

Traitement préventif de la rechute au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique

ARGUMENTAIRE 4

Jean-Marie REIMUND (1), Bruno BONAZ (2), Michel GOMPEL (3), Francis MICHOT (4), Jacques MOREAU (5), Michel VEYRAC (6), Jacques WAGNER BALLON (7)

(1) Service de gastroentérologie, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg ; (2) Département d'hépatologie et de gastroentérologie, CHU Nord La tronche, 38043 Grenoble ; (3) Groupe médical Adhemar, 26200, Montelimar ; (4) Service de Chirurgie digestive, Hôpital Charles Nicolle, 76031 Rouen ; (5) Service de gastroentérologie et nutrition, CHU Rangueil, 31059 Toulouse ; (6) Service de gastroentérologie, Hôpital Saint Eloi, 34295 Montpellier ; (7) Cabinet Médical, 37306 Joue les Tours.

TABLE DES MATIÈRES

HISTOIRE NATURELLE DE LA RCH

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RECHUTE

- Facteurs généraux ou liés à la maladie
- Appendicectomie
- Tabac

MAINTIEN DE LA RÉMISSION PAR LES MOYENS MÉDICAUX

- Efficacité des dérivés salicylés par voie orale
 - Sulfasalazine versus placebo
 - Acide 5-aminosalicylique versus placebo
 - Acide 5-aminosalicylique versus sulfasalazine
 - Olsalazine versus mésalazine
 - Effet dose-réponse
 - Toxicité des dérivés salicylés oraux pris au long cours
 - Cas particulier des RCH distales
 - Observance thérapeutique
 - Efficacité des dérivés salicylés administrés par voie rectale
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
 - Analogues des bases puriques (azathioprine et 6-mercaptopurine)
 - Méthotrexate
 - Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

AUTRES TRAITEMENTS

- Les antibiotiques
- Les probiotiques
- La nicotine
- Les leucophrèses
- Les acides gras de la série n-3

CONTENTS

Induction and maintenance of remission in ulcerative colitis

Jean-Marie REIMUND, Bruno BONAZ, Michel GOMPEL, Francis MICHOT, Jacques MOREAU, Michel VEYRAC, Jacques WAGNER BALLON
(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:992-1004)

NATURAL HISTORY OF ULCERATIVE COLITIS

FACTORS PREDICTIVE OF RELAPSE

- Factors related to the disease
- Appendectomy
- Tobacco

MEDICAL THERAPY FOR MAINTENANCE OF REMISSION

- Efficacy of oral aminosalicylate
 - Sulfasalazine versus placebo
 - 5-aminosalicylates versus placebo
 - 5-aminosalicylates versus sulfasalazine
 - Olsalazine versus mesalazine
 - Dose-ranging effect
 - Toxicity of 5 aminosalicylates during long term oral treatment
 - Distal colitis
 - Outpatient adherence
 - Efficacy of rectal administration of aminosalicylates
- Corticosteroids
- Immunosuppressors
 - Azathioprine et 6-mercaptopurine
 - Methotrexate
 - Mycophenolate mofetil (Cellcept®)

OTHER TREATMENTS

- Antibiotics
- Probiotics
- Nicotine
- Leukocyte apheresis
- n-3-omega-fatty acid

Histoire naturelle de la RCH

L'histoire naturelle de la RCH a été essentiellement évaluée à partir des études cliniques randomisées en regardant ce que devenaient les malades recevant un placebo. Ces études sont d'interprétation difficile puisqu'elles concernent des malades sélectionnés souvent adressés à des centres de référence. Meyers et Janowitz ont ainsi colligé les résultats de 6 études contrôlées contre placebo [1] qui s'intéressaient au maintien de la rémission. Globalement, 41 % (29 à 51 %) des malades en rémission sous placebo l'étaient encore à 6 mois (N = 134 initialement) et 25 % à 12 mois (N = 40) [1] (niveau 2). Utilisant une méthodologie comparable, Ilnyckij et al. [2] ont essayé de quantifier la réponse au placebo à partir de 38 études contrôlées contre placebo publiées entre 1955 et 1995. Le taux global de rémission clinique sous placebo était de 9,1 % [IC95 % : 6,6-11,6], celui de rémission endoscopique de 13,5 % (IC95 % : 10,0-17,1) et celui de rémission histologique de

8,6 % (IC95 % : 5,0-12,0) [2]. Les taux d'amélioration clinique, endoscopique et histologique étaient de 26,7 %, 30,3 % et 25,2 % respectivement [2] (niveau 2). Dans un travail rétrospectif Meucci et al. [3] ont étudié le risque d'extension à 5 ans et à 10 ans après l'établissement d'un diagnostic de rectite. Au total, 27,1 % des 273 malades suivis durant 52 mois en moyenne présentaient une extension proximale de la RCH [3] (niveau 4). Approximativement, 1/3 des malades ayant une pancolite, 1/5 de ceux ayant une colite dépassant l'angle gauche et 1/10 des malades ayant une rectite devront être opérés dans les 5 ans suivant le diagnostic.

Facteurs prédictifs de la rechute

Facteurs généraux ou liés à la maladie

L'identification de facteurs prédictifs de la rechute chez les malades en rémission spontanée ou après traitement médical est

un élément important pour la définition d'une population de RCH « à risque » justifiant plus volontiers d'un traitement de maintien de la rémission. Les résultats des travaux qui ont essayé de déterminer certains de ces facteurs sont cependant d'interprétation difficile du fait de leur faible nombre, de l'hétérogénéité et de la taille limitée des séries ainsi que de la variété des facteurs prédictifs étudiés. Les données disponibles permettent de penser que de manière générale chez des malades quiescents, plus les malades sont jeunes et ont présenté des poussées fréquentes par le passé, plus le risque de présenter une rechute dans l'année est important [4] (niveau 4). Un taux élevé de calprotectine fécale (protéine présente dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) a été corrélé avec le risque de récurrence de la RCH chez des malades quiescent dans une étude [5] (niveau 4). Il en est de même de l'existence d'une plasmocytose sur les biopsies rectales [4] (niveau 4). Une étude de suivi de 64 RCH pendant au moins 6 mois semble indiquer que les rechutes sont plus fréquentes chez des malades ayant un régime pauvre en fibre, plus de 10 poussées avant l'inclusion et des signes extra-digestifs associés aux manifestations intestinales [6] (niveau 4). Chez les malades pris en charge pour poussée sévère, la persistance de plus de 3 selles et/ou de rectorragies, de même que celle d'une augmentation de la protéine C-réactive (> 45 mg/L) serait prédictive d'une forme chronique active chez 60 % d'entre eux et d'un risque de colectomie de 40 % dans l'année suivant la poussée [7] (niveau 4). Un autre travail, rétrospectif, indique chez 71 RCH (44 ayant une poussée sévère, 27 une poussée modérée) que l'étendue de la maladie sur le côlon, le caractère récidivant ou chronique actif de la RCH, et l'importance des lésions endoscopiques seraient des facteurs prédictifs de récurrence [8] (niveau 4).

Certaines études ont essayé d'évaluer les relations entre stress et poussées de RCH. Searle et Bennett [9] ont publié en 2001 une analyse critique de la littérature, concluant à un lien « biphasique » vraisemblable entre stress et poussées de MICI, le vécu clinique des poussées engendrant un stress psychique et vice versa (niveau 4). Deux études prospectives récentes indiquent également un lien probable entre la survenue des rechutes de RCH et les événements de la vie [10, 11] (niveau 4). Si la probabilité d'un tel lien paraît vraisemblable, sa physiopathologie est encore mal connue malgré des avancées constantes dans ce domaine (rôle probable des interactions entre les systèmes neuro-endocriniens et immunitaires et inflammatoires attestées par de nombreuses études expérimentales). De même, l'impact d'une prise en charge spécifique sur le cours évolutif de la maladie, en particulier concernant son rôle préventif des rechutes, reste à démontrer [12].

Appendicectomie

Plusieurs travaux épidémiologiques ont montré que le fait d'avoir eu une appendicectomie était associée à une réduction du risque de présenter une RCH, sans toutefois qu'une relation de cause à effet n'ait pu être établie. Dans une méta-analyse de

13 études cas-témoins regroupant un total de 2 770 RCH et 3 352 sujets contrôles, Koutroubakis et al. [13] trouvaient un Odds ratio de 0,307 (IC95 % : 0,249-0,377) en faveur de l'appendicectomie comme facteur protecteur ($P < 0,0001$) (niveau 1). Plus récemment certains auteurs ont essayé de voir si le cours évolutif de la RCH différait chez les malades appendicectomisés [14-16]. Dans une étude cas-témoins japonaise [14], les RCH appendicectomisés ($N = 304$) récidivaient significativement moins souvent que les malades n'ayant pas eu d'appendicectomie ($N = 21$) (57,1 % versus 78,6 %, $P < 0,05$) (niveau 3). Cosnes et al. [15], ont rapporté des résultats du même ordre chez 638 RCH suivies à Paris entre 1997 et 2000 : la RCH était active plus souvent chez les malades n'ayant pas eu d'appendicectomie ($N = 589$) que chez les autres ($N = 49$) (62 % versus 48 %, $P < 0,01$) ; les malades non-appendicectomisés nécessitaient par ailleurs plus souvent une colectomie (33,2 % versus 16,7 %, $P = 0,05$) (niveau 3). Dans ce travail l'appendicectomie apparaissait comme un facteur protecteur indépendant du tabac vis à vis du risque de colectomie (OR : 0,40 ; IC95 % : 0,20-0,78) [15] (niveau 3). Ces données ont été retrouvées récemment par Radford-Smith et al. [16] (niveau 3). Elles ne sont cependant pas confirmées dans tous les travaux et notamment dans deux études cas-témoins, l'une aux États-Unis [17], l'autre au Danemark chez 154 434 malades, suivis après qu'ils aient eu une appendicectomie [18] (niveau 3).

Tabac

De multiples études ont montré qu'à l'inverse de ce qui est observé dans la maladie de Crohn, les fumeurs ont moins de risque de développer une RCH que les non-fumeurs [19, 20], que le cours évolutif de la RCH est moins sévère chez les malades fumeurs que chez les non-fumeurs [21], et que l'arrêt du tabac chez les RCH fumeurs aggrave fréquemment la RCH [22]. Ces données ont constitué le support des essais thérapeutiques utilisant la nicotine dans le traitement d'entretien de la RCH (cf. infra).

Maintien de la rémission par les moyens médicaux

Efficacité des dérivés salicylés par voie orale

Les principaux essais randomisés ayant évalué l'efficacité des dérivés salicylés oraux dans le maintien de la rémission au cours de la RCH sont résumés dans les tableaux I, II et III. Ils ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses (niveau 1). Deux d'entre elles ont été publiées en 1993 par Kornbluth et al. [23] et par Sutherland et al. [24], les deux autres par Sutherland et al. en 2000 [25] et en 2003 (la plus récente et la meilleure) [26]. Leurs conclusions sont globalement identiques avec l'avantage, en particulier pour la dernière, d'analyser des effectifs de malades relativement importants augmentant la puissance statistique et

Tableau I. – Études contrôlées comparant l'efficacité de la sulfasalazine (SFSA) au placebo en prévention de la rechute de la RCH.

Controlled studies of sulfasalazine (SFSA) versus placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Référence	Posologie	Nombre de malades (SFSA*/placebo)	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%) SFSA*/placebo
Misiewicz [32]	SFSA* 2 g/j	34/33	12	71/24
Dissanayake et Truelove [33]	SFSA 2 g/j	33/31	6	88/45
Riis [34]	SFSA 2 g/j	25/24	6	76/71

Tableau II. – Études contrôlées comparant l'efficacité des 5-aminosalicylés (ASA) au placebo en prévention de la rechute de la RCH.*Controlled studies of 5 aminosamicylates (5 ASA) versus placebo for maintenance of remission in ulcerative colitis.*

Référence	Traitement	Nombre de malades (ASA/placebo)	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%) ASA/placebo
Sanberg-Gertzen [27]	Olsalazine 1 g/j	52/49	6	77/55
Wright [28]	Olsalazine 2 g/j	49/52	12	37/31
Miner [29]	Mésalazine 4 g/j	103/102	12	64/38
Hanauer [38]	Mésalazine 0,8 g/j	90/87	6	58,8/39,7
	Mésalazine 1,6 g/j	87/87		65,5/39,7
Hawkey [31]	Mésalazine 1,6 g/j/placebo	99/111	6	63/43 P = 0,017
	Zileuton® 2,4 g/j/placebo	113/111		54/43

donc la pertinence des résultats. Kornbluth et al. [23] ont analysé 5 études contrôlées comparant l'effet de la prednisonne (N = 1), de la sulfasalazine (N = 3) et de l'olsalazine (N = 1) à celui du placebo pour la prévention de la rechute dans la RCH. Ces études totalisaient un effectif de 343 malades (176 traités, 167 placebo). La méta-analyse la plus récente de Sutherland et al. [26] analysait 16 études contrôlées concernant un total de 2 479 malades. Cinq de ces études (881 malades) comparaient l'effet du 5-ASA au placebo (tableau II) [27-31], les 11 autres (1 598 malades) comparant les 5-ASA à la sulfasalazine (tableau III). Par rapport aux méta-analyses de 1993 [24] et 2000 [25] les auteurs n'ont retenu que les études menées sur une durée minimale de 6 mois. Malgré les différences entre les posologies des traitements et les critères de jugement utilisés, des conclusions générales sont possibles (cf. infra).

SULFASALAZINE VERSUS PLACEBO

Trois essais incluant un total de 180 malades ont comparé l'efficacité de la sulfasalazine au placebo [32-34] (tableau I). Dans deux essais la sulfasalazine était supérieure au placebo avec un maintien en rémission variant entre 71 et 88 % à 6 ou 12 mois alors qu'il n'était que de 24 à 71 % dans les groupes placebo référence [32, 33] (tableau I) (niveau 2). Ceci n'était pas le cas dans le travail de Riis et al. [34] où les auteurs ont pris 49 malades en rémission recevant 2 g/j de sulfasalazine depuis plus d'un an et les ont randomisé en deux groupes, l'un poursuivant la sulfasalazine (N = 25), l'autre chez lequel elle était remplacée par un placebo. À 6 mois il n'y avait pas de différence concernant la fréquence des rechutes entre les deux groupes (76 % dans le groupe traité versus 71 % dans le groupe placebo). Le fait d'avoir été en rémission depuis 12 à 24 mois ou depuis plus de 24 mois avant l'inclusion ne modifiait pas le risque de rechute. Les auteurs concluaient que chez les malades en rémission depuis plus de 12 mois le traitement d'entretien pouvait probablement être arrêté (niveau 2). Cette conclusion était en contradiction avec celle de Dissanayke et Truelove [33] car ces auteurs notaient à 6 mois après la randomisation un risque de rechute 4 fois supérieur chez les malades recevant un placebo (17/31, 55 %) comparés à ceux prenant 2 g/j de sulfasalazine (4/33, 12 %), et ceci indépendamment de la durée de la rémission (< ou > à 3 ans) avant l'inclusion (niveau 2). L'efficacité de la sulfasalazine (2 g/j) était également attestée dans 3 autres études, 2 la comparant au cromoglycate de sodium [35, 36] (niveau 2) et une étude comparant 3 posologies différentes de sulfasalazine [37] (niveau 3). Dans l'étude de Dronfield et Langman [35] 70 % des 33 malades recevant de la sulfasalazine étaient en rémission à 12 mois versus 29 % des 25 malades recevant 160 mg/j (N = 12) ou 2 g/j de cromogly-

cate de sodium (P < 0,01). Willoughby et al. [36] comparant la sulfasalazine (2 g/j) au cromoglycate de sodium (800 mg/j) chez des malades traités durant 6 mois rapportaient des résultats similaires. Enfin, Azad Khan et al. [37] rapportaient un maintien de la rémission chez les malades traités durant 6 mois par 2 g/j de sulfasalazine comparés aux malades recevant 1 g/j de sulfasalazine. L'efficacité était supérieure avec 4 g/j mais au prix d'effets secondaires significativement plus importants [37].

ACIDE 5-AMINOSALICYLIQUE VERSUS PLACEBO

La méta-analyse de Sutherland et al. [26] a conclu que les 5-ASA étaient significativement plus efficaces pour le maintien de la rémission de la RCH que le placebo [26] (niveau 1). L'Odds ratio pour l'échec de la prévention de la rechute était de 0,47 [IC95 % : 0,36-0,62] et le nombre de malades à traiter de 6 (NNT) pour nombre nécessaire de malades à traiter (tableau II). L'Odds ratio restait identique lorsque n'étaient prises en compte que les études ayant un suivi de 12 mois [28, 29] (niveau 1). Parmi ces 5 études, celle de Hanauer et al. [38] incluait 264 malades recevant soit un placebo (N = 87), 0,8 g/j (N = 90) ou 1,6 g/j de mésalazine (N = 87) durant 6 mois. À la posologie de 0,8 g/j, 58,8 % des malades (IC95 % : 46,4-71,3 %) étaient en rémission à 6 mois comparés à 39,7 % dans le groupe placebo (P = 0,036). Le pourcentage de rémission des malades recevant 1,6 g/j de mésalazine était de 65,5 % (IC95 % : 52,4-78,6 %) (P = 0,006 comparé au groupe placebo). Le travail de Hawkey et al. [31] comparait un groupe placebo (N = 111) à des malades recevant soit de la mésalazine 1,6 g/j (N = 99), soit du Zileuton® (2,4 g/j), un inhibiteur de la 5-lipoxygénase (N = 113). À 6 mois, 63 % des malades recevant de la mésalazine étaient en rémission comparés à 43 % dans le groupe placebo (P = 0,015) et 54 % de ceux prenant du Zileuton® (P = 0,152 versus placebo).

Comme pour la sulfasalazine (cf. supra) la question de la durée du traitement préventif de la rechute par les dérivés 5-ASA oraux n'est pas résolue. Actuellement un seul travail ayant essayé de répondre à cette question a été publié [39]. Dans cet essai Ardizzone et al. [39] ont comparé un traitement préventif de la rechute par 1,2 g/j de mésalazine (Asaco®) à un placebo donné durant 12 mois chez des RCH en rémission depuis 1 à 2 ans (groupe A ; 5-ASA : N = 26, placebo : N = 35) ou depuis plus de 2 ans (moyenne : 5,1 ± 3,6 ans) (groupe B ; 5-ASA : N = 28, placebo : N = 23). À 12 mois le maintien de la rémission dans le groupe A était significativement plus fréquent chez les malades traités (77 % comparés à 51 % chez ceux recevant un placebo, P = 0,035) [39]. En revanche, dans le groupe B il n'y avait pas

de différence entre les RCH qui continuaient à recevoir de la mésalazine et ceux recevant le placebo (maintien de la rémission à 12 mois : 82 % versus 74 %, $P = 0,35$) [39] (niveau 2).

ACIDE 5-AMINOSALICYLIQUE VERSUS SULFASALAZINE

Onze essais ayant comparé la sulfasalazine à des dérivés 5-aminosalicylés [40-49] ont été retenus par Sutherland et al. [26] dans leur méta analyse. Dans 8 des 11 études la sulfasalazine était donnée à raison de 2 g/j, dans une étude à 4 g/j (tableau III). La rechute était plus fréquente chez les malades traités par 5-ASA que chez ceux recevant de la sulfasalazine (OR : 1,29 ; IC95 % : 1,05-1,57) avec un NNT négatif (-19) indiquant une supériorité thérapeutique de la sulfasalazine par rapport aux 5-ASA [26] (niveau 1). Cependant, lorsque seuls les travaux menés avec un suivi de 12 mois étaient analysés [40-42, 44-46] la différence n'était plus significative (OR : 1,15 ; IC95 % : 0,89-1,50) (niveau 1).

OLSALAZINE VERSUS MÉSALAZINE

Un seul essai, publié en 1992, a comparé l'olsalazine (Dipentum® 1 g/j) à la mésalazine (Asacol® 1,2 g/j) [50]. Dans ce travail 37 des 49 malades (75,5 %) prenant de l'olsalazine étaient en rémission à 12 mois versus 27/50 (54 %) dans le groupe mésalazine en analyse « en intention de traiter » ($P = 0,025$) (niveau 2). Cette étude est la seule à avoir comparé deux 5-aminosalicylés différents en dehors de la sulfasalazine.

EFFET DOSE-RÉPONSE

Quelques essais randomisés ont comparé différentes posologies d'olsalazine ou de mésalazine. Travis et al. [51] ont comparé entre elles 3 posologies d'olsalazine (0,5 g/j, 1 g/j et 2 g/j) administrées durant 12 mois pour prévenir la rechute. En intention de traiter, ils observaient 33 % de rechutes à 12 mois pour ceux ($N = 67$) recevant 0,5 g/j d'olsalazine (19 % de malades

Tableau III. – Études contrôlées comparant l'efficacité des 5-aminosalicylés à la sulfasalazine en prévention de la rechute de la RCH.

Controlled studies of 5 aminosalicylates (5 ASA) versus sulfasalazine (SFSA) for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Référence	Traitement	Nombre de malades	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%)
Ireland [54]	Olsalazine 1 g/j	82	6	80,5
	Sulfasalazine 2 g/j	82		87,8
Jewell [147]	Olsalazine 1 g/j	82	6	80,5
	Sulfasalazine 2 g/j	82		87,8
Riley [41]	Mésalazine 800 mg/j	44	12	62,5
	Sulfasalazine 2 g/j	48		61,4
Mulder [42]	Mésalazine 1,5 g/j	41	12	54
	Sulfasalazine 3 g/j	31		46
Rutgeerts [43]	Mésalazine 0,75 g/j	131	12	72
	Sulfasalazine 1,5 à 2 g/j	142		77
Kiilerich [44]	Olsalazine 1 g/j	114	12	53,1
	Sulfasalazine 2 g/j	112		57,6
Rijk [45]	Olsalazine 2 g/j	23	12	73,9
	Sulfasalazine 4 g/j	23		69,6
Ardizzone [46]	Mésalazine 1 g/j	44	12	38,4
	Sulfasalazine 2 g/j	44		51
Kruis [47]	Olsalazine 0,5 g/j	43	6	64
	Olsalazine 1,25 g/j	40		51
	Olsalazine 2 g/j	35		76
	Sulfasalazine 2 g/j	42		68
Nilsson [48]	Olsalazine 1 g/j	161	6-18	45,4
	Sulfasalazine 2 g/j	161		52,8

Remarques : a) L'essai d'Andreoli pris en compte par Sutherland dans sa dernière méta-analyse n'a été publié que sous forme de résumé. En absence de données in extenso il n'a pas été rapporté dans ce tableau. b) L'étude de McIntyre prise en compte dans la dernière méta-analyse de Sutherland ne figure pas dans ce tableau puisque la comparaison concerne le balsalazide qui n'est pas disponible en France.

de ce groupe ayant également quitté l'étude pour d'autres raisons : effets secondaires, violation de protocole, etc.), 26 % de rechutes (auxquels il faut ajouter 14 % de départ en cours d'étude pour une autre raison que la rechute) chez les 65 malades traités par 1 g/j, et 16 % d'échec (plus 24 % de malades quittant l'essai pour d'autres motifs) chez ceux prenant 2 g/j d'olsalazine [51]. Malgré une tendance à une efficacité plus grande pour les posologies les plus importantes la différence n'était pas significative ($P = 0,12$) (niveau 2). Ce n'est que chez les malades ayant une rectite (90 % de rémissions à 12 mois, $P = 0,03$) et chez ceux qui au moment de l'inclusion n'étaient pas en rémission depuis plus de 12 mois déjà (88 % de rémission à 12 mois, $P = 0,0006$) que la posologie de 2 g/j était significativement plus efficace que les doses plus faibles [51] (niveau 2). Dans l'essai de Kruis et al. [47], le taux de rechute à 6 mois en analyse en intention de traiter était de 36 %, 49 %, 24 % et 32 % pour l'olsalazine 0,5 g/j, 1,25 g/j, 2 g/j et la sulfasalazine 2 g/j respectivement (différence non significative) (niveau 2). Pour la mésalazine, le travail du Mesalamine Study Group [30] rapportait un taux de rémission de 63,3 % (57/90) (IC95 % : 52,8 %-73,8 %) en analyse en intention de traiter chez les malades prenant 0,8 g/j de mésalazine pendant 6 mois comparé à 70,1 % (61/87) (IC95 % : 59,9 %-80,3 %) chez ceux recevant 1,6 g/j. La significativité statistique ou non de cette différence n'était cependant pas indiquée dans l'article [30] (niveau 3). Fockens et al. [52] ont comparé le pourcentage de maintien de la rémission après 12 mois de traitement par 1,5 g/j ou 3 g/j de mésalazine. À 6 mois 71 % des malades recevant 1,5 g/j de mésalazine étaient en rémission comparés à 82 % du groupe recevant 3 g/j ($P = 0,11$) et à 12 mois, 54 % versus 67 % ($P = 0,13$) [52] (niveau 2).

TOXICITÉ DES DÉRIVÉS SALICYLÉS ORAUX PRIS AU LONG COURS

Quatre des 5 essais comparant le 5-ASA au placebo en traitement préventif de la rechute [26, 28, 29, 31] ont rapporté le nombre et le type des effets secondaires observés ainsi que le nombre de malades retirés de l'essai du fait d'effets indésirables. Cependant les études sont trop hétérogènes pour autoriser de conclure [26]. L'étude des travaux de Hanauer et al. [38], Miner et al. [29], Sandberg-Gertzen et al. [53] et Wright et al. [28]

dans la méta-analyse de Sutherland et al. [26] montre qu'il n'y a pas de différence concernant le nombre total des malades exclus durant les périodes d'étude entre les groupes traités par des 5-aminosalicylés et les groupes placebo (OR : 1,08 ; IC95 % : 0,75-1,58) (niveau 1). En revanche, plus la posologie de 5-ASA prescrite était importante, plus les malades présentaient d'effets secondaires ($P = 0,004$) [26] (niveau 1). Dans les essais comparant le 5-ASA à la sulfasalazine le nombre de malades présentant des effets secondaires était similaire avec les deux types de traitement sous réserve de l'hétérogénéité des essais ayant analysés cet item [40, 42, 43, 47-49, 54]. En ne retenant que les 3 essais homogènes entre eux [47, 48, 54] Sutherland et al. [26] trouvent une fréquence plus grande chez les malades traités par 5-ASA (OR : 1,35 ; IC95 % : 0,9-2,3). Ceci était également le cas lorsque les auteurs analysaient les 10 essais ayant colligé le nombre de malades sortant prématurément de l'étude en raison des effets secondaires (OR : 1,31 ; IC95 % : 0,86-1,99) [26] (niveau 1). Cependant ces résultats semblent concerner essentiellement l'olsalazine : en étudiant les 5 essais comparant l'olsalazine à la sulfasalazine [44, 45, 47, 48, 54], Sutherland et al. [26] trouvaient un Odds ratio à 1,66 (IC95 % : 1,02-2,72) alors que pour celles utilisant la mésalazine (le Claversal® en l'occurrence) [43, 46] l'Odds ratio était de 1,10 (IC95 % : 0,46-2,65).

CAS PARTICULIER DES RCH DISTALES

Peu de travaux ont été consacrés au traitement préventif par voie orale de la rechute de la RCH de localisation rectale, rectosigmoïdienne ou rectocolique gauche. Les seules données disponibles ont été rapportées dans des essais incluant des malades quelle que soit l'étendue de la RCH dans lesquels les auteurs présentent les résultats non seulement pour l'ensemble des malades inclus mais également séparément en fonction de l'étendue de la RCH, rectite, colite ne dépassant pas l'angle colique gauche, RCH dépassant l'angle colique gauche ou pancolite [55]. Dans leur méta-analyse Cohen et al. [55] rapportent ainsi un pourcentage de rémission pour les RCH ne dépassant pas l'angle gauche de 60 % pour la sulfasalazine (2 g/j) prescrite durant 6 mois [56], de 78 % au mieux pour l'olsalazine (1 g/j) [51, 57], jusqu'à 92 % pour la mésalazine (3,2 g/j). Ces résultats sont

Tableau IV. – Études contrôlées comparant l'efficacité des 5-aminosalicylés topiques au placebo en prévention de la rechute de la RCH distale.
Controlled studies of topical 5 aminosalicylates (5 ASA) versus placebo for maintenance of remission in distal ulcerative colitis.

Référence	Traitement	Nombre de malades (ASA*/placebo)	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%) ASA*/placebo
Biddle § [62]	1 g/j, lavement	12/13	12	77/18 ^a
D'Arienzo § [64]	400 mg, 2 suppositoires/j	49/52	12	92/20 ^a
Miner [66]	Mésalazine, 4 g/j en lavement Mésalazine, 4 g en lavement tous les 2 jours Mésalazine, 4 g en lavement tous les 3 jours	37/36/40/44	6	81/72/65/48 ^a
D'Albasio [70]	Mésalazine 500 mg/j x 2, suppositoire Mésalazine 500 g/j, suppositoire	36/40/35	12	90/68/53 ^a
Marteau †[72]	Mésalazine 1 g, 3 suppositoires/semaine	48/47	12	52/38 ^a
Hanauer [68]	Mésalazine 500 mg/j, suppositoire	31/34	24	54/11 ^a

*ASA : 5-aminosalicylés, ^a : différence statistiquement significative vs placebo, § : indique les études retenues par Marshall et Irvine dans leur méta-analyse [60], † : indique les études utilisées par Cohen et al. dans leur méta-analyse [55].

Tableau V. – Études contrôlées comparant l'efficacité des 5-aminosalicylés topiques aux dérivés salicylés par voie orale en prévention de la rechute de la RCH distale.

Controlled studies of topical versus oral 5 aminosalicylates (5 ASA) for maintenance of remission in distal ulcerative colitis.

Référence	Traitement	Nombre de malades	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%)
D'Albasio § [63]	5-ASA, 4 g en lavement, 7 j/mois	29	24	69
	Sulfasalazine 2 g/j	31		61,3
	Mésalazine, 4 g en lavement, tous les 3 j	19	24	72
Mantzaris § [65]	Mésalazine 1,5 g/j per os	19		32 °
	5-ASA, 4 g en lavement,	16	12	75
Andreoli ‡[56]	Sulfasalazine 2 g/j	15		60

ASA : 5-aminosalicylés, § : indique les études retenues par Marshall et Irvine dans leur méta-analyse [60], ‡ : indique les études analysées par Cohen et al. dans leur méta-analyse [50], ° : $P < 0,001$ entre les deux groupes.

néanmoins à considérer avec prudence car cette méta-analyse souffrait de défauts majeurs, certaines données étant difficiles à vérifier (en particulier les 92 % de rémission chez des malades prenant 3,2 g/j de mésalazine ne correspondent aux résultats d'aucune étude prospective randomisée publiée *in extenso*) et d'autres étant fondées sur les résultats de très petites séries de malades (niveau 3).

Les données sont encore moins nombreuses concernant le maintien de la rémission par des 5-ASA oraux chez des malades présentant une rectite de RCH. Dans l'essai de Sandberg-Gertzen et al. [57] 3 des 4 malades ayant une rectite et recevant 1 g/j d'olsalazine étaient en rémission à 6 mois. Dans le travail de Travis et al. [51] comparant 3 posologies de mésalazine, le taux de rémission à 12 mois chez les 26 malades ayant une rectite était de 50 %, 62,5 % et 90 % pour des posologies de 0,5, 1, et 2 g/j respectivement ($P = 0,03$) (niveau 2).

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Dans une étude de cohorte réalisée chez 99 RCH en rémission depuis plus de 6 mois inclus de manière consécutive et prenant de la mésalazine par voie orale (3,9 g/j en moyenne, extrêmes : 1,2 à 4,8), Kane et al. [58] rapportent une plus grande fréquence des rechutes chez les malades ayant une mauvaise observance du traitement. À 6 mois, les 12 malades ayant rechuté avaient une mauvaise observance du traitement (définie comme la prise de moins de 80 % de la dose prescrite) ; à 12 mois, 13 des 19 malades (63 %) ayant rechuté avaient une mauvaise observance, et à 24 mois, 32 des 39 malades (82 %) ayant présenté une poussée ne prenaient pas suffisamment régulièrement leur traitement [58]. L'observance du traitement était significativement meilleure à 6, 12 et 24 mois chez les malades en rémission [58]. Au total, le risque de rechute était 5 fois supérieur chez les malades ayant une mauvaise observance thérapeutique ($P < 0,001$) [58] (niveau 2). Dans un travail rétrospectif plus ancien [59] le même groupe rapportait une moins bonne observance chez les RCH de sexe masculin, chez les célibataires, et chez les malades devant prendre d'autres médicaments par ailleurs (niveau 4).

EFFICACITÉ DES DÉRIVÉS SALICYLÉS ADMINISTRÉS PAR VOIE RECTALE

Deux méta-analyses publiées en 1995 [60] et en 2000 [55] ont analysé l'efficacité des dérivés salicylés topiques (lavements

ou suppositoires) en traitement préventif de la rechute des formes distales. Dans la première [60], Marshall et Irvine ont retenu 5 études contrôlées [61-65], randomisées et en double aveugle comparant le 5-ASA au placebo ($N = 2$) [62, 64], au 5-ASA par voie orale ($N = 2$) [63, 65] ou comparant entre elles deux posologies de 5-ASA ($N = 1$) référence [61] (Tableaux IV et V). L'odds ratio comparé au placebo était de 16,22 (IC95 % : 4,71-55,92) à 1 an et celui comparé au 5-ASA par voie orale de 2,41 (IC95 % : 1,05-5,54) à 2 ans [60] (niveau 1). Sutherland et Martin [61] comparaient l'efficacité à 6 mois chez 29 malades d'un lavement quotidien de 2 g de 5-ASA vs 4 g/j. Le taux de rémission était de 60 % dans le groupe recevant 2 g/j et 54 % dans le groupe 4 g/j [61]. Cohen et al. [55] ont distingué les rectites des formes gauches de RCH dépassant la charnière rectosigmoïdienne. La lecture de cette méta-analyse est complexe car elle n'identifie pas assez précisément les études retenues pour répondre à chacune des questions posées. Pour les formes gauches, Cohen et al. ont colligé les résultats de 3 essais [56, 61, 66] incluant un total de 65 malades recevant des lavements de 5-ASA [55] : globalement, la rémission était maintenue chez 78 % des malades (niveau 1). Pour les rectites, ils font uniquement référence à un résumé publié par Hanauer et al. [67] en 1992 mais rapporté *in extenso* depuis [68]. Dans ce travail mené durant 24 mois, 31 malades ont eu de la mésalazine 500 mg/j en suppositoire (Rowasa®) et 34 un placebo. Soixante pour cent des malades recevant de la mésalazine étaient en rémission à la fin de l'essai comparé à 20 % dans le groupe placebo (niveau 2) [68]. D'Albasio et al. ont publié deux essais randomisés [69, 70]. Dans le premier [69], ils comparaient l'efficacité d'un traitement associant 1,6 g/j de mésalazine (Asacol®) per os et deux lavements hebdomadaires de 4 g de 5-ASA ($N = 33$) à 1,6 g/j de mésalazine et 2 lavements hebdomadaires de placebo ($N = 36$). À 12 mois 20/33 (60,6 %) des malades recevant du 5-ASA oral plus lavement étaient en rémission comparés à 13/36 (36 %) de ceux ne recevant que le 5-ASA oral ($P = 0,036$) (niveau 2). Dans un deuxième travail [70], les mêmes auteurs ont comparé l'efficacité de la mésalazine 1 g/j (2 suppositoires de 500 mg/j), 500 mg/j (suppositoire) à celle d'un placebo. À 12 mois, 53 % des sujets prenant le placebo étaient en rémission vs 90 % des malades prenant 1 g/j de mésalazine ($P = 0,007$) et 68 % de ceux recevant 500 mg/j ($P = 0,0324$) [70] (niveau 2). Marteau et al. [71, 72] observaient un maintien de la rémission à 12 mois chez 25/48 (52,1 %) malades recevant un suppositoire de 1 g de

mésalazine (Pentasa®) 3 fois par semaine vs 18/47 (38,3 %) des malades recevant un placebo (différence statistiquement significative) (niveau 2). D'autres essais ont été publiés mais n'ont pas été pris en compte dans notre analyse, soit parce qu'il s'agissait d'études ouvertes à faibles effectifs [73, 74] (niveau 4), soit d'une durée de traitement limitée [75, 76] (niveau 4). La prise de suppositoires de 5-ASA au long cours semble bien tolérée [77] (niveau 4).

Corticoïdes

Les données disponibles concernant les corticoïdes administrés par voie systémique sont peu nombreuses et anciennes. Les quelques études publiées [78, 79] indiquent l'absence d'efficacité des corticoïdes d'action systémique pour prévenir la rechute (niveau 2). Le budésônide administré par voie intraréctale (non disponible en France) a été suggéré comme une éventuelle alternative thérapeutique pour la prévention de la rechute dans la RCH distale [80]. Cependant, la seule étude disponible (2 lavements à 2 mg/semaine) contre placebo était négative [81] (niveau 2).

Immunosuppresseurs

ANALOGUES DES BASES PURIQUES (AZATHIOPRINE ET 6-MERCAPTOPURINE)

L'azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j) et la 6-MP (1 à 1,5 mg/kg/j) ont été proposés pour le traitement préventif de la rechute des RCH récidivantes et/ou corticodépendantes. Des études contrôlées randomisées (anciennes et souvent menées sur une période de temps trop courte) ont initialement suggéré une faible efficacité [82-85]. Par la suite l'efficacité des analogues des bases puriques a été rapportée dans une série de travaux rétrospectifs chez 60 % à 70 % des malades [86-90] (niveau 4). Ces données ont été confirmées dans trois études récentes : deux séries rétrospectives [91, 92] et une étude ouverte comparant l'azathioprine en traitement préventif de la rechute pendant 6 mois chez 30 RCH et 38 maladies de Crohn [93] (niveau 4). Hawthorne et al. [94] dans une étude multicentrique britannique ont randomisé 79 malades recevant l'azathioprine depuis plus de 6 mois en deux groupes, l'un continuant le traitement par azathioprine et l'autre recevant un placebo. À 12 mois, pour les 67 malades en rémission complète au moment de l'inclusion, 21/33 (63,4 %) étaient encore en rémission comparés à 14/34 (41,2 %, $P = 0,039$) du groupe placebo [94] (niveau 2). Dans un essai contrôlé comparant la 6-MP (1,5 mg/kg/j puis 1 mg/kg/j une fois les malades en rémission), le méthotrexate (15 mg/semaine puis 10 mg/semaine une fois les malades en rémission) et le 5-ASA (3 g/j) chez 34 malades ayant une RCH corticorésistante, 78,6 % des malades recevant de la 6-MP (11/14, $P < 0,05$ vs 5-ASA), 59,3 % prenant du méthotrexate (7/12) et 25 % traités par 5-ASA (2/8) étaient en rémission à 30 semaines et 50 %, 8 % et 0 % respectivement à 106 semaines (2 ans) [95] (niveau 4). L'intérêt de l'azathioprine pourrait être moins évident dans les formes distales de la RCH comme le suggère une étude rétrospective publiée récemment où le taux global de rémission était de 43 % [96] (niveau 4). Dans une étude prospective randomisée mais sans double aveugle, Sood et al. [97] ont comparé l'efficacité de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j, $N = 12$) et de la sulfasalazine (6 g/j, $N = 13$). À 18 mois, 42 % des malades prenant de l'azathioprine étaient en rémission vs 61,5 % pour la sulfasalazine (niveau 4). Dans un essai contrôlé, randomisé en double aveugle, les mêmes auteurs ont comparé l'association d'un traitement par azathioprine (2,5 mg/kg/j) et sulfasalazine (6 g/j) chez 17 RCH à la sulfasalazine (et un placebo) seule ($N = 18$) [98]. À 12 mois, 76,5 % des malades recevant les deux médicaments étaient en rémission comparés à

44,4 % dans le groupe sulfasalazine seule ($P = 0,05$) [98] suggérant que l'association des deux médicaments était bénéfique (niveau 2). Ceci n'était pas le cas dans la série rétrospective de Campbell et Ghosh [99] où aucune différence d'efficacité n'était observée sur une durée de traitement médiane de 4,3 ans, entre les RCH ($N = 55$) prenant de l'azathioprine (en moyenne 1,75 mg/kg/j, extrêmes : 0,8 et 3,5) et de la mésalazine (en moyenne 2,4 g/j, extrêmes : 0,8 et 3,2) pour environ 2/3 d'entre eux ou de la sulfasalazine (en moyenne 1,5 g/j, extrêmes : 1 et 4) pour 1/3 d'entre eux, et les RCH ne prenant que de l'azathioprine ($N = 27$; en moyenne 1,85 mg/kg/j, extrêmes : 1 et 2,7) (niveau 4).

Quelques études indiquent un intérêt de l'azathioprine ou de la 6-MP pour prévenir la rechute chez les RCH traitées par de la ciclosporine intraveineuse pour une poussée sévère de la maladie. Ainsi, Marion et Present ont rapporté dans un résumé publié en 1996, le devenir de 29 malades traités par ciclosporine intraveineuse en raison d'une poussée sévère de RCH corticorésistante, 18 recevant de la 6-MP dès l'initiation du traitement par la ciclosporine, 11 n'en recevant pas [100]. À 92 semaines, 78 % des malades prenant de la 6-MP n'avaient pas nécessité de colectomie, comparé à 36 % des malades ne prenant pas de 6-MP [100] (niveau 3) intraveineuse (niveau 4). La diminution de la fréquence de la nécessité de recourir à une colectomie chez des malades mis en rémission par de la ciclosporine intraveineuse est également rapportée dans trois études rétrospectives [101-103] (niveau 4). Chez les malades traités par azathioprine ou 6-MP nécessitant une colectomie, le risque d'avoir des complications post-opératoires n'est pas augmenté [104] (niveau 4). Plus récemment, Gornet et al. [105] étudiant l'efficacité de l'infliximab en traitement des RCH ou des colites indéterminées réfractaires aux corticoïdes (et pour certaines à la ciclosporine IV) rapportent une moindre probabilité de rechute à 6 mois chez les malades ayant répondu à l'infliximab lorsqu'ils sont traités concomitamment par des analogues des bases puriques ($P < 0,04$) (niveau 4).

Malgré ces données en faveur de l'intérêt de l'azathioprine ou de la 6-MP en traitement préventif de la rechute de la RCH, leur utilisation est fréquemment mise en balance avec la colectomie dont les résultats à court et à long terme commencent à être bien connus [106-110] et limitée par la crainte du risque de voir survenir un cancer (essentiellement colorectal) ou un lymphome [111-114]. Si de nombreux travaux ont montré que le risque de cancer colorectal était significativement plus élevé dans certains groupes de RCH à risque [111] que dans la population générale (niveau 2), la prise de d'analogues des bases puriques n'entraîne vraisemblablement pas d'augmentation de ce risque [111, 112] (niveau 4). Concernant le risque de lymphome, l'analyse des études de populations [114-119], revues récemment par Loftus [120], montre que le risque pour une RCH de développer un lymphome non Hodgkinien n'est pas plus élevé que dans la population générale (risque relatif variant entre 0 et 1,8, aucune différence n'étant statistiquement significative) (niveau 2) à l'exception assez probablement des lymphomes à Epstein-Barr virus [113] (niveau 4), plus fréquents de manière générale chez les malades immunodéprimés qu'ils aient ou non une RCH. Une seule étude a rapporté une augmentation de la fréquence des lymphomes Hodgkiniens dans une population de 689 RCH (risque relatif : 9,3, IC95 % : 2,5-23,8) [117] ; ce dernier résultat nécessite cependant d'être mis en balance avec tous les autres travaux n'ayant pas observé ce risque particulier et portant souvent sur des populations beaucoup plus importantes [115, 116, 118, 119, 121]. Reste à savoir si l'azathioprine ou la 6-MP augmentent le risque de lymphome : à l'heure actuelle cette question n'est pas définitivement tranchée, même si certaines études de populations (mais dans ces études le nombre de malades traités est souvent faible et la durée de trai-

Tableau VI. – Études contrôlées comparant l'efficacité d'*Escherichia coli* Nissle 1917 à la mésalazine en prévention de la rechute de la RCH.

Controlled studies of Escherichia coli Nissle 1917 versus mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis.

Référence	Traitement	Nombre de malades	Durée (mois)	Maintien de la rémission (%)
Kruis [132]	<i>E. coli</i> Nissle 1917, 200 mg/j	60	4	84
	Mésalazine 1,2 g/j	60		87,7
Rembacken [148]	<i>E. coli</i> Nissle 1917, 200 mg/j	57	12	27
	Mésalazine 1,2 g/j	59		27
Kruis [134] ⁽¹⁾	<i>E. coli</i> Nissle 1917, 200 mg/j	322	12	55
	Mésalazine 1,5 g/j	322	12	64

⁽¹⁾ publiée uniquement sous forme de résumé.

tement par les analogues des bases puriques souvent relativement courte) suggèrent l'absence de risque ou, tout au plus, une faible augmentation du risque [114]. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour répondre à cette question [120].

MÉTHOTREXATE

Très peu d'études sont disponibles concernant l'intérêt du méthotrexate. Un seul essai contrôlé a été publié à ce jour [122]. Dans ce travail, Oren et al. ont inclus 67 malades ayant une RCH chronique active nécessitant un traitement par des corticoïdes ou des analogues des bases puriques durant au moins 4 mois au cours des 12 mois précédents l'inclusion [122]. Ils ont étudié la réponse au traitement, le délai entre le début du traitement et la rémission, et la fréquence des rechutes durant les 9 mois suivant la rémission chez les malades répondeurs [122]. Des 30 malades recevant du méthotrexate (12,5 mg/semaine per os) seulement 14 (46,7 %) entraient en rémission comparés à 18/37 (48,6 %) dans le groupe placebo ($P = 0,872$) [122]. Parmi ces répondeurs, 5 (37,5 %) traités par méthotrexate et 10 dans le groupe placebo (55,6 %, $P = 0,264$) étaient encore en rémission à 9 mois (niveau 2). Aucun effet thérapeutique significatif n'était observé dans les études de Kozarek et al. [123] (niveau 4) et Te et al. [124] (niveau 4). En revanche, trois études plus récentes, l'une rétrospective [125], l'autre ouverte [126], la dernière randomisée comparant la 6-MP, le méthotrexate et le 5-ASA [95], réalisées sur de faibles effectifs (respectivement 22, 10 et 12 malades dans le groupe traité par méthotrexate) indiquent un intérêt potentiel du méthotrexate avec 90 %, 72 % et 51 % de malades en rémission à respectivement 12, 24 et 36 mois pour la première (posologie moyenne de méthotrexate : 20 mg/semaine par voie orale ou intramusculaire) [125], 80 % de malades en rémission à 6 mois pour la seconde (posologie de méthotrexate : 12,5 mg/semaine par voie intramusculaire) [126] (niveau 4) et 59,3 % à 30 semaines pour la dernière (posologie de méthotrexate : 10 mg/semaine par voie intramusculaire) [95] (niveau 4). Il est important de préciser que dans l'essai de Mate-Jimenez et al. [95] seuls 8 % des malades prenant du méthotrexate étaient encore en rémission à 106 semaines contre 50 % dans le groupe 6-MP ($P < 0,05$) (niveau 4).

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (CELLCEPT®)

Deux études ouvertes incluant respectivement 13 et 12 malades n'ont rapporté aucune efficacité de ce médicament [127, 128] (niveau 4).

Autres traitements

Les antibiotiques

La ciprofloxacine a été proposée en traitement d'entretien de la RCH par Turunen et al. [129]. Dans ce travail les auteurs comparaient l'efficacité sur une période de 12 mois d'un traitement associant de la ciprofloxacine (500 à 750 mg, deux fois/j pendant 6 mois) et de la mésalazine (1,6 g/j pendant 12 mois) ($N = 38$) à l'association mésalazine (pendant 12 mois) — placebo (pendant les 6 premiers mois) ($N = 45$) chez des malades réfractaires aux autres traitements, présentant une RCH modérée ou sévère, après qu'ils aient été mis en rémission par une corticothérapie [129]. À 6 mois la fréquence des échecs chez les malades recevant de la ciprofloxacine était de 21 % vs 44 % dans le groupe placebo ($P = 0,02$), effet qui n'était pas retrouvé à 12 mois. La méthodologie de cet essai a cependant été fortement remise en cause [130] pour plusieurs raisons : (a) le caractère réfractaire de la RCH et l'activité de la maladie (modérée ou sévère) n'est pas évident pour tous les malades à la lecture de l'article, (b) durant le temps de l'étude les malades pouvaient être hospitalisés brièvement, recevoir des corticoïdes IV ou voir leurs corticoïdes per os augmentés sur une courte période en cas de réapparition des signes cliniques (mais les auteurs ne précisent pas si ces événements ont été plus ou moins fréquents dans l'un des deux groupes), (c) 82 % des malades du groupe placebo étaient des non-fumeurs (donc plus à risque d'avoir une RCH de cours évolutif plus grave) vs 62 % dans le groupe ciprofloxacine, (d) les auteurs parlent uniquement d'échec ou de réponse au traitement sans faire aucune référence à un indice d'activité clinique chiffré et validé. Les conclusions de ce travail nécessitent donc d'être considérées avec circonspection (niveau 4). Le métronidazole (0,6 g/j) a également fait l'objet d'un essai le comparant durant 12 mois à de la sulfasalazine (2 g/j) chez 40 malades ; ce travail montrait un faible effet préventif de la rechute [131] (niveau 4). Aucun autre traitement antibiotique n'a démontré son intérêt éventuel [71].

Les probiotiques

La piste est intéressante mais les données actuelles sont insuffisantes pour établir des recommandations. Trois études contrôlées et randomisées ont comparé l'efficacité de la souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli* (Mutaflor®, non disponible en France) à la mésalazine [132-134] (Tableau VI). Dans un premier essai [Kruis et al., 132] ont testé l'efficacité de Mutaflor® 200 mg/j comparée à celle de 1,5 g/j de mésalazine durant 12 semaines chez 60 malades dans chaque groupe. Aucune

différence n'était observée concernant le maintien de la rémission (84 % vs 87,7 %) [132] (niveau 2). Ce travail présente néanmoins des faiblesses comme l'absence de groupe placebo (remarque qui vaut également pour les deux autres essais) et sa courte durée (4 mois). Rembacken et al. [133] ont comparé le maintien en rémission chez 57 malades recevant 200 mg/j de Mutaflor® vs 59 malades prenant 1,2 g/j de mésalazine. À 12 mois il n'y avait pas de différence de rechute entre les deux groupes (67 % vs 73 %), mais cette dernière était très élevée (niveau 3). Un troisième essai chez 222 malades comparant 1,5 g/j de mésalazine durant 12 mois à 200 mg/j d'*Escherichia coli* Nissle 1917 n'a été publié jusqu'ici que sous forme de résumé [134]. Soixante quatre pour cent des malades prenant de la mésalazine étaient en rémission à la fin de l'essai, comparés à 55 % du groupe Mutaflor® (différence non significative) [134] (niveau 3). Un autre essai a testé l'efficacité sur 12 mois d'un lait fermenté (100 ml/j) contenant *Bifidobacterium bifidum* YIT 4007, *Bifidobacterium breve* YIT 4065 et *Lactobacillus acidophilus* YIT 0168 chez 11 malades comparés à 10 RCH ne recevant pas de traitement [135]. Cette étude était randomisée mais n'était pas réalisée en double aveugle. À 12 mois, 7/11 (63,4 %) des malades recevant le lait fermenté étaient en rémission contre un seul (10 %) de ceux n'ayant pas de traitement préventif de la rechute (P = 0,0184) (niveau 4).

La nicotine

Le tabac étant reconnu comme un facteur protecteur vis à vis de la RCH et la nicotine constituant son principal composé certains auteurs ont testé son intérêt thérapeutique dans la RCH [19]. Une seule étude contrôlée concernait le maintien de la rémission ; elle incluait 40 malades atteints de RCH et traités par 15 mg/16 heures de nicotine transdermique (patch) comparés à 40 autres malades recevant un placebo [136]. À 6 mois 45 % des sujets recevant la nicotine étaient en rémission vs 50 % dans le groupe placebo (différence non significative) [136] (niveau 2). Compte tenu des effets secondaires potentiels de la nicotine transdermique ou prise sous forme de gommes à mâcher certains auteurs ont essayé son administration en lavement dans les formes gauches de RCH. Pour l'instant aucun essai ne concerne le traitement préventif de la rechute.

Les leucophrères

Une étude ouverte chez 7 RCH en rémission [137] et une étude contrôlée multicentrique [138] ont évalué l'efficacité des leucophrères (une séance mensuelle) au Japon. Quatre des 7 sujets dans l'étude ouverte étaient maintenus en rémission à 12 mois [137] (niveau 4). L'exploitation des résultats de Sawada et al. [138] nécessite, quant à elle, d'importantes précautions et ne permet pas de proposer la leucophrère comme traitement préventif de la rechute dans la RCH.

Les acides gras de la série n-3

Les métabolites de l'acide arachidonique (C20 : 4n-6, dérivant de l'acide linoléique C18 : 2n-6), prostaglandines (PG ; essentiellement la prostaglandine E₂) et leucotriènes (LT ; principalement le leucotriène B₄) ont été impliqués dans la pathogénie de la RCH du fait de leurs propriétés inflammatoires et de la présence au sein de la muqueuse malade de concentrations élevées de ces médiateurs. L'apport en acides gras de la série n-3 dérivant de l'acide ζ -linoléique (C18 : 3n-3), en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA ; C20 : 5n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA ; C20 : 6n-3) contenus dans les huiles de poisson, oriente le métabolisme des prostaglandines et des leucotriènes vers la production accrue de PGE₃ et de LTB₅ beaucoup moins pro-inflammatoires que ceux dérivant de l'acide arachidonique. De ce fait, certains auteurs ont testé l'efficacité

d'un traitement par des capsules de MAXEPA®. Dans une première étude contrôlée, randomisée, croisée et en double-aveugle, Aslan et al. [139] ont comparé l'effet de 15 gélules quotidiennes de MAXEPA® (apportant 2,7 g/j et 1,8 g/j d'EPA et de DHA respectivement) à celui d'un placebo durant 8 mois chez 11 RCH en rémission (mais prenant par ailleurs pour la plupart d'autres traitements). À la fin de l'étude, 56 % des malades recevant des acides gras n-3 étaient en rémission comparés à 4 % prenant le placebo (P < 0,05) [139] (niveau 4). Par la suite plusieurs essais contrôlés n'ont pas montré de supériorité des acides gras de la série n-3 sur le placebo ou comparés à d'autres huiles ne contenant pas d'EPA et de DHA. Ceci a été le cas dans le travail de Hawthorne et al. [140] comparant la prise quotidienne de 4,5 g d'EPA à celle d'un placebo (huile d'olive, contenant des acides gras de la série n-9) (niveau 2), celui de Greenfield et al. [141] comparant le MAXEPA® à de l'huile de primevère (riche en acide ν -linoléique entrant en compétition avec l'acide arachidonique pour son métabolisme par les cyclooxygénases et la 5-lipoxygénase) et à de l'huile d'olive pendant 6 mois (niveau 2), celui de Loeschke et al. [142] où 58 % (18/31) des malades prenant 5,1 g/j d'huile de poisson étaient en rémission comparés à 55 % (18/33) dans le groupe placebo (niveau 2), celui de Mantzaris et al. [143] rapportant 72 % de malades en rémission à 12 mois chez les malades traités par une association de mésalazine (2,4 g/j) et de MAXEPA® (N = 22) et chez ceux recevant de la mésalazine et de l'huile d'olive comme placebo (N = 18) (niveau 2), ni celui de Middleton et al. [144] comparant chez 31 RCH en rémission l'effet d'un mélange contenant de l'acide ν -linoléique, de l'EPA et du DHA à celui d'un placebo chez 32 RCH quiescente (niveau 4). Seuls Almallah et al. [145, 146] rapportent une légère supériorité de l'huile de poisson sur le placebo à 6 mois, mais les effectifs étaient très faibles (N = 9 dans chaque groupe) (niveau 3).

RÉFÉRENCES

1. Meyers S, Janowitz HD. The "natural history" of ulcerative colitis: an analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:33-7.
2. Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M, Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1854-8.
3. Mucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000;95:469-73.
4. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20.
5. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
6. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, Caruso ML, Lorusso D. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989;44:217-21.
7. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
8. Oshitani N, Matsumoto T, Jinno Y, Sawa Y, Hara J, Nakamura S, et al. Prediction of short-term outcome for patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:982-6.
9. Searle A, Bennett P. Psychological factors and inflammatory bowel disease: A review of a decade of literature. *Psychology, Health and Medicine* 2001;6:121-35.
10. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-20.

11. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, de BEMD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2203-8.
12. Levenstein S. Stress and ulcerative colitis: convincing the doubting Thomases. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2112-5.
13. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-6.
14. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6.
15. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre J-P. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
16. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
17. Frisch M, Gridley G. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002;37:1175-7.
18. Frisch M, Johansen C, Mellekjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43.
19. Thomas GAO, Rhodes J, Green JT, Richardson C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: Implications for therapy. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:273-9.
20. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-62.
21. Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46:1717-21.
22. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-6.
23. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:215-8.
24. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118:540-9.
25. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000543.
26. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000544.
27. Sandberg-Gertzen H, Jarnerot G, Bukhave K, Lauritsen K, Rask-Madsen J. Effect of azodisal sodium and sulphasalazine on ileostomy output of fluid and PGE2 and PGF2 alpha in subjects with a permanent ileostomy. *Gut* 1986;27:1306-11.
28. Wright JP, O'Keefe EA, Cuming L, Jaskiewicz K. Olsalazine in maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1837-42.
29. Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci* 1995;40:296-304.
30. Group TMS. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:204-11.
31. Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 1997;112:718-24.
32. Misiewicz JJ L-JJ, Connell AM, Baron JH, Avery Jones H. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965;1:185-8.
33. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973;14:923-6.
34. Riis P, Anthonisen P, Wulff HR, Folkenborg O, Bonnevie O, Binder V. The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial on patients asymptomatic for one year. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:71-4.
35. Dronfield MW, Langman MJ. Comparative trial of sulphasalazine and oral sodium cromoglycate in the maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 1978;19:1136-9.
36. Willoughby CP, Heyworth MF, Piris J, Truelove SC. Comparison of disodium cromoglycate and sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1979;1:119-22.
37. Azad Khan AKHD, Piris J, Truelove Sc. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:232-40.
38. Hanauer S, Sninsky CA, Robinson M, Powers BJ, McHattie JD, Mayle JE, et al. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1996;124:204-11.
39. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373-9.
40. Andreoli ACR, Trotti R, Berri F, Prantera C. 5-aminosalicylic-acid (5-ASA) vs salazopyrin (SASP) in the oral treatment of active ulcerative colitis (UC) and in remission (abstract). "Clinical Controversies in Inflammatory Bowel Disease 1987:170.
41. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1383-9.
42. Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT, Dekker W, Blok P, Schrijver M, et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;95:1449-53.
43. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. International Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:183-91.
44. Kiilerich S, Ladefoged K, Rannem T, Ranlov PJ. Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. The Danish Olsalazine Study Group. *Gut* 1992;33:252-5.
45. Rijk MC, van Lier HJ, van Tongeren JH. Relapse-preventing effect and safety of sulfasalazine and olsalazine in patients with ulcerative colitis in remission: a prospective, double-blind, randomized multicenter study. The Ulcerative Colitis Multicenter Study Group. *Am J Gastroenterol* 1992;87:438-42.
46. Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P, Desideri S, Bianchi Porro G. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfasalazine for remission maintenance in ulcerative colitis. A double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:287-9.
47. Kruis W, Judmaier G, Kayasseh L, Stolte M, Theuer D, Scheurlen C, et al. Double-blind dose-finding study of olsalazine versus sulphasalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:391-6.
48. Nilsson A, Danielsson A, Lofberg R, Benno P, Bergman L, Fausa O, et al. Olsalazine versus sulphasalazine for relapse prevention in ulcerative colitis: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:381-7.
49. McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Barrison IG, Walker JG, Baron JH, et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:237-43.
50. Courtney MG, Nunes DP, Bergin CF, O'Driscoll M, Trimble V, Keeling PW, et al. Randomised comparison of olsalazine and mesalazine in prevention of relapses in ulcerative colitis. *Lancet* 1992;339:1279-81.
51. Travis SP, Tysk C, de Silva HJ, Sandberg-Gertzen H, Jewell DP, Jarnerot G. Optimum dose of olsalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Gut* 1994;35:1282-6.

52. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, Blok P, Ferwerda J, Meuwissen SG, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1025-30.
53. Jarnerot G, Sandberg-Gertzen H, Tobiasson P, Vikterlof KJ. Olsalazine does not increase the bile acid losses in subjects with a permanent ileostomy. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:489-92.
54. Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:835-7.
55. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-76.
56. Andreoli A, Spinella S, Levenstein S, Prantera C. 5-ASA enema versus oral sulphasalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:121-5.
57. Sandberg-Gertzen H, Jarnerot G, Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapse-prevention properties. *Gastroenterology* 1986;90:1024-30.
58. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *American Journal of Medicine* 2003;114:39-43.
59. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-33.
60. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
61. Sutherland LR MF. 5-aminosalicylic acid enemas in the maintenance of remission in distal ulcerative colitis and proctitis. *Can J Gastroenterol* 1987;1:3-6.
62. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB, Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1075-9.
63. D'Albasio G, Trallori G, Ghetti A, Milla M, Nucci A, Pacini F, et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:394-7.
64. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1079-82.
65. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43-6.
66. Miner P, Daly R, Nester T, et al. The effect of varying dose intervals of mesalamine enemas for the prevention of relapse in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:A736 Résumé.
67. Hanauer S BL, Reiss L, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalamine suppositories: results of a multicenter two-year controlled study. *Gastroenterology* 1992;102:A634 (résumé).
68. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, Pizinger RJ, Strum WB, Lyss C, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1749-54.
69. D'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143-7.
70. D'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Porro GB, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998;93:799-803.
71. Marteau P, Seksik P, Shanahan F. Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:47-61.
72. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42:195-9.
73. Guarino J, Chatzinoff M, Berk T, Friedman LS. 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: long-term results. *Am J Gastroenterol* 1987;82:732-7.
74. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Torresan F, Tampieri M, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1989;32:398-9.
75. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894-8.
76. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Dig Dis Sci* 1987;32:64S-6S.
77. Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, Malagelada JR. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2343-6.
78. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Prednisone as Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis in Remission. *Lancet* 1965;191:188-9.
79. Powell-Tuck JBR, Chambers TJ, Lennard-Jones JE. A controlled trial of alternate day prednisone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion* 1981;22:263-70.
80. Campieri M. New steroids and new salicylates in inflammatory bowel disease: A critical appraisal. *Gut* 2002;50 Supplement 3:iii43-iii6.
81. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:705-10.
82. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-30.
83. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-9.
84. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis* 1975;20:115-20.
85. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1291-2.
86. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-22.
87. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:374-7.
88. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:271-5.
89. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1711-4.
90. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G, Molteni F. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-3.
91. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000;62:249-54.
92. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.
93. Kull E, Beau P. Compared azathioprine efficacy in ulcerative colitis and in Crohn's disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2002;26:367-71.
94. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992;305:20-2.

95. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227-33.
96. Falasco G, Zincola R, Forbes A. Review article: Immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:181-7.
97. Sood A, Midha V, Sood N. Oral cyclosporine in patients with active severe ulcerative colitis not responding to steroids. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:155-6.
98. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270-4.
99. Campbell S, Ghosh S. Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;13:1297-301.
100. Marion JFPD. 6-MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis (abstract). *Am J Gastroenterol* 1996;91:1975.
101. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
102. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1307-11.
103. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabrie E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:2061-5.
104. Mahadevan U, Loftus Jr. EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Scott Harmsen W, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002;8:311-6.
105. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:175-81.
106. Michelassi F LJ, Rubin M, Fichera A, Kasza K, Karrison T, et al. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis : a prospective observational study. *Ann Surg* 1993;234:433-41.
107. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003;238:221-8.
108. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:59-65.
109. Coull DB, Lee FD, Henderson AP, Anderson JH, McKee RF, Finlay IG. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2003;90:72-5.
110. Strong SA, Fazio VW. Surgical treatment of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1999;15:326-30.
111. Van Hogezaand RA, Eichhorn RF, Choudry A, Veenendaal RA, Lamers CBHW. Malignancies in inflammatory bowel disease: Fact or fiction? *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement* 2002;37:48-53.
112. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1225-32.
113. Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.
114. Lewis JD, Lichtenstein GR, Stein RB, Deren JJ, Judge TA, Fogt F, et al. An open-label trial of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3323-8.
115. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62.
116. Loftus E.V. J, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:2308-12.
117. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-53.
118. Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1047-52.
119. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991;67:2015-9.
120. Loftus Jr. EV. Lymphoma in inflammatory bowel disease: Baseline risk and influence of immunomodulators. *Research and Clinical Forums* 2002;24:45-9.
121. Lewis JD. How safe is immunomodulator therapy? *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:178-9.
122. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.
123. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-6.
124. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:3150-6.
125. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693-7.
126. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9.
127. Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, et al. Mycophenolate mofetil: Lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000;14:171-6.
128. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1201-7.
129. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998;115:1072-8.
130. Present DH. Ciprofloxacin as a treatment for ulcerative colitis-not yet. *Gastroenterology* 1998;115:1289-91.
131. Gilat T, Leichtman G, Delpre G, Eshchar J, Bar Meir S, Fireman Z. A comparison of metronidazole and sulfasalazine in the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:392-5.
132. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.
133. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
134. Kruis WKE, Fric P, et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1917 and standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001;120 (suppl. 5):A127.
135. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.

136. Thomas GA, Rhodes J, Mani V, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995;332:988-92.
137. Kondo K, Shinoda T, Yoshimoto H, Takazoe M, Hamada T. Effective maintenance leukocytapheresis for patients with steroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Ther Apher* 2001;5:462-5.
138. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Current Pharmaceutical Design* 2003;9:307-21.
139. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:432-7.
140. Mattila J, Pitkanen R, Halonen P, Matikainen M. Ultrastructural aspects of liver injury with special reference to small bile ducts in patients with ulcerative colitis. *Liver* 1992;12:155-60.
141. Greenfield SM, Green AT, Teare JP, Jenkins AP, Punchard NA, Ainley CC, et al. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:159-66.
142. Loeschke K, Ueberschaer B, Pietsch A, Gruber E, Ewe K, Wiebecke B, et al. n-3 fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission. *Dig Dis Sci* 1996;41:2087-94.
143. Mantzaris GJ, Archavlis E, Zografos C, Petraki K, Spiliades C, Triantafyllou G. A prospective, randomized, placebo-controlled study of fish oil in ulcerative colitis. *Hellenic Journal of Gastroenterology* 1996;9:138-41.
144. Middleton SJ, Naylor S, Woolner J, Hunter JO. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1131-5.
145. Almallah YZ, Ewen SW, El-Tahir A, Mowat NA, Brunt PW, Sinclair TS, et al. Distal proctocolitis and n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs): the mucosal effect in situ. *J Clin Immunol* 2000;20:68-76.
146. Almallah YZ, El-Tahir A, Heys SD, Richardson S, Eremin O. Distal procto-colitis and n-3 polyunsaturated fatty acids: the mechanism(s) of natural cytotoxicity inhibition. *Eur J Clin Invest* 2000;30:58-65.
147. Jewell DP, Ireland A. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for maintenance treatment of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;148:45-7.
148. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.