

L'utilisation de la mésalazine dans la rectocolite ulcéro-hémorragique légère à modérée

The use of mesalazine in mild-to-moderate ulcerative colitis

MICHEL C.¹ et OUZIEL R.²

¹Service de Médecine interne, CHIREC-Delta

²Clinique des Maladies inflammatoires du tube digestif, Département de Gastro-Entérologie, C.H.U. Charleroi-Chimay

RÉSUMÉ

Introduction : L'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) est depuis longtemps le traitement de première intention pour induire et maintenir la rémission clinique et endoscopique de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) légère à modérée. Le développement récent et la mise sur le marché d'une nouvelle formulation orale de 5-ASA offre l'opportunité d'examiner plus en détails sa pharmacocinétique, ses mécanismes d'action et de libération selon les différentes formules, ainsi que son profil de sécurité.

Matériel et méthode : Une revue de la littérature a été menée sur PubMed et Google Scholar, portant sur le 5-ASA, incluant sa pharmacocinétique, son efficacité, sa sécurité, ainsi que les recommandations thérapeutiques pour la RCUH.

Résultats : La découverte des pro-médications et le développement de nouvelles formulations du 5-ASA, tant orales que topiques, ont permis d'améliorer sa libération ciblée dans le côlon et d'augmenter ses concentrations tissulaires, tout en réduisant les effets indésirables. Actuellement, une variété de formulations de 5-ASA est disponible, offrant un éventail d'options au praticien. Le choix de la posologie, de la voie d'administration (orale et/ou topique) et du type de formulation dépendra des caractéristiques de la maladie, telles que l'étendue de l'atteinte recto-colique, la sévérité et la phase de la maladie (induction ou maintenance), ainsi que des préférences du patient, dans le but d'améliorer son adhésion au traitement.

Conclusion : Cet article vise à servir de guide pratique pour les prescripteurs quant à l'utilisation du 5-ASA, un traitement offrant un excellent rapport bénéfices-risques dans la prise en charge de la RCUH légère à modérée.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 621-629

Doi : 10.30637/2024.23-092

Mots-clés : maladie inflammatoire de l'intestin, colite ulcéreuse, mésalamine, acide 5-aminosalicylique, mésalazine

ABSTRACT

Introduction: 5-aminosalicylic acid (5-ASA) has long been the first-line treatment for inducing and maintaining clinical and endoscopic remission in mild-to-moderate ulcerative colitis (UC). The recent development and marketing of a new oral formula of 5-ASA provides the opportunity to further examine its pharmacokinetics, mechanisms of action and release across different formulations, as well as its safety profile.

Material and Methods: The literature review was conducted on PubMed and Google Scholar, focusing on 5-ASA, including its pharmacokinetic, efficacy, safety, and therapeutic recommendations for UC.

Results: The discovery of pro-drugs and the development of new formulations of 5-ASA, both oral and topical, have improved its targeted release in the colon and increased tissue concentrations, while reducing adverse events. Currently, a variety of 5-ASA formulas is available, providing a range of options for physicians. The choice of dosage, route of administration (oral and/or topical), and formulation type will depend on disease characteristics, such as disease extent, severity, and disease phase (induction or maintenance), as well as patient's preferences, to enhance treatment adherence.

Conclusion: This article aims to serve as a practical guide for prescribers regarding the use of 5-ASA, a treatment offering an excellent benefit-risk ratio in the management of mild-to-moderate UC.

Rev Med Brux 2024 ; 45: 621-629

Doi : 10.30637/2024.23-092

Key words : inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, mesalamine, 5-aminosalicylic acid, mesalazine.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), composées principalement de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), sont des maladies chroniques du tractus digestif affectant 0,5 % de la population occidentale¹. Elles évoluent par cycles de poussées-rémissions et représentent un lourd fardeau en termes de qualité de vie. L'arsenal thérapeutique des MICI est globalement le même, excepté pour les composés aminosalicylés qui ne sont indiqués que dans le traitement de la RCUH légère à modérée² et ne trouvent pas leur place dans la RCUH active sévère³ ou dans la MC⁴. Cet aminosalicylé est représenté par l'acide 5-aminosalicylate (5-ASA), aussi appelé mésalazine. Les deux termes seront donc utilisés de manière interchangeable tout au long du manuscrit. La prescription des aminosalicylés n'est pas soumise à des conditions spécifiques et peut se faire par les médecins généralistes.

Le développement récent et la mise sur le marché belge de l'Asamovon®, comprimé de 1600 mg, une des nouvelles formulations de 5-ASA⁵, est l'occasion de revenir sur la pharmacocinétique, le mode d'action et de libération des différentes formulations de 5-ASA disponibles en Belgique.

Cet article vise à fournir les informations essentielles pour comprendre le mode d'action du 5-ASA ainsi que de préciser ses diverses formulations et voies d'administration. Son objectif pratique est d'assister le praticien dans l'adaptation de ses choix thérapeutiques en accord avec les recommandations, le profil du patient, ses caractéristiques individuelles et celles de sa RCUH. Ainsi, il facilite une prescription optimale et ajustée.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

La recherche de la littérature a été réalisée du 1er novembre 2023 au 1er juillet 2024. Pubmed et Google Scholar ont été employés afin de trouver les articles correspondant aux équations de recherche ci-dessous:

- («Mesalamine»[Mesh] OR «Aminosalicilyc Acids»[Mesh]) AND («Pharmacokinetics»[Mesh] OR «Drug Delivery Systems»[Mesh])
- («Inflammatory bowel disease»[Mesh] OR «Colitis, Ulcerative»[Mesh]) AND («Mesalamine»[Mesh] OR «Aminosalicilyc Acids»[Mesh])
- «Colitis, Ulcerative»[Mesh] AND «Mesalamine»[Mesh] AND «Treatment Outcome»[Mesh]

Les articles ont été sélectionnés en fonction de leur pertinence et des articles supplémentaires ont été obtenus à partir de leurs listes de référence.

LES AMINOSALICYLÉS

La sulfasalazine a été utilisée avec succès chez des patients souffrant de colite ulcéreuse pour la première fois en 1941⁶. Celle-ci est composée d'acide 5-aminosalicylate (5-ASA) couplé à la sulfapyridine par un lien diazoïde. En 1977, des recherches pionnières

ont révélé que le 5-ASA était responsable des effets thérapeutiques, tandis que la sulfapyridine agissait principalement comme transporteur du 5-ASA vers le colon, son site d'action. Le lien diazoïde est en fait clivé par le microbiote intestinal qui libère la sulfapyridine qui est réabsorbée dans la circulation participant donc majoritairement aux effets secondaires associés à la sulfasalazine (effets gastro-intestinaux, hématologiques et généraux)⁷.

Mécanismes d'action

Bien que les mécanismes d'action du 5-ASA fassent encore l'objet de nombreuses recherches, on avance l'hypothèse qu'il combat l'inflammation de l'épithélium colique en activant le récepteur PPAR- γ (Récepteur γ Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes). Cette activation limite la production du NF- κ B (Facteur Nucléaire- κ B), réduisant ainsi la production de prostaglandines et de leucotriènes². De plus, ce récepteur diminuerait aussi la production de TNF- α (Facteur de Nécrose Tumorale α) ce qui permettrait de modérer les réponses inflammatoires⁸.

La pharmacocinétique

Si la mésalazine était administrée sous forme pure par voie orale, elle serait majoritairement absorbée par l'intestin grêle proximal pour ensuite être métabolisée par l'enzyme N-acétyl-transférase 1 (NAT 1) en N-acétyl-5-ASA (inactif). Ce composé inactif serait finalement excrété dans l'urine⁹ alors que seulement 20 % du 5-ASA actif atteindrait l'iléon terminal et le colon, limitant ainsi les effets anti-inflammatoires topiques recherchés⁸.

Les divers enrobages entéro-solubles élaborés jusqu'à ce jour permettent aux comprimés de mésalazine de rester intacts lorsqu'ils passent par l'estomac et l'intestin grêle proximal, assurant ainsi une libération du 5-ASA depuis la partie distale de l'intestin et optimisant la disponibilité de la mésalazine au niveau du colon².

LES DIFFÉRENTES FORMULATIONS DE 5-ASA DISPONIBLES

La mésalazine existe sous différentes voies d'administration :

- La voie topique, sous forme de suppositoires, mousse ou lavement¹⁰ ;
- La voie orale, pour laquelle la libération intestinale distale dépend de quatre mécanismes¹¹, détaillés ci-dessous.

Le tableau 1, basé sur la revue médicale Expert Opinion on Biological Therapy « Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. Le Berre et al. 2020 »⁶, reprend les différentes formes orales existantes dont celles disponibles en Belgique.

Nom générique et mécanisme de libération	Enrobage	Nom commercial	Lieu de libération	Forme pharmaceutique	Dose unitaire (mg)	Dosage journalier pour la RCUH (g)	
						Active	Maintenance
Mésalazine à libération temps-dépendante	Ethylcellulose	Pentasa®	Duodénum au rectum	Comprimés, capsules, sachets	250 500 1000 2000 4000	2 - 4	2 - 4
Mésalazine à libération pH-dépendante	Eudragit-L	Rowasa® Claversal® Colitofalk®	Iléon moyen à distal jusqu'au colon	Comprimés, granules	250 500 1000 1500 3000	1,5 - 4	0,75 - 4
	Eudragit-S	Asacol®, Fivasa®, Asamovon®	Iléon terminal jusqu'au colon	Comprimés	400 800 1600	2,4 - 4,8	1,6 - 4,8
		Ipocol®, Octasa®			400		
MMX	Mesavancol®, Lialda®	Iléon terminal jusqu'au colon	Comprimés	1200	2,4 - 4,8	2,4	
Olsalazine	Promédicament avec liaison azoïque	Dipentum®	Colon	Capsules	250	2 - 3	1
Balsalazide		Colazide®, Colazal®		Capsules	750	2,25 - 6,75	2,25 - 6,75
Sulfasalazine		Azulfidine®, Salazopyrine®		Comprimés	500	2 - 4	2 - 4

Les formules disponibles en Belgique ont été mises en évidence en bleu et en gras

LA VOIE ORALE

Mécanisme de libération retardée, pH-dépendant

Ces formulations reposent sur le principe que le pH du système digestif augmente progressivement après la vidange gastrique, atteignant un maximum d'environ 7,5 au niveau de l'iléon terminal². Les médicaments pH-dépendant sont revêtus d'un film résistant à l'acidité nommé Eudragit qui permet une libération contrôlée du 5-ASA à un pH de 6,0 pour l'Eudragit-L et de 7,0 pour l'Eudragit-S^{2,11}. En raison de ces différents seuils, les composés à base d'Eudragit-L sont libérés plus en amont du tractus digestif (depuis la partie moyenne de l'iléon) tandis que ceux enrobés d'Eudragit-S le sont plus distalement (depuis l'iléon terminal)⁶. La diffusion médicamenteuse est continue, depuis l'initiation de la libération de la molécule jusqu'à la fin du tractus digestif².

Une technologie d'enrobage récente, baptisée

OPTICORE (OPTimized Colonic Release) et mise au point en 2020⁵, assure une libération colique plus précise et accélérée du médicament depuis la jonction iléo-cœcale. Elle combine une couche externe d'Eudragit-S et d'amidon (déclencheur de la libération) et une couche interne alcaline (accélérateur de la libération du principe actif). Cette nouvelle formulation, très prometteuse quant à l'optimisation de sa libération colique in vitro¹², n'a pas encore fait l'objet d'étude comparative in vivo. L'innovation OPTICORE est utilisée dans le comprimé Asamovon® 1600 mg, qui a obtenu son remboursement en Belgique en mars 2023. Son prix public pour 60 comprimés est de 70,21 € (1,17€ par comprimé), avec une faible différence pour un même dosage par rapport aux autres formulations disponibles sur le marché belge actuel.

Multimatrix system (MMX)

La formulation MMX repose sur l'association d'un enrobage à base d'Eudragit-S et de l'intégration du

médicament dans une matrice à la fois lipophile et hydrophile (multi-matrice). Cette technologie permet de combiner une libération dépendante du pH, grâce à l'Eudragit-S, avec une diffusion lente et uniforme de la mésalazine dans l'ensemble du côlon, grâce à la multi-matrice¹³.

Mécanisme de libération contrôlée, temps-dépendant

Ces formulations reposent sur le principe d'une libération constante et progressive de la mésalazine, diffusant à travers une membrane d'éthylcellulose, depuis le duodénum jusqu'au rectum⁶. L'efficacité de ces médicaments dépend principalement de la vitesse de transit, raison pour laquelle ils doivent être pris à jeun².

Promédicament

Les prodrogues se basent sur le même principe que la sulfasalazine où le 5-ASA est couplé à une molécule dont la liaison est clivée par les enzymes bactériennes coliques après leur passage par l'intestin grêle⁶.

Efficacité selon le mode de libération de la mésalazine per os :

Dans la majorité des cas, la sécurité et l'efficacité de la mésalazine per os sur l'induction et la maintenance de la rémission des RCUH légères à modérées semblent équivalentes, quelle que soit la formulation orale utilisée.

En effet, des essais cliniques randomisés comparant les formulations pH- et temps-dépendantes n'ont pas montré de différence d'efficacité pour l'induction de la rémission dans les RCUH légères (Gibson et al. 2006)¹⁴, ni dans la phase de maintenance¹⁵. Une méta-analyse, publiée en 2013¹⁶ portant sur 17 études, confirmait que quelle que soit la formulation orale de 5-ASA utilisée, l'efficacité était équivalente.

Plus récemment, une étude randomisée en double aveugle¹⁷ comparant les formules de mésalazine MMX et pH-dépendantes était en faveur de la formule MMX. Seulement, il est à noter que la dose quotidienne de MMX utilisée dans l'étude était de 4,8 g contre 3,6 g pour la formule pH-dépendante.

La nouvelle formulation OPTICORE, très prometteuse quant à l'optimisation de sa libération colique, in vitro¹², n'a pas encore fait l'objet d'étude comparative in vivo.

L'efficacité des différentes formulations orales ne devrait donc pas être un critère décisionnel mais certaines situations particulières pourraient justifier le choix entre l'une ou l'autre. Par exemple, une altération du temps de transit intestinal (ex : accéléré dans la diarrhée, ou ralenti dans la gastroparésie) pourrait modifier l'efficacité de la formulation temps-dépendante et inciter à utiliser une formulation pH-dépendante². La préférence du patient pour un format granulé ou comprimé (nouvelle formulation OPTICORE,

à 1600 mg par comprimé) pourrait encourager l'utilisation de l'une ou l'autre formulation.

LA VOIE TOPIQUE

La mésalazine topique est administrée par voie intra-rectale, offrant ainsi une libération directe du médicament au site inflammatoire. En comparaison à la prise orale du 5-ASA, cette administration a l'avantage de réduire l'exposition systémique à la molécule, limitant ainsi les effets secondaires, et de majorer la concentration tissulaire en agent anti-inflammatoire^{8,10}.

Les trois formes pharmacologiques disponibles sont le suppositoire, la mousse et le lavement. Le choix de la forme topique sera principalement guidé par l'extension de l'atteinte recto-colique¹⁰.

Les médicaments topiques actuellement disponibles en Belgique sont le Pentasa® (1 g en suppositoire), le Colitofalk® (1 g en suppositoire, 2 g en lavement) et le Claversal® (500 mg en suppositoire, 1 g en mousse).

Suppositoire

Il permet de délivrer le 5-ASA sur une distance de 20 cm depuis l'anus. Son action est confinée au rectum¹⁰.

Mousse

Elle permet une diffusion du 5-ASA de l'anus jusqu'au colon sigmoïde. Parfois, le produit peut atteindre une partie du colon descendant mais sans atteindre l'angle splénique. La viscosité des traitements mousse permet une bonne rétention médicamenteuse, ce qui la rendrait plus efficace que le lavement¹⁰.

Lavement/suspension rectale

Ce traitement topique a pour avantage d'avoir une action plus étendue que les deux autres, c'est-à-dire depuis l'anus jusqu'à l'angle splénique du colon. L'inconvénient des lavements se trouve dans les fuites du produit liées aux difficultés de retenir le fluide. Des suspensions gélifiées augmentant la viscosité ont donc été développées ce qui facilite sa rétention¹⁰ et diminue l'inconfort ainsi que les ballonnements¹⁸.

Efficacité selon la compliance au traitement topique :

L'adhérence au traitement revêt une importance cruciale en termes d'efficacité du traitement. Lorsqu'il s'agit de choisir entre un traitement par lavement ou par mousse, les patients ont tendance à préférer la mousse en raison de son plus grand confort et d'une plus grande facilité à retenir le produit^{10,18}. Cependant, cette préférence s'inverse si le lavement est gélifié¹⁸. Il faut donc être à l'écoute des préférences du patient afin d'optimiser leur compliance au traitement¹⁹.

INDICATIONS DE LA MÉSALAZINE

Le 5-ASA est le traitement de 1ère ligne dans la RCUH

légère à modérée, définie selon la classification de Truelove et Witts²⁰ (tableau 2). La mésalazine est indiquée tant pour l'induction que pour le maintien de la rémission clinique et endoscopique¹⁸. Outre ses effets sur l'inflammation colique, le 5-ASA possède un effet chimio-préventif qui réduirait le risque de cancer colique de 81 %². L'effet du 5-ASA sur les manifestations

ostéo-articulaires de la RCUH n'a pas été démontré et son utilisation n'est pas recommandée dans ces indications²¹.

Les recommandations suivantes reposent sur plusieurs sources, notamment des méta-analyses récentes, ainsi que sur deux publications européennes datant de 2019⁶ et 2022³.

TABLEAU 2

Classification de Truelove et Witts²⁰

	Légère	Modérée	Sévère
Nombre de selles sanglantes par jour	< 4	4 - 6	≥ 6
Pulsation (bpm)	< 90	≤ 90	> 90
Température (°C)	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8
Hémoglobine (g/dL)	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5
ESR (mm/h)	< 20	≤ 30	> 30
CRP (mg/L)	Normale	≤ 30	> 30

ESR : erythrocyte sedimentation rate ; bpm : battement par minutes ; CRP : c reactive protein.

Influence de l'étendue et de la sévérité de la RCUH

La posologie du 5-ASA dépend de l'activité de la maladie, selon la classification de Truelove et Witts (tableau 2), tandis que la voie d'administration du 5-ASA dépend de l'étendue de la maladie, selon la classification de Montréal²² : la proctite/rectite (E1 ; limitée au rectum), la colite gauche (E2 ; jusqu'à l'angle splénique) et la pancolite (E3 ; au-delà de l'angle splénique).

La stratégie thérapeutique dépend également de la présence de facteurs prédictifs d'agressivité : le diagnostic de RCUH posé à < 40 ans, le sexe masculin, le tabagisme, la présence de ≥ 2 poussées aiguës par an ayant nécessité des corticoïdes ou une hospitalisation, la colite étendue⁶.

En effet, la mésalazine n'est pas indiquée dans la RCUH active sévère³ selon Truelove et Witts et dans la RCUH modérée avec facteurs prédictifs d'agressivité⁶. Pour ces dernières situations, il est recommandé d'opter pour un traitement basé sur des stéroïdes ou sur une thérapie biologique de 2e ligne (anti-TNF, Vedolizumab, etc)⁶.

Selon les dernières recommandations de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO 2020)⁴, les aminosalicylés ne sont pas indiqués dans le traitement de la maladie de Crohn, ni pour l'induction de sa rémission ou en maintenance.

La proctite/rectite

Induction de la rémission

La proctite/rectite est la forme la plus distale de la RCUH et le traitement indiqué pour induire la rémission est le suppositoire à raison de 1 g/jour³. Il n'y aurait pas de bénéfice à majorer la dose à plus de 1 g/jour²³. La combinaison d'un traitement oral et topique s'est révélée plus efficace que le traitement topique seul selon un essai clinique en double aveugle²⁴. Cependant, cette combinaison n'est recommandée que dans le cadre d'une proctite légère avec des facteurs prédictifs d'agressivité ou lorsque la proctite est réfractaire au traitement topique seul. L'association orale et topique peut être discutée dans le cadre d'une proctite modérée sans facteurs prédictifs d'agressivité⁶.

Les corticostéroïdes topiques seuls sont également une option pour induire la rémission de la rectite légère à modérée, bien que le 5-ASA reste le traitement de première intention. En cas de rectite réfractaire au traitement par 5-ASA seul, une combinaison de traitements topiques, 5-ASA et corticostéroïdes, peut être proposée²⁵. Il est important de noter que les corticostéroïdes n'ont pas leur place dans le traitement de maintenance de la RCUH, quelle que soit la voie d'administration.

Maintenance

Le traitement d'entretien de la proctite se base sur un traitement topique seul à la posologie de 3 g/semaine, associé à une prise orale si nécessaire⁶.

La colite gauche et la pancolite

Induction de la rémission

Les recommandations actuelles reposent sur l'association d'un traitement topique de 1 g/jour (par lavement ou mousse en fonction de l'étendue de la colite et des préférences du patient) et d'un traitement oral. La posologie du traitement oral sera d'au moins 2 g/jour en cas de colite gauche de forme légère et de 4

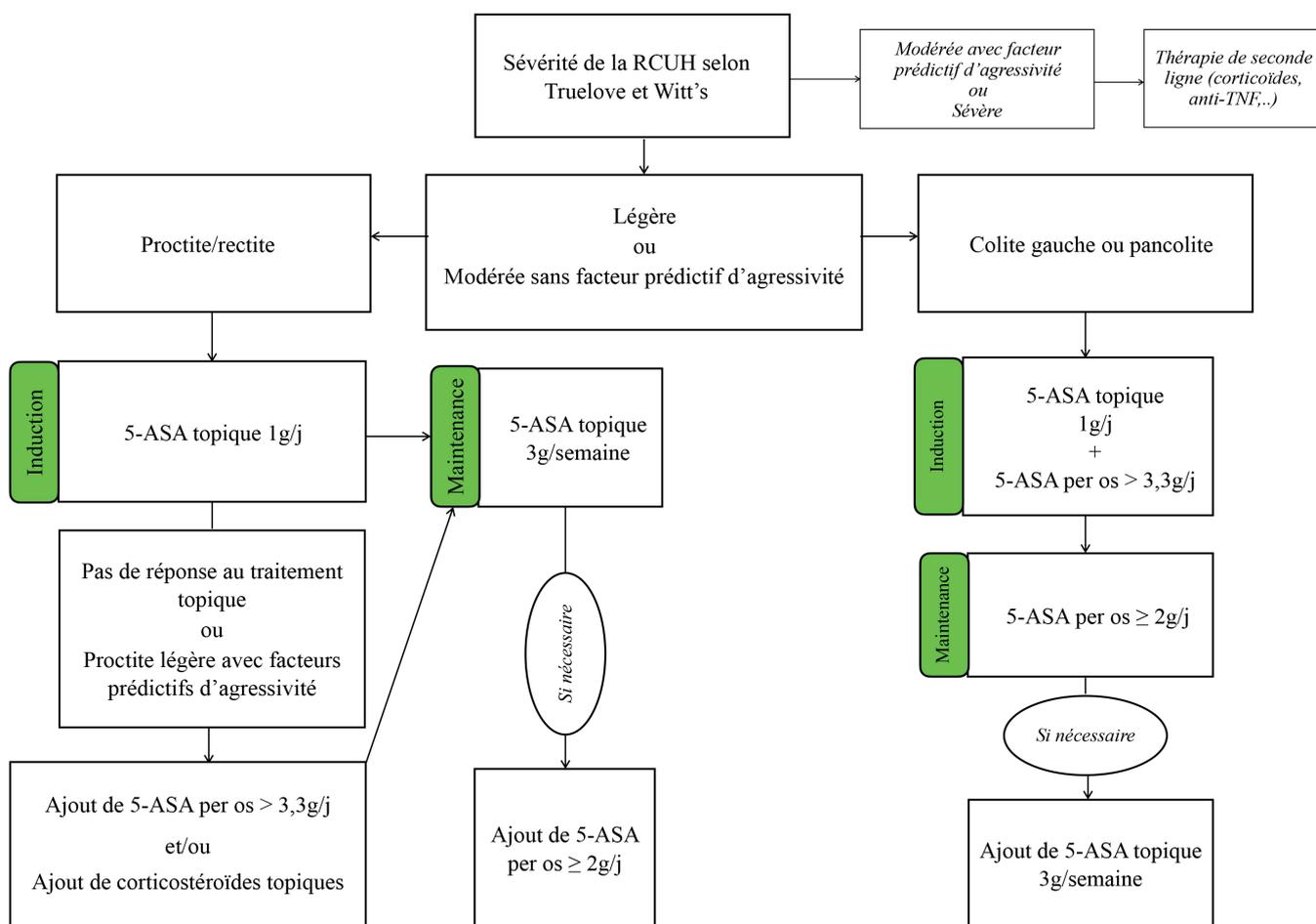
g/jour en cas de forme modérée ou de pancolite^{3,6}. Une méta-analyse récente²⁶ a montré qu'une monothérapie orale $>3,3$ g/jour était plus efficace qu'une thérapie combinée avec une dose orale standard ($<3,2$ g/jour). Cette publication suggère de débiter le traitement par un traitement combiné avec du 5-ASA per os d'emblée à haute dose ($> 3,3$ g/jour).

Maintenance

Le traitement d'entretien de la colite gauche et de la pancolite repose sur l'administration orale de 5-ASA à une dose d'au moins 2 g/jour. L'ajout d'un traitement topique d'au moins 3g/semaine pourrait s'avérer nécessaire en fonction du contexte clinique et endoscopique^{3,6}. En cas d'intolérance au traitement

SCHÉMA

Algorithme de prise en charge de la RCUH légère à modérée.



oral, un traitement topique peut être une alternative, notamment dans le cas des colites gauches³.

Un algorithme thérapeutique (schéma) a été proposé pour guider l'utilisation du 5-ASA en fonction de la sévérité et de l'étendue de la RCUH.

PROFIL DE SÉCURITÉ

L'isolation du 5-ASA, métabolite actif de la sulfasalazine, a permis de réduire l'incidence des effets secondaires de 29 % sous sulfasalazine à 15 % sous mésalazine. Bien que cette incidence ait été réduite de moitié, le 5-ASA ne demeure pas libre d'effets secondaires. Le

Effets indésirables de la mésalazine classés par ordre de fréquence, selon la revue systématique « Safety of mesalazine in ulcerative colitis »²⁴

Effets secondaires	Fréquence (%)
Nasopharyngite	3,2-38,9
Symptômes abdominaux généraux : douleur abdominale, dyspepsie, pyrosis, nausée, vomissement, flatulence, diarrhée..	0,2-23,3
Céphalée	0,5-13,7
Pyrexie	2-10
Rash cutané	0,5-8,1
Infection des voies respiratoires supérieures	2,7-7,9
Sinusite	1,1-7,2
Dorsalgie	0,6-7
Arthralgie	0,5-7
Fatigue	0,2-7
Exacerbation de la colite ulcéreuse	0,5-6,5
Vertige	1,2-5,9
Colite	0,2-5,9
Dépression, changement d'humeur	4,6
Altération de la fonction hépatique	1-3,31
Carie dentaire	0,7-3,3
Rhinite	3
Insomnie	3
Asthénie	1-3
Bronchite	1,1-2,7
Pancréatite	0,3-1,8
Perte de poids	1,2
Toux	1
Néphrite interstitielle	0-1
Cellulite	0-0,8
Paresthésie-prurit	0,5
Myalgie	0,5
Dysfonction érectile	0-0,5
Protéinurie	0,3
Bloc atrio-ventriculaire	0-0,3
Dysfonction ventriculaire	0-0,3
Fasciite plantaire	0,2
Cardiomyopathie	0-0,2
Infarctus du myocarde	0-0,2
Insuffisance rénale	0-0,2
Myocardite, péricardite	Cas rapporté
Pneumonie	Cas rapporté
Infertilité masculine	Cas rapporté

tableau 3, inspiré de la revue systématique « Safety of mesalazine in ulcerative colitis »²⁷, dresse une liste de ces effets par ordre de fréquence.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans cette revue sont mineurs : la nasopharyngite (3,2-38,9 % des cas), les symptômes abdominaux (0,2-23,3 % des cas) et les céphalées (0,5-13,7 % des cas). Une exacerbation de la RCUH peut également apparaître dans 0,5-6,5 % des cas et justifier l'arrêt du traitement. En cas de pancréatite aiguë (0,3-1,8 %), le médicament doit être interrompu pendant l'épisode aigu et peut être repris à faible dose ou sous forme topique dès la résolution de la pathologie. Les symptômes respiratoires ne justifient pas toujours l'arrêt du traitement, un ajustement de la formulation du 5-ASA ou une réduction de la dose peut être suffisant.

Les risques d'hépatotoxicité (1-3,31 %) et de néphrite interstitielle (0-1 %) justifient la réalisation d'une biologie sanguine avant l'instauration du 5-ASA, une surveillance de la fonction rénale après 2-3 mois de traitement ainsi qu'un contrôle annuel par la suite.

La mésalazine n'est pas associée à des effets secondaires maternels ou néonataux significatifs pendant la grossesse ou l'allaitement. Par mesure de précaution, afin d'éviter tout risque théorique de néphrotoxicité chez le fœtus, il est proposé d'utiliser la mésalazine à la dose maximale de 2 g/j, toutes voies confondues, chez la femme enceinte.

DISCUSSION

Les aminosalicylés restent, depuis leur développement dans les années 1980, le traitement de référence de la RCUH légère à modérée. Ils ont prouvé leur efficacité dans cette indication, tant en induction de la rémission qu'en traitement de maintenance, et ont un excellent profil de sécurité. Ils n'ont cependant pas de place dans le traitement des formes modérées avec facteurs prédictifs d'agressivité, dans la RCUH sévère ou dans la maladie de Crohn.

L'isolation du 5-ASA, particule active de la sulfasalazine, a permis d'assurer une efficacité tout en diminuant les effets secondaires, notamment gastro-intestinaux, majorant l'adhérence au traitement. Les développements pharmacologiques des formulations de 5-ASA par voie orale ont permis d'optimiser la libération ciblée de la mésalazine au niveau du côlon afin d'augmenter son efficacité locale. Il ne semble cependant pas y avoir de différence d'efficacité entre l'une ou l'autre forme, le choix pourra être guidé par certaines caractéristiques du patient (temps de transit), par l'accessibilité ou par les préférences du patient (granulés, comprimés). Les formes topiques du 5-ASA font également partie de l'arsenal thérapeutique de la RCUH légère à modérée et ont l'avantage d'augmenter la concentration tissulaire du produit actif au niveau de la zone malade en limitant l'absorption systémique et donc les éventuels effets secondaires. La limitation de leur utilisation repose principalement sur l'acceptabilité moindre des patients pour cette voie d'administration.

CONCLUSION

La RCUH est une maladie fréquente dont le traitement de 1^{re} intention, quand elle est légère à modérée, est la mésalazine. Elle est efficace et sûre, et peut être prescrite en médecine générale. Les choix de la voie d'administration (orale ou topique), de la dose et de la forme topique (suppositoire, mousse ou lavement) se feront selon les recommandations et dépendront principalement de l'extension de la maladie (proctite, colite gauche, pancolite), de la présence de certains facteurs prédictifs d'agressivité et de la réponse au traitement. De plus, les préférences et les souhaits du patient devront être pris en considération afin de renforcer son adhérence au traitement, essentielle à son efficacité.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720-7.
- Deissler H, Krammer H, Gillissen A. pH-dependent vs. constant release of mesalazine in the treatment of ulcerative colitis: Do drug delivery concepts determine therapeutic efficacy? (Review). *Biomedical Reports.* 2021;15(5):1-6.
- Amiot A, Viennot S, Uzzan M, Riviere P, Le Cosquer G, Yzet C *et al.* Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique (version longue). *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2022;29(3):334-334.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
- Varum F, Freire AC, Bravo R, Basit AW. OPTICORETM, an innovative and accurate colonic targeting technology. *Int J Pharm.* 2020;583:119372.
- Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):363-78.
- Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2(8044):892-5.
- Berends SE, Strik AS, Löwenberg M, D'Haens GR, Mathôt RAA. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(1):15-37.

9. Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalamines pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(1):29-42.
10. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease – From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;167:89-103.
11. Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Gibson PR, Marakhouski Y, Greinwald R *et al.* Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(9):1115-22.
12. McCoubrey LE, Seegobin N, Sangfuang N, Moens F, Duyvejonck H, Declerck E *et al.* The colon targeting efficacies of mesalazine medications and their impacts on the gut microbiome. *J Control Release.* 2024;369:630-41.
13. Abreu MT. The Multimatrix Mesalamine Formulation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007;3(4):288.
14. Gibson PR, Fixa B, Pekárková B, Bátorovský M, Radford-Smith G, Tibitanzl J *et al.* Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(7):1017-26.
15. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T *et al.* Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1575-82.
16. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(9):2031-40.
17. Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, Hagino A, Hibi T. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res.* 2017;15(3):368-79.
18. Cohen RD, Weisshof R. A Comprehensive Review of Topical Therapies for Distal Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(1):21-7.
19. Kane SV, Robinson A. Review article: understanding adherence to medication in ulcerative colitis - innovative thinking and evolving concepts. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1051-8.
20. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1974;1(7866):1067-70.
21. Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, de Jong EM, Hoentjen F, van Dop WA. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(9):1031-44.
22. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR *et al.* 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;19 Suppl A:5A-36A.
23. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004115.
24. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J *et al.* A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867-71.
25. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17.
26. Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2021;15(7):1184-96.
27. Sehgal P, Colombel J-F, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(12):1597-609.

Travail reçu le 11 décembre 2023 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

C. MICHEL
 Avenue Montesquieu, 30 - 1300 Wavre
 E-mail : charline.michel@ulb.be