

Le tacrolimus dans la maladie de Crohn

Sommaire

- ✓ **Le tacrolimus (FK-506) est un immunosuppresseur faisant l'objet d'études pour la prise en charge de la maladie de Crohn (MC), principalement chez les patients atteints d'affections réfractaires avec fistulisation.**
- ✓ **Les données probantes d'un essai clinique comparatif et randomisé à petite échelle indiquent que le tacrolimus, comparé au placebo, est associé à des taux d'amélioration des fistules plus élevés et à des taux de mise en rémission similaires chez les patients ayant des fistules de MC.**
- ✓ **La néphrotoxicité, rapportée avec l'utilisation du tacrolimus lors d'essais cliniques, semble s'améliorer avec la réduction des doses, mais pourrait être associée aux changements histologiques irréversibles.**
- ✓ **Davantage d'études sont nécessaires afin de déterminer la dose et la durée de traitement optimales ainsi que l'efficacité de ce médicament chez les patients ayant une MC sans fistulisation.**

La technologie

Le tacrolimus (FK-506) joue un rôle ferme en tant qu'immunosuppresseur chez les patients greffés d'organes pleins^{1,2}. Il inhibe la calcineurine, enzyme impliquée dans l'activation du système immunitaire, ce qui réduit le risque d'un rejet de greffe¹. Le tacrolimus empêche l'activation des lymphocytes T, bloquant ainsi la production de lymphokines, notamment l'interleukine-2². Ces effets ont suscité un plus grand intérêt à ce médicament depuis la dernière décennie concernant son utilisation en tant qu'alternative thérapeutique chez les patients atteints de MC. Au Canada, le tacrolimus est commercialisé par Astellas Pharma Canada, Inc. sous les noms de Prograf[®] (systémique) et Protopic[®] (topique)³.

Stade de la réglementation

Au Canada, l'utilisation du tacrolimus en tant que traitement immunosuppresseur systémique a été homologuée en 1995⁴. Les indications incluent la prophylaxie de rejet d'organes chez les patients ayant subi une greffe de foie ou de rein, et la polyarthrite rhumatoïde³. En 2001, le tacrolimus a été approuvé en tant qu'immunosuppresseur topique dans la prise en charge de la dermatite atopique⁵. Astellas Pharma Canada, Inc. ne développe pas ce médicament pour la maladie de Crohn et n'a pas voulu divulguer sa stratégie de développement pour d'autres indications (Niten Barua, Astellas Pharma Canada Inc., Markham, Ontario : communication personnelle du 20 juillet 2006).

Groupe cible

La MC est caractérisée par l'inflammation chronique du tube digestif⁶. Elle peut s'attaquer à toute muqueuse entre la bouche et l'anus^{6,7}. On peut la classer selon la partie du corps affectée (par ex., l'iléon, le côlon ou le gastroduodénum) ou selon ses caractéristiques (c'est-à-dire, inflammatoire, à fistules ou à sténose)^{6,8}. L'évolution clinique est marquée par des épisodes d'aggravation et de rémission et moins de 30 % des patients présentent des manifestations extra-intestinales telles que l'inflammation des articulations, de la peau ou des yeux^{6,9-11}. Chez environ 80 % des patients, une intervention chirurgicale est nécessaire, soulignant la faiblesse des pharmacothérapies actuelles^{9,12}.

On estime la prévalence de la MC au Canada à 198,5 cas par 100 000 habitants selon la statistique provinciale et l'incidence annuelle de la maladie à 14,6 cas par 100 000 habitants¹³.

La cause de la MC reste inconnue, mais l'implication de facteurs génétiques et immunologiques (réponse immunitaire anormale déclenchée par l'environnement) est soupçonnée^{6,7}. La présence de ces facteurs stimulerait la surproduction de cytokines pro-inflammatoires au niveau des muqueuses¹². Les facteurs

environnementaux déclencheurs proposés sont le tabagisme, les anti-inflammatoires non stéroïdales et les infections virales^{7,14}.

Pratique courante

Le choix du traitement de la MC varie selon la gravité, le site d'infection, les caractéristiques et la présence ou non de complications ou de manifestations extra-intestinales^{8,15,16}. La prise en charge comprend souvent le traitement d'infection aiguë ou l'induction de la rémission et sa maintenance¹⁶.

Les agents pharmacologiques utilisés incluent les corticoïdes (la budésonide, la méthylprednisolone, la prédnisone), les 5-aminosalicylates (la mésalazine, la sulfasalazine), les immunomodulateurs (l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la cyclosporine, le méthotexate), les agents biologiques (l'infliximab) et les antibiotiques (la ciprofloxacine, la métronidazole)^{15,16}. Les régimes alimentaires, tels que les régimes liquides ou polymériques, ou bien la nutrition parentérale totale peuvent servir de traitement d'appoint dans certaines situations⁶. La chirurgie est généralement réservée aux patients présentant des occlusions, des complications infectieuses, des lésions précancéreuses ou cancéreuses ou en cas de maladie réfractaire au traitement¹⁶.

Données probantes

Lors d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo de grande qualité évaluant l'utilisation du tacrolimus dans la maladie de Crohn¹⁷, on a randomisé 48 patients présentant des fistules entéro-cutanées productives et réfractaires aux antibiotiques pour recevoir soit le tacrolimus administré par voie orale (0,2 mg/kg/j, ajusté aux concentrations de sang total de 10 à 20 mg/mL), soit le placebo pendant 10 semaines. Des doses stables de corticoïdes, d'immunosuppresseurs (autres que la cyclosporine), de 5-ASA et d'antibiotiques étaient permises. Le principal paramètre d'intérêt était l'amélioration du drainage des fistules défini par la fermeture de plus de 50 % des fistules, ce tarissement se maintenant au moins quatre semaines. Un des paramètres d'intérêt secondaires était la mise en rémission des fistules (défini par la fermeture complète de toutes les fistules pendant au moins quatre semaines).

Les résultats sur la population évaluée (n=46) ont montré un taux d'amélioration des fistules significativement plus élevé dans le groupe tacrolimus que dans le groupe placebo [neuf des 21 patients (43 %) contre deux des

25 (8 %) ; p=0,01]. Le taux de mise en rémission des fistules était quasiment identique dans les deux groupes [deux des 21 patients (10 %) pour le tacrolimus contre deux des 25 (8 %) pour le placebo ; p=1,0]. Les traitements associés par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou antérieurs par l'infliximab ne semblent pas modifier les taux de réponse au traitement par tacrolimus. Étant donné que la plupart des patients présentaient des fistules périnéales, les résultats ne s'appliqueraient pas nécessairement aux patients souffrant de fistules abdominales.

Des données provenant d'études prospectives ouvertes à petite échelle, d'études rétrospectives et observationnelles de même que de rapports de cas ou de séries de cas laissent penser que l'utilisation du tacrolimus est bénéfique chez les patients atteints d'une MC réfractaire aux stéroïdes¹⁸⁻²⁰ ou à d'autres traitements conventionnels²¹⁻²⁵ et chez ceux présentant des fistules^{26,27} ou une affection périanale^{28,29}, des manifestations extra-intestinales^{30,31} ou un syndrome colectasique³².

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus grave rapporté lors des essais cliniques était la néphrotoxicité^{17,20,22,23,28}. Lors de l'essai clinique randomisé, la fréquence de la néphrotoxicité (définie par une augmentation de la créatinine sérique au départ à plus de 132 µmol/L) a augmenté de manière significative chez les patients traités par le tacrolimus que par le placebo [huit des 21 patients (38 %) contre aucun des 25 (0 %) ; p=0,008]¹⁷.

Parmi les autres effets indésirables significativement plus fréquents dans le groupe tacrolimus étaient notés les céphalées (p=0,01), l'insomnie (p=0,0006), les crampes musculaires (p=0,01), les paresthésies (p<0,001) et les tremblements (p=0,006)¹⁷. Les auteurs ont rapporté que ces effets ont pu être bien contrôlés par la réduction des doses.

Santé Canada a émis un avis sur l'utilisation de tacrolimus topique dans l'eczéma et le risque de cancer potentiel se fondant sur un avis américain citant des données provenant d'expériences sur l'animal, de rapports de cas et de l'action pharmacologique^{33,34}.

Administration et coût

Le dosage optimal du tacrolimus dans la prise en charge de la maladie de Crohn reste à déterminer. Il est généralement administré par voie orale à des doses de 0,1 mg/jour à 0,2 mg/jour et par voie intraveineuse à des doses de 0,01 mg/kg/jour à 0,02 mg/kg/jour³⁵.

Le dosage est varié en fonction des concentrations sanguines et de la toxicité, avec une fourchette de dose cible de 10 ng/mL à 20 ng/mL³⁵. Étant donné qu'un grand nombre des effets indésirables du tacrolimus semble lié au dosage, on a suggéré la détermination de doses efficaces plus faibles de ce médicament (par ex., 0,05 mg/kg/j à 0,15 mg/kg/j par voie orale, ajusté aux taux cibles de 3 ng/mL à 10 ng/mL)¹⁷.

Des régimes de tacrolimus topique de 0,05 % deux fois par jour²⁹ à 0,3 % tous les jours³⁶ ont été suivis pour le traitement d'affections périanales ou du pyoderma gangrenosum liées à la MC. On a rapporté l'utilisation journalière de lavements au tacrolimus (contenant 2 mg ou 4 mg par 150 mL) pour la colite gauche³⁷.

Le suivi des concentrations en tacrolimus dans le sang total et des niveaux d'électrolytes et de créatinine sérique est recommandé lors du traitement général. Ces paramètres sont généralement contrôlés une fois par semaine pendant le premier mois, toutes les deux semaines lors du deuxième mois et une fois par mois par la suite^{35,38}.

Le prix de gros moyen par jour du traitement oral au dosage de 0,1 mg/kg/j à 0,2 mg/kg/j pour une personne qui pèse 70 kg est de 17,66 \$CA à 35,32 \$CA, ce qui correspond à un prix annuel de 6 446 \$CA à 12 892 \$CA³⁹. Le prix par jour du traitement intraveineux, uniquement disponible à l'hôpital, est de 17,95 \$CA à 35,90 \$CA pour une personne pesant 70 kg³⁹. Comme le tacrolimus sera probablement utilisé dans la prise en charge de MC réfractaire ou avec fistules^{7,38}, ces coûts s'ajouteraient à ceux des traitements standard. Il y aurait également des frais associés aux analyses sanguines nécessaires au suivi du dosage et de la toxicité. Si l'utilisation du tacrolimus réduisait le besoin d'hospitalisation ou d'intervention chirurgicale (ce qui engendre la plupart des frais liés à la prise en charge de la MC), ce traitement serait alors rentable⁴⁰.

Activités dans le domaine

De nouveaux composés et d'agents commercialisés sont à l'étude dans la prise en charge de la MC. Les essais de phase III sur l'adalimumab (Humira®), l'anti-TNF, se poursuivent⁴¹. D'autres produits biologiques au même stade de développement incluent le CDP-870 (certolizumab pegol) et le fontolizumab (Huzaf®)^{15,41}. Des résultats prometteurs issus d'essais cliniques randomisés ont été rapportés avec des cytokines anti-inflammatoires (interleukine-10 et interleukine-11), des analogues de la thalidomide (CC-1088) et des facteurs

stimulant des colonies (sargramostim)⁴². Astellas Pharma Canada, Inc. mène actuellement des études de phase III sur le tacrolimus pour la prise en charge de la colite ulcéreuse au Japon (Niten Barua : communication personnelle du 20 juillet 2006).

Taux d'utilisation

Les données probantes sont insuffisantes pour appuyer une utilisation régulière du tacrolimus chez les patients atteints de MC. Le rôle principal de ce médicament semble être la prise en charge des patients avec fistules périanales réfractaires à d'autres traitements recommandés, y compris les antibiotiques, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, et l'infliximab^{6,7,17}. De telles fistules se présentent chez environ 2,5 % à 4,5 % des patients³⁸.

Des questions concernant la néphrotoxicité, potentiellement associée aux changements histologiques irréversibles, limiteront probablement l'utilisation du tacrolimus¹⁷. Le besoin de suivre les résultats d'analyses sanguines pourrait également jouer contre l'utilisation de ce médicament, bien que d'autres immunosuppresseurs exigent un suivi similaire.

Une moindre toxicité serait plus probable avec l'utilisation du tacrolimus en tant que traitement topique pour l'affection cutanée limitée comparé au traitement général, mais il faudrait étudier la question davantage avant de pouvoir recommander son utilisation de manière générale.

Questions d'implantation

Des données supplémentaires provenant d'essais cliniques comparatifs sont nécessaires pour pouvoir déterminer le dosage et la durée de traitement optimaux du tacrolimus et pour savoir s'il est efficace chez des patients atteints d'une MC sans fistules. Cependant, vu le manque d'efficacité documenté de la cyclosporine à faible dose dans la prise en charge de la MC luminale¹⁶ et son mécanisme d'action similaire à celui du tacrolimus² ainsi que le potentiel de néphrotoxicité du tacrolimus, ce dernier ne devrait pas devenir un traitement d'appoint viable pour les patients atteints d'une MC sans fistules.

En attendant la réalisation d'autres études, l'utilisation du tacrolimus sera probablement réservée au petit groupe de patients présentant des fistules périanales réfractaires. Chez ces patients, le médicament permet une amélioration des fistules, mais il n'augmente pas le taux de fermeture complète des fistules, ce qui serait un résultat clinique plus pertinent¹⁷.

Lors d'un essai comparatif randomisé, la durée de traitement et le suivi étaient de 10 semaines¹⁷. Les données probantes d'essais ouverts laissent penser qu'il pourrait falloir une plus grande durée de traitement (c'est-à-dire jusqu'à 8 mois), avec traitement préventif continu possible, pour atteindre le bénéfice optimal^{19,26,28}.

Références

- Kaminska B. *Biochimica et Biophysica Acta-Proteins & Proteomics* 2005;1754(1-2):253-62.
- Letko E, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(3):179-90.
- e-CPS. [database online]. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2006.
- Prograf. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 1995. Available: <http://www.nocdatabase.ca>.
- Prograf. In: *Notices of compliance* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2001. Available: <http://www.nocdatabase.ca>.
- Carter MJ, et al. *Gut* 2004;53 Suppl 5:V1-16.
- Isaacs KL, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11 Suppl 1:S3-S12.
- Domènech E. *Digestion* 2006;73 Suppl 1:67-76.
- Caprilli R, et al. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i36-i58.
- Juillerat P, et al. *Digestion* 2005;71(1):31-6.
- Hanauer SB, et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):635-43.
- Brookes MJ, et al. *Drugs* 2004;64(10):1069-89.
- Researchers measure rate of Crohn's and colitis in Manitoba. *CCFC Journal* 2000.
- Podolsky DK. *N Engl J Med* 2002;347(6):417-29.
- Travis SPL, et al. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-i35.
- Lichtenstein GR, et al. *Gastroenterology* 2006;130(3):940-87.
- Sandborn WJ, et al. *Gastroenterology* 2003;125(2):380-8.
- Fellermann K, et al. *Transplant Proc* 2001;33(3):2247-8.
- Ierardi E, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):371-7.
- Baumgart DC, et al. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1048-56.
- Bousvaros A, et al. *J Pediatr* 2000;137(6):794-9.
- De Oca J, et al. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(7):459-70.
- Nakase H, et al. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 2):A583.
- Foster EN, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9 Suppl S):S311.
- Nakase H, et al. Presentation at Digestive Diseases Week 2006; 2006 May 20; Los Angeles. ID T1143.
- Gonzalez-Lama Y, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(1):8-15.
- Sandborn WJ. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):876-9.
- Lowry PW, et al. *Gastroenterology* 1999;116(4 Pt 2):A810.
- Serrano MS, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31 Suppl 2:S226.
- Baumgart DC, et al. Presentation at Digestive Diseases Week 2006; 2006 May 20; Los Angeles. ID W1216.
- Khurram BM, et al. *Colorectal Dis* 2004;6(4):250-3.
- Rahim N, et al. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 2):A585.
- Safety information about Elidel® cream and Protopic® ointment* [news release]. Ottawa: Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program; 2005 Apr 27. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_31_e.html.
- Tacrolimus (marketed as Protopic)*. [Information for healthcare professionals]. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2005 Mar. Available: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ProtopicHCP.pdf>.
- Loftus CG, et al. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(2):141-69.
- Lyon CC, et al. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6):992-1002.
- Van Dieren JM, et al. Presentation at Digestive Diseases Week 2006; 2006 May 20; Los Angeles. S1349.
- Wise PE, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):426-30.
- PPS pharma publication: buyers guide*. Ontario ed. Moncton (NB): Total Pricing System; 2006 Jul.
- Ghosh S. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2003;3(5):587-98.
- Van Assche G, et al. *Digestive Diseases* 2006;24(1-2):131-6.
- Srinivasan R, et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2004;13(4):373-91.

Citer comme suit : Molckovsky D, Boucher M. *Le tacrolimus dans la maladie de Crohn* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 88]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.

L'ACMTS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

Examineurs : **Chantal Pharand Pharm D**, Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal QC,
Muhammed Mandani Pharm D MA MPH, Institute of Clinical Evaluative Sciences, North York ON.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8