

MALADIE DE CROHN CORTICODEPENDANTE

KARIM AZIZ
CHU TOULOUSE

DEFINITION DE LA CORTICODEPENDANCE

- Rémission complète par un traitement corticoïde.
- Reprise évolutive de la maladie lors de la décroissance de la corticothérapie à un seuil $>20\text{mg/j}$ ou $>0,5\text{mg/kg/j}$ ou $>9\text{mg/j}$ de budésonide.
- Corticorésistance : absence de rémission clinique malgré une corticothérapie à pleine dose ($0,8$ à 1mg/kg/j).

INCIDENCE DE LA CORTICODEPENDANCE

Auteurs	Effectifs et traitements	Réponse	Résistance	Dépendance
Modigliani et al., 1990	Prednisolone 1 mg/kg/j, n=142	131 (92%)	11 (8%)	17 (13%)
Munkholm et al., 1994	Prednisolone, 1mg/kg/j, n=109	87 (80%)	22 (20%)	39 (36%)
Faubion et al., 2001	Prednisolone, 40-60 mg/kg, n=74	64 (84%)	12 (16%)	21 (28%)

EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS

- **Musculo-squelettiques** : myopathie cortisonique, **ostéopénie et ostéoporose**, ostéonécrose aseptique.
- **Oculaires** : glaucome chronique, cataracte.
- **Endocriniens** : syndrome de cushing, diabète, insuffisance surrénalienne, retard de croissance et retard pubertaire, hypogonadisme.
- **Cutanés** : atrophie, vergetures, acné, hypertrichose, retard de cicatrisation, érythème, télangiectasies.
- **Autres** : cardiovasculaires, immunitaires, neuropsychiques, digestifs.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

= INDICATION AUX IMMUNOSUPPRESSEURS

- IS de maintien de la rémission : délais d'action prolongée :
 - AZATHIOPRINE ET 6-MERCAPTOPURINE
 - METHOTREXATE
- IS de relais : délais d'action rapide mais épuisable :
 - INFLIXIMAB et autres anti-TNF

IMMUNOSUPPRESSEURS DE MAINTIEN DE LA REMISSION

AZATHIOPRINE ET 6-MERCAPTOPURINE

- rémission clinique et sevrage en corticoïdes à 1 an :
41 à 96%
- échecs : 30 à 40%
- intolérance : 10 à 20%
- délais d'action prolongée : plusieurs mois
- taux de rechute : 5 à 10% par an
- effet suspensif : rechute à l'arrêt du traitement évaluée
à 21%

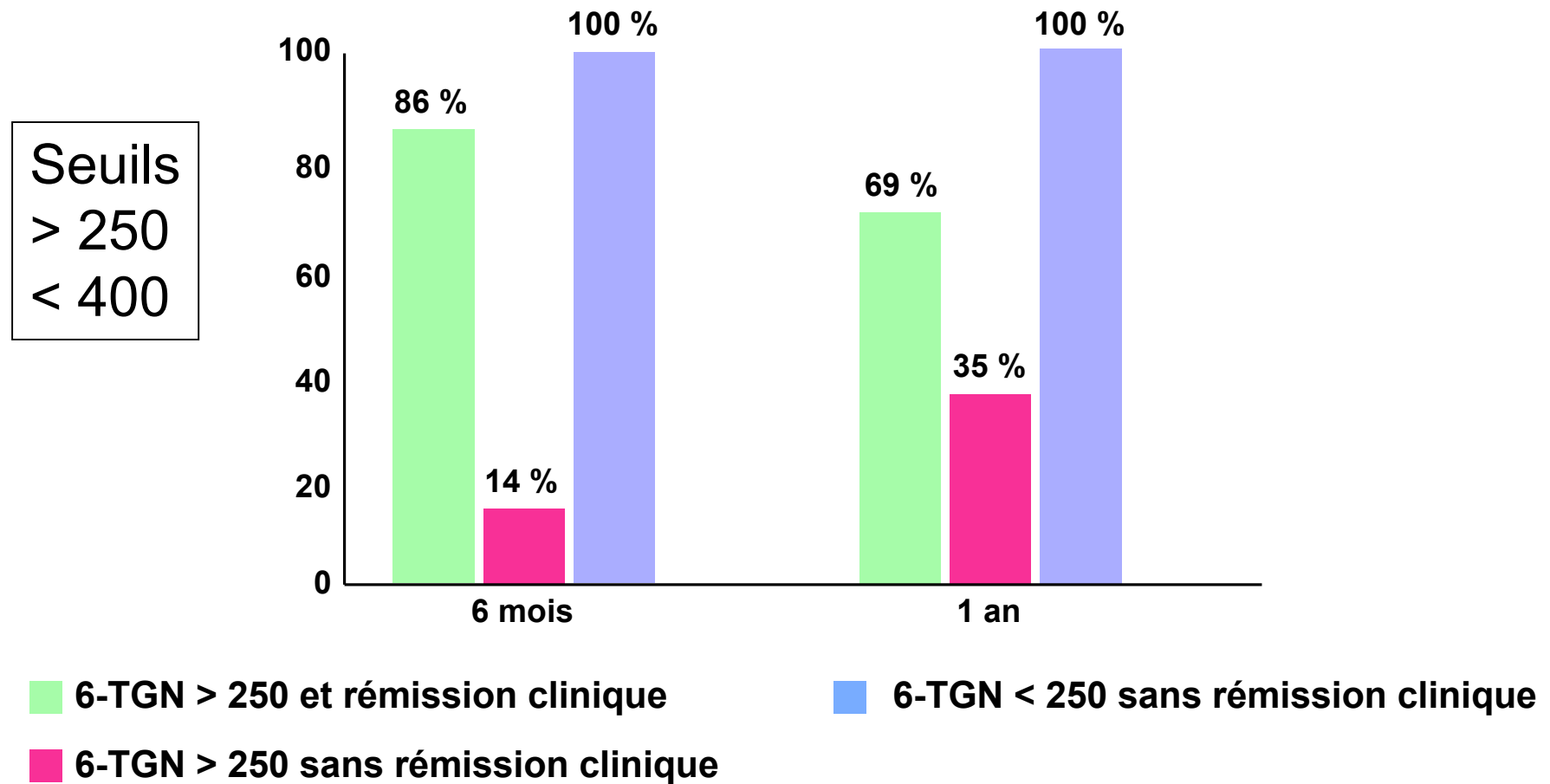
AZATHIOPRINE ET 6-MERCAPTOPURINE

- posologies :
 - . azathioprine : 2 à 2,5 mg/kg/j
 - . 6 mercaptopurine : 1 à 1,5 mg/kg/j
- Effets indésirables :
 - . pancréatites aiguës : CI définitive
 - . toxicité hépatique : hépatites cytolytiques, pélioïse, hyperplasie nodulaire régénérative
 - . cytopénies :
 - . sévères et brutales : déficit complet en TPMT (thiopurine méthyl-transférase) 0,3% population générale
 - . formes hétérozygotes : 11% population générale
 - . réactions d'intolérance : éruptions cutanées, troubles digestifs, céphalées, fièvre, arthralgies, myalgies
 - . infectieux : infections opportunistes
 - . lymphomes : augmentation du risque 0,2 à 0,4%
- Surveillance+++ :
 - NFS et biologie hépatique

AZATHIOPRINE

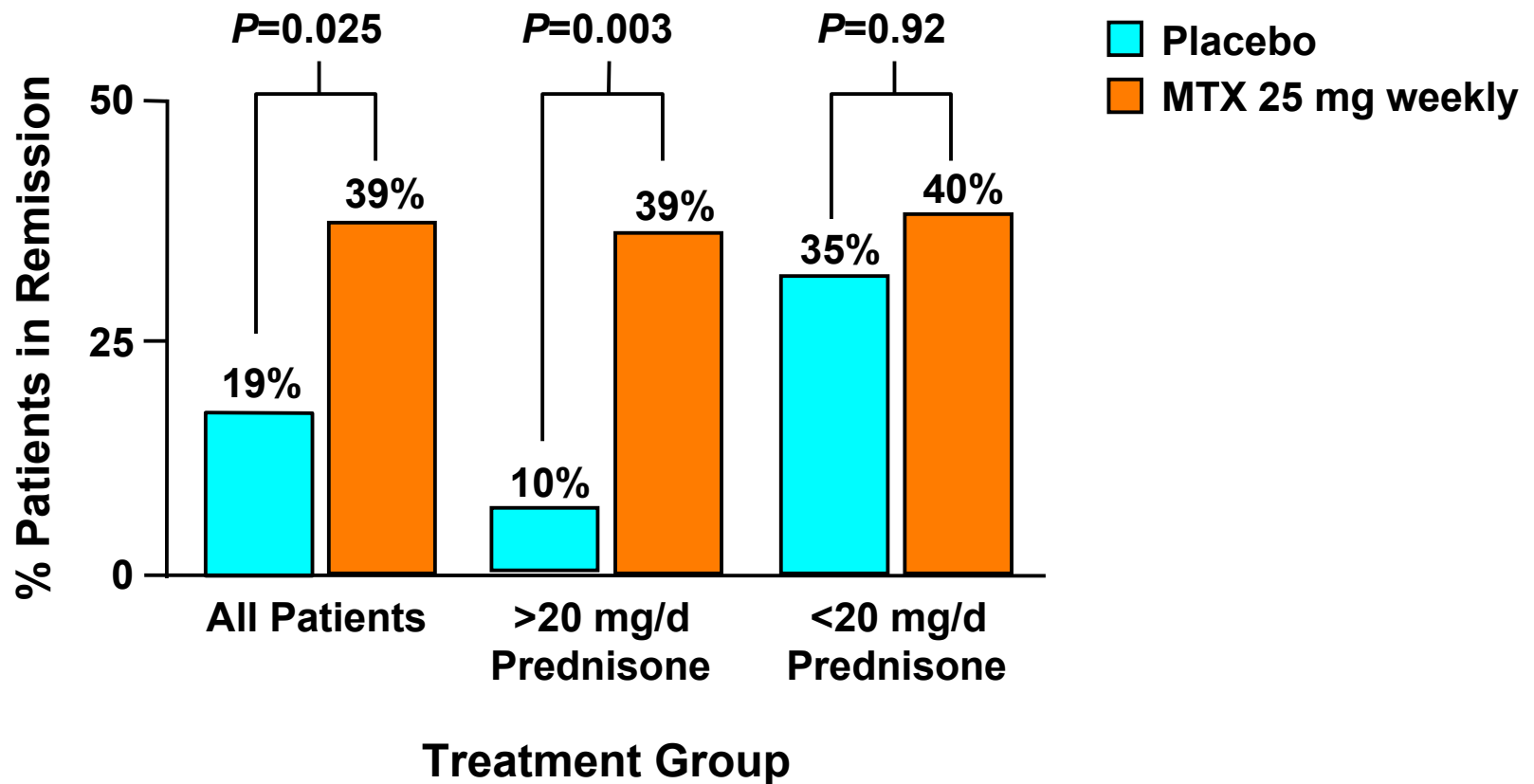
Intérêt du dosage des 6-TGN

Pourcentage de patients (MC ou RCH) en rémission clinique
selon le taux de 6-TGN



METHOTREXATE

- Moins efficace que AZA/6MP à long terme.
- Immunosupresseur de 2ème intention.



* Steroids discontinued or CDAI score ≤ 150 at 16 weeks

** $P=0.025$

Feagan BG et al. *N Engl J Med.* 1995;332:292.

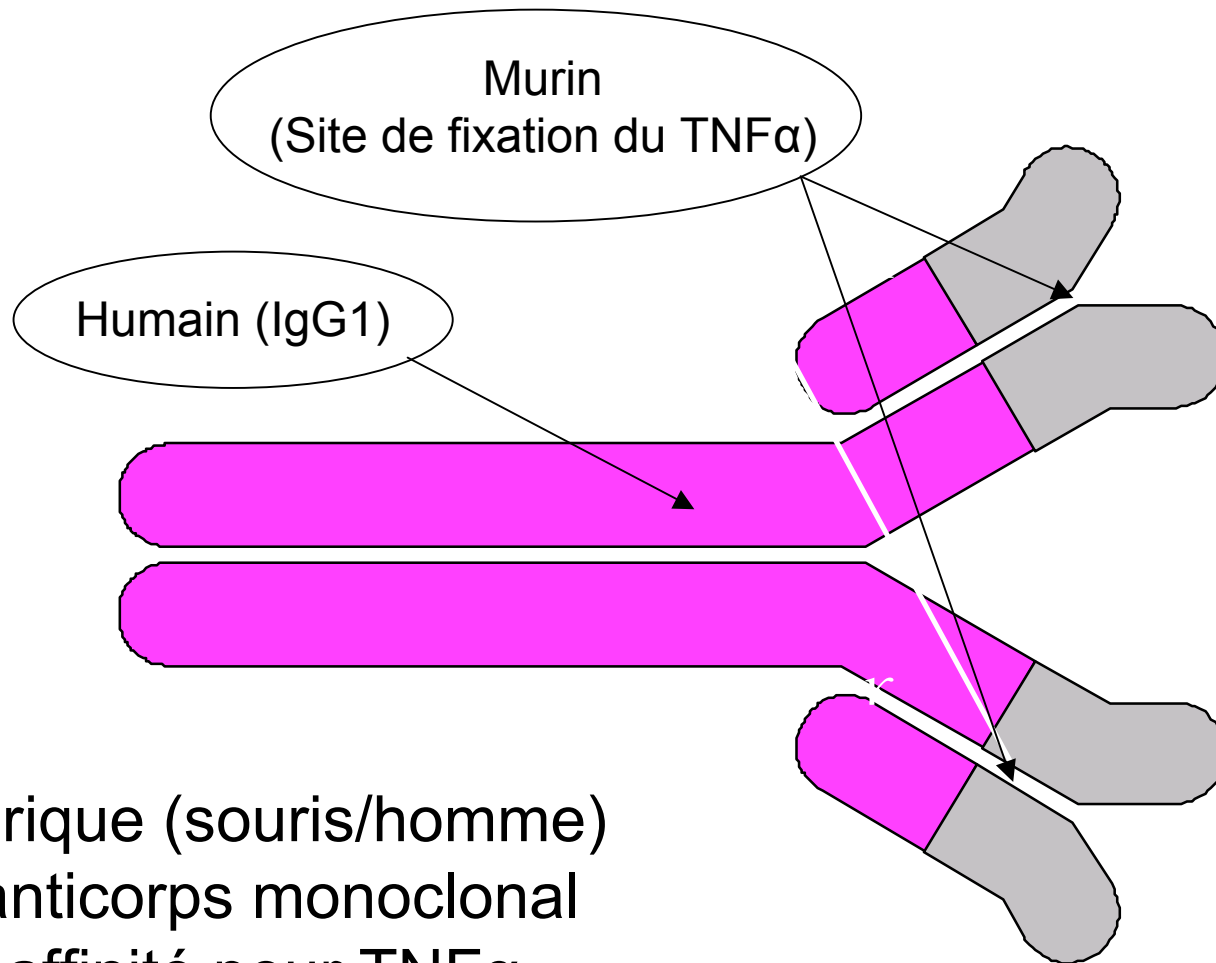
METHOTREXATE

- Posologie : 25mg IM ou SC/semaine puis 15mg/semaine en entretien.
- Effets indésirables :
 - . pneumopathie d'hypersensibilité : CI formelle
 - . hépatiques :
 - aigüe : hépatite cytolytique
 - chronique : stéatose, fibrose, cirrhose
 - . hématologiques
 - . troubles digestifs
 - . cutanéomuqueux : éruptions cutanées, stomatites
 - . tératogénicité
- Tolérance améliorée par supplémentation en folates.
- Surveillance : NFS et biologie hépatique.

IMMUNOSUPPRESSEURS DE RELAIS

INFLIXIMAB

Anticorps monoclonal chimérique

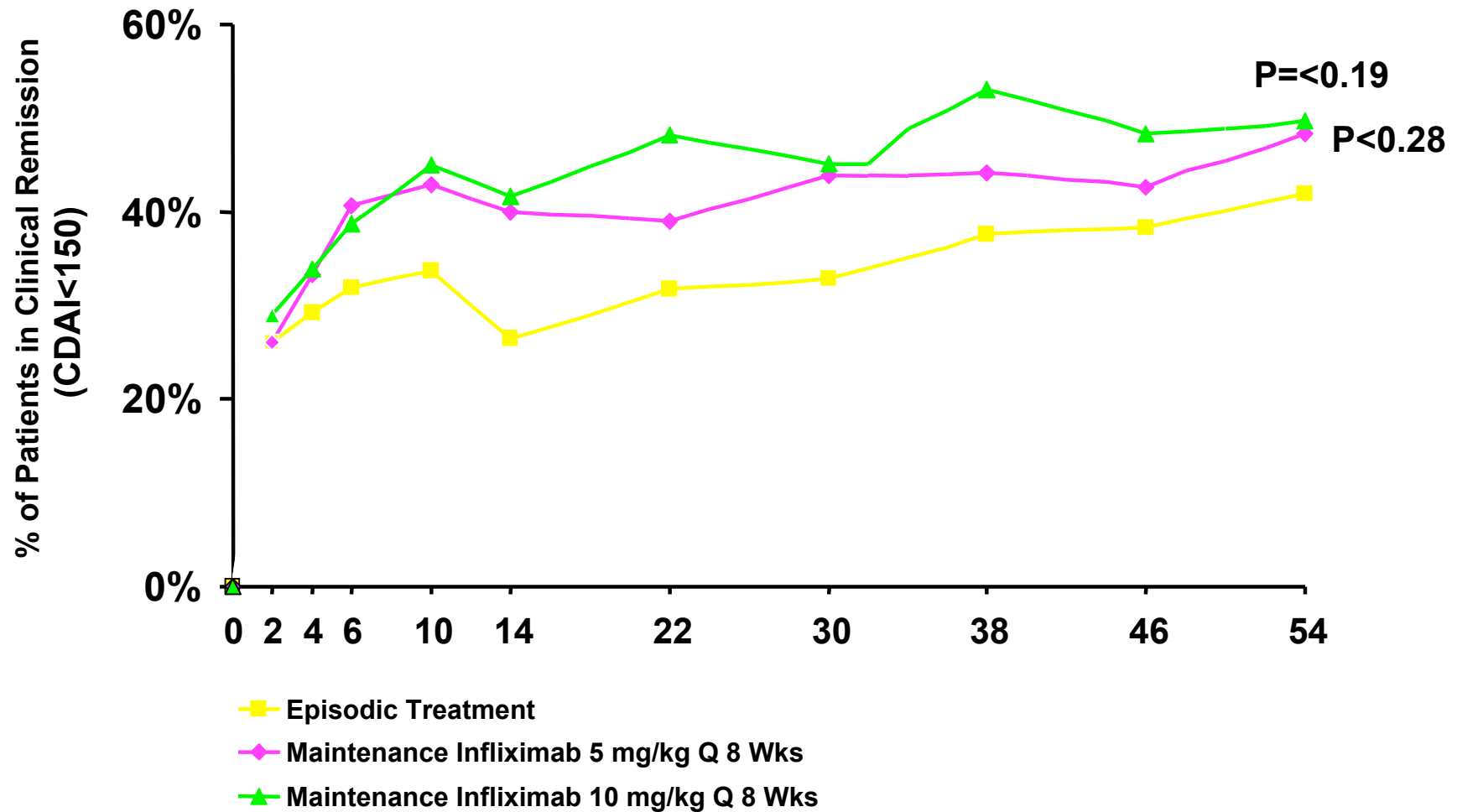


Chimérique (souris/homme)
IgG1 anticorps monoclonal
Haute affinité pour TNFα

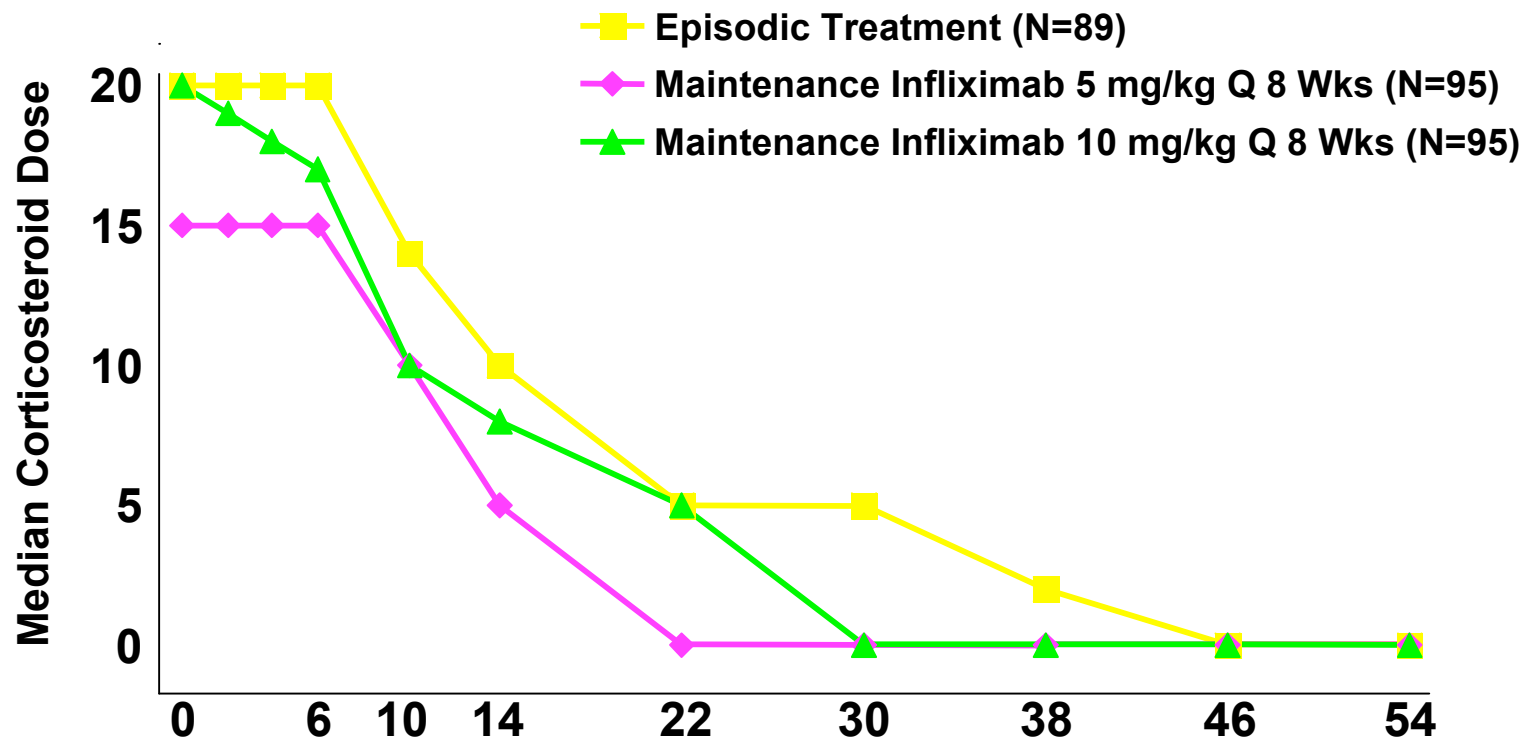
INFLIXIMAB

- Indications : traitement d'attaque et d'entretien des formes sévères réfractaires et fistulisantes de maladie de Crohn
- Patients corticodépendants réfractaires ou intolérants à un traitement d'entretien par immunosuppresseurs

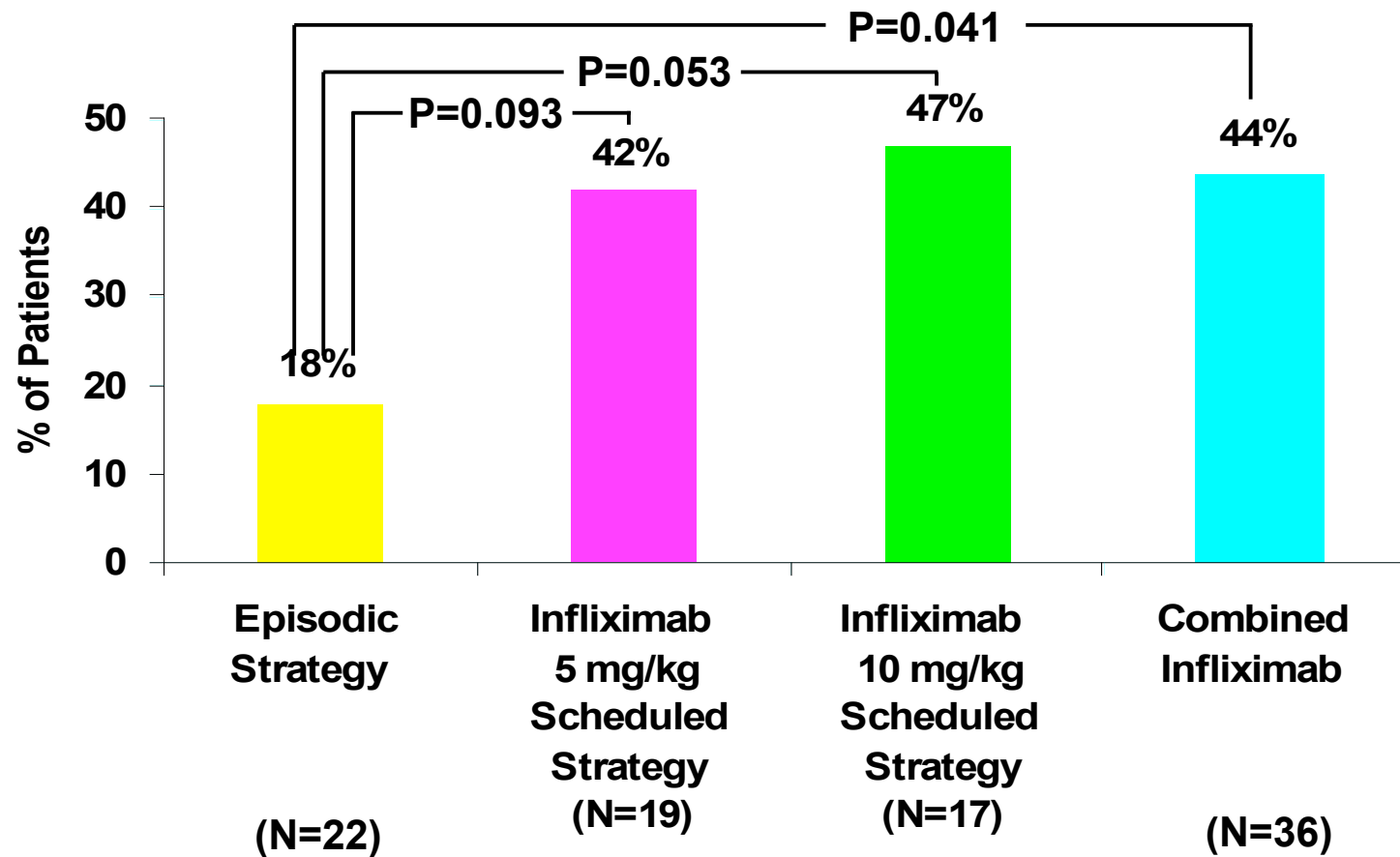
ACCENT I : Rémission Clinique



ACCENT I : Sevrage corticoïde à 54 sem.



ACCENT I: Cicatrisation muqueuse à 54 sem.



Rutgeerts P et al. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.

INFLIXIMAB

- Effets indésirables :

1- Réactions immédiates et retardées à la perfusion

- **réactions immédiates** = anaphylactoïdes (22%)
des réactions bénignes jusqu'au choc anaphylactique, œdème de Quincke, bronchospasme.
- **réactions retardées** : 3 à 12j après la perfusion (2 à 3%)
myalgies, arthralgies, rash, fièvre, prurit, urticaire, œdème, céphalées

rôle des Ac anti-infliximab

- présence diminue la réponse à l'infliximab et augmente le risque de réactions à la perfusion
- l'incidence diminue par l'association à l'AZA et par la prémédication avant perfusion par 200mg d'hydrocortisone

INFLIXIMAB

- Effets indésirables :

2- Immunologiques :

- . Auto-Ac et lupus induits : 44% d'AAN de novo, 22% d'Ac anti-DNA natif, mais rares lupus induits
- . Démyélinisation : rares SEP, NORB et Guillain-Barré...

3- Infectieux : 1ère cause de décès

- . tuberculose+++ (fréquence des formes extrapulmonaires)
- . infections opportunistes

4- Lymphomes non hodgkiniens : lymphomes hépatospléniques

5- Aggravation d'une insuffisance cardiaque

INFLIXIMAB

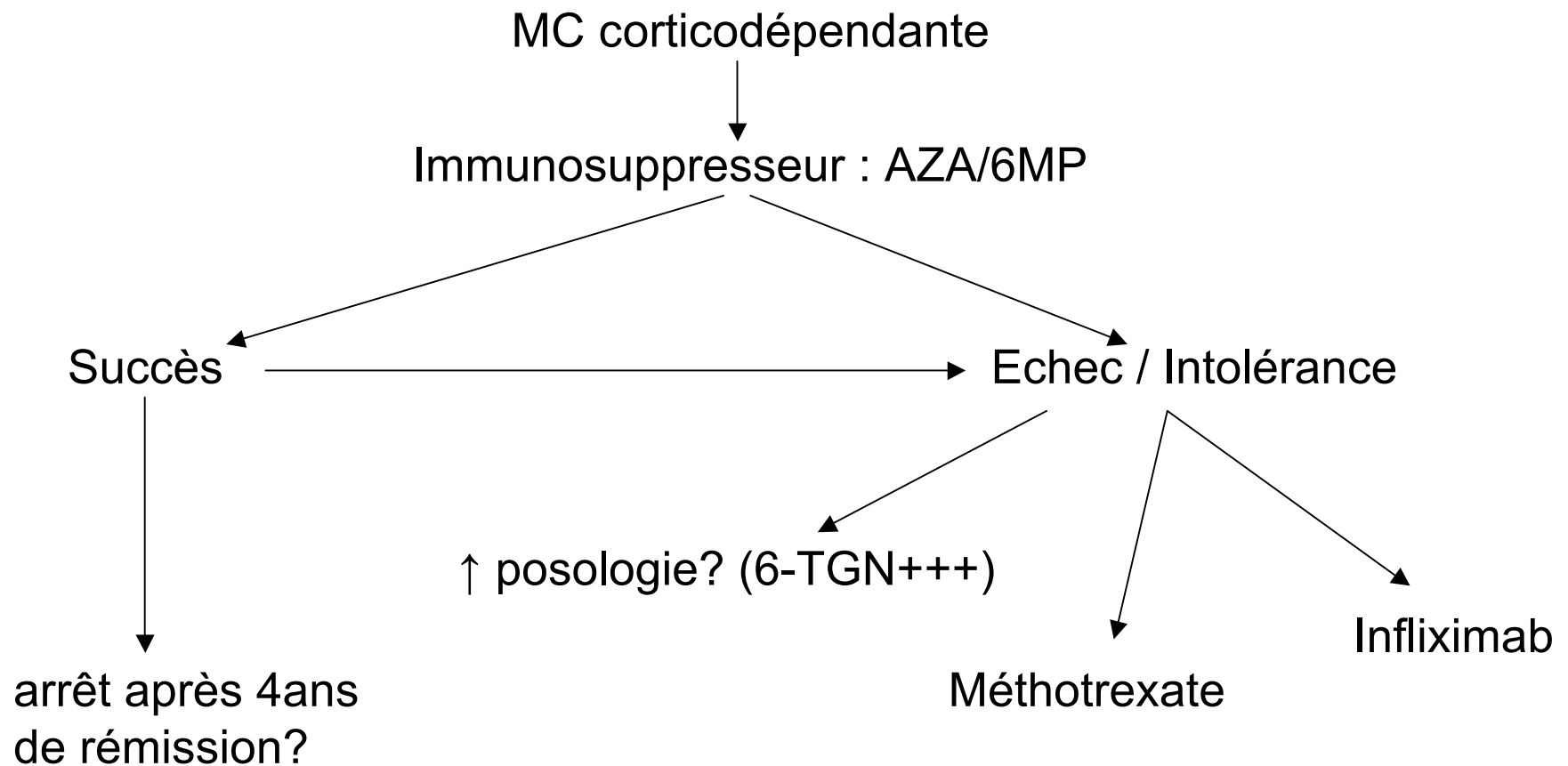
- Bilan préthérapeutique :
 - Radiographie thoracique et IDR à la tuberculine
 - β HCG
 - biologie hépatique
- Modalités d'administration
 - Traitement d'induction : 5mg/kg S0, S2, S6
 - Traitement d'entretien : 5 à 10mg/kg toutes les 8 semaines

AUTRES ANTI-TNF α

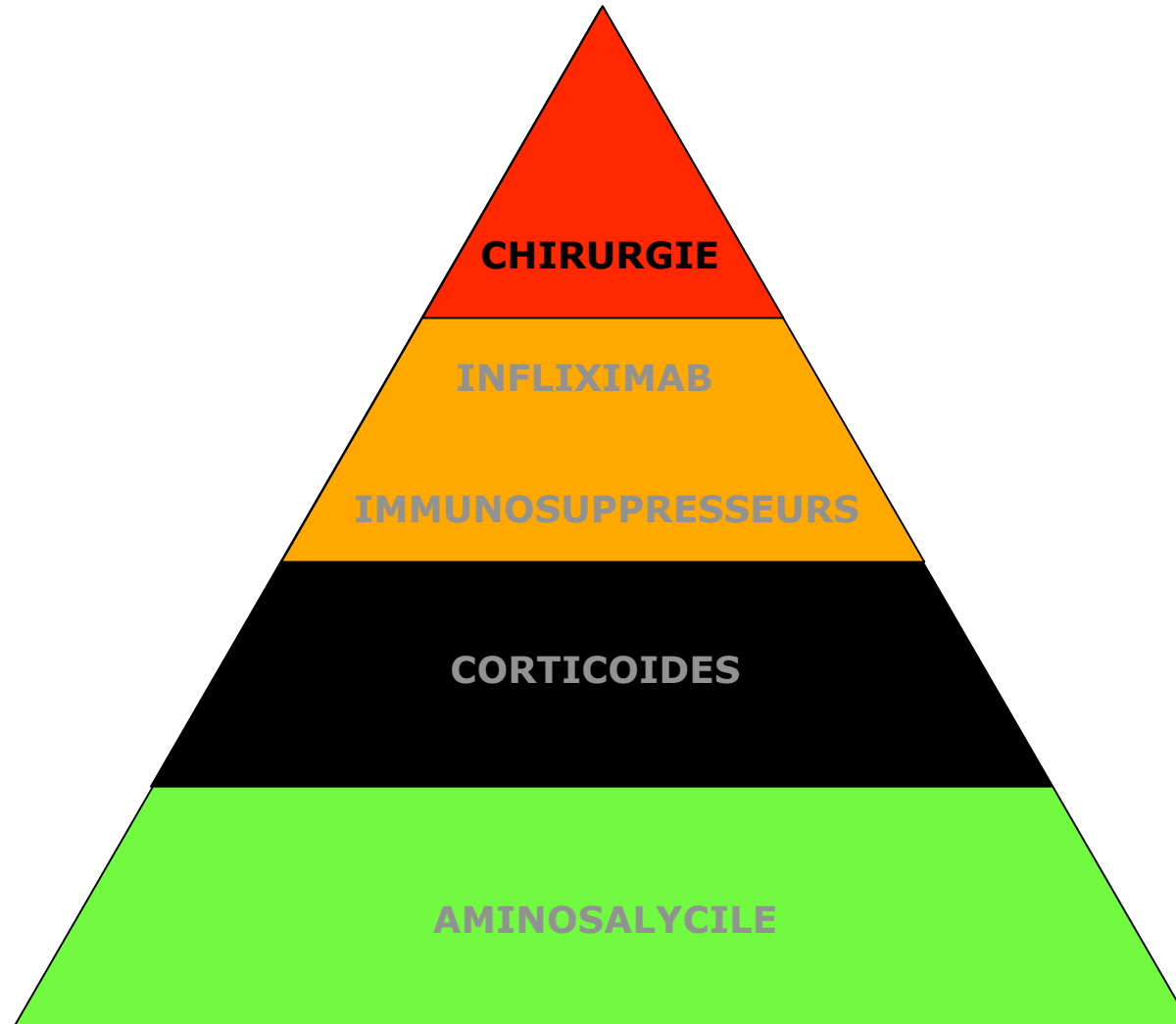
- Adalimumab (Humira®) : Ac humanisé anti-TNF α de type IgG1
- Certolizumab (Cimzia®) : Fab humanisé et pégylé d'un Ac anti-TNF α
- Intérêts :
 - humanisés donc moins immunogènes
 - voie d'administration sous-cutanée
 - efficacité en cas d'échec primaire ou secondaire de l'infliximab

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

stratégie actuelle : « step-up »



STRATEGIE STEP-UP



Stratégie Step up ou Top down ?

Stratégie Step up
Démarche par escalade
thérapeutique



Chirurgie
Immunosuppress.
Corticoïdes
Salicylés

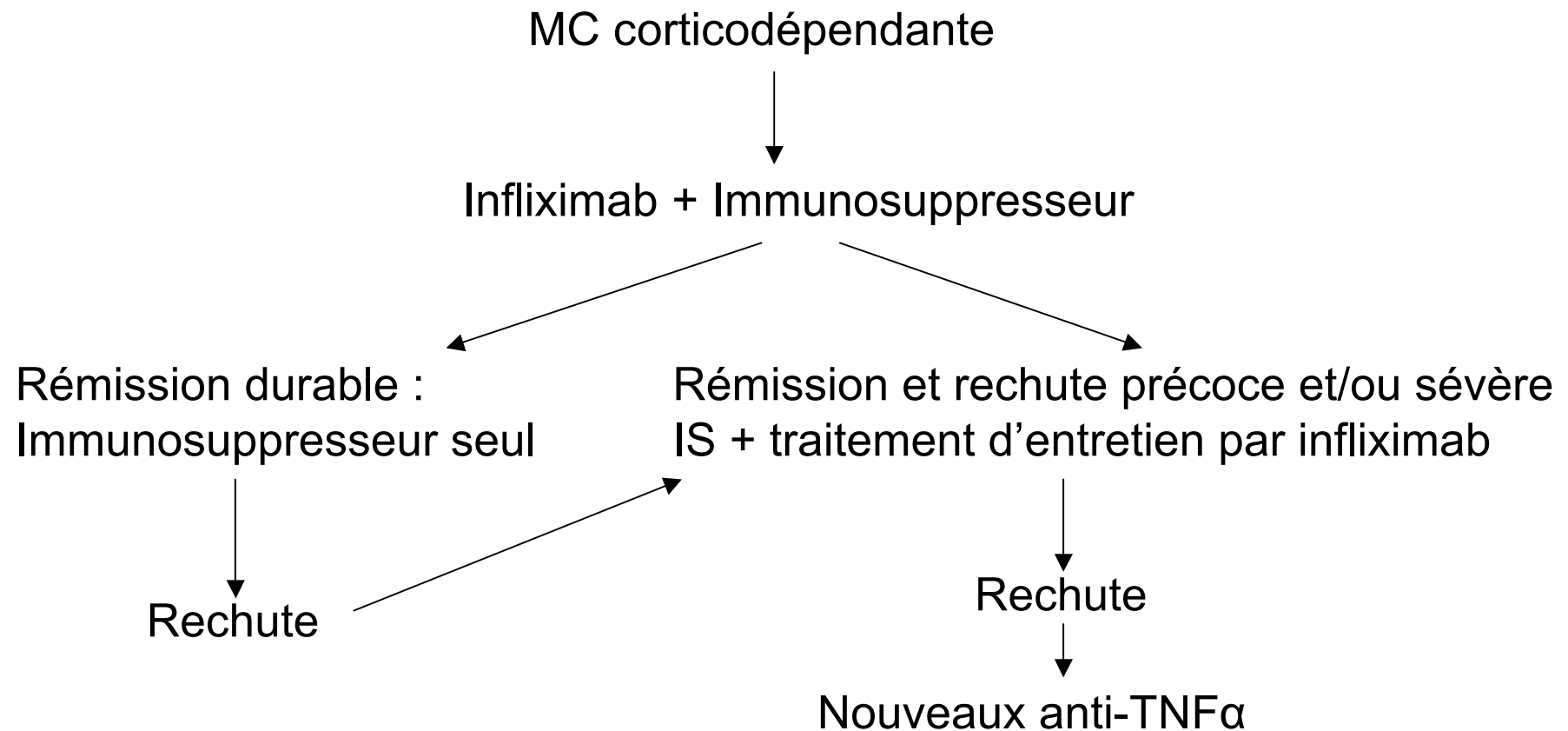
Stratégie Top down
Traiter fort d'emblée :
Immunosuppresseurs en
traitement précoce



Implique de traiter les
patients à risques évolutifs
importants ou les formes
graves d'emblée

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Stratégie « Top Down »



CONCLUSION

- Identifier les patients corticodépendants.
- Prévenir les complications de la corticothérapie au long cours.
- Indication à un traitement immunosuppresseur : thiopurines en 1ère intention.
- Chez les malades à risque évolutif important ou les formes graves d'emblée : Infliximab + immunosuppresseurs en 1ère intention.

Remicade et IS

Essai Getaid

Strate 1 ("AZA échec")

Strate 2 ("AZA naïve")

**Corticodépendance
> 6 mois**

Infliximab (Semaine 0, 2, 6) + **AZA/MP**

Sevrage Corticoïde
schéma standard
augmentation en cas de rechute
sortie d'essai si corticorésistance
(pred>40 mg/j pendant 2 semaines)

Placebo (Semaine 0, 2, 6) + **AZA/MP**

Randomisation

**Semaine
24**

**Objectif
principal**

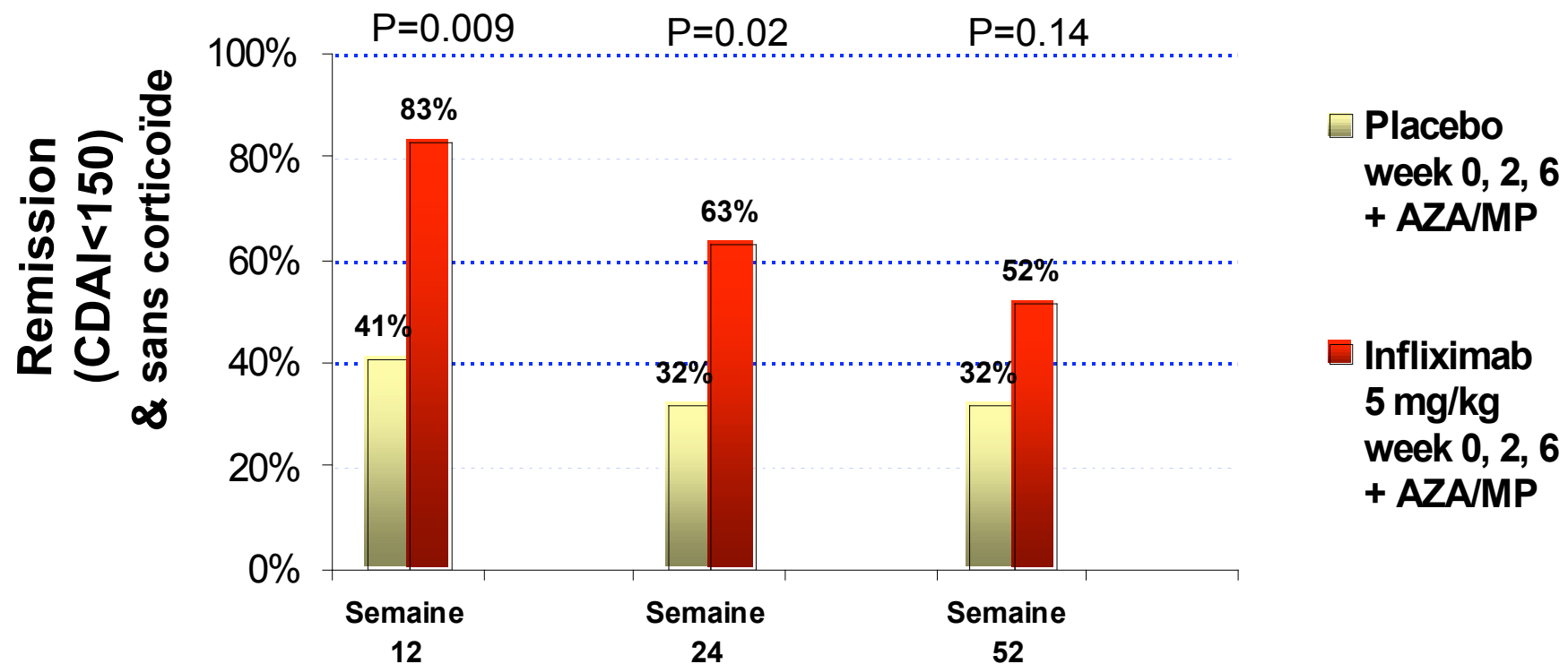
**Semaine
52**

Suivi



Infliximab et Immunosuppresseurs

Strate Naïve (n=56)



Infliximab et Immunosuppresseurs

Strate Echec (n=59)

