

Traitement d'entretien de la maladie de Crohn

L'histoire naturelle de la maladie de Crohn est caractérisée, dans la plupart des cas, par des phases d'activité alternant avec des périodes de rémission. Les traitements dont on dispose aujourd'hui, médicaux ou chirurgicaux, permettent, dans les meilleurs cas, d'induire une rémission clinique, puis tentent de stabiliser la maladie. Aucun traitement n'est en mesure d'apporter la guérison. En théorie, une fois la rémission induite, un traitement d'entretien paraît donc justifié dans tous les cas. En pratique pourtant, on est confronté à des profils évolutifs variables de la maladie : certains patients ont des poussées fréquentes, d'autres ont des rechutes très espacées. Chez ces derniers, l'intérêt d'un traitement d'entretien prolongé, coûteux, contraignant ou comportant ses risques propres, apparaît discutable. De plus, même si pour un malade donné, le profil évolutif est, d'un point de vue statistique, relativement stable au cours du temps [1], des inflexions de ce profil restent possibles, à l'occasion, par exemple, d'une modification de la consommation de tabac ou d'une intervention chirurgicale.

Doit-on proposer un traitement d'entretien à tous les malades ?

Dans les essais de maintien de la rémission, le risque de rechute chez les malades recevant un placebo est de 20 % à 70 % à un an, et 40 % à 70 % à 2 ans [2-9]. Les taux les plus faibles sont observés dans les essais évaluant

la récurrence clinique après une résection chirurgicale [7], ou dans les essais dont la rémission a été obtenue longtemps avant l'inclusion [8, 9]. En appliquant un raisonnement simple, fondé sur les résultats des essais, on peut conclure qu'il n'est pas nécessaire de prescrire un traitement d'entretien aux patients placés dans ces situations à faible risque de rechute. On peut toutefois trouver des arguments contradictoires à cette attitude abstentionniste : 1) c'est peut-être précisément chez ces patients à faible risque de rechute, chez lesquels les lésions sont absentes ou cicatrisées, que des traitements d'efficacité modeste mais peu toxiques (dérivé 5-ASA, probiotiques...) ont le plus de chance d'être efficaces alors que les patients ayant des lésions évoluées ou une maladie très inflammatoire ont sans doute moins de chances d'y répondre ; 2) plus que le risque de rechute, c'est l'enjeu de celle-ci qui doit guider la thérapeutique. Ainsi, un patient ayant subi une résection intestinale étendue et chez qui la rechute peut conduire à une nouvelle résection doit se voir proposer un traitement d'entretien aussi efficace que possible, même s'il est donné par excès. De même, lorsque la rémission a été obtenue au prix d'un traitement lourd, prolongé ou mal toléré, tout doit être mis en œuvre pour éviter d'être confronté à la même situation.

Si l'on veut progresser dans la sélection des patients devant bénéficier d'un traitement d'entretien, il est indispensable d'identifier des facteurs prédictifs d'une reprise évolutive de la maladie ou de complications. Jusqu'à présent, les tentatives pour identifier



M. LÉMANN,
M. ALLEZ,
J.M. GORNET,
Maria NACHURY
(Paris)

des phénotypes évolutifs plus sévères de maladie de Crohn n'ont guère convaincu [10]. Des travaux ont bien montré que les patients justifiant d'un traitement par les corticoïdes avaient de fortes chances d'être à nouveau confrontés à une indication de corticoïdes, à une corticodépendance ou à une intervention chirurgicale dans l'année suivant ce traitement [11, 12]. En regroupant les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, un travail du GETAID a identifié 4 facteurs de risque de rechute : âge ≤ 25 ans, intervalle ≤ 6 mois depuis la dernière poussée, intervalle > 5 ans depuis les premiers symptômes et localisation colique des lésions [13]. Une étude de cohorte hospitalière a montré que le tabagisme actif est aussi un facteur d'évolutivité de la maladie [14]. Des indices biologiques ont aussi été proposés pour tenter de prédire les rechutes. Dans sa version la plus récente, l'indice de Brignola [15] utilise 3 paramètres : $\alpha 1$ -glycoprotéine $> 1,3$ g/L ; $\alpha 2$ -globulines > 9 g/L ; VS > 40 mm/h. Les patients ayant un indice négatif avaient un risque de rechute de 24 % comparé à 87 % chez ceux ayant un indice positif (au moins un des tests anormaux). L'indice proposé plus récemment par le GETAID [16] a été élaboré en utilisant les données d'un essai thérapeutique prospectif comparant la mésalazine à un placebo pour le maintien de la rémission. La prédiction portait ainsi sur les 6 semaines suivant chaque mesure.

Cet indice comporte deux variables : VS > 15 mm/h et CRP > 20 mg/L. Un indice positif (au moins un des 2 tests anormaux) est associé à un risque 8 fois plus élevé de rechute dans les 6 semaines. La valeur prédictive négative du score est de 97 %, mais sa valeur prédictive positive est de 15 %, ce qui limite sa portée pratique.

Une démarche similaire a été proposée par l'équipe de Rutgeerts en situation postopératoire, après résection iléocolique droite, en utilisant l'endoscopie. Ces auteurs ont en effet montré que l'intensité de la récurrence endoscopique [17], constatée un an après l'intervention, était prédictive de la précocité de la rechute clinique. Ces travaux sont à la base d'une stratégie de prévention postopératoire fondée sur l'endoscopie, réalisée quelques mois après l'intervention.

En résumé, il existe sans doute une population de patients ayant une maladie de Crohn pour lesquels un traitement d'entretien n'est pas justifié. Ces patients ont des lésions relativement limitées, n'ont pas fait l'objet de résections intestinales étendues ou multiples, font des poussées faciles à maîtriser et espacées, n'ont pas reçu de corticoïdes récemment et sont non-fumeurs. Il est difficile de préciser la part de cette population par rapport à l'ensemble des patients, la plupart des études concernant des cohortes hospitalières, sélectionnées. Il serait très utile de disposer d'un score donnant de façon plus précise un poids aux différents éléments pronostiques énumérés ci-dessus, pour décider ou non d'un traitement d'entretien, face au patient.

Quels sont les traitements d'entretien efficaces ?

Les traitements ayant donné lieu à des essais thérapeutiques contrôlés dans la maladie de Crohn pour le maintien de la rémission sont indiqués dans le Tableau I.

Dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA)

Quatre méta-analyses ont été réalisées à partir des essais de 5-ASA [15-18]. La méta-analyse de Steinhart montre

TABLEAU I
TRAITEMENT D'ENTRETIEN DE LA MALADIE DE CROHN :
EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS ÉTABLIE PAR DES ESSAIS CONTRÔLÉS

Médicaments	Maintien de la rémission induite par un traitement médical	Maintien de la rémission après résection chirurgicale
Dérivés du 5-ASA	? (nombreux essais mais résultats contradictoires)	+
Immunosuppresseurs		
Azathioprine	+	? (un seul essai positif*)
Méthotrexate	+	Non étudié
Ciclosporine	-	Non étudié
Mycophénolate mofetil	Non étudié	Non étudié
Biothérapies		
Infliximab	+	Non étudié
CDP571	-	Non étudié
Natalizumab	Non étudié (essai en cours)	Non étudié
Interleukine 10	Non étudié	-
Autres traitements		
Métronidazole	Non étudié	+
Huile de poisson	? (2 essais contradictoires)	? (un seul essai positif*)
Probiotiques	? (1 seul essai positif)	? (un seul essai négatif ; plusieurs essais en cours)

* publié sous forme de résumé.

un bénéfice pour la mésalazine (RR : 0,63 ; IC_{95%} : 0,50 à 0,79), mais non pour la sulfasalazine [15]. Dans la méta-analyse de Messori [16], le traitement par mésalazine est associé à une diminution du risque de rechute clinique entre 0 et 6 mois (R : 0,56 ; IC_{95%} : 0,37 à 0,84 ; P < 0,01) et entre 6 et 12 mois (RR : 0,47 ; IC_{95%} : 0,33 à 0,67 ; P < 0,001). La méta-analyse de Camma [17] est plus complète, mais inclut 5 essais de prévention postopératoire parmi les 15 essais analysés ; elle montre une réduction significative du risque de rechute si l'on inclut tous les patients (différence entre 5-ASA et placebo : - 6,3 % ; IC_{95%} - 10,4 % à - 2,1 %), mais cette réduction n'est pas significative si l'on exclut les patients en postopératoire. L'analyse multivariée portant sur 12 des 15 essais trouve trois facteurs associés à un bénéfice des dérivés salicylés : atteinte iléale, longue durée d'évolution de la maladie et rémission induite par la chirurgie. Il n'est pas trouvé d'effet de la posologie. Lorsque les auteurs ont exclu les 4 essais pour lesquels le score de qualité était faible, le bénéfice des sali-

cylés n'était plus retrouvé. Pour la récurrence clinique post-opératoire, la diminution du risque absolu était de 13,1% (IC_{95%} : - 21,8 % à - 4,5% ; P = 0,0028). La méta-analyse de Cottone [7] ne concerne que la récurrence post-opératoire et a pris en compte un large essai, plus récent, dont le résultat était négatif. La diminution du risque absolu de récurrence clinique était de 10 % (IC_{95%} : -16,9 à - 3,2 % ; P = 0,0041). Le nombre de patients à traiter pour prévenir une récurrence dans les deux premières années était de 10.

Corticoïdes

Une méta-analyse a porté sur 3 études utilisant la prednisone : aucune différence significative n'a été trouvée entre corticoïdes et placebo [18]. Deux méta-analyses, concernant 4 essais, ont été publiées pour le budésone à libération intestinale, et ont abouti à des conclusions similaires pour la posologie de 3 ou 6 mg/jour, même si la période sans rechute était allongée dans certains essais [19, 20].

Azathioprine

Sept essais et deux méta-analyses sont disponibles. La méta-analyse la plus récente [21] a réuni 5 essais, concernant 319 patients. Les taux de rémission étaient de 67 % pour l'azathioprine et de 52 % pour le placebo ; l'odds ratio pour l'azathioprine était de 2,16 (IC_{95%} : 1,35 - 3,47) et le nombre de malades à traiter pour prévenir une rechute de 7. Les odds ratio étaient de 1,20 (IC_{95%} : 0,60-2,41) pour la posologie de 1 mg/kg/j, de 3,17 (IC_{95%} : 1,33-7,59) pour 2 mg/kg/j et de 4,13 (IC_{95%} : 1,59-10,71) pour 2,5 mg/kg/j. Un effet d'épargne en corticoïdes était aussi observé. La plupart de ces essais sont néanmoins anciens et de méthodologie souvent imparfaite. L'étude la moins discutable est celle de Candy : elle indique qu'au terme d'un suivi de 15 mois, 42 % des patients traités par azathioprine sont en rémission sans corticoïdes, contre 7 % des patients traités par placebo [22]. Une étude réalisée après ces méta-analyses a tenté de préciser si l'azathioprine restait efficace chez des malades en rémission sous ce traitement après plusieurs années. Cet essai du GETAID a comparé l'arrêt de l'azathioprine (remplacé par un placebo) à sa poursuite pendant 18 mois chez des patients en rémission sous azathioprine depuis plus de 42 mois. Il a conclu à l'absence d'équivalence entre les deux stratégies, les taux de rechute étant respectivement de 21 % et 8 % [9]. Plus récemment, un autre essai du GETAID a montré que lorsque l'induction de la rémission était faite par l'infliximab chez des malades corticodépendants, l'azathioprine était plus efficace [23]. En post-opératoire, un seul essai est disponible, portant sur 131 malades traités pendant 2 ans par 6-mercaptopurine (50 mg/j), mésalazine (3g/j) ou placebo [24]. La 6-mercaptopurine diminuait significativement les taux de récurrence clinique et endoscopique, comparé au placebo ; la différence avec la mésalazine était non significative.

Méthotrexate

Deux essais comparant l'efficacité du méthotrexate au placebo pour le main-

tien de la rémission induite médicalement ont été publiés [25, 26]. Le premier essai, mené chez 28 malades, a comparé le méthotrexate par voie orale à la posologie de 15 mg en une prise hebdomadaire à un placebo ; les taux de rechute à 1 an étaient respectivement de 43 % et 80 %, mais du fait d'effets indésirables fréquents, seulement 31 % des malades étaient en rémission sous méthotrexate en fin d'essai [25]. Le deuxième essai, plus important, concernait 76 malades en rémission sous méthotrexate [26]. Un groupe a poursuivi le traitement par méthotrexate intramusculaire (15 mg/semaine) et l'autre a reçu un placebo. Les taux de rémission à 40 semaines étaient de 65 % et 39 % (P = 0,04). Chez les 36 patients qui ont rechuté, 22 patients ont reçu à nouveau le méthotrexate à la posologie de 25 mg/semaine, ce qui a permis d'obtenir une rémission dans 55 % des cas.

Autres immunosuppresseurs

Deux essais contre placebo n'ont pas montré de différence significative en faveur de la ciclosporine administrée par voie orale à la posologie de 5 mg/kg/j pendant 3 à 18 mois pour induire et maintenir la rémission [27, 28]. Il n'existe pas d'essai pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn concernant le mycophénolate mofétil, la 6-thioguanine, le cyclophosphamide ou le tacrolimus.

Anti-TNF

Trois essais contre placebo évaluant l'efficacité des perfusions répétées d'infliximab dans le maintien de la rémission induite par l'infliximab au cours de la maladie de Crohn ont été publiés [29-31]. Dans le premier essai, 73 patients ayant présenté une réponse clinique après un traitement par infliximab ou par placebo ont été randomisés entre placebo et 10 mg/kg d'infliximab [29]. Les taux de rémission à 54 semaines étaient de 53 % dans le groupe infliximab vs 20 % dans le groupe placebo (P = 0,013) ; les taux de réponse étaient de 63 % et 38 % (P = 0,16). Le deuxième essai (ACCENT 1) comportait l'administration répétée d'infliximab chez des malades (n = 573)

ayant reçu une perfusion unique d'infliximab (5 mg/kg) [30]. Les sujets répondeurs (n = 335) recevaient de l'infliximab (5 mg/kg) ou un placebo à la 2^e et à la 6^e semaine, puis, toutes les 8 semaines des perfusions de placebo, d'infliximab 5 mg/kg ou 10 mg/kg. Les durées médianes de perte de réponse étaient respectivement de 19, 38 et > 54 semaines. La différence était significative entre infliximab et le placebo ; il n'y avait pas de différence significative entre les 2 doses d'infliximab. Cet essai montre aussi une fréquence plus grande de sevrage des corticoïdes dans les groupes recevant l'infliximab ; l'association des immunosuppresseurs à l'infliximab améliorait de façon non significative les résultats. Dans cet essai, les patients en situation de perte de réponse se voyaient proposer des injections régulières d'infliximab à la posologie de 5 mg/kg pour le groupe placebo, de 10 mg/kg pour le groupe recevant 5 mg/kg et de 15 mg/kg dans le groupe 10 mg/kg. Lorsque l'on tenait compte de ces traitements de « rattrapage », le taux de rémission dans les trois groupes de traitement était voisin de 60 % à 54 semaines. Le troisième essai (ACCENT 2) s'adressait à des formes fistulisées de maladie de Crohn [31]. Les patients recevaient trois injections d'infliximab à 0, 2 et 6 semaines. Une randomisation était ensuite réalisée, un groupe recevant un placebo, l'autre des injections de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Au terme des 54 semaines de l'essai, le taux de réponse complète était de 36 % dans le groupe infliximab et de 19 % dans le groupe placebo (P = 0,009).

Le CDP571, anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé, a été évalué sur une période de 24 semaines pour le maintien en rémission après un traitement d'induction, avec des résultats non significatifs [32].

L'étanercept et l'adalimumab n'ont pas fait l'objet d'essais pour le maintien de la rémission.

Autres traitements biologiques

L'interleukine 10 a été évaluée après résection iléale ou iléocolique, sans résultat sur la récurrence endoscopique à 3 mois [33].

Un large essai testant pour le maintien de la rémission le natalizumab, anticorps monoclonal dirigé contre la molécule d'adhésion $\alpha 4$, devrait être prochainement présenté.

Traitements divers

Le métronidazole (20 mg/kg/j pendant 3 mois) a été comparé à un placebo chez 60 malades ayant subi une résection iléocolique droite [34]. Au 3^e mois post-opératoire, une récurrence endoscopique était présente chez 75 % des malades du groupe placebo *vs* 52 % des malades du groupe métronidazole (différence non significative) ; les récurrences endoscopiques sévères étaient moins fréquentes dans le groupe métronidazole. Après 3 ans de suivi, les taux de récurrence endoscopique étaient identiques (82 % *vs* 78 %). Un autre essai a évalué l'efficacité de l'ornidazole 1g/j pendant un an : les taux de récurrence clinique et endoscopique étaient significativement plus faibles qu'avec le placebo (8 % *vs* 37 %, $P = 0,002$ et 54 % *vs* 79 %, $P = 0,04$), mais à 3 ans, les taux de récurrence clinique n'étaient pas significativement différents (35 % *vs* 48 %) [35].

L'huile de poisson contient des acides gras oméga-3, en particulier l'acide éicosapentaénoïque, qui possède des propriétés anti-inflammatoires. Un essai portant sur 204 patients traités pendant 12 mois n'a pas montré de bénéfice d'une préparation contenant de l'acide éicosapentaénoïque, le Maxepa[®] comparé au placebo [36]. Un autre essai incluant 78 patients a utilisé une autre préparation (Purepa[®]) : à un an, le taux de malades en rémission était de 59 % dans le groupe traité contre 26 % avec le groupe placebo ($P = 0,03$) [37]. Ce produit a aussi été testé en postopératoire : à 1 an, le taux de récurrence endoscopique était significativement diminué comparé au placebo (34 % *vs* 62 %) [38].

Plusieurs essais concernant les probiotiques sont également en cours. Une étude préliminaire a comparé *Saccharomyces boulardii* associé à la mésalazine à la mésalazine seule chez 32 patients, avec des taux de rechute à 6 mois, respectivement, de 6 % et 37 % ($P = 0,04$) [39].

Quel traitement d'entretien en pratique ?

On peut, schématiquement, distinguer les situations cliniques suivantes :

La rémission a été induite par un traitement médicamenteux

LA RÉMISSION EST RÉCENTE

– Si la poussée était peu sévère, la maladie peu évolutive ou de diagnostic récent, si les lésions sont limitées et si la rémission a été obtenue sans corticoïdes et sans infliximab, on peut discuter l'absence de traitement d'entretien ou, dans une forme iléale, la mésalazine (2-4 g/j).

– Si la poussée était sévère ou si la rémission a été difficile à obtenir, si la maladie est chronique active (rechutes fréquentes, corticodépendance), si les lésions sont étendues (atteinte jéjunoléale, lésions anopérinéales notamment), ou si l'infliximab a été utilisé pour induire la rémission, on propose l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, on peut utiliser le méthotrexate. En cas d'échec ou d'intolérance à ces deux immunosuppresseurs, on utilisera des injections régulières d'infliximab.

– Dans la situation intermédiaire d'une poussée traitée par les corticoïdes, sans les éléments développés dans le paragraphe précédent, on discute, au cas par cas, l'introduction d'un immunosuppresseur. Il n'y a pas encore de consensus sur ce point, mais la tendance est d'introduire précocement l'azathioprine [40].

LA RÉMISSION EST ANCIENNE (PLUS DE 2 ANS)

– Le patient ne reçoit aucun traitement : sauf s'il existe des lésions étendues et menaçantes, il n'est pas justifié d'introduire un traitement d'entretien.

– Le patient reçoit un traitement par 5-ASA. Il n'y a pas de justification scientifique à le poursuivre (même si son interruption est souvent psychologiquement difficile).

– Le patient reçoit un immunosuppresseur. Les travaux récents incitent à ne pas interrompre ce traitement s'il est bien toléré. Au-delà de 4 ans, on

peut toutefois discuter, dans certains cas, son interruption. Dans cette discussion, doivent intervenir : a) le risque de rechute, de l'ordre de 15 % par an ; b) l'enjeu de celle-ci, qui intègre à la fois les difficultés passées à obtenir la rémission et les risques potentiels encourus de déstabiliser à nouveau la maladie (risque de résection intestinale étendue, de proctectomie...) ; c) les risques à long terme du traitement, notamment en matière d'affection néoplasique.

– Le patient reçoit des injections régulières d'infliximab. On ignore actuellement la durée de ce traitement. Après un an, on peut tenter d'espacer les injections en maintenant un immunosuppresseur.

La rémission a été induite par une intervention chirurgicale de résection

– S'il s'agit d'une première résection intestinale limitée (résection du grêle de moins de 50 cm ou résection de l'iléon terminal et du côlon droit), on peut proposer l'absence de traitement dans l'immédiat, puis de réaliser une iléocoloscopie 6 à 12 mois après l'intervention. En l'absence de récurrence endoscopique ou en cas de lésions mineures, l'abstention thérapeutique est maintenue. En cas de récurrence endoscopique modérée, un traitement par mésalazine (2-3 g/j) est proposé. En cas de récurrence sévère, un traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine est proposé.

– S'il s'agit d'un malade ayant eu une ou plusieurs résections et ayant de ce fait un syndrome de grêle court ou une menace de grêle court en cas de récurrence, un traitement par azathioprine (2-2,5 mg/kg/j) ou 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg/j) est proposé. En cas d'intolérance à ce traitement, et bien qu'il n'existe pas de données concernant l'efficacité de cet immunosuppresseur pour la prévention des récurrences postopératoires, le méthotrexate est discuté.

– Dans les cas intermédiaires, on peut proposer de prescrire en postopératoire un traitement par mésalazine et d'introduire un immunosuppresseur en fonction des données de la surveillance endoscopique.

RÉFÉRENCES

1. Beaugerie L, Le Quintrec Y, Paris JC, Godchaux JM, Saint-Raymond A, Schmitz J, Ricour C, Haddak M, Diday E. Testing for course patterns in Crohn's disease using clustering analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ; 13 : 1036-41.
2. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984 ; 86 : 249-66.
3. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 847-69.
4. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 2116-24.
5. Messori A, Brignola C, Trallori, Rampazzo R, Bardazzi G, Belloli C, *et al.* Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 692-8.
6. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease : a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997 ; 113 : 1465-73.
7. Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000 ; 119:597.
8. Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC, *et al.* Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 435-9.
9. Lémann M, Bouhnik Y, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, *et al.* Essai randomisé comparant l'arrêt de l'azathioprine a sa poursuite chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission sous azathioprine depuis plus de 42 mois (GETAID). *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : A22.
10. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease : report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000 ; 6 : 8-15.
11. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 699-706.
12. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease : a population-based study. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 255-60.
13. Sahnoud T, Hocht-Boes G, Modigliani R, Bitoun A, Colombel JF, Soule JC, *et al.* Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. *Gut* 1995 ; 37 : 811-8.
14. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 424-31.
15. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, *et al.* Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992 ; 37 : 29-32.
16. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Mary JY. Biological markers of short term relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : A-141.
17. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 956-63.
18. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen O. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford : Update Software.
19. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease : a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 1419-28.
20. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
21. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
22. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995 ; 37 : 674-8.
23. Lémann M, Colombel JF, Duclos B, Veyrac M, Dupas JC, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Sobhani I, Metman E, Boureille A, Mart JY, GETAID. Influximab in steroid dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine or 6-MP: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Gut* 2003 ; 52 [suppl] : A44.
24. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease : a 2-year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : A1011.
25. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, *et al.* Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 1724-9.
26. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1627-32.
27. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease : a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 774-82.
28. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, *et al.* Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1846-51.
29. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasukas E, Hanauer SB, Present DH, *et al.* Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 761-9.
30. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al.* Maintenance infliximab for



Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9.

31. Sands B, Van Deventer S, Bernstein C, *et al.* Long term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in the Accent II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002 ; 202 : A-81.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, *et al.* An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1330-8.
33. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, *et al.* Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001 ; 49 : 42-6.
34. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1617-21.
35. Rutgeerts P, Van Assche G, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, *et al.* Ornidazol for prophylaxis of postoperative Crohn's disease : Final results of a double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : A80.
36. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, Schulz B, Purrmann J, Fleig WE, *et al.* Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 778-85.
37. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1557-60.
38. Belluzzi A, Campieri M, Belloli C, Cottone M, Rizzello, *et al.* A new enteric-coated preparation of Ω -3 fatty acids for preventing post-surgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : A930.
39. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 1462-4.
40. Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F and the 6MP Collaborative