

Université de Montréal

**Efficacité et innocuité de nouveaux comprimés de mésalamine,
exempts de solvants organiques, pour le traitement de la colite
ulcéreuse de gravité légère à modérée**

par

Cynthia Cardinal

Département de Pharmacologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)
en Pharmacologie

Novembre 2006

© Cynthia Cardinal, 2006



W
4
US8
2007
V.085

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Efficacité et innocuité de nouveaux comprimés de mésalamine,
exempts de solvants organiques, pour le traitement de la colite
ulcéreuse de gravité légère à modérée**

présenté par

Cynthia Cardinal

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

D^r Yves Théorêt
président-rapporteur

D^r Jean Spénard
directeur de recherche

D^{re} Chantal Lambert
codirectrice de recherche

D^r Pierre Beaulieu
membre du jury

RÉSUMÉ

Il est bien documenté que les comprimés de mésalamine à libération entérique sont efficaces pour le traitement de la colite ulcéreuse (CU) légère à modérée. Au cours de la dernière décennie, on a modifié la formulation de ces comprimés afin de réduire les vapeurs de solvants organiques émises dans l'environnement. Cependant, l'impact de tels changements sur leur profil d'efficacité thérapeutique n'a jamais été évalué. Cette étude compare l'efficacité et l'innocuité de comprimés de mésalamine de 500 mg et de 750 mg, exempts de solvants organiques, à la formulation originale des comprimés de mésalamine de 500 mg dans le traitement de la CU légère à modérée. L'objectif primaire consiste à déterminer si les nouveaux comprimés de 500 mg sont non inférieurs aux comprimés originaux de 500 mg. Cela dit, 114 sujets ont été randomisés en double-insu, soit pour recevoir les comprimés originaux de 500 mg, les comprimés de 500 mg ou les comprimés de 750 mg, exempts de solvants organiques, à une dose de 3 g par jour pendant six semaines. Les scores de l'indice d'activité de la maladie ont été calculés avant le début du traitement et après trois et six semaines pour évaluer la réponse aux traitements. À six semaines, aucune différence cliniquement significative n'a été notée dans l'efficacité des trois formulations. Cependant, la non-infériorité des deux formulations de 500 mg n'a pas été confirmée. En dépit de ce qui précède, les résultats ont permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité des trois formulations dans le traitement de cette affection.

Mots-clés: Acide 5-aminosalicylique, mésalamine, colite ulcéreuse légère à modérée, comprimés, solvants organiques.

ABSTRACT

The efficacy of enteric coated mesalamine tablets is well documented for the treatment of mild to moderate ulcerative colitis (UC). However, in the past decade, many changes were made to the manufacturing procedures of these tablets in order to reduce the release of organic solvents in the environment. The impact of such changes on the efficacy of these tablets has not yet been investigated. This study compares the efficacy of new water-based mesalamine 500 mg and 750 mg tablets with that of standard alcohol-based 500 mg tablets in patients with mild to moderate UC. The primary objective is to determine if new water-based 500 mg tablets are no worse than standard 500 mg tablets. One hundred and fourteen patients were randomized in this double-blind multicentre study to receive alcohol-based 500 mg, water-based 500 mg or 750 mg mesalamine tablets at a dosage of 3 g per day for six weeks. Efficacy assessments were based on mean disease activity index scores evaluated before the start of treatment and after three and six weeks. At six weeks, no significant differences were noted in the clinical efficacy of all three formulations. However, non-inferiority was not supported when both 500 mg formulations were compared. Nevertheless, new water-based mesalamine tablets have shown to be well-tolerated and effective for the treatment of mild to moderate UC.

Key words: 5-aminosalicylic acid, mesalamine, mild to moderate ulcerative colitis, tablets, organic solvents.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé (Français).....	iii
Résumé (Anglais).....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des sigles et abréviations.....	xii
Dédicace.....	xv
Remerciements.....	xvi

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1. COLITE ULCÉREUSE.....	2
1.1 Définition.....	2
1.2 Épidémiologie.....	4
1.3 Étiologie.....	6
1.3.1 Facteurs génétiques.....	6
1.3.2 Facteurs environnementaux.....	10
1.4 Pathogenèse.....	15
1.4.1 Hypothèses.....	15
1.4.2 Immunopathogenèse.....	20
1.4.3 Mécanismes impliqués dans les dommages tissulaires intestinaux observés chez les sujets atteints de colite ulcéreuse.....	23
1.5 Pathophysiologie.....	28
1.5.1 Caractéristiques cliniques.....	28
1.5.2 Observations endoscopiques, radiologiques et histologiques.....	35
1.5.3 Diagnostic différentiel.....	40

2. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES UTILISÉES DANS LE TRAITEMENT DE LA COLITE ULCÉREUSE.....	44
2.1 Traitement pharmacologique.....	44
2.1.1 Sulfasalazine.....	44
2.1.2 Acide 5-aminosalicylique (5-ASA).....	47
2.1.3 Stéroïdes.....	54
2.1.4 Immunosuppresseurs.....	56
2.1.5 Anticorps monoclonaux (infliximab).....	57
2.2 Traitement de soutien.....	59
2.3 Traitement chirurgical.....	59
3. ACIDE 5-AMINOSALICYLIQUE (MÉSALAMINE).....	60
3.1 Profil pharmacocinétique.....	60
3.2 Modes d'action.....	64
3.3 Profil d'innocuité.....	65
4. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DU PROJET DE RECHERCHE.....	67

CHAPITRE 2 : ARTICLE

*COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF WATER-BASED
EUDRAGIT-L-COATED MESALAMINE TABLETS WITH ALCOHOL-BASED
EUDRAGIT-L-COATED MESALAMINE TABLETS IN PATIENTS WITH MILD TO
MODERATE ULCERATIVE COLITIS –RESULTS OF A MULTICENTRE STUDY*

Summary.....	73
Introduction.....	74
Methods.....	75
Results.....	80
Discussion.....	84
Tables.....	89
Figures.....	94
Acknowledgements.....	101

List of abbreviations.....	102
References.....	103

CHAPITRE 3 : DISCUSSION ET CONCLUSION

1. PROBLÉMATIQUE.....	108
2. INFLUENCE DU MARQUEUR SÉROLOGIQUE <i>pANCA</i> SUR LA RÉPONSE AU TRAITEMENT.....	113
3. INFLUENCE DES TRAITEMENTS D'ENTRETIEN À LA MÉSALAMINE.....	114
4. PROFIL D'INNOCUITÉ DES TROIS FORMULATIONS DE MÉSALAMINE.....	116
5. CHOIX DU MODÈLE DE L'ÉTUDE.....	117
6. ÉTUDES FUTURES.....	121
7. CONCLUSION.....	123

RÉFÉRENCES.....	125
------------------------	------------

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Emplacement des principaux loci liés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	8
Tableau II :	Facteurs de risque de la colite ulcéreuse.....	11
Tableau III :	Symptômes initiaux de la colite ulcéreuse.....	28
Tableau IV :	Système de classification de la gravité de la colite ulcéreuse selon Truelove et Witts (1955).....	30
Tableau V :	Complications locales de la colite ulcéreuse.....	34
Tableau VI :	Complications générales de la colite ulcéreuse.....	34
Tableau VII :	Affections qui compliquent le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	40
Tableau VIII :	Différences cliniques entre la colite ulcéreuse et la colite de Crohn.....	42
Tableau IX :	Préparations orales de 5-ASA offertes sur le marché.....	48
Tableau X :	Grades Eudragit [®] offerts sur le marché	49
Tableau XI :	Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations orales de 5-ASA dans le traitement de la colite ulcéreuse active.....	50
Tableau XII :	Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations orales de 5-ASA dans la prévention de récurrences de la maladie.....	51
Tableau XIII :	Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations rectales de 5-ASA dans le traitement de la colite ulcéreuse active distale.....	52
Tableau XIV :	Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations rectales de 5-ASA dans la prévention de récurrences de la maladie.....	53

Tableau XV :	Approches thérapeutiques utilisées dans le traitement de la colite ulcéreuse.....	58
Tableau XVI :	Paramètres plasmatiques de six formulations orales de 5-ASA administrées à des volontaires sains	61
Tableau XVII :	Concentrations intraluminales de 5-ASA obtenues suite à l'administration de doses multiples de quatre formulations orales de 5-ASA chez des patients en phase active de colite ulcéreuse, à des doses équivalentes à 2 g de 5-ASA par jour.....	63
Tableau XVIII :	Indice d'activité de la maladie.....	70

ARTICLE

Table 1	Disease Activity Index.....	89
Table 2	Inclusion and exclusion criteria.....	90
Table 3	Demographics and baseline characteristics.....	91
Table 4	Mean DAI scores in the PP and ITT populations	92
Table 5	Mean DAI values in the PP population stratified by gender.....	93

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Apparence de la muqueuse colique en phase inactive de colite ulcéreuse.....	36
Figure 2 :	Apparence de la muqueuse colique touchée par une exacerbation légère (A) et modérée (B) de colite ulcéreuse...	36
Figure 3 :	Apparence de la muqueuse colique touchée par une exacerbation sévère de colite ulcéreuse.....	37
Figure 4 :	Apparence radiographique de la colite ulcéreuse sévère (A) et de la colite ulcéreuse chronique (B).....	38
Figure 5 :	Apparence microscopique de la muqueuse colique en phase active de colite ulcéreuse.....	39

ARTICLE

Figure 1	Patient populations.....	94
Figure 2	Mean scores for individual components of the DAI, namely (a) stool frequency, (b) rectal bleeding, (c) appearance of mucosa at endoscopy and (d) global assessment of disease severity (per protocol population).....	95
Figure 3	Figure 3. Mean scores for individual components of the DAI, namely (a) stool frequency, (b) rectal bleeding, (c) appearance of mucosa at endoscopy and (d) global assessment of disease severity in the three treatment groups (intent-to-treat population).....	97

- Figure 4** Figure 4. Mean decreases in DAI scores for p-ANCA positive (□) and p-ANCA negative (■) patients evaluated at week 6 within each treatment group for both (a) per protocol and (b) intent-to-treat populations..... 99
- Figure 5** Mean DAI scores at week 6 for patients receiving oral 5-ASA at a dose of ≤ 2 g at baseline (□) and those not receiving maintenance therapy at baseline (■) for both (a) per protocol and (b) intent-to-treat populations..... 100

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

Δ	Delta
5-ASA	Acide 5-aminosalicylique, <i>5-aminosalicylic acid</i>
6-MP	6-mercaptopurine
AIA	Anastomose iléo-anale
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASC	Aire sous la courbe
<i>ASCA</i>	<i>Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan</i>
c.-à-d.	C'est-à-dire
CPA	Cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène
<i>CD</i>	<i>Clusters of differentiation</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CI	Colite indéterminée
Cmax	Concentration plasmatique maximale
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COX-1	Cyclo-oxygénases de type 1
COX-2	Cyclo-oxygénases de type 2
<i>CTGF</i>	<i>Connective tissue growth factor</i>
CU	Colite ulcéreuse
<i>D. desulfuricans</i>	<i>Desulfibrio desulfuricans</i>
<i>EC-IBD</i>	<i>European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease</i>
ENSP	Enquête nationale canadienne sur la santé de la population
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
Fe ²⁺	Ions ferreux
Fe ³⁺	Ions ferriques
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
<i>HLA</i>	<i>Human leukocyte antigen</i>
IAC	Index d'activité clinique

IAM	Index d'activité de la maladie
I.C.	Intervalle de confiance
IE	Index endoscopique
IgG	Immunoglobulines
IL	Interleukine
INF- γ	Interféron- γ
iNOS	<i>Inducible NO synthase</i>
ITT	<i>Intent-to-treat</i>
i.v.	Intraveineux
<i>KGF</i>	<i>Keratinocyte growth factor</i>
LTB ₄	Leukotriène B ₄
LPS	Lipopolysaccharides
MC	Maladie de Crohn
MMPs	Métalloprotéinases
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
N-Ac-5-ASA	N-acétyl-5-aminosalicylique
NK	<i>Natural Killer</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor-κB</i>
O ₂ ⁻	Superoxide
OH•	Radical hydroxyle
<i>pANCA</i>	<i>Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>
PP	<i>Per protocol</i>
p. ex.	Par exemple
PGE ₂	prostaglandine E ₂
p.o.	<i>Per os</i>
p.r.	<i>Per rectum</i>
RCH	Rectocolite hémorragique
SP	substance P
TGF- β	<i>Transforming growth factor-β</i>

<i>Th1</i>	Lymphocytes T auxiliaires de type 1, <i>lymphocytes T helper 1</i>
<i>Th2</i>	Lymphocytes T auxiliaires de type 2, <i>lymphocytes T helper 2</i>
<i>Tmax</i>	Temps où la Cmax est observée
<i>TNF</i>	<i>Tumor necrosis factor</i>
<i>UC</i>	<i>Ulcerative colitis</i>
<i>VIP</i>	<i>Vasoactive intestinal peptide</i>

*« Non nova, sed nove »
Non pas des choses nouvelles,
mais d'une manière nouvelle*

PROVERBE LATIN

*À mon amour, George
À mes parents, Huguette et Claude
À mon frère, Simon, et à Geneviève*

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier D^r Jean Spénard, mon directeur de recherche, pour son expertise et ses bons conseils dans mes choix d'apprentissage et de formation. Je tiens également à lui transmettre toute ma reconnaissance de m'avoir donné l'occasion de faire mon projet de recherche en cotutelle avec le Service de la recherche clinique d'Axcan Pharma, Inc. Je lui suis tout spécialement reconnaissante de sa compréhension, de son support continu et de sa grande disponibilité dans l'achèvement de ce projet.

Je tiens également à remercier D^{re} Chantal Lambert, ma codirectrice de recherche, pour son expertise, ses conseils et sa disponibilité dans l'achèvement de ce projet.

Ma gratitude va aussi à toute l'équipe des Affaires Scientifiques d'Axcan Pharma, Inc. et en particulier à Michelle Asselin pour son aide dans la révision et la validation des données de l'étude, à tous les membres de l'équipe de logistique pour leur aide et leur collaboration dans la conduite de ce projet. Merci à Laura Aber, associée de recherche clinique, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui a su me porter conseil à de nombreuses occasions. Je tiens également à transmettre ma grande reconnaissance au D^{re} Michelle Dépôt pour son expertise, ses conseils, son soutien et ses encouragements.

Je remercie tout le personnel des centres de recherche ayant participé à ce projet de recherche pour leur collaboration dans le recrutement des sujets de recherche. Je tiens particulièrement à remercier le D^r Guy Aumais, le D^r Theadore Ptak et D^r Thomas Borody de m'avoir gentiment permis de présenter les résultats de cette étude.

À tous les collaborateurs externes, et en particulier à Daniel Plante, consultant pour l'entrée de données (Montréal, Canada), à Yves Lalonde et à Rolland Gaudet, biostatisticiens (Quintiles Canada, Inc., Montréal, Canada), à Tammy Hrycak et à Alexandra Hill (MDS Laboratories, Canada), à Tim Duffy et à Jason Do (Prometheus Laboratories, California, United States) sans qui la conduite et l'achèvement de ce projet n'auraient pu être possibles.

À tous mes collègues du Département de Pharmacologie et particulièrement à Élisabeth Pérès pour l'aide apportée lors des présentations par affiches, et à Sylvie Caron pour son dévouement ainsi que son soutien technique et amical.

À Jody et JoAnne pour votre amitié et votre soutien. Je garde un bon souvenir de nos soirées et de nos folies, en espérant qu'il y en aura plusieurs autres à venir ! Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir prêté une oreille et de m'avoir encouragé dans les moments difficiles. Un merci tout spécial à Jody, pour sa complicité et ses conseils qui m'ont grandement aidée à finaliser la rédaction de ce projet.

À George, mon amour, ma force et mon meilleur ami, pour m'avoir encouragé dans les moments difficiles et surtout pour avoir cru en moi. Merci de faire partie de ma vie et d'être toujours là pour moi. Merci de toutes les joies que tu m'apportes et d'avoir pris soin de moi pendant la rédaction de ce mémoire.

À mes parents, Claude et Huguette, qui ont su m'inculquer de belles valeurs, sans lesquelles je n'aurais pu compléter ce projet d'envergure. Maman, merci pour tes conseils, ton écoute et ta présence. Ta sagesse m'a grandement aidée dans les moments plus difficiles. Papa, merci pour ta disponibilité, tes conseils, ta détermination et ton humour qui m'ont toujours donné la force de continuer !

À mon frère Simon et à Geneviève pour votre soutien continu. Votre amitié m'est très précieuse. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'égayer ma vie. Un merci spécial à Geneviève qui, par sa persévérance, a été une source d'inspiration dans l'écriture de ce rapport de recherche.

Je remercie finalement Axcan Pharma, Inc. de m'avoir permis de faire mon projet de recherche en cotutelle avec l'Université de Montréal et de m'avoir accordé d'une bourse d'étude pour le travail fait dans ce projet de recherche.



CHAPITRE 1

INTRODUCTION

« N'oublions pas que toutes les croyances populaires, même les plus absurdes en apparence, reposent sur des faits réels, mais mal observés. En les traitant avec dédain, on peut perdre la trace d'une découverte. »

Alexander Von Humboldt, Explorateur et géographe allemand

1. COLITE ULCÉREUSE

1.1 Définition

Communément retrouvée dans les pays nordiques et anglo-saxons (Loftus 2004), la colite ulcéreuse (CU), aussi connue sous le nom de rectocolite hémorragique (RCH), est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), au même titre que la maladie de Crohn (MC). De cause encore inconnue, ces deux maladies chroniques inflammatoires évoluent le plus souvent par poussées d'intensité variable entrecoupées de phases de rémission pouvant durer de quelques jours à quelques années, la progression de ces maladies étant peu prévisible (Stenson et Korzenik 2003).

Dans sa phase active, la CU touche la muqueuse du côlon en partie ou en totalité, et ce, en continu à partir du rectum. Ce dernier est généralement le site inaugural de chaque poussée. La CU touche le rectum (rectite) et/ou s'étend jusqu'à l'angle splénique (CU distale) dans environ 80 % des cas, et la quasi totalité du côlon (pancolite) dans seulement 20 % des cas. Dépendamment de l'évolution de l'affection, les lésions peuvent s'étendre de façon proximale ou à l'inverse, régresser au niveau du rectum dans environ 50 % des cas de CU distale (Ardizzone 2003).

Ainsi, la CU se différencie de la MC, qui se définit plutôt comme étant une entérite segmentaire ou pluri-segmentaire ulcéro-scléreuse pouvant toucher toutes les parties du tractus gastro-intestinal (de la bouche à l'anus) ainsi que toutes les couches de la

paroi intestinale, et qui entraîne fréquemment l'apparition de profondes ulcérations et/ou de fissures transmurales. On parle parfois d'iléocolite granulomateuse (Stenson et Korzenik 2003).

Malgré tous les efforts que l'on a faits en recherche jusqu'à ce jour pour mieux connaître les facteurs régissant l'étiologie et la pathogenèse de ces deux MICI, l'interrelation existant entre la CU et la MC demeure obscure.

Les principaux signes cliniques de la CU associent diarrhées, selles glaireuses et sanguinolentes, douleurs abdominales et fatigue. La pyrexie et la perte de poids sont moins fréquentes. Des manifestations extradigestives touchant la peau, les yeux, les articulations, le foie et/ou le pancréas peuvent aussi survenir avant même la manifestation des premiers symptômes intestinaux ou plus tardivement au cours de la progression de la maladie (Ardizzone 2003). À l'endoscopie, la CU se traduit par une muqueuse fragile, œdématiée et granitée masquant le réseau vasculaire sous-muqueux, des saignements et des ulcérations irrégulières. Toutefois, l'atteinte de la muqueuse et la symptomatologie demeurent variables parmi les individus et selon la gravité de l'affection (Vecchi et al. 2003).

En dépit des nombreuses énigmes entourant l'étiologie et la pathogenèse de la CU, l'avancement des connaissances au cours des dernières décennies sur les facteurs génétiques et immunologiques impliqués dans la nosogénie de la maladie a permis aux chercheurs de mieux comprendre l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de cette MICI.

1.2 Épidémiologie

Il existe un gradient nord-sud dans l'incidence de la CU ; on observe une incidence accrue dans les pays nordiques et anglo-saxons (Loftus 2004, Russel et Stockbrüger 1996). En Amérique du Nord, on estime qu'environ 780 000 personnes sont atteintes de CU. Son incidence se situe entre 2,2 et 14,3 cas par 100 000 années-personnes ; on observe les taux les plus élevés dans les régions les plus au nord (Loftus 2004, Russel et Stockbrüger 1996). Au Canada, environ 0,5 % de la population est touchée par les MICI. D'ailleurs, l'incidence de la CU au sein de la population canadienne varie de 9,9 (Colombie-Britannique) à 19,5 (Nouvelle-Écosse) cas par 100 000 années-personnes. La prévalence est de 15 à 20 fois plus élevée étant donné qu'elle varie de 162 (Colombie-Britannique) à 249 (Manitoba) cas par 100 000 années-personnes (Bernstein et al. 2006). Les résultats d'une étude multicentrique européenne (*European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease [EC-IBD]*) corroborent l'existence d'un gradient nord-sud en Europe et indiquent que l'incidence de la CU se situe entre 8,7 et 11,8 cas par 100 000 années-personnes (Shivananda et al. 1996). D'après ces données, il a été estimé qu'environ 50 000 à 68 000 nouveaux cas de CU sont diagnostiqués annuellement en Europe (Loftus 2004).

Variante grandement d'une région géographique à l'autre, l'incidence de la CU est demeurée relativement stable dans le nord de l'Europe et en Amérique du Nord tandis qu'elle continue à croître dans le sud et le centre de l'Europe, en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud (Loftus 2004, Russel et Stockbrüger 1996, Stenson et Korzenik 2003). Il est difficile de déterminer l'incidence exacte de la CU étant donné qu'elle est souvent sous-estimée dans les pays en voie de développement en raison du manque de technologies et de la variation des techniques et critères utilisés d'une région à l'autre pour le diagnostic de la maladie. Le diagnostic différentiel de la CU n'étant pas toujours évident, il est notamment ardu dans les régions où l'on retrouve une incidence élevée de colites d'origine infectieuse. Malgré tout, l'incidence de la

CU demeure beaucoup plus élevée dans les populations localisées au nord de l'Europe et en Amérique du Nord (Loftus 2004).

L'incidence de la CU varie aussi considérablement parmi les différents groupes ethniques. En effet, cette affection est plus fréquente chez les sujets caucasiens que chez les populations noire, hispanique et asiatique (Hanauer 2006, Loftus 2004, Stenson et Korzenik 2003). Par ailleurs, son incidence est plus élevée (deux à quatre fois) dans la population juive, et particulièrement chez ceux d'origine européenne et nord-américaine (Ardizzone 2003, Carter et al. 2004, Stenson et Korzenik 2003). En fait, la CU est de plus en plus fréquente au sein des populations asiatiques et juives ayant immigré en Europe et en Amérique du Nord (Loftus 2004). L'influence de facteurs environnementaux plutôt que génétiques serait donc responsable des différences ethniques observées. Cette dernière hypothèse serait aussi supportée par la réduction marquée de la différence ethnique observée au cours des dernières années entre les populations caucasiennes et les populations noires (Loftus 2004).

D'un point de vue démographique, la CU suit une distribution bimodale avec deux pics d'incidence plus importante entre 15 et 25 ans, et entre 55 et 65 ans (Stenson et Korzenik 2003). Néanmoins, la CU est observée à tout âge et, dans de rares cas, le diagnostic peut être posé avant l'âge de cinq ans (Mamula et al. 2002). En général, la CU touche autant d'hommes que de femmes (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003). Cependant, d'après les résultats de quelques études, la prévalence de cette affection est légèrement plus élevée chez les hommes (Loftus et al. 2000, Russel et Stockbrüger 1996, Sandler 1994). En fait, à compter de l'âge de 35 ans, l'incidence de la CU diminue chez les femmes alors qu'elle demeure relativement constante chez les hommes (Loftus 2004, Shivananda et al. 1996).

Environ 75 % à 90 % des patients atteints de CU ont un emploi à temps plein, leur qualité de vie étant souvent affectée par la douleur (abdominale et rectale), l'urgence

à déféquer et la fatigue qui accompagnent chaque poussée de la maladie (Su et Lichtenstein 2006, Ward et al. 1999). Les coûts associés à la CU en Amérique du Nord sont substantiels. Selon les statistiques issues d'une enquête nationale canadienne sur la santé de la population (ENSP) effectuée en 1998, on estime que les coûts indirects liés aux personnes sans emplois et souffrant de MICI étaient supérieurs à 104 millions de dollars canadiens (Longobardi et al. 2003). À l'Hôpital Général de Saint-Boniface (Winnipeg, Manitoba), 3 259 jours-patients d'hospitalisation sur 380 472 au cours des exercices financiers 1994 et 1995 ont été attribués aux complications de MICI. Les malades souffrant de MICI représentaient alors 0,86 % du nombre total de jours-patients d'hospitalisation à cette institution. Le coût moyen de chaque hospitalisation s'élevait à environ 3 726 \$, et ce, pour l'ensemble des cas signalés de CU (Bernstein et al. 2000). Aux États-unis, cette affection est la cause d'environ un quart de million de consultations médicales et de 20 000 hospitalisations qui sont signalées annuellement (Kornbluth et Sachar 2004). En fait, environ 38 % des sujets souffrant de CU doivent subir une colectomie dans les dix années suivant le diagnostic de la maladie, les sujets atteints d'une colite proximale ou d'une pancolite étant plus à risque (Farmer et al. 1993). De plus, les malades atteints de CU chronique présentent un risque accru de voir apparaître un carcinome colorectal et/ou une tumeur hépatique (Bernstein et al. 2001). Bien que les poussées aiguës de CU soient rarement fatales, le taux de mortalité qui leur est associé est inférieur à 2 % (Su et Lichtenstein 2006).

1.3 Étiologie

1.3.1 Facteurs génétiques

Les différences ethniques observées dans l'incidence de la CU, les antécédents familiaux notés chez les sujets atteints de MICI ainsi que les taux de concordance observés chez des paires de jumeaux monozygotes atteints de MICI laissent croire à l'implication de facteurs génétiques dans la nosogénie de cette maladie (Bonen et

Cho 2003, Satsangi et al. 2003). Environ 10 % des malades souffrant de CU ont au moins un parent au premier degré atteint de MICI (Binder 1998, McLeod et al. 1997), le risque à vie étant respectivement de 8,9 %, 8,8 % et 3,5 % chez les enfants, les fratries et les parents des sujets souffrant de MICI (Russel et Stockbrüger 1996, Stenson et Korzenik 2003). Lorsqu'elle est comparée à celle de la population générale, l'incidence de MICI est de 30 à 100 fois supérieure chez les parents au premier degré des sujets souffrant de MICI (Stenson et Korzenik 2003). Les personnes touchées par une MICI au sein d'une même famille auront le même type de maladie, soit la CU ou la MC, dans environ 75 à 80 % des cas, alors que les deux types de maladies seront présents dans environ 20 % des cas (Binder 1998). Ces observations laissent croire à l'existence probable d'un lien étiologique entre la CU et la MC (Russel et Stockbrüger 1996). Des études épidémiologiques portant sur les familles dans lesquelles les deux maladies sont présentes indiquent que le patrimoine génétique serait aussi en partie responsable de l'étendue de la maladie, de sa progression, de l'apparition de symptômes extra-digestifs, du risque opératoire, de l'exacerbation de la maladie post-opératoire et de la survenue d'un cancer du côlon à long terme (Ahmad et al. 2001). Bref, l'avancement des connaissances en la matière permettra peut-être un jour d'établir un système de classification moléculaire des MICI afin que l'on puisse déterminer les sujets qui sont à risque d'avoir une affection plus sévère et ceux qui sont à risque d'avoir des complications à long terme.

Comme il a été mentionné plus tôt, l'hypothèse voulant que des antécédents familiaux soient à l'origine de l'apparition des MICI est aussi supportée par l'étude de ces maladies chez des paires de jumeaux atteints de MICI. En effet, les taux de concordance observés chez des paires de jumeaux monozygotes et dizygotes sont de 37 % et 7 %, respectivement, dans le cas de la MC alors qu'ils sont de 10 % et 3 %, respectivement, dans le cas de la CU (Ahmad et al. 2001, Satsangi et al. 2003). Ainsi, contrairement à la MC, les facteurs génétiques sembleraient jouer un rôle moins important dans la nosogénie de la CU. Cependant, les différences notées entre les paires de jumeaux monozygotes et dizygotes révèlent une contribution génétique non

négligeable à la pathogenèse de la CU (Satsangi et al. 2003). Bref, il semble que le patrimoine génétique de la MC et de la CU soit similaire mais non identique étant donné qu'à ce jour, aucune étude n'a rapporté la présence simultanée de ces deux affections chez des paires de jumeaux monozygotes (Stenson et Korzenik 2003).

Étant donné la complexité et l'hétérogénéité de la MC et de la CU, il est normal de voir que plusieurs gènes sont impliqués dans l'expression des MICI. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études de répliation et études pan-génomiques ont permis l'identification d'au moins neuf loci impliqués dans la pathogenèse de ces deux maladies inflammatoires chroniques. Comme il est indiqué dans le tableau I, neuf régions importantes de répliation génétique ont été identifiées sur les chromosomes 1p (locus IBD7), 3p (locus IBD9), 5q (locus IBD5), 6p (locus IBD3), 10q, 12q (locus IBD2), 14q (IBD4), 16p (locus IBD8), 16q (locus IBD1) et 19p (locus IBD6), ce qui confirme l'aspect polygénique des MICI (Bonen et Cho 2003, Lakatos et al. 2006).

Tableau I : Emplacement des principaux loci liés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Locus	Chromosome	Gènes identifiés	Affection
IBD1	16q13	NOD2/CARD15	MC
IBD2	12q14	Non identifié	CU
IBD3	6p	Non identifié	MICI
IBD4	14q11-12	Non identifié	MC
IBD5	5q31-33	SLC22A4/A5	MC
IBD6	19p13	Non identifié	MICI
IBD7	1p36	Non identifié	MICI
IBD8	16p12	Non identifié	MC
IBD9	3p26	Non identifié	MICI
	10q23	DLG5	MICI

(Lakatos et al. 2006)

Étant donné la diversité des phénotypes observés, on a mené plusieurs études pour tenter de déterminer des marqueurs subcliniques de ces deux affections afin de mieux comprendre les anomalies génétiques associées aux MICI. Cela dit, la présence

d'anticorps périnucléaires anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies* [*pANCA*]) et d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae mannan* (*ASCA*) dans le sérum de sujets atteints de MICI a particulièrement capté l'intérêt des chercheurs au cours des dernières années. En fait, la présence d'anticorps *pANCA* est détectée dans le sérum d'environ 70 % des malades atteints de CU (Stenson et Korzenik 2003) alors que la présence d'anticorps *ASCA* est détectée chez la vaste majorité des patients atteints de la MC (Bonen et Cho 2003). Par ailleurs, on estime que moins de 15 % des sujets atteints de la MC sont *pANCA* positifs (Vasiliauskas et al. 1996). De plus, on note une agrégation familiale de ces anticorps dans certaines familles touchées par l'une ou l'autre de ces affections, suggérant ainsi qu'ils pourraient être un marqueur génétique de ces deux maladies inflammatoires (Fiocchi 1998, Seibold et al. 1994). En plus de jouer un rôle de marqueur génétique, *pANCA* pourrait possiblement servir à la détermination de certains phénotypes de MICI étant donné que son incidence est accrue chez les patients souffrant de CU sévère et chez les patients qui voient apparaître une pochite chronique après anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir (Sandborn et al. 1995, Vecchi et al. 1994). La pochite se veut une inflammation du réservoir iléal et représente la complication tardive la plus fréquente des AIA pratiquées dans les cas de CU (Fichera et Michelassi 2003). En outre, la détection de *pANCA* chez les sujets touchés par la MC se traduit généralement par une colite distale accompagnée de symptômes cliniques similaires à celle de la CU (Stenson et Korzenik 2003).

Malgré la grande spécificité des tests sérologiques combinant la détection des marqueurs sériques *pANCA* et *ASCA*, il n'en demeure pas moins que le manque de sensibilité de ces tests, particulièrement dans le cas de la MC, ainsi que la variation des résultats entre laboratoires semblent indiquer qu'il n'est pas recommandé de se fier uniquement à ces résultats lorsqu'on effectue le diagnostic différentiel de MICI (Shanahan 2001).

Récemment, il a été révélé que *pANCA* reconnaîtrait aussi un épitope antigénique exprimé à la surface de bactéries commensales (Cohavy et al. 2000). Ainsi, les bactéries faisant partie de la flore normale du côlon seraient ciblées par la réponse immunitaire associée à la maladie. Néanmoins, le rôle exact de ces anticorps au niveau de la pathogénie des MICI demeure obscur (Cohavy et al. 2000, Bartunkova et al. 2003).

1.3.2 Facteurs environnementaux

L'accroissement rapide de l'incidence de la CU dans différentes régions géographiques ne peut s'expliquer uniquement par l'influence de facteurs génétiques. Par ailleurs, la récurrence de cette affection inflammatoire chronique indique que certains antigènes ou facteurs environnementaux serviraient de déclencheurs au dérèglement immunitaire observé.

Plusieurs facteurs de risque au déclenchement de la maladie ont été proposés jusqu'à maintenant (Tableau II). Cependant, les facteurs de risque les mieux établis incluent l'arrêt du tabagisme, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le stress et l'exposition à certains agents microbiens. En fait, certains auteurs ont même suggéré qu'avoir des frères et des sœurs en bas âge constituerait un facteur de risque de MICI de par le risque accru d'exposition à des agents infectieux au cours des premières années de l'existence (Montgomery et Ekblom 2002).

Tableau II : Facteurs de risque de la colite ulcéreuse.

Mœurs tabagiques	Éducation (Niveau de scolarisation plus élevé)
Absence d'activité physique	Environnement : Climat nordique
Agents pathogènes : <i>Blastocystis hominis</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> Cytomégalovirus <i>Desulfibrio desulfuricans</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Escherichia coli</i> (certaines souches virulentes pourvues de propriétés adhésives spéciales) <i>Salmonella ssp.</i>	Interventions chirurgicales : Appendicectomie
Absence d'allaitement	Médicaments : AINS Contraceptifs oraux Statines (simvastatine, pravastatine, atorvastatine, fluvastatine) Vaccins (p. ex., varicelle)
Allergies alimentaires et alimentation: Blé Cola Chocolat	Pâte dentifrice Stress psychologique

(Ardizzone 2003, Bischoff et al. 2000, Campieri et Gionchetti 2001, Fiocchi 1998, Lakatos et al. 2006, Russel et al. 1998)

D'après les résultats de plusieurs études, l'incidence de la MC est beaucoup plus importante chez les fumeurs tandis que l'inverse est observé dans la CU (Beaugerie et al. 2001, Fiocchi 1998). De même, le groupe de Bridger a suggéré que dans certains cas, la cigarette aurait pour effet d'influencer le phénotype de la maladie, soit d'augmenter le risque d'avoir la MC plutôt que la CU (Bridger et al. 2001). Les ex-fumeurs auraient 70 % plus de risque d'être touchés par la CU que les non-fumeurs (Calkins 1989). Le risque d'exacerbation et d'aggravation de la maladie, d'hospitalisation et de chirurgie est beaucoup plus marqué chez les ex-fumeurs, et particulièrement chez les ex-gros fumeurs (Lindberg et al. 1988, Loftus 2004, Odes et al. 2001). Bref, fumer la cigarette aurait un effet bénéfique sur le cours normal de l'affection et contribuerait possiblement au maintien de la rémission de la maladie (Green et al. 1998).

D'après les résultats de certaines études, la nicotine serait à l'origine de l'effet thérapeutique observé chez les fumeurs, mais son mécanisme d'action demeure obscur (Pullan et al. 1994, Sandborn et al. 1997). Selon les résultats d'études *in vivo*, la nicotine inhiberait la fonction des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (*Th2*), principalement impliqués dans la nosogénie de la CU, mais n'aurait aucun effet sur la fonction des lymphocytes T auxiliaires de type 1 (*Th1*), principalement impliqués dans la pathogénèse de la MC (Madretsma et al. 1996). De façon générale, il a été montré que fumer la cigarette influe sur les immunités cellulaire et humorale, augmente la production de mucus dans le côlon et diminue la motilité intestinale (Cope et al. 1986, Coulie et al. 2001, Miller et al. 1982, Srivastava et al. 1991). Selon les résultats de quelques études contrôlées, l'administration de nicotine sous forme de timbres transdermiques permettrait une amélioration clinique des symptômes de la maladie ainsi qu'une rémission complète des symptômes chez les malades atteints de CU de gravité légère à modérée (Pullan et al. 1994, Sandborn et al. 1997). Cependant, l'utilité de la nicotine dans le traitement de la CU demeure incertaine étant donné que les bénéfices de cette approche pharmacologique sont inférieurs à ceux observés avec les formulations d'aminosalicylés traditionnelles (Kornbluth et Sachar 2004).

Curieusement, d'après les résultats de nombreuses études, l'appendicectomie pratiquée à un jeune âge pourrait contribuer à prévenir l'apparition de la maladie (Koutroubakis et Vlachonikolis 2000, Rutgeerts et al. 1994). Récemment, il a été montré qu'il existe effectivement une relation inverse entre l'appendicectomie et l'apparition de la CU chez les sujets ayant subi l'intervention chirurgicale avant l'âge de 20 ans. En fait, le risque de voir apparaître la CU chez ces sujets est réduit d'environ 69 % (Koutroubakis et al. 2002). Cependant, ce risque est diminué uniquement lorsque l'appendicectomie est pratiquée pour traiter une appendicite ou une lymphadénite mésentérique, suggérant ainsi qu'une infection en bas âge plutôt que l'appendicectomie en soi aurait un effet protecteur contre l'apparition de la maladie (Andersson et al. 2001).

Selon des données épidémiologiques, l'utilisation d'AINS constituerait un facteur de risque au déclenchement de la maladie étant donné que des cas *de novo* de CU ainsi que des cas d'exacerbation de la maladie ont été signalés suivant leur utilisation (Evans et al. 1997). Les mécanismes en cause incluent une production réduite de prostanoïdes qui protègent normalement la muqueuse intestinale ainsi qu'une migration plus importante des leucocytes suivant l'inhibition des cyclo-oxygénases de type 1 (COX-1) et 2 (COX-2) (McCartney et al. 1999).

On rapporte aussi que le stress psychologique pourrait jouer un rôle important dans l'exacerbation de la maladie (Theis et Boyko 1994). Selon les résultats d'études animales, le stress entraînerait une exacerbation de la CU en réduisant la production de mucine dans le côlon et en augmentant la perméabilité intestinale (Qiu et al. 1999). D'ailleurs, la durée de l'exposition au stress est importante étant donné que seul son effet à long terme augmente le risque d'exacerbation de la maladie (Levenstein et al. 2000). Aussi, le groupe de Duffy a montré que les sujets exposés à un stress significatif sont deux fois plus à risque d'avoir une exacerbation de la maladie à l'intérieur d'une période allant de quatre à six mois (Duffy et al. 1991).

La présence de souches pathogènes de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Clostridium difficile* et *Escherichia coli* dans la flore intestinale de certains sujets atteints de CU a aussi capté l'intérêt des chercheurs au cours des dernières décennies. Dans une étude publiée par le groupe de Mylonaki, environ 10,5 % des cas d'exacerbation de la maladie étaient associés à la présence d'infections entériques (Mylonaki et al. 2004). Par ailleurs, selon les résultats d'une autre étude portant sur la présence d'agents pathogènes dans la flore intestinale de sujets atteints de MICI, environ 20 % des cas d'exacerbation étaient positifs pour *C. difficile* (Meyer et al. 2004). Selon Sartor et al. (1996), les toxines de *C. difficile* seraient responsables des cas d'exacerbation de la maladie observés et entraîneraient la détérioration de la barrière protectrice de la muqueuse intestinale.

D'autre part, Pitcher et Cummings (1996) ont montré que, dans certains cas, la présence de *Desulfibrio desulfuricans* en phase active de la maladie serait responsable d'une surproduction de sulfure d'hydrogène qui, par processus de compétition, pourrait entraîner une réduction de la biodisponibilité des acides gras à chaîne courte, source primaire d'énergie des colonocytes. Ce déséquilibre entraînerait une détérioration de la muqueuse colique et permettrait une communication entre les produits inflammatoires bactériens et le système immunitaire local (Pitcher et Cummings 1996). Récemment, une étude portant sur l'effet d'endotoxines (c.-à-d., lipopolysaccharides [LPS]) bactériennes sur l'épithélium intestinal a permis de montrer que ces substances endogènes pouvaient influencer sur le renouvellement de l'épithélium en activant la production de TNF- α par les colonocytes, cytokine capable d'induire de la mort des cellules épithéliales par apoptose (Dionne et al. 2003, Ruemmele et al. 2002).

Chez certains malades, la présence de souches diarrhéiques de *E. coli* ayant des propriétés adhésives particulières à la muqueuse de la paroi intestinale indique qu'elles pourraient aussi être impliquées dans la nosogénie de la CU (Sartor et al. 1996). Selon ces observations, certains microbes pathogènes auraient la capacité de s'infiltrer dans la muqueuse colique et d'entraîner la dégradation de cette barrière protectrice résultant ainsi en une invasion microbienne de la paroi intestinale touchée. Bref, il devient évident que l'étude des mécanismes d'interaction entre la muqueuse intestinale et la flore bactérienne est de grande importance étant donné que les bactéries semblent jouer un rôle clé dans la pathogénèse des MICI.

1.4 Pathogenèse

1.4.1 Hypothèses

Au cours des 30 dernières années, on a déployé de nombreux efforts afin d'élucider les mécanismes d'activation de la réponse immunitaire chronique observée chez les sujets atteints de CU. Étant donné que cette activation de la réponse immunitaire est principalement confinée au tractus gastro-intestinal, plusieurs auteurs ont suggéré qu'elle serait liée de façon implicite à la présence de déclencheurs antigéniques à l'intérieur même du lumen intestinal parce qu'on y retrouve une quantité importante d'antigènes d'origine microbienne et alimentaire (Fiocchi 1998, Lakatos et al. 2006, Stenson et Korzenik 2003). En fait, les trois hypothèses ont été proposées pour tenter d'élucider l'implication de déclencheurs antigéniques dans la pathogenèse de la CU, soient : 1) une réaction auto-immune activée par la présence d'antigènes à la surface de la muqueuse intestinale ou à l'intérieur même du lumen intestinal ; 2) une réponse immunitaire dirigée contre des bactéries commensales ou d'autres antigènes présents dans l'alimentation habituelle des individus touchés par la maladie ; 3) une réponse inflammatoire chronique causée par la présence d'agents infectieux (Hendrickson et al. 2002).

1) Maladie d'origine auto-immune

Cette première hypothèse suppose l'expression de déclencheurs antigéniques à la surface des cellules épithéliales de l'intestin. Selon cette théorie, la réaction auto-immune serait occasionnée par la similarité observée entre les protéines présentes à la surface des cellules épithéliales et les composantes protéiques des antigènes présents dans la lumière intestinale (Stenson et Korzenik 2003). En phase active de la maladie, la perte de tolérance à ces protéines serait aussi facilitée par l'expression accrue de co-stimulateurs *CD* (*clusters of differentiation*) 40 à la surface des entérocytes. Faisant partie de la famille des récepteurs du TNF, le récepteur *CD40*

est généralement exprimé à la surface de cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène (CPA). Selon ces observations, les cellules épithéliales de l'intestin seraient donc aussi impliquées dans la pathogenèse de la CU par la délivrance d'un signal co-stimulateur dans la phase active de la maladie (Polese et al. 2002).

Cette théorie serait également appuyée par la présence d'anticorps anti-tropomyosine (Onuma et al. 2000) et anti-colonocytes (Merger & Croitoru 1998) observée dans le sérum des patients atteints de CU. L'incidence élevée d'anticorps sériques *pANCA* chez ces patients appuie aussi cette première hypothèse (Das 1999, Seibold et al. 1992, Shanahan et al. 1992). La réaction immunitaire serait donc dirigée spécifiquement contre les colonocytes, et la destruction des cellules épithéliales résulterait soit d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou d'une cytotoxicité à médiation cellulaire. Cependant, l'impact cytotoxique ainsi que le rôle exact de ces anticorps dans la pathogenèse de la CU doivent être établis (Stenson et Korzenik 2003).

2) Réaction immunitaire incontrôlée dirigée contre des bactéries commensales ou d'autres antigènes issus de l'alimentation normale

Selon cette seconde hypothèse, des microbes non pathogènes entériques ou d'autres antigènes faisant partie de l'alimentation normale des sujets atteints de CU serviraient de déclencheurs à la réponse immunitaire observée chez ces patients (Stenson et Korzenik 2003).

En temps normal, une inflammation infraclinique est constamment observée dans les tissus intestinaux. Contrôlée par des mécanismes de régulation immunitaire précis, cette inflammation subclinique est activée de façon chronique en réponse à l'exposition continue du tractus gastro-intestinal à divers antigènes (Stenson et Korzenik 2003). En fait, le système immunitaire de la muqueuse intestinale a évolué

afin de balancer la réponse aux divers agents pathogènes et d'assurer le maintien de la tolérance aux microbes de la flore intestinale ainsi qu'aux antigènes d'origine alimentaire (Lakatos et al. 2006).

En effet, l'interaction entre les bactéries commensales et les composantes cellulaires de la muqueuse intestinale est caractérisée par un profil immunitaire suppressif composé essentiellement de lymphocytes T auxiliaires de type 2 et 3 (*Th2/Th3*) et l'expression des cytokines, interleukine (IL)-4, IL-5, IL-10 et *TGF* (*transforming growth factor*)- β , empêchant par le fait même l'amorce d'un cycle pro-inflammatoire. Le contrôle inflammatoire est principalement assuré par la libération des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et *TGF*- β (Lakatos et al. 2006).

Récemment, l'étude de colites inflammatoires dans des modèles murins génétiquement modifiés a permis d'observer qu'une déficience génétique dans la fonction des lymphocytes T ou dans la production de cytokines (p. ex., IL-2 et IL-10) entraîne l'activation d'une réponse immunitaire incontrôlée en présence de bactéries commensales (Powrie 1995, Sartor 1997). Il est d'autant plus intéressant de voir qu'une colite n'apparaît pas dans ces modèles murins en l'absence d'antigènes bactériens entériques (Elson et al. 1996). Selon ces observations, une perturbation des mécanismes normaux de suppression de la réponse immunitaire entraînerait une activation incontrôlée du système immunitaire contre des composantes normales de la flore intestinale (Stenson et Korzenik 2003). Cette perte de tolérance à la présence de microbes non pathogènes expliquerait ainsi la réaction immunitaire pathologique et l'entretien de la cascade inflammatoire observée en phase active de la maladie (Lakatos et al. 2006).

Normalement, la réponse du système immunitaire de l'intestin à une infection bactérienne est caractérisée par la sécrétion des cytokines IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 et *TNF*- α par des macrophages ou d'autres cellules spécialisées dans la présentation de

l'antigène (CPA), ce qui amorce un cycle pro-inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires (c.-à-d., IL-1, IL-6 et *TNF- α*) activent les populations lymphocytaires situées dans la lamina propria de l'intestin et stimulent la sécrétion de chimiokines par les macrophages permettant ainsi le recrutement de leucocytes au site infecté. Les cytokines IL-1, IL-12 et IL-18 entraînent aussi l'activation des cellules T et leur différenciation en lymphocytes auxiliaires *Th1*. Les cellules *Th1* produisent alors des cytokines de type *Th1* (c.-à-d., IL-2 et interféron (INF)- γ) et permettent ainsi l'entretien de la réponse inflammatoire. Dans la muqueuse intestinale normale, cette réponse inflammatoire est contrôlée par la sécrétion de cytokines régulatrices (c.-à-d., IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et *TGF- β*) et anti-inflammatoires (antagoniste des récepteurs de l'IL-1 [IL-1ra] et IL-11) par des macrophages, lymphocytes T auxiliaires de type 2 (*Th2*) et de type-Tr1 (*Tr1*) (Cominelli et al. 2004). Dans le cas de la CU, la réponse immunitaire est principalement caractérisée par l'action des populations lymphocytaires *Th1* et *Th2* ainsi que par une expression accrue des cytokines régulatrices et pro-inflammatoires *TNF- α* , IL-1, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 et IL-27 (Heller et al. 2005, Gordon et al. 2005, Stenson et Korzenik 2003). L'hypothèse voulant que la pathogenèse de la CU soit le résultat d'une réponse inflammatoire incontrôlée et dirigée contre des composantes bactériennes est donc appuyée par ces observations. Cette seconde théorie est aussi supportée par le taux élevé d'anticorps qui sont observés dans le sérum des sujets atteints de CU et qui sont dirigés contre des bactéries commensales (Sartor 1997, Thayer et Chitnavis 1994).

Bref, les MICI résultent probablement de différentes déficiences génétiques touchant les mécanismes de régulation de la réponse immune qui se traduiraient par une perte de tolérance aux composantes normales de la flore intestinale autologue (Stenson et Korzenik 2003).

Toutefois, il est intéressant de noter que cette perte de tolérance immunitaire est observée uniquement durant la phase active de la maladie (Duchmann et al. 1995).

Certains auteurs suggèrent qu'un déséquilibre dans l'écologie de la flore intestinale serait à l'origine de l'activation et du maintien de l'inflammation chronique intestinale caractéristique des sujets atteints de CU (Fiocchi 1998). En effet, une diminution du nombre de bactéries anaérobiques et de lactobacilles a été observée seulement en phase active de la maladie (Fabia et al. 1993). Par ailleurs, l'utilisation de probiotiques, principalement composés de lactobacilles, serait bénéfique pour le maintien de la rémission de la CU (Dotan et Rachmilewitz 2005, Shanahan 2001). Bref, tous s'entendent pour dire que la flore bactérienne entérique joue un rôle important dans la nosogénie de la CU, mais le mécanisme exact responsable de la perte de tolérance de la muqueuse intestinale aux bactéries commensales n'est pas encore élucidé (Lakatos et al. 2006).

3) Réponse inflammatoire chronique causée par la présence d'agents infectieux

Cette troisième hypothèse suppose un dérèglement de la réponse immunitaire en présence de certains agents pathogènes. En fait, plusieurs études ont confirmé que des titres élevés d'anticorps dirigés contre des virus ou des bactéries potentiellement pathogènes sont observés chez tous les sujets atteints de CU. Cependant, il est fort probable que cette séroréactivité soit le fruit d'une amplification non spécifique de l'inflammation chronique observée chez ces patients (Fiocchi 1998).

Malgré tout, plusieurs ont considéré l'implication de bactéries ou d'autres entités pathogènes dans la nosogénie de cette affection de par la similarité des dommages coliques occasionnés par un bon nombre de colites infectieuses (p. ex., colites causées par *Campylobacter*, *Shigella*, etc.) et ceux associés à la CU (Sartor 2004). En effet, on a vu précédemment que les composantes cellulaires et moléculaires de la barrière protectrice de la muqueuse intestinale pouvaient être touchée par l'action d'agents microbiens (p. ex., *C. difficile*, *D. desulfuricans*), ce qui pourrait possiblement conduire au déclenchement des MICI. Toutefois, il est bon d'ajouter que l'intégrité de

cette barrière protectrice pourrait aussi être compromise par l'influence de déficiences génétiques, de mécanismes de réparation défectueux et de lésions causées par l'action d'agents exogènes tels que les AINS (Fiocchi 1998).

Indépendamment des mécanismes impliqués, l'affaiblissement de cette barrière physique permettrait la pénétration de produits bactériens dans la muqueuse intestinale et une interaction directe avec les cellules du système immunitaire gastro-intestinal. La stimulation des populations cellulaires dendritiques et lymphocytaires localisées dans les tissus lymphoïdes du tractus gastro-intestinal entraînerait ainsi une réponse immunitaire adaptative classique (Podolsky 2002).

1.4.2 Immunopathogénèse

On a vu que les mécanismes de régulation immunitaire du tractus gastro-intestinal permettent de balancer la réponse aux divers agents pathogènes et d'assurer le maintien de la tolérance à la flore bactérienne entérique. En temps normal, la réponse immunitaire de l'intestin à un antigène est amorcée par la phagocytose et la présentation de l'antigène par des macrophages ou d'autres CPA. Les cellules T *CD4* reconnaissent alors l'antigène soluble présenté à la surface par des macrophages et des CPA infectés, ce dernier étant présenté sous forme de peptides liés à des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Les cellules T *CD4* peuvent ensuite se différencier en deux types de lymphocytes T : des lymphocytes inflammatoires *Th1* qui activent les macrophages infectés afin qu'ils puissent détruire les pathogènes intracellulaires et des lymphocytes auxiliaires *Th2* qui activent des lymphocytes B afin qu'ils produisent des anticorps. Cet événement crucial déterminera alors l'orientation prédominante de l'immunité, qui sera à médiation cellulaire ou humorale (Janeway et Travers 1997).

Bien que la cascade immunitaire observée dans la CU ne soit pas encore tout à fait élucidée, nous avons vu précédemment que plusieurs s'entendent pour dire que le

déclenchement de la maladie est le résultat d'un dérèglement de la réponse du système immunitaire à la présence d'un antigène, possiblement d'origine bactérienne, dans la lumière intestinale de sujets prédisposés génétiquement à la CU (Stenson et Korzenik 2003). La séquence immunologique proposée par Stenson et Korzenik serait d'abord amorcée par la phagocytose de l'antigène par les macrophages qui, par subséquent, présenteraient l'antigène aux cellules T *CD4* présentes dans la muqueuse intestinale, le nombre de cellules T *CD4* étant significativement plus élevé en phase active de la maladie. En plus de présenter l'antigène aux cellules T *CD4*, les macrophages infectés produiraient de l'IL-1 permettant ainsi l'activation des cellules T *CD4*. Les cellules T activées produiraient à leur tour de l'IL-2, ce qui activerait l'expansion clonale des cellules T cytotoxiques et stimulerait la fonction des cellules T auxiliaires et des cellules B (Stenson et Korzenik 2003).

Dans les phases initiales de l'inflammation intestinale, les cellules T activées *Th1* et *Th2* produisent du *TNF- α* et de l'IL-4 (Hart et al. 2004). Mis à part la stimulation des macrophages, le *TNF- α* serait aussi responsable de l'induction et de la production d'espèces oxygénées radicalaires généralement observées chez les sujets atteints de CU. L'IL-4 serait plutôt impliquée dans l'activation et la croissance des cellules B, et l'expansion clonale des cellules *Th2* (Janeway et Travers 1997). Cependant, l'IL-4 jouerait aussi un rôle de protection vis à vis la fonction de la barrière protectrice de la muqueuse intestinale en inhibant l'activité cytotoxique et la production de cytokines pro-inflammatoires (Cominelli et al. 2004). Une fois le cycle pro-inflammatoire amorcé, la production d'IL-4 est réduite et remplacée par la production d'une autre cytokine de type *Th2*, l'IL-13. Cette dernière est produite par des cellules NK (*natural killer*) qui seraient activées à la suite de la présentation de l'antigène à la surface des colonocytes. Selon le groupe de Heller et al. (2005), l'IL-13 serait principalement responsable des dommages à la barrière protectrice épithéliale étant donné qu'elle stimule l'apoptose épithéliale et la détérioration de la structure protéique des jonctions serrées de la barrière épithéliale et qu'elle influe sur la vitesse du renouvellement de l'épithélium intestinal.

En phase active de la maladie, on observe aussi une production accrue des cytokines de type *Th2*, soit IL-5, IL-10, IL-12 et IL-27. L'expression des cytokines IL-5 et IL-10 entraînerait l'activation des cellules B normalement observée chez les sujets atteints de CU (Cominelli et al. 2004). Produite par des CPA spécialisées, la cytokine IL-27 induirait plutôt la prolifération de cellules T naïves et agirait en synergie avec la cytokine IL-12 pour déclencher la production d'interféron (INF)- γ par les cellules T. Agissant principalement à titre de cytokine activatrice des macrophages, l'INF- γ entraînerait aussi l'activation de cellules NK en partie responsables des dommages tissulaires observés lors de l'exacerbation de la maladie (Gordon et al. 2005). En somme, la réponse immunitaire observée chez les sujets atteints de CU semble être principalement caractérisée par la sécrétion de cytokines de type *Th2* (Neurath 2004).

Les macrophages activés seraient aussi responsables des dommages causés à l'épithélium intestinal de par la production de *TNF- α* et d'espèces oxygénées radicalaires, et de par le recrutement de neutrophiles, ces derniers étant aussi des producteurs d'espèces oxygénées radicalaires. La migration des neutrophiles dans les tissus intestinaux serait facilitée par l'expression de ligands (p. ex., E- et P-sélectines) à la surface des cellules vasculaires endothéliales (Grisham et Granger 1988). Parallèlement, les médiateurs inflammatoires, soit la prostaglandine E_2 (PGE_2) et le leucotriène B_4 (LTB_4), sécrétés par les macrophages et neutrophiles activés contribueraient activement à augmenter la vasodilatation et la perméabilité vasculaire caractéristiques de la maladie. La présence de prostaglandines dans la muqueuse intestinale et le sérum des sujets atteints de CU est généralement proportionnelle à l'activité de l'affection (Sharon et al. 1978).

La réponse humorale observée chez les sujets atteints de CU semblerait plutôt jouer un rôle secondaire dans la pathogenèse de la maladie étant donné que la production accrue d'immunoglobulines (Ig)G1, d'IgG3 et d'anticorps auto-immuns permet principalement la clairance des cellules apoptotiques (Farrell et Peppercorn 2002,

Scott et al. 1986). Néanmoins, il serait intéressant d'identifier les divers stimuli ainsi que les antigènes qui conduisent à la sécrétion de ces sous-classes d'IgG étant donné que cela permettrait sûrement une meilleure compréhension de l'étiologie et de la nosogénie de la CU.

1.4.3 Mécanismes impliqués dans les dommages tissulaires intestinaux observés chez les sujets atteints de colite ulcéreuse

Les dommages tissulaires observés chez les sujets atteints de CU seraient principalement causés par l'activation des populations lymphocytaires locales et le recrutement excessif de cellules inflammatoires dans les tissus intestinaux, la migration de ces cellules immunitaires étant facilitée par l'expression accrue de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et épithéliales de l'intestin en phase active de la maladie (Danese et al. 2006, Pitman et Blumberg 2000). En fait, suivant leur migration dans les tissus intestinaux, les cellules inflammatoires ainsi que leurs produits sont capables de moduler la fonction de différentes cellules intestinales impliquées dans la régulation de la fonction physiologique de l'intestin (p. ex., fibroblastes, myofibroblastes péricryptaux, cellules musculaires lisses structurales et cellules épithéliales). Par conséquent, l'altération du fonctionnement de ces cellules structurales se manifeste localement de diverses façons, notamment par la modification du comportement des cellules épithéliales (p. ex., sécrétion au lieu d'absorption d'électrolytes), l'apparition d'une fibrose et la formation d'ulcères. On observe aussi une augmentation significative du volume de la lamina propria, ce qui a pour effet d'entraîner la disparition des villosités de la muqueuse intestinale d'où l'apparence plate caractéristique des tissus intestinaux touchés par une CU de longue date (MacDonald et Pender 2004). Bref, les cellules inflammatoires ainsi que leurs produits entraîneraient non seulement des dommages tissulaires touchant la muqueuse intestinale (p. ex., apoptose des cellules épithéliales, détérioration des jonctions serrées épithéliales, etc.), mais influenceraient aussi les

populations cellulaires du mésenchyme de la lamina propria à modifier la structure fonctionnelle des tissus intestinaux (MacDonald et al. 1999).

La dégradation de la matrice extracellulaire et l'ulcération demeurent les conséquences les plus sérieuses de l'inflammation intestinale. Mis à part les lésions nécrotiques touchant les tissus intestinaux notées chez les sujets atteints de CU, l'ulcération observée à la surface de la muqueuse intestinale de ces sujets serait causée en partie par les protéases sécrétées par différents types cellulaires (p. ex., cellules du mésenchyme, macrophages, neutrophiles, etc.). À ce jour, seules les métalloprotéinases (MMP), protéases capables de dégrader toutes les composantes de la matrice extracellulaire, ont été étudiées et détectées en quantités significatives dans les tissus touchés par l'inflammation, mais cela n'exclue pas la possibilité que d'autres endoprotéases telles que des élastases ou d'autres sérines protéases soient aussi impliquées dans les dommages tissulaires observés dans cette pathologie. D'autres études sont nécessaires pour évaluer leur rôle précis dans les mécanismes de dégradation tissulaire (MacDonald et Pender 2004).

On a vu précédemment que l'inflammation chronique observée chez les sujets souffrant de CU serait responsable de l'augmentation du volume de la lamina propria, mais en fait, elle serait aussi impliquée dans l'épaississement de la muqueuse intestinale, l'hyperplasie de l'épithélium intestinal ainsi que l'élongation des glandes intestinales (MacDonald et Pender 2004). Récemment, des études sur des animaux ont démontré que les facteurs de croissance *KGF* (*keratinocyte growth factor*)-1 et *KGF-2* produits par les cellules du stroma activées par le *TNF- α* ou l'*IL-1 β* joueraient possiblement un rôle important dans la stimulation de la croissance des cellules épithéliales et l'hyperplasie de celles-ci observée dans les MICI (Egger et al. 1999, Han et al. 2000). L'augmentation du volume de la lamina propria serait plutôt causée par la sécrétion du facteur de croissance *CTGF* (*connective tissue growth*

factor) par les cellules épithéliales et les fibroblastes présents dans les tissus touchés par l'inflammation (MacDonald et Pender 2004).

En plus d'avoir un rôle important dans l'absorption des nutriments et le transport d'eau et d'électrolytes, l'épithélium joue un rôle déterminant dans l'entretien de l'intégrité de la muqueuse normale de l'intestin ainsi que dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes. Dans la CU, cette barrière physique subirait l'influence de certaines cytokines (p. ex., interféron- γ , TNF- α) produites suivant l'activation des cellules immunitaires présentes dans la lamina propria. En fait, la cascade inflammatoire influencerait sur la perméabilité de la barrière protectrice de la muqueuse intestinale en réduisant la production de protéines (p. ex., occludine, ZO-1) essentielles au maintien de la structure des jonctions serrées de l'épithélium intestinal (MacDonald et Pender 2004). Toutefois, il est intéressant de noter que chez les sujets atteints de MICI, la fonction de cette barrière protectrice est perturbée avant même le début d'une nouvelle poussée inflammatoire (Hilsden et al. 1996). Ces observations laissent croire que des déficiences génétiques touchant des constituants de la barrière protectrice pourraient être à l'origine du déclenchement de la cascade immunitaire observée chez ces sujets. Ainsi, le passage d'agents microbiens pathogènes dans les tissus intestinaux et le déclenchement de la réponse inflammatoire seraient facilités par la plus grande perméabilité de la barrière épithéliale de ces sujets (Hendrickson et al. 2002).

Mis à part la surproduction de MMP par les myofibroblastes, le TNF- α entraînerait aussi l'apoptose des cellules épithéliales de l'intestin en induisant l'apoptose des cellules endothéliales et en bloquant l'apport de sang à la muqueuse, ce qui aurait pour effet de provoquer une hypoxie ainsi qu'une ischémie locale. L'IL-12 aurait un effet similaire et mènerait aussi à l'apoptose des cellules endothéliales présentes dans les tissus intestinaux touchés par l'inflammation (MacDonald et Pender 2004). La réduction de la sécrétion d'IL-4 en phase active de la maladie pourrait aussi être

responsable des dommages tissulaires observés chez les sujets atteints de CU étant donné qu'elle semble jouer un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale. En fait, d'après les résultats d'études pré-clinique, l'injection d'IL-4 réduit de façon significative les dommages tissulaires touchant l'épithélium intestinal (Hogaboam et al. 1997).

La production importante de métabolites réactifs de l'oxygène par les neutrophiles et les macrophages activés serait aussi directement impliquée dans les dommages occasionnés aux tissus inflammés. En fait, le potentiel dévastateur de ces molécules d'endommager l'épithélium intestinal est accru chez les sujets atteints de CU étant donné que la capacité de l'épithélium à contrer l'oxydation est généralement réduite chez ces sujets. De même, les radicaux libres ont la capacité d'activer les MMP présentes dans la muqueuse intestinale (MacDonald et Pender 2004). L'expression accrue de synthases de monoxyde d'azote inductibles (iNOS – *inducible NO synthase*) dans l'épithélium et les cellules inflammatoires présentes dans la lamina propria de tissus intestinaux touchés par la maladie indique que la sécrétion de monoxyde d'azote pourrait aussi causer une interaction avec les molécules de superoxyde produites par les macrophages pour former de la peroxyde, molécule toxique pour les cellules. L'action du monoxyde d'azote dans les muscles lisses expliquerait aussi la dilatation du côlon observée dans les cas sévères de CU (McKaig et Mahida 2000).

D'autre part, un compte élevé de plaquettes sanguines est généralement observé en phase active de la maladie. Comme les plaquettes ont des propriétés pro-inflammatoires et prothrombotiques, l'activation et l'aggrégation accrue de celles-ci notées dans le sérum de ces patients provoquent non seulement la sécrétion de médiateurs inflammatoires (p. ex., facteurs d'activation des plaquettes, thromboxane, sérotonine, radicaux libres), mais aussi le recrutement et la modulation de l'activité des neutrophiles, des monocytes et d'autres cellules inflammatoires (McKaig et Mahida 2000). En considération de ce qui précède, l'activation des

plaquettes sanguines joue sûrement un rôle important dans les dommages tissulaires observés lors d'une nouvelle poussée inflammatoire.

Des dommages sont aussi observés dans le système nerveux entérique des sujets touchés par cette maladie inflammatoire (Strobach et al. 1990). Par conséquent, la production de neuropeptides (peptide intestinal vasoactif [*VIP-vasoactive intestinal peptide*], substance P (SP) et somatostatine) est altérée chez ces sujets. Étant donné leur effet sur la fonction des lymphocytes et des macrophages, des changements dans leur expression risquent d'avoir un impact sur la nosogénie de la pathologie et le déclenchement de nouvelles poussées inflammatoires. Ces changements pourraient aussi être à l'origine des problèmes de motilité intestinale occasionnés par la maladie.

En somme, plusieurs joueurs sont impliqués dans les dommages tissulaires observés en phase active de la maladie, d'où l'importance de mieux comprendre l'interaction complexe qui existe entre les cellules du système immunitaire et leurs produits, et les constituants cellulaires des tissus intestinaux.

Enfin, il devient clair que la pathogenèse des MICI est le résultat de l'interaction entre trois cofacteurs essentiels : la prédisposition génétique des individus à la maladie, la flore bactérienne entérique ou autres agents microbiens pathogènes, et le système immunitaire de la muqueuse intestinale.

1.5 Physiopathologie

1.5.1 Caractéristiques cliniques

La diversité des facteurs de risque et des mécanismes pathogéniques identifiés jusqu'à ce jour tend à indiquer que la CU serait en fait un groupe hétérogène de pathologies présentant un profil symptomatologique commun, le symptôme cardinal de la CU étant la diarrhée accompagnée de saignements, de glaires et, à l'occasion, de douleurs abdominales (Tableau III).

Tableau III : Symptômes initiaux de la colite ulcéreuse.

Diarrhée	96,4 %
Saignements rectaux	89,3 %
Douleur	81,3 %
Malaise general	40,2 %
Perte de poids	38,4 %
Arthralgie	27,7 %
Pyrexie	20,5 %
Changement cutané	20,5 %
Perte d'appétit	15,2 %
Ophtalmopathies	7,1 %
Nausée	6,3 %
Vomissements	4,5 %
Abcès	3,6 %
Fistules	3,6 %
Inflammation des ganglions	1,8 %

(Ardizzone 2003)

Les symptômes et les signes cliniques sont les meilleurs indices de la gravité de l'affection. Une diarrhée profuse indique généralement que la muqueuse colique est atteinte de façon importante au point où l'absorption d'eau et d'électrolytes est altérée. La fréquence des selles est un indicateur moins fiable de la gravité de la poussée inflammatoire étant donné qu'elle peut signifier une diarrhée importante ou simplement une irritabilité du segment rectal. L'irritabilité rectale entraîne souvent l'évacuation fréquente de selles et de petites quantités de sang et de glaire. L'urgence à déféquer, l'incontinence et le ténésme avec ou sans saignements peuvent aussi être présents.

D'importantes quantités de sang dans les selles accompagnées d'une baisse substantielle du taux d'hémoglobine et d'albumine reflètent généralement une atteinte inflammatoire importante de la muqueuse colique. Les symptômes systémiques de fièvre, de malaise et de perte de poids sont souvent présents lorsque la majeure partie ou la totalité du côlon est atteinte. Une vitesse de sédimentation globulaire élevée, de la fièvre et des douleurs abdominales aiguës peuvent aussi indiquer une atteinte transmurale sévère avec un risque d'évolution vers un mégacôlon toxique. La fatigue et un malaise général constituent des problèmes majeurs associés à la CU étant donné qu'ils influent directement sur la capacité des malades à fonctionner normalement (Stenson et Korzenik 2003).

Étant donné que la gravité de l'atteinte influence le choix de l'approche thérapeutique et le pronostic, il est important d'évaluer la gravité des symptômes pour chaque cas d'exacerbation de la maladie. C'est dans cette optique que Truelove et Witts (1955) ont proposé un système de classification de la gravité des symptômes et des signes cliniques associés à la CU (Tableau IV).

Tableau IV : Système de classification de la gravité de la colite ulcéreuse selon Truelove et Witts (1955).

1. Colite ulcéreuse sévère

- Diarrhée comprenant six évacuations ou plus par jour, accompagnées de sang
- Fièvre (température moyenne $> 37,5^{\circ}\text{C}$, ou $> 37,7^{\circ}\text{C}$ deux jours sur quatre à n'importe quelle heure de la journée)
- Tachycardie (> 90 battements/minute)
- Anémie (taux d'hémoglobine ≤ 75 mg/dL comparativement aux valeurs normales)
- Vitesse de sédimentation globulaire élevée (> 30 mm/h)

2. Colite ulcéreuse modérée

- Diarrhée comprenant au plus quatre évacuations par jour, accompagnées de petites quantités de sang
- Absence de fièvre et de tachycardie
- Anémie légère
- Vitesse de sédimentation globulaire modérément élevée

3. Colite ulcéreuse légère

- Diarrhée comprenant moins de quatre évacuations par jour, accompagnées occasionnellement de petites quantités de sang
- Absence de fièvre, de tachycardie et d'anémie
- Vitesse de sédimentation globulaire peu élevée (< 30 mm/h)

(Truelove et Witts 1955)

Depuis, de nombreux systèmes de classification de la gravité clinique, endoscopique et histologique ont été proposés et validés pour permettre une évaluation plus objective de l'activité de la maladie et de l'efficacité des approches thérapeutiques à induire ou à entretenir la rémission des symptômes (Geboes et al. 2000, Powell-Tuck et al. 1982, Rachmilewitz 1989, Rutegard et al. 1990, Seo et al. 1992, Sutherland et Martin 1987, Truelove et Witts 1955, Walmsley et al. 1998). Malgré tout, aucun n'a été établi comme indice de référence dans l'évaluation de l'efficacité des traitements médicaux à induire ou à entretenir la rémission de la maladie.

Le premier indice proposé par Truelove et Witts (1955) est couramment utilisé en pratique parce qu'il permet une classification simplifiée de la gravité de l'affection selon l'intensité des symptômes, des manifestations physiques de la maladie (p. ex., fièvre, tachycardie, etc.) et d'autres signes cliniques ou biochimiques, soient la vitesse de sédimentation globulaire ainsi que le taux d'hémoglobine. Malgré son utilité

clinique, ce système de classification ne permet qu'une évaluation qualitative de la gravité des symptômes. De surcroît, il ne permet pas de distinguer les sujets atteints de CU légère à modérée de ceux atteints de CU modérée à sévère étant donné que plusieurs variantes de gravité sont incluses dans la définition de la forme modérée de la maladie. Le bienfait réel d'un traitement risque donc de ne pas être évalué de façon adéquate et précise.

Plusieurs variantes de l'indice proposé par Truelove et Witts ont donc été proposées afin que l'on puisse évaluer la gravité de la maladie de façon plus objective. Entre autres, Rachmilewitz a suggéré d'évaluer la gravité de l'affection en tenant compte non seulement l'activité clinique de la maladie, mais aussi de la gravité de l'atteinte inflammatoire de la muqueuse colique (Rachmilewitz 1989). Selon ce système de classification, l'évaluation de la gravité de la poussée inflammatoire repose sur l'évaluation de deux indices : l'indice d'activité clinique (IAC) de la maladie et l'indice endoscopique (IE). Récemment, on a utilisé ce système de classification dans le cadre de plusieurs études parce qu'il permet une évaluation plus représentative de l'efficacité des traitements médicaux à induire ou à entretenir la rémission de la maladie (Gibson et al. 2006, Kruis et al. 2003, Raedler et al. 2004).

Dans le présent ouvrage, nous avons plutôt choisi d'utiliser l'indice proposé par Sutherland et Martin (1987) parce qu'il permet une évaluation objective, quantitative et simplifiée de l'activité de la maladie. En effet, cet indice intègre à la fois l'évaluation de l'activité clinique de la maladie (c.-à-d., fréquence des selles, fréquence des saignements rectaux et gravité globale de l'affection) et l'évaluation de l'activité inflammatoire dans la muqueuse du côlon (c.-à-d., l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie). Ayant été utilisé à maintes reprises dans l'évaluation de l'efficacité de traitements à la mésalamine, cet indice permet d'obtenir une appréciation objective et simplifiée de l'activité de la maladie qui est plus représentative de l'efficacité des traitements à induire ou à maintenir la rémission de

la maladie (Ardizzone et Porro 2002, Sutherland et Martin 1987, Sutherland et al. 1987). Cet indice est présenté à la page 70.

La CU sévère ne survient que chez environ 20 % des sujets atteints. La première manifestation de la maladie peut avoir cette gravité mais elle peut aussi survenir à la suite de l'aggravation d'une forme moins sévère de la maladie. La diarrhée et les crampes abdominales sévères sont généralement importantes, et les saignements rectaux sont abondants. La fièvre ainsi que la perte de poids et d'appétit sont significatives. Le traitement pharmacologique de la CU sévère est souvent inefficace, la colectomie totale ou partielle étant souvent la seule solution de rechange à l'évolution de la maladie vers un mégacôlon toxique, et par conséquent, la mort des malades (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).

Environ 25 % des sujets touchés par la CU souffrent de CU modérée. La diarrhée accompagnée de quantités macroscopiques de sang en est le symptôme principal. À l'occasion, des douleurs abdominales peuvent aussi incommoder les malades. Les approches thérapeutiques disponibles sont généralement efficaces pour induire la rémission des symptômes (Stenson et Korzenik 2003).

La colite ulcéreuse de forme légère frappe la majorité des malades atteints de la maladie (Edwards et Truelove 1963, Stenson et Korzenik 2003). Lorsque la maladie est limitée au segment du côlon distal, elle demeure généralement confinée à cette région. Dans 15 % des cas, elle évolue et peut s'étendre à tout le côlon (Powell-Tuck et al. 1977). La réponse au traitement est rapide dans la CU légère, et l'hospitalisation des malades est rarement nécessaire (Stenson et Korzenik 2003).

La CU peut apparaître sous forme d'une crise aiguë ou de crises intermittentes, ou elle peut évoluer de façon insidieuse et devenir chronique. Plus de 90 % des malades ont une rémission complète des symptômes suivant la première manifestation de la

maladie, mais ce taux est réduit à 70 % lors d'une nouvelle poussée inflammatoire. Dans environ 10 % des cas, il y a rémission complète des symptômes sans exacerbations ultérieures, mais dans environ 15 % des cas, il n'y a aucune rémission des symptômes (Stenson et Korzenik 2003). Le risque d'exacerbations ultérieures est fonction de l'âge du malade lors de la première manifestation de la maladie, les périodes de rémission étant plus longues chez les malades plus âgés au moment de l'apparition de la maladie (Sinclair et al. 1983). Le cours naturel de la maladie varie grandement d'un individu à l'autre mais, environ 50 à 70 % des malades ont une rechute de CU au cours de la première année suivant le diagnostic de la maladie (Ardizzone 2003).

Le suivi de l'évolution de la maladie sous-entend des évaluations répétées de l'état clinique des malades dans le temps. Ces évaluations sont généralement nécessaires lors de la manifestation initiale de la maladie, au début des crises subséquentes afin que l'on puisse déterminer la gravité de l'atteinte, et à différents temps au cours de l'exacerbation de la maladie afin que l'on puisse suivre l'amélioration ou la détérioration de l'état du malade. L'historique de la maladie et l'examen physique sont généralement de bons indicateurs de l'état de l'atteinte inflammatoire. L'examen radiologique du côlon permet de vérifier l'étendue de la maladie, mais il permet aussi de vérifier si le malade est à risque de présenter un mégacôlon toxique. Néanmoins, l'apparence de la muqueuse colique à l'endoscopie demeure le meilleur indicateur de la gravité et de l'étendue de la poussée inflammatoire (Stenson et Korzenik 2003).

Des manifestations extracoliques sont un mode de révélation de la maladie dans environ 10 % des cas, les plus communes étant l'arthralgie et l'arthrite de forme légère (Sinclair et al. 1983). Plusieurs complications locales (c.-à-d., limitées au côlon) et générales découlent de cette affection inflammatoire chronique et peuvent se présenter à tout moment au cours de l'évolution de la pathologie (Tableaux V et VI). La majorité d'entre elles sont liées à l'évolution de la maladie, tout particulièrement les atteintes rhumatologiques axiales et périphériques.

Tableau V : Complications locales de la colite ulcéreuse.

Mineures

Hémorroïdes
 Pseudo-polypes
 Fissures anales
 Fistules anales
 Abscès périanal
 Prolapsus rectal
 Fistules recto-vaginales

Majeures

Mégacôlon toxique
 Perforation du côlon
 Hémorragie massive du côlon
 Cancer du côlon
 Rétrécissement du côlon

(Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003)

Tableau VI : Complications générales de la colite ulcéreuse.

Hépatiques

Biliaires
 Péricholangite primaire
 Cholangite sclérosante
 Hépatocellulaires
 Infiltration graisseuse
 Hépatite évolutive chronique

Hématologiques

Anémie
 Carence en fer
 Anémie hémolytique
 Thrombocytose
 Maladie thrombo-embolique

Articulaires

Arthralgie
 Arthrite
 Spondylarthrite ankylosante

Cutanées

Érythème noueux
Pyoderma gangrenosum

Oculaires

Conjonctivite
 Uvéite
 Iritite

(Ardizzone 2003, Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003)

Parmi les complications générales qui accompagnent la CU, la péricholange, les infiltrations graisseuses, l'anémie ferriprive et les manifestations articulaires sont les plus fréquentes (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003). Malgré qu'ils ne soient pas inclus dans la liste des manifestations extracoliques qui peuvent survenir chez les malades atteints de CU, des cas de pancréatites ont été signalés dans la littérature (Ardizzone 2003).

1.5.2 Observations endoscopiques, radiologiques et histologiques

Contrairement à la maladie de Crohn qui s'étend jusque dans les couches musculaires plus profondes du tractus gastro-intestinal, la CU se limite généralement à la muqueuse et à la sous-muqueuse du côlon et elle peut s'étendre en continu du rectum (rectite) au cæcum (pancolite). Les lésions sont diffuses, sans intervalle de muqueuse saine. La limite entre la muqueuse touchée et la muqueuse normale est habituellement clairement démarquée. Des pseudo-polypes sont souvent présents dans le cas de CU de longue date (Watts et al. 1966).

Normalement, la muqueuse du côlon est lisse et le réseau vasculaire est visible à l'œil nu. À l'endoscopie, la CU se caractérise plutôt par une muqueuse fragile, œdématisée et granitée masquant le réseau vasculaire sous-muqueux, des saignements et des ulcérations irrégulières. Cependant, l'atteinte tissulaire varie grandement selon la gravité de l'activité inflammatoire (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).

En phase inactive de la maladie, l'examen endoscopique révèle généralement une distorsion ou une disparition du réseau vasculaire et une muqueuse légèrement granitée (Figure 1).



Figure 1 : Apparence de la muqueuse colique en phase inactive de colite ulcéreuse. Le réseau vasculaire est pratiquement absent et la cicatrice blanche rappelle le site d'un ancien ulcère (www.gastroatlas.com).

Lorsque l'atteinte est légère, la muqueuse présente un œdème, un érythème continu ou en foyer, ainsi qu'une légère friabilité (Figure 2A). Lorsque la maladie est modérément active, s'ajoutent un exsudat muco-purulent à la surface de la muqueuse, ainsi qu'un ou plusieurs petits ulcères en concentration inférieure à dix par segment de 10 cm accompagnés de saignements (Figure 2B).

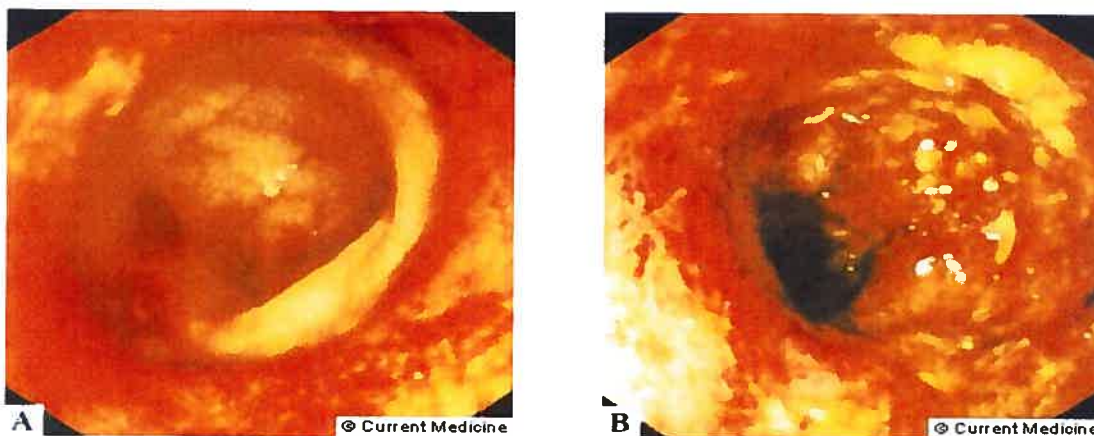


Figure 2 : Apparence de la muqueuse colique touchée par une exacerbation légère (A) et modérée (B) de colite ulcéreuse. A, Colite ulcéreuse légère distale caractérisée par la présence d'un érythème diffus, d'une friabilité et d'une nette démarcation entre la muqueuse touchée et la muqueuse normale. B, Colite ulcéreuse modérément active caractérisée par une muqueuse irrégulière, inflammée et ulcérée, et la présence d'un exsudat muco-purulent (www.gastroatlas.com).

Chez les malades atteints de CU sévère, les ulcères ont un diamètre plus important (> 5 mm) et leur nombre est supérieur à dix par segment de 10 cm. Des hémorragies spontanées au contact sont aussi fréquentes (Figure 3) (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).



Figure 3 : Apparence de la muqueuse colique touchée par une exacerbation sévère de colite ulcéreuse. La muqueuse présente de nombreuses ulcérations, un épaissement diffus ainsi qu'une infiltration inflammatoire (www.gastroatlas.com).

L'examen radiologique est souvent pratiqué afin que l'on puisse évaluer le risque de voir apparaître un mégacôlon toxique. Le cas échéant, il arrive de pouvoir visualiser une dilatation du côlon transverse. L'examen permet aussi de vérifier si la paroi est irrégulière ou si elle présente des ulcérations et des projections digitiformes (Figure 4). Comme pour la coloscopie, le lavement baryté peut être utilisé pour déterminer l'étendue ou l'activité de la maladie, poser un diagnostic de cancer ou effectuer un diagnostic différentiel entre la CU et la MC (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).

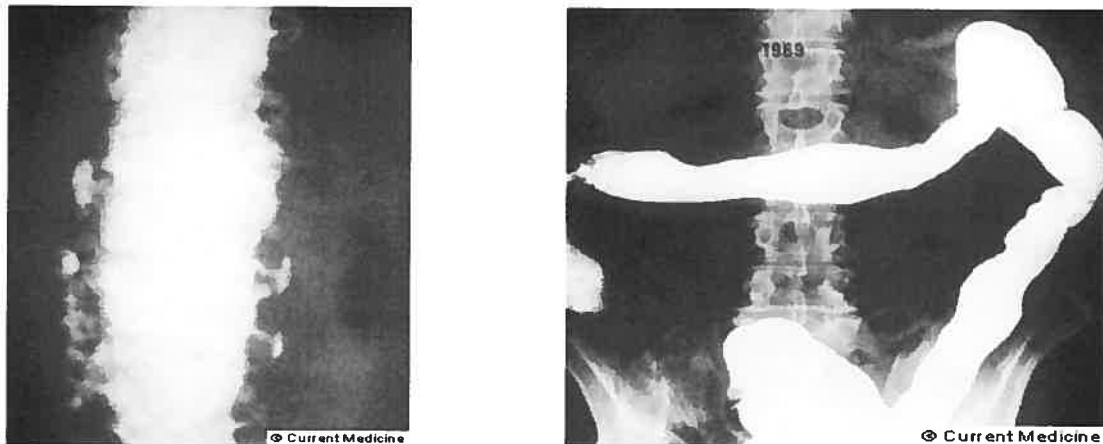


Figure 4 : Apparence radiographique de la colite ulcéreuse sévère (A) et de la colite ulcéreuse chronique (B). A, Le lavement baryté révèle une muqueuse gravement endommagée et marquée par des ulcérations et des projections digitiformes causées par la colite ulcéreuse. B, La colite ulcéreuse chronique est caractérisée par un rétrécissement du côlon et la disparition des haustrations coliques, ce qui donne au côlon un aspect tubulaire (www.gastroatlas.com).

L'examen histologique peut aussi servir à l'évaluation de la gravité de l'atteinte inflammatoire. En phase active de la CU, l'examen microscopique classique des biopsies de tissus touchés et prélevés au moment de la coloscopie révèle des micro-abcès qui touchent les cryptes de Lieberkühn, communément appelés abcès cryptiques. Des granulocytes y sont apparents étant donné qu'ils s'accumulent dans les abcès cryptiques, ce qui entraîne une nécrose de l'épithélium environnant et une distorsion architecturale des cryptes. Il y a aussi une accumulation de mucus et de micro-organismes provenant du contenu intestinal. On observe une diminution du nombre de cellules calciques (Figure 5). L'inflammation de la muqueuse est visible par l'infiltration de granulocytes dans l'épithélium du côlon (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).

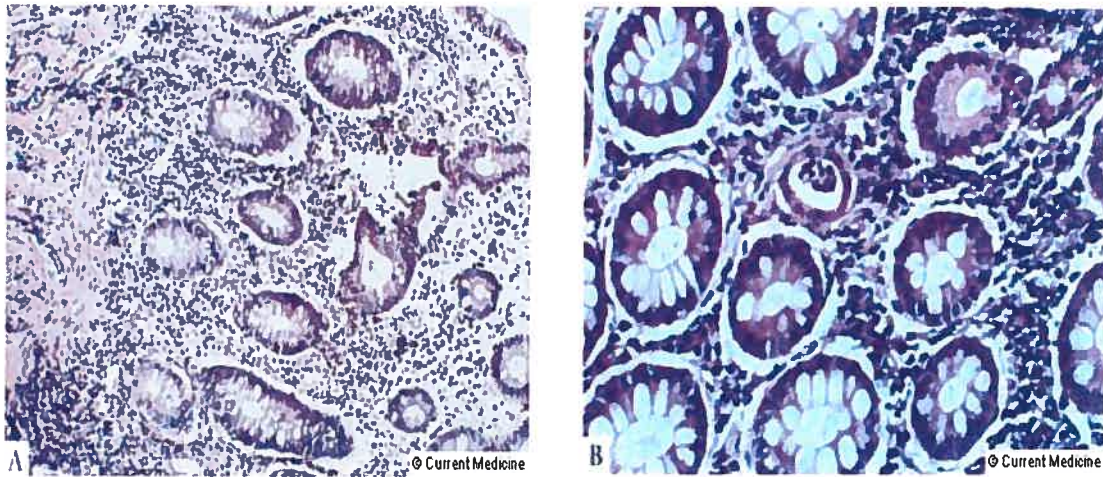


Figure 5 : Apparence microscopique de la muqueuse colique en phase active de colite ulcéreuse. A, Une inflammation aiguë et diffuse accompagnée de distorsion architecturale et de la destruction de certaines glandes, de déplétion de mucine produite par les cellules calciques, et d'abcès cryptiques, sont visibles. B, Une inflammation diffuse ainsi qu'un abcès cryptique sont visualisés.

Malgré son utilité dans l'évaluation de la gravité de la maladie, l'examen histologique en phase active de la maladie sert plus souvent à l'orientation diagnostique, à l'exclusion de colites d'origine infectieuses et à la détermination de la présence ou non de dysplasie ou autres anomalies. Cependant, la différentiation histologique est difficile et elle est rarement utilisée en l'absence d'évaluations cliniques et radiologiques étant donné qu'il est peu fréquent de pouvoir distinguer de façon précise les traits histologiques caractéristiques de la maladie, sans compter que le diagnostic posé pour un même spécimen varie souvent d'un pathologiste à l'autre (Ardizzone 2003, Yantiss et Odze 2006).

1.5.3 Diagnostic différentiel

La CU n'est pas une affection distincte étant donné qu'un bon nombre de colites inflammatoires partagent certaines caractéristiques histologiques de la maladie. De même, plusieurs variantes morphologiques des MICI compliquent le diagnostic de la maladie (Tableau VII).

Tableau VII : Affections qui compliquent le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

<i>Colite fulminante</i>	<i>Syndrome de Behçet</i>
<i>Colites inflammatoires qui imitent les MICI</i>	<i>Colite ulcéreuse compliquée par</i>
Colites d'origine infectieuse	La prise de médicaments
<i>Virus</i>	AINS
Cytomégalovirus	Contraceptifs oraux
Herpès simplex	Lavements
<i>Bactéries</i>	Laxatifs
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Méthylidopa
<i>Campylobacter sp.</i>	Pénicilline
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Statines
<i>Clostridium difficile</i>	Sulfasalazine
<i>Escherichia coli</i>	Une colite pseudomembraneuse
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Variantes morphologiques de la CU</i>
<i>Salmonella sp.</i>	Distribution discontinue
<i>Shigella sp.</i>	Iléite de reflux
<i>Staphylococcus aureus</i>	Atteinte de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Granulomes
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ulcères aphteux et profonds
<i>Protozoaires</i>	Inflammation transmurale
Amibiase	<i>Colite de Crohn</i>
Balantidiase	<i>Manifestations pathologiques inhabituelles</i>
Giardiase	Colite microscopique
<i>Fongique</i>	
Candidose	Colite associée à une maladie diverticulaire du côlon
Histoplasmose	Colite de diversion
Colite ischémique chronique récurrente	
Colite radique	
<i>Gastro-entérite éosinophilique</i>	<i>Pochite chronique récurrente</i>

(Ardizzone 2003, Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003, Yantiss et Odze 2006)

Le diagnostic différentiel de la CU repose ainsi sur l'association de diverses caractéristiques cliniques et histologiques, l'évaluation de l'évolution de la maladie et de l'atteinte tissulaire, et l'exclusion de colites inflammatoires causées par la présence d'agents infectieux. En général, on recommande d'effectuer une coproculture afin d'écarter la possibilité de colites d'origine infectieuse (p. ex., *Entamoeba histolytica*, *C. difficile* [culture et toxine], *E. coli*, *Shigella*, etc.) (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003).

La présentation clinique de la CU ressemble souvent à celle de la MC, et particulièrement à la colite de Crohn (Kirsner 1975). Les deux maladies ont des caractéristiques pathologiques communes, mais non spécifiques qui mènent souvent à un diagnostic de colite indéterminée (CI). Des variantes morphologiques de la CU qui imitent les caractéristiques habituelles de la MC peuvent aussi créer de la confusion au moment où l'on tente de diagnostiquer la maladie. La meilleure distinction histologique demeure la visualisation de granulomes étant donné qu'ils sont pratiquement absents chez les malades qui souffrent de CU. L'absence de caractéristiques typiques de la maladie à l'histologie, et de renseignements cliniques et radiologiques adéquats, et la présence d'autres états pathologiques qui imitent ou masquent les MICI mènent depuis trop souvent au diagnostic de CI (Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003). Les indices utilisés pour distinguer les deux maladies sont présentés au Tableau VIII.

Tableau VIII : Différences cliniques entre la colite ulcéreuse et la colite de Crohn.

	<i>Colite ulcéreuse</i>	<i>Colite de Crohn</i>
Caractéristiques cliniques		
Hémorragie rectale	Très courante	Rare – peut être occulte
Diarrhée	Précoce, fréquente, petites Selles, glaires	Moins fréquente
Douleur abdominale	Avant la défécation	
Fièvre	Rare si non compliquée	Fréquente
Masse palpable	Rare	Fréquente, quadrant inférieur droit
Récidive après résection	Rare	Fréquente
Évolution clinique	Rechutes/rémissions Chronique/continue Aiguë/fulminante	Évolution généralement lente ; fulminante
Caractéristiques endoscopiques		
Étendue des lésions	Continue	Segmentaire, discontinue
Muqueuse	Petits ulcères diffus	Ulcères aphteux
Ulcères fissurants	Moins fréquents	Fréquents
Atteinte rectale	Presque toujours	Rare (20 %)
Erythème/œdème	Fréquent	Moins fréquent
Saignements	Très fréquents	Moins fréquents
Exsudat muco-purulent	Très fréquent	Moins fréquent
Muqueuse granitée	Très fréquente	Moins fréquente
Aspect «pavimenteux»	Jamais	Très fréquent
Pseudo-polypes	Très fréquents	Peu fréquent
Rétrécissements	Moins fréquents	Fréquents
Caractéristiques radiologiques		
Rétrécissement	Rare	Fréquent
Fistules	Rares	Fréquentes
Caractéristiques histologiques		
Distribution	Muqueuse, lamina propria	Transmurale
Infiltrat cellulaire	Polymorphes	Lymphocytes
Glandes	Carence en mucine, destruction glandulaire, abcès cryptique	Préservation de la glande
Caractéristiques spéciales		
	Aucune	Granulomes, ulcères aphteux, fissures tapissées d'histiocytes

(Ardizzone 2003, Su et Lichtenstein 2006, Stenson et Korzenik 2003)

Il est important d'ajouter que, compte tenu de la distribution anatomique de la CU, la muqueuse du segment rectal et du sigmoïde est habituellement anormale. À l'inverse de la CU, il arrive souvent que le rectum soit épargné dans la MC, même lorsque l'atteinte s'étend à tout le côlon. Il est généralement recommandé de prélever des spécimens des segments non touchés par la maladie étant donné que, contrairement à la MC, une activité inflammatoire histologique est souvent présente dans le cas de la CU. Aussi, la présence d'une atrophie cryptique, de leucocytes polymonucléaires dans l'épithélium, et d'érosion à la surface de la muqueuse colique est beaucoup plus fréquente dans la CU que la MC (Stenson et Korzenik 2003). Malgré ces distinctions, la CU et la MC ne peuvent pas être différenciées à l'histologie dans un bon nombre de cas, et particulièrement chez les malades qui souffrent d'une atteinte limitée au côlon distal.

En somme, le diagnostic différentiel de la CU est souvent difficile, mais il demeure d'une grande importance étant donné qu'il déterminera l'approche thérapeutique à adopter pour le traitement du malade.

2. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES UTILISÉES DANS LE TRAITEMENT DE LA COLITE ULCÉREUSE

2.1 Traitement pharmacologique

De par la nature récurrente et chronique de la CU, les principaux objectifs des approches utilisées dans le traitement de la maladie demeurent l'induction de la rémission de l'activité inflammatoire et l'entretien de la rémission des symptômes. Étant donné les nombreuses manifestations extracoliques associées à la CU, ces approches thérapeutiques ont aussi pour objectif de limiter l'impact de ces complications sur la qualité de vie des malades.

Il est important de mentionner que le traitement pharmacologique de la CU a beaucoup évolué au cours des dernières années et ce, dû à l'avancement des connaissances sur la pathogenèse de la maladie. En fait, plusieurs agents thérapeutiques (p. ex., anticorps monoclonaux, probiotiques, étoricoxib et autres inhibiteurs ciblés de la cascade inflammatoire, etc.) sont actuellement à l'étude et risquent de modifier de façon appréciable les approches thérapeutiques déjà établies. Néanmoins, seuls les principaux traitements pharmacologiques approuvés par les agences réglementaires et recommandés dans le guide de pratique clinique de l'association américaine de gastroentérologie (*American College of Gastroenterology*) seront abordés dans le présent ouvrage (Kornbluth et Sachar 2004).

2.1.1 Sulfasalazine

Vers la fin des années 1930, la rhumatologue suédoise Nanna Svartz et la société A.B. Pharmacia ont mis au point la sulfasalazine (Salazopyrin[®]) afin de combiner les propriétés anti-inflammatoires des salicylés et les qualités antimicrobiennes des

sulfamidés et ce, pour traiter les malades atteints d'arthrite rhumatoïde. Étant donné l'effet bénéfique de la molécule dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, l'utilité de la sulfasalazine fût également évaluée dans le traitement de la CU parce qu'on soupçonnait l'implication de microorganismes dans le processus inflammatoire de la CU. Les bénéfices modestes de la molécule dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde furent rapidement dépassés par son efficacité marquée chez les sujets souffrant de CU (Svartz 1948). C'est en 1962 que Baron et ses collaborateurs ont officiellement établi l'efficacité de la molécule dans le traitement de la CU distale de gravité légère. Depuis, de nombreuses études contrôlées ont permis de confirmer l'efficacité de la sulfasalazine dans le traitement de la CU active d'intensité légère à modérée et dans la prévention de récurrences de la maladie (Azad Khan et al. 1980, Dick et al. 1964, Dissanayake et Truelove 1973, Klotz et al. 1980, Palmer et al. 1981).

La molécule de sulfasalazine est composée de sulfapyridine et d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) conjugués par une liaison diazo. La sulfasalazine arrive quasi intacte dans le côlon où la flore colique scinde la liaison diazo pour libérer les deux composantes de la molécule ; la sulfapyridine est alors absorbée tandis que le 5-ASA demeure en grande partie à la surface de la muqueuse colique. En fait, il a été bien établi que la molécule de 5-ASA constitue la partie active thérapeutique de la sulfasalazine et que la molécule de sulfapyridine agirait plutôt à titre de transporteur du 5-ASA jusqu'à sa libération dans le côlon (Azad Khan et al. 1977, van Hees et al. 1980). De plus, Azad Khan et ses collaborateurs (1980) ont montré que le bénéfice thérapeutique de la sulfasalazine est proportionnel aux doses administrées. Cependant, la fréquence des effets indésirables normalement associés à la sulfasalazine augmente également en fonction des doses administrées (Das et al. 1973, Schroeder et Evans 1972). Les effets indésirables associés à la sulfasalazine incluent nausées, vomissements, dyspepsie, anorexie et maux de tête. Quoique plus rares, des effets indésirables plus graves ont également été signalés (p. ex., réactions allergiques, pancréatite, hépatotoxicité, néphrite interstitielle, etc.). La composante de

sulfapyridine influencerait également le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes (Hanauer et Kane 2000). Cela dit, voyant que la plupart des effets indésirables normalement associés à la sulfasalazine étaient probablement causés par sa composante de sulfapyridine, van Hees et ses collaborateurs (1980) ont proposé de remplacer la composante de sulfapyridine par une autre molécule de transport inerte et ce, afin d'augmenter les doses de 5-ASA administrées.

À ce jour, de nombreuses études portant sur l'évaluation de l'efficacité de formulations rectales de 5-ASA dans le traitement de la CU distale ont permis de confirmer l'action topique de la molécule dans la muqueuse intestinale et l'importance d'utiliser des systèmes permettant la libération du 5-ASA dans les tissus intestinaux touchés par la maladie (Azad Khan et al. 1977, van Hees et al. 1980, Campieri et al. 1985, Williams et al. 1987). Ces observations ont suscité le besoin de développer des molécules de 5-ASA non liées à un groupe sulfapyridine afin que l'on puisse réduire les effets indésirables associés à la sulfasalazine tout en permettant de réduire au minimum l'absorption systémique du 5-ASA et de libérer la molécule inaltérée dans le côlon (Dew et al. 1983, Hanauer 1990, Peppercorn 1990, Rijk et al. 1988). Malgré tous ces efforts, une partie des réactions allergiques ayant longtemps été associées à la sulfapyridine ont également été signalées avec les nouvelles générations d'aminosalicylés (Sutherland et MacDonald 2003).

La sulfasalazine est utilisée encore aujourd'hui dans le traitement de la CU de gravité légère à modérée ainsi que pour l'entretien de la rémission de la maladie. À moins d'une intolérance à la composante de sulfapyridine, les malades atteints d'une CU d'intensité légère à modérée peuvent atténuer les symptômes associés à la maladie en utilisant des préparations orales de sulfasalazine, à des doses recommandées de 4 à 6 g par jour (Kornbluth et Sachar 2004). En fait, la réponse au traitement est généralement proportionnelle aux doses administrées, plus de 80 % des malades ayant une rémission complète de la maladie ou une diminution clinique significative des symptômes après seulement quatre semaines de traitement à la sulfasalazine à des

doses de 4 à 6 g par jour (Baron et al. 1962, Dick et al. 1964). Cependant, les bénéfices thérapeutiques associés à l'administration de doses plus importantes de sulfasalazine sont généralement accompagnés d'une augmentation des effets indésirables qui y sont associés (Kornbluth et Sachar 2004). L'utilité des formulations orales de sulfasalazine dans la prévention des récurrences de la maladie a également été bien documentée, à une dose habituellement admise de 2 à 4 g par jour (Azad Khan et al. 1980). Selon l'étendue de l'atteinte inflammatoire et la préférence du malade, des suspensions rectales de sulfasalazine peuvent être utilisées pour le traitement des formes distales de la maladie (c.-à-d., une atteinte inflammatoire ne dépassant pas l'angle splénique), à une dose de 3 g par jour (Fruhmorgen et Demling 1980, Palmer et al. 1981).

2.1.2 Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

Étant donné que l'efficacité du 5-ASA dans la CU dépend principalement de la présence de concentrations élevées de la molécule dans la lumière colique (Desreumaux et Ghosh 2006), les principales approches pharmacologiques utilisées pour la formulation d'aminosalicylés de deuxième génération incluent :

- 1) la création de dérivés diazoïques similaires à la sulfasalazine, mais conjugués à une autre molécule de 5-ASA (p. ex., olsalazine, balsalazide) qui, par l'entremise d'azo-réductases bactériennes, permettent la libération du 5-ASA inaltéré dans la lumière du côlon (Levine et al. 2002, Wadworth et Fitton 1991) ;

- 2) l'utilisation d'un enrobage de résine d'acide méthacrylique Eudragit[®] dont la dissolution est fonction du pH ; l'encapsulation du 5-ASA à l'intérieur de microgranules d'éthylcellulose ou de polymères mixtes à libération lente permettant une libération retardée ou prolongée de la molécule dans les parties distales de l'intestin grêle et dans l'ensemble du côlon (Fleig et al. 1988, Layer et al. 1995, Maier et al. 1985, Modigliani et Rambaud 1987, Munakata et al. 1995, Rao et al. 1989, Riley et al. 1988).

Plusieurs autres approches pharmacologiques utilisées pour la formulation de préparations orales d'aminosalicylés sont présentement évaluées (p. ex., systèmes de libération du 5-ASA utilisant des matrices multiples, etc.). Cependant, seules les formulations orales de 5-ASA approuvées par les autorités réglementaires et offertes sur le marché sont présentées dans cet ouvrage (Tableau IX).

Tableau IX : Préparations orales de 5-ASA offertes sur le marché.

Nom générique	Formulation	Profil de libération	Site de libération
Mésalamine	Enrobage entérique, Eudragit [®] S (Asacol [®])	pH ≥ 7,0	Iléon terminal, côlon
	Enrobage entérique, Eudragit [®] L (Salofalk [®] , Claversal [®] , Mesasal [®])	pH ≥ 6,0	Jéjunum, iléon, côlon
	Microgranules enrobés d'éthylcellulose (Pentasa [®])	pH ≥ 2,0 Libération continue	À partir du duodénum
Olsalazine	Dimère azoïque de 5-ASA (Dipentum [®])	Azoréduction bactérienne dans le côlon	Côlon
Balsalazide	Dimère azoïque : 4-Aminobenzoyl-L-alanine et 5-ASA (Colazal [®])	Azoréduction bactérienne dans le côlon	Côlon

(Roberts 1998)

Selon les besoins, différents grades de résine d'acide méthacrylique Eudragit[®] peuvent être utilisés pour la formulation de comprimés à enrobage entérique, soient Eudragit[®] L 100-55, Eudragit[®] L 30 D-55, Eudragit[®] L 100, Eudragit[®] S 100, Eudragit[®] FS 30D (Tableau X).

Tableau X : Grades Eudragit[®] offerts sur le marché.

Grades Eudragit[®]	Présentation disponible	Profil de dissolution	Site de libération
Eudragit [®] L 100-55	Poudre	pH ≥ 5,5	Duodénum
Eudragit [®] L 30 D-55	Dispersion aqueuse 30%	pH ≥ 5,5	Duodénum
Eudragit [®] L 100	Poudre	pH ≥ 6,0	Jéjunum
Eudragit [®] S 100	Poudre	pH ≥ 7,0	Iléon
Eudragit [®] FS 30 D	Dispersion aqueuse 30%	pH ≥ 7,0	Côlon

Il est important d'ajouter que, les grades Eudragit[®] sont choisis non seulement selon le site de libération voulu mais également selon le type de solvant qui sera utilisé pour former la pellicule entérique parce que chaque grade est soit dispersable dans l'eau (p. ex., Eudragit[®] L 100-55), soit dispersable dans différents solvants organiques (p. ex., Eudragit[®] L 100).

Les préparations d'aminosalicylés de deuxième génération se révèlent particulièrement utiles chez les malades qui présentent une intolérance à la sulfasalazine ou plutôt à sa composante de sulfapyridine étant donné qu'environ 80 % des malades qui sont intolérants à la sulfasalazine tolèrent bien les préparations de mésalamine, d'olsalazine ou de balsalazide (Hendrickson et al. 2002, Kornbluth et Sachar 2004).

Au cours des 20 dernières années, de nombreuses études contrôlées ont permis de confirmer l'efficacité de ces formulations dans l'induction de la rémission des symptômes de la CU active et la prévention des récurrences de la maladie (Tableaux XI et XII).

Tableau XI : Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations orales de 5-ASA dans le traitement de la colite ulcéreuse active.

Auteurs	Sujets (N)	Formulation	Dose (g/jour)	Groupe témoin	Durée (sem.)	Résultats
Maier et al. 1985	30	enrobage Eudragit L	1,5	sulfasalazine	8	NS*
Schroeder et al. 1987	87	enrobage Eudragit S	1,6 ; 4,8	placebo	6	4,8 g > 1,6 g et placebo
Riley et al. 1988	61	enrobage Eudragit S	2,4	sulfasalazine	4	NS*
Sninsky et al. 1991	158	enrobage Eudragit S	1,6 ; 2,4	placebo	6	> placebo
Rachmilewitz 1989	220	enrobage Eudragit L	1,5	sulfasalazine	8	NS*
Gibson et al. 2006	215	enrobage Eudragit L	3,0	enrobage ethylcellulose	8	Non inférieur
Munakata et al. 1995	118	Microgranules	1,5	sulfasalazine	4	NS*
Raedler et al. 2004	362	Microgranules	3,0	enrobage Eudragit L	8	Non inférieur
Fleig et al. 1988	43	Balsalazide	2,16	sulfasalazine	6	NS*
Levine et al. 2002	154	Balsalazide	6,75 ; 2,25	enrobage Eudragit S	8	6,75 g > 2,25 g
Meyers et al. 1987	66	Olsalazine	0,75 ; 1,5 ; 3,0	placebo	4	> placebo
Willoughby et al. 1988	56	Olsalazine	3,0	sulfasalazine	5	NS*
Rao et al. 1989	37	Olsalazine	2,0	sulfasalazine	4	NS*
Zinberg et al. 1990	15	Olsalazine	3,0	placebo	4	> placebo

*NS : Différences statistiquement non significatives

Tableau XII : Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations orales de 5-ASA dans la prévention de récurrences de la maladie.

Auteurs	Sujets (N)	Formulation	Dose (g/jour)	Groupe témoin	Durée (mois)	Résultats
Dew et al. 1982	72	enrobage Eudragit S	1,2	sulfasalazine	4	NS*
Dew et al. 1983	55	enrobage Eudragit S	2,4-4,4	sulfasalazine	6	NS*
Mulder et al. 1988	72	Microgranules	1,5	sulfasalazine	12	NS*
McIntyre et al. 1988	79	Balsalazide	2,0	sulfasalazine	6	NS*
Ireland et al. 1988	164	Olsalazine	1,0	sulfasalazine	6	NS*
Rijk et al. 1992	46	Olsalazine	2,0	sulfasalazine	12	NS*
Rutgeerts 1989	273	enrobage eudragit L	0,75	sulfasalazine	12	NS*
Ardizzone et al. 1995	88	enrobage eudragit L	1,0	sulfasalazine	12	NS*

*NS : Différences statistiquement non significatives

Les aminosalicylés de deuxième génération sont principalement utilisés dans le traitement de la CU de gravité légère à modérée et dans l'entretien de la rémission des symptômes. Les doses quotidiennes recommandées pour induire la rémission de la maladie se situent entre 2,0 et 4,8 g pour la mésalamine (Schroeder et al. 1987, Sninsky et al. 1991), à 6,75 g pour la balsalazide (Levine et al. 2002) et entre 1,5 et 3,0 g pour l'olsalazine (Meyers et al. 1987, Zinberg et al. 1990). Comme pour la sulfasalazine, le bénéfice thérapeutique de ces formulations est proportionnel aux doses administrées, les doses inférieures à 2 g par jour n'étant généralement pas efficaces pour induire la rémission des symptômes (Hanauer et al. 1993, Levine et al. 2002, Schroeder et al. 1987, Willoughby et al. 1988). Le temps de réponse aux traitements varie généralement entre deux et quatre semaines. Selon l'étendue de l'atteinte inflammatoire, les formulations orales de 5-ASA peuvent être combinées à l'administration de formulations rectales de 5-ASA, sous forme de suppositoires, de mousses rectales ou de suspensions liquides (Kornbluth et Sachar 2004). L'utilité de

cette seconde approche dans le traitement de la CU étendue de gravité légère à modérée n'a cependant pas encore été confirmée par des études contrôlées.

La solution de rechange quant au traitement de la CU distale de gravité légère à modérée consiste principalement en l'administration d'aminosalicylés par voie rectale ou orale, ou la combinaison des deux (Kornbluth et Sachar 2004). Dans le cas de la CU distale, l'efficacité thérapeutique des aminosalicylés est supérieure lorsqu'ils sont administrés par voie rectale étant donné qu'ils entraînent généralement une réponse plus rapide. Au raccourcissement du temps de réponse, s'ajoute une diminution de la fréquence d'administration du traitement (Marshall et Irvine 2000). D'après les résultats de deux études contrôlées, l'efficacité des formulations rectales d'aminosalicylés est supérieure à celle de corticostéroïdes administrés par voie rectale (Marshall et Irvine 1997). En fait, de nombreuses études ont permis de confirmer l'utilité des formulations rectales de 5-ASA dans le traitement des formes distales de la maladie et le maintien de la rémission des symptômes (Tableaux XIII et XIV).

Tableau XIII: Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations rectales de 5-ASA dans le traitement de la colite ulcéreuse active distale.

Auteurs	Sujets (N)	Formulation	Dose (g/jour)	Groupe témoin	Durée (sem.)	Résultats
Campieri et al. 1990	94	suppositoires	1,0 et 1,5	placebo	4	5-ASA > Placebo
Campieri et al. 1990	62	suppositoires	1,5	placebo	4	5-ASA > Placebo
Sutherland et al. 1987	153	suspension liquide	4,0	placebo	6	5-ASA > Placebo
Campieri et al. 1991	113	suspension liquide	1,0 ; 2,0 et 4,0	placebo	4	5-ASA > Placebo
Hanauer et al. 1998	287	suspension liquide	1,0 ; 2,0 et 4,0	placebo	8	5-ASA > Placebo
Lee et al. 1996	295	mousse rectale	2,0	mousse rectale de prednisolone	4	5-ASA > prednisolone
Ptak et al. 2005	146	gel rectal	4,0	suspension liquide	6	gel = suspension

Tableau XIV : Études contrôlées visant à évaluer l'efficacité de formulations rectales de 5-ASA dans la prévention de récurrences de la maladie.

Auteurs	Sujets (N)	Formulation	Dose (g/jour)	Groupe témoin	Durée (mois)	Résultats
Hanauer et al. 2000	65	suppositoires	0,5	placebo	24	5-ASA > Placebo
D'Arienzo et al. 1990	30	suppositoires	0,8	placebo	12	5-ASA > Placebo

Le choix du plan thérapeutique dépendra principalement de l'étendue de l'atteinte inflammatoire ainsi que de la préférence du patient. L'administration de suppositoires de 5-ASA à une dose de 1 g par jour est généralement efficace pour le traitement de proctites (Campieri et al. 1990) tandis que l'administration de suspensions ou de mousses rectales de 5-ASA à des doses de 1 à 4 g par jour est plutôt efficace pour le traitement de CU gauche parce qu'elles sont capables d'atteindre l'angle splénique (Campieri et al. 1991, Hanauer 1998, Lee et al. 1996). L'administration rectale d'aminosalicylés peut se révéler efficace dans le traitement de récurrences de la maladie chez les individus n'ayant pas répondu à l'administration de formulations orales d'aminosalicylés ou de formulations rectales de corticostéroïdes (Kornbluth et Sachar 2004). Il est pertinent d'ajouter que récemment, les résultats d'une étude contrôlée ont permis de montrer que la combinaison de formulations rectales et orales de 5-ASA serait plus efficace chez les malades atteints de CU distale parce qu'elle entraînerait une réponse plus rapide au traitement que les deux formulations administrées seules (Safdi et al. 1997).

Un traitement d'entretien à la mésalamine est généralement recommandé dans les deux premières années suivant la rémission des symptômes étant donné qu'il permet de réduire le risque d'une nouvelle rechute de 60 % à environ 20 % (Ardizzone et al. 1999, Stenson et Korzenik 2003). Les malades ayant de la difficulté à maîtriser la maladie peuvent même être contraints de recevoir un traitement d'entretien à la mésalamine à vie. La dose requise pour l'entretien de la rémission est normalement

équivalente à 4,0 g de 5-ASA par jour (Kornbluth et Sachar 2004). Des formulations rectales de mésalamine peuvent également être utilisées pour l'entretien de la rémission. Des doses variant de 0,5 g à 1,0 g par jour pour les suppositoires (D'Arienzo et al. 1990, Hanauer et al. 2000) et de 2,0 à 4,0 g pour les suspensions rectales sont généralement efficaces (Cohen et al. 2000).

2.1.3 Stéroïdes

Il a été bien établi que des suspensions rectales d'hydrocortisone et de budésonide ou des mousses d'hydrocortisone à des doses admises de 100 mg, de 2 mg ou de 10 % administrées pendant quatre semaines sont utiles dans le traitement de malades atteints de CU distale légère à modérée (Danielsson et al. 1987, Hanauer et al. 1998, Sutherland 1990, Truelove 1958, Watkinson 1958). Le budésonide, corticostéroïde de deuxième génération, est particulièrement intéressant étant donné que lorsqu'il est administré par voie rectale à une dose de 2 mg, il est aussi efficace que les préparations d'hydrocortisone, mais il entraîne moins d'effets indésirables (Danielsson et al. 1992, Danish Budesonide Study Group 1991, Hanauer et al. 1998, Lamers et al. 1991, Tarpila et al. 1994). L'efficacité des formulations orales de budésonide reste à être confirmée étant donné que les résultats de quelques études non contrôlées sont contradictoires (Chopra et al. 2006, Marin-Jimenez et Pena 2006). L'utilité du dipropionate de bécloéthasone, un autre corticostéroïde de deuxième génération, a également été confirmée par de nombreuses études contrôlées (Campieri et al. 1998, Mulder et al. 1996, van der Heide et al. 1988).

L'administration de stéroïdes par voie orale (40 à 60 mg de prednisone par jour) est habituellement réservée aux sujets souffrant d'une récurrence de la maladie et ne répondant pas à l'administration d'aminosalicylés, ou à ceux présentant une aggravation systémique de la maladie (Baron 1962, Lennard-Jones 1960, Stein et Hanauer 1999). Le plan thérapeutique recommandé consiste alors en l'administration de prednisone à une dose de 40 à 60 mg par jour jusqu'à ce qu'une diminution

significative des symptômes soit observée. Cette première phase est suivie d'une période de sevrage où la dose est diminuée de 5 à 10 mg par jour jusqu'à ce qu'elle atteigne 20 mg par jour. À partir de cette dose, la période de sevrage se poursuit par une diminution de la dose de 2,5 mg par semaine (Stein et Hanauer 1999).

Le malade atteint d'une récurrence sévère de la maladie qui n'a pas répondu à l'administration orale ou rectale des doses maximales recommandées d'aminosalicylés et de stéroïdes, ou qui présente des signes de mégacôlon toxique doit être hospitalisé pour recevoir des stéroïdes par voie intraveineuse à des doses équivalentes à 300 mg d'hydrocortisone ou à 60 mg de méthylprednisolone par jour (Kornbluth et Sachar 2004). L'administration d'antibiotiques à large spectre peut être ajoutée au traitement par les stéroïdes chez les malades qui présentent des signes de toxicité ou une aggravation des symptômes, et ce malgré l'administration de stéroïdes par voie intraveineuse (Chapman et al. 1986, Jarnerot et al. 1985).

Les effets toxiques associés aux stéroïdes sont significatifs et peuvent toucher plusieurs organes et processus métaboliques. Les effets indésirables liés à l'utilisation à long terme de stéroïdes incluent : syndrome cushingoïdien, dérangements émotionnels et psychiatriques, infections, glaucome, cataractes, dommages causés à la muqueuse gastroduodénale, peau striée, perturbation de la cicatrisation des plaies, hypertension artérielle, diabète, rétention du sodium et de fluides, hypokaliémie, alcalose métabolique, hyperlipidémie, athérogenèse accélérée et maladie osseuse métabolique qui évolue souvent vers l'ostéopénie et l'ostéoporose. Cela dit, l'administration de suppléments de calcium (1 000 à 1 500 mg par jour) et de vitamine D (800 unités par jour) ainsi que le remplacement d'œstrogènes est recommandé chez les femmes ménopausées qui reçoivent un traitement aux stéroïdes (Hanauer et Kane 2000). Aussi, il a été bien établi que l'administration de biphosphonates (alendronate, risédronate et étidronate) est efficace pour prévenir l'ostéoporose causée par l'utilisation de stéroïdes (Adachi et al. 1997, Cohen et al. 1999, Saag et al. 1998).

2.1.4 Immunosuppresseurs

La 6-mercaptopurine (6-MP) et l'azathioprine sont plutôt réservées pour traiter les malades atteints de CU étendue qui ne répondent pas aux stéroïdes administrés par voie orale et dont l'état n'est pas grave au point de nécessiter l'administration de corticostéroïdes par voie intraveineuse (Kornbluth et Sachar 2004). Elles peuvent de plus être utiles en tant qu'agents de remplacement des stéroïdes chez les malades souffrant d'une CU dépendante des stéroïdes et dans l'entretien de la rémission lorsque le traitement à la mésalamine n'est pas suffisant, à des doses variant entre 1,5 à 2,5 mg/kg par jour (Adler et Korelitz 1990, George et al. 1996, Hawthorne et al. 1992, Kirk et Lennard-Jones 1982, Rosenberg et al. 1975). L'utilité de la 6-MP et de l'azathioprine dans l'induction de la rémission des symptômes d'une nouvelle récurrence de la maladie est cependant limitée par leur début d'action étant donné qu'il peut être nécessaire d'attendre de trois à six mois avant d'apprécier l'effet optimal du traitement (Sandborn 2001).

La toxicité associée à la 6-MP et l'azathioprine consistent principalement en la suppression de l'activité de la moelle osseuse. D'autres effets indésirables moins fréquents ont aussi été signalés : anomalies hépatiques, infections, réactions allergiques (p. ex., fièvre, éruptions cutanées, myalgie ou arthralgies) et pancréatites (Present et al. 1989).

Malgré l'utilité du méthothrexate dans le traitement de la MC, aucune étude contrôlée n'a permis d'établir l'efficacité de cet immunosuppresseur dans le traitement de la CU (Kornbluth et Sachar 2004, Oren et al. 1996, Schröder et Stein 2003).

L'administration de la cyclosporine A par voie intraveineuse ou la colectomie sont généralement indiquées si le malade ne répond pas dans les sept à dix jours suivant le début de l'administration de stéroïdes par voie intraveineuse ou si le malade ne répond pas au traitement par l'azathioprine (Caprilli et al. 2005). Selon les résultats

d'une étude contrôlée en double insu, 82 % des malades souffrant de CU sévère et réfractaire aux stéroïdes administrés par voie orale ont vu une amélioration de leur état et ont pu éviter la colectomie suivant l'administration de cyclosporine par voie intraveineuse à raison de 4 mg/kg par jour (Lichtiger et al. 1994). Des résultats similaires ont été signalés avec une dose de 2 mg/kg par jour (van Assche et al. 2002).

Parmi les effets indésirables les plus graves associés à la cyclosporine, on compte le risque de néphrotoxicité, d'infections et de convulsions. Les effets les plus fréquents incluent des paresthésies, une hypertension, une hypertrichose, des céphalées, une hyperkaliémie, une hyperplasie gingivale ainsi que des anomalies dans les tests de fonction hépatique (Sternthal et al. 1996).

2.1.5 Anticorps monoclonaux (infliximab)

Même s'il n'est pas inclus dans la liste des traitements pharmacologiques recommandés par l'Association américaine de gastroentérologie, il est important de mentionner l'efficacité de l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le *TNF- α* , dans le traitement de la CU modérée à sévère. Récemment, les résultats d'études contrôlées portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'infliximab dans le traitement et l'entretien de cette affection ont permis de confirmer son utilité lorsqu'il est administré par voie intraveineuse à zéro, deux et six semaines, et suivi d'un traitement d'entretien toutes les huit semaines pendant 54 semaines, à des doses admises de 5 ou de 10 mg/kg de poids corporel. De plus, les résultats de ces études contrôlées ont permis de démontrer que l'infliximab pouvait être utile en tant qu'agent de remplacement des stéroïdes chez les malades souffrant d'une CU modérée à sévère dépendante des stéroïdes (Rutgeerts et al. 2005).

Parmi les toxicités associées à l'infliximab, on compte des infections microbiennes graves, des réactions immunitaires (*lupus-like*), des maladies neurologiques et des réactions immunitaires à la perfusion causées par l'apparition d'anticorps dirigés contre l'infliximab. Il est donc recommandé d'évaluer le risque de devoir pratiquer une colectomie et d'évaluer les risques associés à l'infliximab avant de procéder à son administration chez les malades atteints de cette affection inflammatoire (Rutgeerts et al. 2005).

En somme, le traitement à long terme de la CU est multidimensionnel étant donné qu'il est gouverné par la gravité de la maladie et l'étendue de l'atteinte (Tableau XV).

Tableau XV : Approches thérapeutiques utilisées dans le traitement de la colite ulcéreuse.

	<i>Colite ulcéreuse distale</i>	<i>Colite ulcéreuse étendue</i>
Légère	Aminosalicylés p.o. et/ou p.r., Corticostéroïdes p.r.	Sulfasalazine ou Aminosalicylés p.o.
Modérée	Aminosalicylés p.o. et/ou p.r. Corticostéroïdes p.r. Infliximab i.v.	Aminosalicylés p.o. Corticostéroïdes p.o. Infliximab i.v.
Sévère	Corticostéroïdes p.o. ou parentéral Corticostéroïdes p.r. Infliximab i.v.	Corticostéroïdes p.o. ou parentéral Cyclosporine i.v. Infliximab i.v.
Réfractaire	Corticostéroïdes p.o. ou i.v. ajouter: Azathioprine p.o. ou 6-MP p.o.	Corticostéroïdes p.o. ou i.v. ajouter: Azathioprine p.o. ou 6-MP p.o.
Rémission	Aminosalicylés p.o. ou p.r. Azathioprine p.o. ou 6-MP p.o. ou infliximab i.v.	Aminosalicylés p.o. Azathioprine p.o. ou 6-MP p.o. ou infliximab i.v.

(Kornbluth et Sachar 2004, Podolsky 2002, Rutgeerts 2005)

2.2 Traitement de soutien

Le traitement de soutien des malades atteints de CU consiste en l'amélioration de leur état de santé général et en le soulagement des symptômes. Dans les cas graves de la maladie, l'hypokaliémie et la perte de sodium et de fluides sont traitées par l'administration de liquides par voie orale ou intraveineuse, et ce afin d'écarter l'évolution vers un mégacôlon toxique. Des transfusions sanguines sont nécessaires dans les cas graves où l'on note une perte sanguine importante. L'emploi d'antidiarrhéiques est habituellement contre-indiqué étant qu'ils peuvent entraîner un mégacôlon toxique si la maladie est grave et que la muqueuse colique est endommagée (Stenson et Korzenik 2003).

2.3 Traitement chirurgical

Environ 20 à 25 % des malades atteints de CU finissent par subir une colectomie qui est la seule mesure curative de la maladie (Bonnievie et al. 1974, Ritchie et al. 1978). Cependant, le choix entre l'intervention chirurgicale et le traitement pharmacologique n'est pas toujours évident. La colectomie peut être pratiquée suivant différentes approches selon la gravité de l'affection, de l'atteinte et des complications qui accompagnent la maladie (p. ex., proctocolectomie jumelée à l'iléostomie de Brooke, proctocolectomie avec anastomose iléo-anale, proctocolectomie avec iléostomie de continence [poche de Kock], etc.). La mise au point de l'anastomose iléo-anale a certainement rendu la colectomie plus tolérable pour de nombreux patients parce qu'elle permet d'écarter la nécessité de pratiquer l'iléostomie. Il s'agit aujourd'hui de l'intervention chirurgicale de référence dans la CU étant donné qu'elle permet la guérison de la maladie par l'ablation de la muqueuse touchée et la conservation de la fonction sphinctérienne. Parmi les complications postopératoires les plus communes, on compte une obstruction de l'intestin (13 %), une septicémie pelvienne (3 %), une dysfonction urinaire (7 %) et des pertes entériques. Des complications postopératoires tardives ont aussi été signalées : apparition de fistules, d'abcès, de rétrécissements

touchant l'anastomose, et la survenue d'une pochite chronique. Malgré tout, la colectomie devrait être sérieusement envisagée lorsque la maladie doit être maîtrisée à l'aide de fortes doses de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs, ou lorsque les patients présentent un risque élevé de cancer du côlon (Fichera et Michelassi 2003).

3. ACIDE 5-AMINOSALICYLIQUE (MÉSALAMINE)

3.1 Profil pharmacocinétique

Indépendamment de la formulation orale utilisée, une fois le 5-ASA libéré dans l'iléon distal et/ou le côlon, une portion significative de la molécule est absorbée dans l'épithélium intestinal où elle est métabolisée par la N-acétyl-transférase 1 (NAT 1). Il est important d'ajouter que les bactéries présentes dans la lumière intestinale sont impliquées de façon minimale dans l'acétylation du 5-ASA libéré dans le côlon. L'acide N-acétyl-5-aminosalicylique (N-Ac-5-ASA) formé dans l'épithélium iléal ou colonique est alors soit sécrété dans la lumière intestinale par une glycoprotéine P et excrété dans les fèces, soit absorbé dans la circulation sanguine et excrétée dans l'urine. Une certaine quantité de 5-ASA libre est également absorbée dans la circulation sanguine directement à partir de la muqueuse iléale ou colonique. Une portion du 5-ASA libre en circulation est alors métabolisée dans le foie par la NAT 1, et il est excrété dans l'urine sous forme de 5-ASA libre ou de N-Ac-5-ASA. Il est à noter qu'il existe un polymorphisme génétique de la NAT 1. À ce jour, aucune étude *in vivo* n'a été menée pour évaluer si des différences dans le génotype de la NAT 1 et dans l'activité enzymatique peuvent entraîner des variantes dans les paramètres pharmacocinétiques du 5-ASA (Sandborn et Hanauer 2003). Cependant, les résultats d'une étude récente ont permis de montrer que des différences dans le génotype de la NAT 1 et dans l'activité enzymatique n'influencent pas l'efficacité du 5-ASA dans le traitement de la CU (Ricart et al. 2002).

Étant donné que le profil de libération des diverses formulations existantes de 5-ASA est variable, il est normal d'observer une différence dans l'exposition de la muqueuse intestinale au 5-ASA ainsi que dans le passage de la molécule au niveau systémique parce qu'elle est absorbée rapidement dans l'intestin grêle et à un moindre degré dans le côlon (Azad Khan et al. 1977). En effet, les pics plasmatiques de 5-ASA et de N-Ac-5-ASA, métabolite majeur du 5-ASA, sont généralement plus importants avec les formulations de mésalazine à libération lente et les formulations de mésalazine enrobée d'un polymère dont la dissolution est fonction d'un pH qu'avec des doses équivalentes de balsalazide ou d'olsalazine (Christensen et al. 1994, Gionchetti et al. 1996, Rijk et al. 1988, Staerk Laursen et al. 1990) (Tableaux XVI).

Tableau XVI : Paramètres plasmatiques de six formulations orales de 5-ASA administrées à des volontaires sains.

	Valeurs moyennes				
	Olsalazine 1-4 g (1-4 g 5-ASA)	Balsalazide 2,25 g (0,79 g 5-ASA)	Asacol [®] 0,4-2,4 g	Pentasa [®] 1,0 g	Mesasal [®] / Salofalk [®] 0,5 g
Durée du traitement	Dose unique	Dose unique	Dose unique et doses multiples	Dose unique	Dose unique et doses multiples
Tmax (heures)	ND	9,2 – 9,5	5,3 – 14,7	3,5	5,5
Cmax (mmol/mL)	1,2 – 4,5	2,3 – 3,5	2,1 – 10,5	6,5	10,9
ASC (nmol/mL x h)	ND	13,9 – 22,8	21,5 – 25,1	28,5	38,3

Données extraites de Sandborn et Hanauer 2003. ND : Non déterminé.

Il est important d'ajouter que les concentrations de 5-ASA et de N-Ac-5-ASA dans la circulation sont également influencées par la gravité de l'atteinte intestinale. En effet, il a été établi que, lorsque le traitement est administré par voie rectale, les concentrations circulantes de 5-ASA et de N-Ac-5-ASA sont généralement supérieures chez les malades atteints de proctite ulcéreuse que chez des volontaires sains recevant le traitement (Aumais et al. 2003). L'augmentation de l'absorption

systémique de 5-ASA et de N-Ac-5-ASA notée chez ces malades s'expliquerait ainsi par le passage facilité de la molécule dans la muqueuse ulcérée. Cela dit, de nombreux facteurs (p. ex., différences dans le génotype de la NAT 1 et dans l'activité enzymatique, gravité de l'atteinte intestinale, atteinte des glycoprotéines P de la muqueuse intestinale, etc.) peuvent influencer sur les paramètres plasmatiques des différentes formulations orales de 5-ASA et l'interprétation clinique demeure difficile.

Il existe également des variations dans les concentrations intraluminales obtenues avec les différentes formulations orales de 5-ASA (Tableau XVII). Les concentrations intraluminales de 5-ASA sont également influencées par la gravité et l'étendue de la maladie. En fait, la gravité de l'atteinte risque d'influer sur les concentrations intraluminales de 5-ASA parce que le temps de transit oro-cæcal, le pH du tractus gastro-intestinal et l'étendue de la maladie varient grandement selon l'intensité de la poussée. En effet, plusieurs études ont permis de montrer qu'il existe une corrélation inverse entre l'activité de la maladie et les concentrations de 5-ASA mesurées dans la muqueuse colique (Frieri et al. 2000, Naganuma et al. 2001). L'activité de la NAT 1 et de la glycoprotéine P risque également d'influer sur les concentrations de 5-ASA dans la muqueuse colonique (Desreumaux et Ghosh 2006). Cela dit, la combinaison de formulations orale et rectale de mésalamine permettrait d'obtenir des concentrations plus élevées de 5-ASA dans la muqueuse colonique, d'où l'efficacité de cette approche chez les malades atteints de CU distale (Frieri et al. 2000).

Tableau XVII : Concentrations intraluminales de 5-ASA obtenues suite à l'administration de doses multiples de quatre formulations orales de 5-ASA chez des patients en phase active de colite ulcéreuse, à des doses équivalentes à 2 g de 5-ASA par jour.

	Valeurs moyennes			
	Olsalazine	Salofalk [®]	Asacol [®]	Pentasa [®]
Concentration intraluminaire de 5-ASA dans le côlon (mmol/L)	23,7	15,0	23,3	12,6

Données extraites de Staerk Laursen et al. 1990. Toutes les doses étaient de 13.1 mmol/L, à l'exception de l'olsalazine dont la dose était de 11.6 mmol/L.

Malgré tout, aucune différence cliniquement significative n'est observée quant à l'efficacité des diverses formulations orales offertes sur le marché. Cela pourrait s'expliquer du fait qu'aucune différence majeure n'est observée lorsqu'on compare les excréctions urinaire et fécale de 5-ASA des différentes formulations orales administrées à des volontaires sains et à des malades souffrant de CU active. Selon les résultats d'une revue systématique, environ 30 % de la dose est excrétée dans l'urine et environ 50 % est excrétée dans les selles. En fait, l'excrétion urinaire moyenne de 5-ASA après 24 à 96 heures varie de 11 à 33 % pour la sulfasalazine, de 14 à 31 % pour l'olsalazine, de 12 à 35 % pour la balsalazide, de 10 à 35 % pour Asacol[®]; de 15 à 53 % pour Pentasa[®]; de 27 à 56 % pour Salofalk[®] et Mesasal[®]. L'excrétion fécale de 5-ASA après 24 à 96 heures est de 23 à 75 % pour la sulfasalazine, de 47 à 50 % pour l'olsalazine, 46 % pour la balsalazide, de 40 à 64 % pour Asacol[®], de 12 à 51 % pour Pentasa[®], de 37 à 44 % pour Salofalk[®] et Mesasal[®] (Sandborn et Hanauer 2003).

Le choix d'un traitement par la mésalamine devrait donc être fondé sur l'efficacité du traitement, la relation dose-réponse, les paramètres de toxicité associés au traitement, l'étendue de l'affection, la préférence du malade, l'observance du traitement et le coût de ce dernier.

3.2 Modes d'action

L'efficacité thérapeutique du 5-ASA repose principalement sur ses propriétés anti-inflammatoires. Faisant partie de la famille des salicylés, le 5-ASA est un inhibiteur potentiel de la cyclo-oxygénase, d'où l'inhibition de la production de PGE₂ observée dans les spécimens de tissus enflammés (MacDermott 2000). Son effet thérapeutique ne semble toutefois pas être lié directement à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Selon les résultats d'études *in vitro*, le 5-ASA aurait plusieurs modes d'action potentiels : l'inhibition de la production d'IL-1 et de *TNF-α*, l'inhibition de la voie métabolique de la 5-lipoxygénase, l'inhibition de l'activation des plaquettes, la réduction de radicaux libres et d'oxydants, et l'inhibition de l'activation du *NF-κB* (*nuclear factor-κB*), un facteur de transcription important dans la production de médiateurs inflammatoires (Ahnfelt-Ronne et al. 1990, Bantel et al. 2000, Carty et al. 2000, Sellin et Pasricha 2006, Tamai et al. 1991). L'inhibition de la voie métabolique de la 5-lipoxygénase par le 5-ASA entraînerait également le blocage de l'activité chimiotactique des leucotriènes.

Le 5-ASA inhibe aussi un bon nombre de processus immunitaires à médiation cellulaire tels que la prolifération des cellules T et la présentation de l'antigène aux cellules T. De plus, l'activité des cellules T cytotoxiques et des cellules NK serait touchée par son action. Le 5-ASA influencerait de plus sur la fonction des macrophages et des neutrophiles, et bloquerait la chimiotaxie et l'adhésion de ces cellules au site touché par la maladie (MacDermott 2000). Le 5-ASA serait finalement responsable du blocage de la production d'anticorps par les cellules B (MacDermott et al. 1989).

Bref, aucun mode d'action spécifique n'a été identifié jusqu'à ce jour. Seule, l'inhibition de l'activation du *NF-κB* pourrait expliquer plusieurs effets thérapeutiques associés au 5-ASA. Lorsqu'il est activé, le *NF-κB* permet

d'augmenter l'expression de gènes codant pour plusieurs cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, molécules d'adhésion et médiateurs inflammatoires. Le *NF-κB* jouerait ainsi un rôle important dans l'activation et le maintien de la cascade inflammatoire observée chez les malades atteints de CU (Bantel et al. 2000).

3.3 Profil d'innocuité

De façon générale, les effets indésirables associés à la mésalamine sont peu fréquents et rarement graves. Parmi les plus fréquents, on compte : douleurs abdominales, céphalées, diarrhées, flatulences, nausées, rash allergiques et cutanés. Des cas exceptionnels d'exacerbation de colites ont été signalés. Quoique plus rares, des cas de cytopénie, d'hyperéosinophilie, d'alopécie, de pancréatite, d'hépatite, de néphropathie, de péricardite, de myocardite, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pleurite et d'arthralgie ont été rapportés, la plupart étant réversibles à l'arrêt du traitement et sans séquelle. De plus, on a signalé plusieurs cas de néphropathie interstitielle grave (Monographie de Salofalk[®], 2004). Une surveillance de l'hémogramme et de la créatininémie avant et pendant un traitement à la mésalamine est donc recommandée. Comme on l'a signalé pour un bon nombre de cas déjà publiés, la néphrotoxicité de la mésalamine est sûrement l'effet indésirable le plus inquiétant en raison de l'absence d'amélioration de la fonction rénale suivant l'arrêt du traitement (Goldstein 2001, Ransford et Langman 2002). Margetts et ses collaborateurs (2001) ont même recommandé un suivi de la fonction rénale tous les trois mois chez tous les sujets recevant un traitement d'entretien à la mésalamine.

D'après certains auteurs, le mécanisme en cause pourrait être une toxicité rénale directe comme pour les autres salicylés. Cette dernière mènerait à une hypoxie suivant l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales (Bonnet 1998). Un mécanisme immuno-allergique a également été évoqué étant donné que les cas de néphropathie interstitielle rapportés sont souvent accompagnés de manifestations

immunologiques (p. ex., fièvre, hyperéosinophilie, etc.). Il est cependant possible que les MICI soient responsables de certains cas de néphropathie étant donné que des manifestations rénales subcliniques ont été décelées chez 20 à 25 % des sujets atteints de MICI (Kreisel et al. 1996, Riley et al. 1992).

Selon d'autres auteurs, dans certaines conditions, la mésalamine causerait des dommages tissulaires par l'oxydation et la dégradation des constituants lipidiques membranaires des cellules. En effet, il a été établi qu'en présence de fer chélatable, le 5-ASA, important réducteur de radicaux libres, entraîne la formation de métabolites réactifs de l'oxygène (superoxyde [O_2^-], peroxyde d'hydrogène [H_2O_2] et radicaux d'hydroxyle [$OH\cdot$]) pouvant causer des lésions suivant la réduction d'ions ferriques (Fe^{3+}) en ions ferreux (Fe^{2+}) moins stables (Grisham et al. 1992). En définitive, mis à part les propriétés antioxydantes du 5-ASA, la mésalamine exercerait des propriétés pro-oxydantes en présence de quantités significatives de fer chélatable. D'après le groupe de Grisham, les dommages tissulaires associés à l'utilisation de mésalamine résultent, du moins en partie, des propriétés pro-oxydantes de la molécule en présence de fer. Les manifestations cardiaques, pancréatiques, hépatiques et néphrotoxiques associées à l'utilisation de la mésalamine s'expliqueraient par la sensibilité de ces organes au stress oxydatif mais surtout par les quantités significatives de fer trouvées dans ces tissus (Grisham et al. 1992).

4. PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DU PROJET DE RECHERCHE

Au cours des dernières années, de nouvelles normes environnementales ont entraîné de nombreux changements dans les procédés de fabrication utilisés dans l'industrie pharmaceutique. En fait, les fabricants localisés dans la région métropolitaine de Montréal ont dû se soumettre aux nouvelles normes établies par la Direction de l'Environnement de Montréal (règlement 2001-10 relatif à l'assainissement de l'air). Du coup, la Direction de l'Environnement de Montréal a exigé une réduction significative des émissions de certains solvants organiques dans l'air soit par la fabrication de comprimés exempts de ces produits, soit par la mise au point de systèmes élaborés permettant la récupération des vapeurs émises. Afin de respecter ces normes, les solvants organiques utilisés dans la fabrication des comprimés Salofalk[®] ont été remplacés par des solvants aqueux et ce, afin de réduire les quantités d'éther chlorométhyle et d'alcool éthylique émises dans l'atmosphère. À l'époque, l'éther chlorométhyle et l'alcool éthylique étaient utilisés comme solvants dans la fabrication de la pellicule entérique des comprimés Salofalk[®]. Par subséquent, la résine d'acide méthacrylique Eudragit[®] L dispersable dans l'alcool éthylique normalement utilisée pour former la pellicule entérique des comprimés Salofalk[®] a dû être remplacée par une résine d'acide méthacrylique Eudragit[®] L dispersable dans l'eau. Cela dit, ces modifications ont été apportées à la formulation de l'enrobage des comprimés Salofalk[®] sans toutefois apporter de changements au processus d'enrobage de ces comprimés (c.-à-d., aux étapes de fabrication de la suspension Eudragit[®], la dispersion de la suspension Eudragit[®] sur les comprimés et l'évaporation des solvants). Seuls les excipients utilisés pour former la pellicule entérique ont été changés.

Selon les résultats de deux études *in vitro* et *in vivo* portant sur le profil de libération de cette nouvelle formulation aqueuse, la mésalamine serait libérée de façon

proximale dans l'intestin grêle plutôt que dans ses parties distales, tel qu'observé avec la formulation originale des comprimés Salofalk[®] (Ho et al. 1995). Cette nouvelle formulation permettrait ainsi de traiter les sujets atteints de certaines formes proximales de la MC ou ayant subi une ablation partielle ou complète du côlon. Curieusement, aucune étude n'a été menée pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de cette nouvelle formulation ni pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ces nouveaux comprimés dans le traitement de la CU légère à modérée.

Cela dit, nous avons comparé l'efficacité et l'innocuité de nouveaux comprimés de mésalamine de 500 mg (Salofalk[®]) et de nouveaux comprimés de 750 mg, exempts de solvants organiques, à celles de la formulation originale des comprimés de 500 mg (Salofalk[®]) dans le traitement de la CU légère à modérée. À ce stade, il est bon de préciser que, étant donné les nouvelles normes environnementales établies par la Direction de l'Environnement de Montréal, la formulation originale des comprimés de 500 mg Salofalk[®] n'est plus offerte sur le marché, et qu'elle a déjà été remplacée par la nouvelle formulation de 500 mg, exempte de solvants organiques.

L'objectif principal de ce projet de recherche est de comparer l'efficacité des deux formulations de 500 mg après six semaines de traitement. Les objectifs secondaires incluent : 1) l'évaluation de l'efficacité des traitements à réduire la fréquence des évacuations, l'intensité des saignements rectaux, les lésions causées à la muqueuse colique et la gravité de la maladie ; 2) la comparaison des taux de rémission à six semaines ; 3) l'évaluation du début d'action des traitements ; 4) l'évaluation du temps de réponse aux traitements ; 5) la comparaison de la réponse aux traitements en fonction de la présence du marqueur *p-ANCA* dans le sérum des patients ; 6) la comparaison de la réponse aux traitements en fonction de l'utilisation d'un traitement d'entretien à la mésalamine avant le début des traitements ; 7) l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de chaque formulation. À titre exploratoire, l'efficacité des nouveaux comprimés de 750 mg a également été comparée à celle des deux

formulations de 500 mg (comparaison orthogonale) et ce, afin de pouvoir éventuellement ajouter cette nouvelle forme de dosage à la gamme de produits Salofalk[®] déjà offerte sur le marché.

Pour ce faire, 114 sujets atteints de CU légère à modérée ont été randomisés dans trois groupes de traitement : un groupe a reçu les comprimés originaux de 500 mg, une deuxième groupe, les nouveaux comprimés de 500 mg, et un troisième, les nouveaux comprimés de 750 mg, à une dose de 3 g par jour pendant six semaines. Avant le début du traitement et après trois et six semaines de traitement, les sujets ont été évalués afin que l'on puisse déterminer la gravité des symptômes cliniques et l'évolution de la poussée inflammatoire selon l'indice d'activité de la maladie (IAM) proposé par Sutherland et Martin (1987). Lors de chaque visite, la fréquence des selles, l'intensité des saignements rectaux, l'apparence de la muqueuse colique à l'endoscopie et la gravité de la poussée ont été évaluées pour que l'on puisse déterminer le score de cet indice semi-quantitatif (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Indice d'activité de la maladie.**Fréquences des évacuations**

- 0 = Fréquence normale et consistance normale
- 1 = 1 - 2 évacuations/jour > fréquence normale
- 2 = 3 - 4 évacuations/jour > fréquence normale
- 3 = ≥ 5 évacuations/jour > fréquence normale

Saignements rectaux

- 0 = Aucun saignement
- 1 = À l'occasion, des pertes de sang accompagnant les évacuations
- 2 = Présence de saignements la plupart du temps
- 3 = Saignements seuls

Apparence de la muqueuse colique à l'endoscopie

- 0 = Muqueuse normale
- 1 = Érythème léger, disparition du réseau vasculaire, friabilité légère
- 2 = Érythème léger et marqué, disparition complète du réseau vasculaire, friabilité, érosions
- 3 = Saignements graves, ulcérations

Évaluation globale de l'activité de la maladie

- 0 = État normal
- 1 = Légère
- 2 = Modérée
- 3 = Sévère

Score maximal de l'IAM = 12

(Sutherland et Martin 1987)

Malgré les différences notées dans le profil de libération des nouveaux comprimés de mésalamine (Ho et al. 1995), notre groupe a présumé que l'efficacité de la formulation aqueuse des comprimées de 500 mg ne serait pas inférieure à celle de la formulation originale des comprimés de 500 mg. Nous avons donc choisi d'utiliser une approche de non-infériorité pour comparer l'efficacité thérapeutique des deux formulations de 500 mg après six semaines de traitement. Le choix de cette approche statistique est détaillé dans la discussion (Chapitre 3, Section 5). Cependant, il est bon d'ajouter que l'efficacité des traitements a été évaluée à partir des scores moyens de l'IAM calculés dans chaque groupe de traitement.

CHAPITRE 2

ARTICLE

L'abrégé de cet article a été présenté par affiche au *World Congress of Gastroenterology*, le 13 septembre 2005 (Cardinal et al. 2005).

Comparison of the efficacy and safety of water-based Eudragit-L-coated mesalamine tablets with alcohol-based Eudragit-L-coated mesalamine tablets in patients with mild to moderate ulcerative colitis – results of a multicentre study.

Cynthia Cardinal¹⁻², Jean Spénard¹⁻², Guy Aumais³, Theadore Ptak⁴, Thomas Borody⁵
¹Université de Montréal, Département de Pharmacologie, Montréal, Canada; ²Axcan Pharma Inc., Mont-Saint-Hilaire, Canada; ³Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Canada; ⁴Toronto Digestive Disease Association, Toronto, Canada; ⁵Center for Digestive Diseases, Five Dock, Australia.

Pre-publication corresponding author: Jean Spénard Ph.D., Axcan Pharma Inc., 597 boul. Laurier, Mont-Saint-Hilaire, QC, Canada, J3H 6C4. Telephone: (450) 467-5138 ext. 2184; Fax: (450) 467-5857; Email [REDACTED]

Corresponding author and reprint requests: Guy Aumais, M.D., Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415 boul. l'Assomption, room 295, Montreal, QC, Canada, H1T 2M4. Telephone: (514) 252-3400 ext. 4558; Fax: (514) 252-1452; Email: [REDACTED]

Short title: New mesalamine tablets for the treatment of ulcerative colitis

Key Words: Mesalamine; 5-aminosalicylic acid; oral; tablets; ulcerative colitis, organic solvents

Summary

Aim: To compare the efficacy of new water-based mesalamine tablets with that of standard alcohol-based formulation in patients with mild to moderate ulcerative colitis (UC).

Methods: One hundred and fourteen patients were randomized in this double-blind multicentre study to receive either alcohol-based 500 mg, water-based 500 mg or water-based 750 mg mesalamine tablets at a dosage of 3 g per day for six weeks. The primary outcome was based on the comparison of disease activity index (DAI) scores at the end of treatment.

Results: Treatment groups were comparable at six weeks with mean DAI (s.d.) scores of 2.2 (2.2), 3.1 (2.6) and 2.9 (2.4) units for alcohol-based 500 mg, water-based 500 mg and water-based 750 mg tablets, respectively. However, non-inferiority (equivalence) was not supported when both 500 mg formulations (90% C.I. [-0.15 to 2.07]) were compared. Nevertheless, no statistically significant differences were observed in supportive analyses comparing all three formulations ($p = 0,2864$), both types of 500 mg tablets ($p = 0.1294$), as well as water-based 500 mg and 750 mg tablets ($p = 0.6540$).

Conclusion: Despite the lack of non-inferiority observed at six weeks between both types of 500 mg tablets, all three formulations have shown to be well-tolerated and effective in mild to moderate UC.

Introduction

Although many advances have been made recently in understanding the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis (UC), currently available pharmacological approaches do not offer a definitive cure for this chronic recurrent inflammatory disease.^{1,2} Aside from surgery, management of UC is limited to treating disease-related symptoms and decreasing the risk of drug-related adverse events.^{3,4}

Oral sulfasalazine and other 5-aminosalicylic acid (5-ASA, mesalamine)-containing formulations remain the gold standard for the treatment of mild to moderate UC.^{3,5-12} Given that the therapeutic potential of these drugs is related to the topical action of 5-ASA, many novel oral mesalamine formulations were developed to achieve successful delivery of the drug throughout the colon.¹³⁻¹⁷

Current therapy recommendations include the use of oral and/or rectal formulations depending on the location, extent and severity of the disease.³ However, patients prefer using oral formulations over rectal formulations as they are more convenient in terms of administration.¹⁸ Oral 5-ASA-containing formulations include pro-drugs, delayed-release enteric coated tablets and micropellets. Amongst available delayed-release enteric coated mesalamine formulations, Salofalk[®] tablets have proven to be effective in inducing remission of UC and in preventing relapses of the disease.^{19,20} Characterized by a semi-permeable ethyl cellulose outer coating and a pH-sensitive acrylic resin inner coating, commonly known as Eudragit L[®], these tablets dissolve at pH > 6.0, which allows successful delivery of 5-ASA in proximal and more distal parts of the colon.²⁰⁻²² However, to comply with new environmental regulations, it was necessary to replace the organic solvents used in the manufacturing process of these tablets with aqueous solvents. Investigations of *in vitro* and *in vivo* release profiles of these new water-based tablets showed that mesalamine was delivered proximally in the small bowel.²² Based on these observations, it was believed that this new formulation may be more effective in patients with Crohn's disease involving the

proximal small bowel and patients who have had previous surgical resections. However, the influence of such changes on the efficacy of delayed-release mesalamine tablets has not yet been investigated. In this study, we compared the efficacy of the new water-based enteric coated 500 mg mesalamine tablets with that of original alcohol-based enteric coated 500 mg tablets in patients with mild to moderate UC at a dosage of 3 g per day for six weeks.

In addition, we compared the efficacy of the new water-based enteric coated 750 mg mesalamine tablets to that of both 500 mg preparations. This new strength was developed to make administration more convenient for patients by reducing the number of tablets to be taken daily. Evidence has shown that patients' compliance generally improves with a reduction in the number of tablets taken daily and that non-adherence to therapy generally increases with long-term treatment of UC.²³⁻²⁵

Methods

Ethics

This study was performed in compliance with good clinical practices (GCPs) and in accordance with the ethical principles included in the Declaration of Helsinki (amended at the 52nd World Medical Association assembly in Edinburgh, Scotland, October 2000). The ethics committee of each institution involved in the study reviewed and approved the study protocol.

Patients

Patients were recruited in 21 medical institutions across Canada, Poland and Australia. Overall, 114 patients (72 men and 42 women) aged from 18 to 69 years with mild to moderate UC extending at least 25 cm above the anal verge participated in this double-blind, double-dummy, randomized study. The differential diagnosis of UC was based on endoscopy, histology, microbiology and UC history assessments.

The extent of the disease was confirmed by endoscopy and its severity by a Disease Activity Index (DAI) value ranging from 6 to 10, inclusive. The DAI was based on stool frequency, rectal bleeding, appearance of mucosa at endoscopy, and the global assessment of disease severity, which provided a useful grading system of clinical symptoms (Table 1).^{26,27} Patients were included in this study based on the inclusion and exclusion criteria presented in Table 2.

Amongst all patients randomized in this study, 12 were smokers, 68 were non-smokers and 34 were ex-smokers. Sixty-five patients had a previous history of UC, and 40 patients were already receiving oral aminosalicylates equivalent to ≤ 2 g of mesalamine prior to entry. All patients gave informed consent prior to enrollment.

Study protocol

Patients were evaluated on three separate occasions during a period of six weeks. Patient eligibility was confirmed by pre-treatment investigations performed in the week preceding randomization (days -7 to 0). Endoscopy and disease severity evaluations were performed, and two biopsies were collected for histology assessments. Exploratory analyses of serologic markers (i.e., anti-*saccharomyces cerevisiae* antibodies [ASCA], perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies [p-ANCA] and outer membrane protein C [α -OmpC]) were also carried out. Demographic information, medical history, and details of previous and concomitant medications were recorded. Vital signs were recorded, and complete physical examinations along with laboratory investigations (hematology, serum chemistry, urinalysis and stool culture) were performed to exclude patients with other significant medical conditions.

Upon confirmation of eligibility, patients were randomized to one of three treatment groups: 1) alcohol-based 500 mg mesalamine tablets (active control, original Salofalk[®] tablets); 2) water-based 500 mg mesalamine tablets (currently marketed Salofalk[®] tablets); 3) new water-based 750 mg mesalamine tablets. All patients

received oral mesalamine at a dosage of 3 g/day for a period of six weeks. A double-dummy approach was used to ensure blinding since the 500 mg and 750 mg tablets were different in size. Placebo tablets were identical to active drugs in terms of appearance, size, form, smell and taste. Therefore, patients were instructed to self-administer the study drugs as follows: two 500 mg tablets (alcohol-based, water-based or matching placebo) three times daily before morning and evening meals and at bedtime, and one 750 mg tablet (water-based or matching placebo) four times daily before meals and at bedtime. Day 1 was defined as the first day of treatment.

Upon randomization, patients were also supplied with daily diaries in which they were instructed to grade the severity of stool frequency, rectal bleeding, abdominal pain, urgency to defecate, and general well-being. Adverse events and concomitant medications were also recorded in these diaries.

After three (days 19-28) and six (days 40-49) weeks of treatment, patients returned to the study site for endoscopy, DAI evaluation, distribution and/or collection of daily diaries, dispensing and/or collection of study drugs, and recording of concomitant medications and adverse events. Clinical laboratory tests and physical examinations were repeated after six weeks of treatment. Compliance with treatment was evaluated based on tablet counts. Overall compliance rates of 75 % to 125 % were deemed acceptable.

Study objectives

The primary objective of this study was to compare the clinical efficacy of each mesalamine tablet for the treatment of mild to moderate UC. Clinical efficacy was assessed through mean DAI values evaluated after six weeks of treatment.

Secondary objectives were to: 1) evaluate the efficacy of each mesalamine tablet to improve individual components of the DAI namely, stool frequency, rectal bleeding, appearance of mucosa at endoscopy and global assessment of the disease severity

after six weeks of treatment; 2) evaluate remission rates in each treatment group at six weeks. Clinical remission was defined as a DAI < 3 ; 3) determine if the onset of action happens within three weeks of initiation of therapy; 4) determine if complete response occurs within three weeks of initiation of therapy; 5) ascertain if there is a difference in response to treatment between p-ANCA positive and p-ANCA negative patients; 6) verify if the response to treatment is different between patients already flaring on an oral maintenance dose of < 2 g/day of mesalamine and those not receiving maintenance therapy prior to entry; 7) evaluate the individual efficacy of each regimen.

Analysis

Efficacy analyses were based on both per protocol (PP) and intent-to-treat (ITT) populations. However, the PP population was defined as the primary population of analysis for the non-inferiority comparison of both 500 mg formulations. The ITT population included all patients who met entry criteria and who received at least one dose of the study treatment following randomization. The PP population included all patients in the ITT population without significant protocol violations. Major protocol violations were defined as: DAI values < 6 or > 10 at screening/baseline, duration of study treatment < 40 days, use of prohibited medication, missing DAI values at week 6, overall drug compliance rates $< 75\%$ or $> 125\%$, unblinding of treatment before study withdrawal and treatment failures. The safety population included all patients who were randomized to treatment and who received at least one dose of the study medications.

A non-inferiority approach was used to compare the efficacy of the new water-based 500 mg tablets with the original alcohol-based 500 mg tablets. The one-sided hypothesis of non-inferiority was tested using the assumption that the estimated mean DAI score would be of 3-4 in all treatment groups after 6 weeks, and a difference in mean DAI scores of < 1.27 was deemed clinically reasonable, justified and of no medical significance. The LS means derived by ANCOVA were used to demonstrate

non-inferiority, and the upper limit of equivalence was set at 1.27. Treatment by pooled site and treatment by baseline interaction terms were added to the ANCOVA model in order to verify consistency of treatment throughout different pooled sites and across different baseline DAI values. Using the previously described ANCOVA model, supportive analyses of efficacy included the comparison of all three formulations and the following two orthogonal comparisons: 1) water-based 500 mg mesalamine tablets versus alcohol-based 500 mg mesalamine tablets; 2) (water-based and alcohol-based) 500 mg mesalamine tablets versus water-based 750 mg mesalamine tablets.

The comparison of individual DAI components was analyzed using the same ANCOVA approach as for the primary efficacy endpoint. Remission rates were assessed using a Fisher's exact test. The evaluation of response to treatment (onset of action, maximal response) was performed using a two-sided paired Student's t-test. Difference in response to treatment between p-ANCA positive and negative patients was investigated by comparing the reduction in mean DAI values at week 6 using a two-sided Student's t-test. Response to treatment between patients with and without a maintenance dose of mesalamine at baseline was sought within each treatment group by comparing mean DAI values at week 6 using a two-sided Student's t-test. The individual efficacy of each regimen was assessed through the comparison of week 6 and baseline mean DAI values a) by using a two-sided paired Student's t-test and b) by testing possible association through Pearson correlation. *A posteriori* stratification of patients by positive or negative p-ANCA results, presence or absence of a maintenance dose of mesalamine at baseline, and baseline DAI value was carried out for each treatment group. Analyses were repeated with mean DAI values assessed after three weeks of treatment.

Safety and tolerability were evaluated on the basis of adverse events, clinical laboratory evaluations (hematology, serum chemistry and urinalysis), vital signs and physical examination. Adverse events were recorded and graded according to severity

and relationship with the study treatment. All patients who received at least one dose of study drug were included in the safety analysis.

Sample size

According to Vernia *et al*²⁸, the mean DAI (s.d.) value in patients receiving oral mesalamine at 2.4 g/day should be of 3.46 (1.98) after six weeks of treatment. Therefore, assuming that the mean DAI score after six weeks of treatment with mesalamine tablets would be approximately 3 and that mean DAI scores in the groups receiving the new water-based 500 mg tablets would be equivalent, the required sample size was estimated at 40 patients per treatment group. This was justified based on a one-sided equivalence limit difference of 1.27, a two-sided α of 5 % and a statistical power of 80 %, and on the assumption that approximately 20 % of randomized patients would be excluded from the PP population.

Results

Overall, 38 patients with mild to moderate UC were randomized to each treatment group. Aside from the higher proportion of men observed in the groups receiving the new water-based formulations, demographics and baseline characteristics were well balanced between the three treatment groups (Table 3). The disposition of patients in safety, ITT and PP analysis populations is shown in Figure 1.

Overall, 28 patients were excluded from the PP population: 15 were excluded from the ITT population, five were found to be treatment failures, five were withdrawn from the study treatment due to adverse events, two were not compliant with the study treatment and one used prohibited medication (Figure 1).

Primary analyses of efficacy

Clinical efficacy was comparable between treatment groups after six weeks of treatment. Mean (s.d.) DAI values were of 2.2 (2.2) in the group receiving the

original 500 mg tablets, 3.1 (2.6) in the group receiving the water-based 500 mg tablets and 2.9 (2.4) in the group receiving the water-based 750 mg tablets (PP population). However, non-inferiority (equivalence) was not achieved when comparing new water-based 500 mg tablets with original 500 mg tablets (90% C.I. [-0.15; 2.07]). Results were similar in the ITT analysis (Table 4).

Significant differences were not detected in supportive analyses comparing all three formulations after six weeks of treatment ($p = 0.2864$). Moreover, orthogonal comparisons did not show statistically significant differences between the new water-based 500 mg tablets and the alcohol-based 500 mg tablets ($p = 0.1294$), nor between the 500 mg regimens and the new 750 mg regimen ($p = 0.6540$). These findings were also supported in ITT analyses (Table 4).

Exploratory analyses performed on mean DAI values observed after three weeks of treatment supported non-inferiority (equivalence) of the new water-based 500 mg tablets versus the original alcohol-based tablets. Equivalence of both 500 mg tablets after three weeks was also achieved in the ITT population. In addition, no statistically significant differences were found in supportive analyses comparing all three formulations ($p = 0.9861$), water-based 500 mg tablets versus original 500 mg tablets ($p = 0.9077$), or both 500 mg regimens versus the new 750 mg regimen ($p = 0.9022$) (Table 4).

Individual components of the DAI

After six weeks of treatment, mean stool frequency scores seemed lower in the group receiving the original 500 mg tablets compared with the treatment groups receiving the new water-based tablets, for both PP and ITT populations. However, no statistically significant differences were detected between the three treatment groups for stool frequency, rectal bleeding, appearance of mucosa at endoscopy and global assessment of disease severity (Figures 2, 3).

After three weeks of treatment, no significant differences were observed between the three treatment groups for all individual subscales of the DAI, in both the PP and ITT populations (Figures 2, 3). However, when comparing both 500 mg regimens with the new 750 mg regimen, a statistically significant difference was detected for the appearance of mucosa at endoscopy ($p = 0.0507$). Results were similar in the ITT population ($p = 0.0260$).

Remission rates

Remission rates were not statistically different between the three treatment groups after three and six weeks of treatment, in both the PP and ITT analyses. In the PP population, remission rates after three weeks of treatment were 34.6% for patients receiving the active control, 34.5% for patients receiving the water-based 500 mg tablets and 32.1% for the patients receiving the 750 mg tablets. Results were similar in the ITT population. At six weeks, remission rates were 67.9%, 44.8% and 51.7% for patients receiving the active control, the water-based 500 mg tablets and 750 mg tablets, respectively. Results were similar in the ITT population.

Evaluation of response

Within each treatment group, DAI values observed after three weeks of treatment were statistically different from those observed at baseline for the PP and ITT analysis populations. Mean DAI values after three weeks of treatment were statistically different from those observed after six weeks only for the group receiving the standard 500 mg tablets, in both the PP ($p = 0.0001$) and ITT ($p = 0.0002$) analyses (Table 4).

Serologic markers

In the PP population, 75.0% of patients receiving the active control, 55.1% of patients receiving the water-based 500 mg tablets and 65.5% of patients receiving the 750 mg tablets were p-ANCA positive. In the ITT population, 70.6% of patients receiving

the active control, 55.8% of patients receiving the water-based 500 mg tablets and 67.8% of patients receiving the 750 mg tablets were p-ANCA positive. Following stratification of patients by p-ANCA positive and p-ANCA negative results, no differences in response were observed in any of the three treatment groups for both the PP and ITT populations (Figure 4).

Maintenance therapy

Within each group, in both analysis populations, response to treatment was not significantly different between patients who had received maintenance therapy with mesalamine at baseline compared to those who had not (Figure 5).

Efficacy of individual formulations

All three preparations lowered mean baseline DAI values significantly after six weeks of treatment in the PP and ITT populations (Table 4).

Compliance rates

After six weeks of treatment, overall compliance rates were 95.8 % for the group receiving the alcohol-based 500 mg tablets, 94.4 % for the group receiving the water-based 500 mg tablets and 91.5 % for the group receiving the water-based 750 mg tablets.

Safety

Sixty-seven (67) patients reported treatment-emergent adverse events (AEs) during the study: 22 (57.9 %) in the group receiving the alcohol-based 500 mg tablets, 22 (57.9 %) in the group receiving the water-based 500 mg tablets, and 23 (60.5 %) in the group receiving the 750 mg tablets. The most frequently reported AEs (> 5 %) included headaches (15.8 %), abdominal pain (8.8 %), pyrexia (7.0 %), diarrhoea (6.1 %) and nausea (5.3 %). Non-serious AEs resulting in the early discontinuation of the study treatment were reported for three patients receiving the active control, five patients receiving water-based 500 mg tablets and two patients receiving

water-based 750 mg tablets. Reasons for treatment discontinuation were allergic reactions to mesalamine, worsening of disease-related symptoms, diarrhea, vomiting, pyrexia, pain, nausea, arthralgia, myalgia, headache, skin rash and muscle cramps. Most of these treatment-limiting AEs were considered related to the study treatment, except for worsening of disease-related symptoms. Four serious adverse events (SAEs) resulting in hospitalization were reported during the study. Two patients had worsening of disease-related symptoms, one patient had suspected pancreatitis, and another had a cerebellar ischemic stroke. Aside from the suspicion of pancreatitis, all SAEs were considered to be unrelated to the study medication. No AE unexpected in nature occurred during the study.

Discussion

The efficacy of delayed-release enteric coated mesalamine tablets is well documented for the treatment of mild to moderate UC.^{19,29-33} However, this is the first study to investigate the clinical outcome of using aqueous solvents instead of organic solvents in the manufacturing of these tablets. We also investigated the efficacy of the new water-based 750 mg tablets, which were developed to reduce the number of tablets taken daily.

Results of this study showed that the new water-based 500 mg and 750 mg tablets are safe, effective and not significantly different, at least from a clinical standpoint, from the original alcohol-based 500 mg tablets for the treatment of mild to moderate UC. Despite the lack of non-inferiority observed between the water-based 500 mg tablets and the alcohol-based 500 mg tablets, supportive analyses did not show significant differences between both 500 mg tablets, between both 500 mg tablets and the new 750 mg tablets or between all three formulations after six weeks of treatment. However, this may be the result of insufficient statistical power caused by the high number of non compliant patients excluded after randomization. No significant differences were observed in *a posteriori* comparisons performed between the water-based 500 mg tablets and the 750 mg tablets only ($p = 0.9182$). In addition, our

results showed that the water-based 500 mg tablets were non-inferior (equivalent) to the alcohol-based 500 mg tablets after three weeks of treatment. Supportive analyses also confirmed that both 500 mg formulations were not different at three weeks.

Our interpretation is that the natural fluctuation of this chronic inflammatory disease over time might account for the lack of non-inferiority observed between both 500 mg tablets after six weeks of treatment. However, a difference between the efficacy profiles of these formulations cannot be excluded when the slight difference observed between the release profiles of both formulations is considered. The outcome of the primary analysis might also be explained by the non-homogeneity of the three treatment groups for stool frequency at baseline ($p = 0.0397$), which may have been carried over to week 6 (Figure 2). In fact, the mean reduction in stool frequency scores was similar for both 500 mg regimens with mean decreases of 1.4 units for the group receiving the alcohol-based 500 mg tablets and 1.3 units for the group receiving the water-based 500 mg tablets after six weeks. Therefore, the difference of 0.4 units observed at six weeks between mean stool frequency scores most probably accounts for the difference of 0.9 units detected between the mean DAI scores of both 500 mg treatment groups at the end of treatment and is most likely due to a difference at baseline. The use of antidiarrheal drugs cannot account for this difference since no patient reported using antidiarrheals chronically during the study, and their occasional use was well balanced between the three treatment groups.

Overall, no differences were detected at week 6 between the individual subscales of the DAI. After three weeks of treatment, the appearance of mucosa at endoscopy was the only component of the DAI for which a statistically significant difference was found when comparing both 500 mg regimens with the new 750 mg regimen. However, this difference was not deemed to be clinically significant and did not persist after six weeks of treatment, again suggesting a fluctuation of the response in time between the three treatment groups.

The proportion of men and women enrolled in the study was also unbalanced between the three treatment groups. In fact, more men were enrolled in the treatment groups who received the new water-based tablet formulations. Surprisingly, following stratification by gender, non-inferiority of the water-based 500 mg tablets compared with the alcohol-based 500 mg tablets was supported when the mean DAI values of women after six weeks of treatment were compared (90% C.I. [-2.07; 1.06]) (Table 5). However, the reasons for the gender differences observed at six weeks are not clear.

In addition, significant decreases in mean DAI values were observed within each group after six weeks of treatment. In fact, all three formulations have shown to be clinically effective in inducing remission of active mild to moderate UC. From a clinical standpoint, mean decreases from baseline were not different between treatment groups after six weeks (Table 4).

One can also confirm the efficacy of these new tablets based on the remission rates observed after three and six weeks of treatment. Remission rates were not significantly different between treatment groups and were relatively similar to those recently published by Raedler et al.¹⁸ In this study, the authors confirmed that mesalamine micropellets were non-inferior to enteric coated mesalamine tablets after eight weeks of treatment in patients with mild to moderate UC. In fact, overall remission rates (i.e., clinical + endoscopic remission rates) were 32.7 % (according-to-protocol [ATP] population) and 36.9 % (ITT population) for the groups of subjects receiving the mesalamine tablets. For the group receiving the mesalamine micropellets, overall remission rates were evaluated at 32.5 % (ATP population) and 34.1 % (ITT population).¹⁸ Disease severity evaluations were based on the clinical activity index (CAI) and endoscopic index (EI) proposed by Rachmilewitz.²⁹ Even though remission rates were not defined according to the same grading scales, the pattern of efficacy remains quite similar in both studies. Our results were also

comparable to remission rates reported by Sninsky et al. (1991).³⁴ In fact, the authors reported complete remission or clinical improvement in 49 % of patients receiving 2.4 g of mesalamine and 43 % of patients receiving 1.6 g of mesalamine after six weeks of treatment.³⁴

Our results have clearly shown that the onset of action of each formulation happens within the first three weeks of treatment. However, we were not able to determine the time necessary to achieve complete response to treatment. Extending the treatment period to eight weeks with evaluations performed after two, four, six and eight weeks of treatment would not only have allowed us to determine the time necessary to reach maximum response, but it would most probably have enabled us to evaluate the fluctuation of the response over time.

Testing for p-ANCA has been used extensively to better understand the pathogenesis of UC since most patients with the disease are characterized by an increased incidence of this serological marker.^{35,36} Recent evidence has also suggested that p-ANCA may play a role in the pathogenesis of UC and be predictive of response to treatment.³⁷ In our study population, p-ANCA positive and p-ANCA negative patients did not respond differently to treatment. Our understanding is that the presence of this serologic marker does not seem to influence the response to oral 5-ASA treatment.

Interestingly, within each treatment group receiving the new water-based tablets, a clinically significant difference was found between patients receiving an oral maintenance dose of 5-ASA prior to entry and those not receiving any. These observations led us to believe that the chronic use of oral 5-ASA prior to entry may have created a bias. Therefore, the primary efficacy analysis was repeated to compare both 500 mg tablets in patients not receiving oral maintenance therapy at entry. This sub-analysis did not support non-inferiority. However, the pre-defined upper limit of equivalence (i.e., 1.27) was relatively closer to the upper limit of the resulting 90 %

C.I. [-1.12; 1.81] if compared to the primary analysis performed on all patients included in the PP population. Moreover, the difference of 0.4 units observed between the two 500 mg formulations was not statistically significant ($p = 0.6180$). Interestingly, a statistically significant difference of 1.7 units ($p = 0.0296$) was identified in the sub-population of patients receiving oral maintenance therapy at entry when comparing both groups receiving the 500 mg preparations after six weeks of treatment. These findings suggest that the use of oral aminosalicylates prior to entry acted as a confounding factor. Further studies are required to better understand these observations.

In conclusion, this study showed that all three mesalamine tablets are well tolerated and effective in the treatment of mild to moderate UC. The lack of non-inferiority observed after six weeks between the two 500 mg formulations is likely the result of a normal fluctuation of the disease in time, an imbalance in stool frequency scores at baseline and the inclusion of patients flaring on a maintenance dose of mesalamine, rather than a difference between these formulations. The new water-based 500 mg and 750 mg mesalamine tablets do not raise concerns regarding efficacy or safety.

Tables

Table 1. Disease Activity Index²⁶

Stool frequency	
0	= Normal stool frequency and consistency
1	= 1-2 stools/day > normal
2	= 3-4 stools/day > normal
3	= ≥ 5 stools /day > normal
Rectal bleeding	
0	= No blood found
1	= Streaks less than $\frac{1}{2}$ the time
2	= Obvious blood most of the time
3	= Blood alone
Mucosal appearance at endoscopy	
0	= Normal mucosa
1	= Mild erythema, decreased vascularity, mild friability
2	= Moderate marked erythema, no vascular pattern, friability, erosions
3	= Severe bleeding, ulcerations
Global assessment of disease activity	
0	= Normal
1	= Mild disease
2	= Moderate disease
3	= Severe disease
Maximum value = 12	

Table 2. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
<ol style="list-style-type: none">1. Male or non-pregnant female aged 18-70 years, inclusive2. Mild to moderate UC confirmed at endoscopy and by a Disease Activity Index (DAI) value between 6 and 10, inclusive3. UC extending above the sigmoid confirmed at endoscopy4. Smokers or non-smokers (Patients were instructed not to change their smoking habits during the study.)5. Mental and legal ability to provide informed consent
<hr/>
Exclusion criteria
<ol style="list-style-type: none">1. Presence of other digestive diseases (Crohn's disease, irritable bowel syndrome, infectious diarrhoea, etc.) interfering with the measurement of the DAI2. Chronic use of oral 5-ASA or other aminosalicylates equivalent to a dosage of > 2 g/day of mesalamine, rectal 5-ASA or any other medication for UC (steroids, immunosuppressants, etc.) in the month preceding baseline3. Contraindication to mesalamine or other derivatives (p. ex., history of hypersensitivity to 5-ASA, ASA, NSAIDs, etc.)4. Clinically significant urinary tract obstruction, impairment of renal or hepatic function, or history of idiopathic pancreatitis5. Presence of gastric or duodenal ulcers6. History of Zollinger-Ellison syndrome or any other disease that could significantly alter the gastric pH, or inability to abstain from pH-modifying drugs (antacids, proton pump inhibitor, H₂RA, etc.)7. Previous surgery of the stomach such as partial gastrectomy, gastroplasty or vagotomy8. Coagulation disorders or use of anticoagulant drugs9. Pregnant or breastfeeding female, women of childbearing potential not using reliable contraception

Table 3. Demographics and baseline characteristics

Statistics	Treatment groups		
	Alcohol-based 500 mg tablets (control) n = 38	Water-based 500 mg tablets n = 38	Water-based 750 mg tablets n = 38
Gender (n)			
Male (%)	21 (55.3)	26 (68.4)	25 (65.8)
Female (%)	17 (44.7)	12 (31.6)	13 (34.2)
Age (years)			
Mean (s.d.)	45.8 (15.3)	40,0 (11.1)	43.7 (12.0)
Range	19-69	18-67	19-69
Smoking habits			
Smoker (%)	2 (5.3)	4 (10.5)	6 (15.8)
Non-smoker (%)	22 (57.9)	22 (57.9)	24 (63.2)
Ex-smoker (%)	14 (36.8)	12 (31.6)	8 (21.1)
Disease history			
None (%)	15 (39.5)	18 (47.4)	16 (42.1)
Yes (%)	23 (60.5)	20 (52.6)	22 (57.9)
Disease duration (years)			
Mean (s.d.)	8.2 (8.1)	7.5 (6.9)	7.4 (4.9)
Range	0-25	0-30	0-19
Baseline DAI value			
DAI = 6 (%)	8 (21.1)	12 (31.6)	7 (18.4)
DAI = 7 (%)	8 (21.1)	12 (31.6)	10 (26.3)
DAI = 8 (%)	15 (39.5)	7 (18.4)	15 (39.5)
DAI = 9 (%)	6 (15.8)	7 (18.4)	5 (13.2)
DAI = 10 (%)	1 (2.6)	0 (0)	1 (2.6)

Table 4. Mean DAI scores in the PP and ITT populations

Statistics	Treatment groups			<i>p</i>
	Alcohol-based 500 mg tablets (control)	Water-based 500 mg tablets	Water-based 750 mg tablets	
PP population				
Baseline				
Mean (s.d.)	7.5 (1.1)	7.3 (1.1)	7.4 (1.0)	
Week 3				
Mean (s.d.)	3.6 (1.9)*	3.7 (2.1)*	3.7 (2.2)*	0.9861
90% C.I.	[-0.91; 0.90]			
<i>p</i>	0.9077**		0.9022***	
Week 6				
Mean (s.d.)	2.2 (2.2)*	3.1 (.6)*	2.9 (2.4)*	0.2864
90% C.I.	[-0.15; 2.07]			
<i>p</i>	0.1294**		0.6540***	
ITT population				
Baseline				
Mean (s.d.)	7.6 (1.0)	7.3 (1.1)	7.5 (1.1)	
Week 3				
Mean (s.d.)	3.6 (1.9)*	3.7 (2.1)*	3.7 (2.2)*	0.9986
90% C.I.	[-0.89; 0.82]			
<i>p</i>	0.9701**		0.9708***	
Week 6				
Mean (s.d.)	2.7 (2.7)*	3.3 (2.6)*	2.9 (2.3)*	0.3951
90% C.I.	[-0.52; 1.85]			
<i>p</i>	0.1764**		0.8935***	

* $p < 0.0001$ vs. baseline DAI values using a two-sided paired Student's t-test.

** Orthogonal comparison of both 500 mg tablets by ANCOVA.

***Orthogonal comparison of 500 mg tablets vs. 750 mg tablets by ANCOVA.

Table 5. Mean DAI values in the PP population stratified by gender

Statistics	Treatment groups		
	Alcohol-based 500 mg tablets (control)	Water-based 500 mg tablets	Water-based 750 mg tablets
Males			
N	14	19	18
Baseline	7.3 (1.1)	7.2 (1.0)	7.5 (1.0)
Week 3	2.8 (1.3)	3.6 (2.3)	3.5 (2.1)
Week 6	1.3 (1.4)	3.4 (3.0)	2.4 (2.1)
90% C.I.	[0.59; 3.68]		
Females			
N	14	10	11
Baseline	7.8 (1.0)	7.5 (1.4)	7.2 (1.1)
Week 3	4.3 (2.1)	3.8 (2.0)	3.9 (2.6)
Week 6	3.1 (2.5)	2.5 (1.4)	3.7 (2.6)
90% C.I.	[-2.07; 1.06]		

Figures

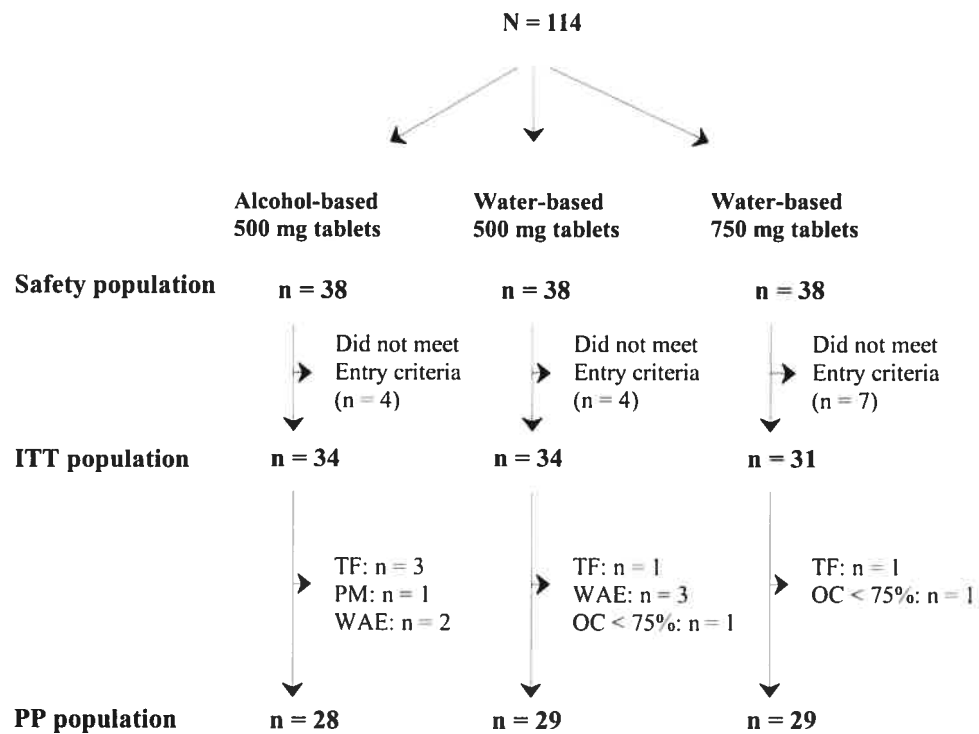
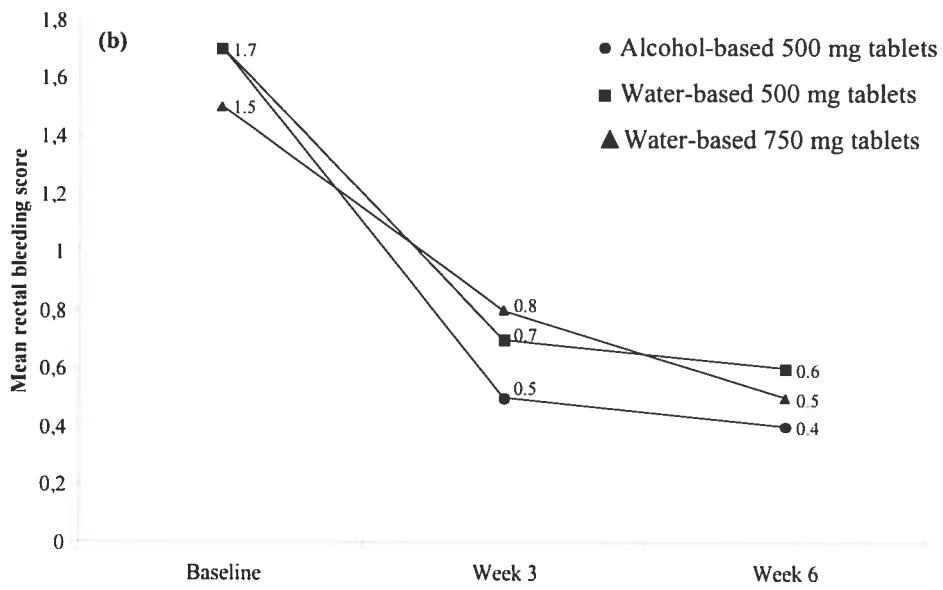
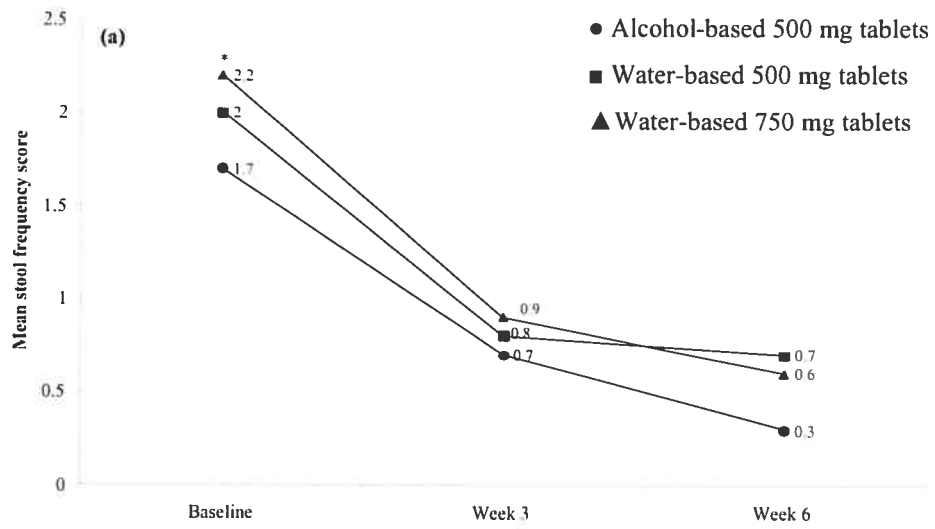


Figure 1. Patient populations. ITT: intent-to-treat; PP: per protocol; TF: treatment failure; PM: prohibited medication; WAE: withdrawal due to adverse event; OC < 75 %: overall compliance < 75 %.



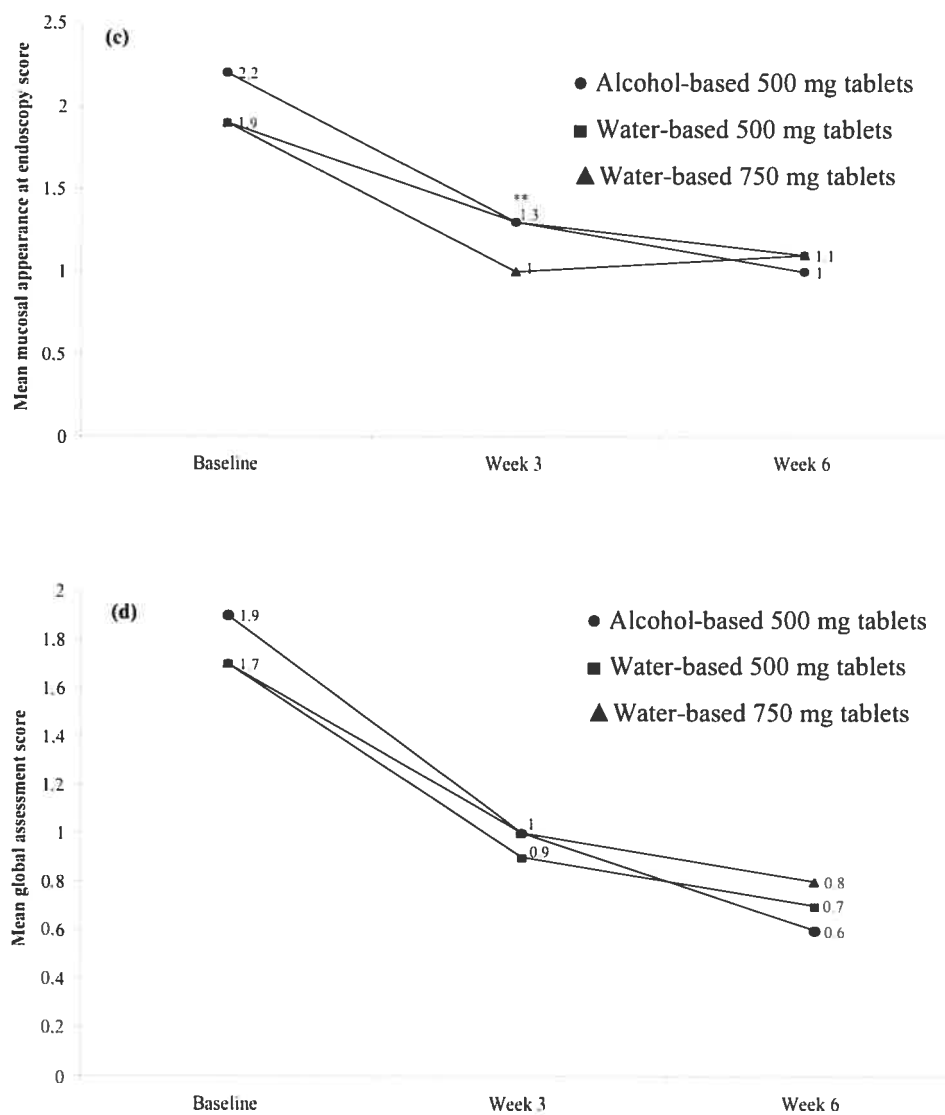
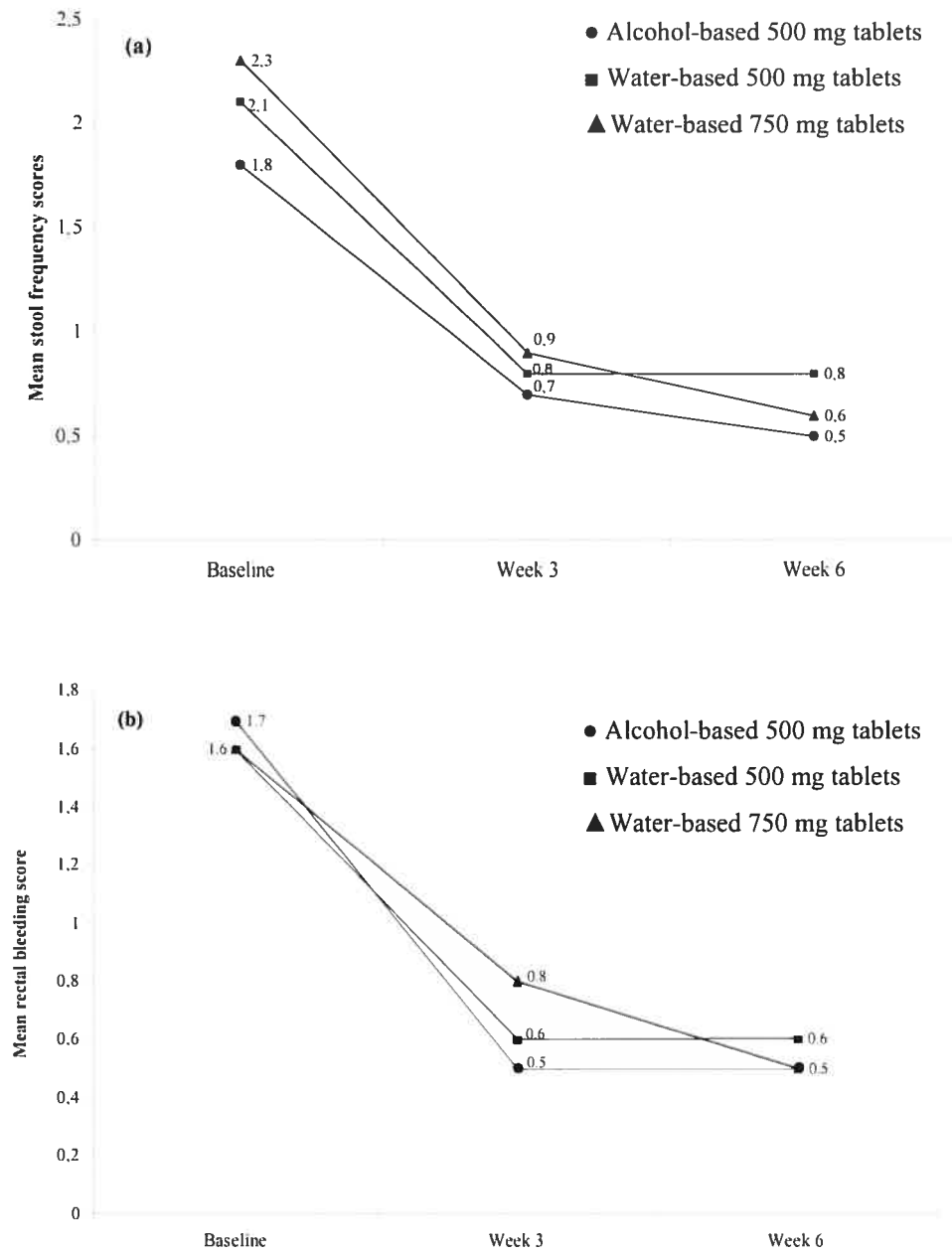


Figure 2. Mean scores for individual components of the DAI, namely (a) stool frequency, (b) rectal bleeding, (c) appearance of mucosa at endoscopy and (d) global assessment of disease severity (per protocol population). * $p < 0.05$ for the comparison of the three treatment groups by ANCOVA. ** $p \leq 0.05$ for the orthogonal comparison of 500 mg tablets with 750 mg tablets by ANCOVA.



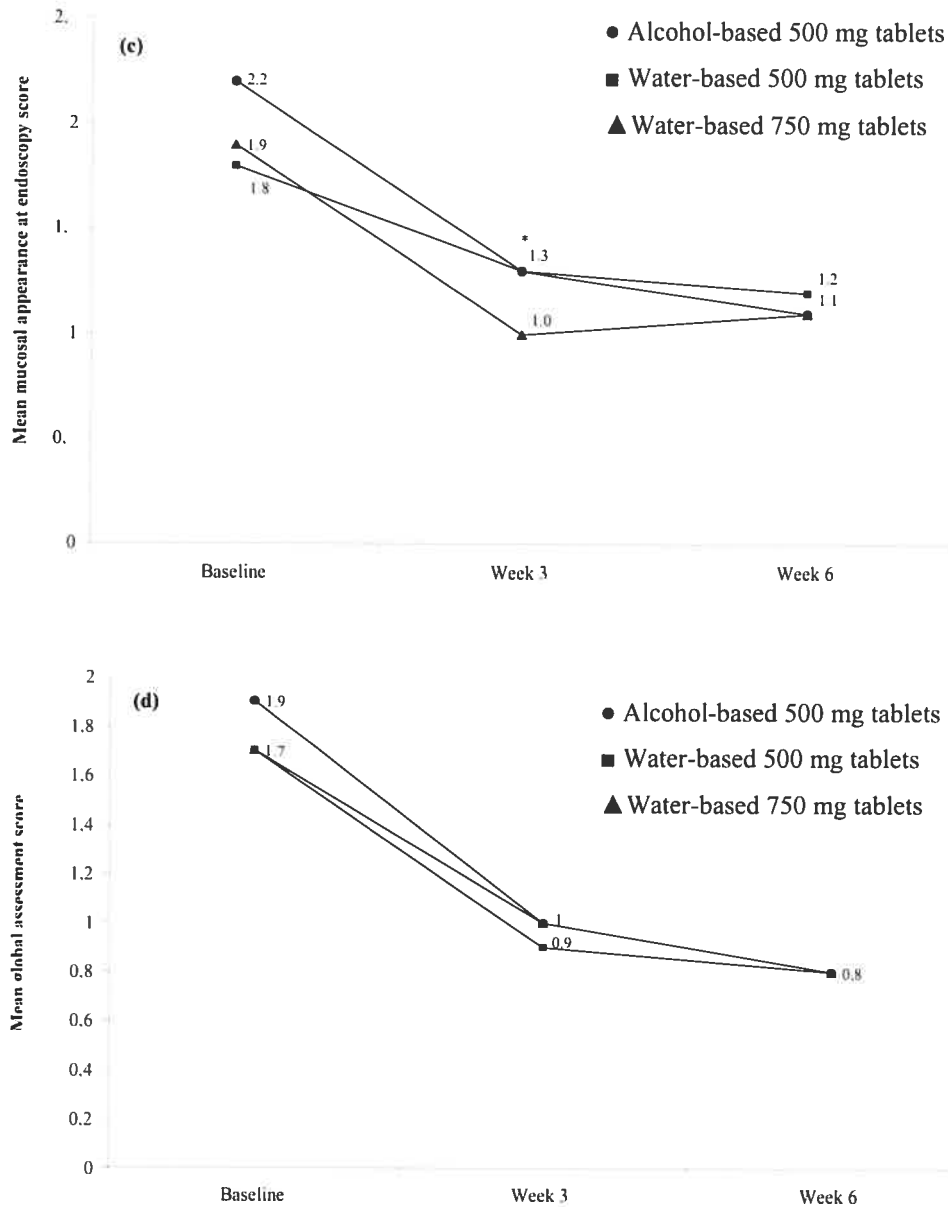


Figure 3. Mean scores for individual components of the DAI, namely (a) stool frequency, (b) rectal bleeding, (c) appearance of mucosa at endoscopy and (d) global assessment of disease severity in the three treatment groups (intent-to-treat population). * $p < 0.05$ for the comparison of the three treatment groups by ANCOVA. ** $p \leq 0.05$ for the orthogonal comparison of 500 mg tablets with 750 mg tablets by ANCOVA.

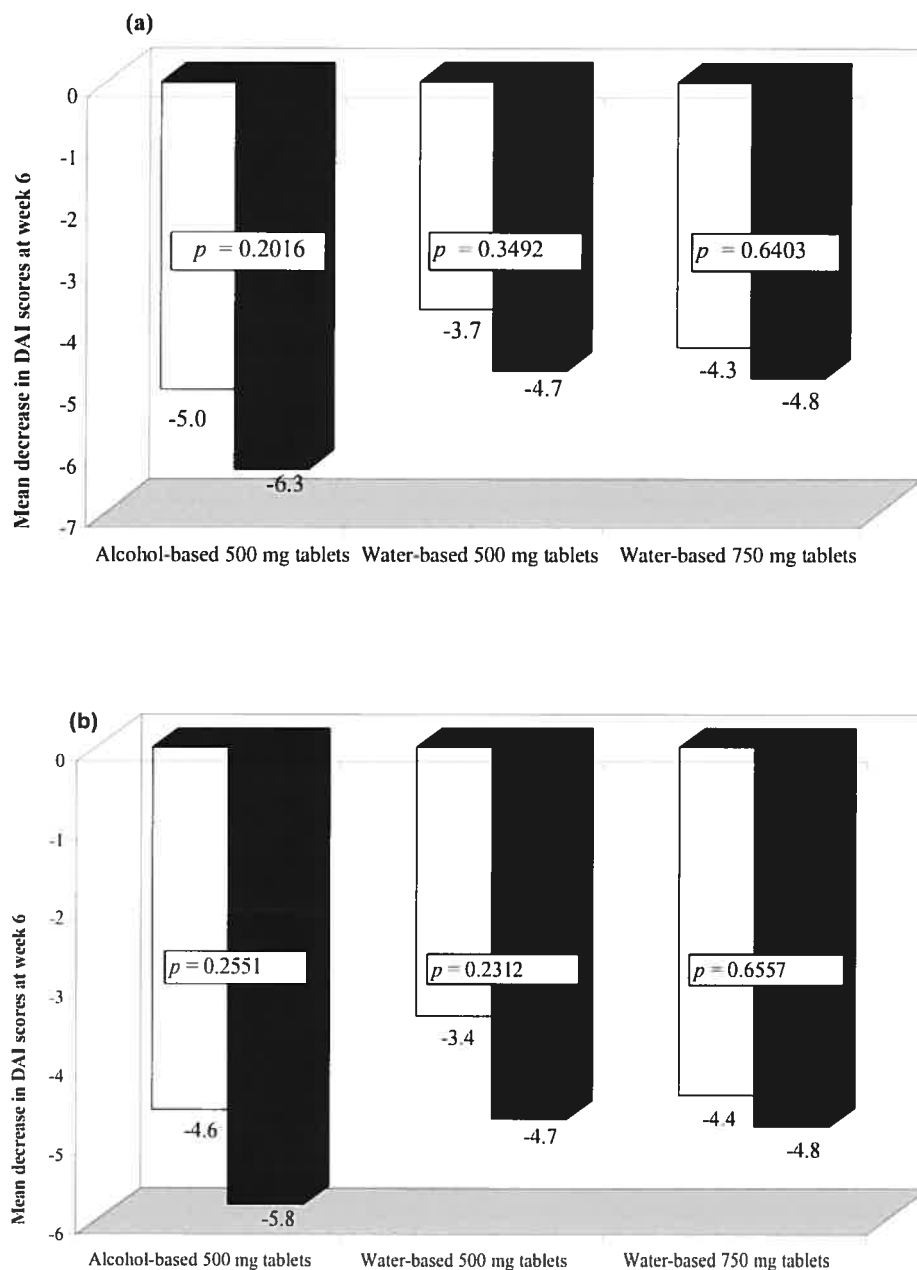


Figure 4. Mean decreases in DAI scores for p-ANCA positive (□) and p-ANCA negative (■) patients evaluated at week 6 within each treatment group for both (a) per protocol and (b) intent-to-treat populations.

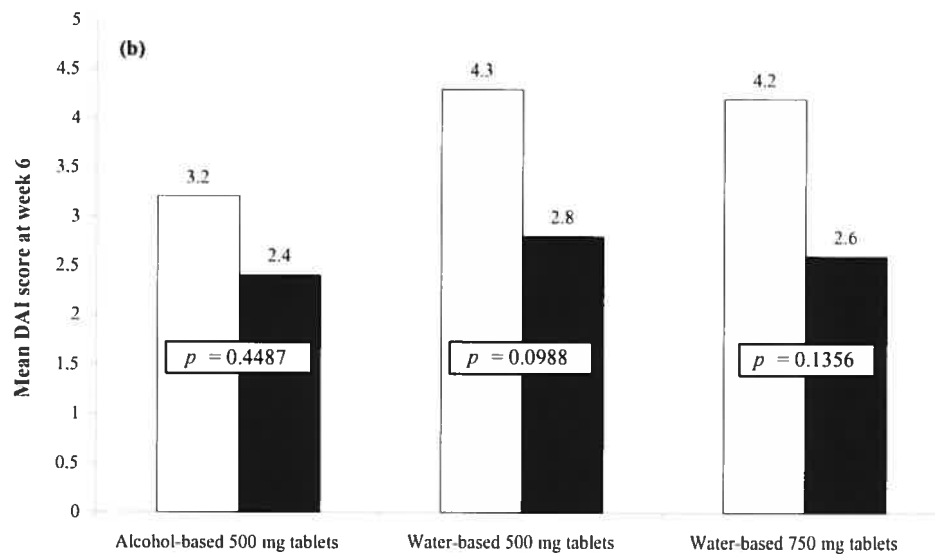
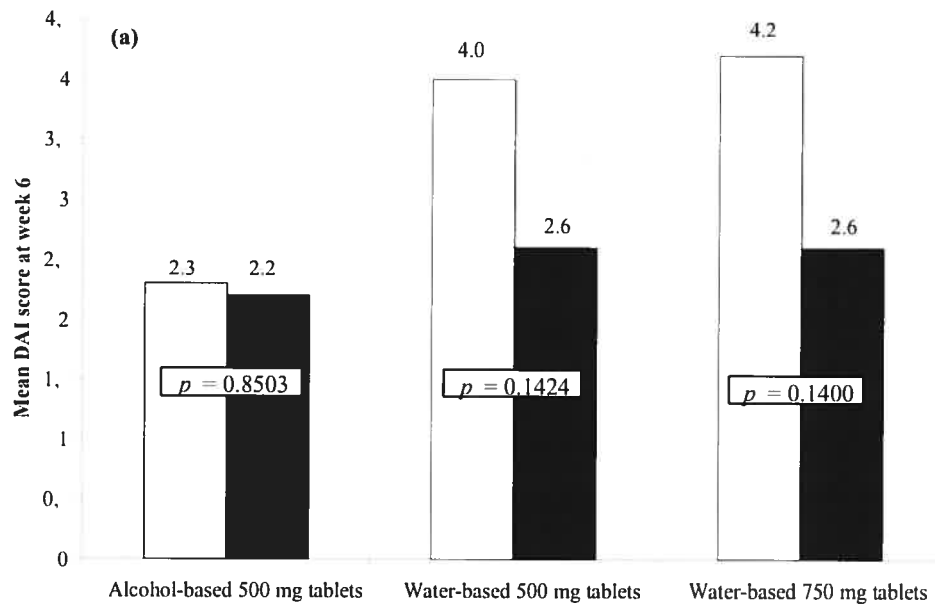


Figure 5. Mean DAI scores at week 6 for patients receiving oral 5-ASA at a dose of \leq 2 g at baseline (\square) and those not receiving maintenance therapy at baseline (\blacksquare) for both (a) per protocol and (b) intent-to-treat populations.

Acknowledgements

This study was supported by Axcan Pharma Inc., Canada. We wish to thank the following collaborators for their involvement in the current study: Tammy Hrycak and Alexandra Hill (MDS Laboratories, Toronto, Canada); Tim Duffy and Jason Do (Prometheus Laboratories, California, United States); Laura Aber, Michelle Asselin and Luc Regnaud (Axcan Pharma, Inc., Mont-Saint-Hilaire, Canada); Yves Lalonde and Rolland Gaudet (Quintiles, Montréal, Canada); and Daniel Plante (Consultant, Montréal, Canada).

List of abbreviations

5-ASA	5-aminosalicylic acid
α -ompC	Outer membrane protein C (α)
ac	Before meals
ASA	Aminosalicylic acid
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
ASCA	<i>Anti-saccharomyces cerevisiae</i> antibodies
<i>c. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CAI	Clinical Activity Index
C.I.	Confidence interval
DAI	Disease Activity Index
hs	At bedtime
ITT	Intent-to-treat
NSAIDs	Non steroidal anti-inflammatory drugs
p-ANCA	Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
PP	Per protocol
QID	Four times a day
SAEs	Serious adverse events
TID	Three times a day

References

1. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002;359(9303):331-40.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115(1):182-205.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7): 1371-85.
4. Seegers D, Bouma G, Pena AS. Review article: a critical approach to new forms of treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 Suppl 4:53-8.
5. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962;1:1094-6.
6. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(7):841-55.
7. Bresci G, Carrai M, Venturini G, et al. Therapeutic effectiveness and tolerance of 5-aminosalicylic acid in short term treatment of patients with ulcerative colitis at a low or medium phase of activity. *Int J Tissue React* 1990;12(4):243-6.
8. Dick A, Grayson M, Carpenter R, et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:437-42.
9. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47(3):471-88.
10. Klotz U. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(5):353-62.

11. Misiewicz J, Lennard-Jones J, Connell A, et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965;1:185-8.
12. Peppercorn MA. Sulfasalazine. Pharmacology, clinical use, toxicity, and related new drug development. *Ann Intern Med* 1984;101(3):377-86.
13. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-5.
14. Dew MJ, Ryder RE, Evans N *et al.* Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br J Pharmacol* 1983; 16(2):185-7.
15. Hanauer SB. Aminosalicylates: old and new. *Moun Sinai J Med* 1990; 57(5): 283-7.
16. Peppercorn MA. Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1990; 112(1): 50-60.
17. Rijk MC, van Schaik A, van Tongeren JH. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering compounds. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(1): 107-12.
18. Raedler A, Behrens C, Bias P. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis – results from a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1353-63.
19. Maier K, Fruhmorgen P, Bode JC, et al. [Successful acute treatment of chronic inflammatory intestinal diseases with oral 5-aminosalicylic acid]. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110(10):363-8.
20. Klotz U, Maier KE, Fischer C, et al. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of inflammatory bowel disease. Biopharmaceutic and clinical pharmacokinetic characteristics. *Arzneimittelforschung* 1985;35(3):636-9.
21. Stolk LM, Rietbroek R, Wiltink EH, et al. Dissolution profiles of mesalazine formulations in vitro. *Pharm Weekbl Sci* 1990;12(5):200-4.

22. Ho V, Blair JE, Cohen Z, et al. Release profile of Salofalk 750 mg tablets. *Canadian Journal of Gastroenterology* 1995;9(5):247-51.
23. Odes HS. 5-Aminosalicylic acid, 1,000-mg caplets versus 500-mg tablets, in maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(4):287-8.
24. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(7):1535-44.
25. van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982;4(4):333-6.
26. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Dig Dis Sci.* 1987 Dec;32(12 Suppl):64S-66S.
27. Ardizzone S, Porro GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf* 2002;25(8):561-82.
28. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, et al. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci* 2000;45(5):976-81.
29. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298(6666):82-6.
30. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;23(7):841-55.
31. Gibson PR, Fixa B, Pekarkova B et al.. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;23(7):1017-26.

32. Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988;29(5):669-74.
33. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized trial. *N Engl J Med* 1987;317(26):1625-9.
34. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multi-center study. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):350-5.
35. Seibold F, Weber P, Klein R, et al. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33(5):657-62.
36. Osangthamnont C, Manatsathit S, Pongprasopchai S, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in patients with ulcerative colitis and their first-degree relatives in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):866-71.
37. Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Immunol* 2003;106(2):73-82.

CHAPITRE 3

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. PROBLÉMATIQUE

À ce jour, la résection partielle ou totale du côlon demeure la seule mesure curative de la CU. Cependant, le choix entre l'intervention chirurgicale et le traitement pharmacologique continu de cette maladie chronique n'est pas toujours évident de par les complications qui accompagnent souvent la résection du côlon. La résection est généralement réservée aux sujets souffrant des formes plus graves de la maladie qui ne répondent plus au traitement pharmacologique ou qui sont à risque de complications graves (p. ex., mégacôlon toxique, dégénérescence cancéreuse ou présence de dysplasie sur la muqueuse colorectale, etc.) (Stenson et Korzenik 2003). Effectivement, le traitement de la majorité des malades atteints de CU, soit les individus touchés par une CU légère à modérée, est souvent limité au traitement des symptômes cliniques qui accompagnent chaque poussée inflammatoire.

Les aminosalicylés constituent encore aujourd'hui la première ligne de traitement de la CU légère à modérée. En effet, plusieurs formulations orales et rectales de mésalamine sont maintenant offertes dans le traitement de ces patients. Cependant, il est important de rappeler que l'efficacité thérapeutique de ces diverses formulations est généralement influencée par le profil de libération de la molécule en raison de l'action topique de la mésalamine sur la muqueuse colique (Frieri et al. 2000).

On a vu précédemment que de nouvelles normes environnementales ont entraîné de nombreux changements dans les procédés de fabrication des formulations de comprimés de mésalamine, dont le remplacement des solvants organiques par des solvants aqueux. Cependant, aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de telles modifications sur les profils d'efficacité et d'innocuité de ces formulations chez les sujets atteints de CU légère à modérée.

Dans cette étude, nous avons comparé l'efficacité et l'innocuité de nouveaux comprimés de mésalamine (Salofalk[®]) de 500 mg et 750 mg, fabriqués sans solvants organiques, à la formulation originale (Salofalk[®]) des comprimés de 500 mg dans le traitement de CU légère à modérée. Les résultats discutés dans cette section sont limités aux résultats observés dans la population évaluable définie *a priori* comme étant la population primaire de comparaison. Seuls les patients ayant satisfait à tous les critères de sélection, ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ne présentant aucune déviation majeure quant aux procédures prévues au protocole sont inclus dans la population évaluable.

Après six semaines de traitement, nos résultats ont permis de montrer que les trois formulations orales de mésalamine sont efficaces et sécuritaires dans le traitement de la CU légère à modérée. D'un point de vue clinique, l'efficacité des trois formulations était comparable à six semaines avec des scores moyens (d.s.) de l'IAM de 2,2 (2,2) pour les sujets ayant reçu les comprimés originaux de 500 mg, de 3,1 (2,6) pour les sujets ayant reçu les nouveaux comprimés de 500 mg et de 2,9 (2,4) pour les sujets ayant reçu les nouveaux comprimés de 750 mg. De plus, les trois formulations ont entraîné une réduction significative des scores moyens de l'IAM après six semaines de traitement.

D'un point de vue statistique, la non-infériorité des nouveaux comprimés de mésalamine de 500 mg n'a pas été confirmée après six semaines de traitement lorsqu'ils sont comparés à la formulation originale des comprimés de 500 mg. Cependant, on ne peut conclure à une différence dans l'efficacité de ces deux formulations parce que les analyses de soutien par analyse de covariance (ANCOVA) n'ont pas permis de détecter de différence significative entre les deux comprimés de 500 mg. De plus, aucune différence significative n'a été établie dans la comparaison des comprimés de 500 mg aux comprimés de 750 mg ainsi que dans la comparaison des trois préparations de mésalamine par ANCOVA. Il est certain qu'on ne peut

conclure officiellement à une non-différence entre les comprimés de 500 mg et 750 mg uniquement en fonction de telles analyses étant donné que nous n'avons pu démontrer dans un premier temps que les nouveaux comprimés de 500 mg étaient non inférieurs aux comprimés originaux de 500 mg. Toutefois, les résultats de la comparaison orthogonale des deux formulations de 500 mg par ANCOVA ainsi que les résultats d'analyses exploratoires effectuées *a posteriori* comparant l'efficacité des nouveaux comprimés de 500 mg à celle des comprimés de 750 mg soutiennent la non-différence de ces trois formulations. Ce résultat négatif peut s'expliquer en partie par une puissance statistique insuffisante.

De plus, notre étude a permis de montrer que les nouveaux comprimés de 500 mg étaient non inférieurs aux comprimés originaux de 500 mg après trois semaines de traitement. Les résultats de la comparaison des deux formulations de 500 mg après six semaines de traitement peuvent donc s'expliquer en partie par la fluctuation normale de cette maladie chronique dans le temps (Stenson et Korzenik 2003).

L'analyse des différentes composantes de l'IAM laisse plutôt croire que la différence de 0,9 unités observée entre les deux formulations de 500 mg est le résultat de l'hétérogénéité des scores moyens de la fréquence des évacuations quotidiennes observée avant le début du traitement. En effet, la réduction moyenne du nombre d'évacuations quotidiennes était relativement similaire entre les trois groupes après trois et six semaines de traitement. Ainsi, l'hétérogénéité des groupes en début d'étude pourrait expliquer, du moins en partie, la différence de 0,4 unité observée après six semaines de traitement entre les scores moyens de la fréquence des selles des deux groupes ayant reçu les formulations de 500 mg. L'usage d'antidiarrhéiques ne pourrait expliquer cette différence étant donné qu'aucun patient n'a utilisé d'antidiarrhéiques de façon chronique durant l'étude.

Outre l'hétérogénéité notée pour la fréquence des selles, nous avons aussi observé une plus grande proportion d'hommes dans les deux groupes ayant reçu les nouvelles formulations de 500 mg et de 750 mg. Curieusement, suivant la stratification *a posteriori* des trois groupes de traitement selon le sexe, les nouveaux comprimés de 500 mg étaient non inférieurs à la formulation originale des comprimés de 500 mg et ce, uniquement dans la comparaison des groupes de sujets féminins. L'effet lié au sexe observé dans cette étude est intéressant parce qu'il n'a jamais été signalé dans la littérature.

En comparant les composantes de l'IAM, on a détecté une différence significative dans l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie lorsque les deux formulations de 500 mg étaient comparées à la formulation de 750 mg, la réponse au traitement étant légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu les comprimés de 750 mg et ce, uniquement après trois semaines de traitement.

Bref, on ne peut écarter la possibilité d'une différence dans le profil thérapeutique des trois formulations ; ceci est appuyé par les quelques différences statistiques observées entre les trois groupes après trois et six semaines de traitement. Toutefois, une étude plus approfondie de la fluctuation normale dans le temps de cette maladie chronique aurait sûrement permis de clarifier les quelques différences notées quant à l'IAM ou à ses composantes après trois et six semaines de traitement. Mis à part les différences statistiques notées entre les trois groupes de traitement, nos résultats ont permis de confirmer l'efficacité des trois préparations orales de mésalamine à réduire l'intensité des différentes composantes de l'IAM et ainsi à induire la rémission des symptômes cliniques qui accompagnent chaque poussée inflammatoire.

En effet, les taux de rémission notés après trois et six semaines de traitement ont permis de confirmer l'efficacité des nouveaux comprimés de 500 mg et de 750 mg dans le traitement de sujets atteints de CU légère à modérée. De plus, aucune

différence significative n'a été observée entre les taux de rémission des trois groupes de traitement.

Récemment, dans le cadre de deux études multicentriques portant sur la comparaison de formulations entériques et de formulations à libération prolongée de mésalamine, on a signalé des taux de rémission comparables à ceux obtenus dans notre étude. En effet, les taux de rémission clinique et endoscopique rapportés par Raedler et ses collaborateurs (2004) étaient de 64,2 % et de 39,4 % tandis que ceux rapportés par Gibson et ses collaborateurs (2006) étaient de 69 % et de 42 % après huit semaines de traitement pour les groupes ayant reçu les formulations entériques de mésalamine à une dose de 3 g par jour. De la même façon, les taux de rémission clinique et endoscopique rapportés par Raedler et ses collaborateurs (2004) étaient de 64,4 % et de 37,9 % tandis que ceux rapportés par Gibson et ses collaborateurs (2006) étaient de 69 % et de 43 % pour les groupes ayant reçu les formulations de mésalamine à libération prolongée à raison de 3 g par jour. Dans les deux cas, l'évaluation des taux de rémission reposait sur l'indice d'activité clinique et l'indice endoscopique proposés par Rachmilewitz (1989). Cependant, le groupe de Raedler n'a tenu compte que des quatre premières composantes de l'indice d'activité clinique proposé par Rachmilewitz, soit la fréquence des selles, la présence de sang dans les selles, l'évaluation globale de la gravité de l'affection par le chercheur et l'intensité des douleurs abdominales, considérées comme étant des composantes plus objectives dans l'évaluation de la fluctuation de la gravité de la maladie dans le temps. En dépit des différentes approches utilisées dans l'évaluation des taux de rémission, il est possible d'observer une similarité entre les profils d'efficacité thérapeutique rapportés dans les trois études.

2. INFLUENCE DU MARQUEUR SÉROLOGIQUE *pANCA* SUR LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

On a vu que l'incidence de *pANCA* est généralement plus élevée chez les personnes atteintes de CU comparativement à la population générale (Seibold et al. 1994). D'après les résultats de certaines études, ces anticorps peuvent servir de marqueurs génétiques dans les familles de sujets souffrants de CU (Seibold et al. 1994, Shanahan et al. 1992). Cependant, ce marqueur sérologique n'est pas d'une grande utilité dans le diagnostic différentiel de la maladie de par le manque de sensibilité et de standardisation des tests utilisés. De plus, la présence de *pANCA* est associée à d'autres affections inflammatoires du côlon telles que les colites d'origine éosinophilique et collagénique (Silverberg et al. 2005).

Malgré tout, d'après certains auteurs, ce marqueur pourrait être utile dans la détermination de certains phénotypes de MICI. En effet, on a vu que l'incidence de *pANCA* est généralement plus élevée chez les sujets souffrants de formes plus graves de CU, chez ceux qui voient apparaître une inflammation chronique du réservoir (pochite) après AIA avec réservoir ainsi que chez les sujets atteints d'une forme de la MC qui est généralement limitée au côlon et accompagnée de symptômes cliniques similaires à la CU (Vecchi et al. 1994, Sandborn et al. 1995). On croit même que la présence de *pANCA* dans le sérum des sujets atteints de MICI pourrait servir à prédire la réponse des sujets à certains traitements médicaux (Silverberg et al. 2005, Taylor et al. 2001).

Dans cette étude, nous avons évalué la réponse aux traitements selon la présence ou non de *pANCA* dans le sérum des malades. Après six semaines, aucune différence significative n'a été observée dans la réponse aux traitements entre les sujets dits *pANCA* positifs et les sujets dits *pANCA* négatifs. Bref, nos résultats indiquent que ce marqueur sérologique ne semble pas être un facteur permettant de prédire

adéquatement la réponse à un traitement à la mésalamine chez les sujets atteints de CU légère à modérée.

3. INFLUENCE DES TRAITEMENTS D'ENTRETIEN À LA MÉSALAMINE

De par la nature récurrente et chronique de la CU, un traitement d'entretien à la mésalamine est généralement recommandé parce qu'il permet de faire passer le risque d'une nouvelle rechute de 60 % à 20 % (Ardizzone et al. 1999, Stenson et Korzenik 2003). Malgré les nombreuses études ayant confirmé l'efficacité de la mésalamine dans le maintien de la rémission de la CU, aucune n'a permis d'évaluer l'influence d'un traitement d'entretien à la mésalamine sur l'efficacité des diverses approches thérapeutiques normalement utilisées lors d'une nouvelle poussée inflammatoire (Mulder et al. 1988, Riley et al. 1988, Rutgeerts 1989, Sutherland et MacDonald 2006). Dans cette étude, nous avons comparé la réponse des sujets ayant reçu un traitement d'entretien à la mésalamine équivalant à une dose de ≤ 2 g de 5-ASA à celle des sujets n'ayant pas reçu de traitement d'entretien avant le début de l'étude et ce, après six semaines de traitement à la mésalamine administrée à une dose de 3 g par jour.

Après six semaines, aucune différence statistiquement significative n'a été observée. Cependant, d'un point de vue clinique, il a été possible d'observer une différence significative entre les scores moyens de l'IAM évalués chez les sujets ayant reçu jusqu'à 2 g de mésalamine par jour avant le début de l'étude et chez ceux n'ayant pas reçu de traitement d'entretien à la mésalamine, cette différence étant particulièrement marquée dans les deux groupes ayant reçu les formulations de mésalamine à base de solvants aqueux. Selon ces observations, il semble qu'un traitement d'entretien à la mésalamine aurait biaisé l'évaluation de l'efficacité des formulations. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons comparé l'efficacité des deux formulations de

500 mg uniquement chez les sujets n'ayant pas reçu de traitement d'entretien à la mésalamine avant le début de l'étude.

Les résultats de cette analyse exploratoire n'ont pas permis de montrer que les nouveaux comprimés de 500 mg, exempts de solvants organiques, étaient noninférieurs aux comprimés originaux de 500 mg. Cependant, la valeur de référence de 1,27 était beaucoup plus près de la limite supérieure de l'intervalle de confiance obtenue (I.C. à 90 % [-1,12, 1,81]) comparativement aux résultats de l'analyse primaire effectuée sur l'ensemble de la population évaluable. De plus, la différence de 0,4 unité observée entre les deux groupes de traitement n'était pas statistiquement significative ($p = 0.6180$).

Il est donc possible que la prise de mésalamine à titre prophylactique ait eu une influence sur la réponse aux traitements et, par le fait même, sur l'évaluation de l'efficacité des trois formulations entériques de mésalamine. Néanmoins, il est nécessaire de mener d'autres études pour mieux déterminer l'impact d'un traitement d'entretien à la mésalamine sur l'efficacité d'une augmentation de la dose de mésalamine dans le traitement d'une exacerbation de la maladie.

Curieusement, la différence notée entre les sujets ayant reçu jusqu'à 2 g de mésalamine avant le début de l'étude et les sujets n'ayant pas reçu de traitement d'entretien à la mésalamine était beaucoup plus marquée dans les groupes ayant reçu les nouveaux comprimés de mésalamine de 500 mg et de 750 mg. De même, la comparaison *a posteriori* des sujets ayant reçu un traitement d'entretien à la mésalamine a permis de détecter une différence statistiquement significative de 1,7 unité entre les deux groupes ayant reçu les deux formulations de 500 mg ($p = 0.0296$). Bref, il semble que l'efficacité des nouveaux comprimés de mésalamine soit inférieure à l'efficacité de la formulation originale et ce, principalement chez les sujets ayant reçu un traitement d'entretien à la mésalamine avant le début de l'étude.

En plus de l'effet de l'administration d'un traitement d'entretien à la mésalamine sur la réponse aux traitements, on peut également supposer qu'une différence dans le profil de libération des formulations soit à l'origine de la différence observée entre les trois groupes de traitement.

4. PROFIL D'INNOCUITÉ DES TROIS FORMULATIONS DE MÉSALAMINE

De façon générale, les effets indésirables associés à la mésalamine sont peu fréquents, la plupart étant limitée à l'apparition de manifestations allergiques, cutanées et gastro-intestinales. Des cas exceptionnels de cytopénie, d'hyperéosinophilie, d'alopécie, de pancréatite, d'hépatite, de néphrite, de péricardite, de myocardite, de pneumopathie d'hypersensibilité, de pleurite et d'arthralgie ont été signalés, la majorité de ceux-ci étant réversible à l'arrêt du traitement et sans séquelle.

Dans notre étude, des effets indésirables ont été signalés chez environ 60 % des sujets répartis dans chacun des groupes de traitement. Les plus fréquents : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, céphalées et pyrexie, ont été rapportés dans plus de 5 % des cas. De façon globale, parmi les effets indésirables non graves que l'on a associés à la mésalamine, on compte : douleurs abdominales, selles fréquentes, diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie, flatulence, stomatite, étourdissements, céphalée, pyrexie, fatigue, arthralgie, myalgie, douleurs à la poitrine, douleurs oculaires, érythème, rash cutané, dermatite allergique, anorexie, perte d'appétit, dysfonction érectile, baisse de libido. Tous ont déjà été rapportés dans la littérature.

En tout, 10 sujets ont terminé l'étude de façon prématurée à la suite d'effets indésirables non graves : trois dans le groupe ayant reçu la formulation originale des comprimés de 500 mg, cinq dans le groupe ayant reçu les nouveaux comprimés de

500 mg et deux dans le groupe ayant reçu les nouveaux comprimés de 750 mg. Parmi les effets indésirables non graves ayant entraîné la cessation prématurée de la participation de ces sujets à l'étude, on compte : douleurs abdominales, aggravation générale des symptômes de la maladie, diarrhées, vomissements, pyrexie, nausées, arthralgie, myalgie, crampes musculaires, céphalée, manifestations cutanées et allergiques.

Quatre sujets ayant reçu la formulation originale des comprimés de 500 mg ont été hospitalisés à la suite d'effets indésirables graves. Parmi ceux-ci, deux patients ont été hospitalisés à la suite de l'aggravation des symptômes de la maladie, un patient a été hospitalisé à la suite d'une pancréatite soupçonnée, et un patient a été hospitalisé à la suite d'un accident ischémique cérébelleux. À l'exception du cas de pancréatite soupçonnée, on a jugé que tous les effets indésirables graves rapportés en cours d'étude n'étaient pas directement liés à la mésalamine.

Bref, nos résultats ont permis de démontrer que les profils d'innocuité des trois formulations de mésalamine sont comparables et qu'elles sont sécuritaires dans le traitement des sujets atteints de CU légère à modérée.

5. CHOIX DU MODÈLE DE L'ÉTUDE

L'objectif primaire de ce projet de recherche était de comparer l'efficacité des nouveaux comprimés de mésalamine de 500 mg, exempts de solvants organiques, à celle de la formulation originale dans le traitement de la CU légère à modérée. L'étude avait également pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle formulation de 750 mg ayant été mise au point pour réduire le nombre de comprimés à ingérer quotidiennement et augmenter l'observance du traitement d'entretien à la mésalamine à long terme par les malades (Odes 1997, Sewitch et al. 2003, Shale et Riley 2003, van Hees et al. 1982).

Cela dit, 114 sujets ont été assignés à l'un des trois groupes de traitement et ont reçu les comprimés originaux de 500 mg, les nouveaux comprimés de 500 mg ou les nouveaux comprimés de 750 mg. Un système de répartition aléatoire à double insu a été utilisé afin de permettre une évaluation plus objective de l'efficacité des trois formulations. Étant donné la différence de taille notée entre les comprimés de 500 mg et ceux de 750 mg, chaque groupe de traitement a reçu des comprimés de mésalamine de 500 mg ou de 750 mg ainsi qu'un placebo afin de conserver «l'anonymat» des traitements reçus. Les placebos étaient identiques aux comprimés de 500 mg et de 750 mg en termes d'apparence, de taille, de forme, d'odeur et de goût.

D'un point de vue scientifique, l'ajout d'un groupe placebo aurait permis une meilleure évaluation de l'efficacité des trois formulations. Cependant, l'administration d'un placebo chez des sujets souffrant d'une exacerbation de la maladie pose un problème d'éthique parce que plusieurs options thérapeutiques sont déjà disponibles pour traiter cette affection inflammatoire. La comparaison de l'efficacité des nouveaux comprimés de mésalamine à celle de la formulation originale a donc été jugée suffisante étant donné que la répartition aléatoire des sujets permettrait de contrer l'effet placebo en le dispersant uniformément dans les trois groupes.

En raison de ce qui précède, tous les sujets randomisés dans cette étude ont reçu de la mésalamine à une dose de 3 g par jour pendant six semaines. On a choisi la dose quotidienne administrée afin de conserver une uniformité dans les doses reçues par chaque groupe de traitement et afin de respecter les doses de mésalamine recommandées pour induire la rémission de la maladie chez les sujets atteints de CU légère à modérée (Kornbluth et Sachar 2004, Riley et al. 1988, Schroeder et al. 1987, Sninsky et al. 1991).

D'autre part, la période de traitement a été fixée à six semaines étant donné que la rémission complète des symptômes est généralement observée à l'intérieur d'une période de quatre à six semaines (Kornbluth et Sachar 2004, Sninsky et al. 1991). Cependant, les auteurs de deux études récentes portant sur la comparaison de l'efficacité de formulations orales de mésalamine ont plutôt choisi d'administrer le traitement pendant huit semaines. Des évaluations de l'activité de la maladie étaient prévues après deux, quatre, six et huit semaines afin d'évaluer la fluctuation de la réponse aux traitements dans le temps (Gibson et al. 2006, Raedler et al. 2004). Il aurait été intéressant de procéder de cette façon dans notre étude étant donné que l'évaluation de la gravité de l'affection après deux, quatre, six et huit semaines aurait sûrement permis une meilleure évaluation du profil thérapeutique de chaque formulation et du temps nécessaire pour induire une rémission complète de la maladie. Cette approche aurait également permis d'évaluer l'influence de la variation normale de l'activité de la maladie dans le temps.

En présumant que l'efficacité de la nouvelle formulation n'était pas inférieure à celle des comprimés originaux, notre groupe a choisi d'utiliser une approche de non-infériorité pour comparer l'efficacité des deux formulations de 500 mg. Dans un premier temps, il est important de distinguer la différence entre une étude d'équivalence et une étude de non-infériorité. En fait, une étude d'équivalence est généralement utilisée pour déterminer si l'efficacité d'un nouveau traitement est comparable à un autre traitement ou pour confirmer qu'il n'existe pas de différence significative entre les traitements comparés. L'approche de non-infériorité est plutôt choisie lorsque l'on veut montrer qu'un nouveau traitement n'est pas inférieur à un traitement de référence. Dans ce cas précis, la limite d'infériorité, delta (Δ), acceptée et jugée non cliniquement significative doit être définie selon les résultats d'études contrôlées similaires portant sur la comparaison du traitement de référence à un placebo. En général, la limite d'infériorité choisie représente une fraction du delta observé lorsque le traitement de référence est comparé à un placebo. Cela dit, le nouveau traitement sera jugé non inférieur au traitement de référence si la limite

supérieure de l'intervalle de confiance (I.C.) obtenue est inférieure à limite de non-infériorité (Δ) prédéfinie. En fait, la non-infériorité est évaluée de façon unilatérale selon la valeur de la limite supérieure d'un I.C. unilatéral à 97,5 % ou d'un I.C. bilatéral à 95 %. Dans les études où cette approche est utilisée, l'hypothèse nulle suppose que les traitements sont différents tandis que l'hypothèse alternative suppose que les traitements sont non inférieurs. L'erreur de type I représente alors le risque de confirmer la non-infériorité d'un traitement inférieur au traitement de référence, et l'erreur de type II représente le risque de rejeter un traitement qui n'est pas inférieur au traitement de référence. Il est bon d'ajouter que lorsque l'approche de non-infériorité est utilisée, les analyses des populations *intent-to-treat* (ITT) et *per protocol* (PP) ont une importance équivalente dans l'interprétation des résultats et devraient normalement mener aux mêmes conclusions. Il est donc important de présenter les deux analyses pour permettre une interprétation plus robuste des résultats. Cependant, la population PP représente souvent la population primaire de l'analyse parce que l'analyse de la population ITT augmente souvent le risque de conclure à la non-infériorité d'un traitement qui est inférieur au traitement de référence (erreur de type I) (Piaggio et al. 2006).

D'un point de vue statistique, il aurait été préférable de définir la limite de non-infériorité à 1,0 unité parce qu'une différence entre les scores moyens de l'IAM inférieure à 1,0 unité est généralement considérée comme étant non cliniquement significative. Selon le système de classification proposé par Sutherland et Martin (1987), une différence de 1,0 unité permet également la distinction entre la forme active de la maladie et la rémission complète de la maladie (c.-à-d., IAM < 3). Cependant, la taille de l'échantillon est estimée à 64 sujets par groupe lorsque la limite de non-infériorité est fixée à 1,0 unité, l' α -bilatéral est de 5 % et la puissance statistique est fixée à 80 %. Dans le but de respecter ces paramètres statistiques ainsi que le budget fixé pour l'étude, notre groupe a décidé de fixer la limite de non-infériorité à 1,27 unité parce qu'une différence entre les scores moyens de l'IAM inférieure à 1,27 unité est également jugée non cliniquement significative et que dans

ces conditions, la taille de l'échantillon est évaluée à 40 sujets par groupe de traitement.

Néanmoins, parmi les 114 sujets randomisés dans l'étude, 15 ne satisfaisaient pas aux critères de sélection tandis que des déviations majeures quant au protocole ont été rapportées chez 13 autres sujets. En somme, seulement 75 % des 114 sujets randomisés dans l'étude ont été inclus dans la population évaluable, d'où une baisse substantielle de la taille de l'échantillon prédéfinie et de la puissance statistique.

Aussi, un I.C. unilatéral à 97,5 % ou un I.C. bilatéral à 95 % sont normalement utilisés lorsque l'objectif primaire consiste à confirmer la non-infériorité de deux traitements. Dans notre étude, un I.C. bilatéral à 90 % a plutôt été utilisé parce que cette approche était généralement recommandée à l'époque pour confirmer l'équivalence de deux traitements. En somme, le manque de puissance jumelé aux paramètres statistiques moins robustes utilisés dans le cadre de cette étude ne permettent pas de confirmer de façon définitive la non-différence observée entre les trois formulations de mésalamine.

6. ÉTUDES FUTURES

À ce jour, on a mené plusieurs études pour tenter de déterminer la dose optimale à utiliser lorsque la mésalamine est administrée par voie orale pour l'induction et l'entretien de la rémission de la CU légère à modérée. Malgré le manque de consensus, plusieurs auteurs s'entendent pour dire qu'une dose quotidienne allant de 2 à 4,8 g de mésalamine est généralement nécessaire pour induire la rémission tandis qu'une dose journalière de 4 g devrait être utilisée pour entretenir la rémission de la maladie (Kornbluth et Sachar 2004). Cependant, aucune étude n'a permis d'évaluer quelles doses devraient être utilisées pour traiter les sujets recevant déjà un traitement d'entretien à la mésalamine au moment de la récurrence de la maladie.

Selon les résultats de notre étude, il semble que la réponse des sujets à une augmentation de la dose de mésalamine soit influencée par l'administration d'un traitement d'entretien à la mésalamine avant l'exacerbation de la maladie. Il serait donc important d'envisager de nouvelles études pour déterminer les doses à utiliser chez ces sujets. D'ailleurs, il serait intéressant de vérifier si une augmentation de plus de 1 g de la dose d'entretien de mésalamine est nécessaire pour induire la rémission de la poussée inflammatoire chez ces sujets. Malheureusement, ces analyses n'ont pu être réalisées dans le cadre de notre étude parce qu'une stratification des sujets selon la dose d'entretien de mésalamine aurait été nécessaire pour permettre une meilleure évaluation de son influence sur l'efficacité des traitements à induire la rémission des symptômes.

D'autre part, une stratification des sujets selon la gravité et l'étendue de l'affection aurait sûrement permis d'évaluer l'efficacité des trois formulations de façon plus objective étant donné que l'influence de ces facteurs sur la réponse des sujets aux traitements par la mésalamine est bien documentée (Kornbluth et Sachar 2004). Récemment, le groupe de Gibson a montré que la rémission complète de la maladie est observée de façon plus fréquente chez les sujets atteints de CU légère (Gibson et al. 2006).

Une stratification des sujets selon les habitudes de consommation de cigarettes aurait aussi été bénéfique pour l'évaluation de l'efficacité des traitements étant donné que son influence sur la réponse aux traitements à la mésalamine a également été soulevée par ce groupe de recherche. En fait, un taux de rémission plus élevé est observé chez les fumeurs comparativement aux sous-populations de non-fumeurs ou d'ex-fumeurs (Gibson et al. 2006).

7. CONCLUSION

Nos résultats ont permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité des deux nouvelles formulations entériques de mésalamine, exempts de solvants organiques, dans le traitement de malades souffrant de CU légère à modérée. Malgré l'absence de non-infériorité statistique observée entre les deux formulations de 500 mg après six semaines de traitement, l'ensemble des résultats obtenu indique que le profil thérapeutique des nouveaux comprimés de mésalamine de 500 mg et de 750 mg est relativement similaire à celui de la formulation originale des comprimés de 500 mg (Salofalk®). En fait, les analyses de soutien ainsi que la comparaison des taux de rémission après six semaines tendent à confirmer la non-différence des traitements à l'étude. Les différences statistiques observées résulteraient plutôt de la présence de facteurs confondants (p. ex., fluctuation normale de l'affection dans le temps, hétérogénéité des groupes quant à la fréquence d'évacuations quotidiennes avant même le début du traitement et utilisation d'un traitement d'entretien à la mésalamine). D'autres facteurs confondants pourraient aussi expliquer les différences observées (p. ex., influence de l'étendue de l'atteinte colique au moment de l'exacerbation de la maladie, consommation de tabac, etc.), mais ils n'ont pu être évalués dans le cadre de la présente étude. En somme, nos résultats ont permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité cliniques des nouvelles formulations entériques de mésalamine de 500 mg et de 750 mg, exempts de solvants organiques, dans le traitement de malades atteints de CU légère à modérée.

Les nouveaux comprimés de 500 mg peuvent donc continuer à être utilisés dans le traitement efficace et sécuritaire de la CU légère à modérée en remplacement des anciens comprimés qui ne sont plus offerts sur le marché. Des études plus poussées visant à comparer les nouveaux comprimés de 500 mg et les nouveaux comprimés de 750 mg avec une puissance statistique adéquate et un plan expérimental robuste tenant compte des cofacteurs de variation sont nécessaires à l'introduction éventuelle des nouveaux comprimés de 750 mg sur le marché.

RÉFÉRENCES

Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337(6):382-7.

Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(6):717-22.

Ahmad T, Satsangi J, McGovern D et al. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(6):731-48.

Ahnfelt-Ronne I, Haagen Nielsen O, Christensen A et al. Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1990; 98(5):1162-9.

Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344(11):808-14.

Ardizzone S. Ulcerative colitis. *Orphanet Encyclopedia* 2003; September: 1-8. (<http://www.orpha.net/data/patho/gb/uk-uc.pdf>)

Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13(3):373-9.

Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P et al. 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(4):287-9.

Ardizzone S, Porro GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf* 2002; 25(8):561-82.

Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2(8044):892-5.

Azad Khan AK, Howes DT, Piris J et al. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21(3):232-40.

Aumais G, Lefebvre M, Tremblay C et al. Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalazine after single and multiple administrations of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(1):93-7.

Bantel H, Berg C, Vieth M et al. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF- κ B in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3452-7.

Baron JH. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; 2(5302):441-4.

Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1:1094-6.

Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Immunol* 2003; 106(2):73-82.

Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2113-6.

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer* 2001; 91(4): 854-62.

Bernstein CN, Papineau N, Zajackowski J et al. Direct hospital costs for patients with inflammatory bowel disease in a Canadian tertiary care university hospital. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 677-83.

Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1559-68.

Binder V. Genetic epidemiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998; 16(6):351-5.

Bischoff SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. *International Archives of Allergy and Immunology* 2000; 121(4): 270-83.

Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(2):521-36.

Bonnet J. Néphropathie et acide 5-aminosalicylique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(8-9):663-4.

Bonnevie O, Binder V, Anthonisen P et al. The prognosis of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9(1):81-91.

Bridger S, Lee JC, Bjarnason I et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2001; 51(1):21-5.

Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34(12):1841-54.

Campieri M, Cottone M, Miglio F et al. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(4):361-6.

Campieri M, Defranchis R, Bianchi G et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(7):663-8.

Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut* 2001 Jan; 48(1):132-5.

Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Topical treatment with 5-aminosalicylic acid in distal ulcerative colitis by using a new suppository preparation. A double-blind placebo controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5(2):79-81.

Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32(8):929-31.

Campieri M, Lanfranchi GA, Boschi S et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid enemas in patients with ulcerative colitis. Studies on rectal absorption and excretion. *Gut*. 1985 Apr;26(4):400-5.

Caprilli R, Angelucci E, Cocco A et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis* 2005; 37(6):407-17.

Cardinal C, Aumais G, Ptak T et al. New mesalamine tablets in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, multi-center study. Poster presented at the World Congress of Gastroenterology 2005; R.0458.

Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL (on behalf of the IBD section of the British Society of Gastroenterology). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(Suppl 5):v1-v16.

Carty E, Macey M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(9):1169-79.

Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27(10):1210-12.

Chopra A, Pardi DS, Loftus EV Jr et al. Budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease: the first year of experience in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(1):29-32.

Christensen LA, Fallinborg J, Jacobsen BA et al. Comparative bioavailability of 5-aminosalicylic acid from controlled release preparation and an azo-bond preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8(3):289-94.

Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68(3):1542-48.

Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1):2309-18.

Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA et al. A meta-analysis an overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5):1263-76.

Cominelli F, Arseneau KO, Pizarro TT. Cytokines and inflammatory mediators. In Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition. WB Saunders, 2004:179-98.

Cope GF, Heatley RV, Kelleher JK. Smoking and colonic mucus in ulcerative colitis. *BMJ* 1986; 293(6545):481.

Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE et al. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(5):653-63.

D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP 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(9):1079-82.

Danese S, Sans M, de la Motte C et al. Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2006; 130(7):2060-73.

Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(8):987-92.

Danielsson A, Lofberg R, Persson T et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(1):9-12.

Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis: a randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(12):1225-30.

Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1):1-13.

Das KM, Eastwood MA, McManus JP et al. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* 1973; 289: 491-5.

Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 1:2-9.

Dew MJ, Harries AD, Evans N et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *BMJ* 1983; 287(6384):23-4.

Dew MJ, Hughes P, Harries AD et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid. *BMJ* 1982; 285(6347):1012.

Dew MJ, Ryder RE, Evans N et al. Colonic release of 5-aminosalicylic acid from an oral preparation in active ulcerative colitis. *Br J Pharmacol* 1983; 16(2):185-7.

Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5:437-42.

Dionne S, Laberge S, Deslandres C et al. Modulation of cytokine release from colonic explants by bacterial antigens in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(1):108-14.

Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). *Gut* 1973; 14(12):923-6.

Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(4):426-30.

Duchmann R, Kaiser I, Hermann E et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102(3):448-55.

Duffy LC, Zielezny MA, Marshall JR et al. Lag time between stress events and risk of recurrent episodes of inflammatory bowel disease. *Epidemiology* 1991; 2(2): 141-5.

Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963; 4:299-315.

Egger B, Procaccino F, Sarosi I et al. Keratinocyte growth factor ameliorates dextran sodium sulfate colitis in mice. *Dig Dis Sci* 1999; 44(4):836-44.

Elson CO, McCabe RP, Beagley KW et al. Regulation of mucosal immune responses - The missing link in IBD? *Can J Gastroenterol* 1996; 10(2):105-9.

Evans JM, McMahon AD, Murray FE et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40(5):619-22.

Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML et al. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion* 1993; 54(4):248-55.

Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38(6):1137-46.

Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359(9303):331-40.

Feldman's GastroAtlas online, Current Medicine Group 2005. www.gastroatlas.com.

Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of inflammatory bowel disease. In Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1760-90.

Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115(1):182-205.

Fleig WE, Laudage G, Sommer H et al. Prospective, randomized, double-blind comparison of benzalazine and sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis. *Digestion* 1988; 40(3):173-80.

Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47(3):410-4.

Fruhmorgen P, Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon. *Hepatogastroenterology* 1980; 27(6):473-6.

Geboes K, Riddell R, Öst A et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47(3):404-9.

George J, Present DH, Pou R et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(9):1711-4.

Gibson PR, Fixa B, Pekarkova B et al. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethylcellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(7):1017-26.

Giochetti P, Campieri M, Venturi A et al. Systemic availability of 5-aminosalicylic acid: comparison of delayed release and an azo-bond preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(4): 601-5.

Goldstein F. Look out for toxic effects of mesalamines! *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(2):98.

Gordon JN, Di Sabatino A, MacDonald TT. The pathophysiologic rationale for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21(4):431-7.

Green JT, Rhodes J, Ragunath K et al. Clinical status of ulcerative colitis in patients who smoke. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9):1463-7.

Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 1988; 33(3 Suppl):6S-15S.

Grisham MB, Ware K, Marshall S et al. Prooxidant properties of 5-aminosalicylic acid: Possible mechanism for its adverse side effects. *Dig Dis Sci* 1992; 37(9):1383-9.

Han DS, Li F, Holt L et al. Keratinocyte growth factor-2 (FGF-10) promotes healing of experimental small intestinal ulceration in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279(5):G1011-22.

Hanauer SB. Aminosalicylates: old and new. *Mt Sinai J Med* 1990; 57(5): 283-7.

Hanauer SB. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(2):79-83.

Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (Suppl 1):S3-9.

Hanauer S, Good LI, Goodman MW et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7):1749-54.

Hanauer SB, Kane S. The pharmacology of anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. In Kirsner S, ed. *Inflammatory bowel disease*. Saunders Publishing, 2000:510-28.

Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study. *Gastroenterology* 1998; 115(3):525-32.

Hanauer SB, Schwartz J, Robinson M et al. Mesalamine capsules (Pentasa) for treatment of active ulcerative colitis: Results of a controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1188-97.

Hanauer SB, US Pentasa enema study group. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: Results of a multicenter placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(2):79-83.

Hart AL, Kamm MA, Knight SC et al. Prospective evaluation of intestinal homing memory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(5):496-503.

Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305(6844):20-2.

Heller F, Florian P, Bojarski C et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129(2):550-64.

Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1):79-94.

Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Increased permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1395-1403.

Ho V, Blair JE, Cohen Z et al. Release profile of Salofalk 750 mg tablets. *Can J Gastroenterol* 1995; 9(5):247-50.

Hogaboam CM, Vallance BA, Kumar A et al. Therapeutic effects of interleukine-4 gene transfer in experimental inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1997; 100(11): 2766-76.

Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29(6): 835-7.

Janeway CA, Travers P. Concepts fondamentaux en immunologie. Dans Janeway CA, Travers P, eds. *Immunobiologie*, 2e edition. 1997:21-51.

Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89(5):1005-13.

Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284(6325):1291-2.

Kirsner JB. Problems in the differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon: the need for repeated diagnostic evaluation. *Gastroenterology* 1975; 68(1):187-91.

Klotz U, Maier K, Fischer C et al. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med* 1980; 303(26):1499-1502.

Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1371-85.

Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1):171-6.

Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(4):277-86.

Kreisel W, Wolf LM, Grotz W et al. Renal tubular damage: an extraintestinal manifestation of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(5):461-8.

Kruis W, Bar-Meir S, Feher J et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(1):36-43.

Lakatos PL, Ficher S, Lakatos L et al. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacteria sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol* 2006; 12(12):1829-41.

Lamers C, Maijer JL, Engels L et al. Comparative study of the topically acting glucocorticosteroid budesonide and 5-aminosalicylic acid enema therapy of proctitis and proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 1991; 100(5):A223.

Layer PH, Goebell H, Keller J et al. Delivery and fate of oral mesalamine migrogranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 1995; 108(5):1427-33.

Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(26):1841-5.

Lee FI, Jewell DP, Mani V et al. A randomised trial comparing mesalazine and prednisolone foam enemas in patients with acute distal ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38(2):229-33.

Lennard-Jones JE. An assessment of prednisone, salazopyrine, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1:217-22.

Levenstein S, Prantera C, Varvo V et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5):1213-20.

Levine DS, Riff DS, Pruitt R et al. A randomized, double-blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6):1398-1407.

Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-17.

Loftus EV Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ et al. Ulcerative colitis in Olmstead County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46(3):336-43.

Longobardi T, Jacobs P, Wu L et al. Work losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a national population health survey. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4):844-9.

Lindberg E, Tysk C, Andersson K et al. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988; 29(3):352-7.

MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3343-5.

MacDermott RP, Schloemann SR, Bertovich MJ et al. Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1989; 96(2 Pt 1):442-8.

MacDonald TT, Pender SLF. Mechanisms of tissue injury. In Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition. WB Saunders, 2004:163-78.

MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL. T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 1999; 20(11):505-10.

Madretsma S, Wolters LM, van Dijk JP et al. In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(10):1017-20.

McKaig B, Mahida YR. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease: the key to new therapy? In Rampton D, ed. *Inflammatory bowel disease: clinical diagnosis and management*, 2000. Martin Dunitz:33-49.

Maier K, Fruhmorgen P, Bode JC et al. [Successful acute treatment of chronic inflammatory intestinal diseases with oral 5-aminosalicylic acid] Erfolgreiche Akutbehandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit oraler 5-Aminosalicylsäure. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110(10): 363-8.

Mamula P, Telega GW, Markowitz JE et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):2005-10.

Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I. Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(2):176-8.

Marin-Jimenez I, Pena AS. Budesonide for ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(5):362-73.

Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta analysis. *Gut* 1997; 40(6):775-81.

Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7):1628-36.

McCartney SA, Mitchell JA, Fairclough PD et al. Selective COX-2 inhibitors and human inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8):1115-7.

McIntyre PB, Rodrigues CA, Lennard-Jones JE et al. Balsalazide in the maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, a double-blind comparison with sulphasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2(3):237-43.

McLeod RS, Steinhart AH, Siminovitch KA et al. Preliminary report on the Mount Sinai Hospital Inflammatory Bowel Disease Genetics Project. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(5):553-7.

Merger M, Croitoru K. Infections in the immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Semin Immunol* 1998; 10(1):69-78.

Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV Jr et al. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(9): 772-5.

Meyers S, Sachar DB, Present DH et al. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987; 93(6):1255-62.

Miller LG, Goldstein G, Murphy M et al. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking: analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Chest* 1982; 82(5):526-9.

Modigliani R, Rambaud JC. Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine. Un progrès dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11(4):325-32.

Montgomery SM, Ekbohm A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18(4):416-20.

Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 gr) versus the combination of both (3 mg/2 gr) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(6):549-53.

Mulder CJ, Tytgat GN, Weterman IT et al. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95(6):1449-53.

Munakata A, Yoshida Y, Muto T et al. Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995; 30 (Suppl 8):108-11.

Mylonaki M, Langmead L, Pantes A et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(8):775-8.

Naganuma M, Iwao Y, Ogata H et al. Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(3):221-5.

Neurath MF. T-lymphocyte dysregulation. In Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition. WB Saunders, 2004:199-211.

Odes HS. 5-Aminosalicylic acid, 1,000-mg caplets versus 500-mg tablets, in maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(4):287-8.

Odes HS, Fich A, Reif S et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46(8):1717-21.

Onuma EK, Amenta PS, Ramaswamy K et al. Autoimmunity in ulcerative colitis (UC): a predominant colonic mucosal B cell response against human tropomyosin isoform 5. *Clin Exp Immunol* 2000; 121(3):466-71.

Oren R, Arber N, Odes S et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1416-21.

Palmer KR, Goepel JR, Holdsworth CD. Sulphasalazine retention enemas in ulcerative colitis: a double-blind trial. *BMJ* 1981; 282(6276):1571-3.

Peppercorn MA. Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1990; 112(1):50-60.

Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials – an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295(10):1152-60.

Pitcher MC, Cummings JH. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut* 1996; 39(1):1-4.

Pitman RS, Blumberg RS. First line of defense: the role of the intestinal epithelium as an active component of the mucosal immune system. *J Gastroenterol* 2000; 35(11):805-14.

Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6):417-29.

Polese L, Angriman I, Cecchetto A et al. The role of CD40 in ulcerative colitis: histochemical analysis and clinical correlation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(3):237-41.

Powell-Tuck J, Buckell NA, Lennard-Jones JE. A controlled comparison of corticotropin and hydrocortisone in the treatment of severe proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(8):971-5.

Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA et al. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27(6):533-7.

Powell-Tuck J, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. The prognosis of idiopathic proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(6):727-32.

Powrie F. T cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles. *Immunity* 1995; 3(2):171-4.

Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111(8):641-9.

Ptak T, Shah U, Huk J et al. Efficacy and safety of mesalamine gel enema in left-sided mild to moderate ulcerative colitis: a comparison with aqueous suspension enema. *Gastroenterology* 2005; 128(4 suppl 2):A586.

Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330(12): 811-5.

Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA et al. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med* 1999; 5(10):1178-82.

Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666):82-6.

Raedler A, Behrens C, Bias P. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis – results from a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12):1353-63.

Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002; 51(4):536-9.

Rao SS, Dundas SA, Holdsworth CD et al. Olsalazine or sulphasalazine in first attacks of ulcerative colitis? A double blind study. *Gut* 1989; 30(5):675-9.

Ricart E, Taylor WR, Loftus EV et al. N-acetyltransferase 1 and 2 genotypes do not predict response or toxicity to treatment with mesalazine and sulfasalazine in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7): 1763-8.

Rijk MC, van Schaik A, van Tongeren JH. Disposition of 5-aminosalicylic acid by 5-aminosalicylic acid-delivering compounds. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(1):107-12.

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(4):438-42.

Riley SA, Lloyd DR, Mani V. Tests of renal function in patients with quiescent colitis: effects of drug treatment. *Gut* 1992; 33(10):1348-52.

Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94(6):1383-9.

Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29(5):669-74.

Ritchie JK, Powell-Tuck J, Lennard-Jones JE. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1978; 1(8074):1140-3.

Roberts EA. Drugs used in the treatment of intestinal motility disorders and inflammatory disease. In Kalant H, Roschlau WHE, eds. *Principles of medical pharmacology*, 6th edition. Oxford University Press, 1998: 561-71.

Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B et al. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69(1):96-9.

Ruemmele FM, Beaulieu JF, Dionne S et al. Lipopolysaccharide modulation of normal enterocyte turnover by toll-like receptors is mediated by endogenously produced tumour necrosis factor alpha. *Gut* 2002; 51(6):842-8.

Russel MG, Engels LG, Muris JW et al. 'Modern Life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(3):243-9.

Russel MG, Stockbrügger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(5):417-27.

Rutegard I, Ahsgren L, Stenling R et al. A simple index for assessment of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37(suppl 2):110-2.

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(2):183-91.

Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106(5):1251-3.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462-76.

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292-9.

Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(10):1867-71.

Salofalk® (5-Aminosalicylic acid) enteric-coated tablets, 500 mg, product monograph 2004. (Axcan Pharma, Inc.)

Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48(5):591-2.

Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(1):29-42.

Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(5):740-7.

Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126(5):364-71.

Sandler RS. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In Targan SR, Shanahan F, eds. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Williams & Wilkins, 1994:5-32.

Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases: role in pathogenesis and clinical implications. In Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition. WB Saunders, 2004:138-62.

Sartor RB. Review article: role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(suppl 3):17-23.

Sartor RB, Rath HC, Sellon RK et al. Microbial factors in chronic intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12(4):327-33.

Satsangi J, Morecroft J, Shah NB et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(1):3-18.

Schroeder H, Evans DA. Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects. *Gut* 1972; 13: 539-51.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized trial. *N Engl J Med* 1987; 317(26):1625-9.

Schröder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):530-7.

Scott MG, Nahm MH, Macke K et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin Exp Immunology* 1986; 66(1):209-15.

Seibold F, Slametschka D, Gregor M et al. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107(2):532-6.

Seibold F, Weber P, Klein R et al. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992; 33(5):657-62.

Sellin JH, Pasricha PJ. Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics*, 11th edition. McGraw-Hill, 2006: 1009-20.

Seo M, Okada M, Yao T et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(8):971-6.

Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7):1535-44.

Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(2):191-8.

Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and eotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120(3):622-35.

Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992; 103(2): 456-61.

Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D et al. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. *Gastroenterology* 1978; 75(4):638-40.

Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease accross Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-7.

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology – Serological studies in IBD – Implications for classification. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl. A):5-36.

Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983; 85(1):1-11.

Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multi-center study. *Ann Intern Med.* 1991; 115(5):350-5.

Srivastava ED, Barton JR, O'Mahony S et al. Smoking, humoral immunity, and ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32 (9):1016-9.

Staerk Laursen L, Stokholm M, Bukhave K et al. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion. *Gut* 1990; 31: 1271-6.

Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2):297-321.

Stenson WF, Korzenik J. Inflammatory bowel disease. In Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1699-1759.

Sternthal M, George J, Kornbluth A et al. Toxicity associated with the use of cyclosporin in patients with inflammatory bowel disease (abstract). *Gastroenterology* 1996: A1019.

Strobach RS, Ross AH, Markin RS et al. Neural patterns in inflammatory bowel disease: an immunohistochemical survey. *Mod Pathol* 1990; 3(4):488-93.

Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*, 8th edition. Saunders, 2006:2499-2548.

Sutherland LR. Topical treatment of ulcerative colitis. *Med Clin North Am* 1990; 74(1):119-31.

Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD000543.

Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Dig Dis Sci* 1987; 32(12 Suppl):64S-66S.

Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in the maintenance of remission in distal ulcerative colitis and proctitis. *Can J Gastroenterol* 1987; 1(1):3-6.

Sutherland LR, Martin F, Greer S et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92(6):1894-8.

Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD000544.

Svartz N. The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensitization in cases of hypersensitiveness to sulfa. *Acta Med Scand* 1948; 139 (suppl. 206):465-72.

Tamai H, Kachur JF, Grisham MB et al. Scavenging effect of 5-aminosalicylic acid on neutrophil-derived oxidant: possible contribution to the mechanism of action in inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol* 1991; 41(6-7):1001-6.

Tarpila S, Turunen U, Seppala K et al. Budesonide enema in active haemorrhagic proctitis--a controlled trial against hydrocortisone foam enema. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8(6):591-5.

Taylor KD, Plevy SE, Yang H et al. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120(6):1347-55.

Thayer WR Jr., Chitnavis V. Inflammatory Bowel Disease. The case for an infectious etiology. *Med Clin North Am* 1994; 78(6):1233-47.

Theis MK, Boyko EJ. Patient perceptions of causes of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(10):1920.

Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium: A report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1958; 2:1072-7.

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2(4947):1041-8.

van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg IV cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 122(Suppl):A668.

van der Heide H, van den Brandt-Gradel V, Tytgat GN et al. Comparison of beclomethasone dipropionate and prednisolone 21-phosphate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(2):169-72.

van Hees PA, Bakker JH, van Tongeren JH. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut*. 1980 Jul;21(7):632-5.

van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4(4):333-6.

Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996; 110(6):1810-9.

Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in Italian patients with ulcerative colitis: sensitivity, specificity and recognition of putative antigens. *Digestion* 1994; 55(1):34-9.

Vecchi M, Saibeni S, Devani M et al. Review article: diagnosis, monitoring and treatment of distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2:2-6.

Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1991; 41(4):647-64.

Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43(1):29-32.

Ward FM, Bodger K, Daly MJ et al. Clinical economics review: medical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1):15-25.

Watkinson G. Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate. *Br Med J* 1958; 2:1077-82.

Watts JM, De Dombal FT, Watkinson G et al. Early course of ulcerative colitis. *Gut* 1966; 7(1):16-31.

Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using ^{99m}Tc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci.* 1987; 32(12 Suppl):71S-75S.

Willoughby CP, Cowan RE, Gould SR et al. Double-blind comparison of olsalazine and sulphasalazine in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 148:40-4.

Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006; 48(2):116-32.

Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(5):562-6.