

**Journée laboratoire de recherche sur les MICI**  
**25,26 Septembre 2013**

**corticothérapie:**  
**la rémission, corticodependance, corticoresistance**

**CHU de Constantine**  
**Service de gastroenterologie**  
**Dr N.Zighmi**

# Introduction

- **La maladie de crohn fait partie des MICI**
- **Affections inflammatoires chroniques ou récidivantes de la paroi intestinale.**
- **Poussées entrecoupées de remissions**
- **Complications :sténoses ,fistules (principale cause de recours à la chirurgie )**

# Objectifs thérapeutiques

- **Objectif classique:** induire et maintenir une rémission clinique .
- **Objectifs actuels :**
  - maintenir une **rémission prolongée sans corticoïdes.**
  - Obtenir une cicatrisation muqueuse.
  - Diminuer le recours à la chirurgie et le nombre d'hospitalisations .
  - Empêcher la survenue de complications(infections, effets secondaires des traitement ) .
  - Améliorer la qualité de vie .

# Définitions

- **Rémission** : résolution complète des symptômes avec cicatrisation muqueuse
- **Réponse** : amélioration clinique et biologique selon l'index considéré  $>70\%$
- **Rechute** : réapparition des symptômes cliniques
- **Rechute précoce** :  $< 3$  mois après la rémission
- **Rechutes fréquentes** :  $> 2$  par an
- **Rechutes peu fréquentes** :  $< 2$  par an
- **Forme continue** : active sans rémission



# Scores endoscopiques

- le score le plus utilisé et validé est le **CDEIS** (crohn's disease index of severity)
- décrire la sévérité des lésions endoscopiques iléo colique de la MC
- Sa valeur va de 0 à 44
- La rémission : **CDEIS < 6 ou 7**
- L'utilisation de ce score dans certaines études a montré l'intérêt de l'obtention d'une CME sur le pronostic de la maladie ainsi la CM pourrait être un bon marqueur de l'efficacité du TRT

**1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:**

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Caecum et côlon droit	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Transverse	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Rectum	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		

**2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS**

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations <i>(0-10 cm)</i>	Surface des lésions <i>(0-10 cm)</i>	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = [ ]  
 TOTAL/nombre de segments explorés = [ ]  
 + 3 si sténose ulcérée = [ ]  
 et + 3 si sténose non ulcérée = [ ]

**CDEIS :** [ ]

# **corticothérapie et maladie de crohn**



- En dépit des bouleversements thérapeutiques liés à l'avènement des anti-TNF et à l'utilisation de plus en plus précoce des immunosuppresseurs, **les corticoïdes demeurent un traitement incontournable des poussées inflammatoires** des MICI (efficacité démontrée, action rapide )
- Doivent être considérés comme traitement de courte durée :
  - Effets secondaires
  - Impact minime sur l'histoire naturelle

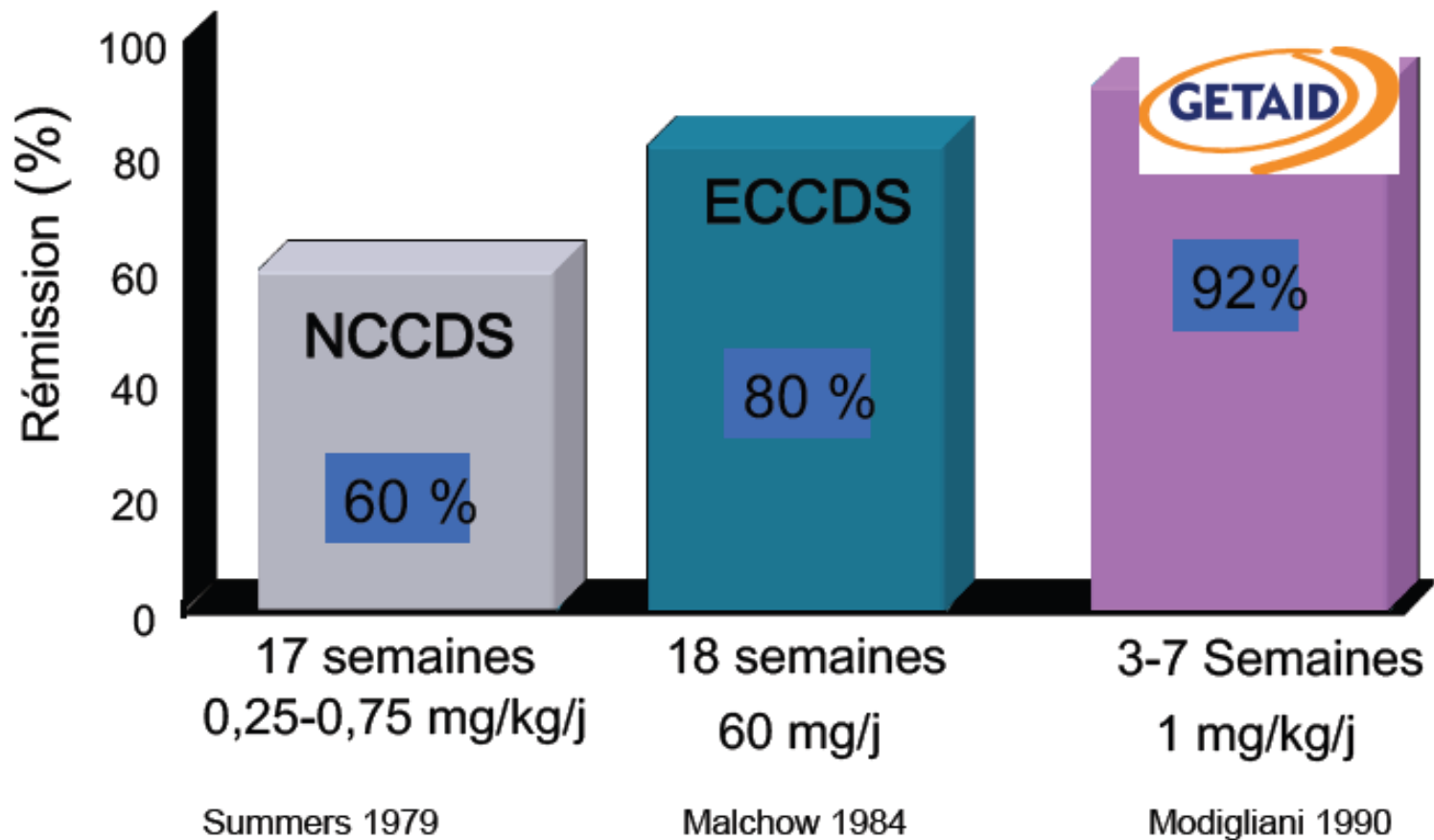
# Corticoïdes classiques

- Posologie : pas de consensus
  - Anglo-saxons : 40-60 mg/j pdt 4 sem
  - France: **1mg/kg/j** d'équivalent prednisone sans dépasser 80mg/j pdt 4-8sem
- A l'heure actuelle: pour une cure de corticoïdes destinée à contrôler une poussée de MC, la dose initiale est habituellement de 40-60 mg/j d'équivalent prednisone pdt 4 sem puis la décroissance doit être rapide par paliers de 10mg/10j jusqu'à la demi-dose puis par paliers de 5mg/10j



**Une corticothérapie pour une poussée de MC ne doit pas excéder trois mois**

# Efficacité des CTC dans la MC active



# Effets indésirables

- **Fréquents «acceptables»**
  - Répartition anormale des graisses.
  - Irritabilité, insomnie, excitabilité
  - Dyspepsie
  - Atrophie cutanée ,retard de cicatrisation, Acné.
- **Plus rares mais graves-temps dépendants**
  - Ostéoporose, osteopenie
  - ostéonécrose aseptique de la tête fémorale
  - Cataracte
  - Insuffisance corticotrope

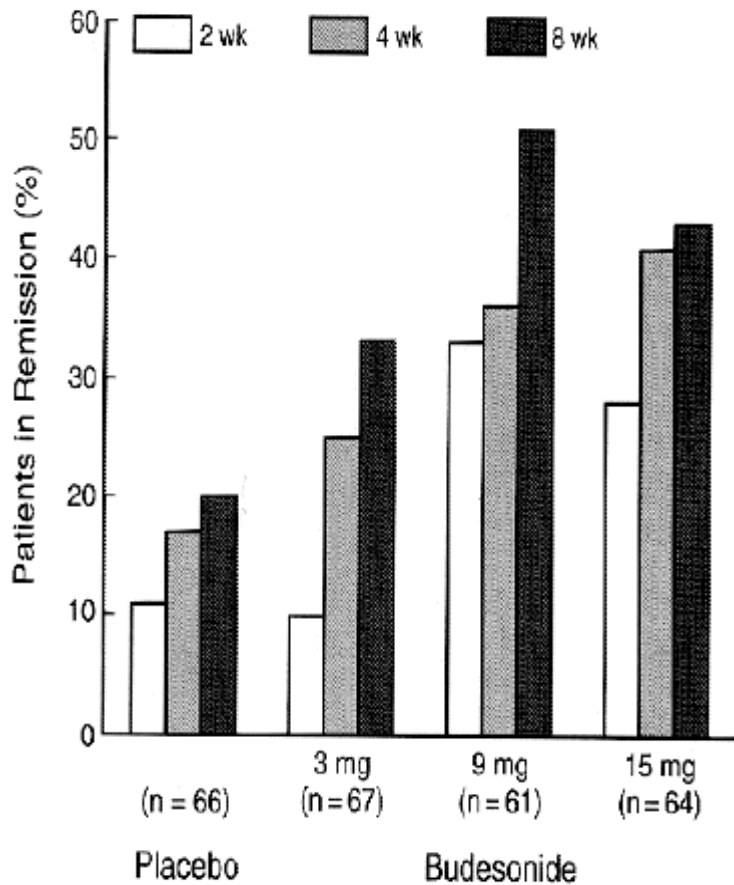
# Corticoïdes topiques

- **Budésonide** (entocort)
- Degradé à 85-90 % au premier passage hépatique
- Biodisponibilité systémique 10%
- Galénique: Résistance à la digestion gastrique → libération et action maximale au niveau de l'iléon terminal et du colon droit
- Limite effets secondaires des corticoïdes

# Budesonide 9mg/j VS Placebo

Auteur (année)	Comparateur	n	Délai	Rémission	p
Essais contre placebo					
Greenberg (1994)	Budésouide	66	S8	51 %	< 0,001
	Placebo	61		20 %	
Tremaine (2002)	Budésouide	80	S8	48 %	NS
	Placebo	41		33 %	

# budésonide VS placebo



- Greenberg et al. NEJM 1994
  - 258 MC iléo-colique droite modérée à sévère.
  - Placebo vs 3, 9 ou 15 mg de budésonide 8sem.
  - 51% de réponse à 9mg/j.
  - Équivalent à 40mg/j de prednisolone (Rutgeerts et al. NEJM 1994)

# Budésonide VS ctc classiques

- Plusieurs essais comparatifs avec les CTC classiques: aucun n'a démontré la supériorité de ces derniers.
- Meta-analyse : après 8 semaines de traitement, **52%** des 344 malades sous budésonide(9mg/j) étaient en rémission **comparés à 60%** des 280 malades qui prenaient des ctc classiques



**Budesonide :efficacité 15% moindre  
à celle des corticoïdes classiques**

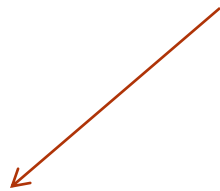


# Corticoïdes en traitement d'entretien

- **Ne constituent pas un traitement d'entretien**
- **Ne permettent pas de prévenir les rechutes**  
3 essais randomisés :corticoïdes au long cours VS placebo
  - le taux de rechute était identique dans les 2 bras
- **Le budésonide n'est pas plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission prolongée**

# Corticoïdes et MC fistulissante

- Ne sont pas indiqués dans la prise en charge de la maladie de crohn fistulissante, qu'elle soit de localisation intestinale ou anoperineale



**Aucune efficacité  
démontrée**



**Risque augmenté  
d'infection et de recours  
à la chirurgie**

# Corticoïdes et cicatrisation muqueuse

- Les corticoïdes quelle que soit leur forme ,n'ont pas été montré comme des traitements permettant d'obtenir une cicatrisation muqueuse.
- **GETAID 1990**

131 patients : CTC 1mg/kg/j jusqu'à obtention de la rémission (3-7sem ) → le taux de rémission clinique était de 92% cependant une cicatrisation muqueuse endoscopique n'était observée que dans 29% des cas



**Aucune corrélation entre la réponse clinique et endoscopique**

# Limites de la corticothérapie

# Corticodépendance

- Soit impossibilité de réduire la dose de traitement **en deçà de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques** et **de 3mg/j pour le budésonide** dans les 3 mois suivant l'instauration d'une corticothérapie.
- Soit rechute dans les trois mois après le sevrage complet.



Une seule rechute à la décroissance ou bien la nécessité de poursuivre une corticothérapie au-delà de trois mois suffit à définir la corticodépendance

# Corticoresistance

- **Maladie toujours active malgré un traitement par prednisolone à la dose d'au moins 0,75 mg/kg/j pendant 4 semaines**

# Incidence de la corticodépendance et de la corticorésistance

Auteur (année)	n	Résistance à un mois (%)	Dépendance à un an (%)
Munkholm (1994)	109	20	36
Faubion (2001)	74	16	28
Ho (2006)	60	25	24

**Corticorésistance à un mois : 16-25%**

**Corticodépendance à un an : 24-36%**

Prise en charge thérapeutique



# MC corticoresistente

## 5.3.3. Steroid-refractory Crohn's disease

### ECCO Statement 5H

Patients with objective evidence of active disease refractory to corticosteroids should be treated with anti-TNF therapy, with or without thiopurines or methotrexate [EL1a, RG B for infliximab], although surgical options should also be considered and discussed at an early stage.

# corticodependance

## 6.1.5. Steroid-dependent Crohn's disease

### **ECCO Statement 6D**

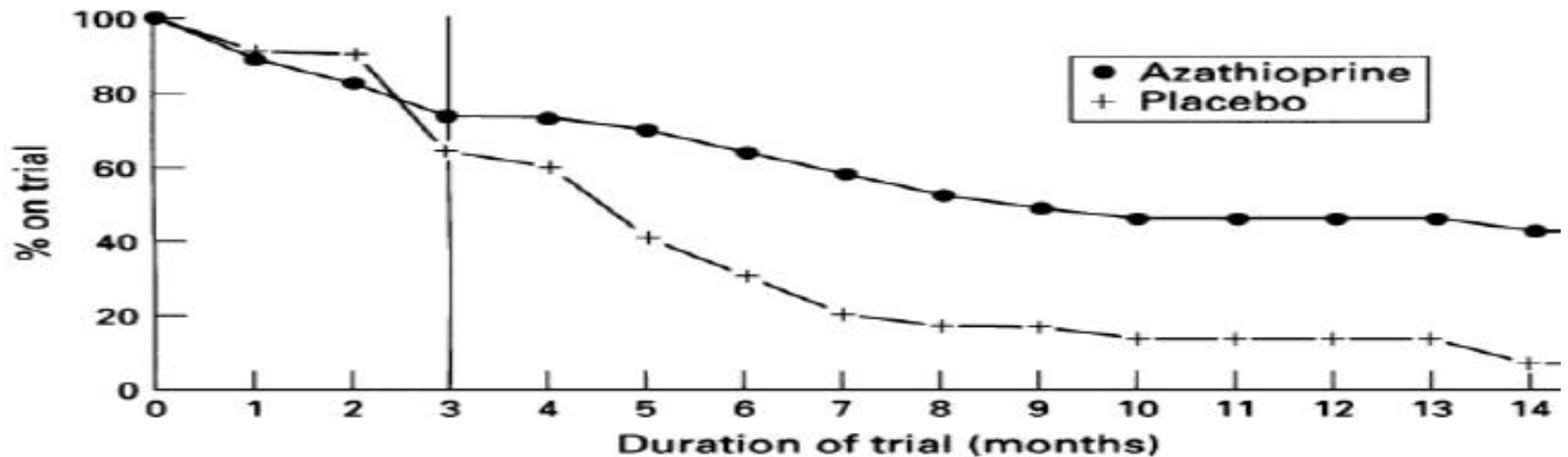
Patients who are dependent on corticosteroids should be treated with thiopurines or methotrexate with or without anti-TNF therapy [EL1a, RG A for thiopurines and methotrexate], EL1a, RG B for infliximab and adalimumab], although surgical options should also be considered and discussed.

# Immunosuppresseurs classiques et maintien de la rémission

- Remarquablement efficaces en traitement d'entretien
- Mais : **délai d'action de 3 mois**  
effets secondaires précoces
- Intérêt d'une prescription précoce
- Trois immunosuppresseurs :  
Azathioprine/ 6 mercaptopyrine  
Methotrexate  
cyclosporine

# Effacité de l'AZA dans le maintien de la rémission sans CTC

*A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease*

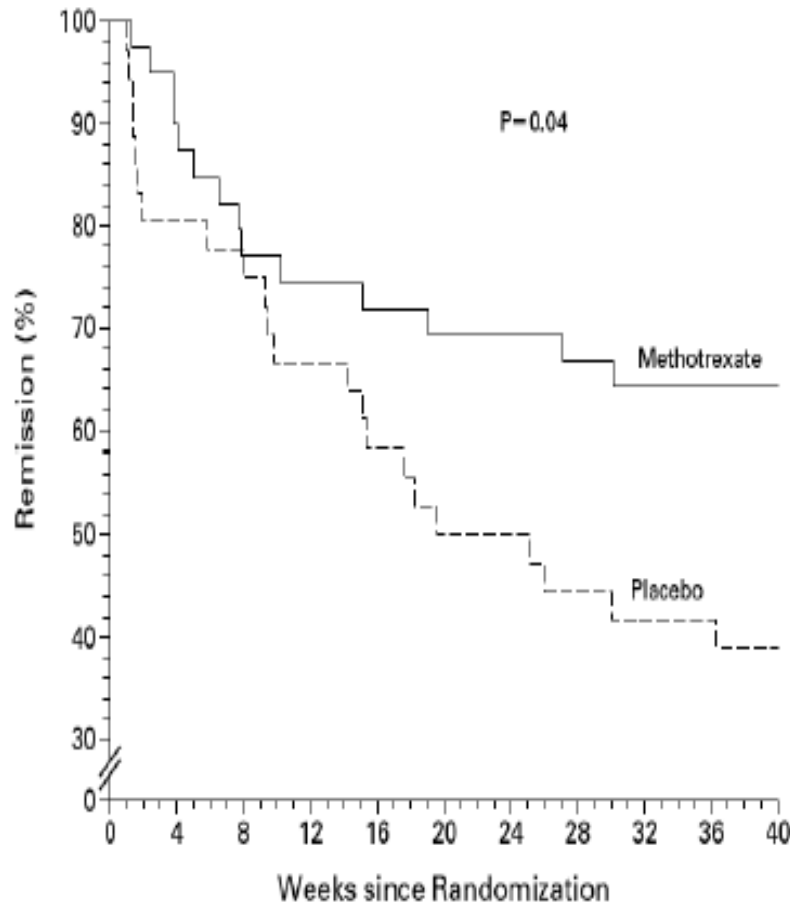


- Candy et al, Gut. 1995
- 63 patients 2,5mg/kg/j AZA vs Placebo.
- Critère principal : Rémission clinique
- A 12 semaines non significatif
- A 15 mois : 42% AZA vs 7% placebo.

# Methotrexate

- **Considéré comme un IS de 2eme intention(intolérance )**
- **Proposé en cas d'échec ou intolérance aux thiopurines**
- **Actif sur l'induction et le maintien de la rémission au cours de la maladie de crohn mais arrêt du traitement dans 10-18% des cas (intolérance )**
- **Délai d'action : 6-8sem**

# Methotrexate et maintien de la rémission sans corticoïdes



- Feagan et al NEJM 2000
  - 15mg/sem 40 semaines
  - Chez pt initialement répondeur MTX depuis 16 à 24 semaines.
  - Non comparé AZA.
  - En alternative.

# cyclosporine

- **Ses effets secondaires limitent son efficacité**
- **La majorité des études n'ont pas montré sa supériorité par rapport au placebo.**

**Anti-TNF et maintien de la rémission**



# Les anti-TNF

- Les anti-TNF ont considérablement changé la prise en charge des maladies de crohn réfractaires
- Ces agents sont le plus souvent conventionnellement utilisés en cas d'échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs

Anticorps  
monoclonal  
chimérique



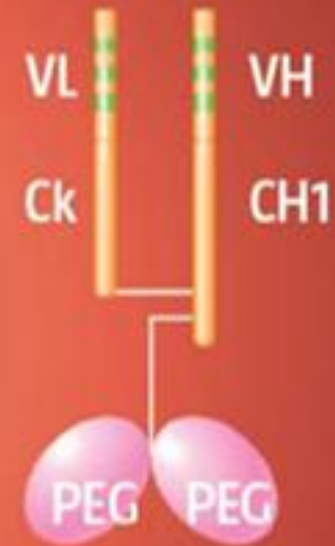
Rémicade®  
Isotope IgG<sub>1</sub>  
75 % humain

Anticorps  
monoclonal  
humain



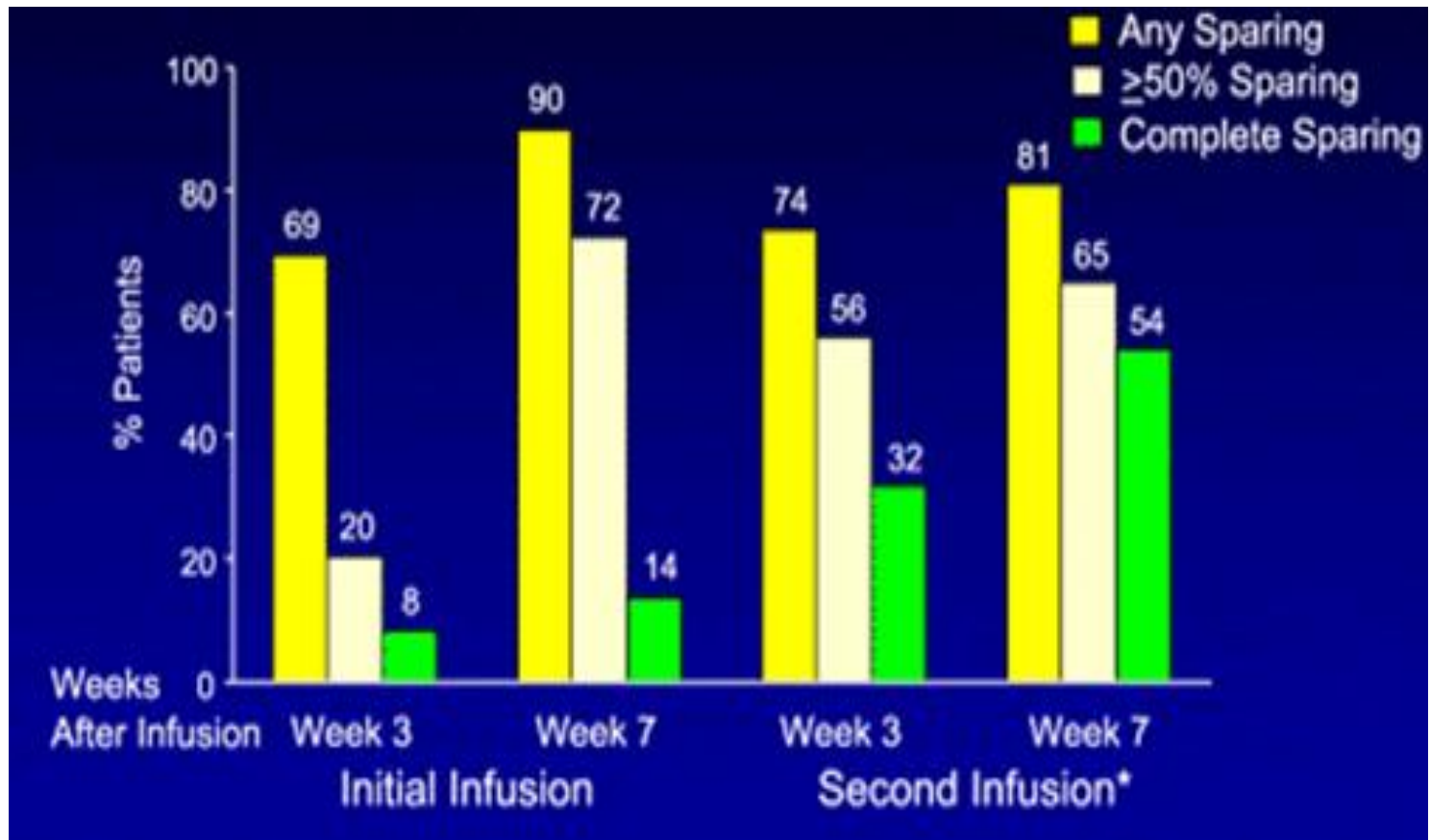
Humira®  
Isotope IgG<sub>1</sub>  
100 % humain

Fragment Fab'  
humanisé PEGylé



Cimzia®  
Isotope IgG<sub>4</sub>  
95 % humain

# Infliximab et rémission sans ctc

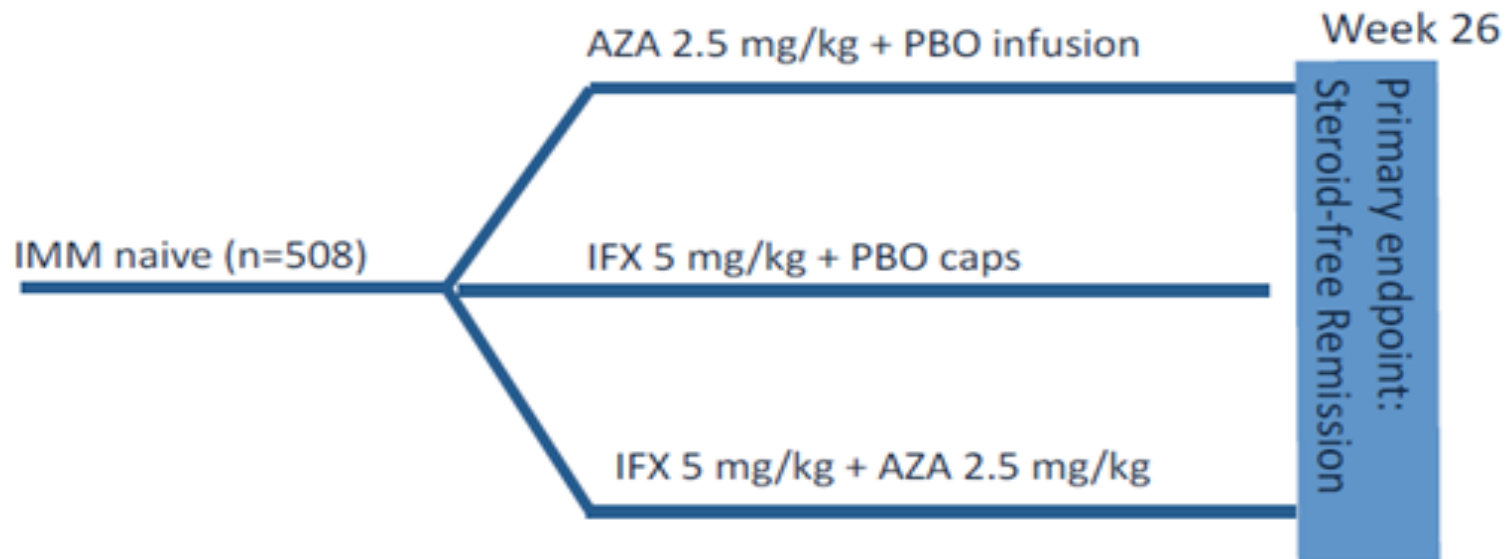


2eme injection dans un intervalle de 10,6 sem

Cohen.R et al.ACG 1999(abstract)

**Faut-il associer un IS à un anti-TNF ?**

# Etude SONIC



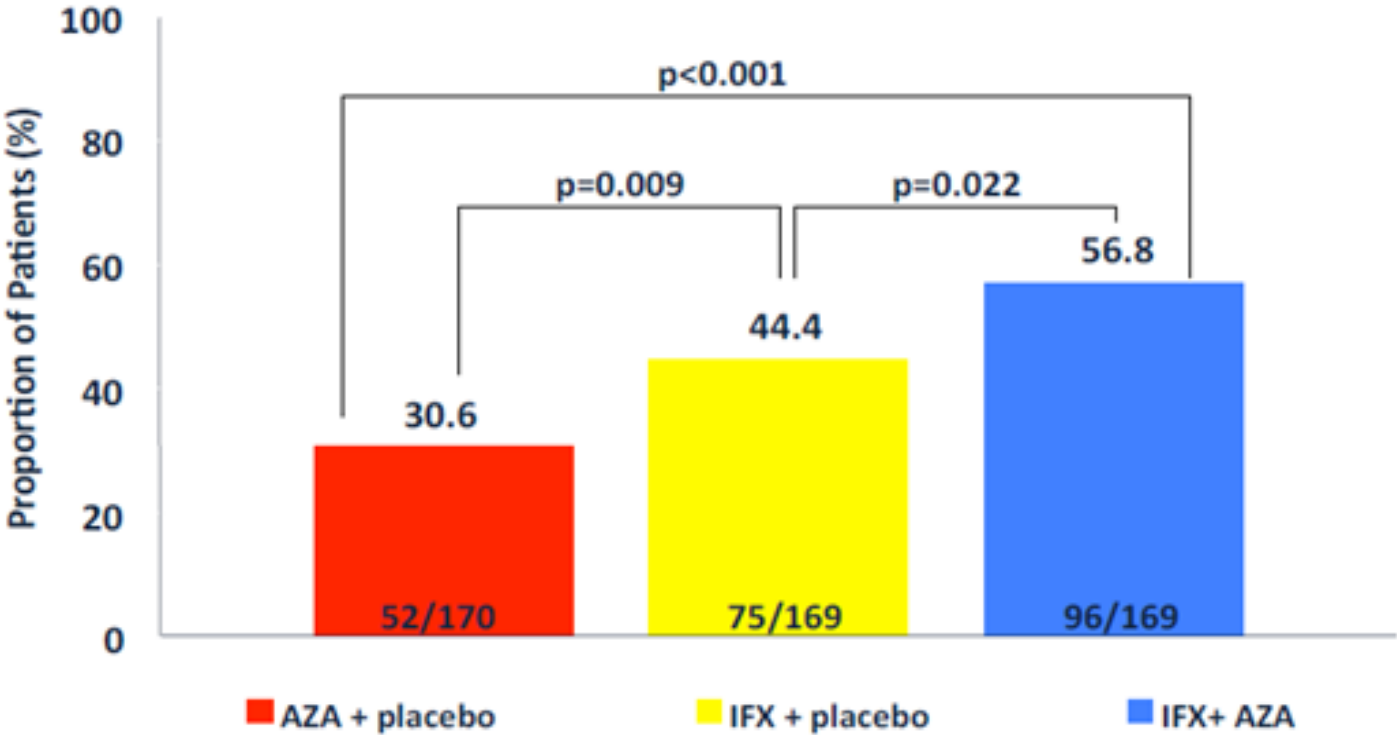
IFX administered at weeks 0, 2, 6 and q8wks

Primary endpoint: steroid-free remission

Secondary endpoint: mucosal healing

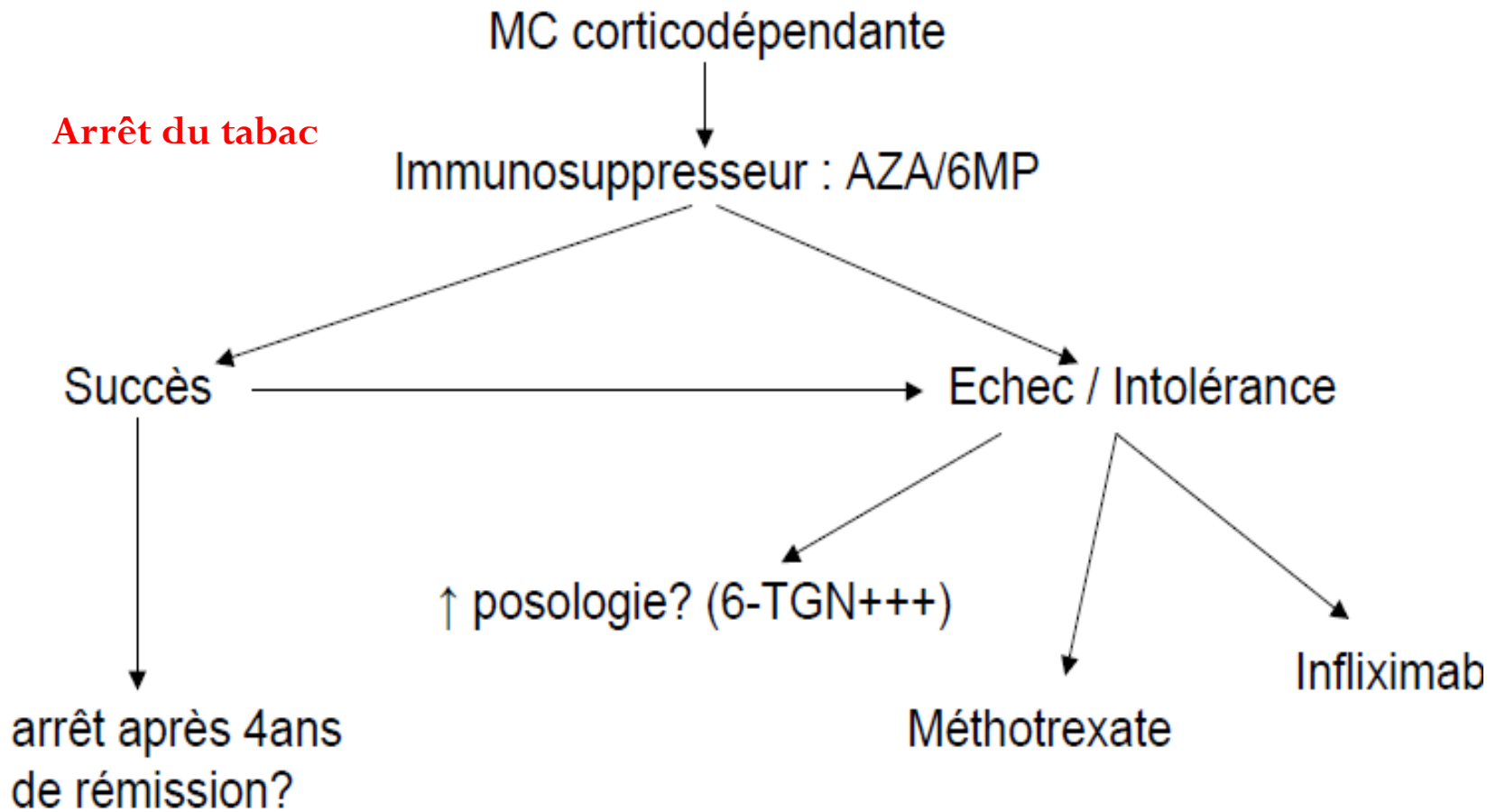
# Etude SONIC

Primary Endpoint: remission without steroid at 26 weeks



# Stratégies thérapeutiques

# Stratégie d'escalade thérapeutique step up






# Stratégie Top down

- Traiter fort d'emblée (anti-TNF) → cibler les patients avec facteurs prédictifs d'évolution péjorative :
  - Age jeune :diagnostic avant 40ans
  - Une première poussée traitée par des corticoïdes
  - Atteinte ileale étendue
  - Ulcères coliques creusants
  - LAP au diagnostic
- Rémission prolongée sans corticoïdes avec cicatrisation muqueuse ce qui diminue le recours à la chirurgie.

# Conclusion

- A l'ère des anti-TNF, les corticoïdes demeurent un traitement incontournable des poussées inflammatoires
- Ne préviennent pas les rechutes
- Ne permettent pas une cicatrisation muqueuse
- Ne préviennent pas la progression de la maladie
- Traitement corticoïde au long cours non justifié (effets secondaires+++)
- Patients corticorésistants, corticodépendants  intensification thérapeutique