

5-aminosalicylates oraux pour la maladie de Crohn

Analyse : M. Van de Casteele, Département Hepatologie UZ Gasthuisberg, Département Geneesmiddelen RIZIV

Référence : Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-629.

Question clinique

Quelle est l'efficacité des 5-aminosalicylates oraux versus placebo ou autre traitement dans la maladie de Crohn, en termes de rémission d'une poussée inflammatoire et en termes de prévention de nouvelles poussées ?

Contexte

Des premiers résultats favorables pour la sulfasalazine dans la maladie de Crohn ont été rapportés dans les années 70¹. Des résultats positifs pour la mésalazine ont ensuite été observés^{1,2}. Une synthèse de la Cochrane, en 2005³, a évalué négativement l'efficacité des 5-aminosalicylates oraux durant la phase d'entretien de la maladie. Une autre synthèse de la Cochrane, en 2010, n'a pas montré de résultats convaincants quant à l'efficacité des 5-aminosalicylates oraux durant une poussée inflammatoire⁴. Ces médicaments ne sont donc pas un choix préférentiel en pratique courante selon les guides de pratique internationaux^{1,2,5}.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE (1966-2010), EMBASE (1984-2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (octobre 2010), registre de la Cochrane pour le groupe maladies inflammatoires de l'intestin
- résumés de congrès (années 2002-2009)
- experts dans le domaine des maladies inflammatoires de l'intestin
- sans restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études cliniques randomisées, contrôlées (RCTs), en aveugle ou non, incluant $\geq 90\%$ de personnes âgées de plus de 16 ans, comparant les 5-aminosalicylates (mésalazine, alias mésalamine aux USA, ou leurs prodrogues : sulfasalazine, balsalazide ou olsalazine) à un placebo ou autre traitement, d'une durée d'au moins 14 jours pour les poussées inflammatoires ou de 6 mois pour la prévention des récurrences de maladie de Crohn et mentionnant comme critère la proportion de rémission en cas de poussée et la fréquence des rechutes en cas de prévention
- 23 RCTs incluses sur 58 isolées ; 7 concernent le traitement d'une poussée, 13 la prévention des récurrences et 3 les 2 sujets.

Population étudiée

- patients âgés de plus de 16 ans souffrant d'une maladie de Crohn, soit aiguë (n=1 401) soit latente (n=2 496), en majorité à localisation iléale ou iléocolique.

Mesure des résultats

- critères primaires
 - ~ pour les poussées inflammatoires : non rémission (analyse primaire) ou non amélioration (analyse secondaire) versus placebo/contrôle ; une rémission équivaut à < 150 points sur le score CDAI ou correspond à une rémission observée cliniquement ou endoscopiquement
 - ~ pour le traitement d'entretien : fréquence des rechutes versus placebo/contrôle ; une rechute équivaut à un épisode avec ≥ 150 points au score CDAI ou à un constat clinique

- critères secondaires : survenue d'effets indésirables, nombre et types de ceux-ci, tels que : plaintes gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée), dermatologiques (rash), autres (myalgie, fièvre, céphalées, asthénie)
- sommation avec analyse en modèle d'effets aléatoires.

Résultats

- critères primaires pour les poussées :
 - ~ rémission : RR 0,89 (IC à 95 % de 0,80 à 0,99 ; $I^2=30\%$) pour les 5-aminosalicylates oraux versus placebo/contrôle (N=8) ; RR 0,83 (IC à 95% de 0,69 à 1,00 ; $I^2=0\%$) pour la sulfasalazine (N=2) et RR 0,91 (IC à 95% de 0,77 à 1,06 ; $I^2=54\%$) pour la mésalazine versus placebo/contrôle (N=5)
 - ~ amélioration : RR 0,85 (IC à 95% de 0,69 à 1,06 ; $I^2=71\%$) pour les 5-aminosalicylates oraux versus placebo/contrôle (N=11) ; RR 0,83 (IC à 95% de 0,69 à 1,00 ; $I^2=0\%$) pour la sulfasalazine (N=2) ; RR 1,62 (IC à 95% de 1,18 à 2,21) pour l'olsalazine (N=1) et RR 0,76 (IC à 95% de 0,61 à 0,95 ; $I^2=46\%$) pour la mésalazine (N=5)
- critère primaire pour la prévention (récurrences) : RR 0,97 (IC à 95% de 0,90 à 1,05 ; $I^2=28\%$) pour les 5-aminosalicylates oraux versus placebo/contrôle (N=16) ; RR 0,98 (IC à 95% de 0,82 à 1,17 ; $I^2=19\%$) pour la sulfasalazine (N=4) ; RR 1,23 (IC à 95% de 1,03 à 1,48) pour l'olsalazine (N=1) ; RR 0,94 (IC à 95% de 0,87 à 1,01 ; $I^2=0\%$) pour la mésalazine (N=11)
- critères secondaires : pas de différence statistiquement significative entre les 5-aminosalicylates oraux et les placebo/contrôles.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'efficacité des aminosalicylates oraux pour la rémission des poussées de maladie de Crohn ou pour en prévenir les récurrences en cas de pathologie latente est incertaine. Ils concluent à la nécessité de davantage de RCTs.

Financement de l'étude : American College of Gastroenterology.

Conflits d'intérêt des auteurs : un auteur est consultant et a reçu des subsides de recherche de 2 firmes ; un autre déclare des liens avec plusieurs firmes.

Considérations sur la méthodologie

Les chercheurs font un effort méritoire pour élaborer une méta-analyse rigoureuse. Ils décrivent amplement leur stratégie de recherche étendue et cherchent aussi les données d'études non publiées. La qualité méthodologique des études trouvées est évaluée dans les six domaines habituels de biais⁶. Une de leurs tables montre que la plupart des études incluses sont effectuées en double aveugle mais les renseignements concernant la randomisation et le secret d'attribution font généralement défaut. Pour leurs méta-analyses, les chercheurs utilisent, si possible, les données en ITT des différentes études, mais la proportion d'études avec ITT n'est pas mentionnée. Pour les études concernant la mésalazine, les auteurs notent une non concordance importante (test I² respectivement de 54% pour une rémission et de 46% pour une amélioration). La raison de cette hétérogénéité n'est pas explicitée par différentes analyses de sensibilité concernant les doses et les critères de jugement. L'analyse est faite en modèle d'effets aléatoires en fonction de l'hétérogénéité, ce qui est correct, mais cette hétérogénéité invite à une interprétation prudente des résultats.

Mise en perspective des résultats

Les chercheurs font la constatation initiale que l'emploi des 5-aminosalicylates est controversé. Une synthèse de la Cochrane Collaboration publiée en 2010 conclut à une efficacité limitée de la sulfasalazine en cas de poussées légères et modérées de maladie de Crohn et à une infériorité de la sulfasalazine versus corticostéroïdes⁴. L'efficacité du budésonide avait précédemment été démontrée⁷. Pour l'olsalazine et la mésalazine orales aucun bénéfice thérapeutique versus placebo n'avait été montré⁴. Une synthèse de la Cochrane plus ancienne (2005) n'avait montré aucun bénéfice thérapeutique des 5-aminosalicylates oraux pour la prévention de récurrences³ ; les auteurs plaidaient pour la réalisation de nouvelles études. Dans les deux cas (traitement d'une poussée, prévention de récurrences) les preuves d'efficacité des 5-aminosalicylates dans la maladie de Crohn étaient donc limitées. Les auteurs de la présente méta-analyse doivent également conclure à des preuves insuffisantes d'efficacité de ces médicaments dans ces indications. Leur conclusion la plus optimiste est un bénéfice des 5-aminosalicylates en cas de poussée en termes de rémission ou d'amélioration des plaintes ; ce résultat est lié à des résultats à la limite de la signification statistique de deux anciennes (1979 et 1984) études avec la sulfasalazine. Il est remarquable que 30 ans après, la peut-être dixième méta-analyse doit encore souligner la nécessité d'études cliniques

avec les 5-aminosalicylates, pour déterminer leur efficacité en fonction de la localisation des lésions (stratification des études) en traitement des poussées comme en prévention des récurrences. Cette publication de Ford illustre cependant un tournant au sein de l'American College of Gastroenterology qui recommandait il y a 10 ans dans leur guide de pratique le recours à des 5-aminosalicylates en cas de poussée légère de maladie de Crohn¹.

Cette méta-analyse n'évalue pas la place d'un traitement par 5-aminosalicylates en cas de prévention post-opératoire. Cette situation post résection n'est pas rare, 80% des patients souffrant d'une maladie de Crohn subissant une résection intestinale sur le cours de leur vie¹. Deux autres synthèses de la Cochrane ont analysé cette situation spécifique et montrent une efficacité possible des 5-aminosalicylates dans cette situation^{8,9}, des biais de publication pouvant cependant fausser les résultats.

Conclusion de Minerva

Cette étude conclut à une incertitude persistante de l'efficacité des 5-aminosalicylates en termes de rémission d'une poussée inflammatoire ou en termes de prévention des récurrences en cas de maladie latente de Crohn.

Pour la pratique

Les formes compliquées de maladie de Crohn doivent avoir une prise en charge spécifique¹⁰, comme les formes non compliquées¹. Pour le traitement d'une poussée inflammatoire d'une forme non compliquée, il faut tenir compte de la sévérité et de la localisation des lésions ainsi que du choix du patient. Le budésonide et les corticostéroïdes systémiques sont des premiers choix. La sulfasalazine n'est citée que comme choix thérapeutique possible en cas de poussée colique (donc pas en cas d'iléite terminale) en tenant compte de ses effets indésirables versus son bénéfice limité¹. Les effets indésirables possibles sont : néphropathie, troubles hématologiques, pancréatite et atteintes cutanées¹¹. Les 5-aminosalicylates n'ont pas de place dans la prévention de nouvelles poussées inflammatoires. D'autres études sont nécessaires pour confirmer une place possible pour la sulfasalazine et la mésalazine en situation de post résection intestinale¹. La méta-analyse de Ford confirme les incertitudes quant à l'efficacité et la place des 5-aminosalicylates en cas de maladie de Crohn.

Références

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; 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.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
3. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 1.
4. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12.
5. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
6. Chevalier P. Qualité méthodologique et biais dans les RCTs. *MinervaF* 2010;9(6):76.
7. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
8. Doherty C, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
9. Gordon M, Naidoo K, Thomas AC, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 1.
10. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
11. Maladie de Crohn : traitement. *Idées-Forces Prescrire*, juillet 2011.