



# Maladies inflammatoires de l'intestin

Rev Med Suisse 2008; 4: 200-13

C. Felley  
C. Mottet  
M. H. Maillard  
J. Hess  
J. Delarive  
P. Michetti

Drs Christian Felley, Christian Mottet,  
Michel H. Maillard, Jurg Hess et  
Joakim Delarive  
Pr Pierre Michetti  
Service de gastro-entérologie  
et hépatologie  
CHUV, 1011 Lausanne

## Main therapeutic advances in IBD in 2007

In 2008 three biological agents against TNF $\alpha$  will be available. The combination of infliximab with azathioprine is no longer recommended, as hepatosplenic lymphomas with a particularly bad prognosis have been associated with this combined therapy. Regular maintenance therapy with infliximab is as effective in preventing the development of anti-infliximab antibodies as co-administration of this anti-TNF $\alpha$  agent with an immunomodulator. The benefit of regular maintenance therapy is probably linked to the presence of residual trough levels of infliximab between perfusions.

Nous disposerons dès 2008 de trois agents anti-TNF- $\alpha$  dans le traitement de la maladie de Crohn. Nous ne recommandons plus l'association systématique d'un immunomodulateur avec l'infliximab. En effet, des cas de lymphomes hépatospléniques ont été décrits sous l'association infliximab/azathioprine. L'administration régulière des agents anti-TNF est à même de prévenir l'apparition d'anticorps. Il a été montré pour l'infliximab que l'apparition d'anticorps est au moins en partie liée à l'absence d'un taux résiduel d'infliximab entre les perfusions.

## MALADIE DE CROHN

La prise en charge du traitement aigu et d'entretien de la maladie de Crohn est résumée dans les [tableaux 1 et 2](#). Par ailleurs, une conférence de consensus a été publiée sur l'utilisation des traitements biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).<sup>1</sup> On y trouve des recommandations pour l'indication de l'infliximab, de l'adalimumab, du certolizumab et du natalizumab.

## Considérations générales

La maladie de Crohn a été traitée jusqu'à ce jour selon une approche par paliers et en fonction de l'activité de la maladie. L'arrivée des traitements biologiques a remis en question cette approche par paliers et a mené certains auteurs à proposer une approche initiale plus agressive mais qui pourrait comprendre également plus de risques. Il importe donc de savoir quels risques un patient est prêt à prendre dans le but d'un bénéfice thérapeutique. Une étude démontre que les patients sont prêts à accepter le risque d'effets secondaires même sévères en échange d'une efficacité thérapeutique.<sup>2</sup> L'avis du patient peut donc aider certains choix thérapeutiques difficiles.

## Inhibiteurs du TNF- $\alpha$

### Infliximab

Nous avons recommandé ces dernières années d'utiliser l'infliximab en association avec un immunomodulateur afin de prévenir la formation d'anticorps anti-infliximab. L'efficacité d'une telle association dans la prévention des anticorps anti-infliximab vient encore d'être confirmée. Une cohorte de 174 patients traités par infliximab à la demande a été étudiée prospectivement.<sup>3</sup> Des anticorps anti-infliximab ont été détectés chez 96 des 174 patients (55%). L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (azathioprine ou méthotrexate) permettait de diminuer la présence d'anticorps (46% des patients) par rapport aux patients ne prenant pas d'immunomodulateurs (73% des patients). Toutefois, des cas de lymphomes hépato-spléniques, pour la plupart avec issue fatale, ont été décrits lors de l'association infliximab/azathioprine.<sup>4</sup> De plus, les résultats de l'étude IMID (Infliximab maintenance immunosuppression discontinuation) ont maintenant été présentés.<sup>5</sup> Cette étude démontre qu'une immunosuppression concomitante n'apporte pas d'avantages thérapeutiques par rapport à une monothé-



**Tableau 1. Traitement de la maladie de Crohn en phase aiguë**

Présentation clinique et activité	Options thérapeutiques
Maladie légère-moderée	Sulfasalazine 2-4 g/j* Budénoside 9 mg/j <b>Alternatives :</b> Mésalazine p.o. 3,2-4 g/j, voir texte Métroimidazole 10-20 mg/kg et ciprofloxacine 1 g/j
Maladie modérée-sévère	Prednisone 40-60 mg/j** <b>Alternatives :</b> Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** Adalimumab 160 mg s.c., 80 mg s.c. et 40 mg s.c. aux semaines 0, 2 et 4 Certolizumab 400 mg s.c. aux semaines 0, 2 et 4 Si infection ou abcès : antibiotiques et/ou drainage chirurgical ou percutané
Maladie sévère-fulminante	Hospitalisation, stéroïdes i.v.**, antibiotiques i.v. Sonde naso-gastrique en cas d'obstruction Nutrition entérale ou parentérale si patient incapable d'absorber les calories requises <b>Alternatives :</b> Infliximab, adalimumab ou certolizumab aux doses indiquées ci-dessus
Maladie corticorésistante	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) <b>Alternatives :</b> Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** puis toutes les 8 semaines
Maladie fistulisante	Métroimidazole 10-20 mg/kg + ciprofloxacine 1 g/j, drainage si abcès Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Infliximab 5 mg/kg i.v. à 0, 2 et 6 semaines*** <b>Alternative :</b> Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o.

\* En cas de maladie colique.  
\*\* Stéroïdes contre-indiqués en cas d'abcès ou d'autres complications infectieuses.  
\*\*\* Infliximab contre-indiqué si abcès ou infection non contrôlée; un schéma régulier de perfusion devrait être instauré pour prévenir l'apparition d'anticorps aux agents anti-TNF- $\alpha$ .

rapie par infliximab donnée à intervalles réguliers. En l'absence de bénéfice évident et au vu du risque oncologique de combiner plusieurs immunosuppresseurs, nous recommandons actuellement d'utiliser les agents anti-TNF- $\alpha$  en monothérapie mais de façon régulière.

Une nouvelle étude confirme d'ailleurs l'intérêt d'un

traitement régulier d'infliximab plutôt qu'à la demande. En effet, l'étude d'une cohorte de 105 patients recevant soit un traitement à la demande (n=23), soit un traitement régulier (n=82) montre qu'un traitement régulier est associé à une formation moindre d'anticorps anti-infliximab et a moins de réactions à la perfusion.<sup>6</sup> De plus, un taux détectable d'infliximab avant la perfusion suivante est corrélé avec le taux de rémission clinique, une CRP basse et la cicatrisation des muqueuses.

## Autres agents anti-TNF- $\alpha$

### Adalimumab

L'étude CLASSIC II (Clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as induction therapy in Crohn's disease II) a démontré que l'adalimumab induit et maintient une rémission jusqu'à 56 semaines chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn modérée à sévère et n'ayant jamais reçu auparavant d'agent anti-TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup>

L'étude CHARM (Crohn's trial of the fully human antibody adalimumab for remission maintenance) a maintenant été publiée.<sup>8</sup> Il s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique qui a inclus 854 patients souffrant de maladie de Crohn modérée à sévère, exposés préalablement ou non à un agent anti-TNF- $\alpha$ . La durée de l'étude a également été de 56 semaines. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer deux schémas thérapeutiques ou un placebo pour maintenir la rémission clinique aux semaines 26 et 56 chez des patients ayant répondu à deux doses d'induction initiale d'adalimumab. Les résultats démontrent des taux de rémission

**Tableau 2. Traitement d'entretien de la maladie de Crohn**

Présentation clinique et activité	Options thérapeutiques
Maladie légère-moderée	Sulfasalazine 2-4 g/j*
Maladie modérée-sévère	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) <b>Alternatives :</b> Méthotrexate 15 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. toutes les 8 semaines** Adalimumab 40 mg s.c. toutes les 2 semaines Certolizumab 400 mg s.c. toutes les 4 semaines
Maladie cortico-dépendante	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) <b>Alternatives :</b> Méthotrexate 15 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab 5 mg/kg i.v. toutes les 8 semaines**

\* En cas de maladie colique.  
\*\* Un schéma régulier de perfusion devrait être instauré pour prévenir l'apparition d'anticorps aux agents anti-TNF- $\alpha$ .



clinique à la semaine 26 de 40%, 47% et 17% ( $p < 0,01$ ) respectivement pour les groupes adalimumab traités toutes les deux semaines, chaque semaine et placebo. A la semaine 56, les chiffres sont de 36%, 41% et 12% ( $p < 0,01$ ) respectivement pour les groupes mentionnés ci-dessus.

L'étude GAIN (Gauging adalimumab efficacy in Infliximab nonresponders) a randomisé 311 patients qui avaient soit répondu initialement à l'infliximab puis avaient perdu la réponse, soit qui y étaient devenus intolérants à recevoir de l'adalimumab ( $n = 155$ ) ou un placebo ( $n = 156$ ) aux semaines 0 et 2.<sup>9</sup> A la semaine 4, on observait un effet significatif dans le groupe recevant l'adalimumab par rapport au placebo (52% vs 34% pour une diminution de l'indice d'activité de la Maladie de Crohn (CDAI) d'au moins 70 points, 38% vs 25% pour une diminution du CDAI d'au moins 100 points et 21% vs 7% pour une rémission (CDAI < 150)). L'effet de l'adalimumab n'était pas différent du placebo en ce qui concerne les fistules. Cette étude démontre la possibilité de proposer l'adalimumab aux patients qui sont réfractaires ou intolérants à l'infliximab. Toutefois, seule une minorité pourra être mise en rémission. Il ne fait aucun doute que la prise en charge médicale des patients ne répondant plus aux agents anti-TNF- $\alpha$  représentera un défi majeur dans les années à venir. Par ailleurs, la sécurité d'emploi de l'adalimumab, en administration auprès du praticien, est similaire à celle des autres agents de cette classe.<sup>10</sup>

### Certolizumab

Le certolizumab pégol est un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé anti-TNF- $\alpha$  lié à une molécule de polyéthylène glycol. Nous avons déjà mentionné les résultats des études PRECiSE (Pegylated antibody fragment evaluation in Crohn's disease safety and efficacy) 1 et 2 démontrant l'efficacité de cet agent pour induire et maintenir une réponse chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn modérée à sévère. Ces études ont maintenant été publiées.<sup>11,12</sup> De plus, PRECiSE 3, une extension ouverte des études PRECiSE 1 et 2 a été présentée.<sup>13</sup> Ces patients ont reçu du certolizumab pégol toutes les quatre semaines. Après 80 semaines de traitement, plus de 80% des patients avaient une réponse clinique significative. Une rémission clinique (score de Harvey-Bradshaw  $\leq 4$ ) était observée chez environ 75% des patients. Finalement l'étude PRECiSE 4 a recruté les patients qui avaient récidivé à la semaine 2 dans PRECiSE 1 et à la semaine 6 dans PRECiSE 2.<sup>14</sup> Ces patients ont eu une réinduction avec le certolizumab pégol (400 mg sous-cutané) aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les quatre semaines. Après 52 semaines, 11% des patients ayant participé à PRECiSE 1 et 35% des patients ayant participé à PRECiSE 2 étaient en rémission clinique (score de Harvey-Bradshaw  $\leq 4$ ). La sécurité d'emploi du certolizumab pégol est également similaire aux autres agents anti-TNF- $\alpha$ .<sup>15</sup> Ce produit est approuvé en Suisse depuis peu, mais pas encore par les agences européennes et américaines.

### Autres agents biologiques

Dans l'étude ENCORE (Efficacy of natalizumab in Crohn's disease response and remission), 509 patients avec une

maladie de Crohn modérée à sévère (CDAI > 220 et < 450) et une CRP élevée ont été randomisés pour recevoir soit du natalizumab 300 mg i.v., soit un placebo aux semaines 0, 4 et 8.<sup>16</sup> L'objectif primaire était une diminution du CDAI d'au moins 70 points à la semaine 8 avec une réponse soutenue jusqu'à la semaine 12. Cet objectif était atteint chez 48% des patients traités par natalizumab contre 32% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Toutefois, la survenue de leucoencéphalopathie progressive multifocale chez les patients traités par du natalizumab (incidence estimée à 1/1000) a bloqué l'enregistrement de ce médicament.

CNTO 1275 est un anticorps complètement humanisé dirigé contre la sous-unité commune p40 de l'IL-12 et de l'IL-23. Une étude de phase 2 portant sur 54 semaines a évalué cet anticorps chez des patients souffrant de maladie de Crohn modérée à sévère comprenant également des non répondeurs à l'infliximab.<sup>17</sup> L'objectif primaire de l'étude (diminution du CDAI d'au moins 25% et d'au moins 75 points à la semaine 8) n'a pas été atteint (49% de réponses dans le groupe traité par l'anticorps versus 40% dans le groupe placebo). Toutefois, le sous-groupe de patients ayant déjà reçu de l'infliximab répondait mieux (59% de réponses dans le groupe traité par rapport à 26% pour le groupe placebo). L'efficacité de cet anticorps chez les patients ayant déjà reçu de l'infliximab reste à confirmer dans une étude dédiée à cet objectif.

### Immunomodulateurs

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des agents immunomodulateurs pouvant interférer avec la réponse aux vaccins. Dotan et coll. démontrent que la réponse aux vaccins contre le pneumocoque, le tétanos, l'influenza et *Haemophilus influenzae* type B est comparable chez 36 patients recevant des immunomodulateurs par rapport à 49 sujets contrôles en bonne santé.<sup>18</sup> Il est donc possible de vacciner avec succès les patients souffrant de MICI et prenant des immunomodulateurs. L'administration de vaccins vivants reste toutefois contre-indiquée.

Nous avons mentionné ces dernières années le risque de développer une hyperplasie nodulaire régénérative du foie lorsque la 6-thioguanine, le métabolite actif de l'azathioprine/6-mercaptopurine, est donnée par voie orale. Afin de déterminer ce risque chez les patients avec MICI recevant de l'azathioprine, 1730 patients d'un centre tertiaire ont été inclus dans une cohorte.<sup>19</sup> Treize patients ont développé une hyperplasie régénérative du foie cliniquement décelable, permettant de calculer un risque de 0,7% à cinq ans et 1,3% à dix ans. Les facteurs de risque pour la survenue de cette affection hépatique étaient le sexe masculin et une résection intestinale préalable de plus de 50 cm. Une seconde étude a recherché tous les cas ayant développé une telle affection dans onze centres.<sup>20</sup> Trente-sept cas ont été identifiés (trente hommes, sept femmes) entre 1994 et 2005. La médiane d'apparition de l'hyperplasie nodulaire régénérative était de 48 mois (intervalle 6 à 187). Après un suivi médian de seize mois (intervalle 1 à 138), quatorze patients ont développé une hypertension portale. On peut conclure de ces études que l'hyperplasie nodulaire régénérative est une complication rare mais potentiellement sévère d'un traitement par l'azathioprine



chez les patients avec MICI. Un contrôle régulier des tests hépatiques et de la numération plaquettaire est nécessaire chez ces patients.

Bien que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine soient utilisées depuis plus de quarante ans et le méthotrexate depuis plus de vingt ans dans la maladie de Crohn, leurs mécanismes d'action ne sont toujours pas élucidés. Les antigènes HLA-G sont des molécules du complexe d'histocompatibilité majeur importantes pour le maintien de conditions anti-inflammatoires possiblement à travers la production d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. Baburajan et coll. ont étudié 171 patients avec MICI traités par méthotrexate et 94 patients avec MICI traités par azathioprine depuis au moins trois mois.<sup>21</sup> Les patients présentant un polymorphisme du gène HLA-G répondaient mieux au méthotrexate (risque relatif 1,7,  $p < 0,01$ ) ce qui n'était pas le cas pour l'azathioprine (risque relatif 0,8,  $p < 0,53$ ). Ces résultats suggèrent que l'IL-10 joue un rôle dans l'action immunosuppressive du méthotrexate.

### Prophylaxie postopératoire de la récurrence de la maladie de Crohn

D'Haens et coll. ont étudié des patients souffrant de maladie de Crohn à haut risque de récurrence après une résection intestinale (âge < 40 ans, maladie fistulisante, prise de corticostéroïdes au moment de la résection, ou ayant déjà eu auparavant une résection intestinale). Ces patients ont reçu du métronidazole 750 mg/j débutant immédiatement après la chirurgie pour trois mois et ont été randomisés pour recevoir soit de l'azathioprine (AZA) 1,5 mg/kg/j, soit un placebo. Une récurrence endoscopique sévère était observée dans 34% des cas dans le groupe AZA versus 53% dans le groupe placebo à trois mois ( $p = 0,11$ ) et 44% versus 69% respectivement à douze mois ( $p < 0,05$ ). Cette étude suggère que le métronidazole est efficace dans la période postopératoire immédiate et que l'azathioprine peut ensuite prendre le relais dans la prophylaxie de la récurrence postopératoire. De plus, Papay et coll. ont suivi une cohorte de 579 patients après une première résection intestinale. 40% de ces patients ont nécessité une seconde opération dans les dix ans. Les patients prenant de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine depuis au moins trois mois avaient trois fois moins de risque de subir cette deuxième intervention chirurgicale. Ce bénéfice était également observé pour les patients dont l'indication opératoire initiale était une sténose ou une fistule interne. Ces études renforcent le rôle de l'azathioprine dans la prévention de la récurrence postopératoire dans la maladie de Crohn.

Par ailleurs, une sténose de l'anastomose iléo-colique est fréquente après résection chirurgicale iléo-colique. Dans cette situation, une dilatation pneumatique de l'anastomose est souvent pratiquée avec succès mais des séances répétées de dilatation sont souvent nécessaires. Des études rétrospectives ont suggéré l'efficacité d'injecter des stéroïdes dans la sténose après une séance de dilatation pneumatique dans le but de diminuer le nombre de séances de dilatation. Une étude pilote a randomisé treize patients avec une sténose de l'anastomose iléo-colique après résection chirurgicale pour maladie de Crohn.<sup>22</sup> Après dilatation pneumatique, sept ont reçu une injection

de triamcinolone (40 mg) et six une solution de NaCl 0,9%. Les patients ont été suivis jusqu'à 52 semaines. Dans le groupe placebo, un patient sur six et, dans le groupe stéroïdes, cinq patients sur sept ont dû être redilatés. Cette approche n'est donc pour l'instant pas recommandable.

### COLITE ULCÉREUSE

Il n'y a pas de changements notables ni de grandes nouveautés par rapport aux acquisitions thérapeutiques 2006 concernant la prise en charge de la colite ulcéreuse (CU). Nous vous prions de vous référer à l'article de l'année précédente<sup>23</sup> pour une discussion plus approfondie de chaque modalité de traitement et nous nous concentrons dans cet article exclusivement sur les débats actuels et études nouvelles. Le **tableau 3** résume les traitements de première et deuxième intentions proposés dans la phase aiguë ou de maintien de la rémission selon l'extension anatomique.

Une étude *population-based* de Copenhague s'est intéressée à savoir si la présentation clinique de la CU a changé dans les 50 dernières années. Sur 1575 patients étudiés de 1962 à 2005, l'âge moyen au moment du diagnostic, la prévalence d'une proctite et une présentation initiale moins sévère sont en augmentation.<sup>24</sup> L'effet des nouvelles thérapies sur le pronostic à long terme reste cependant à définir. Aucune augmentation de la mortalité n'a été observée sur dix ans dans la cohorte prospective européenne d'inception comprenant 775 patients.<sup>25</sup>

**Tableau 3. Traitements d'induction et de maintien de la colite ulcéreuse**

	1 <sup>er</sup> choix	Alternatives
<b>Traitement d'induction</b>		
Légère à modérée : colite gauche, proctite	– Mésalazine lavement – Hydrocortisone ou budésonide lavement	– Lavement de butyrate (acides gras à chaînes courtes) – Prednisone p.o. – Azathioprine/6-MP
Légère à modérée : pancolite	– Mésalazine p.o. ± topique – Prednisone p.o.	– Azathioprine/6-MP – Infliximab – Apherèse leucocytaire
Sévère	– Prednisone i.v. – Si échec + ciclosporine i.v.	– Infliximab – Tacrolimus – Colectomie
<b>Traitement d'entretien</b>		
Légère à modérée	– Mésalazine p.o. ± topique	– Infliximab
Sévère	– Azathioprine/6-MP	– Méthotrexate – Infliximab

Mésalazine : 4 à 4,8 g/j p.o., Mésalazine lavement 2-4 g/j.  
Prednisone : 1 mg/kg/j p.o. ou i.v. en bolus ou en continu.  
Azathioprine : 2-2,5 mg/kg/j p.o.  
6-MP : 1-1,5 mg/kg/j p.o.  
Méthotrexate : 25 mg s.c./sem  
Infliximab : 5 mg/kg i.v. à la semaine 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines.  
Ciclosporine : 2-4 mg/kg/j i.v. continu, puis p.o. (Néoral) 4 mg/kg/j, administré en deux doses séparées.  
Tacrolimus : 0,1 mg/kg/j p.o., administré en deux doses séparées.



## 5-ASA

Deux revues soulignent à nouveau l'efficacité supérieure d'un dosage de mésalazine de plus de 4 g dans l'induction de la réponse, particulièrement dans la CU modérément active.<sup>26,27</sup>

La mésalazine sous forme galénique MMX à 2,4 g 2 x/j ou 4 g 1 x/j est bien tolérée avec des scores cliniques et endoscopiques significativement supérieurs au placebo dans le traitement de CU modérée à la semaine 8.<sup>28,29</sup> Cette formulation n'est pas encore sur le marché suisse, par contre des granulés à action retard, de 1 et 2 g, le sont.

## Corticostéroïdes

Une étude randomisée en double aveugle a comparé de façon prospective l'administration de 1 mg/kg/j de 6-méthylprednisolone soit en bolus (groupe A) soit par perfusion continue (groupe B) chez 66 patients dont 40 (60%) souffraient d'une pancolite. L'administration par perfusion continue ne s'est pas révélée meilleure que l'administration sous forme de bolus car la rémission clinique fut obtenue chez seize patients sur trente-deux dans le groupe A vs dix-sept sur trente-quatre dans le groupe B avec douze vs neuf colectomies, cinq dans chaque groupe dans le premier mois, et quinze vs treize effets secondaires induits par les corticostéroïdes.<sup>30</sup>

## Ciclosporine

Une étude sur l'emploi de la ciclosporine sous forme de micro-émulsion orale (Néoral) dans la CU n'ayant pas répondu à un traitement de stéroïdes i.v., confirme les résultats positifs obtenus précédemment par notre collègue de Genève, le Dr De Saussure,<sup>31</sup> sur l'efficacité et la sécurité de la formulation p.o. qui semble aussi efficace et sûre que l'administration habituelle sous forme intraveineuse.<sup>32</sup>

Le taux de colectomie chez les patients réfractaires aux corticostéroïdes ayant répondu initialement à la ciclosporine (63%) a été analysé de façon rétrospective. Sur les 34 patients répondeurs initiaux, 39% avaient subi une colectomie à un an et 65% à sept ans, pour seulement 40% dans le sous-groupe des patients sous azathioprine (n = 15).<sup>33</sup>

## Tacrolimus

Une étude rétrospective de l'emploi de tacrolimus p.o. à raison d'une dose initiale de 0,05 mg/kg 2 x/j en visant des taux résiduels de 5-10 ng/ml a été publiée cette année et confirme les résultats connus à court terme en montrant qu'après quatre semaines, quatre patients sur six et un patient avec pochite ont bénéficié d'une réponse clinique.<sup>34</sup>

## Azathioprine, 6-MP

Une méta-analyse Cochrane<sup>35</sup> a répertorié six études, de pauvre qualité selon les scores Jadad, et comprenant au total 286 patients. Basée sur quatre études, l'azathioprine a montré une supériorité significative par rapport au placebo avec un pourcentage de rémission à un an de 56% vs 35%.

## Méthotrexate

En cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine, nous prescrivons du méthotrexate s.c. 15 mg la première semaine,

puis 25 mg/sem en une dose, si mauvaise tolérance (surtout en raison de nausées ou fatigue importante), nous prescrivons 12,5 mg s.c. deux fois par semaine. Une étude multicentrique, randomisée contre placebo, de l'emploi du méthotrexate (25 mg/sem) dans la CU dépendante aux corticostéroïdes va débiter et à laquelle le service de gastro-entérologie du CHUV participera prochainement.

## Aphérèse leucocytaire

Les études randomisées et contrôlées contre colonnes factices sont toujours en cours. L'aphérèse leucocytaire permet de diminuer ou d'arrêter les stéroïdes chez les patients cortico-dépendants ou – réfractaires – et semble aussi efficace mais avec moins d'effets secondaires qu'une corticothérapie pour la CU aiguë.<sup>36</sup> Une rémission clinique est obtenue dans 48% des cas. De plus, 27% des patients bénéficient d'une réponse clinique à court terme.<sup>37</sup> Malheureusement, seulement 27% des patients ayant obtenu une réponse clinique la maintiennent pour plus de six mois dans l'étude de Takemoto,<sup>38</sup> en revanche cinq patients sur huit (62,5%, vs 1/7 = 14,3% sans traitement) ont maintenu la réponse à cinq mois dans celle de Emmric.<sup>39</sup> Les meilleurs taux de réponse sont observés chez des patients naïfs de toute corticothérapie, des patients avec une CU récemment diagnostiquée ou lors de la première poussée de CU.<sup>40</sup> Ce traitement n'est toujours pas remboursé par les caisses-maladie mais est en revanche disponible dans notre service dans le cadre d'une étude contrôlée.

## Anticorps anti-TNF-alpha

Dans la colite ulcéreuse (CU), seul l'infliximab est remboursé par les caisses-maladie en Suisse selon le libellé suivant: «Indiqué pour le traitement de la CU active modérée à sévère chez l'adulte répondant de manière insuffisante, ou présentant une intolérance à un traitement conventionnel complet et adéquat, notamment à base de 5-ASA, de corticostéroïdes et de 6-MP ou d'azathioprine. Pour une durée de traitement au-delà d'une année, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées.» ([www.kompndium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=fr&MonType=fi](http://www.kompndium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=fr&MonType=fi)).

La qualité de vie est améliorée sous traitement d'infliximab dans les études ACT 1 et ACT 2 à la semaine 8 mais aussi à la semaine 30 et 54.<sup>41</sup>

Une revue systématique de l'emploi de l'infliximab dans la CU (896 patients au total) a été publiée cette année.<sup>42</sup> Le taux moyen de réponse à court terme à deux semaines est de 68% (95%; intervalle de confiance: 65-71%) pour un taux de rémission de 40% (36-44%). A long terme (neuf mois), le taux moyen de réponse est de 53% (49-56%) pour une rémission de 39% (35-42%). Cinq études randomisées montrent un bénéfice statistiquement significatif de l'infliximab par rapport au placebo avec un nombre de patients nécessaires à traiter (NNT), pour le bénéfice d'un patient, de trois à cinq. L'équipe de Louvain a cherché des marqueurs prédictifs de réponse en analysant leurs 100 premiers patients traités par infliximab dans la CU. Dans cette étude, Ferrate et coll. montrent que les patients plus âgés et ayant une constellation sérologique ANCA+ ou ASCA- avaient une réponse clinique significativement moins bonne.<sup>43</sup>



Une étude ouverte a été publiée sur l'emploi de l'adalimumab comme thérapie d'induction chez des patients intolérants ou ayant perdu la réponse à l'infliximab, sur dix patients, un a bénéficié d'une rémission et trois d'une réponse, mais six n'ont pas eu d'amélioration parmi lesquels deux ont nécessité une colectomie.<sup>44</sup>

En raison de l'inclusion de patients «disparates» avec ou sans traitement préalable de 5-ASA ou de corticostéroïdes et présentant des sévérités variables dans les deux études ACT 1 et ACT 2 sur l'emploi de l'infliximab dans la CU, publiées en décembre 2005,<sup>45</sup> et de l'absence de comparaison directe entre les traitements à disposition, le débat suivant reste d'actualité pour la CU.<sup>46,47</sup>

### **Corticostéroïdes, aphérèse leucocytaire, ciclosporine, infliximab, chirurgie : quelle thérapie à quel moment ?**

Dans le cadre de colite sévère ou fulminante, le choix de l'infliximab, de la ciclosporine ou de la colectomie dépend de l'expertise et de l'expérience individuelles et institutionnelles concernant ces trois options thérapeutiques.<sup>47</sup> Dans ces cas, nous recommandons toujours une prise de contact précoce auprès d'un centre tertiaire d'excellence pour discuter des options thérapeutiques.

Dans le cas d'une CU modérée à sévère, nous proposons toujours d'essayer initialement une thérapie de corticostéroïdes p.o. puis i.v. si nécessaire. En cas d'échec des stéroïdes, nous ajoutons la ciclosporine i.v. (2-4 mg/kg/j en perfusion continue); en cas de réponse à J5, nous relayons par un traitement p.o. à raison de 4 mg/kg/j et essayons de sevrer progressivement les stéroïdes et la ciclosporine en introduisant de l'azathioprine pour le maintien à long terme.

En cas de non-réponse à la ciclosporine à J5, ou en cas de colite fulminante, nous préconisons une colectomie. En effet, depuis les années 60, on a montré que la mortalité des poussées graves de CU pouvait être réduite à moins de 5% par la réalisation d'une colectomie précoce.<sup>48</sup> Savoir porter à temps l'indication de la colectomie est donc fondamental. L'emploi du score de Travis permet de stratifier les patients à haut risque (> huit selles/j à J3 ou de trois à huit selles/j avec CRP > 45 mg/l à J3 sous corticothérapie i.v. ± ciclosporine).<sup>49</sup> Contrairement à ce qui a été démontré dans la maladie de Crohn, à savoir que l'infliximab en préopératoire n'était pas associé avec une augmentation des complications et risques chirurgicaux,<sup>50</sup> une étude rétrospective de la clinique Mayo semble indiquer que l'administration d'infliximab avant colectomie totale avec poche iléo-anale augmenterait les risques de complications périopératoires (fuite anastomotique, complications spécifiques au niveau de la poche, complications infectieuses) aussi après analyse multivariée et en incorporant l'âge, la dose de corticostéroïdes, l'emploi d'azathioprine et la sévérité de la colite.<sup>51</sup> Une colectomie est aussi indiquée en cas de dépendance à la ciclosporine malgré un traitement d'azathioprine de 2-2,5 mg/kg/j de plus de trois mois. Oresland défend dans une revue la place de la chirurgie en argumentant que les traitements médicaux combinés lourds de plus en plus prescrits sont grevés d'effets secondaires fréquents parfois graves et potentiellement fatals.<sup>52</sup>

En cas de refus de l'option chirurgicale et dans le cas de non-réponse à la ciclosporine à J5 ou en cas de colite fulminante et après une information approfondie des risques, nous tentons l'infliximab i.v.

L'infliximab a certainement une place comme traitement d'induction en cas de contre-indication aux stéroïdes et comme traitement d'entretien en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine dans la CU modérée à sévère.

Seules des études de comparaison directe entre l'infliximab et la ciclosporine ainsi qu'entre l'infliximab et les corticostéroïdes i.v. permettront une prise en charge mieux différenciée et basée sur les preuves. De plus, de nouvelles données montrent qu'un *mucosal healing* est possible sous traitement d'immunomodulateurs ou d'infliximab et que cela affecte le devenir à long terme de la CU, raison pour laquelle Rutgeerts propose que ce paramètre endoscopique soit inclus dans les études futures, bien que le moment optimal de son évaluation doive encore être déterminé.<sup>53</sup> Nous pensons que l'utilisation de l'aphérèse leucocytaire reste dans le cadre de protocole de recherche.

### **Visilizumab**

Après la publication prometteuse d'une étude de phase I dans *Gastroenterology*,<sup>54</sup> l'annonce par la société PDL BioPharma des résultats d'une analyse intérimaire, fin août 2007, de l'étude de phase III RESTAURE montrant des effets secondaires majeurs, un mauvais profil de sécurité et une efficacité insuffisante, fut une grande déception. Depuis, tout le programme de développement du visilizumab dans la CU a été abandonné.

### **Héparine**

Une étude randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo de la réviparine dans la CU modérément active n'a pas confirmé les résultats positifs obtenus dans plusieurs études ouvertes employant de l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire.<sup>55</sup>

### **Curcumin**

L'étude sur l'efficacité du curcumin pour la prévention de la rechute chez des patients en rémission avec CU quiescente, mentionnée comme *abstract* dans les acquisitions de l'année passée, a été publiée depuis.<sup>56</sup> Ce safran des Indes, un composant du curry, à raison de 1g deux fois par jour pendant six mois associé à des 5-ASA, a montré dans cette étude randomisée multicentrique en double aveugle sa supériorité par rapport au placebo avec 4,6% vs 20,5% (P < 0,05) de rechutes cliniques et une amélioration de scores d'activité clinique (P < 0,05) et endoscopique (P < 0,001).

### **Colite gauche et proctite**

Une revue de Regueiro édite des recommandations cliniques pour le traitement de la colite gauche et de la proctite<sup>57</sup> en se basant sur une approche graduée avec emploi de 5-ASA ou de corticostéroïdes topiques, associés à des 5-ASA p.o. en cas de réponse insatisfaisante ou pour prévenir une extension proximale.

Dans les cas sévères à très sévères, l'emploi de corticostéroïdes systémiques, d'immunomodulateurs et d'in-



fliximab ainsi que la proctocolectomie comme ultima ratio peuvent être envisagés.<sup>57</sup>

Le traitement de 5-ASA topique reste le traitement de choix de première intention dans la colite distale comme discuté dans la revue de Gionchetti.<sup>58</sup>

Une étude randomisée comparant des lavements de mousse de béclo méthasone dipropionate 3 mg à des lavements de mésalazine 2 g sous forme liquide et de mousse a montré des taux similaires de réponse (78% vs 79% à quatre semaines et 84% vs 90% à huit semaines) et de rémission (24 vs 28% à quatre semaines et 36 vs 52% à huit semaines) dans la colite distale d'intensité modérée.<sup>59</sup>

### Poche iléo-anale

Une étude utilisant une base de données prospective avec questionnaire standardisé annuel a analysé le devenir fonctionnel de 1885 opérations de poches iléo-anales effectuées pour CU chronique sur une période de vingt ans. La fréquence de selles par jour a augmenté très légèrement de 5,7 à un an (1,5 la nuit) à 6,4 à vingt ans (2 la nuit) tandis que la fréquence d'incontinence fécale sur cette période augmentait de 5 à 11% pendant la journée et de 12 à 21% pendant la nuit.

Lepistö confirme dans sa série de 54 patientes avec poche iléo-anale une réduction de la fertilité après confection d'une poche iléo-anale (82% dans le groupe contrôle, 67% dans le groupe avec poche iléo-anale).<sup>60</sup> Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse démontre un taux d'infertilité de 12% avant et de 26% après, une incidence de dysfonction sexuelle de 8% avant et de 25% après proctocolectomie restauratrice.<sup>61</sup>

### Pochite

Il semble qu'une dysbiose soit en partie responsable de la pochite chronique affectant environ un patient sur cinq. En effet, de récentes études ont montré la présence d'espèces telles que les *Fusobacters*.<sup>62</sup> La présence de cytomégalovirus (CMV) a aussi été rapportée.<sup>63</sup> Une étude de seize patients avec une pochite chronique a montré l'efficacité d'une thérapie combinée de ciprofloxacine et tinidazole (85% de réponses cliniques ou de rémissions par rapport à 50% pour la mésalazine).<sup>64</sup>

Une étude ouverte, comprenant vingt patients souffrant de pochite chronique résistante à un mois de traitement antibiotique et traités par 9 mg de budésonide pour huit semaines, a montré que 75% des patients (15/20) bénéficiaient d'une rémission.<sup>65</sup>

Une nouvelle étude ouverte non contrôlée de la préparation de probiotiques VSL#3, deux sachets deux fois par jour dans la pochite modérément active, a montré un taux de rémission de 69% (16/23 patients) à quatre semaines. Seul un patient a rechuté dans les six mois de suivi sous traitement d'entretien à raison d'un sachet deux fois par jour.<sup>66</sup>

### Cytomégalovirus

Plusieurs publications soulignent l'importance de rechercher une infection colique à CMV par immuno-histochimie ou par PCR dans des biopsies coliques dans les rechutes ou péjoration sous traitement immunosuppresseurs agressifs.<sup>67-69</sup>

### *Clostridium difficile*

L'incidence de colite à *C. difficile* chez les patients avec CU, présentant déjà un risque supérieur d'infection comparé au taux de la population générale, a triplé entre 1998 et 2004 chez les patients nécessitant une admission hospitalière (de 18 à 58/1000 admissions).<sup>70</sup> Une coproculture classique et de *C. difficile* avec recherche de la toxine A est indiquée à chaque hospitalisation ou péjoration car le *C. difficile* n'est pas acquis seulement à l'hôpital et suite à une antibiothérapie.<sup>71,72</sup>

L'entérite à *C. difficile* a aussi été décrite comme une complication postopératoire précoce après colectomie totale. Sur les six cas décrits, quatre avaient un test positif déjà avant la colectomie.<sup>73</sup>

### Florilèges

Une étude semble confirmer l'impression parfois rapportée par les patients d'une péjoration de leurs symptômes cliniques suivant une coloscopie, résultant vraisemblablement de la préparation colique agressive nécessaire à une bonne visualisation de la muqueuse colique. En effet, dans cette étude prospective de 55 patients en rémission clinique,<sup>74</sup> une péjoration des symptômes mesurée par le *Simple clinical colitis activity index* a été décrite chez 12% des sujets dans les quatre semaines, mais surtout pendant la première semaine suivant la coloscopie, et un sujet sur dix a nécessité une augmentation de la dose de 5-ASA; un traitement de thiopurines se révélant, en revanche, protecteur.

Le taux de colectomie dans l'étude prospective européenne d'inception comprenant 781 patients suivi pendant dix ans dans neuf centres situés dans sept pays du nord ou du sud de l'Europe ainsi qu'en Israël a montré un risque faible de colectomie cumulé de 8,7% à dix ans; 10,4% dans le nord (en particulier à cause d'un taux de colectomie particulièrement élevé au Danemark) et 3,7% dans le sud de l'Europe ( $p > 0,001$ ).<sup>75</sup>

Une recherche systématique, avec méta-analyse des taux de réponse et de rémission sous placebo dans 40 études répertoriées, montre des taux de rémission de 13% (95%; intervalle de confiance: 9-18%) et de réponse de 28% (95%; intervalle de confiance: 23-33%), avec hétérogénéité significative. Les taux de réponse et de rémission sous placebo étaient influencés par la durée de l'étude, le nombre de visites, l'emploi d'une définition plus stricte de la rémission et l'enrôlement de patients avec une CU plus active.<sup>76</sup>

Vu la controverse générée, il y a quelques années, nous mentionnons une nouvelle étude montrant à nouveau l'absence d'association entre un status postinfection par la rougeole, la rubéole ou les oreillons ou une vaccination contre ces pathogènes et le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin.<sup>77</sup>

### SURVEILLANCE ONCOLOGIQUE ET CHIMIOPRÉVENTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont associées à un risque augmenté de cancer colorectal. Pour la colite ulcéreuse (CU), une méta-analyse



estime l'incidence cumulative à 2% après dix ans de maladie, 8% à vingt ans et 18% à trente ans.<sup>78</sup> Pour la maladie de Crohn, l'incidence cumulative est estimée à 3%, 6% et 8% à dix, vingt et trente ans respectivement. Cette incidence a été stable durant ces cinq dernières décennies.<sup>24</sup> Des chiffres plus bas ont aussi été trouvés. Par exemple, la récente analyse d'une cohorte européenne (EC-IBD) montre que 38 patients sur 1141 (3,3% CU et Crohn confondus) avaient un diagnostic de cancer après dix ans de suivi. Toutefois, seulement 0,7% des patients avait un cancer colorectal et 0,9% une dysplasie colique à dix ans.<sup>79</sup> Les données concernant la mortalité liée au cancer colorectal chez les patients avec MICI sont conflictuelles. Alors qu'une ancienne étude concluait en une augmentation de la mortalité liée au cancer colorectal chez les patients avec maladie inflammatoire par rapport à la population générale, ces résultats ne se sont pas confirmés dans une étude plus récente.<sup>80,81</sup> Les facteurs de risque pour le développement d'un cancer colorectal dans le cadre d'une MICI sont principalement la durée de la maladie (OR = 3,2), l'étendue de la maladie (*Standardized incidence ratio* = 2,4 en cas de colite étendue)<sup>82</sup> et l'association avec une cholangite sclérosante primaire (CSP) (OR = 6,9).<sup>81</sup> Pour la CU, la publication d'une analyse univariée portant sur 418 patients comparant le degré d'inflammation histologique au risque de cancer confirme la notion d'augmentation du risque de cancer en fonction de la sévérité de l'inflammation colique.<sup>83</sup> L'âge au moment du diagnostic semble être important puisqu'un risque augmenté de cancer colorectal a été décrit chez l'enfant.<sup>78</sup> De plus, une étude récente suggère l'apparition plus rapide d'un cancer colorectal quand le diagnostic de CU est posé après l'âge de 40 ans.<sup>84</sup> Finalement, une anamnèse familiale positive augmente le risque de cancer colorectal de manière significative (OR = 2,3).<sup>85</sup>

Etant donné le risque augmenté de cancer colorectal chez les patients avec MICI, l'indication à une surveillance endoscopique paraît plus que justifiée. Il n'y a pas néanmoins actuellement de données claires montrant un bénéfice du suivi endoscopique sur la mortalité liée au cancer colorectal.<sup>86</sup>

Les recommandations actuelles sont donc basées sur des avis d'experts ainsi que des conférences de consensus et sont résumées dans le **tableau 4**.

Notons que de nouvelles techniques endoscopiques prometteuses sont en développement et pourraient permettre une détection plus précoce de lésions néoplasiques. Par exemple, l'endomicroscopie avec chromoscopie a permis de détecter environ cinq fois plus de lésions néoplasiques que la coloscopie avec 50% moins de biopsies dans un collectif de 161 patients avec CU. Cette technique combine un sprayage au bleu de méthylène et une coloscopie avec un endoscope équipé d'un microscope confocal permettant la visualisation in situ de l'épithélium colique.<sup>87</sup> Le même groupe a publié une revue cette année faisant la synthèse des études prospectives comparant la coloscopie avec et sans chromoendoscopie. Ils proposent également des lignes directrices pour la détection précoce des cancers colorectaux chez les patients avec MICI (SURFACE guidelines).<sup>88</sup>

La coloscopie avec quatre biopsies prises au hasard

**Tableau 4. Dépistage endoscopique du cancer colorectal chez les patients avec MICI**

Durée d'évolution	Pancolite (CU) ou MC	Colite gauche (CU)
De 8-10 ans à 20 ans	Tous les 2 ans	Dès 15 ans, tous les 2 ans
> 20 ans	Tous les ans	Tous les ans

**NB**

1. Si sclérose biliaire primitive concomitante, commencer au moment du diagnostic de PSC.
2. Pour une colite ulcéreuse distale, commencer le suivi après quinze ans de maladie.
3. Effectuer l'endoscopie en phase quiescente de la maladie.
4. Quatre biopsies tous les 10 cm au hasard et biopsies de toutes les lésions suspectes ainsi qu'à leur pourtour. Minimum 33 biopsies pour détecter 95% des lésions néoplasiques et idéalement 64 biopsies (Rubin et coll., *Gastroenterology* 1992).
5. La chromoendoscopie au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin avec biopsies ciblées semble augmenter le taux de détection de néoplasie colique.

tous les 10 cm permettent une détection de 95% des lésions dysplasiques si un minimum de 33 biopsies sont prises au total.<sup>89</sup> On classifie l'histologie pour les dysplasies comme négative, indéfinie ou positive (bas et haut grade). Le risque de développer une dysplasie est de 2,4% en cas d'histologie négative. Vingt-huit pour cent des cas avec histologie indéfinie développent une dysplasie de haut grade et 9% ont un cancer à la colectomie. Quant aux dysplasies de haut grade, 42% ont un cancer au moment de la colectomie.<sup>90</sup> Le risque oncologique des dysplasies de bas grade et des lésions de type DALM (*Dysplasia associated lesion or mass*) a récemment été évalué dans une méta-analyse combinant vingt études de surveillance. Celle-ci décrit une augmentation de neuf fois du risque de cancer et de douze fois du risque de développer une lésion avancée une fois qu'une dysplasie de bas grade est découverte.<sup>91</sup> Une attitude extrêmement prudente avec surveillance rapprochée doit donc être adoptée et une colectomie envisagée au moindre doute quant à une progression.

Les DALM sont des zones de dysplasie découvertes au sein ou à proximité d'une lésion surélevée polypoïde ou nodulaire. Ces lésions sont très souvent associées avec un cancer si bien que la colectomie est recommandée d'emblée. Ces lésions sont à distinguer des adénomes sporadiques qui ont un meilleur pronostic. Malheureusement, cette distinction est parfois difficile. De manière générale, les DALM sont plus fréquents chez les jeunes patients avec une maladie étendue et de longue durée. De plus, les lésions type DALM sont souvent plus grandes que les adénomes sporadiques (1,8 vs 0,5 cm).<sup>92</sup> Finalement, les lésions de type DALM et les adénomes sporadiques peuvent être distingués par la recherche immunohistochimique du suppresseur tumoral p53 et par analyse de la localisation de la bêta-caténine (nucléaire vs cytoplasmique). Dans une étude, 29% des DALM étaient positifs pour p53 (contre 5% des adénomes) alors que 40% des adénomes avaient une bêta-caténine à localisation nucléaire (contre 8% dans les DALM).<sup>93</sup>

Mentionnons finalement que les pseudopolypes inflammatoires ne sont pas à risque de progression maligne et





**Tableau 5. Attitude en cas de dysplasie de bas grade, haut grade, DALM ou adénomes sporadiques**

Dysplasie sur muqueuse plate		Lésions abaissées ou polyploïdes avec dysplasie	
Bas grade*	Haut grade	DALM ***	Adénome sporadique
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Répéter la coloscopie à 3-6 mois **</li> <li>Ou</li> <li>– Proctocolectomie d'emblée</li> </ul>	Proctocolectomie	Proctocolectomie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si résection endoscopique complète et aucune lésion dysplasique dans la muqueuse plate avoisinante : surveillance rapprochée par coloscopie</li> <li>– Si lésion dysplasique dans la muqueuse avoisinante : proctocolectomie</li> </ul>

**NB**  
 \* Confirmer le diagnostic avec un pathologue ayant une expertise dans le domaine.  
 \*\* Si la dysplasie se confirme, une proctocolectomie est recommandée. Sinon, répéter les coloscopies tous les trois-six mois.  
 \*\*\* DALM : Dysplasia associated lesion or mass. Zone de dysplasie découverte au sein ou à proximité d'une lésion surélevée polyploïde ou nodulaire.

ne doivent donc pas être biopsiés à moins d'un doute sur leur nature.

Les recommandations concernant la prise en charge des dysplasies de bas grade, de haut grade et les dysplasies type DALM sont résumées dans le **tableau 5**.

### Chimioprévention

Dans la colite ulcéreuse, les dérivés du 5-ASA semblent avoir un effet bénéfique dans la prévention primaire du cancer colorectal chez les patients avec MICI.<sup>94</sup> Le bénéfice commence déjà après dix ans où le traitement de 62,5 patients permet de prévenir un cas de cancer. A vingt ans, le NNT n'est plus que de 15,3 et se situe à 7 après trente ans.<sup>95</sup>

En cas d'association entre la colite ulcéreuse et une CSP, la chimioprévention prophylactique par acide ursodéoxycholique a clairement montré un bénéfice et devrait être instaurée.<sup>96</sup>

### COLITES MICROSCOPIQUES

Les colites microscopiques sont classées en colite lymphocytaire et colite collagène sur la base de critères histologiques précis.<sup>97</sup> Les deux types de colites représentent probablement la même entité.<sup>98</sup> Une revue sur les colites microscopiques a été publiée récemment.<sup>99</sup>

Les patients présentent des diarrhées d'importance variable et parfois des douleurs abdominales en crampes.<sup>100</sup> La présentation clinique est proche de celle de l'intestin irritable.<sup>101</sup> Il s'agit habituellement de diarrhées chroniques, mais il peut exister des phases de rémission spontanée ou des évolutions cliniques fluctuantes.<sup>102,103</sup> La coloscopie ne démontre pas d'anomalie endoscopique. Les biopsies étagées du cadre colique (y compris du côlon droit) permettent de poser le diagnostic.<sup>97</sup> L'étiologie est inconnue. La maladie est parfois déclenchée par un épisode de gastro-entérite, par la prise d'AINS, d'aspirine, de lansoprazole ou d'autres médicaments.<sup>104,105</sup>

La prévalence de la coeliakie est nettement plus importante chez les patients souffrant de colites microscopi-

ques que dans la population générale.<sup>106-108</sup> Un dépistage sérologique avec dosage des anticorps antitransglutaminase devrait être réalisé chez tous les patients souffrant de colites microscopiques.

Les mesures thérapeutiques non spécifiques comprennent l'élimination des procinétiques, des sécrétagogues (caféine, alcool, édulcorants) et du lactose. Une revue précise des médicaments récemment introduits devrait permettre d'interrompre la molécule suspecte d'avoir déclenché la colite.<sup>104,105,109</sup>

Le budésônide représente le traitement de référence dans les colites microscopiques sévères.<sup>100,110-116</sup> Une rémission clinique est observée dans 60-90% des cas,<sup>110,116</sup> avec une amélioration de la qualité de vie.<sup>115</sup>

Dans les formes cliniques moins sévères, l'association mésalamine/cholestyramine permet d'obtenir une rémission clinique et histologique dans 85% des cas.<sup>117</sup> La cholestyramine semble efficace et présente que très peu d'effets secondaires.<sup>105,118-120</sup> Le lopéramide peut être administré comme antidiarrhéique non spécifique. Dans les rares formes de colites microscopiques dépendantes du budésônide, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine devraient être envisagées.<sup>121</sup> ■

#### Implications pratiques

- L'usage d'immunosuppresseurs avec les agents anti-TNF n'est plus recommandé, en particulier l'association azathioprine et infliximab, du fait de l'absence de synergie démontrée et du risque de lymphome hépato-splénique
- Les anti-TNF devraient être utilisés en traitement régulier, afin de maintenir la réponse thérapeutique
- L'infliximab est le seul agent anti-TNF approuvé dans toutes les indications générales des MICI, soit la maladie de Crohn luminale, la maladie fistulisante et la colite ulcéreuse
- Une chémo-prévention du cancer colorectal devrait être discutée dans tous les cas de colite ulcéreuse, en tenant compte des facteurs de risque du patient

### Bibliographie

- 1 \*\* Clark M, Colombel J-F, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
- 2 Johnson FR, Ozdemir S, Mansfield C, et al. Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: Serious adverse event risks versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007;133:769-79.



- 3 Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
- 4 \*\* Mackey A, Green L, Liang L. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-7.
- 5 Van Assche G, Paintaud G, Magdelaine C, et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's: Final results of the IMID trial. *Gastroenterology* 2007;132:A-103.
- 6 \* Elana AM, Renata V, Mark SS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4:1248-54.
- 7 \* Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- 8 \* Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- 9 \* Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
- 10 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W. Adalimumab safety in Crohn's disease clinical trials. *Gastroenterology* 2007;132:A-504.
- 11 \* Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
- 12 \* Schreiber S, Khalil-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
- 13 Schreiber S, Hanauer SB, Feagan BG. Long-term treatment with certolizumab pegol for up to 18 months in patients with active Crohn's disease: PRECISE 3 efficacy results. *Gastroenterology* 2007;132:A-504.
- 14 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P. Re-induction and maintenance therapy with subcutaneous certolizumab pegol in patients with Crohn's disease following treatment failure: PRECISE 4 results. *Gastroenterology* 2007;132:A-505.
- 15 Colombel JF, Schreiber S, Hanauer SB. Long-term tolerability of subcutaneous certolizumab pegol in active Crohn's disease: Results from PRECISE 3 and 4. *Gastroenterology* 2007;132:A-503.
- 16 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-83.
- 17 Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A multicenter, randomized, phase 2a study of human monoclonal antibody to IL-12/23p40 (CNTO 1275) in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:A-51.
- 18 Dotan I, Vigodman S, Malter L. Azathioprine/6-mercaptopurine therapy has no significant effect on cellular or humoral immune responses in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;132:A-51-2.
- 19 Cosnes J, Beaugerie L, Vernier G, et al. Prevalence of nodular regenerative hyperplasia in IBD patients treated with azathioprine. *Gastroenterology* 2007;132:A-52-3.
- 20 Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9.
- 21 Baburajan B, Prescott N, Smith M. The HLA-G 14bp ins-del polymorphism influences response to methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;132:A-38.
- 22 James EE, Jim CB, Matthew DR, et al. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clinical gastroenterology and hepatology: The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5:1065-9.
- 23 Felley C, Guyot J, Hess J, et al. Inflammatory diseases of the intestines. *Rev Med Suisse* 2006;2:191-4,196-8,201-3.
- 24 Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
- 25 Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL, et al. Ulcerative colitis: No rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut* 2007;56:497-503.
- 26 Hanauer SB. Review article: High-dose aminosaliculates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl. 3):37-40.
- 27 Moss AC, Peppercorn MA. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:99-107.
- 28 Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once - or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
- 29 Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75; quiz 432-3.
- 30 \* Bossa F, Fiorella S, Caruso N, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: A randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:601-8.
- 31 de Saussure P, Soravia C, Morel P, et al. Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:203-8.
- 32 Weber A, Fein F, Koch, et al. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1131-5.
- 33 \* Actis GC, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: A long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
- 34 Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:129-34.
- 35 Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000478.
- 36 Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, et al. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: Conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): A pilot study. *Dig Liver Dis* 2007;39:430-4.
- 37 Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: The first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:221-7.
- 38 Takemoto K, Kato J, Kuriyama M, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:422-9.
- 39 Emmrich J, Petermann S, Nowak D, et al. Leukocytapheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis - results of a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci* 2007;52:2044-53.
- 40 Hanai H. Positions of selective leukocytapheresis in the medical therapy of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:7568-77.
- 41 Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:794-802.
- 42 \*\* Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:19-37.
- 43 Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;3:123-8.
- 44 Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: An open-label study. *World J Gastroenterol* 2007;13:2328-32.
- 45 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- 46 \* Hanauer SB. Risks and benefits of combining immunosuppressives and biological agents in inflammatory bowel disease: Is the synergy worth the risk? *Gut* 2007;56:1181-3.
- 47 \* Moss AC, Farrell RJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;131:1649-51; discussion 1651.
- 48 Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, et al. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J* 1967;3:193-5.
- 49 Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
- 50 Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-83.
- 51 Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204:956-62; discussion 962-3.
- 52 Oresland T. Review article: Colon-saving medical therapy vs. colectomy in ulcerative colitis - the case for colectomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl. 3):74-9.
- 53 Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453-5.
- 54 Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, et al. A phase I study of vilisizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;133:1414-22.
- 55 de Bievre MA, Vrij AA, Schoon EJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:753-8.
- 56 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1502-6.
- 57 Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Clinical guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Summary statement. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:972-8.
- 58 \* Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Review article: Aminosaliculates for distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl. 3):41-4.
- 59 Biancone L, Gionchetti P, Blanco Gdel V, et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: A multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007;39:329-37.
- 60 \* Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, et al. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:478-82.



- 61 Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128-38.
- 62 Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, et al. Dysbiosis in pouchitis: Evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:352-60.
- 63 Casadesu D, Tani T, Wakai T, et al. Possible role of human cytomegalovirus in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:1085-9.
- 64 Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:498-508.
- 65 Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231-6.
- 66 Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; Epub ahead of print.
- 67 Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754-60.
- 68 Yoshino T, Nakase H, Ueno S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1516-21.
- 69 Reznia D, Ouban A, Marcet J, et al. CMV colitis mimicking recurrent inflammatory bowel disease: Report of three cases. *Am Surg* 2007;73:58-61.
- 70 \* Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339-44.
- 71 Tremaine WJ. Inflammatory bowel disease and Clostridium difficile-associated diarrhea: A growing problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:310-1.
- 72 Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345-51.
- 73 Lundeen SJ, Otterson MF, Binion DG, et al. Clostridium difficile enteritis: An early postoperative complication in inflammatory bowel disease patients after colectomy. *J Gastrointest Surg* 2007;11:138-42.
- 74 Menees S, Higgins P, Korsnes S, et al. Does colonoscopy cause increased ulcerative colitis symptoms? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:12-8.
- 75 \* Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-15.
- 76 Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516-26.
- 77 \*\* Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:759-62.
- 78 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- 79 Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: Results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion* 2007;75:113-21.
- 80 \* Gyde S, Prior P, Dew MJ, et al. Mortality in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;83:36-43.
- 81 Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:609-17.
- 82 \* Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: A population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46.
- 83 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: A cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-105.
- 84 Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, et al. Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol* 2007;21:443-6.
- 85 Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-83.
- 86 Collins PD, Mpfu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000279.
- 87 Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-82.
- 88 Kiesslich R, Galle PR, Neurath MF. Endoscopic surveillance in ulcerative colitis: Smart biopsies do it better. *Gastroenterology* 2007;133:742-5.
- 89 Rubin CE, Haggitt RC, Burner GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
- 90 \*\* Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
- 91 Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657-68.
- 92 Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, et al. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:322-7.
- 93 \*\* Walsh SV, Loda M, Torres CM, et al. P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis-associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1999;23:963-9.
- 94 Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
- 95 \* Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A, et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006;73:11-9.
- 96 Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
- 97 Liszka L, Woszczyk D, Pajak J. Histopathological diagnosis of microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:792-7.
- 98 Tagkalidis PP, Price G. Lymphocytic and collagenous colitis are a spectrum of the same disease – a comparative global gene expression profile by microarray analysis. *Gastroenterology* 2004;S1062.
- 99 Stroehlein JR. Microscopic colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:231-6.
- 100 Chande N, Driman DK, Reynolds RP. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: Patient characteristics and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:343-7.
- 101 Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:175-81.
- 102 Madisch A, Miehke S, Lindner M, et al. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10 years. *Z Gastroenterol* 2006;44:971-4.
- 103 Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Lymphocytic colitis: A retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004;53:536-41.
- 104 Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: Report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:530-3.
- 105 Fernandez-Banares F, Esteve M, Espinos JC, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:324-30.
- 106 Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974-82.
- 107 Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:919-21.
- 108 Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, et al. Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:225-7.
- 109 Beaugier L, Pardi DS. Review article: Drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:277-84.
- 110 Baert F, Schmit A, D'Haens G, et al. Budesonide in collagenous colitis: A double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002;122:20-5.
- 111 Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003575.
- 112 Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr, et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: The first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:29-32.
- 113 Delarive J, Saraga E, Dorta G, et al. Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998;59:364-6.
- 114 Feyen B, Wall GC, Finnerty EP, et al. Meta-analysis: Budesonide treatment for collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:745-9.
- 115 Madisch A, Heymer P, Voss C, et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:312-6.
- 116 Miehke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002;123:978-84.
- 117 Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: Randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:809-14.
- 118 Baert D, Coppens M, Burvenich P, et al. Chronic diarrhoea in non collagenous microscopic colitis: Therapeutic effect of cholestyramine. *Acta Clin Belg* 2004;59:258-62.
- 119 Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
- 120 Ung KA, Kilander A, Willen R, et al. Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:432-7.
- 121 Vennamaneni SR, Bonner GF. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment of steroid-dependent lymphocytic and collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2798-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument