

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)

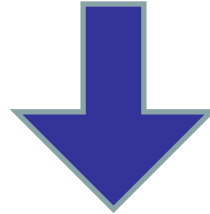
- **1950 → Cortisone dans MICI**
- Traitement référence des MICI en poussée (1/2 siècle)
- CS arme maîtresse traitement de la MC
- utilisation controversée : - **amélioration symptômes maladie aigue**
- **réactions indésirables**
- **dépendance aux stéroïdes**
- **incapacité guérir la muqueuse**

- 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

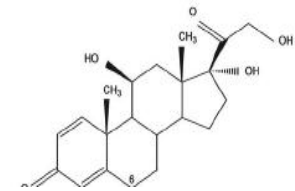
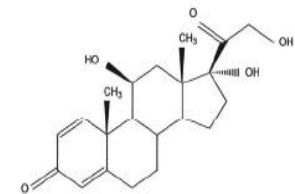
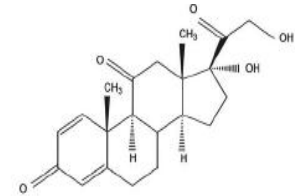
2) Prédnisolone – Solupred ®



Puissance principe

Actif

3) Methyl – prédnisolone – solumédrol ®



Corticothérapie conventionnelle classique

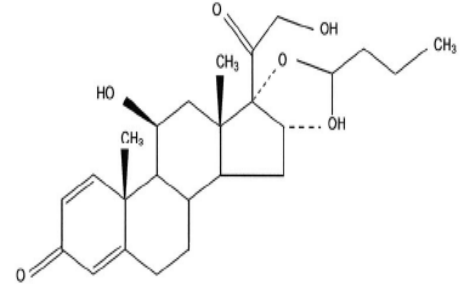
Corticostéroïdes dans MC

Corticothérapie

Budésonide: action locale = topique

(passage systémique 11%)

- Métabolisme de 1° 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

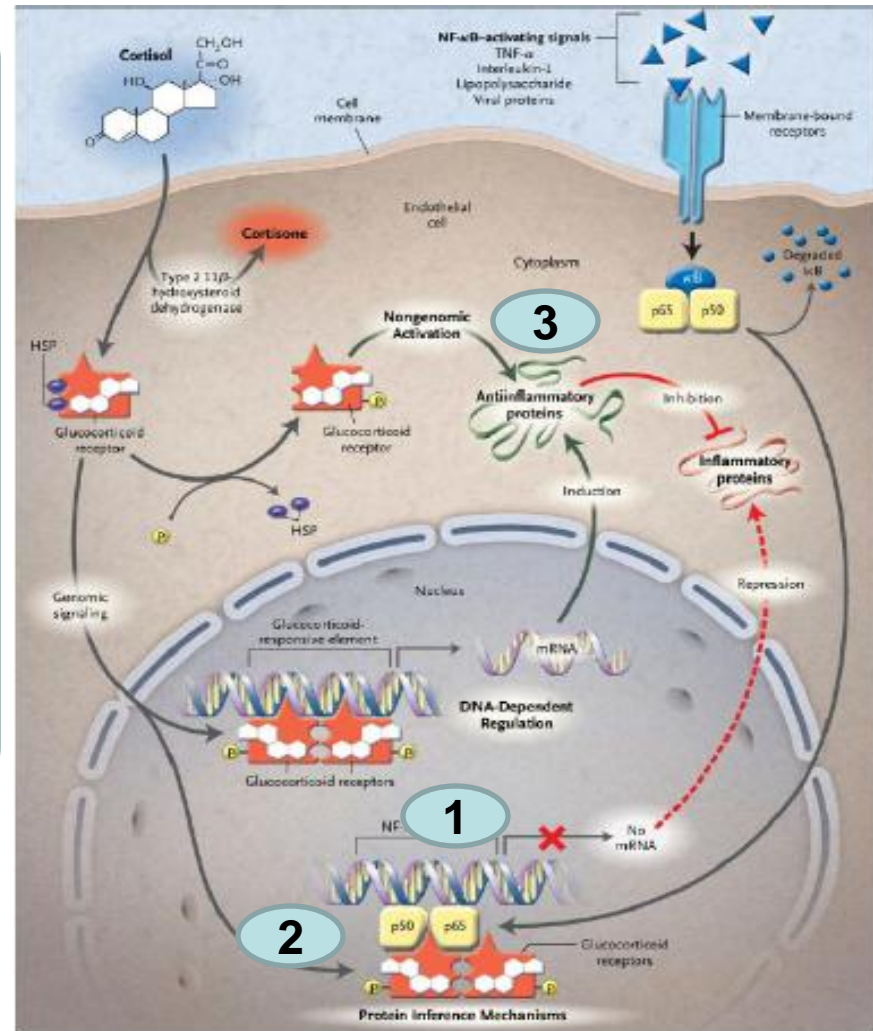
Large éventail d'action nombre considérable cellules (organisme)

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> ⁵ |
| 47 | Prednisolone 48 mg | 83 | | 17 weeks | | Malchow <i>et al.</i> ⁶ |
| Natural history studies | | | | | | |
| 109 | Prednisolone 1 mg/kg | 48 | 32 | 30 days | 36 | Munkholm <i>et al.</i> ⁷ |
| 74 | Prednisone 40-60 mg | 58 | 26 | 30 days | 28 | Faubion <i>et al.</i> ⁸ |
| 60 | Prednisolone 40 mg* Budesonide 9 mg | 40 | 35 | 30 days | 24 | Ho <i>et al.</i> ⁹ |
| 26† | Not stated | 62 | 27 | 30 days | 31 | Tung <i>et al.</i> ¹⁰ |

* 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 |
| Corticoides | - | - | MC | 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 |
|---|----------------------------|-----|-------|-----------|---------|
| Essais contre placebo | | | | | |
| Greenberg (1994) | Budésonide | 66 | S8 | 51 % | < 0,001 |
| | Placebo | 61 | | 20 % | |
| Tremaine (2002) | Budésonide | 80 | S8 | 48 % | NS |
| | Placebo | 41 | | 33 % | |
| Essai contre mésalazine | | | | | |
| 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 % | |
| Essais contre corticoïdes classiques | | | | | |
| 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 ⁵⁻⁸ (%) |
|--|--|
| 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**

| Event | Estimated frequency ⁵⁻⁸ (%) |
|--|--|
| 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 |

| Event | Estimated frequency (annual, %) |
|--|---------------------------------|
| Mercaptopurine and azathioprine ⁸ | |
| Stop therapy due to adverse event | 11 |
| Allergic reactions | 2 |
| Nausea | 2 |
| Hepatitis/abnormal liver tests | 2 |
| Pancreatitis | 3 |
| Serious infections | 5 |
| Methotrexate ^{14, 15} | |
| Stop therapy due to adverse event | 17 |
| Nausea | 43 |
| Headache | 17 |
| Fatigue | 2 |
| Anti-TNF ⁸ | |
| 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^{ère} 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**