

Effet iatrogène : toujours délétère ?

Marc BELLAICHE

Anna BOCTOR

Hôpital Robert Debré

Paris

Dan, 11 ans, Maladie Classique (MC) ?

- Pas d'antécédent en dehors d'un vitiligo chez le grand frère
- 2-3 aphtes buccaux/ an
- Douleurs abdominales diffuses
- Diarrhée glairo-sanglante x 10/ jour
- Vomissements alimentaires
- AEG
- Fièvre à 39° avec frissons nocturnes

Bilan diagnostique

- **NFS**: Hb= 8.8 g/dl, VGM= 77 fl, plq= 602 000/ mm³, GB= 20 100 /mm³ dont 16 680 PNN
- CRP= 205 mg/l, VS= 49 mm
- Calprotectine fécale à 2300
- pANCA +, ASCA-
- **Echographie abdominale** : pancolite marquée prédominante sur le colon G, transverse et sigmoïde.





Histoire thérapeutique

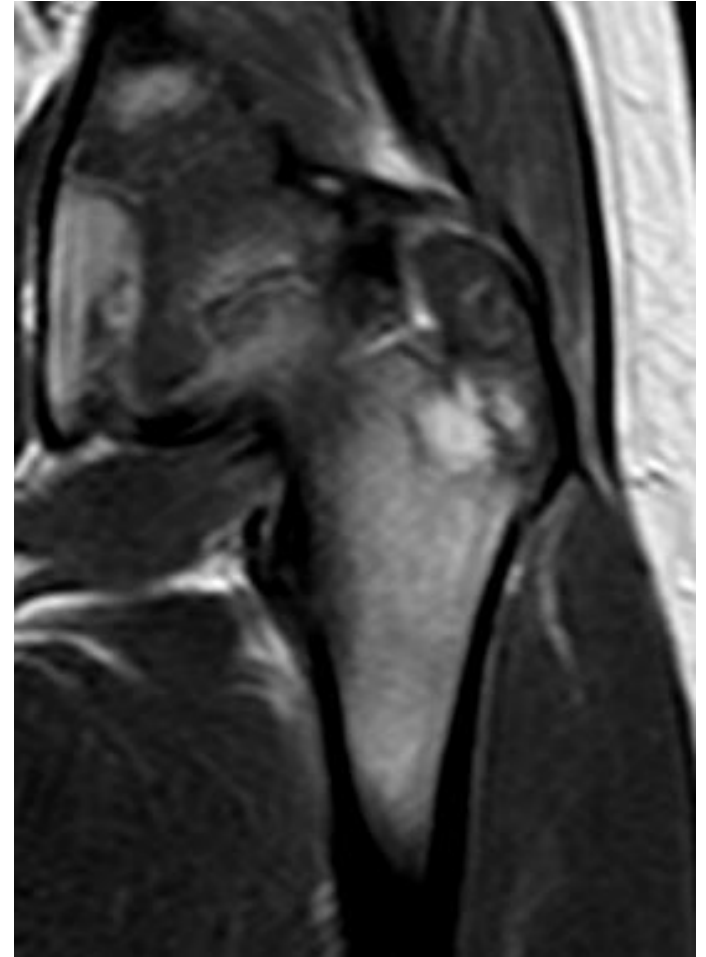
- **Corticothérapie** de novembre 2009 à mars 2010
- **Imurel** de décembre 2009 à février 2010
- **Purinéthol** de février à octobre 2010 (céphalées)
- **MTX** de octobre 2010 à avril 2011 (colite persistante à l'écho)
- **CTC** de fév. à juin 2011
- **Modulen exclusif** en mars 2011 (poussée sévère, VS 66, CRP 23, colite à l'écho, dernière anse normale) → échec: asthénie, amaigrissement
- **J1 Remicade** le 18/04/2011 (pancolite sévère, pangastrite à prédominance fundique)
- Reprise du **Purinethol** en mai 2011 (poussée avec VS 120, CRP 140) avec ↗ du **Remicade** à 10 mg/kg/6 semaines
- Ajout de l'**Entocort** à partir de mars 2012

Lors d'une injection : il boite ???

- Radiographie standard normale

Lors d'une injection : il boite ???

- Radiographie standard normale



Nuits blanches... 86 400/mm³ !!!!

- NFS: GB= 86 400/mm³ dont 54 430 PNN, 430 PNEo, 1730 PNB, 3890 lympho, blastes 0%, Hb= 10,4 g/dl, VGM 84.7, plq= 236 000/mm³
- CRP= 44 mg/l, VS= 43 mm
- Myélogramme (19/12/12): cellularité augmentée, hypergranulocytose sans excès de blastes (1%), quelques histiocytes bleus
- Transcrit BCR-ABL sur RT-PCR
- K Ph1 dans 21 mitoses/ 24 analysées sur caryotype médullaire

LMC en pédiatrie

- 3% des leucémies
- Splénomégalie, AEG, hématomes/ thromboses
- Hyperleucocytose avec augmentation des 3 lignées de PN
- Myélémie, thrombocytose, anémie modérée (> 10g/dl)
- Phases chronique puis accélérée et aigüe (↗ blastose)
- K Ph1, t (9; 22) → 95% des cas (étude cytogénétique)
- Transcrit BCR-ABL sur RT-PCR sang ou moelle
- Myélogramme si myélémie de faible abondance: moelle riche, hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire (phase chronique)

Comment se greffe le « L » à MC...?

- Remicade*, Purinethol*, Entocort* ???

Histoire thérapeutique

- J1 Hydrea le 19/12/12 jusqu'en janvier 2013
- J1 **Glivec*** le 24/12/12 (Imatinib)
- Mise en décharge du MID
- Arrêt du Remicade*, Purinethol*... évidemment !
- Et de tout traitement de la MC
- Pentasa mi-janvier 2013, puis plus rien ...

Et alors...?

- Rémission clinique et biologique de la LMC entre janvier 2013 et mars 2016
- Mais aussi: RÉMISSION DE LA MC
- + 11 cm, + 7 kg !!!!

- Défaut de compliance en 2016 et 2017 : rechute de la colite inflammatoire !!!

- Remise sous dasatinib (Sprycel*) : rémission de la colite SANS aucun autre traitement

- Nilotinib (Tasigna*) depuis 09/05/18 HAS

MÉDECINE

FONDÉE SUR LES
PREUVES

MÉDECINE FONDÉE SUR LA VIGILANCE

MÉDECINE
FONDÉE SUR
LE HASARD

Imatinib (STI-571 ou Glivec®)

- Inhibiteur tyrosine-kinase: abl, c-kit, c-src
- Croissance et division cellulaire, immunité
- Traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)



Imatinib et MICI

- élévation de l'activité TK dans la RCH
- Tyrphostine: diminution de la colite induite chimiquement¹
- Cas rapporté de MC²
 - MC iléo-caecale en rémission après 1 dose d'infliximab
 - Introduction de l'imatinib pour traiter une LMC
 - Rémission complète à 3 ans avec imatinib seul
- Cas rapporté de RCH³
 - RCH et leucémie chronique à éosinophiles
 - Rémission avec imatinib seul



1. Cuzzocrea et al., *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, 2000

2. Magro et al., *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006

3. Awano et al., *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, 2011

Imatinib et maladies inflammatoires

- Polyarthrite rhumatoïde réfractaire¹
 - *In vitro*
 - Arthralgies et arthrites
 - Syndrome inflammatoire biologique
 - Bien être général
- Sclérose en plaques²
 - Modèle murin et humain

1. Eklund et al., *Ann. Med.*, 2003

2. Siroos et al., *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2013

Effets indésirables

- AMM européenne en 2001
- Risque d'effets indésirables sévères limité et réversible (cytolyse, myélosuppression)
- Troubles digestifs (50%), crampes musculaire (49%), oedèmes (60%), réaction cutanée (40%), asthénie (39%), céphalées (37%), arthralgies (31%)
- 1 cas rapporté de varicelle

Réactivation VZV et abcès imputables à l'imatinib

Méthodes

- MC réfractaire
- Étude sur 2 centres: Robert-Debré et Saint-Louis
 - 5 patients âgés de 14 à 17 ans
 - 1 patiente de 43 ans
- Imatinib 340 mg/m²/j (maximum 400 mg) en une prise orale matinale
- Surveillance à 2-3, 6, 12, 24 mois

Résultats

- Imatinib seul ou en association:
 - Induction et maintien de la rémission clinique, endoscopique et biologique
 - Chez **4 patients sur 6** (19 mois - 7 ans recul)
 - Absence de réponse chez 2 patients sur 6
 - Effets indésirables chez 1 patient

ASSISE DES POIC

4 JUIN 2019

Episode 4
Hôpital Robert Debré
Amphithéâtre Vilmer
Inscription gratuite...