

Prise en charge thérapeutique des proctites

MODULE 2

Philippe GODEBERGE

Département Médico-Chirurgical de Pathologie Digestive, Institut Mutualiste Montsouris, 42, Boulevard Jourdan, 75014 Paris.

TABLE DES MATIÈRES

LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA PREMIÈRE POUSSÉE

- Avant le diagnostic
- Le traitement de la première poussée
- En cas d'échec du traitement initial

LES PROCTITES RÉFRACTAIRES

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

CONCLUSION

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Therapeutic management of idiopathic proctitis

Philippe GODEBERGE

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D70-D74)

MANAGEMENT OF THE FIRST PRESENTATION

- Before the diagnosis
- Initial treatment
- Failure of the first line treatment

REFRACTORY PROCTITIS

MAINTENANCE OF REMISSION

CONCLUSION

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'atteinte isolée du rectum constitue une entité à part entière. L'individualisation de cette localisation est justifiée par son habituel bon pronostic et par une prise en charge thérapeutique spécifique. En effet, le caractère distal et limité de l'atteinte inflammatoire donne la possibilité de recourir à un traitement local, avec comme avantages potentiels, la délivrance d'une forte dose de médicament, une plus faible absorption systémique et un moindre taux d'effets secondaires.

Il s'agit d'une affection chronique que l'on ne sait pas guérir et dont on est seulement capable d'atténuer les symptômes et de modifier l'histoire naturelle, faite de poussées et de rémissions. On dispose pour cela d'une hiérarchie de traitements, pouvant aboutir à une chirurgie d'exérèse dans les formes médicalement incontrôlables.

Les conditions de la prise en charge se sont modifiées ces dernières années en impliquant plus largement les patients dans les choix thérapeutiques après une information complète et en tenant compte de critères de qualité de vie ; ce d'autant plus que la majorité des malades (90 %) ont une activité normale et une espérance de vie comparable à celle de la population générale [1].

La prise en charge thérapeutique de la première poussée

Avant le diagnostic

De nombreuses affections peuvent être responsables d'une inflammation muqueuse et en imposer pour une proctite inflammatoire non spécifique (PI), notamment au moment de la première poussée. Comme la première consultation ne coïncide pas nécessairement avec la première manifestation de la maladie, la recherche assidue à l'interrogatoire d'un épisode anté-

rieur négligé est important ; le caractère récidivant des symptômes étant un argument en faveur du diagnostic de PI.

Lors de la première poussée, il importe d'éliminer les autres causes de proctites (tableau I). Si le contexte peut suffire à orienter le diagnostic (irradiation, contexte épidémique), l'existence de lésions périnéales (ano-rectite) oriente vers une maladie infectieuse. La prise d'un anti-inflammatoire, notamment en suppositoire, peut en imposer pour une MICI mais une première poussée peut être observée au décours de la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien [2], de même qu'au décours d'un épisode infectieux [3]. En cas d'hospitalisation récente ou de

Tableau I. – Principales causes de proctites.

Main etiologies of proctitis.

Rectocolite ulcéro-hémorragique
Maladie de Crohn
Colite inclassée
Radiothérapie
Syndrome de prolapsus muqueux
Tuberculose
Schistosomiase
Syphilis
Chlamydiae trachomatis
Amibiase
Clostridium difficile
Cytomégalovirus
Herpès virus
Shigellose
Salmonellose
Anti-inflammatoire non stéroïdien (suppositoire)

prise d'antibiotiques, l'examen de selles doit comporter la recherche de *Clostridium difficile* [4]. Chez les migrants ou les homosexuels, une suspicion clinique d'amibiase conduit à demander un examen de selles spécifique et une sérologie, et chez les homosexuels et les sujets positifs pour le VIH, une sérologie herpétique.

La multiplicité des étiologies peut rendre apparemment complexe une prise en charge initiale dont le but est de rechercher une MICI et d'éliminer les causes spécifiques. Cette étape qui permet d'établir le diagnostic de façon fiable, reste fondamentale car elle constitue une économie pour l'avenir du malade, économie d'hommes et de moyens, ne serait-ce que parce que le maintien en rémission est plus économique que la survenue de poussées itératives [5].

Cette prise en charge initiale obéit à des règles strictes :

a) elle n'est pas à faire en urgence en l'absence de menace vitale et de retentissement général ; b) elle reste basée sur un bilan simple (analyse de selles, rectoscopie et biopsies) ; des explorations plus complètes étant surtout commandées par le contexte clinique ; c) elle peut recourir au départ à un traitement probabiliste dans l'attente du résultat des prélèvements microbiologiques et histologiques : ciprofloxacine 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours et métronidazole 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours [6].

On peut distinguer au terme de ce bilan initial les situations suivantes :

a) il n'y a qu'un seul germe pathogène et l'histologie est en faveur d'une pathologie infectieuse ; il s'agit d'une proctite ou d'une ano-rectite infectieuse ; b) il n'y a qu'un seul germe pathogène et l'histologie est en faveur d'une pathologie inflammatoire ; il s'agit d'une première poussée de MICI associée à une pathologie infectieuse ; c) il n'y a pas de germe pathogène et l'histologie est en faveur d'une pathologie inflammatoire ; il s'agit d'une première poussée, éventuellement associée à une prise d'anti-inflammatoire ; d) aucune de ces situations ; il s'agit jusqu'à preuve du contraire d'une proctite indéterminée ou inclassée. Au stade inaugural, la distinction entre une proctite de RCH ou une maladie de Crohn n'a pas d'implication pratique. Dans un deuxième temps se pose le problème du maintien en rémission avec des salicylés dont l'indication reste largement controversé dans la maladie de Crohn [7].

Le traitement de la première poussée

Le traitement a pour but de diminuer les symptômes liés à l'inflammation muqueuse. Le critère de jugement varie dans la littérature : efficacité symptomatique, endoscopique ou histologique. Les traitements proposés ont une efficacité décroissante sur ces critères. Les doses et les produits utilisables sont résumés dans le tableau II. Il est maintenant bien établi que le traitement initial de référence fait appel aux dérivés salicylés par voie locale [8, 9].

Le traitement dépend de l'extension en hauteur et du souhait des malades. Les suppositoires sont efficaces sur les lésions s'étendant jusqu'à 10 cm de la marge anale ; les lavements, pouvant atteindre l'angle gauche, sont bien adaptés aux rectites plus étendues [9, 10].

La mésalazine fait mieux que le placebo à 2 semaines en suppositoire pour les proctites non spécifiques, et le lavement de mésalazine fait mieux que l'acétate d'hydrocortisone à 2 semaines dans la proctite ulcéreuse [11-13]. Les dérivés salicylés font mieux que les corticoïdes locaux, sous toutes leurs formes, y compris ceux ayant un tropisme purement local [14]. Si on dispose de moins de données pour les proctites de la maladie de

Tableau II. – Traitement médical pour la mise en rémission des proctites.
Medical therapy for induction of remission in proctitis.

Dérivés salicylés	Olsalazine◇	Comprimé, 1,5-2 g/j.
	Mesalazine*	Per os : 1,6-4 g/j. selon la galénique Suppositoire : 1 g/j. Lavement 1 à 2 g/j.
	4 ASA¶	Lavement 2 g
	Sulfasalazine	2 à 4 g/j.
Corticoïdes	Hydrocortisone	Lavement, mousse
	Betaméthasone	Lavement 5 mg
	Prednisolone	En lavement en préparation magistrale
Immunosuppresseurs	Azathioprine	50 mg/j à 2,5 mg.kg.j ⁻¹
	6 mercaptopurine	50 mg/j à 1,5 mg.kg.j ⁻¹

◇ *Dipentum*® ; * Selon le mode de délivrance, on dispose de comprimés enrobés d'éthylcellulose (*Pentasa*®), ou de comprimés enrobés à déliement pH dépendant (*Rowasa*®, *Fisava*®) ; ¶ *Quadrassa*®

Crohn, celles disponibles plaident pour une démarche et des doses identiques à celles de la proctite ulcéreuse. L'effet thérapeutique est atteint en 2 à 4 semaines dans près de 3 cas sur 4.

Le traitement oral est moins efficace que le traitement local [15, 16]. Malgré le faible coût de la sulfapyridine, la fréquence de ses effets secondaires — jusqu'à 30 % — [17] conduit à préconiser en première intention un dérivé du 5-ASA (mésalazine ou olsalazine), sauf rares cas spécifiques (atteinte extra digestive associée). Il n'y a pas de données permettant de recommander un salicylé plutôt qu'un autre dans le traitement oral des proctites. Enfin, seulement 20 % des malades ayant eu des effets secondaires avec la sulfapyridine, présentent des effets secondaires sous 5 ASA [18].

La coexistence de lésions proctologiques bénignes (hémorroïdes, fissure anale) dont la présence est parfois liée à la maladie (ulcération de la maladie de Crohn), peut compliquer le traitement local ; elles contre indiquent le plus souvent le recours à la chirurgie et constituent un argument en faveur d'un traitement oral de première intention.

En cas d'échec du traitement initial

La cause de cet échec doit être analysée en essayant de répondre à quatre questions : S'agit-il d'un échec vrai qui doit faire essayer une association thérapeutique ou une autre substance ? S'agit-il d'une insuffisance thérapeutique due à une mauvaise évaluation de l'extension de l'atteinte ayant conduit à une prescription inadéquate — suppositoire plutôt que lavement ? S'agit-il d'une mauvaise tolérance et/ou d'une mauvaise observance, notamment en cas de lavement ? S'agit-il d'une insatisfaction du malade plus que d'un échec ? Cette dernière dimension ne devant pas être négligée compte tenu du mode d'administration des médicaments.

Lorsque le traitement de référence n'aboutit pas (mise en rémission partielle, échec thérapeutique), il y a plusieurs possibilités, dont certaines sont plus consacrées par l'usage que par la littérature. Ces mesures thérapeutiques sont les suivantes : a) Adjonction d'un traitement oral de 5 ASA à la dose thérapeutique habituelle, qui fait mieux que le traitement local seul dans une étude [15]. Lors des proctites, la coexistence d'une constipation d'amont conduit à préconiser un laxatif de lest [19] qui doit permettre l'augmentation de la concentration de la substance active au niveau distal. b) Augmentation de la dose de salicylés par voie locale : l'existence d'un effet dose pour les salicylés

orax dans le traitement de la colite ulcéreuse, pourrait justifier cette augmentation, qui dépend de la tolérance du produit et de son efficacité même incomplète. Mais la dose optimale par voie locale est de 1 g, sans bénéfice démontré d'une augmentation de la dose [20]. De même, si l'extension en hauteur a été correctement évaluée, il n'y a pas de bénéfice théorique à passer du suppositoire au lavement. c) Passage à un corticoïde par voie locale : les corticoïdes utilisables existent sous forme de mousse faiblement dosée, ou de lavements dont les effets secondaires systémiques témoignent d'une absorption locale. La mousse serait mieux tolérée du fait d'une manipulation plus aisée [21], y compris pour le 5 ASA [22]. L'association à du 5 ASA en lavement [23] a également été décrite et apporterait un bénéfice thérapeutique, mais dans une seule série publiée sous forme de résumé. d) Combinaison de produits et de galéniques, notamment par l'adjonction d'un traitement matinal en suppositoire ou d'une mousse corticoïdes, afin de réduire l'inflammation muqueuse et de favoriser la rétention du lavement nocturne [24]. e) Recours à une corticothérapie orale [25] : les schémas utilisés en France font appel à des doses identiques aux formes coliques de MICI (1 mg/kg), soit sensiblement plus élevées que celles utilisées dans les essais Nord-américains (40 à 60 mg/j) [17]. Dans la forme standard, il n'y a pas de signe de gravité (pas de fièvre, de tachycardie, d'anémie) ; même si la polychésie peut conduire à nombre d'évacuations fécales supérieur à 6. Les corticoïdes sont donc rarement indiqués d'emblée.

Les proctites réfractaires

En cas d'échec des différents traitements précédemment cités, la prise en charge des proctites pose un problème thérapeutique en faisant parler de « proctite réfractaire » quoique cette notion varie dans le temps en fonction de l'apparition de nouvelles possibilités thérapeutiques. Cela conduit à utiliser des médicaments dont l'emploi n'est validé que dans des séries courtes, ouvertes ou monocentriques à faibles effectifs.

Le métronidazole est un antibiotique dont les effets sur le système immunitaire ont conduit à des essais dans la maladie de Crohn et dans les proctites ulcéreuses. Il peut se montrer supérieur au placebo et équivalent à la sulfapyridine dans la mise en rémission. Ses effets neurologiques le rendent peu adapté à un traitement préventif de la rechute. Dans la littérature, il y a une intrication des indications du traitement entre la prise en charge des suppurations et la mise en rémission de la maladie sous jacente [26].

Parmi les immunomodulateurs, les plus anciens et les plus étudiés restent la 6 mercaptopurine (6 MP) ou l'azathioprine (AZA), qui sont efficaces chez les malades qui ne répondent pas à la prednisolone, mais dont la gravité ne justifie pas le recours à une corticothérapie intraveineuse [4]. Leur utilisation est limitée par leur délai d'action (3 à 6 mois). Les doses utilisées étant respectivement de 1,5 mg.kg.⁻¹ et de 2,5 mg.kg.⁻¹ au maximum.

L'emploi des immunomodulateurs d'introduction récente (infliximab, interleukine 10, thalidomide, anti-molécules d'adhésion, etc.) a été étudié dans les formes sévères de la maladie ou ne répondant pas aux corticoïdes. La transposition de ces données à une forme distale de MICI n'est pas validée et invite à une certaine prudence. Il peut être légitime d'en discuter l'indication, dans le cadre de protocoles, avant le recours à la chirurgie.

D'autres traitements alternatifs spécifiques ont été tentés : lavements d'acides gras volatils [27] dont l'intérêt n'a pas été confirmé par un essai ; patch de nicotine : le patch de 15 mg associé au lavement de salicylés fait mieux que le traitement oral

associé au lavement [28]. La validation de ces données n'est pas suffisante pour préconiser ce traitement, mais chez des malades non fumeurs chez lesquels une maladie de Crohn a été éliminée, en l'absence de contre indication cardio-vasculaire et en cas de rectite ulcéreuse réfractaire, cette option thérapeutique peut être discutée ; lavement de ciclosporine en étude ouverte [29] à la dose de 250 mg ; lavement à base de lignocaine, etc.

Une proctite réfractaire « à tout » peut conduire à une véritable impasse thérapeutique. L'impasse est liée à une forme non menaçante de la maladie mais dégradant de façon majeure la qualité de vie et conduisant à discuter l'ablation du côlon alors que la maladie n'en affecte qu'une petite partie. Une forme hémorragique sévère peut également être menaçante et engager le pronostic vital.

La chirurgie reste le dernier recours. Les indications opératoires demeurent classiques, et dans le cas des PI avant tout échec du traitement médical. Tout particulièrement dans le cas de la rectocolite ulcéro-hémorragique, le malade sera informé de la morbidité liée à une intervention, qui reste une solution dans ces formes sévères pour améliorer la qualité de vie [30] : anastomose iléo-anale en cas de proctite ulcéreuse ; proctectomie ou colo-proctectomie avec stomie en cas de maladie de Crohn.

Traitement d'entretien

Une fois la mise en rémission obtenue, l'indication d'un traitement d'entretien dépend de : a) la fréquence des rechutes, b) la durée des phases de rémission, c) l'intensité des symptômes, d) la nature et l'efficacité du traitement initial (et donc de la difficulté de la mise en rémission), e) des souhaits du malade (auto évaluant le rapport bénéfice/contraintes du traitement d'entretien). L'évaluation de ces critères fait que le traitement d'entretien n'est pas à considérer comme une nécessité absolue [31], notamment en cas de rectite ulcéreuse chez les malades en rémission clinique depuis plus de 2 ans [32].

Le traitement d'entretien fait appel aux salicylés dans les formes modérées. Il n'y a pas de place pour les corticoïdes locaux qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Toutes les formes galéniques sont utilisables. On trouve dans la littérature une grande multiplicité de doses, de combinaisons thérapeutiques et de rythme d'administration.

On peut utiliser : a) les salicylés oraux, à la dose de 2 à 4 g. Il existe un effet dose qui conduit à préconiser des doses plus élevées en cas d'atteintes distales [32] ; b) suppositoires de 5 ASA (1 g/j) soit 1 ou 2 suppositoires jours [33] ; c) 5 ASA en lavement de 1 g/j [34, 35] ou 4 ASA.

Il est difficile de systématiser le traitement d'entretien des PI, notamment parce que le paramètre « malade » est très variable. Certains malades peuvent préférer un traitement oral moins efficace à la mise en place d'un suppositoire ; d'autres préférant un traitement plus lourd à la présence de symptômes même minimes. Certaines des solutions préconisées peuvent même être paradoxales, comme la mise en route d'un traitement d'entretien par salicylés après une mise en rémission par mousse de corticoïdes justifiée du fait d'un échec initial du 5-ASA.

L'association d'un traitement local hebdomadaire (lavement de 4 g) fait mieux que le traitement oral seul [32]. En cas de PI, un suppositoire de 1 g trois par semaine est plus efficace que le placebo et une utilisation quotidienne reste efficace en cas d'échec [36].

Plusieurs publications dont une méta-analyse plaident pour un certain effet du 5 ASA dans le maintien en rémission de la maladie de Crohn ; cet effet s'exprimant principalement en post

opérateur [37]. Cet effet encore débattu n'est pas validé dans le cas spécifique des proctites.

Les probiotiques [38] pourrait avoir un intérêt dans le maintien en rémission, mais cette action n'est pas validée pour les formes distales de MICI.

L'AZA et la 6-MP sont efficaces dans le contrôle des symptômes des malades présentant des rechutes fréquentes ou qui ont une maladie active, notamment dès que les corticoïdes sont réduits en dessous d'un certain seuil. Ces produits ont montré également leur efficacité dans le maintien en rémission des proctites, ulcéreuses ou dans la maladie de Crohn.

L'azathioprine permet le sevrage cortisoné, plus ou moins complet, chez près de 80 % des malades [26].

La ciclosporine orale en relais d'un traitement IV, reste controversée.

Si l'utilisation des immunosuppresseurs et l'arrêt du tabac, restent des éléments essentiels du traitement des maladies de Crohn en rémission, la place à long terme de ces traitements dans la proctite ulcéreuse reste plus controversée.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique d'une proctite est une situation fréquente en pratique gastro-entérologique. Les bases de cette prise en charge peuvent être acquises simplement et rapidement ; le contexte et l'histoire de la maladie constituant des éléments d'orientation importants. Une fois le traitement initié, les difficultés de la prise en charge doivent être soigneusement explicitées au malade. De son côté, il doit en effet admettre le caractère récidivant des symptômes, l'incapacité de la médecine à l'en débarrasser rapidement, simplement et définitivement, et le fait qu'un pronostic et un diagnostic précis ne peuvent parfois être formulés qu'après un délai qui lui est spécifique et non prédictible à l'issue de la première consultation.

Cette affection, dans la majorité des cas bénigne, est traitée en première instance par les dérivés salicylés, tant pour la mise en rémission que pour le maintien en rémission. Au-delà, les combinaisons thérapeutiques sont adaptées à la réponse au traitement, la chirurgie restant une solution ultime possible, mais finalement rarement appliquée dans cette localisation. Les échecs thérapeutiques existent, atteignant un tiers des cas, selon les doses et les durées de suivi. Mais, avant d'incriminer le traitement, il faut savoir rechercher, outre l'erreur diagnostique, une mauvaise observance ou une insatisfaction du malade face à un traitement local. Dans les années à venir, l'apparition d'immunomodulateurs moins toxiques pourra peut-être apporter une solution plus largement applicable aux différentes formes de la maladie, y compris aux proctites idiopathiques.

RÉFÉRENCES

1. Ward FM, Bodger K, Daly MJ, Heatley RV. Medical management of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13:15-25.
2. Gibson GR, Whitacre EB, Ricotti CA. Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992;152:625-32.
3. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, et al. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1077-85.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
5. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis : a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143-7.
6. Beaugerie L. La démarche diagnostique, in *Colites infectieuses de l'adulte*, A. Rampal, et al., Editors. 2000, John Libbey Eurotext : Paris, p. 217-42.
7. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease : a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
8. Campiere M, Lanfranchi GA, Bazzochi G, et al. Treatment of ulcerative colitis with high doses 5-ASA enemas. *Lancet* 1981:270-3.
9. Friedman LS, Richter JM, Kirkham SE, DeMonaco HJ, May RJ. 5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis : a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1986;81:412-8.
10. Chapman NJ, Brown ML, Phillips SF, Tremaine WJ, Schroeder KW, Dewanjee MK, et al. Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:245-8.
11. Ngô Y, Gélinet JM, Ivanovic A, Kac J, Schénovitz G, Vilote J, et al. Efficacité d'une application quotidienne d'un suppositoire de mésalazine (Pentasa®) à libération progressive, dans le traitement des poussées de recto-colite ulcéro-hémorragique. Essai randomisé en double aveugle contre placebo. *Gastroenterol Clin Biol* 1992:782-6.
12. Ngô Y, Rambaud JC. Lavement d'acide 5-aminosalicylique (Pentasa®) versus mousse d'acétate d'hydro-cortisone (Proctocort®) dans le traitement des poussées de rectite et de recto sigmoïdite cryptogénétique. Essai comparatif randomisé multicentrique. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;11:558-63.
13. Marteau P, Florent C. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis : French Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:166-70.
14. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis : a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
15. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, 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;92:1867-71.
16. Kam L, Cohen H, Dooley C, Rubin P, Orchard J. A comparison of mesalamine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1338-42.
17. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000543.
18. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:332-6.
19. Allison MC, Vallance R. Prevalence of proximal faecal stasis in active ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:179-82.
20. Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis ? *Gut* 1998;42:761-3.
21. Somerville KW, Langman MJ, Kane SP, MacGilchrist AJ, Watkinson G, Salmon P. Effect of treatment on symptoms and quality of life in patients with ulcerative colitis : comparative trial of hydrocortisone acetate foam and prednisolone 21-phosphate enemas. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:866.
22. Ardizzone S, Doldo P, Ranzi T, Sturniolo GC, Giglio LA, Annese V, et al. Mesalazine foam (Salofalk®) foam in the treatment of active distal ulcerative colitis. A comparative trial vs Salofalk® enema. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999;31:677-84.
23. Mudler CJJ, Fockens P, van der Heide H, Tytgat GN. A controlled randomised trial of bethaclomethasondipropionate (3 mg) versus

- 5-aminosalicylic acid (1 g) *versus* a combination of both (3 mg/1 g) as retention enema in active distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;106:A739.
24. Bitton A. Medical management of ulcerative proctitis, proctosigmoiditis, and left-sided colitis. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:263-74.
 25. Hanauer SB. Medical therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1993;342:412-7.
 26. Griffin MG, Miner PB, Jr. Conventional drug therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:509-21.
 27. Patz J, Jacobsohn WZ, Gottschalk-Sabag S, Zeides S, Braverman DZ. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas. *Am J Gastroenterol* 1996;91:731-4.
 28. Guslandi M, Frego R, Viale E, Testoni PA. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine : role of transdermal nicotine *versus* oral mesalamine. *Can J Gastroenterol* 2002;16:293-6.
 29. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, Campbell A, Jewell DP. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701-4.
 30. Brunel M, Penna C, Tiret E, Ballardur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut* 1999;45:542-5.
 31. Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission ? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373-9.
 32. Ardizzone S, Molteni P, Bollani S, Bianchi Porro G. Guidelines for the treatment of ulcerative colitis in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:836-41.
 33. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis : a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1079-82.
 34. Sutherland LR, Martin F. 5-Aminosalicylic acid enemas in treatment of distal ulcerative colitis and proctitis in Canada. *Dig Dis Sci* 1987;32:64S-66S.
 35. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas : effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1075-9.
 36. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis : a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42:195-9.
 37. Messori A, Brignola C, Trallori G. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease : A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692-8.
 38. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* *versus* mesalazine for the treatment of ulcerative colitis : a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.