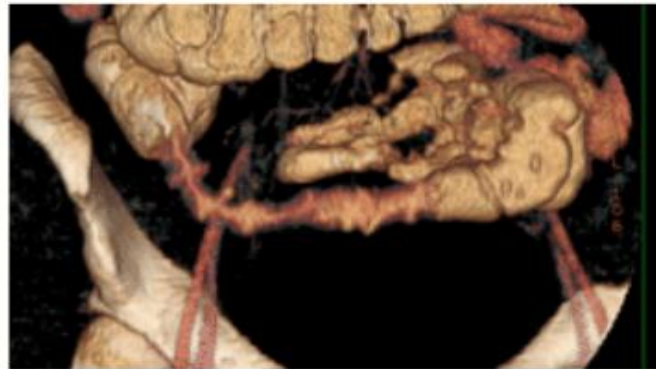


Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn

Alger 25 et 26 Septembre 2013

Auditorium de l'Institut Pasteur d'Algérie- Dely Ibrahim

Place actuelle des Aminosalicylates dans le Crohn



*Dr F.Chemanedji
Service de Gastroenterologie
CHU Bab el oued*

Les objectifs du traitement

Induire et maintenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes

Obtenir une cicatrisation des lésions

Diminuer les taux d'hospitalisation et de chirurgie

Prévenir les complications (Bowel damage)

Réduire la mortalité

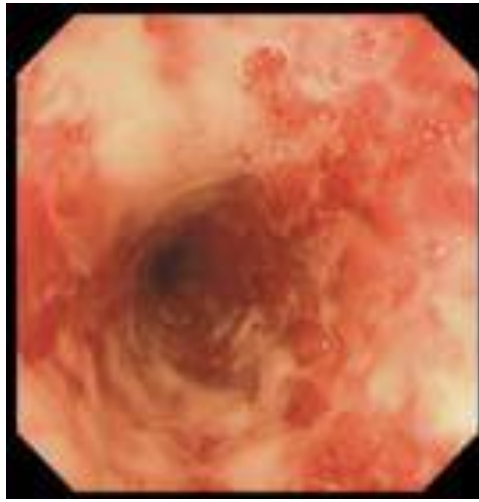
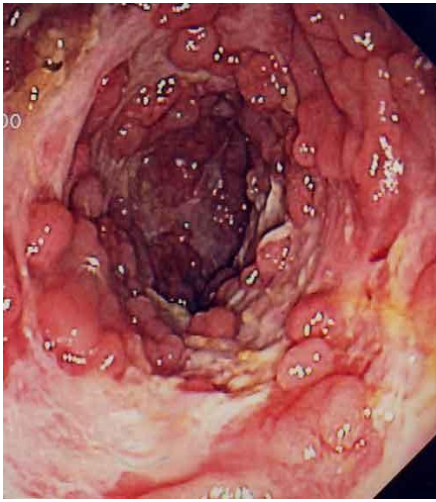
**Salicylés de moins en moins utilisés dans la
Maladie de Crohn**

Les Aminosalicylés

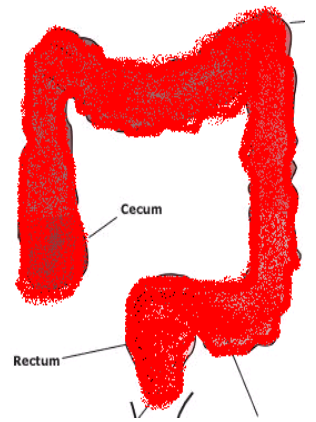
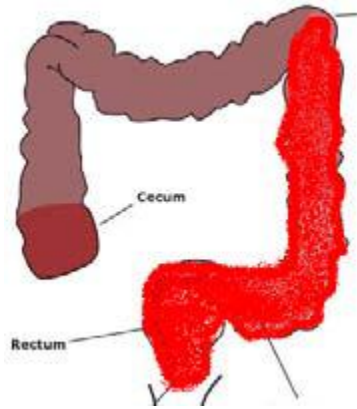
Les Aminosalicylés exercent une **action anti-inflammatoire locale directe** sur les muqueuses de l'intestin grêle et du colon

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes	Posologie
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg	3-5 g/J
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoire à 500 mg	0,8-3,2g/J
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg et 1g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g	2-4 g/J 1g/J
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg	2-4g/J 1-1,5g/J
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg	1,5-2g/J
Acide paraaminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g	2g/J

Maladie de Crohn



Indications



De façon générale, les indications du traitement dans les Mici sont fonction de la topographie de la maladie et de sa sévérité

Classification de Montréal

Montréal

A1 : < 16 ans

A2 : 17 < âge < 40 ans

A3 : > 40 ans:

L1 : iléal

L2 : colon

L3 : iléo-colique

L4 : en amont du tiers distal de l'iléon

B1 : non fistulissante, non sténosante

B2 : sténosante

B3 : fistulissante

P : atteinte périanale

Activité de la MC

Table 1.2 Grading of disease activity in Crohn's disease.

Mild	Moderate	Severe
Equivalent to a CDAI of 150–220 e.g. Ambulatory, eating and drinking, <10% weight loss. No features of obstruction, fever, dehydration, abdominal mass, or tenderness. CRP usually increased above the upper limit of normal.	Equivalent to a CDAI of 220–450 e.g. Intermittent vomiting, or weight loss >10%. Treatment for mild disease ineffective, or tender mass. No overt obstruction. CRP elevated above the upper limit of normal.	Equivalent to a CDAI of >450 e.g. Cachexia (BMI <18 kg m ⁻²), or evidence of obstruction or abscess. Persistent symptoms despite intensive treatment. CRP increased.

Note: symptoms of obstruction are not always related to inflammatory activity and should be investigated with additional imaging as outlined further in the paper.

CRP > 10 mg/l

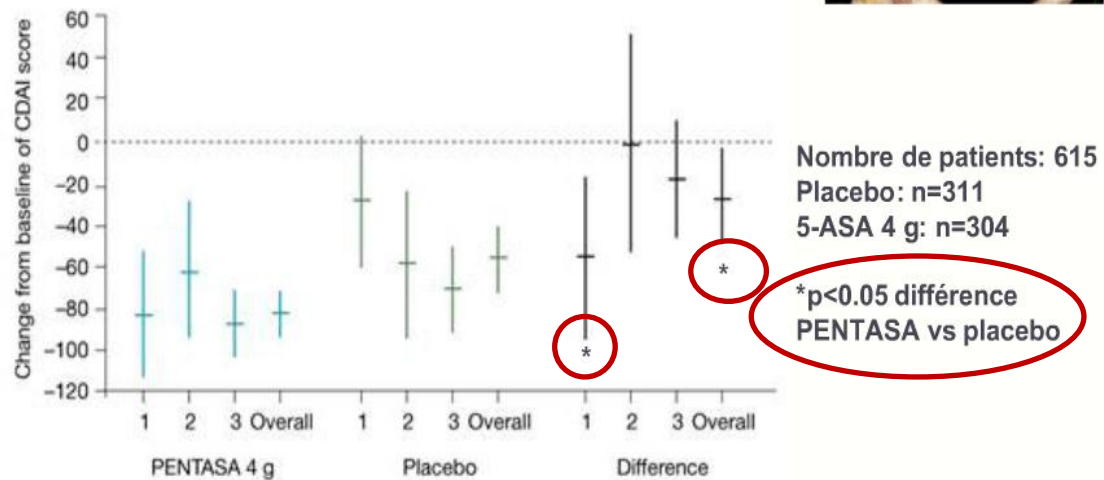
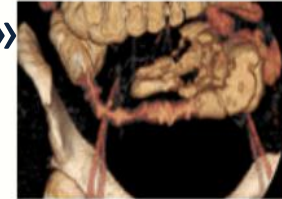
La place des Aminosalicylés ds le traitement de la maladie de Crohn

- Traitement de la poussée
- Traitement d'entretien

Traitement de la poussée

Meta-analyse PENTASA 4 g/j maladie de Crohn

« Poussées minimales à modérées »





SPECIAL ARTICLE

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management

A. Dignass^{*1}, G. Van Assche^{*1}, J.O. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Statement 5A

Budesonide 9 mg daily is the preferred treatment [EL2a, RG B]. The benefit of mesalazine is limited [EL1a, RG B]. Antibiotics cannot be recommended [EL1b, RG A]. No treatment is an option for some patients with mild symptoms [EL5, RG D].



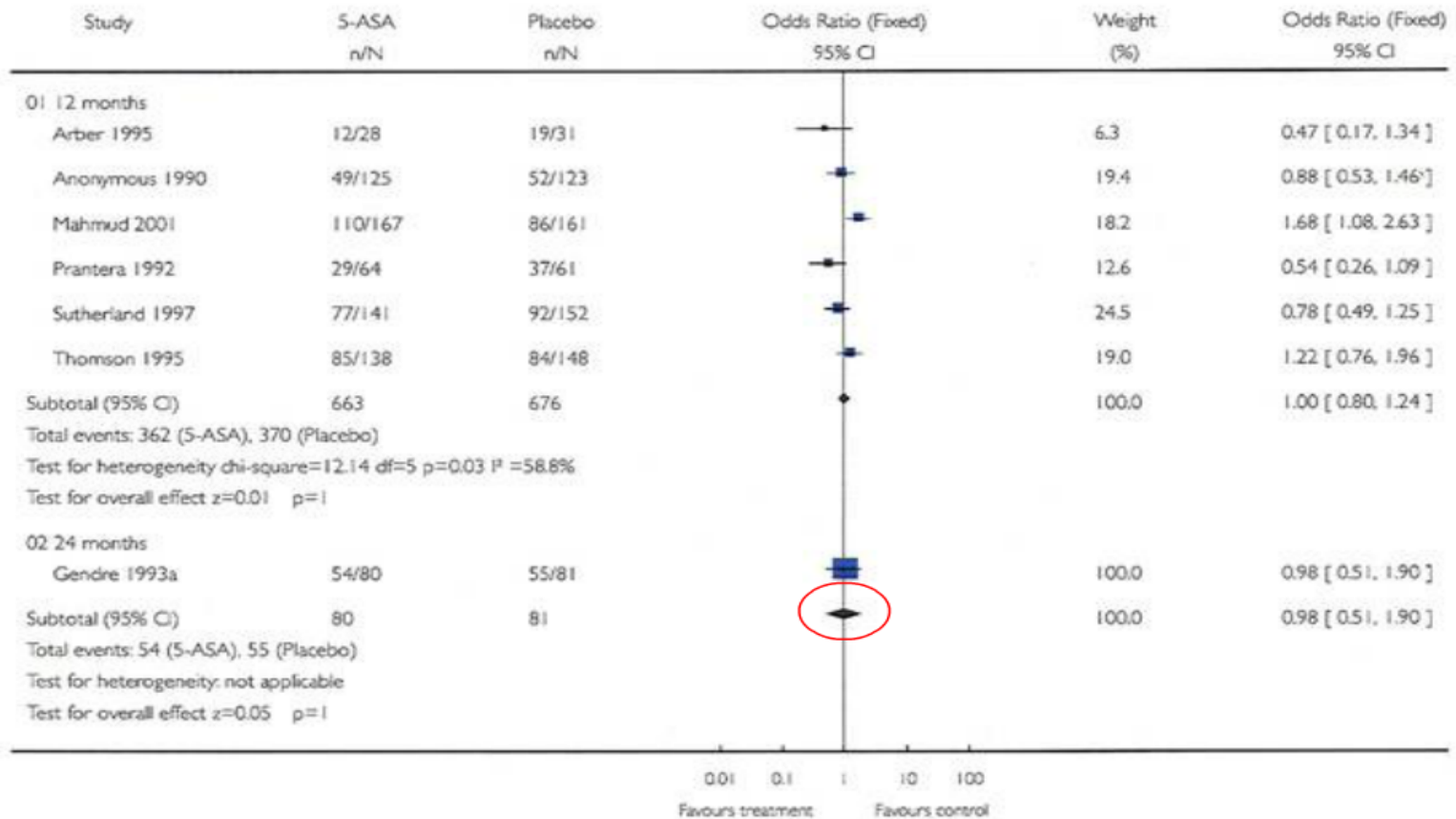
Maladie de Crohn iléo coecale (localisation la plus fréquente), la Mesalazine peut être utilisée uniquement dans les poussées minimales, cependant le bénéfice de celle-ci est limité et son effet n'est pas supérieur au placebo

Maladie de Crohn colique, la Mesalazine n'est pas recommandée et seule la Sulfalazine peut être utilisée

Traitement d'entretien

Si rémission obtenue médicalement

Maladie de Crohn: 5-ASA pour le maintien de la rémission induite par traitement médical



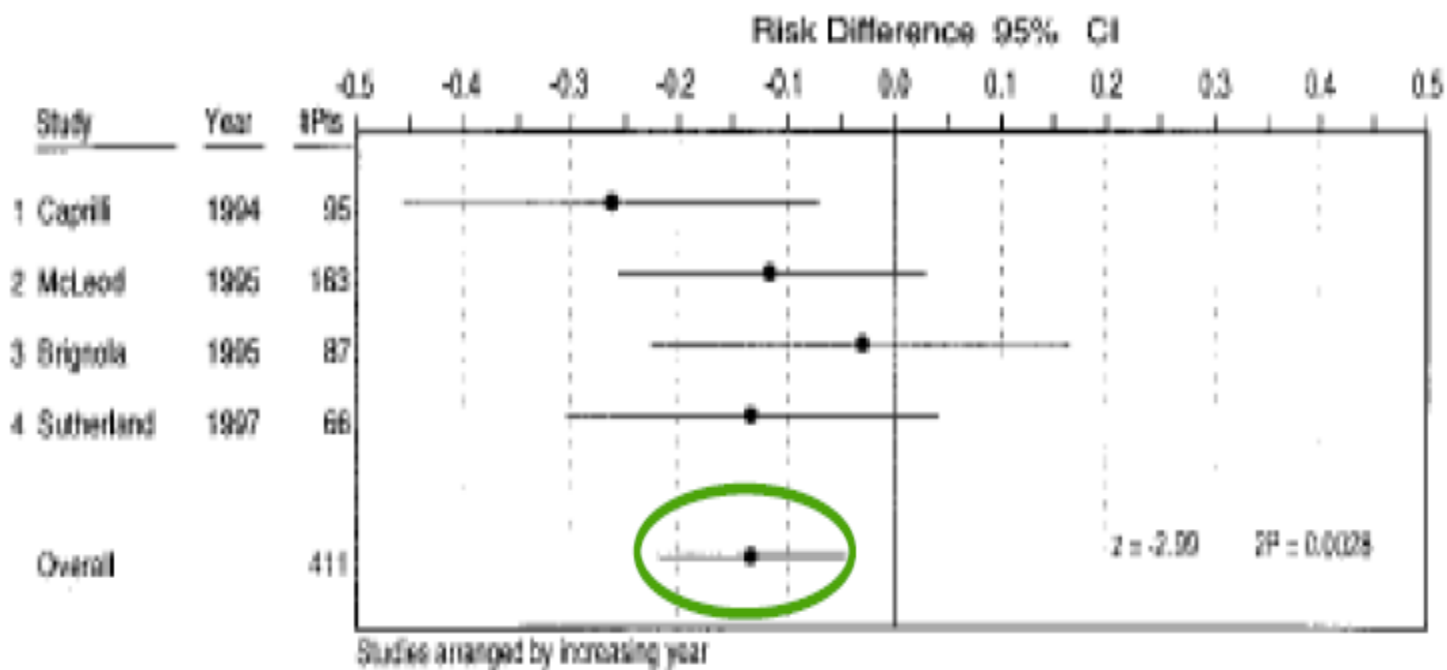
Metanalyse des essais contre placebo Akobeng, *The Cochrane collaboration 2007*

6.2.1.2. *Summary.* For maintenance of medically induced remission in Crohn's disease, the efficacy of mesalazine remains controversial, due to inconsistent results seen in the published meta-analyses [EL1b]. The effectiveness of sulfasalazine or of olsalazine is not established [EL1b]. 5-ASA are not recommended for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease.

*Si rémission obtenue par un traitement médical, l'efficacité de la Mesalazine est controversée
(Résultats décevants des différentes méta analyses)

5 ASA non recommandées dans cette indication

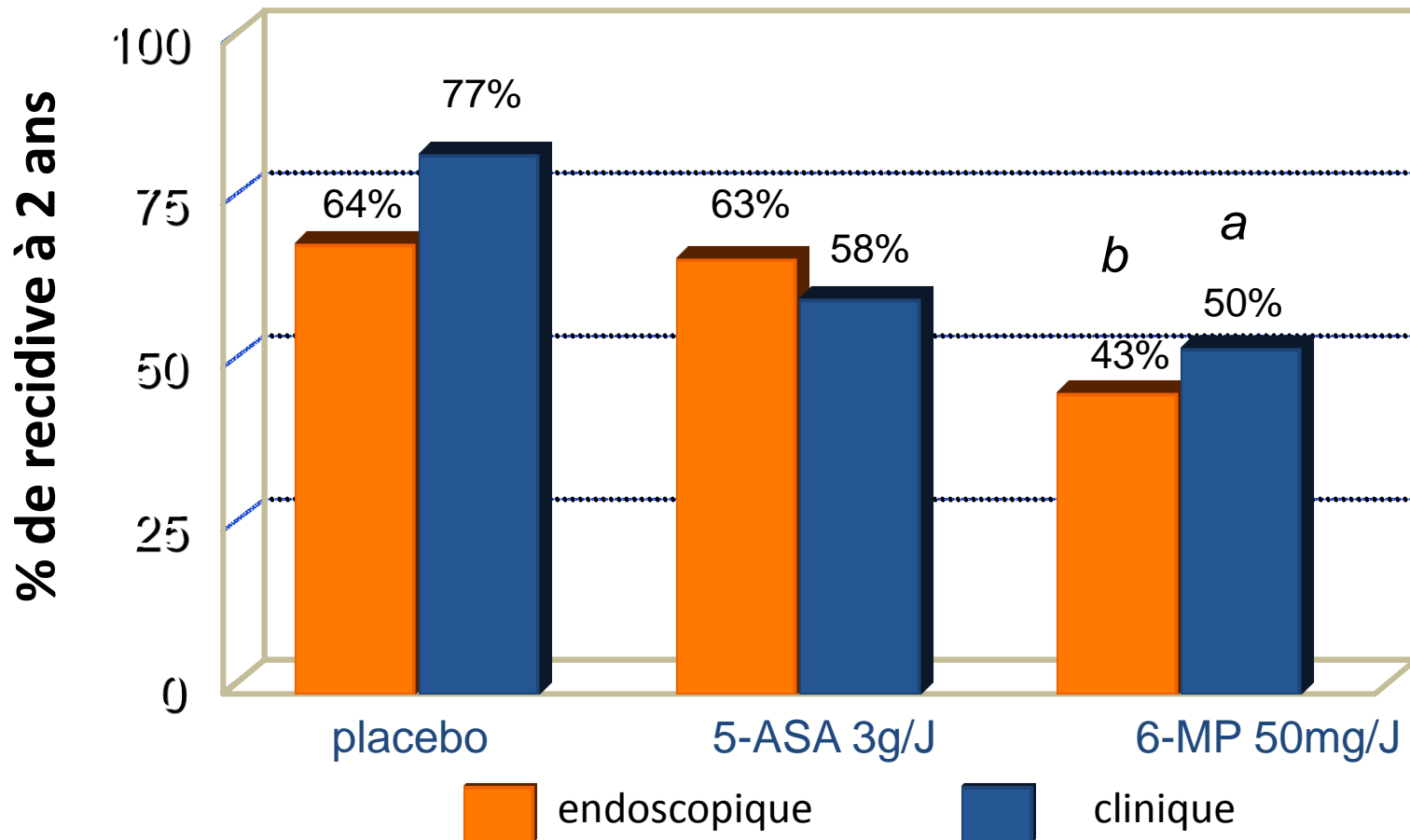
Et si rémission obtenue chirurgicalement..



5-ASA réduit la récurrence endoscopique de 18%; **NNT=5.5**

5-ASA réduit la récurrence clinique de 15 %; **NNT=6.6**

Prévention des rechutes postopératoires de la MC comparaison 6-MP, 5-ASA et placebo (ECR, n=131)



^a 6-MP vs placebo : HR 0.52; $P = 0.045$

^b 6-MP vs placebo : HR 0.48; $P = 0.030$

5-ASA vs thiopurines après chirurgie pour maladie de Crohn

W Reinisch et al. DDW 08

	Azathioprine (n=41)	5-ASA (n=37)	χ^2 p
Echec thérapeutique	9 (22%)	4 (10.8%)	0.1874
Du à rechute	---	4 (10.8%)	0.0307
Du à un effet indésirable médicamenteux intolérable	9 (22%)	---	0.0024

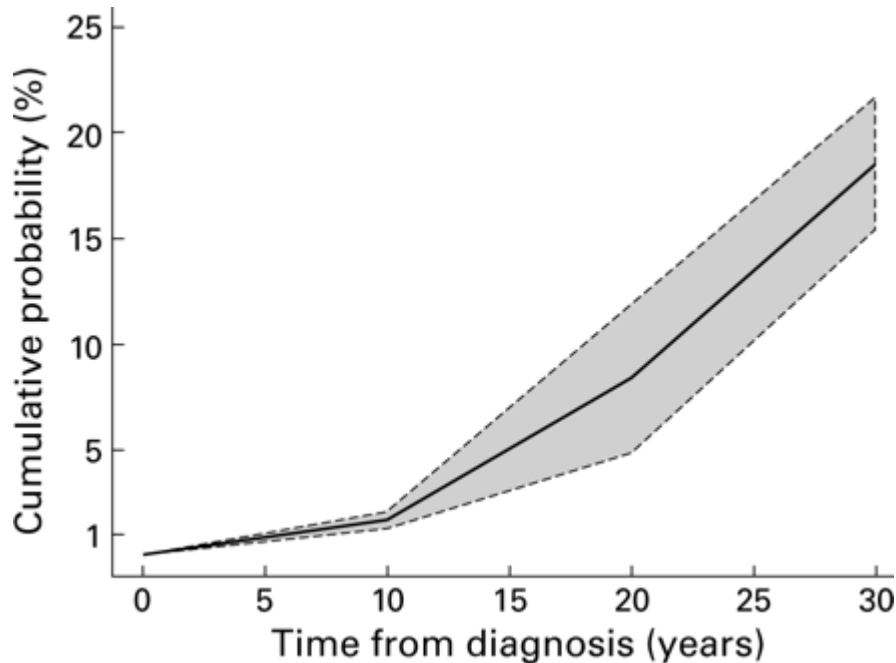
ECCO Statement 8F

Prophylactic treatment is recommended after small intestinal resection [EL1, RG A]. Thiopurines are more effective than mesalazine or imidazole antibiotics alone for preventing both clinical and endoscopic recurrence [EL1, RG A]. In patients with a risk factor for early post-operative recurrence the drug of choice is azathioprine/mercaptopurine [EL3, RG C]. High dose mesalazine is an option for patients with an isolated ileal resection [EL1b, RG B]. Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated [EL1a, RG A].

*Si rémission obtenue par chirurgie la Mesalazine à dose élevée (sup à 2 gr/J) est une option thérapeutique ds les résections limitées avec effet modeste et limité

Aminosalycilés et prévention du CCR

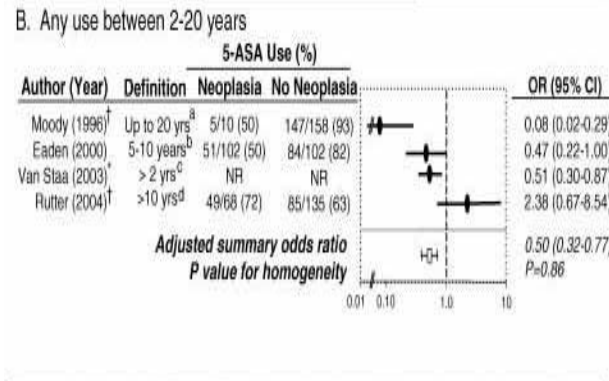
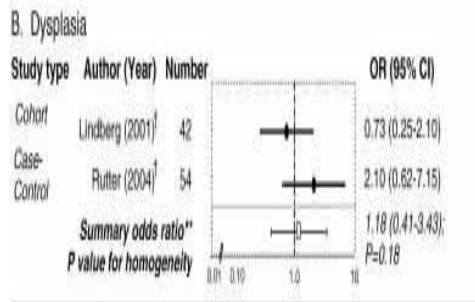
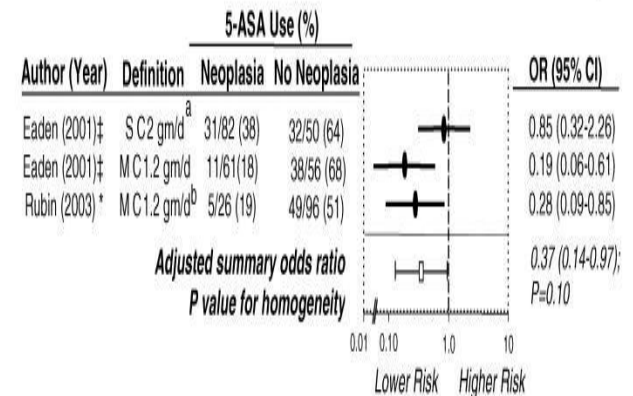
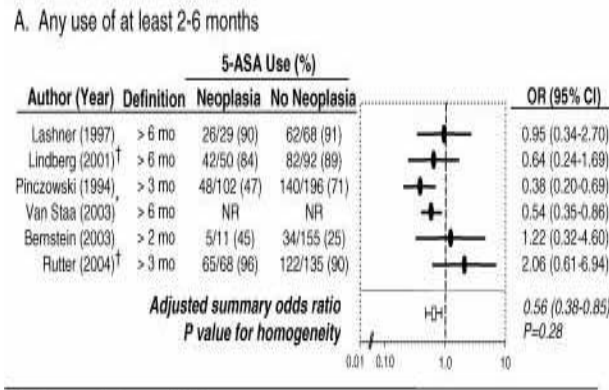
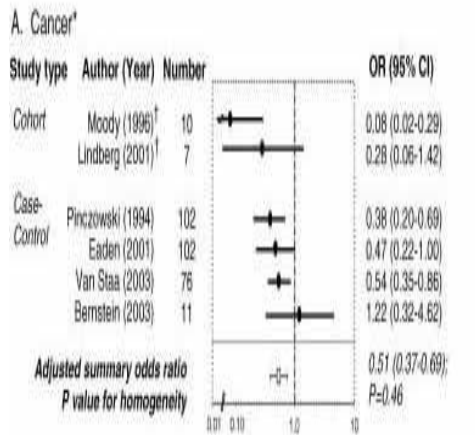
Risque cumulé de CCR au cours de la RCH



Passé le cap de 7-10 ans d'évolution, le risque est supposé augmenter de 0,5 à 1 % chaque année

Résultats salicylés, Mici et prévention du CCR

- CCR/dysplasie et RCH
- Effet protecteur des salicylés - Méta-analyse



All reported odds ratios (OR) are adjusted for confounding variables

M= Mesalamine; S= Sulfasalazine

[‡] 5-ASA users categorized exclusively as mesalamine or sulfasalazine users. Each group compared to same group of irregular users.

* Abstract publication

^a Sulfasalazine 2 gm/day equivalent to mesalamine 0.8 gm/day

^b All 5-ASA use converted to mesalamine equivalents

Aminosalycilés, prévention du CCR et Crohn (1)

Crohn disease

- **American Gastroenterological Association** — The AGA concluded that the risk of colorectal cancer associated with ulcerative colitis (UC) and Crohn colitis is similar for comparable extent, duration, and age of onset of inflammatory disease . As a result, the surveillance strategy discussed above for UC also applies for Crohn colitis.
- **American College of Gastroenterology** — The ACG recognizes the expanding evidence of the carcinogenic potential of longstanding Crohn disease but found insufficient evidence to provide guidelines for surveillance .
- **American Society for Gastrointestinal Endoscopy** — The ASGE also recognizes that the risk of colorectal cancer is increased in Crohn colitis . Surveillance colonoscopy and biopsy for dysplasia should be offered to patients with longstanding Crohn colitis. However, the ASGE finds that the data guiding the selection of intervals and proper performance of biopsies are limited.
- **British Society of Gastroenterology** — Recommendations for ulcerative colitis also apply to Crohn colitis in a guideline issued by the British Society of Gastroenterology .

[FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010; 138:746.](#)

[Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124:544.](#)

CHEMOPROPHYLAXIS

- There is presently no drug that is generally considered to be effective in the primary prevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Thus, chemoprophylaxis is not recommended. Several drugs have been studied in the non-IBD population (particularly nonsteroidal antiinflammatory drugs and calcium) and some have also been evaluated in IBD and in the aggregate have not been found to be effective.
- The latter include [folic acid](#), fatty acids, and ursodeoxycholic acid.
- Several lines of evidence also suggest that the risk may be reduced with aminosalicylates, but studies have been mixed and magnitude of benefit is unclear. In contrast, 6-mercaptopurine or [azathioprine](#) does not appear to influence the rate of neoplastic transformation .

Aminosalicylés, prévention du CCR et Crohn (2)

Risque de CCR ds la MC est le même que ds la RCH !!!

Prévention du CCR : Salicylés (idem à la RCH), si atteinte sup au 1/3 de la surface colique sur une durée d'évolution de la maladie sup à 7 ans

Mc grélique : les 5 ASA préviendraient la survenue du cancer (sur risque de Kc)

Comment prescrire les Salicylés ds la maladie de Crohn?

***Crohn iléo-caecal ou colique en activité minime :**

1,6-4 gr/J en traitement d'attaque et

2-3gr/J en traitement d'entretien

***Traitement local:** atteinte pancolique ou distale avec atteinte rectale:

1-1,5 gr/J en traitement d'attaque et

1gr 3fois/Semaine en traitement d'entretien

***Prévention du CCR:** dose sup à 1,2 gr/J

**Comment surveiller un
traitement par Aminosalycilés ?**

Comment surveiller un traitement par Aminosalycilés(1) ?

- Efficacité
- Observance +++
- Effets secondaires

Effets secondaires des Salicylés

***Sulphalazine**: 10-45% des patients, dépendants des doses
Céphalées ,nausées epigastralgies et diarrhées.

Réactions idiosyncrasiques sévères :Sd de Stevens Johnson,
pancréatite, agranulocytose, alvéolites

Homme: une diminution du nombre des spz, baisse de la fertilité régressive à l'arrêt du trt

***Mesalazine**: 15% des patients:

Diarrhée (3%); céphalées (2%); nausées (2%); rash (1%) et thrombopénie (moins de 1%)

Intolérance aigue,3% des cas: poussée!!!

Atteinte rénale (néphrite interstitielle et sd néphrotique)



moins de 0,05 % des cas, rare et idiosyncrasique.

Comment surveiller un traitement par Aminosalycilés (2) ?

- Tolérance clinique
- Créatinine / 6 mois et protéinurie !!! Avec tous les 5 ASA
- BH et NFS avec Salazopyrine

Grossesse et allaitement

Les données restent limitées pour les fortes doses !!

(< ou égales à 3 g/j chez les femmes enceintes)

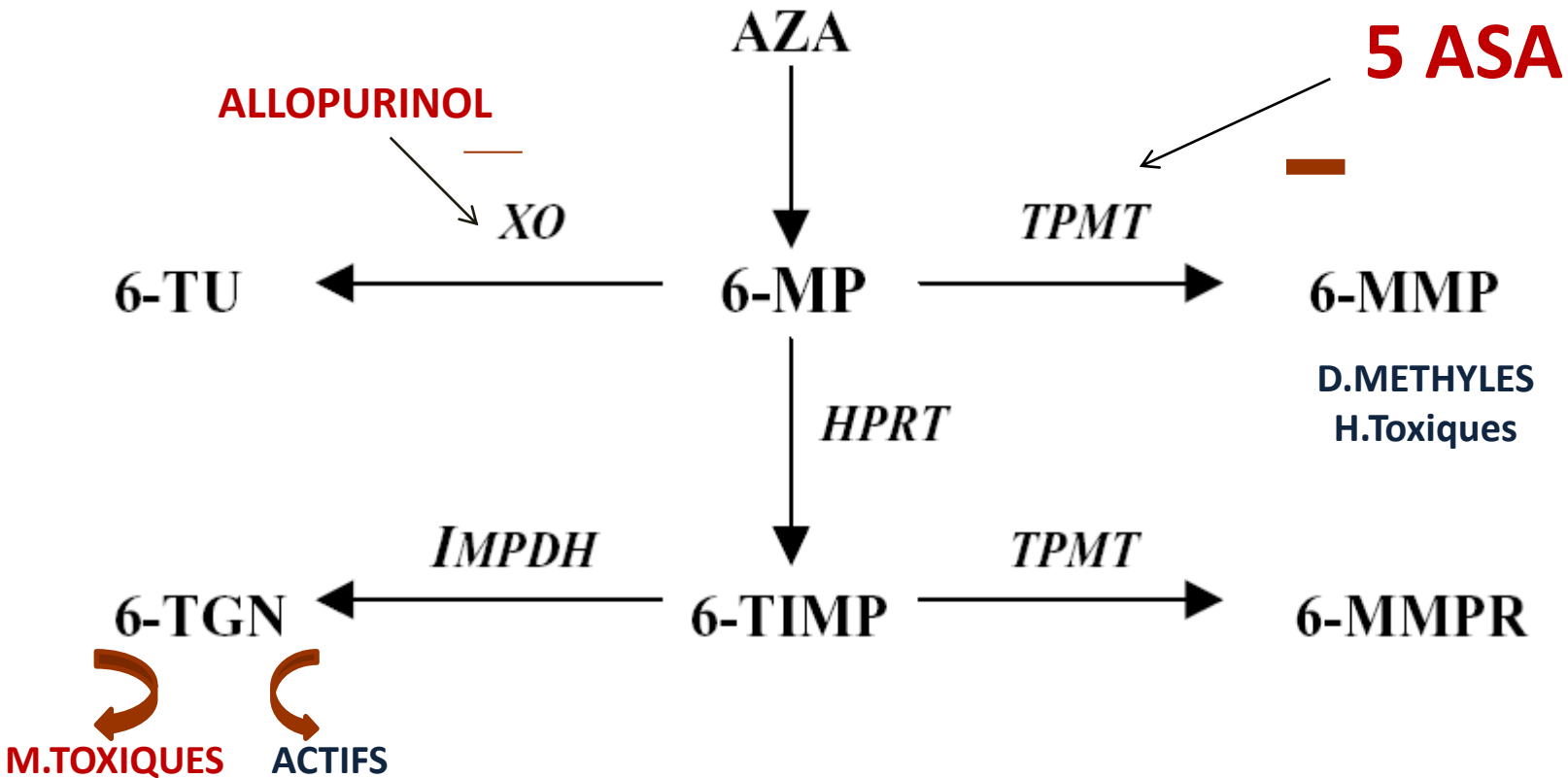
Si Sulfasalazine: supplémentation en *acide folique* pdt la grossesse.

Interactions médicamenteuses

Salazopyrine® : interactions avec les Antivitamines K, les Sulfamides hypoglycémiants et la Digoxine.

Association avec Thiopurines !!!

MÉTABOLISME DES THIOPURINES



Take home message.....



Atteindre de nouveaux objectifs thérapeutiques au cours des Mici....

Traitements évoluent.....

Salicylés dans la maladie de Crohn répondent peu ou pas à ces nouveaux objectifs

Post op: effet modeste et limité

Prévention du CCR: Oui

Autres situations : efficacité limitée et douteuse !!!





Merci