

Réunion de consensus sur la Maladie  
de Crohn

**PLACE ACTUELLE DES CORTICOSTÉROÏDES  
DANS LA MALADIE DE CROHN**

*W.MENNI*

*A.BOUSSELOUB*

Alger les 25 et 26 septembre 2013  
Institut Pasteur d'Algerie Dely Ibrahim

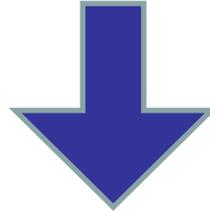
# Place actuelle des corticostéroïdes (CS) dans la maladie de Crohn (MC)

- **1950 → Cortisone dans MICI**
- Traitement référence des MICI en poussée (1/2 siècle)
- CS arme maîtresse traitement de la MC
- utilisation controversée : - **amélioration symptômes maladie aigue**  
- **réactions indésirables**  
- **dépendance aux stéroïdes**  
- **incapacité guérir la muqueuse**
  
- Les agents biologiques « **Anti TNF** »
- Alternative plus efficace → poussée aigue

# Corticostéroïdes dans MC

Recul d'un ½ siècle, « enseignements »

- Efficacité réelle
- Histoire naturelle de la maladie /CS
- Indications inappropriées
- Les effets indésirables généraux et propres à l'évolutivité de la mdie



Nouvelles indications des CS dans MC

# Corticostéroïdes dans MC

## *Corticothérapie*

### Glucostéroïdes synthèses

3 familles

Propriétés physiques

1) Prédnisone – Cortancyl ®

Pharmacologiques

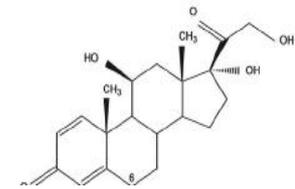
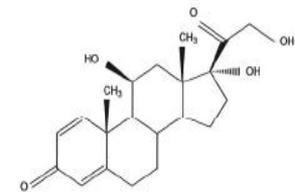
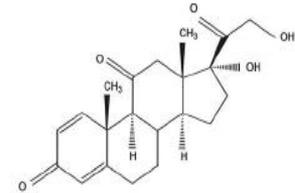
2) Prédnisolone – Solupred ®



Puissance principe

Actif

3) Methyl – prédnisolone – solumédrol ®



*Corticothérapie conventionnelle classique*

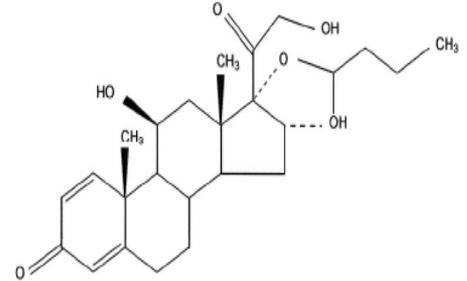
# Corticostéroïdes dans MC

## *Corticothérapie*

### Budésonide: action locale = topique

( passage systémique 11%)

- Métabolisme de 1<sup>o</sup> passage hépatique (80 à 90%)  
majeure partie métabolisée composés inactifs après absorption
- Galénique {
  - microgranules cellulose stable PH acide
  - enrobé copolymères d'acide métacrylique
- Résistance digestion gastrique → libération et action maximale  
iléon terminal et colon droit



# Corticostéroïdes dans MC

## *Mécanisme d'action des CS*

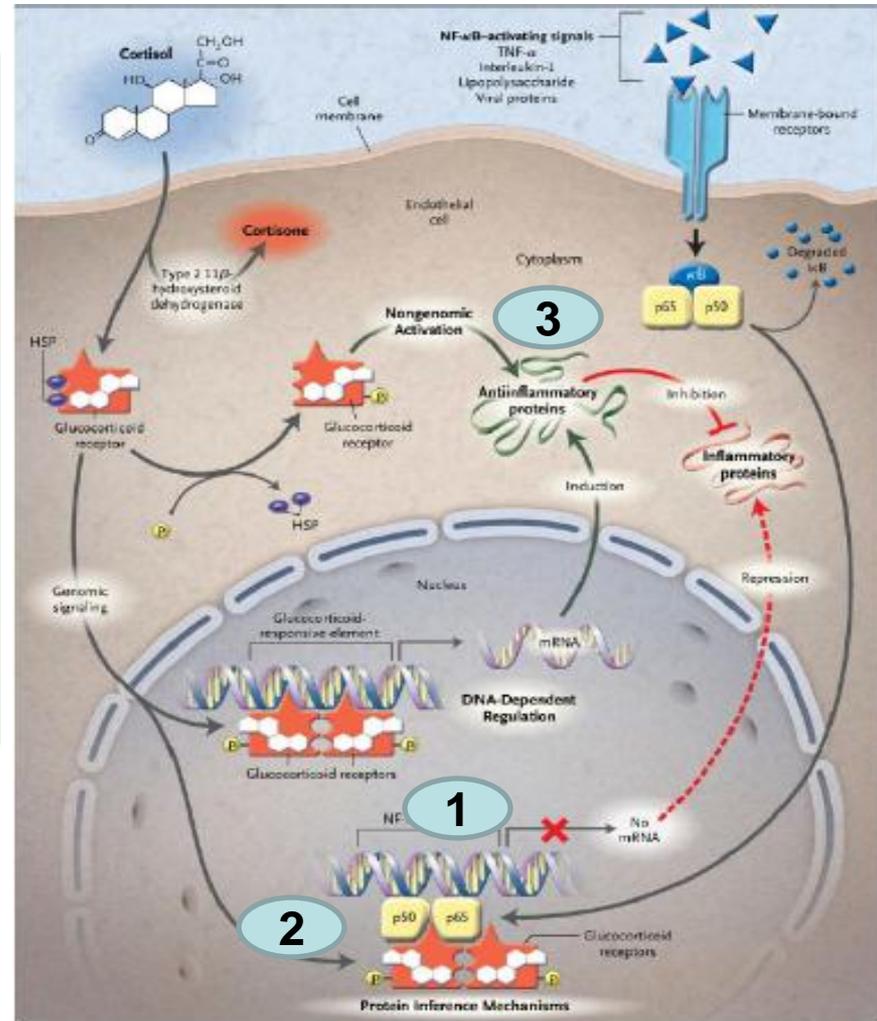
Large éventail d'action nombre considérable cellules (organisme)

### Effet anti-inflammatoire (3 actions)

- 1) Association avec récepteur glucocorticoïde RG facilite ou inhibe transcription séquence spécifique ADN code protéine inflammatoire ou anti inflammatoire = régulation ADN dépendant
- 2) RG s'associe facteur nucléaire KB réduction production protéine inflammatoire
- 3) Activation non génomique (cytoplasmique) activation non spécifique protéine anti inflammatoire

### Réduction de la diarrhée

Autres mécanismes: stimulation de l'absorption d'eau et Na



# Corticostéroïdes dans MC

## *Efficacité des CS conventionnels*

Anti inflammatoires puissants, efficaces « symptômes MC active »  
deux grandes études randomisées Vs placebo

### 1°)- National cooperative crohn's disease Study (NCCDS) USA 1979

162 patients, CDAI >150, moyenne 242

85 patients 0,5 à 0,75 mg prednisone (Trt :17 semaines)

77 patients placebo

### 2°)- European cooperative crohn's disease (ECCDS) 1984

215 patients CDAI >150 moyenne 229

47 patients prednisolone 48 mg/j (18 semaines)

84 patients placebo

84 patients 3 g sulfasalazine

# Corticostéroïdes dans MC

Table 1. Placebo-controlled trials of steroid response and natural history studies

Number	Steroid/daily dose	Remission (%)	Response (%)	Period	Steroid dependence (%)	Reference
Placebo-controlled studies						
85	Prednisone 0.5-0.75 mg/kg	60		18 weeks		Summers <i>et al.</i> <sup>5</sup>
47	Prednisolone 48 mg	83		17 weeks		Malchow <i>et al.</i> <sup>6</sup>
Natural history studies						
109	Prednisolone 1 mg/kg	48	32	30 days	36	Munkholm <i>et al.</i> <sup>7</sup>
74	Prednisone 40-60 mg	58	26	30 days	28	Faubion <i>et al.</i> <sup>8</sup>
60	Prednisolone 40 mg* Budesonide 9 mg	40	35	30 days	24	Ho <i>et al.</i> <sup>9</sup>
26†	Not stated	62	27	30 days	31	Tung <i>et al.</i> <sup>10</sup>

\* Includes eight patients initially treated with intravenous methylprednisolone 60 mg/day for 5 days; † Paediatric patients.

# Corticostéroïdes dans MC

## *Histoire naturelle MC sous CS*

### Au cours MC en poussée mise sous CS

- \* Résistance primaire = corticorésistance 1 Mde /5
- \* Corticodépendance entre 1/3 et 1/5
- \* Rémission prolongée sans CS 1Mde /2

# Corticostéroïdes dans MC

## *CS et cicatrisation muqueuse*

« Mucosal healing » -Intérêt Pc majeur

-Actuellement objectif thérapeutique

Réponse endoscopique MC/CS (02 études prospectives)

### \* Etude du GETAID 1990 (1)

131 patients TRT CS (07 semaines)

- rémission clinique =92%

- cicatrisation muqueuse = 29%

### • Etude USA. 2006 (2) cicatrisation muqueuse 33%

Pas de corrélation réponse clinique et cicatrisation muqueuse

**CS** (durable fortes doses) → réponse clinique → ↘ diarrhée  
réabsorption d'eau et électrolytes

# Efficacité des traitements sur la cicatrisation muqueuse endoscopique au cours des MICI

Traitements	CME	Delai d'action	Type de MICI	Niveau de preuve
5-ASA	+	4-8 semaines	RCH	A
Infliximab	+	4-10 S	MC/RCH	A
Adalimumab	+	12 S	MC	A
Certolizumab	+	10 S	MC	B
Thiopurines	+	16-24 S	MC	B
Methotrexate	+	12 S	MC	C
Ciclosporine	+	4 S	RCH	C
Tacrolimus	+	4 S	RCH	C
<b>Corticoides</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>MC</b>	<b>B</b>

# Corticostéroïdes dans MC

## *Indications inappropriées des CS*

\*CS ne sont pas indiqués MC fistulisante (intestinale et ano périnéale)

-aucune efficacité, thérapeutique

-augmentation risque d'infection et recours a la chirurgie

-phénotype pénétrant (masse abdominale)

L'usage CS → septicémie voir décès



Auteur (année)	Comparateur	n	Délai	Rémission	p
<b>Essais contre placebo</b>					
Greenberg (1994)	Budésonide	66	S8	51 %	< 0,001
	Placebo	61		20 %	
Tremaine (2002)	Budésonide	80	S8	48 %	NS
	Placebo	41		33 %	
<b>Essai contre mésalazine</b>					
Thomsen (1998)	Budésonide	93	S8	69 %	0,001
	Mésalazine 2g 2x/j	89		45 %	
Tromm (2011)	Budésonide	154	S8	69 %	NS
	Mésalazine 4,5 g/j	153		62 %	
<b>Essais contre corticoïdes classiques</b>					
Rutgeerts (1994)	Budésonide	88	S10	52 %	NS
	Prednisolone 40 mg/j	88		65 %	
Gross (1996)	Budésonide	34	S8	56 %	NS
	méthylprednisolone 48 mg/j	33		73 %	
Campieri (1997)	Budésonide	119	S12	51 %	NS
	Prednisolone 40 mg/j	58		60 %	
Bar Meir (1998)	Budésonide	100	S8	51 %	NS
	Prednisone 40 mg/j	101		52 %	

S : semaine

# Corticostéroïdes dans MC

## *posologie, voie d'administration*

### \*CS conventionnels (prédnisone)

- ❖ Dose orale 0,75 à 1 mg/kg/j 40 à 60 mg/j dose unique matin à jeun  
pratique =>40mg/j => (réponse équivalente à 60 mg/j au plus +++)
  - dose d'attaque, 40 mg/j pendant 4 semaines
  - régime dégression 10 mg/10 jours  
a la 1/2 dose 5 mg/10 j
- } TRT 03 mois
- ❖ Mesures d'accompagnement = TRT adjuvant
    - Régime sans sel non systématique sauf (HTA, cardiopathie)  
rétention hydrosodée role mineur prise poids
    - Régime diabétique préventif (pas indiqué en absence d'intolérance au glucose)

# Corticostéroïdes dans MC

## *posologie, voie d'administration*

### \*CS conventionnels (prédnisone)

-l'apport systématique potassium non nécessaire

-supplémentation systématique - calcium 1 à 1,5 g/j

- vitamine D 800 u/j et/ou 1000 δ/ mois

### \*CS Topiques Budésonide

- dose 9 mg/j en 1 seule prise matinale

-dose d'attaque pendant 8 semaines

-Régime dégression = palier 3 mg pendant 2 à 4 semaines

-Aucune mesure d'accompagnement

**Trt < 16  
semaines**

# Corticostéroïdes dans MC

## *Effets indésirables (secondaires)*

Avantage CS

effets secondaires à court et à long terme

TrT Mc aigue

- fréquence - 55% 40 mg/j CS conventionnels

- 33% 9 mg/ Budesonide

- l'apparition, gravité dépend (dose, durée)  
incidence ↗ après 2-3 semaines

\*effets cosmétiques (bénins, mal vécu par patient)

apparence cushingoïde, acnés, hirsutisme, hyperphagie prise de poids

\*effets psychologiques (gravité, variable)

Trouble d'humeur, insomnie, psychose, accès maniaque

\*complications oculaires (glaucome, cataracte)

\*conséquences métaboliques (insidieuses, sévères)

HTA, Diabète

# Corticostéroïdes dans MC

## *Effets indésirables (secondaires)*

- \*Maladie métabolique de l'os (ostéoporose, ostéomalacie fractures)
- \*Insuffisance surrénalienne
- \*Retard de croissance (enfants, adolescents)
- \***Complications infectieuses +++**

### -- effets indésirables du Budésonide

- Taux acceptable d'effets secondaires
    - meilleure conservation masse osseuse
    - pas de maladie métabolique (HTA, diabète)
    - pas d'insuffisance surrénalienne
  - limites . Indication exclusive – maladie iléo caecale bénigne à modérée
    - . Disponibilité restreinte (monde)
- coût 40 fois sup/ CS conventionnels

300 € /9 €

**Table 1 | Corticosteroid side effects**

Event	Estimated frequency <sup>5-8</sup> (%)
Any side effect leading to stopping prednisone	55
Ankle oedema	11
Facial swelling	35
Easy bruising	7
Acne	50
Memory problems	7
Psychosis - confusion/agitation	1
Infections	13
Cataracts	9
Increased eye pressure	22
Hypertension	13
Osteoporosis	33
Other serious side effects include diabetes, severe hip damage and poor function of adrenal glands	Uncertain frequency

# Corticostéroïdes dans MC

## *Risque infectieux*

-**CS par voie générale** (toutes indications) ↗ ↗ risque infectieux

-méta analyse (71 essais contrôlés)

.Risque infectieux relatif= (1,6 CI 95% 1,3-1,9)

.Risque de décès (toutes causes)=( 2,6 IC 95% 1,2-5-3)

**Exacerbation des complications de MC+++**

\***CS dans le phénotype perforant** => ↗ ↗ survenue d'abcès intra abdominal  
et/ou périnéal (MC fistulissante)

**\*Séries chirurgicales rétrospectives :**

CS au long cours augmentent taux complications septiques post opératoire

**\*Européen coopérative crhon's disease study(ECCDS)**

43 patients MC + masse de la FIDte → TRT CS

03 décès suite septicémie

# Corticostéroïdes dans MC

## *Risque infectieux*

### Etude rétrospective Vs cas témoins

MC perforante la survenue d'abcès intra abdominal ou pelvien significativement plus fréquent chez patients TRT CS Vs Patients non TRT CS  
(OR 9,03 IC 95%) 2,4 à 34)

### Registre TREAT (évalue l'innocuité médicaments utilisés MC 6000 patients)

\*Utilisation de **CS** au lieu **l'infliximab** est associé risque accru d'infections graves (OR21 IC 95% 1,46 à 3,34) et de mortalité (OR2,10 IC 95% 1,15 à 3,83)

\*Fréquence et gravité des infections chez patients traites par les Anti TNF est étroitement liée à l'exposition antérieure aux **CS**

**Table 1 | Corticosteroid side effects**

Event	Estimated frequency <sup>5-8</sup> (%)
Any side effect leading to stopping prednisone	55
Ankle oedema	11
Facial swelling	35
Easy bruising	7
Acne	50
Memory problems	7
Psychosis - confusion/agitation	1
Infections	13
Cataracts	9
Increased eye pressure	22
Hypertension	13
Osteoporosis	33
Other serious side effects include diabetes, severe hip damage and poor function of adrenal glands	Uncertain frequency

**Table 2 | Common side effects associated with inflammatory bowel disease medications**

Event	Estimated frequency (annual, %)
Mercaptopurine and azathioprine <sup>8</sup>	
Stop therapy due to adverse event	11
Allergic reactions	2
Nausea	2
Hepatitis/abnormal liver tests	2
Pancreatitis	3
Serious infections	5
Methotrexate <sup>14, 15</sup>	
Stop therapy due to adverse event	17
Nausea	43
Headache	17
Fatigue	2
Anti-TNF <sup>8</sup>	
Stop therapy due to an adverse event	10
Infusion or injection site reactions	3-21
Drug-related lupus-like reactions	1
Serious infections	3

# Corticostéroïdes dans MC

## *CS dans le TRI d'entretien*

CS conventionnels ne sont pas indiqués dans le maintien de la rémission de la MC

A cause du manque d'efficacité **et** effets secondaires importants

Table 4. Randomized, double-blind, placebo-controlled trials of conventional corticosteroids as maintenance therapy for Crohn's disease

Reference	Drug	No. of patients	Study length	Outcome
Summers <i>et al.</i> 1979 (12)	placebo	101	12 months	~25%*
	prednisone 0.25 mg/kg/day	61		~25%
Malchow <i>et al.</i> 1984 (13)	placebo	52	24 months	Not statistically different according to life table analysis of 'failure and relapse'
	6-methylprednisolone 8 mg/day	66		
Brignola <i>et al.</i> 1988 (97)	placebo	9	6 months	78% (7 of 9 relapsed) †
	methylprednisolone 0.25 mg/kg/day	9		11% (1 of 9 relapsed)

\* Outcome assessed as relapse rates based upon life-table analysis. Additionally, outcome ranking by the Wilcoxon Rank Sum method revealed worsening of disease in 36 of 101 (36%) placebo-treated patients and in 26 of 61 (43%) of prednisone-treated patients; † Outcome assessed as relapse rates.

# Corticostéroïdes dans MC

## *conclusions I*

Dernière décennie :

**bouleversement thérapeutique**

- l'avènement des « Anti TNF »
- utilisation précoce immunosuppresseurs

### CS TRT incontournable poussée inflammatoire de MC

- efficacité bien démontrée, délai d'action rapide
- impact minime (voire nul) sur l'histoire naturelle
- efficacité clinique, cicatrisation muqueuse nulle
- Rémission prolongée chez **1 mde/2**
- Résistance primaire **1 mde/ 5**
- Corticodépendance **1/3 à 1/5**

# Corticostéroïdes dans MC

## *Conclusions II*

- Effets indésirables nombreux ( $\pm$  graves)
- Impact péjoratif sur l'évolutivité du phénotype pénétrant, fistulisant

**Les CS**  $\rightarrow$  TRT , courte durée < 3 mois  
si recours à plus d'1 cure/An



TRT de fond

**Immunosuppresseurs, Anti TNF +++**

# Corticostéroïdes dans MC

## *Conclusions III*

### \*Les indications actuelles des CS dans MC

- Consensus de l'European, crohn's, colitis organisation (ECCO 2006,2009)
  - Recommandations de l'association Gastroentérologue Américaine (AGA)  
(selon la localisation et intensité de la poussée)
- 
- poussée minime de MC iléo-caecale localisée, le Budésonide à la dose de 9 mg/j est le TRT de 1<sup>ère</sup> intention (**grade A**)
  - poussée modérée MC iléo caecale localisée, le Budésonide et les corticostéroïdes classiques sont envisageables (**grade A**)
  - poussée sévère MC iléo caecale seule la corticothérapie classique est recommandé (**grade A**)

# Corticostéroïdes dans MC

## *Conclusions IV*

- MC colique en poussée, les corticoïdes classiques sont le TRT de référence (**grade A**)
- MC modérée à sévère grêlique étendue les corticoïdes classiques doivent être proposés (**grade B**)
- Poussée inflammatoire sévère à fulminante, Les corticostéroïdes par voie parentérale sont recommandés quand il y a aucune réponse aux stéroïdes par voie orale après 7 à 14 jours (**grade A**)
- **Les corticoïdes n'ont aucune place dans le TRT d'entretien de la MC**