

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

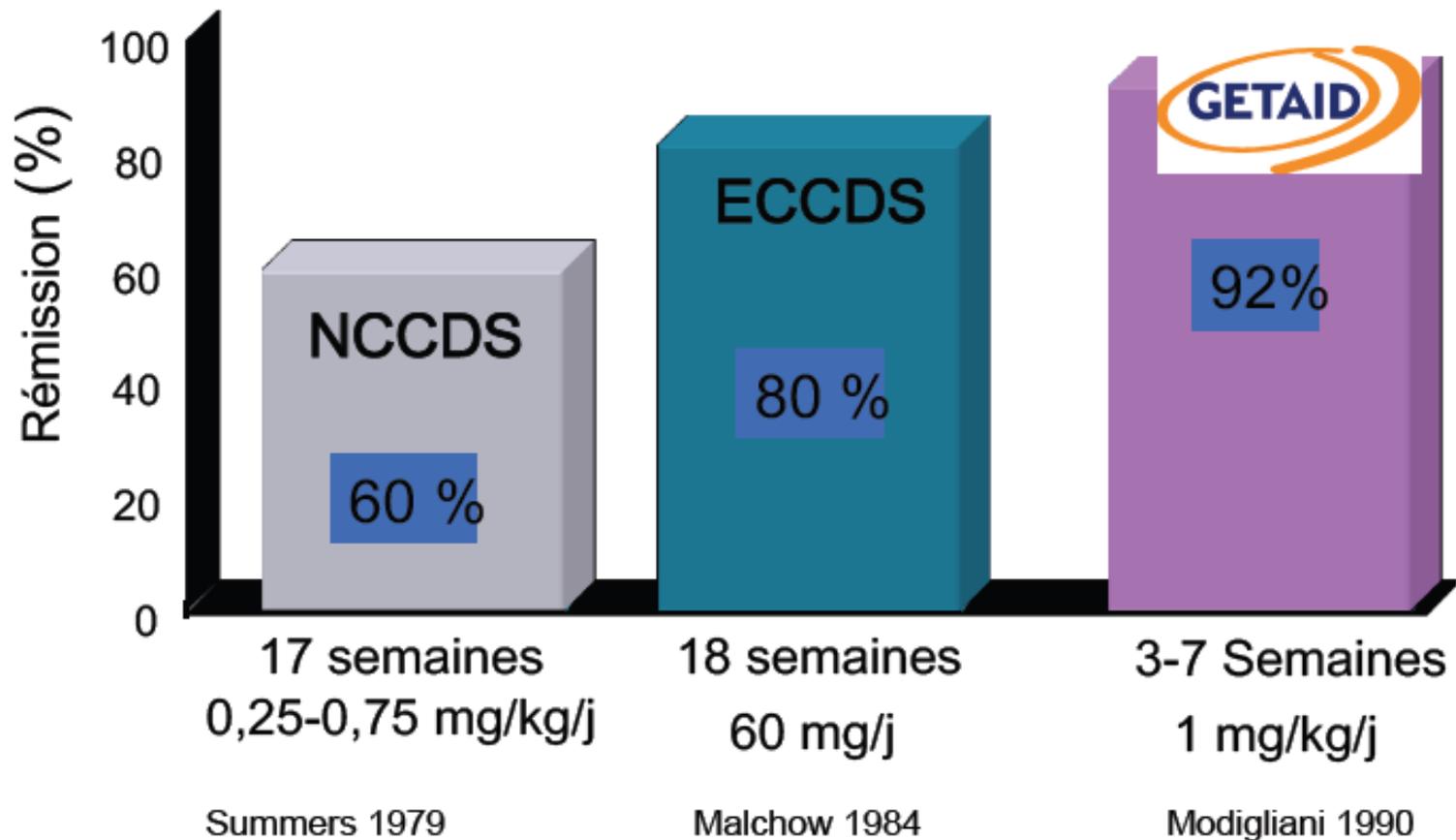
Corticoïdes classiques

- 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

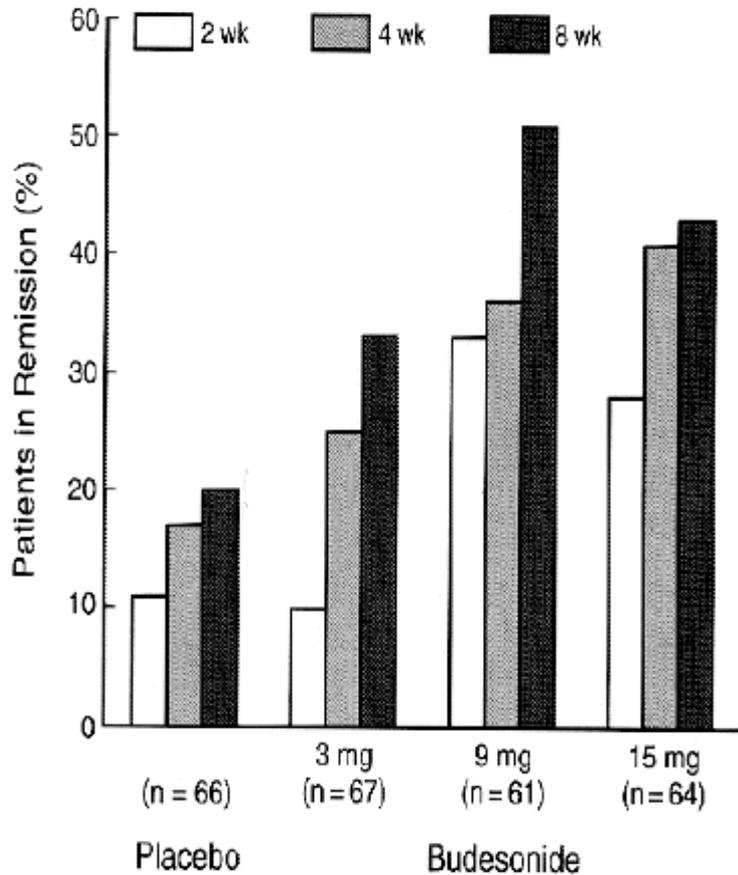
Corticoïdes topiques

- **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



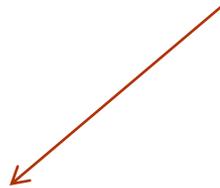
**Budesonide :efficacité 15% moindre
à celle des corticoïdes classiques**

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

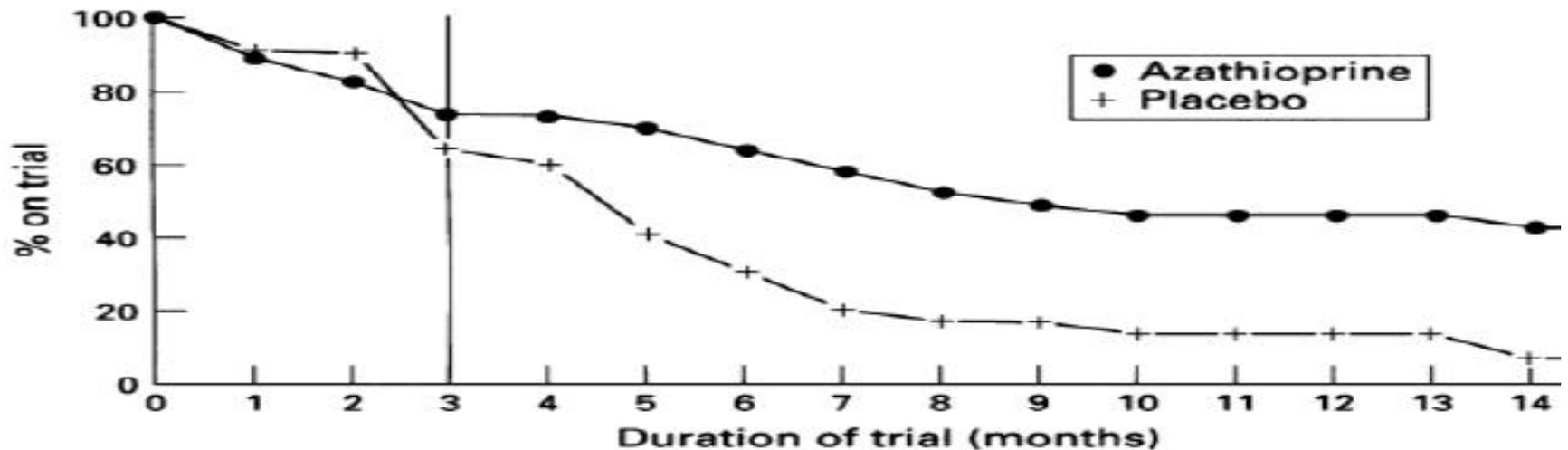
Patients who are dependent on corticosteroids should be treated with thiopurines or methotrexate with or without anti-TNF therapy [EL1a, RG A for thiopurines and methotrexate], EL1a, RG B for infliximab and adalimumab], although surgical options should also be considered and discussed.

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

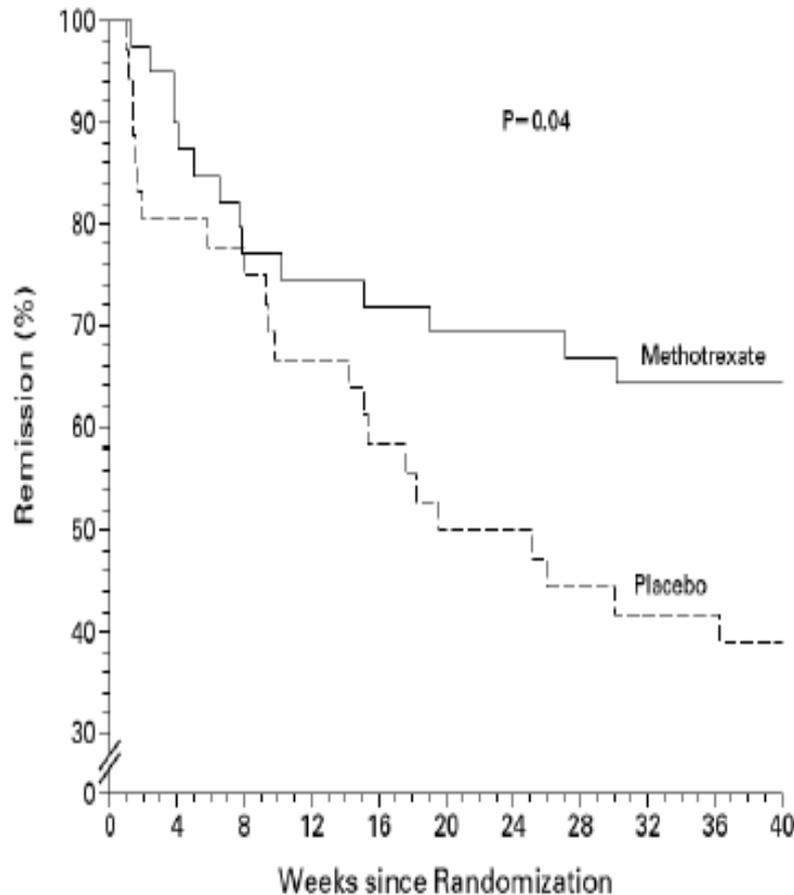


- Candy et al, Gut. 1995
- 63 patients 2,5mg/kg/j AZA vs Placebo.
- Critère principal : Rémission clinique
- A 12 semaines non significatif
- A 15 mois : 42% AZA vs 7% placebo.

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



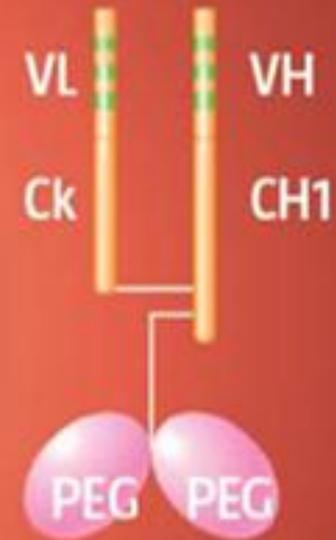
Rémicade®
Isotope IgG₁
75 % humain

Anticorps
monoclonal
humain



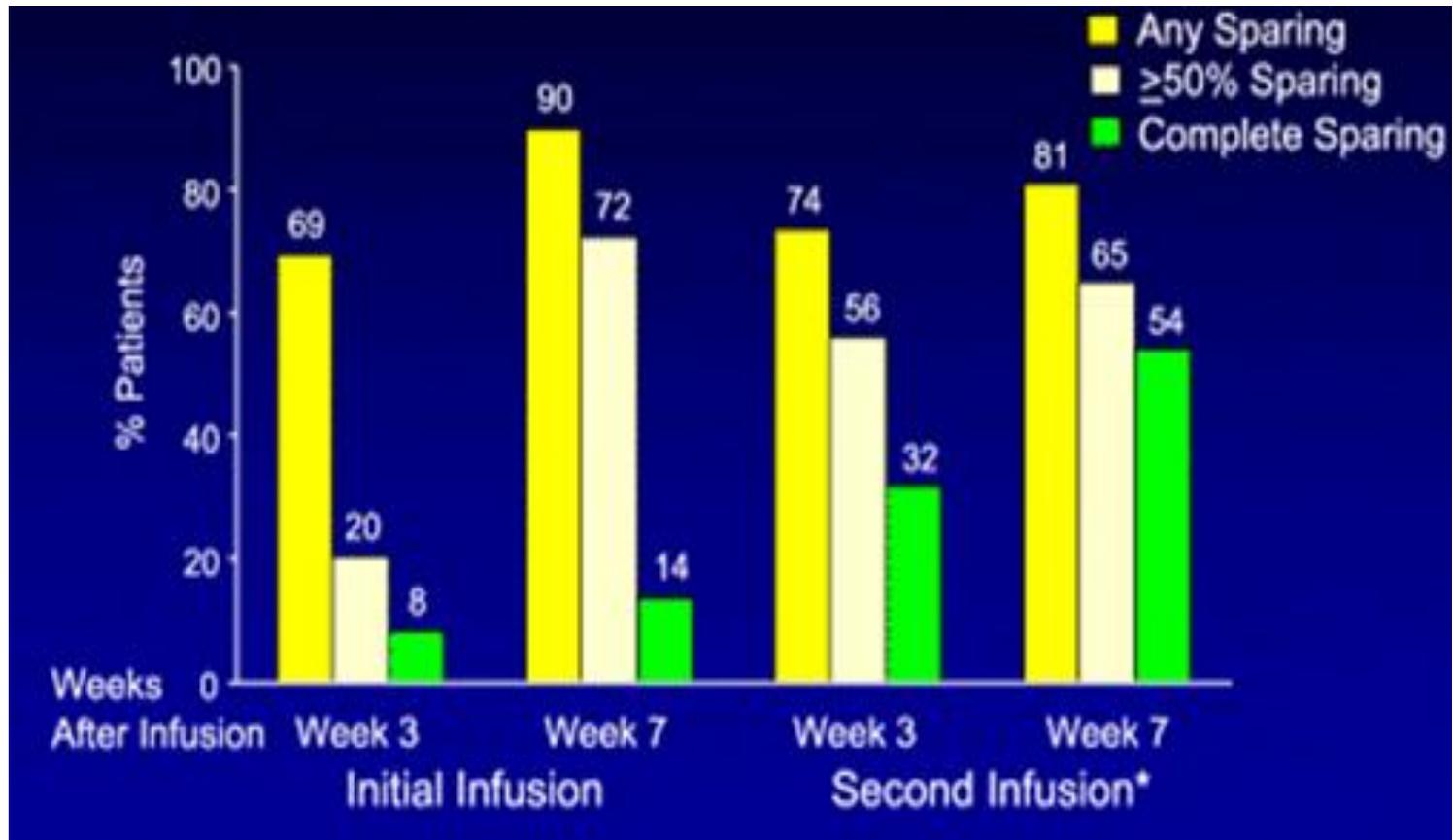
Humira®
Isotope IgG₁
100 % humain

Fragment Fab'
humanisé PEGylé



Cimzia®
Isotope IgG₄
95 % humain

Infliximab et rémission sans ctc

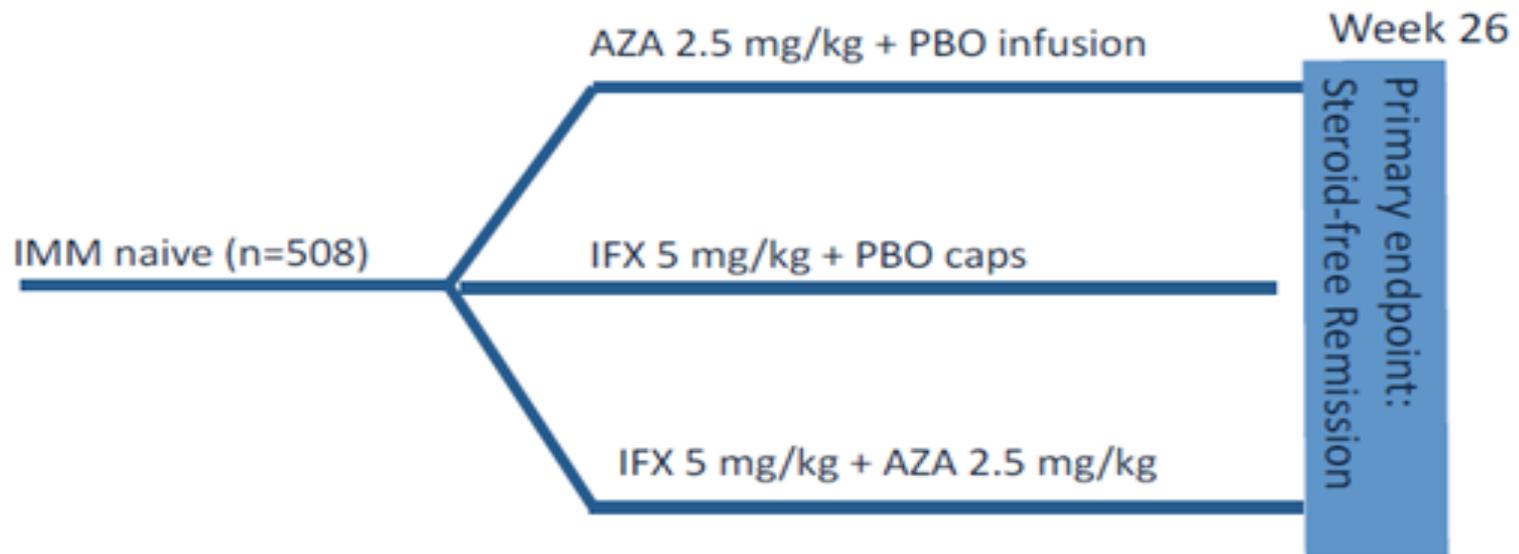


2eme injection dans un intervalle de 10,6 sem

Cohen.R et al.ACG 1999(abstract)

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

Etude SONIC



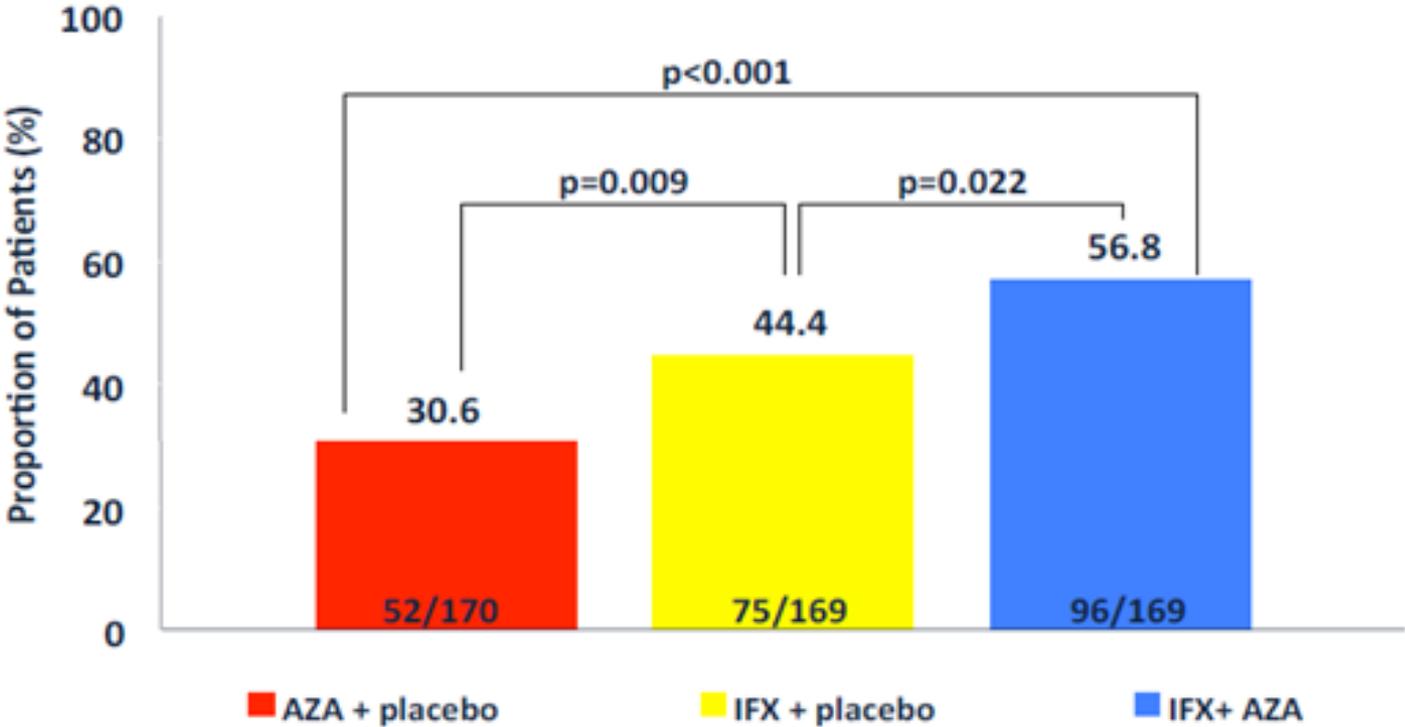
IFX administered at weeks 0, 2, 6 and q8wks

Primary endpoint: steroid-free remission

Secondary endpoint: mucosal healing

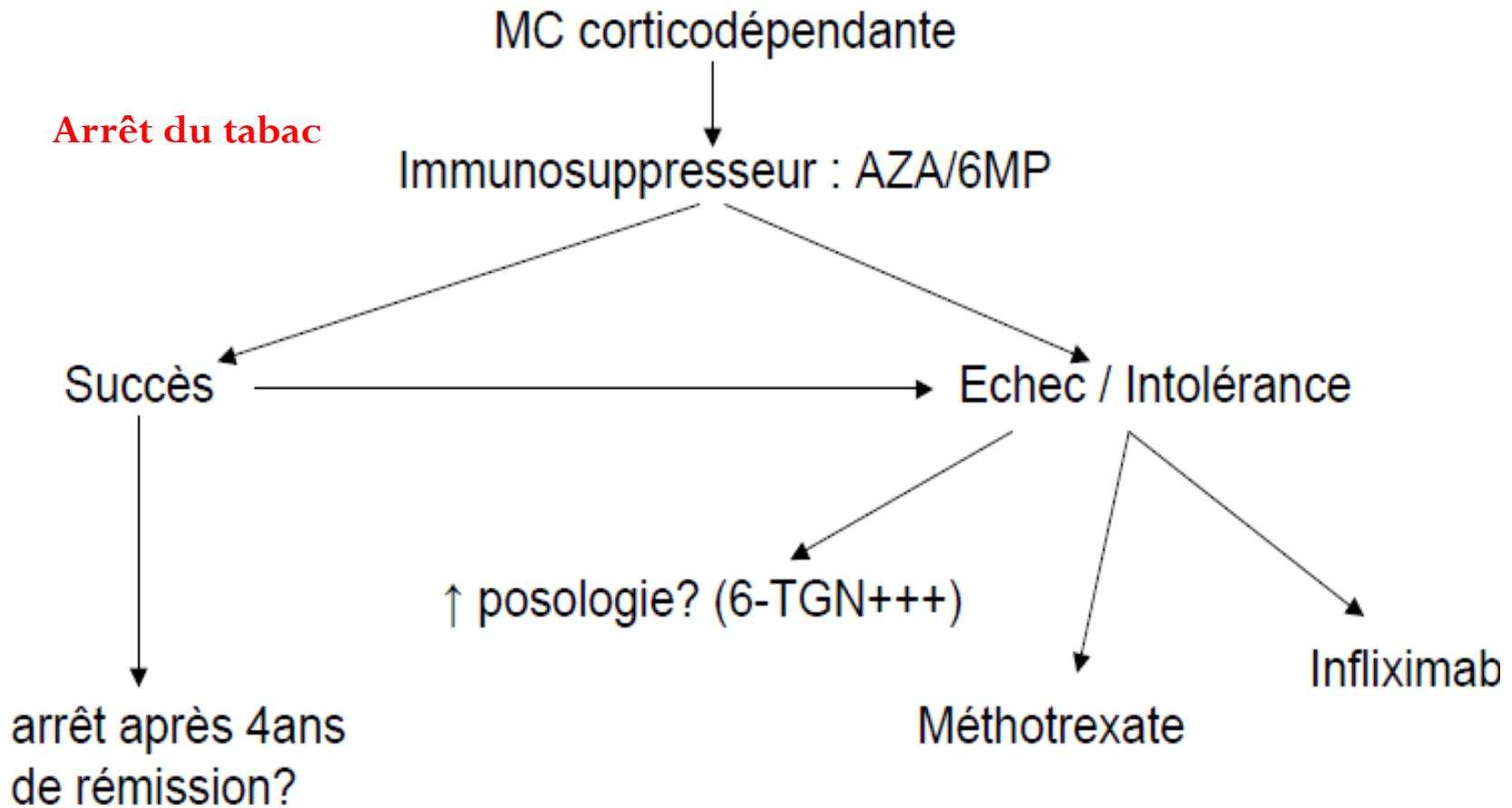
Etude SONIC

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