



**HAL**  
open science

# Automédication par corticoïdes dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'ère des biothérapies

Virginie Filipe

► **To cite this version:**

Virginie Filipe. Automédication par corticoïdes dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'ère des biothérapies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01731834

**HAL Id: hal-01731834**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731834>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Virginie FILIPE**

Le 06 octobre 2014

**AUTOMEDICATION PAR CORTICOIDES DANS LES MALADIES  
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES A L'ERE DES BIOTHERAPIES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET	Président
M. le Professeur Pierre GILLET	Juge
M. le Professeur Damien LOEUILLE	Juge
Mme. le Docteur Sandrine HENARD	Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Finances » :** Professeur Marc BRAUN  
**Vice-Doyen « Formation permanente » :** Professeur Hervé VESPIGNANI  
**Vice-Doyen « Vie étudiante » :** M. Pierre-Olivier BRICE

**Assesseurs**

- 1 <sup>er</sup> Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	<b>Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO</b>
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	<b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Recherche :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Relations Internationales :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -  
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD  
 Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON  
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF  
 Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur  
Jacques POUREL

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette  
VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

---

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René  
ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLLOUL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER (jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas  
JAY (à partir du 1<sup>er</sup> novembre)

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE  
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –  
Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;  
addictologie)**

Docteure Laure JOLY

=====

## MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

#### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

#### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

#### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

#### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

#### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

#### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

#### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

#### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

### DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de thèse**

**Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET**

**Professeur de Gastroentérologie-Hépatologie**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour la disponibilité, la patience et l'indulgence dont vous avez fait preuve à mon égard pour l'élaboration de ce travail.

L'étendue de vos connaissances dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales force mon admiration. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance en me proposant ce travail.

Veillez recevoir, Monsieur et Cher Maître, l'expression de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Pierre GILLET**

**Professeur de Pharmacologie**

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail. En espérant que ce travail vous intéressera. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

**A notre Maître et juge**

**Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE**

**Professeur de Rhumatologie**

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail. En espérant que ce travail vous intéressera. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame le Docteur Sandrine HENARD**

**Praticien hospitalier et Maitre de conférences de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger mon travail. En espérant que ce travail t'intéressera.

Pour ton accompagnement et ta gentillesse lors de mon passage dans le service des maladies infectieuses, je te prie d'accepter mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

Vos connaissances dans le domaine de l'hépatologie forcent mon admiration. Pour votre soutien tout au long de mon cursus, veuillez recevoir, Monsieur et Cher Maître, l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde estime.

**A Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD**

Merci de nous faire partager vos connaissances théoriques et pratiques impressionnantes. Veuillez recevoir, Monsieur et Cher Maître, l'expression de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX,**

Ton professionnalisme, ton sens de la rigueur m'ont beaucoup fait progresser, notamment lors de mon premier semestre, et pour cela je te remercie. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites.

**A Madame le Docteur Laurence DELIQUE,** Ton accueil chaleureux lors de mon premier jour d'internat restera pour moi un souvenir inoubliable. Pour tes qualités humaines, ta patience et tes compétences, notamment dans le domaine de la cancérologie, je te témoigne mon respect le plus profond.

**A Madame le Docteur Claire PILLOT-GEIST,** merci pour ta gentillesse, les connaissances que j'ai acquises à tes côtés et ta bonne humeur permanente. Cela a toujours été un réel plaisir de travailler en ta compagnie et d'être ton interne pendant toute une année. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites sur le plan personnel et professionnel.

**A Madame le Docteur Hélène BARRAUD, Madame le Docteur Laurence CHONE, Madame le Docteur Mouni BENSENANE, Monsieur le Docteur Abdelkader NANI, Monsieur le Docteur Hervé HUDZIAK, Monsieur le Docteur Jérôme WATELET,** Praticiens hospitaliers du service d'hépatologie et gastroentérologie du CHU de Nancy, pour les connaissances que vous avez pu m'apporter, je vous remercie et témoigne mon respect.

**A Monsieur le Docteur Eric COURRIER, Monsieur le Docteur Eric KULL, Monsieur le Docteur BENGHANEM, Monsieur le Docteur RAAB,** Praticiens Hospitaliers du service d'hépatogastroentérologie du CHR de Mercy, Merci pour vos enseignements, notamment dans le domaine de l'endoscopie. Merci également de m'avoir accueilli dans votre service avec tant de sympathie et de gentillesse.

**A Monsieur le Professeur Philippe REY, Monsieur le Docteur Christian BREDIN, Monsieur le Docteur Damien CORBERAND, Madame le Docteur Claudia SAVA** , Praticiens hospitaliers et assistants du service de maladies digestives à l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, merci pour votre accueil chaleureux dans votre service et vos compétences qui m'ont permis de progresser.

**A Monsieur le Docteur PLATINI, Monsieur le Docteur Raphaele LONGO, Madame le Docteur Clémence ELIAS MATTA, Madame le Docteur Nada EID**, Praticiens hospitaliers du service d'oncologie médicale du CHR Mercy, pour les connaissances que vous m'avez apportées dans le domaine de l'oncologie, je vous remercie.

**A Monsieur le Docteur Abdenour BABOURI**, je te remercie pour ta gentillesse, ton aide et ton écoute tout au long de mon cursus.

**A Monsieur le Docteur Arthur BELLE, Monsieur le Docteur Nicolas WILLIET, Madame le Docteur Camille ZALLOT, Monsieur le Docteur BILLIoud**, merci pour les connaissances que vous m'avez apportées ainsi pour votre sympathie.

**A Madame le Docteur Marie Caroline D'HUART**, à ces 6 mois passés à Mercy en ta compagnie. C'était un réel plaisir d'être ta co-interne.

**A Charlène**, mon binôme de premier semestre, A nos fous rires inoubliables passés dans le bureau du secteur ! Avec une petite pensée pour les poissonnières du vieux port ;)

**A Anne laure, Benjamin, Anthony, Nafissa, Emmanuel, Oliviane, Guillaume, Sébastien, Claire, Lynda, Chloé, Bastien, Charlotte, Marie-Lise, Mathilde**, Jeunes gastro-entérologues : Merci pour ces tous moments passés en votre compagnie (restaurants, congrès, journées DES...) Je vous souhaite à tous de réussir dans tout ce que vous entreprendrez que ce soit dans le domaine personnel ou professionnel.

**A Racha, Manal, Sabine et Eddy, Clémence**,

Merci pour votre amitié, votre soutien et votre écoute. A nos soirées lorraines, nos discussions interminables philosophiques...ou pas... Et nos brunchs des familles du dimanche. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

**A Coco**, en souvenir de nos révisions interminables des ECN. Bon courage pour ta thèse ! en espérant de revoir bientôt.

**Thierry, Fatou, et les autres,** Merci pour les bons moments passés en votre compagnie durant ces années fac...

A toutes les équipes soignantes du CHU et des hôpitaux périphériques qui m'ont accompagnée tout au long de mon cursus.

**A Papa,**

Merci de m'avoir transmis le goût du travail et de m'avoir toujours encouragée à dépasser mes limites. Merci de m'avoir permis d'en arriver là.

**A Maman,**

Merci pour ta douceur, ton amour et tes encouragements.

**A Nathalie, ma sœur,**

Merci pour ton aide et ton soutien sans faille. Tu as toujours su être présente à mes côtés aussi bien dans les bons moments que les plus difficiles...

Et ne t'inquiètes pas, je n'oublie pas : chose promise ...chose due ...tout vient à point à qui sait attendre !

**A Thérèse,** merci pour ton aide précieuse.

Je remercie tous les autres membres de ma famille et mes amis que je ne cite pas mais à qui je pense.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS .....	20
1. RAPPELS SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI).....	20
1.1. Maladies inflammatoires chroniques intestinales. Généralités .....	20
1.1.1. Rectocolite hémorragique (RCH).....	20
1.1.2. Maladie de Crohn (MC).....	20
1.1.3. Autres MICI.....	21
1.2. Epidémiologie.....	21
1.2.1. Maladie de Crohn .....	21
1.2.2. Rectocolite hémorragique .....	22
1.3. Physiopathologie.....	22
1.3.1. Génétique.....	23
1.3.2. Inflammation muqueuse .....	23
2. RAPPELS SUR LES CORTICOIDES.....	26
2.1. Un peu d'Histoire.....	26
2.2. Structure .....	27
2.3. Mécanismes d'action.....	29
2.4. Corticoïdes et MICI.....	32
2.4.1. Exposition aux corticoïdes dans les MICI .....	32
2.4.2 Histoire naturelle.....	32
3. NOTIONS DE CORTICODEPENDANCE ET CORTICORESISTANCE.....	33
3.1 Corticorésistance : Définition .....	33
3.2 Corticodépendance : Définition .....	33
4. EFFETS INDESIRABLES DES CORTICOIDES EN DEHORS DU RISQUE INFECTIEUX.....	34
4.1. Mécanismes.....	34
4.2. Différents effets indésirables.....	35
4.3. Effets indésirables des corticoïdes et MICI .....	35
5. RISQUE INFECTIEUX ET CORTICOIDES DANS LES MICI.....	37
6. INDICATIONS DES CORTICOIDES DANS LES MICI EN 2014 SELON ECCO39	
6.1 Maladie de Crohn (50) .....	39

7. RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES MICI en 2014 EN FONCTION DE LA LOCALISATION ET DE LA SEVERITE DE LA MALADIE.....	40
7.1. Rectocolite hémorragique (44).....	40
7.1.1 Traitement de la phase aigue .....	40
7.1.2. Traitement d'entretien.....	42
7.2 Maladie de Crohn (50) .....	43
8. NOTION D'AUTOMEDICATION.....	46
ARTICLE .....	48
1. INTRODUCTION.....	48
2. METHODES .....	50
3. RESULTATS .....	53
4. DISCUSSION.....	59
5. CONCLUSION .....	62
6. BIBLIOGRAPHIE.....	63
7. ANNEXES .....	68

## Liste des figures

Figure 1: Structure des glucocorticoïdes (31).....	27
Figure 2 : Mécanismes d'action (36).....	31
Figure 3 : Raisons de l'automédication par corticoïdes .....	58

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des corticoïdes en fonction de la puissance anti-inflammatoire.....	28
Tableau 2 : Caractéristiques des 100 patients.....	54
Tableau 3 : Détails de l'automédication par corticoïdes .....	57

## Liste des annexes

Annexes 1 : Classification de Montréal : Rectocolite hémorragique .....	68
Annexes 2 : Classification de Montréal : Maladie de Crohn .....	69
Annexes 3 : ARTICLE SELF-MEDICATION WITH STEROIDS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN THE BIOLOGICS ERA .....	70

## Liste des abréviations

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MC : maladie de Crohn

RCH : rectocolite hémorragique

IFX : infliximab

ADA : adalimumab

IS : immunosuppresseur

RR : risque relatif

CG : glucocorticoïdes

CGR : glucocorticoïdes récepteur

## **AVANT PROPOS**

### **1. RAPPELS SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI)**

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les deux principales entités du groupe des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Elles résultent d'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes physiopathologiques exactes et étiologiques de ces pathologies restent à ce jour incomplètement connus (1).

#### **1.1 Maladies inflammatoires chroniques intestinales. Généralités**

##### **1.1.1. Rectocolite hémorragique (RCH)**

Samuel Wilks a été le premier clinicien à utiliser le terme RCH en 1859 (2). La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique qui cause une inflammation muqueuse du colon sans granulome sur les biopsies, affectant le rectum avec une extension variable du colon par continuité, qui est caractérisée par des épisodes de poussées et de remissions (3). L'étendue est évaluée selon la classification de Montréal (4) (Annexe1). Sur le plan symptomatique, elle est caractérisée par des diarrhées sanglantes, ténesmes et douleurs abdominales (5). Il est admis que la chirurgie permet de guérir la maladie.

##### **1.1.2. Maladie de Crohn (MC)**

La MC a été reconnue comme entité à part de la RCH en 1932 par Crohn et al. (6). Il s'agit d'une maladie inflammatoire transmurale pouvant atteindre toutes les portions du tube digestif, de la bouche à l'anus. La MC est une entité hétérogène. La constatation de lésions macroscopiques est possible à l'examen clinique,

l'endoscopie et la radiologie. Les caractéristiques microscopiques peuvent être évaluées seulement de façon partielle sur les biopsies muqueuses, mais complètement sur pièce (7). Le diagnostic dépend de la découverte d'une inflammation intestinale discontinue et souvent granulomateuse. Le diagnostic est établi par une combinaison non strictement définie de la présentation clinique, l'aspect endoscopique, la radiologie, l'histologie, chirurgicale et sérologique (7). Sur le plan symptomatique, le patient présente des diarrhées sanglantes ou non, des douleurs abdominales, un amaigrissement, des manifestations anales, syndrome sub-occlusifs. Elle est caractérisée par la survenue de complications telles que les sténoses, fistules ou abcès faisant parties des critères de Montréal. (Annexe 2)

### **1.1.3. Autres MICI**

Les MICI non classées concernent la minorité des cas où une distinction entre MC et RCH, ou une autre cause de colite ne peut être faite après la prise en compte de l'anamnèse, l'aspect endoscopique, l'histologie de biopsies muqueuses multiples et les examens radiologiques (8).

Le terme de colite indéterminée est réservé au pathologiste pour décrire une colectomie qui présente un aspect de superposition entre RCH et MC (8).

## **1.2. Epidémiologie**

L'incidence des MICI dans le monde est répartie de façon très hétérogène. L'incidence et la prévalence des MICI sont en augmentation, dans plusieurs pays dans le monde entier. (9)

### **1.2.1. Maladie de Crohn**

. En Europe : L'incidence de la MC varie de 2 à 9 pour 100.000 h. avec 10.000 à 44.000 nouveaux cas par an de MC. L'incidence de la MC a augmenté fortement à

partir des années 50 jusqu'en 1980 pour se stabiliser ensuite (1).

La prévalence varie de 8.3 à 214 pour 100.000 h. En extrapolant, on obtient les chiffres de 1 million de MC (10). On note un gradient Nord/Sud surtout pour la MC (11). Les taux les plus élevés d'incidence sont observés dans le Nord Est de l'Europe.

.En France : En France, les premières données d'incidence ont été obtenues par une étude débutée en 1988 dans le Nord-Ouest de la France. Cette étude a pu être poursuivie par la création du registre EPIMAD. Contrairement aux autres pays européens, on note une incidence plus élevée de MC par rapport à la RCH.

On note un gradient Nord Sud en France pour la MC mais pas pour la RCH (12). On peut estimer à 60.000 le nombre de patients atteints de MC en France (12).

On note une prédominance de la MC chez les femmes dans les zones avec une incidence moyenne à haute (13).

La MC touche le plus souvent des patients dans la tranche d'âge entre 20 et 30 ans.

### **1.2.2. Rectocolite hémorragique**

. En Europe : l'incidence de la RCH varie de 4 à 16 pour 100.000 h.; avec 20.000 à 80.000 nouveaux cas par an. La prévalence varie de 21 à 294 pour 100.000 h. pour la RCH. En extrapolant, on obtient le chiffre de 1.4 million de RCH (1).

. En France : le nombre de patients atteints est de 40.000 pour la RCH (12).

On note une légère prédominance du sexe masculin pour la RCH, dans les zones à la fois de forte et faible incidence (13).

Les MICI touchent des sujets jeunes ; la RCH est plutôt entre 30 et 40 ans.

### **1.3. Physiopathologie**

L'origine des MICI est encore inconnue. Ce sont des maladies multifactorielles. Elles résultent de la combinaison de plusieurs facteurs de risque génétiques et

environnementaux.

### **1.3.1. Génétique**

La susceptibilité génétique ne suffit pas à expliquer le développement des MICI.

Une méta-analyse concernant des études de criblage du génome par association, a montré qu'il existe 163 gènes de susceptibilité pour les MICI, parmi eux , 110 sont associés à la fois à la MC et RCH (14). Les gène de susceptibilité le plus fortement associés à la maladie de Crohn sont NOD2 (récepteur intracellulaire des composants de la paroi bactérienne : muropeptides), ATG 16L1 et IRGM (gènes de l'autophagie), et XBP1 (facteur de transcription) (14) (15). Par ailleurs, la mutation de l'IL10 et de son récepteur est la cause de MICI monogéniques avec entérocolites sévères chez l'enfant (16).

### **1.3.2. Inflammation muqueuse**

Le mécanisme évoqué est celui d'une dysrégulation de la réponse immunitaire innée et adaptative, dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement déterminés. Il existe une stimulation anormale des cellules immunes de la muqueuse intestinale par différents mécanismes:

- L'Activation de voies de transduction impliquant le NFkB et les kinases de stress. Cette activation engendre la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines) qui sera suivie de la mise en jeu de réactions en cascades (17).

Dans les MICI, plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation dans la muqueuse intestinale de la NF-kB qui se fixe sur l'ADN est induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la production de cytokines inflammatoires, de facteurs de croissance, de chimiokines, de molécules d'adhésion, d'enzyme (17). L'activation de la voie NF-kB par les cellules épithéliales intestinales, est capable d'induire une inflammation systémique. Cependant, cette activation protège l'intestin

de phénomènes apoptotiques provoqués par des facteurs physiques, chimiques ou infectieux (18).

- L'activation de cytokines et chimiokines : ce sont des protéines solubles permettant la communication entre les cellules. Il existe une balance entre les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA), IL-10, TGF $\beta$ ). En fonction de l'équilibre entre ces cytokines, la durée et l'intensité de la réaction inflammatoire sera différente.

Les cytokines immunorégulatrices de type 1 sont représentées par l'IL-2 et l'IFN10, TGF $\beta$ ) sont impliquées dans la résistance aux infections bactériennes et les réactions d'hypersensibilité (19).

Les cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL13) interviennent dans les mécanismes allergiques et la résistance aux infections parasitaires.

L'IL-8 est la chimiokine la mieux étudiée dans les MICI. L'IL-8 dans la muqueuse colique inflammatoire de patients avec MC ou RCH est augmentée.

- La surexpression de molécules d'adhésion : permet le recrutement de cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale et la formation d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoire activées dans la paroi intestinale. On distingue deux familles de molécules d'adhésion : les sélectines et les intégrines.

- L'inhibition d'apoptose des cellules pro-inflammatoires de la muqueuse intestinale qui induit donc une augmentation de la survie de ces cellules à l'origine d'une chronicité de l'inflammation.

- La rupture de la tolérance vis-à-vis de sa propre flore intestinale engendrée par l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, des anomalies fonctionnelles des cellules épithéliales et cellules de Paneth, et des anomalies de lymphocytes T régulateurs Th17 et la production d'IL-23.

En effet, jusqu'à présent, la maladie de Crohn était associée à un profil inflammatoire de type TH1 (Lymphocytes T helper) et la RCH à un profil TH2 (19) . Récemment, on a découvert l'implication d'une troisième sorte de lymphocytes T régulateurs de type TH17. Ils ne se développent qu'en présence de l'IL -6 et du TGF $\beta$ . Et produisent de l'IL-17 qui provoque la production de cytokines pro-inflammatoires et de metalloprotéases ayant pour conséquence une altération de l'architecture tissulaire (20). Ces lymphocytes jouent un rôle important dans l'immunité muqueuse spécifique et innée, la défense contre les pathogènes extracellulaires et les infections fongiques, et l'initiation de mécanismes inflammatoires chroniques intestinaux. Des anomalies de l'immunité spécifique faisant intervenir des lymphocytes T sont décrits au cours des MICI et notamment une sensibilisation anormale de certains lymphocytes T de la muqueuse, à l'origine d'une réponse immunitaire active dirigée contre des antigènes de sa propre flore bactérienne (21).

## **2. RAPPELS SUR LES CORTICOIDES**

### **2.1. Un peu d'Histoire...**

Tadeus Reichstein (1897–1996), Professeur à la faculté de pharmacie de Bâle fut considéré comme le précurseur de la chimie des stéroïdes. Il isola durant les années 1930, plus de vingt dérivés hormonaux biologiquement actifs (22). Edward Calvin Kendall (1886–1972), chimiste américain spécialisé dans le domaine de la chimie endocrinienne, avait isolé, dès 1936, la 11-déhydrocorticostérone. On commençait à comprendre les relations entre les structures chimiques et l'action physiologique et donc la pharmacologie de ces stéroïdes. C'est à Rochester, dans la Mayo Foundation, qu'Edward Calvin Kendall et ses collaborateurs (23), s'étaient lancés dès 1933 dans la purification des extraits corticosurrénaux qu'on avait nommé « cortine » (24). Dès 1939, Kendall avec l'aide de Lewis Sarett prépara le composé E nommé « cortisone » (25).

La synthèse totale de la cortisone a été réussie en 1952 (26). Edward Kendall partagea son espoir thérapeutique dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde avec Philip S. Hench, fondateur du premier service de rhumatologie « Arthritis Service », en 1926 (26). Pour la première fois une patiente souffrant de polyarthrite rhumatoïde était traitée par cette hormone et l'amélioration était spectaculaire (26). Hench, Kendall et Reichstein partagèrent le prix Nobel de médecine et physiologie en 1950 (27). Dans une revue thérapeutique datée de 1951, Randall Sprague, de la Mayo Clinic, décrit les multiples effets de la corticothérapie (28). Entre autres, la cortisone a une action anti-inflammatoire en particulier sur la synoviale, modifie la prolifération des lymphocytes et des éosinophiles, manifeste des propriétés antiprolifératives, est antiallergique et minimise les réactions d'hypersensibilité, y

compris pour les réactions consécutives aux infections bactériennes ou aux manifestations inflammatoires, améliore les symptômes des maladies intestinales inflammatoires (29).

1950 fut la première année d'utilisation de la cortisone. George Pickering, interniste du Saint Mary's Hospital à Londres, indiqua une liste non exhaustive des maladies et situations cliniques pour lesquelles ce traitement était indiqué : rhumatisme articulaire, colite ulcéreuse, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde, leucémie lymphoïde, psoriasis, lupus érythémateux disséminé, asthme, érythème noueux, urticaire. Dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales, Truelove publia, en 1955, le premier essai contrôlé en aveugle chez les patients atteints de RCH, et démontra que les corticoïdes étaient efficaces et diminuaient la mortalité par rapport au placebo (30).

## 2.2. Structure

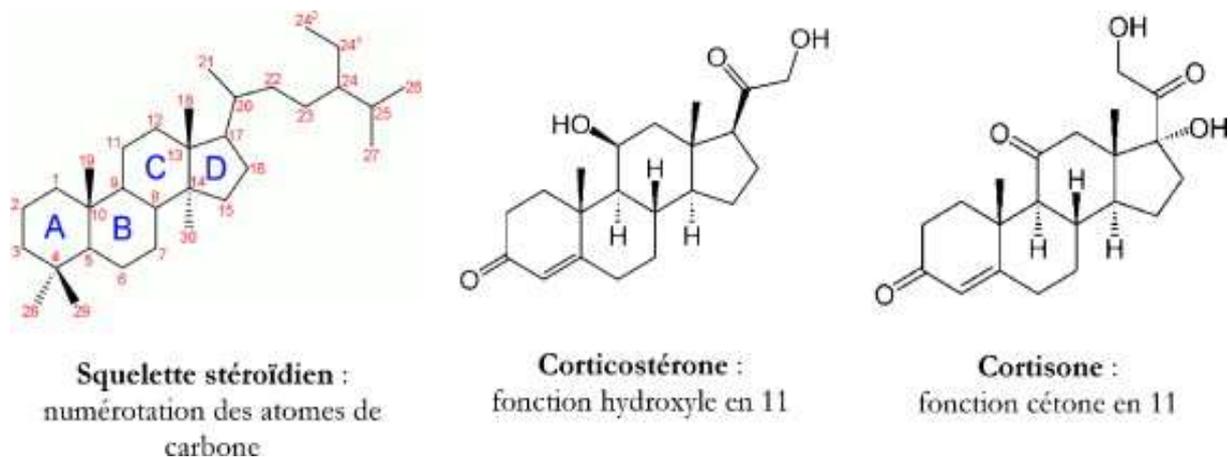


Figure 1: Structure des glucocorticoïdes (31).

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdes composées de 21 carbones. Ce sont des molécules dérivés du cholestérol. Ces composés possèdent une structure tétracyclique dérivant du noyau stéroïdique caractéristique, le diméthyl-10,13-cyclopentanoperhydrophénanthrène. Ils possèdent une chaîne latérale de deux atomes de carbone portée en 17, une fonction cétone en position 3, une double liaison en 4–5 (32) . L'adjonction ou le retrait de radicaux chimiques (cétone, hydroxyle) ont eu d'importantes conséquences sur la pharmacologie des dérivés. La prednisone est obtenue par déshydrogénation (double liaison en position 1–2) de la cortisone. La prednisolone, elle était obtenue par réduction de la fonction cétone portée sur le carbone 11, en fonction hydroxyle. Le blocage du métabolisme de la prednisolone par l'adjonction d'un radical méthyle en position 6 permet d'obtenir un dérivé encore plus actif : la méthylprednisolone (32).

L'ensemble des corticostéroïdes a fait l'objet de diverses classifications, notamment en fonction de leur puissance anti-inflammatoire (tableau 1).

Les principaux glucocorticoïdes de synthèse utilisés pour le traitement des MICI sont: la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Hydrocortancyl®, Solupred®), et la méthylprednisolone (Médrol®, Solu-Médrol®).

**Tableau 1 : Classification des corticoïdes en fonction de la puissance anti-inflammatoire.**

Molécules	Action glucocorticoïde	Demi-vie biologique (heures)	Equivalent pharmacologique en mg
Cortisone	1	8	25
Hydrocortisone	1	8	20
Prednisone	3.5-5	16-36	5
Prednisolone	4	16-36	5
Methylprednisolone	5-7.5	18-40	4

### 2.3. Mécanismes d'action

L'hypothalamus contrôle la sécrétion de la CRH (corticotropin releasing hormone) dans le système portal hypophysaire. En retour, la CRH stimule la sécrétion de corticotropine par l'hypophyse antérieure. La corticotropine stimule la synthèse et la sécrétion du cortisol par le cortex surrénalien (29).

90 % du cortisol endogène est fixé au transporteur cortisol binding protein (CBP) (24). Seule la fraction libre circulante exerce une activité biologique et est transformé en cortisone par la 11  $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. A l'inverse, la 11  $\beta$  hydroxysteroïde déshydrogénase de type 1 convertit la cortisone en cortisol (33).

Le récepteur des glucocorticoïdes (GR) est un membre de la famille des stéroïdes–hormone-récepteurs, qui appartient à la famille des facteurs de transcription(29). Il se lie au cortisol avec une forte affinité (34). Le gène du récepteur de GC humain NR3C1 est localisé sur le chromosome 5q32-32 et possède 9 exons (35). La variation de structure et d'expression du gène produit une diversité de signalisation (35).

Au niveau de la cellule, le cortisol agit par le biais de 3 voies différentes. (Figure 2).

Le complexe CGR –cortisol migre vers le noyau où il se lie aux séquences d'ADN appelées glucocorticoïdes responsive éléments qui facilite ou inhibe la transcription par ARN polymérase II (transactivation et transrepression). Par ailleurs, il existe une régulation d'autres gènes impliquant une interaction complexe cortisol-GR avec d'autres facteurs de transcription comme le NF KB (36).

Enfin, il y a la mise en œuvre d'une signalisation transmembranaire associée au récepteur et un second messager (voie non génomique) (28).

Il a été mis en évidence que le récepteur aux glucocorticoïdes inhibe l'inflammation

en utilisant ces 3 mécanismes d'action (36). Il existe des effets directs et indirects sur le génome ainsi que des mécanismes n'impliquant pas de génome (36). Les glucocorticoïdes ainsi que leurs récepteurs sont à l'amont des voies de régulations et bloquent différentes voies d'inflammation. Ils peuvent inhiber la production de prostaglandines par activation de l'Annexine 1 et de la Cyclooxygénase 2 (37). Une seconde protéine anti inflammatoire est induite par les GC : la MAPK phosphatase 1. Les cytokines, infections bactériennes et rayons UV activent les cascades de MAPK. Les complexes GC-GCR interagissent aussi avec NFκB pour bloquer son activité transcriptionnelle (38). Le TNFα, l'IL-1, les pathogènes microbiens, les infections virales et autres signaux inflammatoires activent des voies de signalisation qui activent IκB kinases.

Des travaux suggèrent que GC peuvent avoir un effet rapide sur l'inflammation par un mécanisme non génomique, le mieux décrit étant l'activation de l'oxyde nitrique synthétase endothéliale (39).

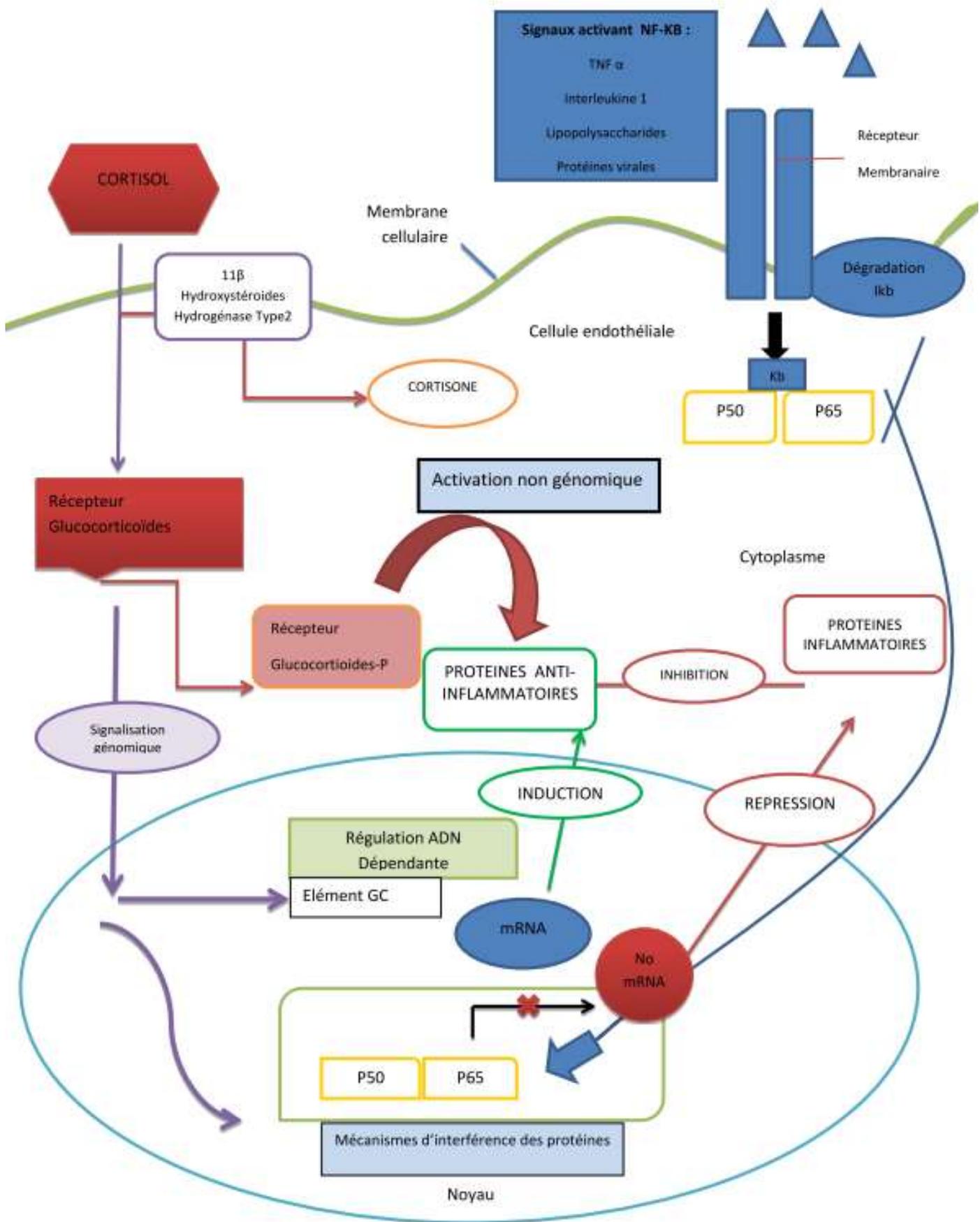


Figure 2 : Mécanismes d'action (36)

## **2.4. Corticoïdes et MICI**

### **2.4.1. Exposition aux corticoïdes dans les MICI**

Dans une étude concernant la cohorte MICI de Nancy, les probabilités de recevoir des corticoïdes dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI étaient, respectivement de 75.0% dans la RCH (40) et de 71% dans la MC (41).

Une étude Canadienne récente, publiée en 2014, portant sur une base de données de population MICI, montre que l'exposition cumulée aux corticoïdes n'est pas diminuée chez les patients diagnostiqués pendant l'ère des biothérapies. La proportion de patients atteints de MICI ayant reçu une prescription de corticoïdes dans les 1, 5 et 10 ans suivants le diagnostic était de 35%, 52.0% et 62% respectivement (42).

### **2.4.2 Histoire naturelle**

Une étude réalisée dans le Minnesota de 1970 à 1993, portant sur 173 patients avec une MC et 185 patients avec RCH chez des patients traités par corticoïdes (43).

43% des MC et 34% des RCH étaient traités avec des corticoïdes. À 1 mois, une rémission complète est observée dans 58% et 54% des cas, une rémission partielle dans 26% et 30% des cas ; et absence de réponse dans 16% et 16% des cas pour la MC et RCH respectivement. A un an, on observait une réponse prolongée dans 32% et 49% des cas; une corticodépendance dans 28% et 22% et une chirurgie dans 38 % et 29% des cas pour la MC et RCH respectivement (43).

Par ailleurs, sur le plan endoscopique, les corticoïdes permettent d'obtenir une cicatrisation muqueuse dans la RCH mais pas dans la MC. Or, la cicatrisation muqueuse est l'objectif actuel.

### **3. NOTIONS DE CORTICODÉPENDANCE ET CORTICORÉSISTANCE**

#### **3.1 Corticorésistance : Définition**

Initialement, la cortico résistance était définie comme l'absence de réponse après une à 2 semaines à une posologie de 1mg/kg/j d'équivalent prednisone.

Selon le consensus ECCO de 2012, la cortico-résistance est définie comme la persistance d'une maladie active malgré un traitement par prednisolone à une dose supérieure à 0.75mg/kg/j sur une période de 4 semaines que ce soit pour la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (44) .

#### **3.2 Corticodépendance : Définition**

La cortico-dépendance, est définie par :

- l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes en dessous d'un équivalent prednisolone de 10mg/jour dans les 3 mois suivants le début des corticoïdes
- Ou la survenue d'une récurrence dans les 3 mois suivants l'arrêt des corticoïdes

Ces limites sont arbitraires. Cependant il s'agit de celles utilisées dans les essais cliniques (44).

## **4. EFFETS INDESIRABLES DES CORTICOIDES EN DEHORS DU RISQUE INFECTIEUX**

### **4.1. Mécanismes**

Bien que les effets thérapeutiques des glucocorticoïdes soient bien connus et que ces traitements soient utilisés depuis plus de 60 ans, les découvertes majeures concernant les mécanismes moléculaires ont été faites ces 20 dernières années. L'effet anti inflammatoire des corticoïdes désiré est principalement médié par la répression de gènes de transcription (36). Par contre, les mécanismes liés aux effets indésirables sont complexes et restent en partie inconnus. Certains effets sont principalement médiés par la transactivation (diabète, glaucome), d'autres par la transrépression (suppression de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales). Pour de nombreux autres effets indésirables, la transactivation et transrépression semblent être toutes deux impliquées (ostéoporose) (36).

Cette régulation moléculaire est la base du développement de ligands dissociés du récepteur GC. Les ligands induisent la transrépression et réduisent ou non la transactivation (35).

Leurs effets biologiques peuvent être résumés en effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur, métabolique et toxique.

Un traitement par GC prolongé ou à fortes doses engendre de nombreux effets indésirables. La durée, le dosage et le choix des corticoïdes, en plus de susceptibilité individuelle liée à des raisons inconnues détermine la sévérité et l'apparition d'effet secondaire (36). Les effets sont plus sévères par voie systémique par rapport aux topiques. La sévérité peut aller du préjudice cosmétique jusqu'à des situations graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (36).

Les mécanismes en rapport avec les effets indésirables sont impliqués dans les

voies de signalisations physiologiques mais aussi dans celles de l'inflammation. Ainsi, les effets thérapeutiques s'accompagnent toujours d'effets indésirables. Le développement de ligands synthétiques qui activent les mécanismes inflammatoires sans altérer les autres voies fait l'objet d'études.

## **4.2. Différents effets indésirables**

Les différents effets indésirables sont :

- cutanés (atrophie, acné, hypertrichose, vergetures pourpres, télangiectasies) ;
- ostéo-musculaires (myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, retard de croissance),
- oculaires (cataracte, glaucome),
- neuropsychiques (perturbation de humeur, psychose, atrophie cérébrale, épilepsie),
- endocriniens (syndrome de Cushing, atrophie surrénalienne, diabète, retard de croissance, hypogonadisme, retard de croissance foetal)
- ioniques (hyper natrémie, hypokaliémie),
- cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, thrombose, vascularite),
- digestifs (ulcère peptique, hémorragie digestive, pancréatite)
- infectieux (36).

Plusieurs de ces symptômes comme, par exemple, le syndrome de cushing avec face lunaire, bosse de bison, obésité centrale, hirsutisme, ostéoporose, retard de croissance et intolérance au glucose peuvent être associés chez un même patient.

## **4.3. Effets indésirables des corticoïdes et MICI**

Le bénéfice de la corticothérapie dans la MC doit être mis en balance avec les risques d'effets indésirables à court et long terme. Dans une étude comparant

budésonide et prednisolone sur une durée de 10 semaines, chez des patients traités pour une maladie de Crohn active, des effets indésirables sont observés chez 55% des patients traités par prednisolone 40 mg/ jour et 33% des patients traités avec budésonide 9mg/jour (45). La survenue et la sévérité de la plupart des effets est dépendante de la dose et de la durée du traitement, avec une incidence augmentée après 2 à 3 semaines de traitement (45). Les effets les plus fréquents étaient : face lunaire, acnée, œdèmes des membres inférieurs.

## **5. RISQUE INFECTIEUX ET CORTICOIDES DANS LES MICI**

Les corticoïdes inhibent la transcription de gènes codant pour des cytokines inflammatoires (46) , ce qui conduit à la diminution de la migration des leucocytes, de la phagocytose et de la fonction des cellules T. Chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale et traités par corticostéroïdes seuls, on note une augmentation de l'incidence d'infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires (infections virales respiratoires hautes, des hépatites herpétiques, des abcès intra-abdominaux, des infections respiratoires hautes bactériennes, des infections du tractus urinaire, infections fongiques, des pneumopathies à *Pneumocystis jirovecci (carinii)*). Une corticothérapie pré-opératoire était associée à une augmentation du risque de survenue de complications infectieuses en post-opératoire (41) (47).

Une infection opportuniste est une infection induite par un microorganisme qui a des capacités pathogéniques limitées (ou non) chez des sujets immunocompétents, mais qui est capable de causer une maladie sévère dans un contexte d'immunodépression secondaire à une altération de l'immunité humorale, cellulaire et de la phagocytose (48). La présence de brèches au niveau de la barrière muqueuse ou cutanée permettant aux microorganismes de causer une infection locale ou systémique est à considérer.

Les patients atteints de MICI ne doivent pas être systématiquement considérés comme immunodéprimés en absence de traitement immunomodulateur ou de malnutrition, en dépit de la mise en évidence d'un déficit d'immunité innée muqueuse.

Les traitements immunomodulateurs utilisés dans les MICI, et associées à une augmentation du risque d'infections, incluent les corticoïdes, les anti-TNF,

thiopurines, methotrexate, inhibiteurs de calcineurine et autres agents biologiques.

Pour les corticoïdes une dose totale journalière égale à 20 mg prednisolone pendant 2 semaines augmente le risque infectieux (48).

Les facteurs de risque d'infections opportunistes sont un traitement par immunomodulateurs, en particulier s'il existe une dénutrition associée. En outre, on peut considérer les comorbidités et antécédent d'infection sévère. L'âge est un facteur de risque indépendant d'infection opportuniste chez les patients atteints de MICI (49).

## **6. INDICATIONS DES CORTICOÏDES DANS LES MICI EN 2014 SELON ECCO**

Le traitement par corticoïdes est un traitement des poussées mais ne permet le maintien de la rémission.

### **6.1 Maladie de Crohn (50)**

-Atteinte étendue du grêle en poussée modérée à sévère : les corticoïdes systémiques sont recommandés.

-Atteinte iléocaecale :

.Poussée minime : le budésonide à la dose de 9 mg/jour

.Modérée : le budésonide ou les corticoïdes classiques

.Sévère : les corticoïdes classiques sont recommandés.

-Atteinte colique : les corticoïdes classiques sont recommandés en cas de poussée.

### **6.2 Rectocolite hémorragique (44).**

-Proctite isolée : pas d'indication de traitement par des corticoïdes oraux.

-Colite gauche et pancolite

. Poussée minime à modérée : en cas l'absence d'amélioration de la symptomatologie après traitement par salicylés, le dipropionate de béclo méthasone est une alternative possible, cette molécule à libération colique a fait preuve de son efficacité, mais n'est pas commercialisé en France.

L'utilisation du budésonide n'est pas recommandée dans la pratique clinique.

.Poussée sévère : indication d'hospitalisation et de traitement intensif par voie systémique en intraveineuse selon le régime de Truelove.

## **7. RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES MICI en 2014 EN FONCTION DE LA LOCALISATION ET DE LA SEVERITE DE LA MALADIE**

Le traitement des MICI repose essentiellement sur les immunosuppresseurs types azathioprine /mercaptopurine, le Methotrexate, et les biothérapies : anti TNF $\alpha$  (infliximab, anticorps chimérique) ; adalimumab, (anticorps humanisé) qui ont fait preuve de leur efficacité dans le maintien de la rémission. Récemment, le golimumab a obtenue l'AMM chez l'adulte dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, réfractaire aux traitements conventionnels comprenant les corticoïdes, la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Depuis peu, de nouvelles molécules ont montré leur efficacité dans le traitement des MICI. Il s'agit d'anticorps anti intégrines ; le vedolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  est à l'AMM en France pour la RCH ou MC active, modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF $\alpha$  ou ayant été intolérants à ces traitements.

(51). Le natalizumab, autre anticorps dirigé contre les intégrines  $\alpha 4\beta 1$  et  $\alpha 4\beta 7$  ; et l'étrolizumab pour l' $\alpha 4\beta 7$  et  $\alpha E\beta 7$  de l'intégrine sont en cours d'étude.

### **7.1. Rectocolite hémorragique (44)**

#### **7.1.1 Traitement de la phase aigue**

-Rectite d'activité faible à modérée : un traitement local par suppositoire de mésalazine est indiqué, le lavement rectal de mésalazine est une alternative. En cas d'échec, une escalade thérapeutique, en associant de la mésalazine orale ou des corticoïdes sous forme topique peut être indiquée. Les rectites réfractaires peuvent

nécessiter un traitement par immunosuppresseur et/ou anti TNF.

### **-Colite Gauche :**

.Minime à modérée : elle peut être traitée initialement par lavement aminosalicylate 1g/ jour associé à la mesalazine orale à la dose de 2g/jour en 1 prise. Les corticoïdes systémiques sont appropriés si les symptômes ne répondent pas à la mésalazine.

.Sévère : elle a une indication d'hospitalisation pour un traitement intensif à base de corticoïdes systémiques.

### **-Pancolite :**

.Minime à modérée : peut-être initialement traitée avec des 5-ASA oraux à 2g/j éventuellement associés à la mésalazine pour augmenter le taux de rémission. Les corticoïdes systémiques sont appropriés si les symptômes ne répondent pas à la mésalazine. Les patients avec une maladie d'activité modérée réfractaire aux stéroïdes oraux, peuvent être traités par anti TNF ou tacrolimus, mais les options chirurgicales ou le traitement stéroïde intraveineux peuvent également être considéré. Les patients ayant une corticodépendance devraient être traités par azathioprine/mercaptopurine. Les patients avec une RCH d'activité modérée réfractaire aux thiopurines doivent être traités par tacrolimus ou anti TNF, bien que la colectomie doive être envisagée

.Sévère : elle est une indication d'hospitalisation pour un traitement intensif à base de corticoïdes systémiques. Si elle est réfractaire aux corticoïdes intraveineux : on peut discuter la chirurgie avec le patient. Une seconde ligne de traitement par ciclosporine, ou infliximab ou tacrolimus peut être proposée. S'il n'y a pas de réponse

au traitement de sauvetage dans les 4 à 7 jours, la colectomie est recommandée. Une troisième ligne de traitement ne peut être envisagée que dans un centre spécialisé, en général ciclosporine suivie par de l'infliximab.

### **7.1.2. Traitement d'entretien**

Le traitement d'entretien est indiqué pour tous les patients atteints de MICI et a pour objectif de maintenir une rémission clinique et endoscopique sans corticoïdes dont on sait que les effets délétères à long terme peuvent être délétères. Un traitement ponctuel n'est possible que chez les patients avec une atteinte digestive peu étendue.

Dans la RCH, le choix du traitement de fond est déterminé par l'étendue de la maladie, l'évolution de la maladie, les échecs antérieurs de traitement de fond, la sévérité de la poussée la plus récente, le traitement utilisé pour induire la rémission lors de la poussée la plus récente, la tolérance du traitement de fond et la prévention du cancer.

Le traitement par 5-ASA oral est le traitement de première ligne chez les patients répondant au 5-ASA ou aux stéroïdes (oraux ou rectaux). Le 5-ASA rectal est la première ligne de traitement d'entretien dans les rectites et une alternative dans les colites gauche. Une combinaison 5-ASA oraux et rectaux peut être utilisée en 2ème ligne.

L'azathioprine ou la mercaptopurine sont recommandées pour les patients avec une maladie d'activité faible à modérée qui ont eu une poussée précoce ou fréquente sous 5-ASA à la dose optimale ; ou pour les patients intolérants aux 5-ASA, les patients corticodépendants, et ceux ayant répondu à la ciclosporine ou au tacrolimus ayant été mis en traitement d'induction.

Chez les patients répondants aux anti-TNF, le fait d'ajouter de l'azathioprine pour la rémission ou continuer les anti-TNF avec ou sans thiopurines est une attitude appropriée.

Chez les patients avec une colite sévère, répondant aux stéroïdes intraveineux, à la ciclosporine intraveineuse ou à l'infliximab ; l'azathioprine peut être approprié pour maintenir la rémission. Cependant, chez les patients répondants à l'infliximab, la poursuite de l'infliximab est aussi une attitude adéquate.

En cas d'échec antérieur des thiopurines, il faut favoriser la maintenance avec le traitement anti TNF.

La recommandation générale est de continuer le traitement par 5-ASA à long terme d'autant qu'il pourrait réduire le risque de cancer du côlon.

Aucune recommandation n'est donnée sur la durée des traitements par infliximab ou azathioprine.

Une colectomie première est recommandée dans les cas aigus quand le patient ne répond pas au traitement médical ou si le patient a pris plus de 20 mg de prednisone pendant plus de 6 semaines (44).

## **7.2 Maladie de Crohn (50)**

- Atteinte iléo-caecale :

Activité minime: il faut préférer un traitement par Budésonide à la dose de 9 mg/j.

Le bénéfice de la mesalazine est limité et les antibiotiques ne sont pas recommandés. L'abstention thérapeutique est une option pour les symptômes minimes.

Activité modérée: il faut préférer le budésonide à la dose de 9mg/j ; ou les corticoïdes systémiques. Une antibiothérapie peut être ajoutée s'il existe un doute

sur des complications septiques. L'azathioprine/6-mercaptopurine ou le méthotrexate en association avec les corticoïdes peuvent être une alternative. Le traitement par anti-TNF peut être considéré comme une alternative chez les patients dont l'activité a été prouvée et qui ont présenté une corticorésistance, une corticodépendance, ou une intolérance aux corticoïdes. Les risques devront être discutés avec le patient.

. Activité Sévère : elle doit être traitée initialement par des corticoïdes systémiques. En cas de rechute, le traitement anti TNF avec ou sans immunosuppresseur est une option appropriée en cas de preuve objective d'activité de la maladie. Pour les patients ayant des poussées peu fréquentes, il est possible de reprendre une corticothérapie associée à un immunomodulateur. La chirurgie est une alternative raisonnable chez certains patients et doit aussi être considérée et discutée, notamment en l'absence de réponse au traitement médical dans les 2 à 6 semaines.

-Atteinte colique : la sulfasalazine ne doit être prescrite qu'en cas d'activité faible de la maladie, dans le cas contraire, les corticoïdes sont plus appropriés. Pour les patients rechuteurs, le traitement anti TNF avec ou sans immunosuppresseur sera indiqué en cas de preuve objective d'activité modérée à sévère de la maladie. Pour les patients ayant des poussées peu fréquentes, il est possible de reprendre des corticoïdes avec un immunosuppresseur. Avant de débiter un anti-TNF ou IS, la chirurgie doit aussi être considérée et discutée.

-Atteinte étendue du grêle : peut être traité par corticoïdes systémiques ou thiopurines ou méthotrexate. En cas de rechute, le traitement par anti-TNF avec ou sans immunosuppresseur sera indiqué en cas de preuve objective d'activité modérée à sévère de la maladie. Un support nutritionnel doit être mis en place et les options

chirurgicales doivent être discutées à un stade précoce.

**-Atteinte œsophagienne et gastroduodénale :** il convient d'introduire un inhibiteur de la pompe à protons, et si nécessaire, d'ajouter des corticoïdes par voie systémique avec des thiopurines ou du méthotrexate. Les anti-TNF sont une alternative pour les maladies sévère ou réfractaires. Une dilatation endoscopique ou une chirurgie est indiquée pour les symptômes obstructifs (50).

## **8. NOTION D'AUTOMEDICATION**

En France, l'automédication, en tant que comportement et en tant que catégorie de médicaments, ne dispose pas d'une définition juridique précise. Cette notion est même absente du code de la santé publique. Un rapport a été rédigé en 2006 à la demande du ministère de la santé afin d'établir un état des lieux sur les pratiques concernant l'automédication en France dans cadre de politiques de santé publique. Ce dernier a été établi par Alain Coulomb et le Professeur Alain Baumelou. (52)

On distingue deux types de prescription : la prescription médicale obligatoire (PMO), et la prescription médicale facultative (PMF).

Les PMO nécessitent une ordonnance pour que le médicament soit délivré au patient. Elles s'appliquent à la majorité des médicaments.

Les médicaments d'automédication font partie des PMF. Ils correspondent aux médicaments qui peuvent être délivrés sans ordonnance. Les médicaments de «PMF» ne présentent pas de danger direct ou indirect lié à la molécule qu'ils contiennent si l'on suit bien les doses recommandées. Ils ne nécessitent pas de surveillance médicale. Dans ce rapport, l'automédication correspond à l'ensemble des prescriptions médicales facultatives (PMF) remboursables et non remboursables qui sont achetés sans ordonnance et sans prescription.

La notion de «Over The Counter » (OTC) («Devant le comptoir », « en accès direct»), comme on peut la voir dans des publications provenant des USA n'est pas adaptée au système de distribution des médicaments français. Aux USA, certains médicaments de PMF sont en accès direct dans les pharmacies ; et, pour les obtenir, le patient n'a pas forcément besoin de passer par le pharmacien.

L'enquête Afipa- Sofres menée en 2001 auprès de 954 individus de plus de 18 ans a montré que 80% des individus adultes interrogés déclaraient avoir recours à l'automédication, plus ou moins fréquemment. (53)

La motivation la plus importante pour recourir à l'automédication semblait être le besoin de soulagement rapide. Venait ensuite l'idée que le problème était considéré comme bénin et ne nécessitant pas de consultation médicale, et le fait qu'il s'agissait d'un problème familial pour lequel le médicament est déjà connu.

A la question : « Au cours des 12 derniers mois, vous est-il arrivé d'utiliser des médicaments antérieurement prescrits par le médecin et que vous aviez conservés dans votre armoire à pharmacie ? Pour vous-même ? » La réponse était oui dans 70% des cas.

Ce comportement correspond à ce qui est qualifié d'automédication «familiale».

Le patient conserve à son domicile des médicaments prescrits sur ordonnance antérieurement et décide de les réutiliser à tout moment sans l'avis d'un médecin ou bien d'un pharmacien un risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, et parfois de sous-estimation ou mauvaise estimation de la gravité de la symptomatologie (52). La question de la sécurité de l'automédication reste une préoccupation centrale pour les autorités.

# ARTICLE

## 1. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des maladies chroniques invalidantes. L'exposition cumulée aux corticoïdes n'a pas diminué chez les patients diagnostiqués pour une MICI dans ces dernières années, en dépit de l'augmentation de l'utilisation de traitements immunomodulateurs. (44)(50)(42). D'après ECCO, les corticoïdes systémiques (CS) sont le traitement de référence pour les rectocolites hémorragiques (RCH) gauche et pancoliques pour les poussées de sévérité faible à modérée si les symptômes de colite active ne répondent pas à la mésalazine; ainsi que dans les colites gauche sévères.(44) La maladie de Crohn de localisation iléo-colique avec une activité modérée à sévère , une maladie étendue de l'intestin grêle ou active du colon doit être traitée initialement avec des corticoïdes systémiques (ECCO).(50) Dans la cohorte MICI de Nancy, les probabilités de recevoir des corticoïdes dans les 5 années suivant le diagnostic de MICI étaient, respectivement de 75.0% dans la RCH(40) et de 71% dans la MC.(41) Dans une étude canadienne récente portant sur une base de données en population MICI, la proportion de personnes atteintes de MICI ayant reçu une prescription de corticoïdes dans les 5 ans suivants le diagnostic était de 52.0%. (42) L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'automédication comme une sélection et un usage de médicaments prescrits, sans prescription médicale, dans le but de traiter des maladies ou de soulager des symptômes. (54). Les risques potentiels de l'automédication, incluent les auto diagnostics incorrects, des retards de conseil médical si nécessaires, des effets indésirables peu fréquentes mais pouvant être sévères, des interactions médicamenteuses dangereuses, un mode d'administration incorrect, un dosage incorrect, un choix inadapté du traitement, de masquer une maladie grave et d'un risque de dépendance.(55). Les effets indésirables des corticoïdes sont bien connus, et comprennent, entre autres,

l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, le diabète, le syndrome de Cushing, la cataracte, le glaucome et la majoration du risque infectieux. (39)(45). Dans les MICI, les effets indésirables liés aux corticoïdes sont observés chez 55% des patients traités avec 40 mg/jour de prednisolone et 33% des patients traités avec 9 mg/ jour de budésonide (45). La survenue et la sévérité de la majorité des effets indésirables sont dépendants de la dose et de la durée de la corticothérapie, avec une incidence croissante après 2-3 semaines de traitement (45). Dans une cohorte basée sur une population de Copenhague, une corticodépendance était observée chez 36% des patients avec une MICI. (56), Ces pourcentages étaient de 28% et 22% pour MC et RCH respectivement dans une cohorte basée sur la population de Olmsted County, Minnesota. (43). La définition de corticodépendance selon ECCO exige que la durée totale de stéroïdes n'excède pas 3 mois avant qu'un équivalent de seuil de 10 mg/jour de prednisolone ne soit atteint. Les patients sont toujours considérés corticodépendants s'ils rechutent dans les 3 mois après l'arrêt des corticoïdes. (50) Ces constatations indiquent qu'il est crucial d'identifier les patients atteints de MICI utilisant des stéroïdes en automédication car cela peut être associé à des effets indésirables comme des infections, et engendrer une cortico-dépendance. À notre connaissance, il n'y a aucune donnée sur l'automédication par des corticoïdes dans les MICI. Nous avons donc conduit une enquête pour évaluer les modalités et les raisons de cette automédication chez des patients avec une MICI.

## **2. METHODES**

En novembre 2012, nous avons décidé d'évaluer la fréquence, les modalités et les raisons de l'automédication par corticoïdes chez les patients atteints de MICI en utilisant des données recueillies régulièrement. Cette étude a concerné tous les patients adultes consécutifs suivis dans le service de Gastro-entérologie du CHU de Nancy pour une MICI, et pris en charge dans le service d'hospitalisation de jour entre novembre 2012 et mai 2013. Les investigateurs interrogeaient les patients en face à face. L'ensemble des patients participant à l'enquête devait répondre à un questionnaire proposé par des investigateurs. Les investigateurs devaient recueillir les réponses des patients en temps réel, en face à face.

Les informations sur la cohorte de MICI de Nancy sont rapportées à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Non. 1404720), qui surveille la mise en œuvre de la loi quant au traitement de données, des fichiers de données et les libertés individuelles, qui est entrée en vigueur le 6 janvier 1978, amendé le 6 août 2004, dans le but de protéger les données personnelles des individus.

### **Questionnaire**

La première partie du questionnaire concernait les caractéristiques du patient (âge, sexe) et de la maladie (MC ou RCH, localisation, date du diagnostic, traitements en cours).

Un questionnaire initial a tout d'abord été soumis à 10 patients MICI en novembre 2012. Suite au résultat direct de l'enquête initiale, aucune modification n'a été faite. Le questionnaire a ensuite été soumis aux patients atteints de MICI en pratique courante. Nous rapportons ici notre expérience sur les 100 premiers patients MICI

qui ont répondu au questionnaire jusqu'à mai 2013.

Nous avons d'abord posé la question suivante au patient : « Avez-vous déjà utilisé un des traitements suivants budésonide, prednisolone, budésonide, prednisone sans une prescription médicale? »

Si la réponse était « NON », l'enquête s'arrêtait là. Si la réponse était « OUI », l'enquête comportait les onze questions suivantes:

1/ Combien de fois avez-vous pris des corticoïdes en dehors d'une prescription médicale (nombre de cures)?

2/ En quelle année avez-vous pris des corticoïdes? Merci de préciser pour chaque cure.

3/ Quel médecin avait prescrit les corticoïdes initialement? Médecin généraliste, gastroentérologue hospitalier, gastroentérologue de ville, autre ?

4/ Quelle était la durée moyenne du traitement corticoïde d'induction à la dose maximale ?

5 / Quelles était la durée totale du traitement par corticoïdes?

6/ Quelle était la dose maximale pendant le traitement par corticoïdes?

7/ Avez-vous, de vous-même, diminué les doses progressivement avant d'arrêter le traitement par corticoïdes?

8/ Quand avez-vous débuté le traitement après la survenue des symptômes?

9/ Combien de poussées de la maladie avez-vous eu au cours de l'année passée ?

10/ Avez-vous pris d'autres traitements en association avec les corticoïdes, sans prescription médicale ?

11/ Quelles étaient les raisons pour lesquelles vous avez pris des corticoïdes sans prescription médicale?

### **Analyses statistiques**

Les données étaient collectées en utilisant Microsoft Office Excel. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne et médiane. Les proportions sont exprimées en pourcentages. Les comparaisons univariées des variables continues et de catégorie ont été exécutées en utilisant le test du Chi 2. Un  $P < 0.05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### **3. RESULTATS**

#### **Caractéristiques des 100 patients**

Au total, 100 patients ont participé à l'étude et ont été inclus dans l'analyse. 53% était de sexe masculin. L'âge médian était de 36 ans. 73% des patients inclus avaient une maladie de Crohn et 27% une RCH. Dans le groupe « automédication », il y avait plus de patients de sexe masculin (72%) en comparaison avec le groupe « sans automédication » (50%) ( $p=0.08$ ). 98% étaient traités avec un anti-TNF (infliximab 95%, adalimumab 4%, certolizumab 1%) and 10% étaient traités avec un immunosupresseur (azathioprine).

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques des 100 patients.**

	Groupe automédication n=15	Groupe sans automédication n=85	Total n=100
Age médian (années)	36 (61-21)	37 (78-19)	36(78-19)
Age au diagnostic (Montréal)			
A1	8(6.7%)	14(16.4%)	22
A2	13(86.7%)	57(67%)	70
A3	1(6.7%)	15(17.6%)	16
Sexe masculin	11 (73%)	42(50%)	53/ 47 (p=0.08)
MC/RCH	10 (66.7%)	63(73.2%)	73
Classification Montréal			
L1	0	12(16%)	
L2	3(30%)	19(67%)	
L3	7(70%)	30(18%)	
E1	3(60%)	2(9%)	
E2	0	8(36%)	
E3	2(40%)	14(64%)	
B1	6(60%)	31(49%)	37
B2	1(10%)	20(32%)	21
B3	3(30%)	10(16%)	13
P0	12(80%)	42(67%)	54
P1	3(20%)	21(33%)	24
Biothérapie			
Infliximab	15 (100%)	83(98%)	100
Aadlimumab	14(93%)	81(95%)	
Certolizumab	1(7%)	3(3.5%)	
	0	1(1.1%)	
Azathioprine	2 (13%)	8 (9%)	10
Tabagisme actif	6(40 %)	25(29%)	

### **Fréquence de l'automédication par corticoïdes.**

15% des patients ont déclaré avoir déjà pris des corticoïdes en dehors d'une prescription médicale. Parmi ces patients, 60% (n=9) ont pris de la prednisolone, 33% (n=5) de la prednisone; 7% (n=1) du budesonide, et 7 % (n=1) de la methylprednisolone. Quatre patients (27%) ont pratiqué de l'automédication par corticoïdes à plus de 10 reprises (range 1-20) (Question 1).

### **Modalités de l'automédication par corticoïdes (Questions 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) (Tableau 3)**

Dans 80% des cas, le premier prescripteur était gastroentérologue (n=12), (hospitalier (n=6), de ville (n=6)). Il s'agissait du médecin généraliste pour seulement 4 patients (Question 3). La durée moyenne du traitement initial, à la dose maximale était de 15.2 jours (range, 1.5-45) (Question 4). La durée moyenne totale du traitement était de 24 jours (range, 1.5-105) (Question 5).

Sept patients ont débuté le traitement à une dose de 60 mg/jour de prednisolone ou moins. Trois patients ont utilisé 40mg/jour de prednisone ou moins. Le patient qui a pris du budesonide a consommé une dose de 9 mg/jour (Question 6). Les doses concernant le traitement d'induction sont présentées dans le tableau 2 (Question 6).

60% des patients ont diminué les doses d'eux même (Question 7). Depuis le diagnostic de MICI, 27% (n=4) se sont automédiqués alors que le traitement anti-TNF avait été débuté (Question 2).

La durée moyenne entre la survenue des symptômes et le début du traitement par corticoïdes était de 24 heures (range, 0.5-336). Un des patients a utilisé des corticoïdes alors qu'il était asymptomatique dans le but de prévenir une récurrence de la maladie (Question 8).

Le nombre moyen de poussées durant l'année précédente était 2.65 (range, 1-12) (Question 9).

#### **Autres automédications (question 10)**

Seulement deux des patients du groupe « automédication » ont utilisé d'autres traitements en automédication : loperamide (n=1) and paracetamol (n=1) (Question 10).

**Tableau 3 : Détails de l'automédication par corticoïdes**

	n =15 (%), Range
Corticoïdes :	
-prednisolone	9 (60%)
-prednisone	5 (33%)
-methylprednisolone	1 (7%)
-budesonide	1 (7%)
Dose initiale :	
- <u>prednisolone</u> 70mg/60mg/30mg/20mg /NA	1/2/2/3/1
- <u>prednisone</u> 40mg/20mg/10mg/NA	1/1/1/2
- <u>methylprednisolone</u> 6-8mg	1
- <u>Budesonide</u> 9mg	1
NA	3
Nombre de cures (médiane)	2.5 (1-20)
NA	1
Premier prescripteur	4
-Médecin généraliste	6
-Gastroentérologue (hospitalier)	6
-Gastroentérologue (de ville)	0
-Autre	
Durée traitement initial (moyenne en jours)	15.2 (1.5-45)
Diminution progressive des doses: oui/non	9(60%)
Nombre de poussées les 12 derniers mois	2.65 (1-12)
Cure de corticoïdes lors traitement anti TNF	4(27%)
Azathioprine	2(13%)
Autres automédications:	2(13%)
Paracetamol	1
Loperamide	1

### Raisons de l'automédication (Figure 3) (Question 11)

Les différentes raisons évoquées pour expliquer l'automédication par corticoïdes étaient : la nécessité de soulager les symptômes rapidement (n=6), l'absence de volonté de consulter un médecin, le manque de temps, patient se considérant non compliant quant aux recommandations de son médecin (n=3), des difficultés pour obtenir un rendez-vous de consultation au CHU (n=2), dans le but de prévenir la survenue d'une poussée lors de voyages à l'étranger dans le cadre d'activités professionnelles (n=1), lors d'un voyage pour raisons professionnelles (n=1), de vacances (n=1), la volonté d'avoir un traitement « à la demande » (n=1), pas de réponse (n=1) (Question 11).

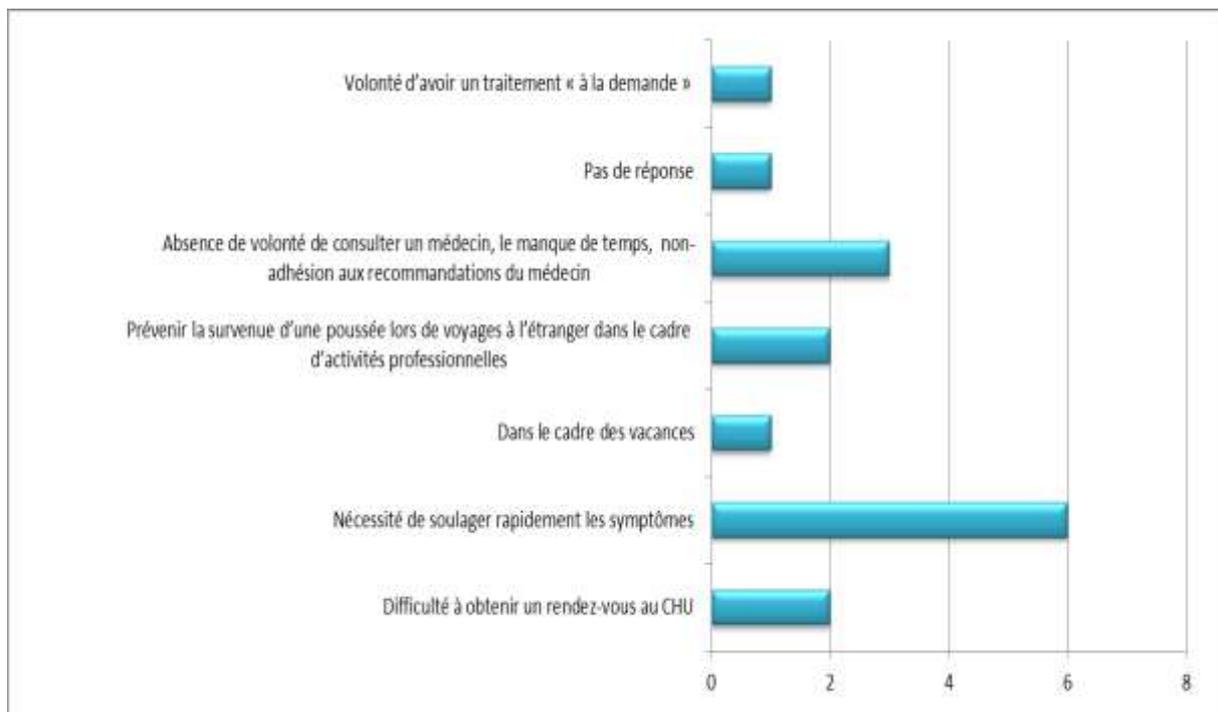


Figure 3 : Raisons de l'automédication par corticoïdes

## **4. DISCUSSION**

Ceci est la première étude qui traite de l'automédication par corticoïdes oraux chez les patients atteints de MICI. Notre enquête montre que l'automédication par corticoïdes est relativement fréquente chez les patients atteints de MICI (15%).

Dans une étude, menée avant l'ère des biothérapies, correspondant à un essai randomisé évaluant une stratégie d'éducation à l'auto gestion des poussées chez les patients avec RCH ; la pratique de l'automédication était recueillie avant l'essai ; 24 % des patients ont rapporté avoir traité eux même des poussées (corticoïdes et 5-ASA), bien qu'aucun n'ait reçu d'instruction ou de formation, et qu'aucun des consultants participant à l'étude n'était au courant de quels patients se traitaient par eux-mêmes. (44) Il s'agissait principalement de corticoïdes oraux pour 22/101 patients mais aussi et /ou de corticoïdes topiques, de mésalazine orale et/ou topique.(57)

Les taux de prévalence pour l'automédication dans le traitement de différentes maladies dermatologiques varient de 6.0 à 44.0%, dans une étude brésilienne. (58) Les corticoïdes topiques étaient les plus communément utilisés pour l'automédication. (59). Dans une étude prospective concernant l'utilisation de médicaments non prescrits pour le traitement des dermatoses aiguës portant sur 111 patients hospitalisés , un traitement général était pris dans 9% des cas avec seulement un patient avait utilisé des corticoïdes oraux en automédication.(60)

Une étude récente a démontré que les patients de sexe masculin avec une RCH et diagnostiqués avant l'âge de 25 étaient plus susceptibles d'utiliser des corticoïdes et d'avoir un taux plus élevé d'exposition cumulée. (42) Dans notre étude, dans le groupe « automédication », il y avait aussi plus de patients de sexe masculin en comparaison avec le groupe «sans automédication», mais la différence n'était pas significative.

Le traitement par corticoïdes induit des effets indésirables bien connus. (39) L'automédication par corticoïdes pourrait majorer les effets secondaires chez ces patients. L'utilisation préopératoire de corticoïdes chez les patients atteints de MICI qui subissent une chirurgie sélective de l'intestin est associée à un risque accru de complications infectieuses post-opératoires. (39) L'utilisation de corticoïdes augmente aussi le risque des infections suivantes: sepsis, infections du tractus urinaire, pneumonies, abcès abdominaux, et fièvre d'origine indéterminée (39). Dans une étude rétrospective de 3 centres de référence chez des patients ayant subi des résections ileo-colique ou iléo-caecale pour MC, l'impact des caractéristiques et des traitements liés à la MC sur le risque de complications intra-abdominales postopératoires a été examiné. (48) Selon les analyses multivariées, seule la combinaison anti TNF-corticoïdes augmente ce risque de façon significative. (61)

Les corticoïdes systémiques sont les formulations prédominantes disponibles seulement sur prescription, tandis que des formulations dermatologiques faiblement dosées sont aussi disponibles en vente libre (« OTC »-« derrière le comptoir »). (62) Un corticoïde intranasal dont la vente libre a récemment été approuvée a produit un questionnement sur leurs effets indésirables potentiels, particulièrement sur l'œil. (62) Les corticoïdes oraux et ophtalmiques ont l'impact le plus puissant sur l'augmentation de la pression d'intraoculaire et l'opacification du cristallin. (62) Le placement en vente libre de corticoïdes intranasaux peut causer chez un sous-ensemble d'individus génétiquement sensibles, le développement précoce de ces affections. Le bénéfice socio-économique pour les patients présentant des allergies et ayant l'accès au « libre-service » semble justifier d'une surveillance et d'avertissements de l'effet en général et plus particulièrement pour des populations ayant une susceptibilité, comme ceux présentant des antécédents familiaux (62) Une revue de la littérature économique concernant le changement d'accès vers le "libre-service" suggère que cette approche pourrait permettre une réduction des coûts. (63)

Une étude publiée en 2001 concernant l'autogestion du traitement chez les patients avec une RCH, qui avaient eu un suivi hospitalier pour recevoir une formation à l'autogestion centrée sur le patient associée à un suivi sur demande; ou de recevoir un traitement normal. (57) L'autogestion de la maladie dans la RCH accélère la mise à disposition du traitement et réduit les visites chez le médecin (à l'hôpital ou auprès du médecin traitant), et n'augmente pas la morbidité. (57) Cette approche pourrait être utilisée dans la gestion des patients au long cours afin de réduire les coûts. (57) L'intérêt des Hautes Autorités de Santé Européennes concernant le système prise en charge via internet : le "e-health" est croissant. (64) Le manque d'accès libre aux consultations spécialisées dans les MICI, d'éducation des patients et de compréhension sur l'importance d'un traitement précoce de la poussée, mène à une faible compliance. (64) Des patients avec une RCH minime à modérée et avec un traitement par 5-ASA ont été randomisés soit dans le groupe « internet » qui recevait une éducation spécifique sur la maladie et l'automédication soit dans le groupe contrôle. (64) L'adhésion au traitement des poussées était augmentée dans le groupe « internet ». La durée médiane de rechute était 18 jours contre 77 jours; le nombre de visites d'urgence ou de routine au service des consultations externes était plus faible dans le groupe «internet». (64) Aucune différence dans la fréquence des rechutes, l'hospitalisation, la chirurgie ou des événements indésirables n'a été observée (64). Une telle approche pourrait réduire l'automédication.

Notre étude présente des limites. Nos résultats sont probablement sous-estimés du fait du caractère déclaratif. De plus, il est possible qu'il y ait des biais de mémorisation. D'autre part, il s'agit de la première étude de prospective évaluant spécialement l'automédication par corticoïdes dans une grande cohorte de patients MICI.

## **5. CONCLUSION**

15 % des patients suivis pour une MICI déclarent avoir déjà utilisé des corticoïdes en dehors de toute prescription médicale. Les principales raisons évoquées pour justifier l'automédication par corticoïdes étaient: la nécessité de soulager les symptômes rapidement, l'absence de volonté de consulter un médecin, le manque de temps, patient se considérant non-compliant quant aux recommandations faites par son médecin. Ce comportement engendre une sous-estimation de la corticodépendance. Aussi, il pourrait être recommandé d'éduquer les patients sur les risques d'effets indésirables, en particulier sur les effets indésirables infectieux. D'un point de vue économique, dans le contexte actuel d'augmentation des coûts de santé, nous pourrions envisager de mettre en place des stratégies d'autogestion et encourager le suivi par internet de type „e-health” pour l'utilisation des corticoïdes chez les patients MICI après information et éducation.

## **6. BIBLIOGRAPHIE**

1. Cosnes J, Gower Rousseau C, Seksik PH, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*.2011 ; 140 :1785-1794.
2. S. Wilks Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes *Lond Med Gaz*, 2 (1859), pp. 264–265.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):965-90.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005.
5. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. mars 2010;105(3):501-23; quiz 524.
6. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD, Regional ileitis, a pathologic and clinical entity, *JAMA*, 1932;99:1323-9.
7. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, Gangl A, Oberhuber G. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003 Dec;35(12):1004-8. PubMed PMID:
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
10. Kappelman, M.D., Rifas-Shiman, S.L., Kleinman, K. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn’s disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1424–1429.
11. Shivananda S, Lennard-Jones, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south?: Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD) *Gut*, 39 (1996), pp. 690–69.
12. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data *Inflamm Bowel Dis*, 12 (2006), pp. 218–226.
13. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999) *Gut*, 53 (2004), pp. 843–848.

14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al., Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
15. Clevers H. Inflammatory bowel disease, stress, and the endoplasmic reticulum. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):726-7.
16. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2033-45.
17. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997 ; 15 : 1066-1071.
18. Chen LW, Egan L, Li ZW, Greten FR, Kagnoff MF, Karin M. The two faces of IKK and NF- $\kappa$ B inhibition : prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Nat Med* 2003 ; 9 : 575-581.
19. Fuss IJ. Is the Th1/Th2 paradigm of immune regulation applicable to IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S110-2. doi: 10.1002/ibd.20683. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1438-47.
20. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol*. 2008 May;8(5):337-48.
21. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995;102:448-55.
22. Reichstein T, Von Euw. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde J, VI. Trennungsmethoden sowie Isolierung der Substanzen Fa, H und J ,*Helv Chim Acta*, 19 (1936), pp. 1107–1126.
23. Grollman A; Physiological and chemical studies on the adrenal cortical hormone,Symp Quant Biol, 5 (1937), p. 313.
24. Kendall E.C, Mason H.L, McKenzie BF, Myers CS, Koelsche GA. Isolation in crystalline form of the hormone essential to life from the suprarenal cortex; its chemical nature and physiologic properties, *Mayo Clin Proc*, 9 (1934), pp. 245–250.
25. Kendall E.C, Mason HL, MyersC.S, Allers W.D. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. *J Biol Chem*, 114 (1936), pp. 57–58.
26. Hunder GG, Matteson E.L Rheumatology practice at Mayo Clinic: the first 40 years–1920 to 1960 *Mayo Clin Proc*, 85 (2010), pp. e17–e30.
27. Pickering G.W, Significance of the discovery of the effects of cortisone on rheumatoid arthritis *Lancet*, 6620 (1950), pp. 81–84.
28. Sprague R.G. Cortisone and ACTH, a review of certain physiologic effects and their clinical implications ,*Am J Med*, 10 (1951), pp. 567–594.

29. Rivest S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 2001;26:761-88.
30. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
31. R.B. Woodward, F.Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W.M. McLamore. The total synthesis of steroids. *J Am Chem Soc*, 74 (1952), pp. 4223-4251.
32. Chast F. History of corticotherapy. *Rev Med Interne*. 2013 May;34(5):258-63.
33. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. janv 2004;2(1):1-12.
34. Laudet V, Hanni C, Coll J, Catzeflis F, Stehelin D. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *EMBO J* 1992;11: 1003-13.
35. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:102-23.
36. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1711-23.
37. Tanabe T, Tohnai N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002 Aug;68-69:95-114.
38. Kassel O, Sancono A, Krätzschar J, Kreft B, Stassen M, Cato AC. Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1. *EMBO J*. 17 déc 2001;20(24):7108-16.
39. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. oct 2002;96(1):23-43.
40. Williet N, Pillot C, Oussalah A, Billioud V, Chevaux JB, Bresler L, Bigard MA, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L. Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Sep;18(9):1641-6.
41. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 ;60:930-6.
42. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr;20(4):622-30.
43. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
44. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):991-1030.

45. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994 Sep 29;331(13):842-5.
46. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol.* nov 1996;60(5):563-72.
47. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* août 2003;125(2):320-7.
48. Rahier JF, Moreels T, De Munter P, D'Haens G. Prevention of opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease and implications of the ECCO consensus in Belgium. *Acta Gastro-Enterol Belg.* mars 2010;73(1):41-5.
49. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 juin 2014;8(6):443-68.
50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28-62.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21.
52. Coulomb A., Baumelou A, « Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution. Marché, comportements, positions des acteurs », janvier 2007, rapport commandé par M. Xavier Bertrand, ministère de la santé et des solidarités.
53. Taylor Nelson – SOFRES. Information et automédication. 2001.
54. Apps.who.int [Internet]. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Geneva; 2011.
55. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf.* 2010;5:315-23.
56. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994 Mar;35(3):360-2.
57. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, Roberts C, Northwest Gastrointestinal Research Group. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 22 sept 2001;358(9286):976-81.
58. Padoveze EH, Nascimento LF, Ferreira FR, Neves VS. Cross-sectional descriptive study of topical self-medication in a hospital dermatology department in the state of São Paulo. *An Bras Dermatol.* 2012 Jan-Feb;87(1):163-5.

59. Corrêa-Fissmer M, Mendonça MG, Martins AH, Galato D. Prevalence of self-medication for skin diseases: a systematic review. *An Bras Dermatol*. 2014 Jul-Aug;89(4):625-30.
60. Estève E, Ah-Toye C, Nseir A, Martin L. [Use of non prescription drugs for acute dermatoses. A prospective study of 111 hospitalized patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Apr;132(4):372-3.
61. Serradori T, Germain A, Scherrer ML, Ayav C, Perez M, Romain B, Palot JP, Rohr S, Peyrin-Biroulet L, Bresler L. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1089-93.
62. Bielory B, Bielory L. Over-the-counter migration of steroid use: impact on the eye. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;14(5):471-6.
63. Cohen J, Millier A, Karray S, Toumi M. Assessing the economic impact of Rx-to-OTC switches: systematic review and guidelines for future development. *J Med Econ*. 2013;16(6):835-44.
64. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, Avnstrøm S, Langholz E, O'Morain C, Lynge E, Munkholm P. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided « Constant-care » approach. *Gut*. 2010 Dec;59(12):1652-61.

## **7. ANNEXES**

### **Annexes 1 : Classification de Montréal : Rectocolite hémorragique**

E1	Limitée au rectum
E2	Limitée au colon distal jusqu'à l'angle gauche
E3	Atteinte au-delà de l'angle gauche (sous splénique)

**Annexes 2 : Classification de Montréal : Maladie de Crohn**

<b>Age au diagnostic</b>	<b>Localisation</b>	<b>Comportement</b>
A1 < 17 ans	L1 Iléon	B1 non sténosant Non pénétrant
A2 17- 40 ans	L2 Colon	B2 sténosant
A3 >40 ans	L3 iléon + colon	B3 pénétrant (fistule)
	L4 isolée du tractus supérieur	p manifestation anopérinéale

**Annexes 3 : ARTICLE SELF-MEDICATION WITH STEROIDS IN INFLAMMATORY  
BOWEL DISEASE IN THE BIOLOGICS ERA**

Virginie Filipe, MD, and Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Running head: Steroids self-medication in IBD

Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, Nancy University  
Hospital, Université de Lorraine, France

Prof.Laurent Peyrin-Biroulet,MD, PhD, Inserm U954, and department of Hepato-  
Gastroenterology, Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Allée du  
Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France (e-mail: peyrinbiroulet@gmail.com)

Tel +33 3 83 15 36 61

Fax +33 3 83 15 36 33

Funding: none / Writing assistance: none

Conflicts of interest:

VF: none; LPB: Consulting fees from Merck, Abbott, Janssen, Genentech, Mitsubishi,  
Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Shire, Therakos, Pharmacosmos, Pilège, BMS, UCB-  
pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Boehringer-Ingelheim, Lilly. Lecture fees from  
Merck, Abbott, Janssen, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, HAC-pharma.

## SUMMARY

**Background:** Corticosteroids exposure did not decrease among inflammatory bowel disease (IBD) patients diagnosed in the biologics era.

**Aim:** To investigate the frequency and modalities of self-medication with steroids in adult IBD patients.

**Methods:** We interviewed the patients using a 11 items questionnaire. This survey included IBD patients followed at the Nancy University Hospital Gastroenterology Unit from November 2012 to May 2013.

**Results:** A total of 100 patients participated in the survey, 73 patients had Crohn's disease and 27 had ulcerative colitis. Fifteen patients had already used corticosteroids without medical prescription. 73% were males. 98% were treated with anti-TNF (infliximab 95%, adalimumab 4%, certolizumab 1%). The mean total duration treatment was 24 days (range, 1.5-105). Four patients (27%) used corticosteroids more than 10 times without medical prescription (range 1-20). The two main reasons were: need for quick relief (n=6) and absence of willing to consult a physician (n=3).

**Conclusion:** A relatively high proportion of patients with IBD use corticosteroids without medical prescription. Due to their side effects and the fact that self-medication may be part of the definition of steroid dependency, it seems crucial to interview patients to identify self-medication. Steroids self-medication in patients with IBD may be discussed after information and education.

## INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic disabling conditions. Cumulative corticosteroid exposure did not decrease among diagnosed with IBD in more recent years, despite increasing use of immunomodulators.(1)(2)(3) According to ECCO, systemic corticosteroids (CS) are appropriate treatment in left-sided colitis and extensive ulcerative colitis (UC) of mild–moderate severity if symptoms of active colitis do not respond to mesalazine, and in severe left-sided colitis.(2) Moderate and severe activity localized ileocaecal, extensive small bowel or active colonic Crohn’s disease (CD) should initially be treated with systemic corticosteroids (ECCO).(3) In the Nancy IBD cohort, the probabilities of receiving corticosteroids at 5 years from the time of diagnosis were respectively 75.0% in UC (4) and 71% in CD.(5) A recent Canadian study of population-based IBD database, the proportion of persons with IBD prescribed corticosteroids within 5 years of diagnosis was 52.0%.(1) The World Health Organization (WHO) defines self-medication as the selection and usage of prescription drugs without medical prescription, in order to treat diseases or promote symptomatic relief.(6) Potential risks of self-medication practices include incorrect self-diagnosis, delays in seeking medical advice when needed, infrequent but severe adverse reactions, dangerous drug interactions, incorrect manner of administration, incorrect dosage, incorrect choice of therapy, masking of a severe disease and risk of dependence.(7) The adverse effects of steroids are well known, and include osteoporosis, hypertension, diabetes, Cushing syndrome, cataract, glaucoma and infections.(8)(9) In IBD, CS related adverse effects are seen in 55% of patients treated with prednisolone 40 mg/day and 33% of patients treated with budesonide 9 mg/day.(8) The occurrence and severity of most adverse events are dependent on the dose and duration of CS therapy, with the incidence increasing after 2–3 weeks

of treatment.(8) In a population-based cohort from Copenhagen, steroids dependency was observed in 36% of patients with IBD.(10) In a population-based cohort of Olmsted County, Minnesota, these percentages were 28% and 22% for CD and UC, respectively.(11) The ECCO definition of steroid-dependence requires that the total duration of steroids does not exceed 3 months before a threshold equivalent to prednisolone 10 mg/day is reached. Patients are still considered steroid-dependent if they relapse within 3 months of stopping steroids.(12) These findings indicate that it is crucial to identify IBD patients using self-medication steroids as it may be associated with adverse effects such as infections and it is part of the definition of steroid dependence. To our knowledge, there is no data on self-medication with steroids in IBD. We therefore conducted a survey to evaluate modalities of and reasons for steroids self-medication in patients with IBD.

## **METHODS**

In November 2012, we decided to evaluate the frequency, modalities and motivations of corticosteroids self-medication in patients with IBD using routinely collected data. This study concerned all consecutive adult IBD patients followed at the Nancy University Hospital Gastroenterology Unit, and hospitalized in the day hospitalization Unit from November 2012 to May 2013. The investigators interviewed the patients face to face.

Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files, and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals.

## Questionnaire

The first part of questionnaire concerned patient (age, sex) and disease characteristics (CD or UC, location, diagnosis date, ongoing medications).

A pilot questionnaire was first administered to 10 IBD patients on November 2012 As a direct result of this pilot survey, no modifications were made. The questionnaire was then administered to IBD patients as routine practice. We report here our experience on the first 100 IBD patients who responded to the questionnaire up to May 2013.

We first asked the patient the following question: « Did you ever use on of the following medication: budesonide, prednisolone, budesonide, prednisone without a medical prescription? »

If the answer was « NO », the survey was stopped. If the answer was « YES », the survey contained the following 11 questions:

1/ How many times did you take steroids (number of courses) without medical prescription?

2/ In which year(s) did you take steroids? Thanks for specifying it for every course.

3/ Who was the physician who initially prescribed steroids? General practitioner, gastroenterologist, other?

4/ What was the mean of duration of steroids induction treatment at a maximal dose?

5 / What was the mean total duration of steroids treatment?

6/ What was the maximal dose during steroids treatment?

7/ Did you already decrease the dose by yourself before stopping steroids treatment?

8/ When did you start steroids after symptoms onset?

9/ How many disease relapses did you experience within last year?

10/ Did you take others medications in association with steroids, without medical prescription?

11/ What were the reasons to take steroids without a medical prescription?

### **Statistical Analysis**

Data were collected using Microsoft Office Excel. Quantitative variables are described as mean and median. Proportions are expressed as percentages. Univariate comparisons of categorical and continuous predictor variables were performed using the chi-square test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Baseline characteristics of the 100 patients**

A total of 100 patients participated in the survey and were included in the analysis. 53% were males. The median age was 36 years. 73% of included patients had CD and 27% UC. In the « self-medication » group, there were more males (72%) compared to the « without self-medication » group (50%) ( $p=0.08$ ). 98% were treated with anti-TNF (infliximab 95%, adalimumab 4%, certolizumab 1%) and 10% were treated with IS (azathioprine).

The baseline characteristics of included patients are shown in Table 1.

### **Frequency of steroids self-medication**

15% of the patients declared that they had ever used corticosteroids without medical prescription. Of these patients, 60% ( $n=9$ ) took prednisolone, 33% ( $n=5$ ) prednisone; 7% ( $n=1$ ) budesonide, and 7% ( $n=1$ ) methylprednisolone. Four patients (27%) used steroids self-medication more than 10 times (range 1-20) (Question 1).

### **Steroids self-medication modalities (Questions 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) (Table 2)**

In 80% of cases, the first prescribing physician was a gastroenterologist ( $n=12$ ), (hospital ( $n=6$ ), private ( $n=6$ )). It was a general practitioner for only 4 patients (Question 3). The mean initial treatment duration at the maximal dose, was 15.2 days (range, 1.5-45) (Question 4). The mean total duration treatment was 24 days (range, 1.5-105) (Question 5).

Seven patients started with 60 mg/day or less of prednisolone. Three patients used 40mg/day or less of prednisone. The patient who took budesonide used a dose of 9

mg/day (Question 6). The doses of the induction treatment are shown in Table 2 (Question 6).

60% of patients decreased the dose by themselves (Question 7). Since their IBD diagnosis, 27% (n=4) used self-medication while on anti-TNF treatment (Question 2).

The mean period between symptoms onset and first steroids use was 24 hours (range, 0.5-336). One patient used steroids while being asymptomatic to prevent disease relapse (Question 8).

The mean number of disease relapses within past year was 2.65 (range, 1-12) (Question 9).

#### **Other self-medication use (question 10)**

Only two patients of the « steroids self-medication group » used other treatment as self-medication: loperamide (n=1) and paracetamol (n=1) (Question 10).

#### **Reasons for steroids self-medication (Figure 1) (question 11)**

The different reasons for steroid self-medication were : need for a quick symptoms relief (n=6), absence of will to consult a physician, lack of time, non-adherence to recommendations of his treating physician (n=3), difficulty of getting an appointment in the University Hospital Center (n=2), to prevent disease relapse during travels abroad for professional activities (n=1), or vacations (n=1), travel for professional reason (n=1), willing to have a “demand” treatment (n=1), no answer (n=1)

(Question 11).

## DISCUSSION

This is the first study to report the self-medication of oral steroids in patients with IBD. Our survey demonstrates that steroids self-medication is relatively frequent among IBD patients (15%).

In a study, conducted before the biologics era, a randomized trial estimating an educational strategy at the self-management for relapse in UC patients, self-medication was collected before the trial; 24% of the patients reported that they treated relapses themselves (steroids and 5-amino salicylic acid), although none had received any formal instruction or training, and none of the consultants participating in the study were aware of the extent to which patients were self-treating. (13) Mainly oral steroids: 22/101 patients but also and/or topical steroids, oral and/or topical mesalazine were used. (13)

The prevalence rates for self-medication in the treatment of various dermatological conditions ranged from 6.0 to 44.0%, in a Brazilian study.(14) Overall, topical corticosteroids were the most commonly used for self-medication.(15) A prospective study about the use of non-prescription drugs for acute dermatoses of 111 hospitalized patients, general treatment in 9% of cases with only one patient who used self-medication with oral corticosteroids.(16)

A recent study, demonstrated that patients with UC, males, and diagnosis before age 25 were more likely to use corticosteroids and have higher cumulative exposure.(1) In our study, in the « self-medication » group, there were also more males compared to the « without self-medication » group, but the difference was not significant.

Steroids treatment induces well-known side effects. (8) (9) Steroid self-medication could further increase adverse events in these patients. Preoperative use of corticosteroids in patients with IBD who are undergoing elective bowel surgery is associated with an increased risk of postoperative infectious complications.(9) Steroids use also increases the risk of the following infectious complications: sepsis, urinary tract infection, pneumonia, abdominal abscess, and fever of unknown origin. (9). In a retrospective study of three referral centers of patients who underwent ileocaecal or ileocolonic resection for CD, the impact of baseline characteristics and CD related medications on the risk of postoperative intra-abdominal infectious complications was investigated.(17) On multivariable analysis, only anti-TNF- $\alpha$  therapy in combination with steroids significantly increased this risk.(17)

Systemic corticosteroids are the predominant formulations available only by prescription, whereas low-dose dermatological formulations are also available over the counter (OTC). (18) The recently approved OTC intranasal steroid has generated questions on their potential adverse effects, especially on the eye. (18) Oral and ophthalmic steroids have the most potent impact on the development of increased intraocular pressure (IOP) and lens opacifications (ILO) .(18) The OTC placement of intranasal steroid may cause a subset of genetically sensitive individuals to earlier development of IOP and ILO, but the socioeconomic benefit for patients with allergies having access to the “OTC open formulary” appears to warrant consideration with caveats of monitoring the effect at large, especially in susceptible populations such as those with a family history or specific ancestries.(18) A review of economic evidence of Rx-to-OTC switches suggests that this approach may produce cost savings.(19)

A study published in 2001 about self-management in patient with UC, who were undergoing hospital follow-up to receive patient centered self-management training and follow-up on request or normal treatment.(13) Self-management of UC accelerates treatment provision and reduces physician visits (to hospital and to primary care physician), and does not increase morbidity.(13) This approach could be used in long-term management to reduce costs.(13) The European health authorities" interest on e-health is increasing.(16) Lack of easy access to IBD clinics, patients" education and understanding of the importance of early treatment at relapse is leading to poor compliance.(20) Patients with mild/moderate UC and 5-ASA treatment were randomized to either a web-group receiving disease specific education and self-treatment or to a control group.(20) Adherence acute treatment was increased in the web-group. Median relapse duration was 18 days versus 77 days; the number of acute and routine visits to the outpatient clinic was lower in the web-group.(20) No difference in the relapse frequency, hospitalization, surgery or adverse events was observed (20) This approach could reduce self-medication.

Our study has some limitations. Our results are probably underestimated because it was declarative. Also, some memory biases are possible. On the other hand, this is the first prospective study specially assessing steroids self-medication in a large cohort of IBD patients.

**In conclusion,** 15 % of the patients followed for IBD declared have already used corticosteroids except any prescription. The main reasons to justify steroids self-medications were: need for a quick symptoms relief, absence of will to consult a physician, lack of time, non-adherence to recommendations of his treating physician. This behavior engenders under estimation of steroid dependence. Also, it would be advisable to the education of the patient on the risks of side effects, in particular

infectious adverse events. From an economic point of view, the actually increase of the costs of health; we could envisage strategies of self-management to encourage e-health for using steroids in the patients with IBD after information and education.

Authorship Statement :

Guarantor of the article: Laurent Peyrin-Biroulet

Specific author contributions: VF and LPB performed the research, collected and analysed the data, wrote the paper; LPB supervised the study and designed the study.

All authors approved the final version of the manuscript.

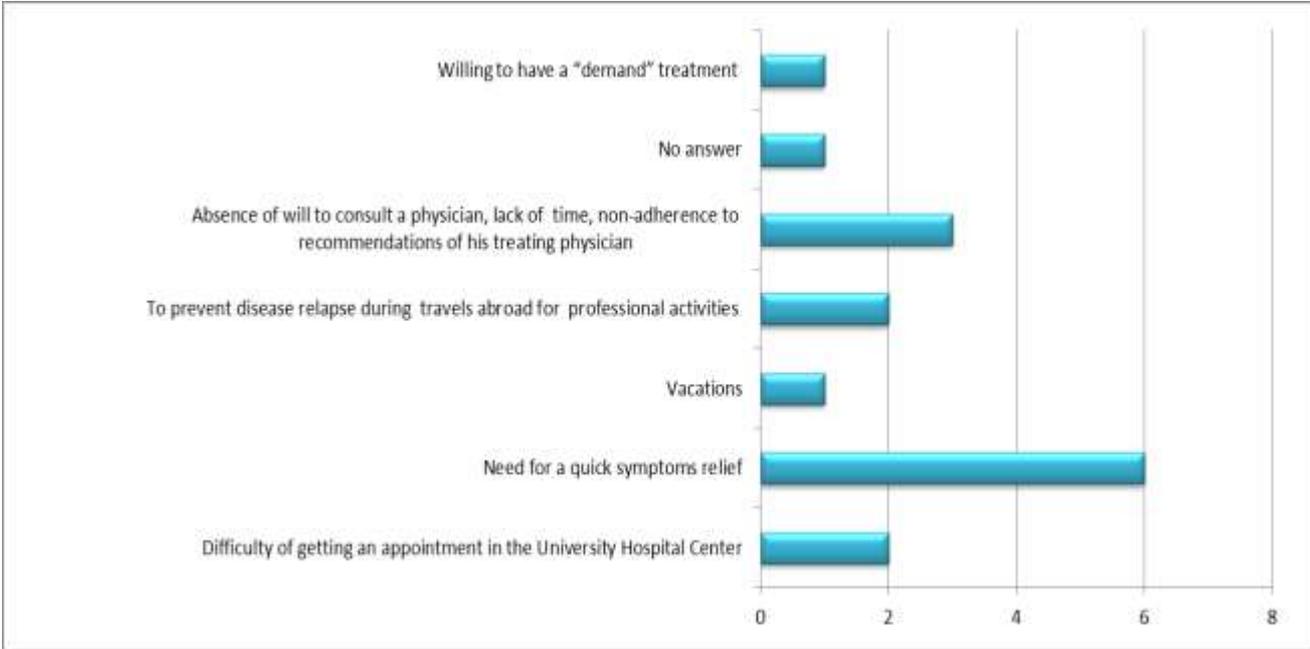
## REFERENCES

1. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:622-30.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
4. Williet N, Pillot C, Oussalah A, Billioud V, Chevaux JB, Bresler L, Bigard MA, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L. Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 ;18:1641-6.
5. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 ;60:930-6.
6. Apps.who.int [Internet]. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Geneva; 2011
7. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf*. 2010;5:315-23.
8. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5.
9. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96:23-43.
10. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2
11. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
12. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965-90.

13. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, Roberts C; Northwest Gastrointestinal Research Group. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:976-81.
14. Padoveze EH, Nascimento LF, Ferreira FR, Neves VS. Cross-sectional descriptive study of topical self-medication in a hospital dermatology department in the state of São Paulo. *An Bras Dermatol*. 2012;87:163-5.
15. Corrêa-Fissmer M, Mendonça MG, Martins AH, Galato D. Prevalence of self-medication for skin diseases: a systematic review. *An Bras Dermatol*. 2014;89:625-30.
16. Estève E, Ah-Toye C, Nseir A, Martin L. [Use of non prescription drugs for acute dermatoses. A prospective study of 111 hospitalized patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:372-3.
17. Serradori T, Germain A, Scherrer ML, Ayav C, Perez M, Romain B, Palot JP, Rohr S, Peyrin-Biroulet L, Bresler L. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *Br J Surg*. 2013;100:1089-93.
18. Bielory B, Bielory L. Over-the-counter migration of steroid use: impact on the eye. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:471-6.
19. Cohen J, Millier A, Karray S, Toumi M. Assessing the economic impact of Rx-to-OTC switches: systematic review and guidelines for future development. *J Med Econ*. 2013;16:835-44.
20. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, Avnstrøm S, Langholz E, O'Morain C, Lynge E, Munkholm P. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.

**Figure legend.**

**Figure 1: Reasons for steroids self-medication**



**Table 1: Baseline characteristics of the 100 patients.**

Total	Self-medication group	No self-medication group	
	n=15	n=85	n=100
Median age (years)	36 (61-21)	37 (78-19)	36(78-19)
Age at diagnosis (Montreal)			
A1	8(6.7%)	14(16.4%)	22
A2	13(86.7%)	57(67%)	70
A3	1(6.7%)	15(17.6%)	16
Males	11 (73%)	42(50%)	53/ 47 (p=0.08)
CD/UC	10 (66.7%)	63(73.2%)	73
Montreal Classification			
L1	0	12(16%)	
L2	3(30%)	19(67%)	
L3	7(70%)	30(18%)	
E1	3(60%)	2(9%)	
E2	0	8(36%)	
E3	2(40%)	14(64%)	
B1	6(60%)	31(49%)	37
B2	1(10%)	20(32%)	21
B3	3(30%)	10(16%)	13
P0	12(80%)	42(67%)	54
P1	3(20%)	21(33%)	24
Biologics			
Infliximab	15 (100%)	83(98%)	100
Aadlimumab	14(93%)	81(95%)	
Certolizumab	1(7%)	3(3.5%)	
	0	1(1.1%)	
Azathioprine	2 (13%)	8 (9%)	10
Active smoking	6(40 %)	25(29%)	

**Table 2 : Details on steroids self-medication****n =15 (%), Range**


---

Steroids :	
-prednisolone	9 (60%)
-prednisone	5 (33%)
-methylprednisolone	1 (7%)
-budesonide	1 (7%)
Initial dose :	
- <u>prednisolone</u> 70mg/60mg/30mg/20mg /NA	1/2/2/3/1
- <u>prednisone</u> 40mg/20mg/10mg/NA	1/1/1/2
- <u>methylprednisolone</u> 6-8mg	1
- <u>Budesonide</u> 9mg	1
NA	3
Number of courses (median)	2.5 (1-20)
NA	1
First prescription	4
-General practitioner	6
-gastroenterologist(hospital)	6
-Gastroenterologist (private)	0
-Other	
Initial treatment duration (mean days)	15.2 (1.5-45)
Progressive dose reduction : Yes/no	9(60%)
Relapse(s) over the last 12 months	2.65 (1-12)
Steroids course while on anti-TNF treatment	4(27%)
Azathioprine	2(13%)
Other medications:	2(13%)
Paracetamol	1
Loperamide	1



---

## RESUME DE LA THESE

**Contexte** : L'exposition aux corticoïdes ne diminue pas chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) diagnostiqués à l'ère des biothérapies.

**But** : Etudier la fréquence et les modalités d'automédication avec des corticoïdes chez des patients adultes atteints de MICI.

**Méthodes** : Nous avons interrogé les patients en utilisant un questionnaire de 11 items. Cette enquête a inclut des patients avec une MICI suivis dans le service de Gastro-entérologie du CHU de Nancy de novembre 2012 à mai 2013.

**Résultats** : Au total, 100 patients ont participé à l'étude, 73 avaient une maladie de Crohn (MC) et 27 une rectocolite hémorragique (RCH). 15 patients avaient déjà pris des corticoïdes sans prescription médicale. 73% étaient de sexe masculin. 98% étaient traités avec un anti TNF (infliximab 95%, adalimumab 4%, certolizumab 1%). La durée moyenne de traitement était de 24 jours (range, 1.5-105). Quatre patients (27%) ont utilisé des corticoïdes à plus de 10 reprises sans prescription médicale (range 1-20). Les deux principales raisons évoquées étaient : la nécessité d'être soulagé rapidement (n=6) et l'absence de volonté de consulter un médecin (n=3).

**Conclusion** : une proportion relativement élevée de patients atteints de MICI utilise des corticoïdes sans prescription médicale. En raison de leurs effets secondaires et du fait que l'automédication puisse faire partie de la définition de la corticodépendance, il semble crucial d'interroger les patients pour identifier l'automédication. L'automédication par corticoïdes chez les patients avec une MICI peut être discutée après information et éducation des patients.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Self-medication with steroids in inflammatory bowel disease in the biologics era

---

**MOTS CLES** : Maladies inflammatoires chroniques intestinales, corticoïdes, automédication

---

**THESE** : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2014

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---