



Maladies inflammatoires de l'intestin

Une co-immunosuppression par azathioprine ou méthotrexate en plus de l'infliximab n'apporte pas d'avantage thérapeutique majeur dans la maladie de Crohn mais augmente les risques infectieux et de néoplasie.



Rev Med Suisse 2009; 5: 185-94

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

Main therapeutic advances in IBD in 2008

A coimmunosuppression with azathioprine or methotrexate in addition to infliximab does not improve the therapeutic efficacy in Crohn's disease but increase the risks of infectious complications and neoplasia.

MALADIE DE CROHN

Le traitement médical de la maladie de Crohn a récemment été revu.¹ Cet article nous dit que, si les traitements biologiques ont révolutionné la prise en charge de la maladie de Crohn, il est important de suspecter une infection opportuniste chez les patients présentant de nouveaux symptômes, dans les deux mois, d'un traitement biologique. Il nous rappelle également que les indices cliniques d'une maladie sévère sont une maladie d'emblée fistulisante ou sténosante, une perte pondérale de plus de 5 kg ou la nécessité de prescrire des corticostéroïdes. Finalement, il nous redit que le traitement d'une maladie active avec la mésalazine est à peine meilleur qu'un placebo et que cette dernière devrait être utilisée essentiellement pour prévenir une récurrence après une résection intestinale grêle.

La prise en charge des traitements d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn est résumée dans les **tableaux 1 et 2**.

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 et a fait proposer à certains auteurs une approche initiale plus agressive mais comprenant potentiellement plus de risques. Les résultats de cette approche, plus agressive par rapport à un schéma conventionnel chez des patients avec une maladie de Crohn nouvellement diagnostiquée, ont maintenant été publiés.² 65 patients ont reçu d'emblée une immunosuppression combinée (infliximab 5 mg/kg de poids corporel aux semaines 0, 2 et 6 associé à de l'azathioprine). Par la suite, les patients pouvaient recevoir des doses supplémentaires d'infliximab et si nécessaire des corticostéroïdes afin de contrôler l'activité de la maladie. Le groupe contrôle (64 patients) recevait un traitement conventionnel comprenant initialement des corticostéroïdes puis, si nécessaire, de l'azathioprine ou du méthotrexate, et enfin de l'infliximab selon la réponse clinique obtenue. Le but primaire de l'étude était d'obtenir une rémission sans corticostéroïdes et sans résection intestinale aux semaines 26 et 52 de traitement. L'immunosuppression combinée a été plus efficace que le traitement conventionnel de stéroïdes pour induire une rémission et réduire l'utilisation de corticostéroïdes. La survenue d'effets secondaires sérieux était similaire dans les deux groupes. Toutefois, au-delà de 54 semaines, le taux de rémission a été similaire quelle que soit la stratégie initiale de traitement. A ce stade, toutefois, les deux groupes recevaient pratiquement le même traitement, avec plus de 60% des patients du second groupe étant sous azathioprine et un taux similaire



Tableau 1. Traitement d'induction de la maladie de Crohn

Présentation clinique et activité	Options thérapeutiques
Maladie légère-moderée (CDAI 150-220)	Sulfasalazine 2-4 g/j* Budénoside 9 mg/j Alternatives : Mésalazine p.o. 3,2-4 g/j, voir texte Métronidazole 10-20 mg/kg et ciprofloxacine 1 g/j
Maladie modérée-sévère (CDAI 220-450)	Prednisone 40-60 mg/j** Alternatives : 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 pégol 400 mg s.c. aux semaines 0, 2 et 4*** Si infection ou abcès : antibiotiques et/ou drainage chirurgical ou percutané
Maladie très sévère (CDAI > 450)	Hospitalisation, stéroïdes i.v.***, antibiotiques i.v. Sonde nasogastrique en cas d'obstruction Nutrition entérale ou parentérale si patient incapable d'absorber les calories requises Alternative : Infliximab aux doses indiquées ci-dessus
Maladie corticorésistante	Azathioprine (2-2,5 mg/kg) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg) Alternatives : Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. Infliximab ou adalimumab aux doses indiquées ci-dessus***
Maladie fistulisante	Métronidazole 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*** Alternative : Méthotrexate 25 mg/sem s.c. + acide folique 5 mg/sem p.o. ou adalimumab aux doses indiquées ci-dessus

* En cas de maladie colique.

** Stéroïdes contre-indiqués en cas d'abcès ou d'autres complications infectieuses.

*** Infliximab ou autre agent anti-TNF- α 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- α .

CDAI : Crohns disease activity index.

de 8-10% de patients sous infliximab épisodique. L'immunosuppression combinée d'emblée a impliqué l'exposition aux risques des bloqueurs du TNF- α pour un certain nombre de patients pour lesquels ce traitement n'aurait pas été nécessaire. Finalement, la survenue déjà mentionnée de lymphomes T hépatospléniques, lors de l'association

infliximab/azathioprine, devrait faire renoncer actuellement à cette combinaison, bien que ces lymphomes ne soient survenus que dans le contexte d'une longue préexposition à l'azathioprine.³ Des informations complémentaires concernant cette approche ont été apportées par l'étude SONIC (Study of biologic and immunomodulator naïve patients in Crohn's disease) qui a inclus 500 patients avec une maladie de Crohn récente.⁴ Dans cette étude, les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'azathioprine, soit de l'infliximab, soit un traitement combiné d'azathioprine et d'infliximab. Les données concernant les six premiers mois de traitement sont actuellement disponibles. La probabilité d'être en rémission clinique sans corticostéroïdes à six mois a été de 57% dans le groupe infliximab + azathioprine, de 44% dans le groupe infliximab seul et de 31% dans le groupe traité par azathioprine seule, favorisant donc l'association infliximab et azathioprine. Toutefois, au vu du risque oncologique du traitement combiné mentionné plus haut, l'association thérapeutique devrait n'être utilisée que si le risque est justifié par un besoin clair du gain thérapeutique de 13% à court terme, ceci d'autant plus qu'il faut attendre la confirmation de ce gain à douze mois, l'étude SONIC n'étant pas terminée.

L'utilisation de plus en plus fréquente des immunosuppresseurs, voire de combinaisons d'immunosuppresseurs dans la maladie de Crohn, pose la question du risque d'infections opportunistes chez ces patients. Une étude a cherché à identifier les facteurs de risque pour le développement d'une infection opportuniste et le pronostic d'une

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) Alternatives : 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) Alternatives : 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**

* En cas de maladie colique.

** Un schéma régulier de perfusion ou d'injection devrait être instauré pour prévenir l'apparition d'anticorps aux agents anti-TNF- α .



telle infection chez ces patients.⁵ Les auteurs ont identifié 100 patients consécutifs avec une infection opportuniste et ont apparié chaque cas avec deux patients contrôles. L'utilisation des corticostéroïdes, de l'azathioprine/6-mercaptopurine ou de l'infliximab a été associée à un risque d'infection opportuniste augmenté (OR 2,9 IC à 95%; 1,5-5,3). La combinaison de deux ou trois de ces médicaments augmentait davantage le risque (OR 14,5 IC à 95%; 4,9-43) alors que l'utilisation de la mésalazine ou du méthotrexate ne l'augmentait pas. De plus, le risque relatif d'une infection opportuniste était plus important dans le groupe âgé de plus de 50 ans par rapport aux patients âgés < 24 ans (OR 3 IC à 95%; 1,2-7,2).

L'anémie ferriprive est une complication fréquente des maladies inflammatoires de l'intestin. Une nouvelle formule de fer administrable par voie intraveineuse est disponible depuis cette année en Suisse. Elle est constituée de carboxymaltose ferrique et commercialisée sous l'appellation Ferinject. Cette nouvelle formule a été évaluée chez 200 patients randomisés pour recevoir soit du carboxymaltose ferrique par voie intraveineuse, soit du sulfate de fer par voie orale.⁶ L'étude montre que le carboxymaltose ferrique est aussi efficace que le sulfate de fer et de bonne sécurité d'emploi dans l'anémie ferriprive des maladies inflammatoires de l'intestin. Il permet une correction rapide de l'hémoglobine et le rétablissement des stocks en fer. Toutefois, des complications cardiaques mortelles étant survenues chez des parturientes anémiques après une dose de 1000 mg administrée i.v. en une fois, nous recommandons de débiter par une dose de 200 mg i.v., et de ne recourir à la dose de 1000 mg que si la prescription en une fois de cette dose est justifiée (www.luitpold.com/site/newsdetails.asp?news_id=13).

Une étude française de type cas-contrôle a recherché les facteurs de risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle dans la maladie de Crohn.⁷ Elle a identifié 29 patients dans onze centres présentant cette association et conclu qu'une résection grêle et l'usage prolongé d'aminosalicylates paraissent des facteurs protecteurs face au risque de cet adénocarcinome.

Une étude canadienne nous rappelle le problème croissant de l'infection par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés avec une maladie inflammatoire de l'intestin.⁸ Cette infection est associée avec une plus grande mortalité chez les patients avec une colite ulcéreuse et un allongement du séjour hospitalier aussi bien pour la maladie de Crohn que pour la colite ulcéreuse.

Bloqueurs du TNF- α

Une méta-analyse a revu toutes les études contrôlées par placebo utilisant des bloqueurs du TNF- α dans la maladie de Crohn.⁹ Le but de l'étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ces agents. Quatorze études ayant enrôlé 3995 patients concernaient la maladie de Crohn luminale. Dans cette indication, les bloqueurs du TNF- α étaient supérieurs au placebo aussi bien pour l'induction (différence moyenne 11%) que le maintien de la rémission (différence moyenne 23% si patients répondeurs à l'induction et 8% si patients randomisés avant l'induction). Dix études ont évalué le rôle de ces agents dans la maladie de

Crohn fistulisante enrôlant 776 patients. Les bloqueurs du TNF- α permettaient une fermeture des fistules seulement dans les études de maintenance après une induction en phase ouverte (différence moyenne 16%). Sur 21 études incluant 5356 patients, l'utilisation des bloqueurs du TNF- α n'augmentait pas le risque de décès, de néoplasies ou d'infections sérieuses. On peut donc conclure que l'utilisation des bloqueurs du TNF- α est efficace dans la maladie de Crohn luminale. L'efficacité de l'infliximab a été démontrée pour la maladie de Crohn fistulisante, des études complémentaires étant nécessaires pour valider l'utilisation de l'adalimumab et du certolizumab pégol dans cette indication. De plus, bien que les données actuelles soient bonnes à court et moyen termes, seul un suivi à plus long terme permettra d'évaluer complètement la sécurité d'emploi des agents anti-TNF- α . La banque de données *Cochrane* a également revu le rôle des bloqueurs du TNF- α dans le maintien de la rémission de la maladie de Crohn.¹⁰ Elle conclut que l'infliximab à une dose de 5 ou 10 mg/kg, administré toutes les huit semaines, est efficace pour le maintien de la rémission de la maladie luminale et le maintien de la cicatrisation des fistules chez les patients qui ont répondu au traitement d'induction. L'adalimumab 40 mg chaque semaine ou toutes les deux semaines est efficace pour le maintien de la rémission chez les patients avec maladie luminale qui ont répondu au traitement d'induction. Le certolizumab pégol, 400 mg toutes les quatre semaines, est aussi efficace dans cette indication chez les patients qui ont répondu au traitement d'induction. Nous n'avons pas d'études qui ont comparé l'efficacité relative de ces agents l'un par rapport à l'autre.

Infliximab

Une étude observationnelle a évalué le bénéfice clinique à long terme de l'infliximab chez 614 patients consécutifs avec un suivi médian de 55 mois.¹¹ 11% des patients étaient des non-répondeurs primaires à l'infliximab. Un bénéfice était maintenu chez 347 des 547 patients (63%) recevant un traitement à long terme. Parmi ces 347 patients, 68% recevaient toujours de l'infliximab et 32% avaient pu l'arrêter avec maintien de la rémission. 13% du collectif ont dû interrompre l'infliximab en raison d'effets secondaires et 22% en raison d'une perte de la réponse. Un traitement régulier d'infliximab permettait de diminuer le risque d'hospitalisation et d'intervention chirurgicale et permettait d'arrêter les corticostéroïdes par rapport à un traitement épisodique.

Nous avons mentionné l'année dernière que nous ne recommandions plus l'association infliximab et azathioprine car des cas de lymphomes hépatospléniques pour la plupart avec issue fatale avaient été rapportés.³ Une étude a spécifiquement analysé la possibilité d'arrêter l'immunosuppression (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) lors d'un traitement de maintien d'infliximab donné régulièrement.¹² Leur conclusion est que la poursuite des immunosuppresseurs au-delà de six mois n'apporte pas d'avantage par rapport à une monothérapie d'infliximab donnée à intervalles réguliers. Les auteurs relevaient toutefois que le taux de protéine-C réactive était plus élevé et le taux résiduel d'infliximab plus bas lorsque l'immuno-



suppression était interrompue. Ces observations nécessitent des études complémentaires car le taux résiduel d'infliximab avant la prochaine perfusion semble prédire la réponse au traitement.¹³ L'intérêt d'une association du méthotrexate à l'infliximab, chez des patients ayant reçu de la prednisone comme traitement d'induction, a également été étudié.¹⁴ Toutefois, la combinaison infliximab et méthotrexate n'était pas supérieure à l'infliximab seul.

Adalimumab

Une analyse complémentaire de l'étude CHARM démontre que l'adalimumab en traitement de maintenance améliore la qualité de vie des patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère¹⁵ et diminue le risque d'hospitalisation et d'intervention chirurgicale à un an.¹⁶

Certolizumab

Il n'y a pas eu cette dernière année de nouvelle publication concernant le certolizumab pégol dans la maladie de Crohn. Nous prions donc le lecteur de se référer aux informations données ci-dessus concernant les traitements par bloqueurs du TNF- α et les tableaux annexés.

Immunomodulateurs

L'étude SONIC est la seule étude importante concernant l'utilisation des immunomodulateurs en monothérapie publiée cette dernière année. Cette étude, ainsi que les études concernant leur rôle dans la co-immunosuppression avec l'infliximab sont détaillées dans les considérations générales et l'utilisation des bloqueurs du TNF- α .

Prophylaxie postopératoire de la récurrence de la maladie de Crohn

Une étude a évalué les facteurs cliniques potentiels influant le risque d'une deuxième chirurgie après une première résection iléo-colique.¹⁷ Les auteurs concluent qu'une anamnèse familiale de maladies inflammatoires de l'intestin (HR 2,24 IC à 95%; 1,16-4,3) et le fait de fumer au moment de la résection initiale (HR 2,08 IC à 95%; 1,11-3,91) étaient des facteurs de risque pour une deuxième résection iléo-colique. La prescription d'immunomodulateurs était associée à une diminution de ce risque (HR 0,40 IC à 95%; 0,18-0,88).

COLITE ULCÉREUSE

Il n'y a pas de nouveautés majeures en 2008 concernant la prise en charge de la recto-colite ulcéreuse hémorragique (RCUH). Les traitements d'induction et d'entretien de la colite ulcéreuse sont résumés dans le **tableau 3**.

Une étude décrivant l'évolution d'une première poussée sévère de colite ulcéreuse ayant nécessité une hospitalisation montre qu'une colectomie a été nécessaire dans 20% des cas pendant l'hospitalisation, 6% dans les trois mois pour un total de 10% pendant l'année suivant le retour à domicile.¹⁸ Une nouvelle hospitalisation pendant l'année s'est révélée nécessaire dans 29% des cas.

La recherche d'une infection par *Clostridium difficile* au moyen d'une coproculture et d'une recherche de Toxine A ainsi que d'une infection par cytomégalovirus (CMV) au

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

	I ^{er} choix	Alternatives
Traitements d'induction		
Légère à modérée : colite gauche, proctite	<ul style="list-style-type: none"> Mésalazine topique* Hydrocortisone ou budésonide lavements 	<ul style="list-style-type: none"> Lavement de butyrate (acides gras à chaînes courtes) Prednisone p.o.
Légère à modérée : pancolite	<ul style="list-style-type: none"> Mésalazine p.o. \pm topique* Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> Prednisone p.o. Infliximab
Sévère, fulminante	<ul style="list-style-type: none"> Prednisone i.v. Si échec ciclosporine i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab Tacrolimus Colectomie
Traitements d'entretien		
Légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> Mésalazine p.o. \pm topique 	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprine Infliximab
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprine/6-MP 	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab Méthotrexate

Mésalazine: 4 à 4,8 g/j p.o., 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, administrée en deux doses séparées.
 Tacrolimus: 0,1 mg/kg/j p.o., administré en deux doses séparées.
 *Traitement topique: suppositoires ou lavements selon extension.

moyen de prise de biopsies est à effectuer en cas de péjoration, particulièrement en présence d'une immunosuppression (corticostéroïdes, ciclosporine, azathioprine ou infliximab). En cas de triple immunosuppression, une prophylaxie anti-*Pneumocystis carinii* par triméthoprimum 160 mg et sulfaméthoxazolium 800 mg trois fois par semaine est indiquée. Bien qu'une analyse Cochrane¹⁹ n'ait pas confirmé l'efficacité d'un traitement de la colite ulcéreuse par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, une prophylaxie antithrombotique par héparine de bas poids moléculaire est cependant indiquée, en raison des risques augmentés de thromboses chez les patients alités, hospitalisés²⁰ et probablement aussi chez les patients ambulatoires avec maladie sévère. Le suivi à un an d'une petite étude sur treize patients suggère que l'adalimumab pourrait être efficace dans la RCUH, aussi après perte de réponse à l'infliximab,²¹ cependant, pour l'instant, seulement l'infliximab est reconnu par les caisses-maladie. Une des grandes études multicentriques internationales testant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'adalimumab dans la RCUH se déroule actuellement. Plusieurs centres en Belgique, en France et en Suisse participent à ce projet et incluent des patients.

5-ASA

Le traitement d'une colite légère à modérée consiste en 3 à 4 g de mésalazine par jour, une amélioration étant à attendre dans les deux à trois semaines. Une étude randomisée (n=380) a montré la non-infériorité, en termes de rémission clinique, mais aussi d'effet secondaire, d'une



posologie de méسالazine granules 3 g une fois par jour par rapport à 1g trois fois par jour.²²

Corticostéroïdes

En cas de poussée sévère, la prednisone 0,8 mg/kg (ou équivalent) par voie intraveineuse est efficace. L'éventualité d'une option chirurgicale future doit toujours être discutée avec le patient et un chirurgien expert.²³

Ciclosporine ou tacrolimus

Chez les patients en poussée sévère et corticorésistants, la ciclosporine à raison de 2 à 4 mg/kg i.v. continu sur 24 h 00 ou l'infliximab 5 mg/kg i.v. sont indiqués. Le tacrolimus est une alternative ayant aussi démontré son efficacité. Nous préconisons vivement une prise de contact précoce auprès d'un centre tertiaire d'excellence pour discuter de l'option thérapeutique individuelle à favoriser. En cas d'échec à un de ces deux traitements médicamenteux (ciclosporine vs infliximab), l'emploi de l'autre traitement est possible mais au prix d'une augmentation des risques infectieux.²⁴ Cette alternative permet d'éviter une colectomie à court terme (trois mois) dans un²⁴ à deux²⁵ cas sur trois. L'option chirurgicale est à évaluer de jour en jour. En cas de rémission, un traitement d'entretien par azathioprine, 6-MP ou méthotrexate est à introduire.

Chirurgie

La grande difficulté de la prise en charge de la colite ulcéreuse sévère cortico- et ciclosporine-résistante réside dans le choix du moment de la coloproctectomie totale.²³ La mise en place précoce d'un plan thérapeutique coordonné et admis par toute l'équipe multidisciplinaire (médecine interne, gastroentérologue, chirurgien) et le patient, discuté avec un centre tertiaire spécialisé, est la meilleure garantie de succès et peut permettre d'éviter des situations dramatiques.

Leucaphérèse

Deux modalités d'absorption des granulocytes et monocytes/macrophages sont possibles, la leucaphérèse avec des billes de cellulose acétate (Adacolumn) ou par filtre de polyéthylène phtalate (Cellsorba EX). Dans une étude randomisée, aucune différence entre les deux méthodes n'a été observée,⁽²⁶⁾ un index d'activité élevé (CAI \geq 16) prédisant un échec de traitement. L'étude tant attendue randomisée contrôlée contre colonne factice a été publiée.²⁷ Malheureusement, celle-ci n'a montré aucun bénéfice pour les patients traités par Adacolumn (n = 112) par rapport aux colonnes factices (n = 56), en termes ni de rémission clinique (17 vs 11%) ou endoscopique (12 vs 11%), ni de réponse clinique (44 vs 39%) ou endoscopique (17 vs 16%), ni de scores de qualité de vie. Cette option thérapeutique va sans doute être abandonnée vu que ses chances d'obtenir le remboursement sont maintenant bien minces.

Traitement d'entretien de la colite ulcéreuse

Après une poussée modérée, un traitement d'entretien par des 5-ASA à la dose d'au moins 2 g/j est efficace. En cas de récurrence sous 5-ASA ou en présence d'une poussée sévère ayant nécessité des corticostéroïdes par voie intra-

veineuse, nous préconisons un traitement d'entretien soit par azathioprine per os 2 à 2,5 mg/kg/jour, soit de la 6-MP per os 1 à 1,5 mg/kg/jour, soit du méthotrexate (attention à la tératogénicité!, contraception nécessaire!) 15-25 mg s.c./semaine (ou per os mais en majorant la dose empiriquement de 25% pour des raisons de pharmac-absorption). Un traitement de maintien par infliximab i.v. 5 mg/kg toutes les huit semaines est aussi possible²⁸ mais nettement plus onéreux.

COLITES DISTALES

Un poster présenté à l'United European Gastroenterology Federation (UEGW) a évalué l'efficacité et la tolérance de deux lavements journaliers de 50 ml associant 1 g de méسالazine et 10 mg de nifédipine en présence d'une colite distale avec ténésmes.²⁹ Le nombre d'exonérations productives mais aussi celui des faux besoins et de besoins impérieux ont très significativement diminué aux jours 5, 15 et 25 par rapport à la situation de départ. Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement était de 40% à J15 et de 83% à J25.

Pochite

Les antibiotiques ciprofloxacine et métronidazole en monothérapie restent le traitement de première intention dans le cas d'une pochite aiguë ou chronique. En cas d'échec, l'association de ciprofloxacine à du tinidazole³⁰ ainsi que le budésonide³¹ ont montré leur efficacité. Une méta-analyse de cinq études randomisées, contrôlées contre placebo, a confirmé l'efficacité des probiotiques.³² Une petite étude pilote randomisée, contrôlée par placebo pour le traitement de la pochite chronique, a montré une rémission clinique chez 25% des patients traités par rifaximine 400 mg 3 x/j par rapport à 0% sous placebo.³³

SURVEILLANCE ONCOLOGIQUE ET CHIMIOPRÉVENTION

Par rapport à l'année dernière, aucun changement notable n'a été apporté aux recommandations pour le suivi et la chimioprévention du cancer colorectal (CCR) chez les patients avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ces dernières ont été résumées dans le **tableau 4** et peuvent être consultées en détail dans un récent rapport de consensus basé sur l'évidence européenne.³⁴ Alors qu'il est globalement admis que le risque de cancer colorectal (CCR) est augmenté chez les patients avec MICI, l'incidence du CCR en fonction de la durée de maladie est variable selon les études. En effet, les chiffres provenant de la méta-analyse d'Eaden et coll., qui estimaient l'incidence cumulative de CCR chez les patients avec colite ulcéreuse à 2% après dix ans de maladie, 8% à vingt ans et 18% à trente ans,³⁵ ont été revus à la baisse suite à l'étude prospective de Rutter et coll. Celle-ci estimait l'incidence cumulative à 2,5% à vingt ans et 7,6% à trente ans de maladie.³⁶ Cette année, une étude a comparé le risque de CCR en cas de MICI à la population générale. En fixant le taux de CCR à 1 dans la population générale, le taux était de 2,22 et 1,64 chez les patients avec maladie



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

Commentaires

1. Si sclérose biliaire primitive concomitante, commencer au moment du diagnostic de cholangite sclérosante primaire.
 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.³⁴
 5. La chromoendoscopie au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin avec biopsies ciblées semble augmenter le taux de détection de néoplasies coliques.
- MICI: maladie inflammatoire de l'intestin.

de Crohn et colite ulcéreuse respectivement. En excluant les patients ayant eu une colectomie partielle ou totale, ce taux montait à 5,52 pour la maladie de Crohn et 4,81 pour la RCUH.³⁷ Deux études se sont intéressées à l'intervalle de temps entre le diagnostic de MICI et celui de CCR. La première estime ce temps à dix-sept ans sur un échantillon de 61 patients avec CCR. De plus, alors qu'il est recommandé de démarrer un programme de surveillance par colonoscopie après 8-10 ans de maladie (tableau 4), 21% de leurs patients avaient un diagnostic de CCR dans un intervalle de dix ans. Les auteurs se posent donc la question de l'initiation plus précoce du programme de surveillance. De plus, ils suggèrent que certaines personnes sont à plus haut risque puisque l'intervalle entre le diagnostic de MICI et de CCR était plus court chez les personnes âgées et avec une maladie active.³⁸ La deuxième étude va également dans le même sens. En effet, dans une population de 149 patients avec MICI, 22% des patients avaient un CCR avant l'initiation du dépistage selon les recommandations.³⁹ Une étude norvégienne s'est également intéressée aux facteurs pouvant influencer le risque de CCR en cas de MICI. Parmi 67 patients souffrant d'une MICI et ayant un diagnostic de CCR, 75% avaient une dysplasie colique synchronisée. Ces patients étaient plus jeunes et avaient une maladie de plus longue durée et plus active par rapport aux patients n'ayant pas de dysplasie ailleurs dans leur côlon.⁴⁰ Finalement, une étude a observé une forte corrélation entre la présence d'un polymorphisme nucléotidique (position -308) sur le promoteur du gène TNF-alpha et le CCR lié aux MICI.⁴¹ Globalement, ces études nous disent que certains groupes de patients semblent plus à risque de développer un CCR que d'autres. Des études sont néanmoins nécessaires pour déterminer si ces patients pourraient bénéficier d'un programme de surveillance plus précoce.

Les facteurs de risque actuellement retenus pour le développement d'un CCR dans le cadre d'une MICI sont la durée, la sévérité et l'étendue de la colite^{42,43} ainsi que l'as-

sociation avec une cholangite sclérosante primaire (CSP).⁴⁴ Ce dernier point a été confirmé dans une étude récente où le risque à 25 ans de CCR en cas de CSP et MICI était de 23,4% (OR= 10,8 par rapport au groupe contrôle).⁴⁵ Bien que ces patients soient plus à risque de CCR, l'intervalle entre le diagnostic de MICI et le développement d'un CCR est le même qu'en l'absence de CSP.³⁸

Bien que l'impact de la colonoscopie de dépistage sur la mortalité liée au CCR ne soit pas clairement démontré, il est actuellement recommandé de démarrer un programme de surveillance après 8-10 ans de maladie en cas de colite étendue (RCUH) ou de maladie de Crohn colique et dès quinze ans pour les colites gauches (RCUH). Une récente étude a évalué le nombre de lésions néoplasiques détectées par un programme de surveillance de 25 ans.⁴⁶ Alors que 7% des patients (18 sur un total de 259 patients) avaient une dysplasie ou un cancer au début du programme de dépistage, 14% supplémentaires (30 patients) étaient diagnostiqués dans le cadre du programme de surveillance.

Lorsque l'on décide de démarrer un programme de dépistage du CCR, quel est le meilleur examen à effectuer? Les recommandations actuelles proposent la colonoscopie optique avec prélèvement de quatre biopsies tous les 10 cm au hasard et biopsies de toutes les lésions suspectes ainsi qu'à leur pourtour. Un minimum de 33 biopsies est recommandé. Cette attitude a une sensibilité de 92% pour la détection de toute lésion néoplasique.⁴⁷ Comme mentionné dans les acquisitions thérapeutiques de l'année dernière, de nouvelles techniques endoscopiques sont en cours d'évaluation et semblent prometteuses pour améliorer le taux de lésions détectées.⁴⁸ Cette année, une étude sur un collectif de 102 patients avec MICI et nécessitant une surveillance endoscopique a comparé l'efficacité de la chromoendoscopie au bleu de méthylène avec biopsies ciblées à la colonoscopie optique avec biopsies ciblées ou à la colonoscopie optique selon les recommandations actuelles. La chromoendoscopie était plus efficace que les deux autres techniques pour la détection de dysplasies.⁴⁹ D'autres techniques comme l'endoscopie trimodale (combinaison entre une colonoscopie optique, une imagerie par autofluorescence et une imagerie à spectre restreint (*narrow band imaging*)) et l'endomicroscopie chromoscopique confocale semblent également améliorer le taux de détection de lésions dysplasiques.^{50,51} Entre autres, l'endomicroscopie permettrait de détecter des lésions intraépithéliales.⁵¹

L'attitude face aux lésions dysplasiques chez les patients avec MICI est inchangée par rapport à l'année dernière (tableau 5).

Chimioprévention

Comme mentionné dans l'article de l'année dernière,⁴⁸ le seul traitement ayant démontré une efficacité significative pour la prévention du CCR en cas de MICI est l'acide ursodéoxycholique en cas de colite ulcéreuse associée à une cholangite sclérosante primaire.⁵² De plus, des données relativement solides soutiennent un effet bénéfique du 5-ASA comme chimioprévention primaire du CCR chez les patients avec MICI (NNT = 15,3 à vingt ans et 7 à trente ans).⁵³



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"> • Répéter la coloscopie à 3-6 mois** Ou • Proctocolectomie d'emblée 	Proctocolectomie	Proctocolectomie	<ul style="list-style-type: none"> • Si résection endoscopique complète et aucune lésion dysplasique dans la muqueuse plate avoisinante : surveillance rapprochée par colonoscopie • Si lésion dysplasique dans la muqueuse avoisinante : proctocolectomie

Commentaires

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

COLITES MICROSCOPIQUES

Les colites microscopiques sont classées en colite lymphocytaire et colite collagène sur la base de critères histologiques précis.⁵⁴ Deux revues sur les colites microscopiques ont été publiées récemment.^{55,56}

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.⁵⁷⁻⁵⁹

Le budésônide représente le traitement de référence dans les colites microscopiques sévères.⁶⁰ Dans les formes cliniques moins sévères, l'association méسالazine/cholestyramine permet d'obtenir une rémission clinique et histologique dans 85% des cas.⁶¹ Le lopéramide peut être administré comme anti-diarrhéique non spécifique. Des extraits de *Boswellia serrata* ont été démontrés modérément efficaces dans une petite étude randomisée double aveugle.⁶² Dans les rares formes de colites microscopiques dépendantes du budésônide, l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou le méthotrexate devraient être envisagés.⁶³ ■

Implications pratiques

- > Une co-immunosuppression par azathioprine ou méthotrexate en plus de l'infliximab n'apporte pas d'avantage thérapeutique majeur dans la maladie de Crohn mais augmente les risques infectieux et de néoplasie
- > Un bénéfice thérapeutique est maintenu chez plus de 60% des patients recevant un traitement d'infliximab à long terme
- > Un dépistage du cancer colorectal devrait être effectué dans la colite ulcéreuse gauche ou pancolique et dans la maladie de Crohn colique

Adresse

Drs Christian Felley, Christian Mottet, Jurg Hess, Michel H. Maillard et Joakim Delarive
Pr Pierre Michetti
Service de gastroentérologie et d'hépatologie
CHUV, 1011 Lausanne

Bibliographie

- * Cummings JRF, Keshav S, Travis SPL. Medical management of Crohn's disease. *BMJ* 2008;336:1062-6.
- * D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: An open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
- * 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.
- Colombel J, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57(Suppl. II):A1.
- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008;134:929-36.
- Kulnigg S, Stoinov S, Simanekov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182-92.
- Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: A case control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1730-6.
- Nguyen G, Kaplan G, Harris M, Brant S. A National survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443-50.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumour necrosis factor antagonists in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
- * Behm B, Bickston S. Tumour necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD006893.
- ** Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: Results from a single center cohort. *Gut* 2008, (epub ahead of print).
- * Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
- Maser E, Renata V, Silverberg M, Greenberg G. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-54.
- Feagan B, McDonald J, Panaccione R, et al. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gut* 2008;57(Suppl. II):A66.
- Loftus E, Feagan B, Colombel J, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: Patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008, (epub ahead of print).
- Feagan B, Panaccione R, Sandborn W, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: Results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.
- Unkart J, Anderson L, Li E, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1211-6.
- Allison J, Herrinton LJ, Liu L, Yu J, Lowder J. Natural



- history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;9:999-1003.
- 19 Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006774.
- 20 Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:507-11.
- 21 Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: A single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:966-72.
- 22 * Kruis VV, Kiudelis G, Racz I, et al. Once-daily versus three-times-daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomised non-inferiority trial. *Gut* 2008, (epub ahead of print).
- 23 * Cohen RD. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2008, (epub ahead of print).
- 24 * Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-6.
- 25 Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab of severe ulcerative colitis. *Gut* 2008;57(Suppl. II):A66.
- 26 Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, et al. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: A prospective randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:629-33.
- 27 * Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400-9.
- 28 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:219-25.
- 29 Antropoli C, Dominici P, Cerruti R, Perrotti P, Grossi E. Preliminary efficacy and tolerability assessment of the association Mesalazine 1 gr plus Nifedipine 10 mg in the treatment of tenesmus in patients with distal ulcerative colitis. *Gut* 2008;57(Suppl. II):A251.
- 30 Shen B, Fazio VV, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:498-508.
- 31 Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231-6.
- 32 * Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2008;53:1278-84.
- 33 * Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1250-5.
- 34 * Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:63-92.
- 35 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- 36 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
- 37 Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: Record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:297-304.
- 38 Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;1-10, (epub ahead of print).
- 39 * Lutgens MW, Vlegaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246-51.
- 40 Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Two distinct groups of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008, (epub ahead of print).
- 41 Garrity-Park MM, Loftus EV, Bryant SC, Sandborn WJ, Smyrk TC. Tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:407-15.
- 42 Jess T, Loftus EV, 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.
- 43 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.
- 44 Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sorensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:609-17.
- 45 Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, et al. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3497-503.
- 46 * Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: Results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:993-8.
- 47 Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
- 48 Felley C, Mottet C, Maillard MH, et al. Main therapeutic advances in IBD in 2007. *Rev Med Suisse* 2008;4:200-13.
- 49 Marion JF, Wayne JD, Present DH, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: A prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2342-9.
- 50 van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, et al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: Randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008;57:1083-9.
- 51 Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:196-204.
- 52 Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
- 53 Munkholm P, Loftus EV, Reinacher-Schick A, et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006;73:11-9.
- 54 Limsui D, Pardi DS, Smyrk TC, et al. Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008, (epub ahead of print).
- 55 Stroehlein JR. Microscopic colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:231-6.
- 56 Chande N. Microscopic colitis: An approach to treatment. *Can J Gastroenterol* 2008;22:686-8.
- 57 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.
- 58 Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós J, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:324-30.
- 59 Pelizza L, Melegari M. Clozapine-induced microscopic colitis: A case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:571-4.
- 60 * Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006096.
- 61 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.
- 62 Madisch A, Miehke S, Eichele O, et al. Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1445-51.
- 63 Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A. Collagenous colitis: Oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: Long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1589-93.

* à lire

** à lire absolument