



FISTULES INTESTINALES AVEC ABCÈS

- Recommandation ECCO: indication opératoire
- Étude prospective multicentrique du groupe GETAID
- Données en cours d'analyse pour plus de 100 patients

A Study : To evaluate the efficacy and the safety of a medical strategy including anti-TNF therapy in luminal Crohn's disease complicated by Abscess



ZA or MTX

- ASA



G Pineton, Y Bou

GROSSESSE

EFFET DE LA MICI SUR LA GROSSESSE ET LE FOETUS

MICI **quiescente**: risque accru de complications de grossesse

MICI **active**: aggravation significative de ce risque

Résection chirurgicale antérieure ou maladie iléale = facteurs prédictifs de complication¹

Suivi concerté **pluridisciplinaire**

¹ Mahadevan U, Gastroenterol 2005

TRAITEMENTS DES MICI PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Survenue d'une **poussée** en cours de grossesse: associée à **risque significativement accru de complications materno-foetales** (prématurité et petit poids de naissance)

L'induction et le maintien en rémission pendant la période péri-conceptionnelle et la grossesse = priorité absolue

Utiliser un **traitement approprié**, même si intensif

Table 1. ECCO overview on drug risk during pregnancy and lactation.

Drug	During pregnancy	During lactation
Mesalazine	Low risk	Low risk
Sulfasalazine	Low risk	Low risk
Corticosteroids	Low risk	Low risk, 4 h delay before breastfeeding is advised
Thiopurines	Low risk, limited data on 6-TG	Low risk
Anti-TNF agents	Low risk, consider stopping around week 24 in patients with sustained remission. See text	Probably low risk, limited data
Methotrexate	Contraindicated	Contraindicated
Thalidomide	Contraindicated	Contraindicated
Metronidazole	Avoid first trimester	Avoid
Ciprofloxacin	Avoid first trimester	Avoid

CHEZ L'HOMME

Methotrexate:

- Oligospermie (réversible après arrêt du traitement)
- Pas d'effet tératogène¹ observé auprès de la descendance

Sulfasalazine:

- Baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité
- Dose-dépendante
- Réversible après 6 mois d'arrêt

¹ www.lecrat.fr

www.lecrat.org

IMETH® - LEDERTREXATE® - METOJECT® - NOVATREX®

Le méthotrexate est un antimitotique antagoniste de l'acide folique.

Il est également utilisé comme immunosuppresseur notamment dans le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la maladie de Crohn ...

Ses effets indésirables sont notamment d'ordre hématologique, hépatique et infectieux.

ETAT DES CONNAISSANCES ([cliquez ici](#))

EN PRATIQUE

- **Prescription chez la femme en âge de procréer**
 - S'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours.
 - L'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire.
 - Informer la patiente des effets du méthotrexate en cas de grossesse (cf. "[Etat des connaissances](#)").
- **Délai à respecter entre l'arrêt du méthotrexate et le début d'une grossesse**
 - La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est de 3 à 4 heures. Le méthotrexate est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures.
 - En théorie, une conception est donc possible environ une journée après la fin du traitement.
 - Dans la pratique, une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement et une conception est possible dès l'arrêt de la contraception.

❑ Recommandations ECCO 2010



Les anti-TNF α peuvent être utilisés pendant la grossesse, mais...

“... ils devraient être **interrompus pendant le dernier trimestre de grossesse** afin d’éviter un passage trans-placentaire”

Peu d’études..Niveau de preuve limité

ANTI-TNF: QUE PROPOSER EN PRATIQUE?

- Arrêt IFX et ADA à la fin 2^{ème} trimestre (30 SA) **si et seulement si** rémission clinique et biologique, sinon poursuite
- Allaitement: pas de CI
- **vaccins vivants interdits** jusqu'au moins l'âge de 6 mois

Planifier une grossesse **si et seulement si** **rémission**

- Risque principal d'issue de grossesse défavorable ou de complication foetale = **survenue d'une poussée**
- Traiter ces patientes de façon intensive si cela est nécessaire
- Bénéfices attendus > risques
- La majorité des traitements utilisés dans les MICI sont considérés comme à faible risque pour la mère et le fœtus

CONCLUSIONS

Nombreuses classes thérapeutiques disponibles et développement de nouvelles molécules avec protocoles en cours

Stratégie du Top-Down : de plus en plus de données de la littérature

Monitoring étroit en particulier quand désescalade thérapeutique (CRP, calprotectine)

→ but : intervenir dans la phase pré-clinique