

Corticoïdes et immunosuppresseurs dans les MICI

Séminaire de DES du 19/01/2008

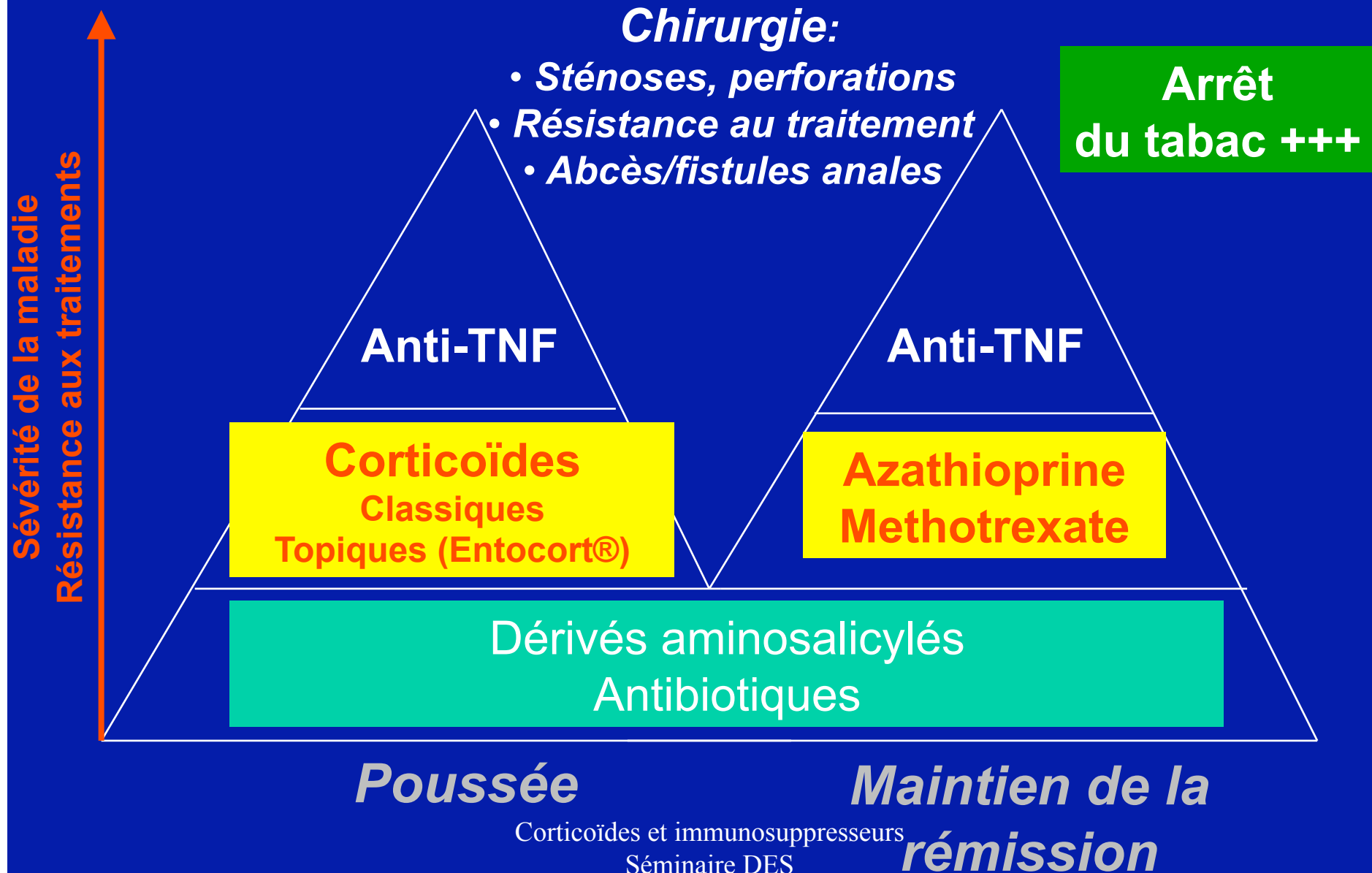
Vanessa POLIN (DES)

Corticoïdes et immunosuppresseurs
Séminaire DES

Objectifs du traitement

- 1) Contrôler les poussées
- 2) Diminuer et prévenir le risque de récurrence

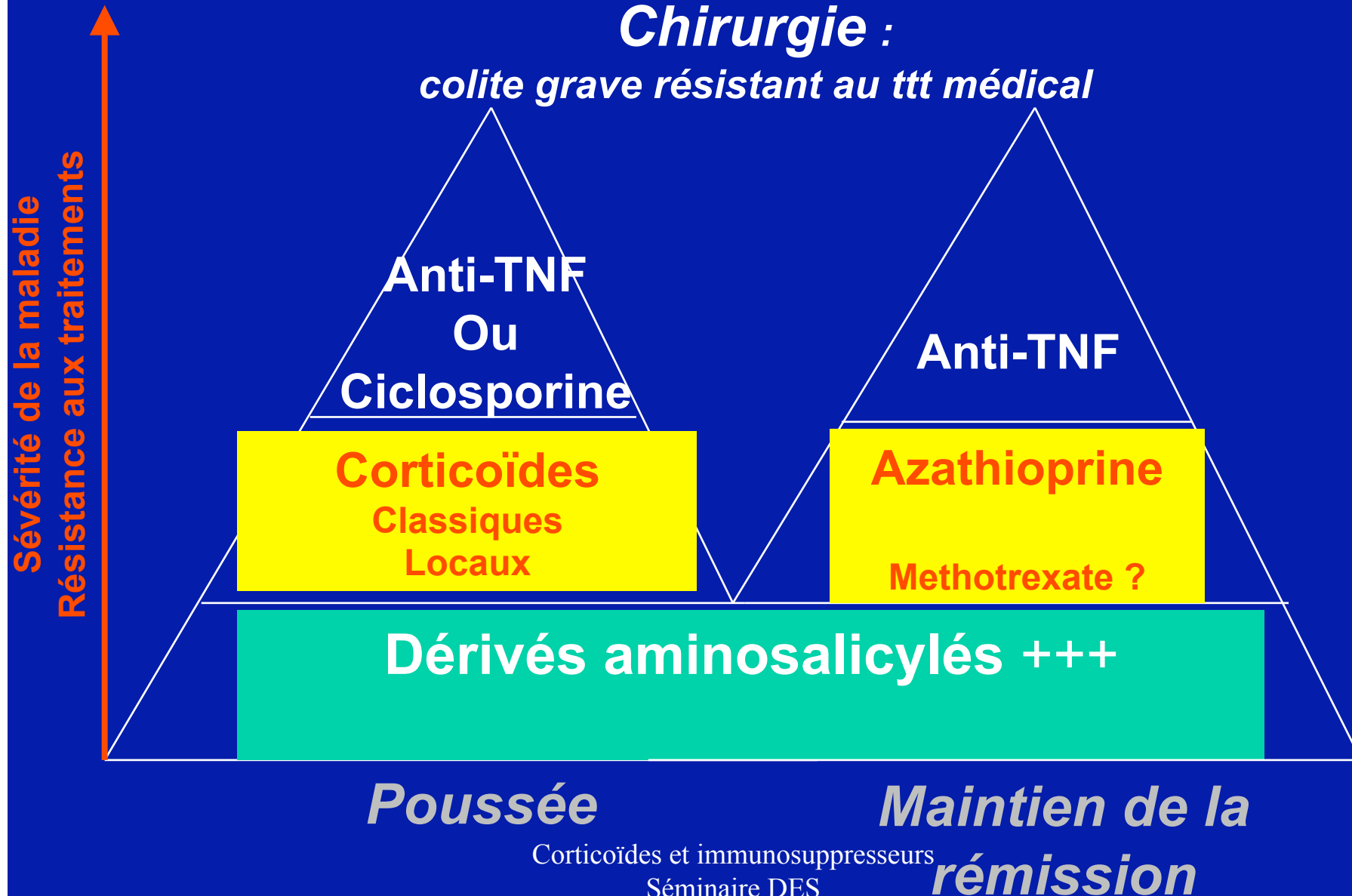
Traitement de la maladie de Crohn



Traitement de la RCH

Chirurgie :

colite grave résistant au ttt médical

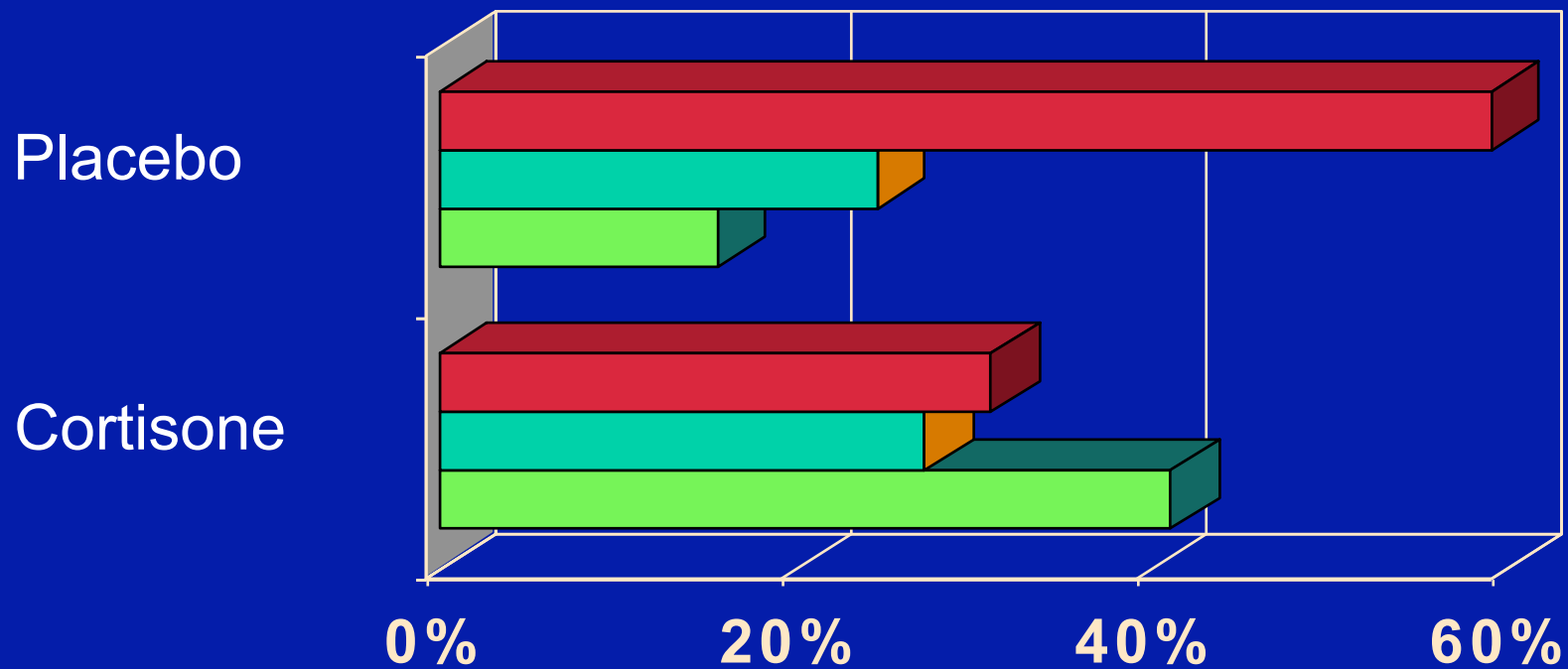


Corticoïdes et MICI

Corticoïdes et immunosuppresseurs
Séminaire DES

Efficacité des CT dans la RCH

Truelove SC et al. BMJ 1954;1: 375



- Stabilité ou aggravation
- Amélioration
- Rémission

Grade B

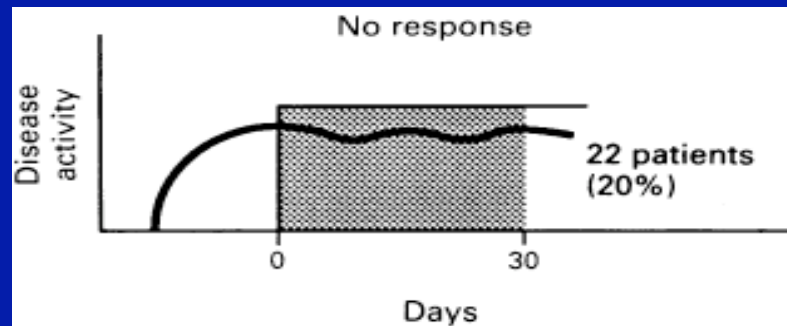
Efficacité des CT dans la MC

- *Modigliani et al. Gastroenterology 1990*
 - 152 MC iléo-coliques ou coliques actives
 - 1 mg/kg/j prednisolone jusqu'à rémission clinique (3 à 7 semaines)
 - 92% (131/152) en rémission clinique à 7 semaines
 - Pas de facteur prédictif de cortico-résistance

Limites des corticoïdes dans les MICI (1)

- En terme d'efficacité :

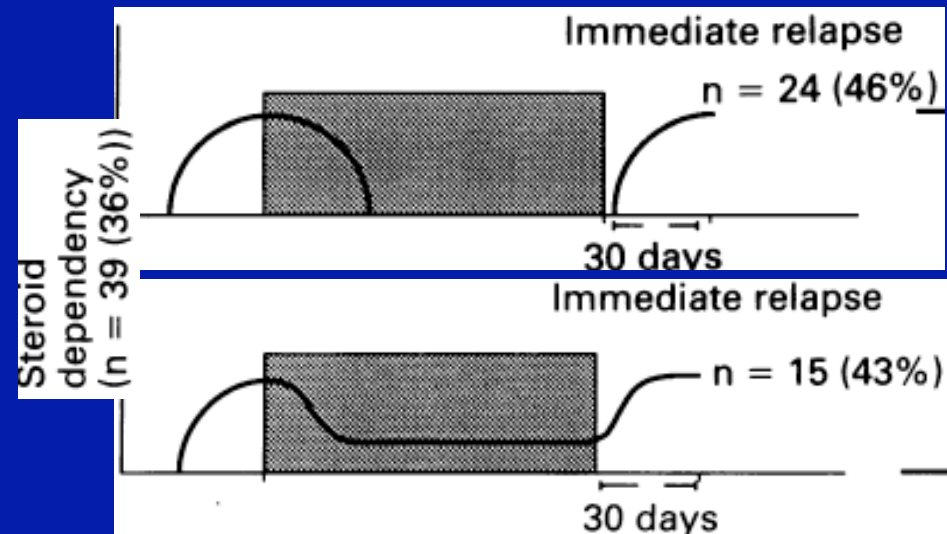
20 % cortico-résistance



N = 196

1mg/kg/j prednisolone

36 % cortico-dépendance



Munkholm et al, Gut 1994

Limites des corticoïdes dans les MICI (2)

- En terme de tolérance : nombreux EI
 - Non sévères mais fréquents :
 - Modification répartition des graisses
 - Anxiété, insomnie
 - Hyperphagie avec prise de poids
 - Plus sévères mais plus rares :
 - Ostéonécrose de la tête fémorale
 - Ostéoporose
 - Cataracte
 - Insuffisance surrénale

Utilisation pratique des corticoïdes

- Posologie : pas de consensus !
 - française : 1 mg/kg/j équivalent prednisone (<60 mg)
 - anglo-saxonne : 40 mg/j
- I.V. si pas de réponse per os
- Prise matinale
- Durée : jusqu'à réponse clinique nette (<7 sem)
- Décroissance progressive par paliers : 10 mg par semaine jusqu'à 20 mg/j puis 5 mg/sem (ttt < 3mois)
- Supplémentation vitamino-calcique
- Pas de régime sans sel systématique
- Surveillance TA, glycémie, poids, œil, os

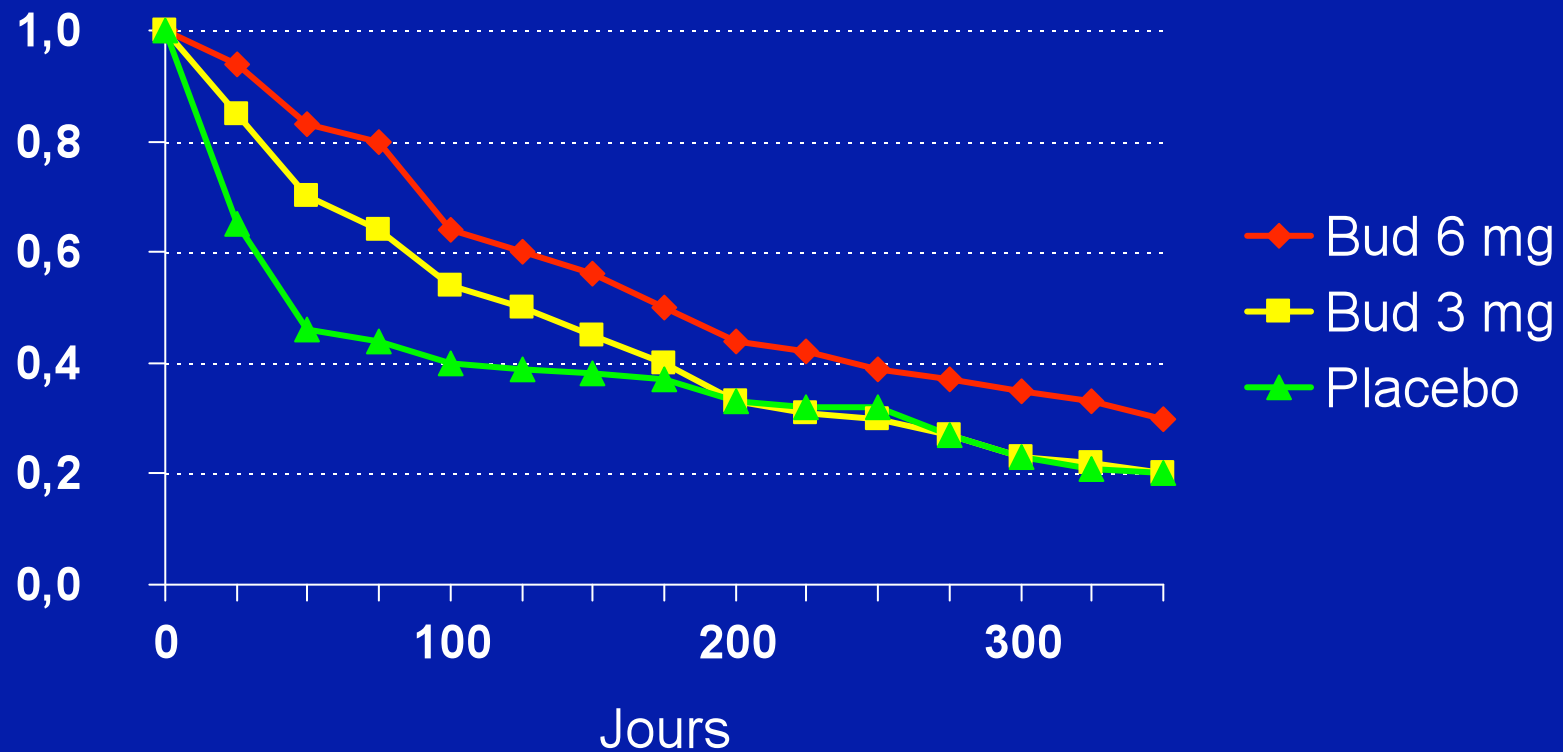
Budesonide = Entocort[®] (3 mg)

- Effet anti-inflammatoire puissant
- Libération iléocolique droite
- Forte extraction hépatique, dès le 1^{er} passage (90%)
- Efficacité démontrée dans les **poussées modérées de MC iléocoliques droites (9 mg/j)**
 - équivalente à 30-40 mg/j de prednisolone
 - supérieure à 5-ASA (4g/j)
- **Peu d'effets secondaires** (à long terme, risque ostéoporose)
- Pas d'efficacité pour prévenir les rechutes, mais **utile chez les malades corticodépendants**

Le délai de rechute est allongé, mais le taux de rechute à 1 an n'est pas significativement différent

Greenberg et al, Gastroenterology 1996;110: 45-51

Probabilité de rémission



Les corticoïdes ne sont pas un traitement
d'entretien !

Azathioprine (Imurel[®])
6 mercaptopurine (Purinethol[®])
dans les MICI

Effficacité de l'azathioprine

- Obtention d'une rémission clinique

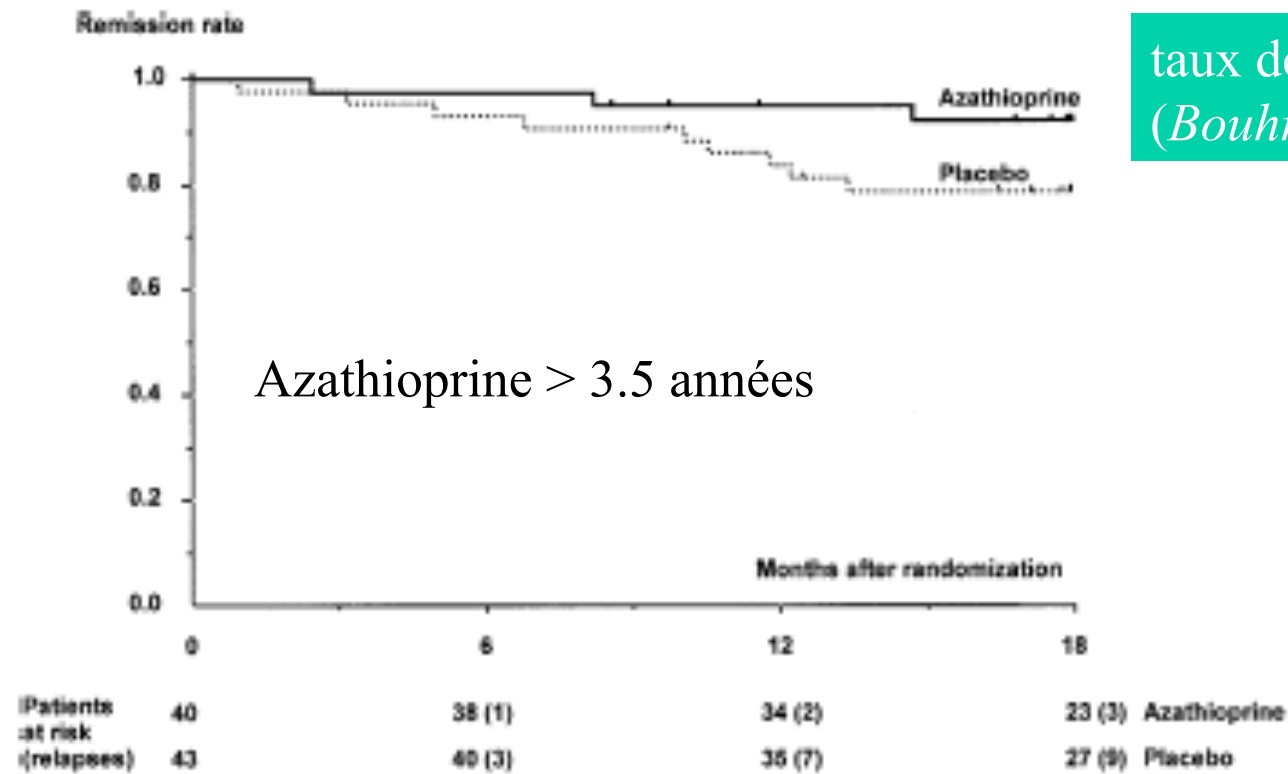
Candy et al, Gut 1995

	Azathioprine	placebo	
À 12 sem	73 %	63 %	NS
À 15 mois	42 %	7 %	P=0.001

Sans corticoïdes

- résultats RCH = MC
- durée ?

Peut-on arrêter l'azathioprine ?



taux de rechute : 5 à 10% / an
(Bouhnik et al, Lancet 1996)

Figure 2. Time-to-relapse curves according to treatment group.

Lémann et al, Gastroenterology 2005

Effets indésirables

- Intolérances
 - Nausées, diarrhée, fièvre (5-15%), 1er mois
 - Pancréatites aiguës (5-7%, 1er mois) **CI définitive**
 - Cytopénies précoces et sévères (déficit complet en TPMT), cytopénies plus tardives (déficit partiel)
 - Hépatiques :
 - Hépatites cytolytiques
 - Pélioses
 - HNR
- Infections opportunistes : virales +++
- Risques de cancers : augmentation incidence lymphomes ?
- Tératogénicité : décrite chez l'animal, mais pas de cas rapporté chez l'homme

Modalités de prescription

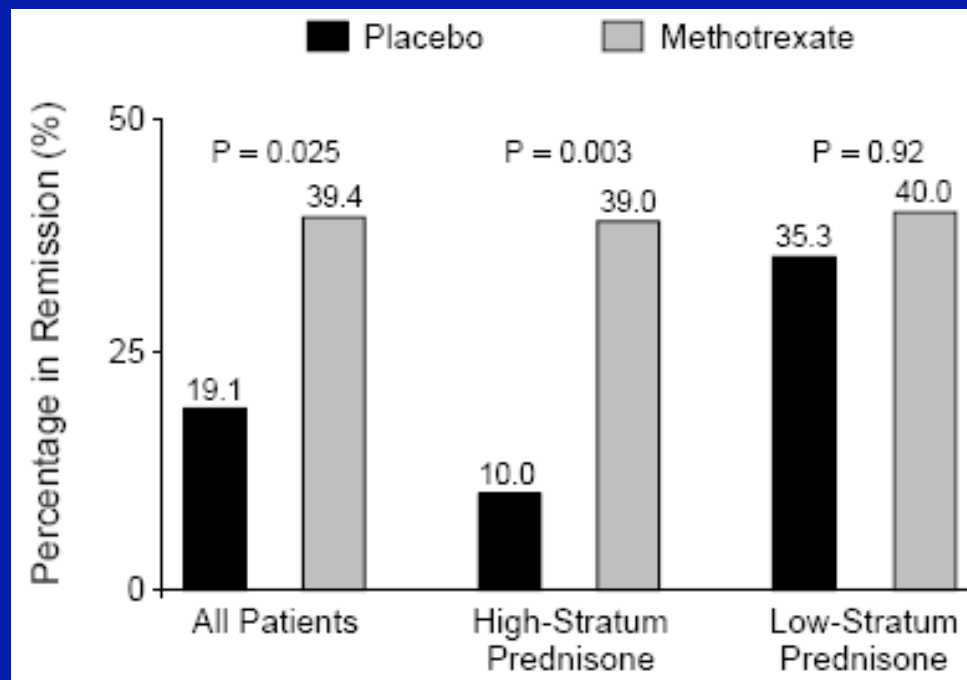
- Azathioprine (Imurel[®]) : 2 à 2.5 mg/kg/j
- 6-mercaptopurine (Purinéthol[®]) : 1 à 1.5 mg/kg/j
- Avant de conclure à l'échec :
 - Durée > 6 mois
 - Vérifier dosage 6-TGN > 280 U
 - Tenter augmentation poso (2,5 à 3 mg/kg/j) si pas de diminution du taux de GB (<5000/ml)
- Surveillance :
 - NFS : 1/sem pdt 1 mois, puis 1 fois /mois, puis 1 fois /3 mois
 - BHC : 1 fois /3 mois
 - Frottis cervico-vaginal régulier
 - Lipase : si douleur abdo
- Arrêt : si pancréatite A ou toxicité hémato franche

Méthotrexate et MICI

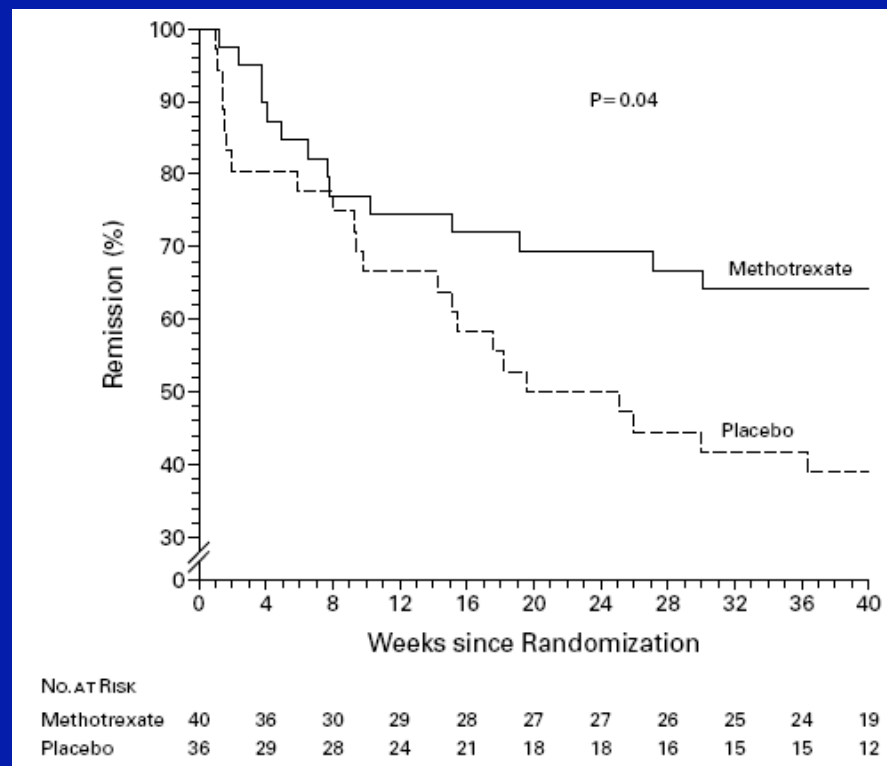
Corticoïdes et immunosuppresseurs
Séminaire DES

Effacité du MTX dans la MC

- Ttt d'attaque MC : *Feagan et al, NEJM 1995*
 - 25 mg/sem IM
 - Après 16 sem de ttt



- Ttt d'entretien MC : *Feagan et al, NEJM 2000*
 - 15 mg/sem IM
 - Après 12 à 24 sem de ttt à 25 mg/sem



- Place non définie dans la RCH

Effets indésirables

- Troubles digestifs : nausées, diarrhée
- Éruptions
- Stomatite
- Cytopénies
- Pneumopathie d'hypersensibilité
- Toxicité hépatique :
 - Chronique : stéatose, stéatofibrose, cirrhose
 - Aiguë : hépatite cytolytique (très rare)
- **Térogénicité**

Modalités de prescription, surveillance

- Ttt attaque : 25 mg /sem en IM pdt 3 à 4 mois
- Ttt entretien
 - 25 ou 15 mg/sem
 - Si rechute, reprendre 25 mg/sem
 - Garder si possible voie parentérale
- Acide folique : 1 cp /j
- Programmer les grossesses : arrêter 3 mois avant la procréation chez la femme et l'homme
- Surveillance NFS et BHC/ 3 mois