

Lésions ostéo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MODULE 2

Marc LEMANN (1), Joëlle BONNET (1), Matthieu ALLEZ (1), Jean-Marc GORNET (1), Xavier MARIETTE (2)

(1) Gastroentérologie, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris ; (2) Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

TABLE DES MATIÈRES

LÉSIONS OSSEUSES

- Ostéopénie, ostéoporose et risque fracturaire
- Prévalence au cours des MICI
- Dépistage et diagnostic dans les MICI
- Prévention et traitement de l'ostéopénie dans les MICI
 - Corticothérapie
 - Calcium et vitamine D
 - Hormonothérapie
 - Biphosphonates
 - Autres mesures
- Autres lésions osseuses

LÉSIONS ARTICULAIRES

- Rhumatismes axiaux
- Manifestations articulaires périphériques
- Autres atteintes articulaires

CONTENTS

Bone and joints in inflammatory bowel disease

Marc LEMANN, Joëlle BONNET, Matthieu ALLEZ, Jean-Marc GORNET, Xavier MARIETTE

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D75-D82)

BONE LESIONS

- Osteopenia, osteoporosis and fractures
- Prevalence in IBD
- Screening and diagnosis in IBD
- Prevention and treatment in IBD
 - Steroids
 - Calcium and vitamin D
 - Gonadal hormones
 - Biphosphonates
 - Others therapies
- Other bone manifestations

ARTICULAR LESIONS

- Spondylarthropathy
- Peripheral arthritis
- Others articular lesions

On observe au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) deux types de lésions ostéo-articulaires : 1) l'ostéopénie ou réduction de la masse osseuse, dont les mécanismes et les déterminants sont multiples, et qui expose à un risque accru de fracture ; 2) les atteintes inflammatoires, osseuses et surtout articulaires, associées à ces maladies intestinales. Au cours des années dernières, l'accent a été mis sur la fréquence de l'ostéopénie, et sur l'importance de son dépistage, de sa prévention, de son traitement. Ces travaux ont eu un impact sur la prise en charge des MICI en soulignant le rôle nocif de la corticothérapie et la nécessité de trouver des alternatives à ce traitement. Plus récemment, l'efficacité de l'infliximab dans les pelvispondylarthropathies a été montrée, et cet aspect doit désormais être pris en compte dans la stratégie thérapeutique des MICI lorsque les deux affections sont associées.

Lésions osseuses

Ostéopénie, ostéoporose et risque fracturaire

La masse osseuse augmente rapidement pendant l'enfance et l'adolescence, atteint un pic entre 20 et 30 ans, puis décroît progressivement, avec une accélération chez la femme dans les 5 années qui suivent la ménopause. La valeur du pic est influencée par différents facteurs : terrain génétique (il intervient pour 85 % de la variation du pic), origine ethnique, activité physique, poids, diététique, tabac, importance de la consommation calcique pendant l'adolescence.

L'ostéopénie est une réduction de la masse osseuse, qu'elle qu'en soit l'origine et le degré. L'ostéoporose est une raréfaction osseuse et une altération de la microarchitecture osseuse. Elle est responsable d'une fragilité osseuse qui peut être à l'origine de fractures. Au cours de l'ostéoporose, le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire est normal, de même que les taux de 25-OH-vitamine D3 et les phosphatases alcalines.

L'ostéomalacie est un défaut de minéralisation de l'os nouvellement formé, le plus souvent secondaire à une carence en vitamine D, dont la conséquence principale est une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Elle s'associe à un taux bas de 25-OH vitamine D et peut comporter une hypocalcémie, une hypophosphorémie et une augmentation des phosphatases alcalines. Comme dans l'ostéoporose à laquelle elle peut être associée, la DMO est abaissée. Les radiographies osseuses peuvent déceler des fissures, perpendiculaires aux surfaces osseuses (stries de Looser-Milkman).

La mesure de DMO est actuellement utilisée comme un moyen diagnostique de l'ostéoporose et de l'ostéopénie, la radiographie étant trop peu sensible et la biopsie osseuse trop invasive. La DMO peut être mesurée par absorptiométrie monophotonique, tomodynamométrie osseuse ou absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA). La DXA, technique de mesure rapide, précise, assez reproductible — à condition que les mesures soient faites sur le même appareil —, non invasive et très peu irradiante, s'est imposée comme la méthode de routine. L'analyse est facilitée par un logiciel de calcul standardisé (figure 1). Les sites étudiés sont le rachis lombaire (L2-L4) et l'extrémité supérieure du fémur. Les résultats sont interprétés en comparaison avec une courbe de référence exprimant la densité osseuse en fonction de l'âge, du

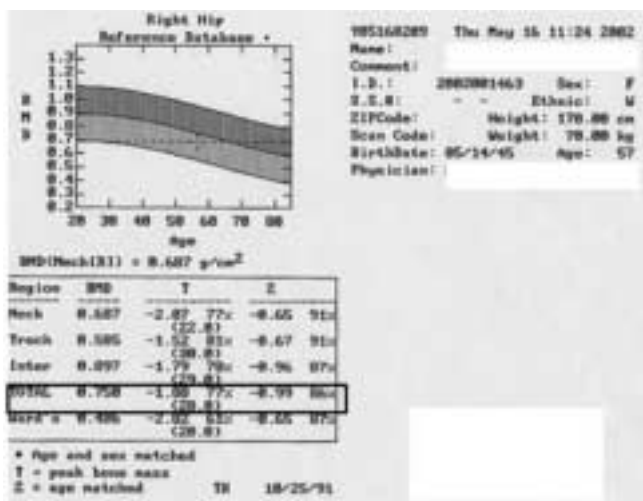


Fig. 1 – Résultat d’ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique réalisée au niveau du col fémoral : T-score et Z-score.
Result of a dual-energy X-ray densitometry for the hip: T-score and Z-score.

sexe et de l’origine géographique. On détermine ainsi le Z score qui correspond au nombre de déviations standards (DS) par rapport à la valeur normale des sujets de même âge et de même sexe et le T score qui correspond à la variation par rapport à une valeur absolue (nombre de DS par rapport à la valeur maximale obtenue chez le sujet en fin de croissance).

L’Organisation Mondiale de la Santé [1] a proposé une classification en 4 niveaux fondée sur le T-score (tableau I). L’ostéoporose est ainsi définie par un T-score < - 2,5 déviation standard, sous réserve d’avoir écarté une ostéomalacie ou une autre cause de déminéralisation osseuse. Ces définitions ont été établies à partir d’études menées chez des femmes ménopausées, ce qui ne les rend pas nécessairement extrapolables à d’autres populations, notamment aux MICI, qui surviennent à des âges plus jeunes.

Tableau I. – Classification de l’ostéopénie selon la densité minérale osseuse proposée par l’OMS [1].
Diagnostic categories for osteoporosis according to bone density (from WHO guidelines).

| | |
|-------------------------|--|
| Densité osseuse normale | T-score au dessus de - 1 DS |
| Ostéopénie | T-score au dessous de - 1 DS |
| Ostéoporose | T-score au dessous de - 2,5 DS |
| Ostéoporose sévère | T-score au dessous de - 2,5 DS et au moins une fracture ostéoporotique |

(DS = déviation standard)

Le seul risque associé à l’ostéoporose est une augmentation du taux de fracture, principalement du rachis, du col fémoral et du radius ; on estime ce risque à 10-15 % pour chacune des fractures, pour un individu caucasien âgé de plus de 50 ans [2]. Des études prospectives réalisées dans de larges populations de femmes ménopausées ont démontré que ce risque était bien corrélé à la diminution de DMO, au moins pour ce qui concerne le col du fémur. On estime ainsi qu’une diminution du Z-score de 0,5 est associée à un risque relatif de fracture de 1,4 [3]. Les facteurs de risque d’ostéoporose sont indiqués dans le tableau II.

L’ostéoporose résulte de deux phénomènes, qui peuvent s’associer : 1) une augmentation du turn-over osseux, avec un nombre accru de cavités de résorption à la surface de l’os ; 2) un déséquilibre entre l’activité de résorption et de formation osseuse. On dispose de tests sanguins reflétant ce remodelage osseux : l’ostéocalcine ou les phosphatases alcalines osseuses sont des marqueurs de l’ostéof ormation, alors que la résorption osseuse peut être évaluée par le dosage des molécules de pontage des microfibrilles du collagène dans le sang ou l’urine : pyridinoline et déoxy pyridinoline, sous forme libre et liée ou à des peptides liés à ces molécules de pontage. Ces derniers : les NTX et CTX peuvent être dosés séparément et constituent aujourd’hui le meilleur marqueur biologique de résorption. Mais en pratique clinique, ces dosages sont peu utilisés.

Tableau II. – Facteurs de risque d’ostéoporose ou d’ostéopénie. D’après Compston et al. [2] et Bernstein et al. [14].
Major risks factors for osteoporosis or osteopenia. From Compston et al. [2] and Bernstein et al. [14].

| Facteur | Importance particulière dans les MICI |
|----------------------------|---|
| Génétique | Antécédent familial d’ostéoporose Sexe féminin Race caucasienne, asiatique |
| Diététique | Apport insuffisant ou malabsorption du calcium et/ou de la vitamine D |
| Médicament | Corticoïdes Héparine Anti-épileptiques |
| Habitudes de vie | Sédentarité/alitement Tabac Alcool |
| Endocrinien ou métabolique | Hypogonadisme Aménorrhée primaire ou secondaire Ménopause Diabète Hyperparathyroïdie Hyperthyroïdie Insuffisance rénale |
| Dénutrition | Poids ou BMI faible Pli cutané diminué |
| Inflammation | Augmentation de CRP, IL-6, TNF |

Tableau III. – Fréquence de l'ostéoporose évaluée par absorptiométrie biphotonique dans les MICI dans les principales études comportant un groupe témoin. D'après Bernstein et al. [14].

Frequency of osteoporosis assessed by bone densitometry in controlled studies of IBD patients. From Bernstein et al. [14].

| Auteur (référence) | N patients (Crohn) | Rachis | Fémur |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Andreasson [4] | 113 (113) | — | 3 % [#] |
| Ardrizzone [5] | 91 (51) | — | 29 % [#] |
| Dinca [6] | 103 (54) | 6 % [#] | — |
| Jahnsen [7] | 120 (60) | 2,5 % [*] | 7 % [*] |
| Robinson [8] | 117 (117) | | 12 % [#] |
| Scharla [9] | 19 (15) | 0 % [*] | — |
| Schoon [10] | 68 (24) | 0 % [*] | 1 % [*] |
| Schulte [11] | 149 (104) | 13 % [#] | 9 % [#] |
| Silveinonnen [12] | 161 (78) | | 2 % [#] |

[#] T-score < -2,5 ; ^{*} Z-score < -2.

Prévalence au cours des MICI

L'ostéomalacie est rare au cours des MICI (< 5 %) et s'observe surtout en cas de résection étendue du grêle. Il existe une augmentation du risque d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures dans les MICI, mais la prévalence de ces événements est diversement appréciée dans les travaux de la littérature selon la sélection initiale des malades, la définition utilisée, le site et la méthode de mesure, et l'existence d'une population contrôle.

Si l'on ne retient que les études transversales ayant utilisé la méthode DXA, comportant une population témoin et définissant l'ostéoporose par un T-score < -2,5 au niveau du rachis ou du fémur [4-13], les taux varient de 2 à 29 % (tableau III). Dans une revue récente [14], la combinaison des résultats publiés permettait de retenir que 14 % des malades ayant une MICI avaient, au niveau du rachis, un T-score < -2,5, et 6 % un Z-score < -2 ; les taux correspondant au niveau fémoral étaient de 16 % et 13 %. En moyenne, la baisse du T-score était de -1,45 au niveau du rachis lombaire et -1,94 au niveau fémoral. Le taux d'ostéopénie (T-score < -1) rapporté dans les différentes études est de 40 à 50 % [4-15].

L'analyse des co-facteurs indique que le risque d'ostéoporose dans les MICI n'est pas ou peu influencé par le sexe, le diagnostic de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, l'ancienneté de la maladie (les travaux ayant étudié des malades au moment du diagnostic, rapportant toutefois des taux très faibles, de 0 à 5 %), son activité, le siège des lésions, l'existence de résections intestinales, la consommation de tabac, les tests biochimiques de remodelage osseux. Deux facteurs sont en revanche retrouvés dans la plupart des études : le degré de dénutrition (évalué par le poids, l'indice de masse corporelle ou l'épaisseur du pli cutané) et la prise de corticoïdes. Ce dernier facteur est toutefois difficile à dissocier de la sévérité de la maladie.

Plusieurs travaux ont tenté de mesurer le degré de perte osseuse au cours du temps [15-20], la durée moyenne de suivi variant de 1 à 7 ans. À l'exception d'une étude française comportant 23 malades, suivis pendant 1,6 ans et qui montrait une perte osseuse de près de 7 % par an dans la maladie de Crohn [20], la variation de DMO était, dans les autres publications, relativement faible, comprise entre + 1 % et - 2,5 % par an. L'influence néfaste des corticoïdes était retrouvée dans la plupart de ces études longitudinales ; au cours de la rectocolite hémorragique, une augmentation de la DMO était observée après coloproctectomie et anastomose iléo-anale [20].

La fréquence des fractures osseuses dans les MICI est aussi diversement appréciée. Deux études de populations ont été récemment publiées [21, 22]. L'étude canadienne est la plus importante [21] : 6 027 patients ayant une MICI dans la province de Manitoba ont fait l'objet d'une analyse à partir d'une base de donnée, et ont été comparés à 60 270 sujets témoins appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Le taux de fracture était dans la population de MICI de 1 pour 100 patient-années, significativement plus élevé que dans la population témoin, le risque relatif (RR) étant de 1,41 ; la plupart des fractures du rachis (RR = 2,06) et du col fémoral (RR = 1,59) concernaient des malades âgés de plus de 60 ans. Il n'y avait pas d'influence du sexe et du type de MICI. L'étude de la Mayo Clinic portait sur la population du comté d'Olmsted, où l'on recensait 243 maladies de Crohn [22]. Globalement, le risque de fracture n'était pas augmenté (RR = 0,9), mais l'on notait une tendance pour une augmentation des fractures de type ostéoporotique (RR = 1,4), en particulier rachidiennes (RR = 2,2) ; le risque était aussi significativement augmenté chez les sujets âgés.

Ces deux études sont donc concordantes pour montrer une faible augmentation du risque fracturaire dans les MICI. Elles contrastent avec des taux plus élevés rapportés dans des séries hospitalières. Une étude prospective allemande récente [23] portait sur 293 malades consécutifs atteints de maladie de Crohn qui ont eu systématiquement une ostéodensitométrie du rachis lombaire et du fémur proximal. Chez 156 malades (53 %), la mise en évidence d'une ostéopénie (38 %) ou d'une ostéoporose (15 %) a conduit à réaliser une radiographie du rachis lombaire et dorsal qui a fait l'objet d'une analyse minutieuse. Trente-quatre des 156 malades (22 %), dont 18 femmes, avaient une ou plusieurs fractures vertébrales ostéoporotiques ; 12 d'entre eux avaient moins de 30 ans. Les fractures n'étaient cliniquement évidentes que chez 4 malades. La prévalence des fractures était plus élevée que celle observée chez des femmes et des hommes de plus de 50 ans dans la même région.

Dépistage et diagnostic dans les MICI

Compte tenu des données épidémiologiques développées ci-dessus, il ne semble pas justifié de proposer une mesure de DMO chez tous les malades atteints de MICI. On pourrait recommander la pratique de cet examen : a) dans l'année qui suit le diagnostic s'il existe un facteur de risque surajouté : antécédent familial d'ostéoporose, sujet âgé de plus de 50 ans, tabagisme, hypogonadisme, ménopause ; b) en cas de cortico-

Tableau IV. – Différents biphosphonates utilisés pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.
Biphosphonates for prevention and treatment of osteoporosis.

| Produit (nom commercial) | Posologie | Efficacité démontrée par des essais | | |
|--|---|--|--|-------------------------------------|
| | | Ostéoporose ménopausique Prév./Trait. | Ostéoporose cortisonique Prév./Trait. | Ostéoporose des MICI Prév./Trait |
| Etidronate (Didrone [®]) | 1 cp. à 400 mg/j (14 jours) Ca + Vit. D (76 jours) | Oui/Oui | Oui/Non | Non/Oui (équivalente à Ca + Vit D) |
| Risédronate (Actonel [®]) | 1 cp. à 5 mg/j | Oui/Oui | Oui/Oui | Non/Non |
| Alendronate (Fosamax [®]) | 1 cp. à 5 mg/j ou 1 cp. à 35 mg/sem (prévention) 1 cp. à 10 mg/j ou 1 cp. à 70 mg/sem (traitement) | Oui/Oui | Non/Oui | Non/Oui |
| Pamidronate (Arédia [®]) | Perfusion IV 90 mg puis 30 mg/3 mois | Non/Non | Oui/Non | Non/Non |
| Acide Zoledronique (Zometa [®]) | Perfusion IV par 3-12 mois | Non/Oui | Non/Non | Non/Non |

thérapie d'une durée supérieure à 3 mois soit prévue, soit déjà réalisée. En cas d'ostéopénie, un bilan phosphocalcique et un dosage de 25OH-vitamine D sont justifiés, notamment si un traitement est envisagé.

Prévention et traitement de l'ostéopénie dans les MICI (tableau IV)

CORTICOTHÉRAPIE

La première mesure préventive est de limiter l'usage des corticoïdes en évitant les posologies et surtout les durées excessives de traitement. Il semble exister une susceptibilité osseuse individuelle à la corticothérapie. La dose et la durée du traitement modifient le risque : des fractures apparaissent le plus souvent pour une posologie supérieure à 15 mg de prednisone par jour [24] et une dose cumulée dépassant 30 g ; à partir de travaux menés dans la polyarthrite rhumatoïde, on estime qu'il existe un risque d'ostéopénie au-delà de 7,5 mg/jour. Dans une étude française portant sur 35 malades souffrant de MICI, la corticothérapie exposait à une perte osseuse annuelle de 6 % au niveau du rachis et de 9 % au niveau du col fémoral [14]. Le budésone à libération intestinale expose, comme la prednisone, à un risque accru d'ostéopénie [25]. Dans une étude randomisée récente portant sur 272 malades ayant une maladie de Crohn, la prednisone ou le budésone étaient administrées à dose modulée « à la demande », pendant 2 ans [26]. La perte osseuse était plus faible avec le budésone chez les malades « naïfs » de corticoïdes lors de leur inclusion dans l'étude, mais il n'y avait de différence entre les deux traitements pour les autres patients. Une étude récente a montré qu'un traitement par infliximab chez des malades ayant une maladie de Crohn réfractaire, traitée par les corticoïdes, permettait une amélioration de la DMO chez les malades maintenus en rémission [27].

CALCIUM ET VITAMINE D

Même si l'ostéomalacie est rare au cours des MICI, l'effet délétère d'une carence d'apport en calcium et vitamine D a pu être montré au cours de l'ostéoporose. L'apport recommandé en calcium est de 1 000 mg/j chez l'homme de moins de 50 ans et chez la femme non ménopausée, et de 1 200 mg/j dans les autres cas. Des enquêtes diététiques pratiquées chez des malades ayant une MICI ont montré que leur régime alimentaire était souvent pauvre en calcium et riche en protéides, les régimes hyperprotéidiques représentant un facteur aggravant de l'ostéopénie lors des régimes pauvres en calcium. L'apport en vitamine

D3 doit être de 400 à 800 UI par jour. Il existe de nombreuses préparations associant calcium et vitamine D3.

L'effet préventif sur l'ostéoporose cortisonique de l'association calcium (1 mg/j) et vitamine D3 (500-800 UI/j) a été montré chez des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde [28]. En cas d'ostéopénie avérée, une stabilisation de la DMO sous l'effet de ce traitement a pu également être montrée dans cette affection, et plus récemment dans les MICI. Deux essais randomisés contrôlés ont porté sur les effets d'une supplémentation en calcium sur la déminéralisation chez des malades ayant une MICI, soumis ou non à une corticothérapie. Bernstein et al. [29] n'ont décelé aucune amélioration de DMO dans un essai comparant 1 mg/j de calcium par jour associé à 250 UI de vitamine D au placebo [8]. Vogelsang et al. [30], utilisant une dose plus forte de vitamine D (1 000 UI/j) pendant un an, sans supplémentation calcique, chez 75 sujets atteints de MC ont rapporté une absence de déminéralisation osseuse ce qui différait significativement du groupe recevant un placebo pour lequel une déminéralisation de 7 % était notée. Abitbol et al. [31] ont de plus rapporté que la supplémentation de 1 g de calcium par jour et 800 UI de vitamine D augmentait la minéralisation osseuse de 4 % chez 94 sujets initialement déminéralisés et atteints de MICI.

La prescription de calcium et vitamine D peut donc être recommandée en cas d'ostéopénie modérée, ou à titre préventif s'il existe des facteurs de risque et lors de toute corticothérapie.

HORMONOTHÉRAPIE

L'effet préventif de l'hormonothérapie substitutive sur le risque fracturaire dans l'ostéoporose post-ménopausique a été établi par de larges études, mais cet effet bénéfique doit être mis en balance avec les risques cardiovasculaires et de cancer du sein. Le raloxifène (Evista[®]), modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes, augmente la DMO et diminue le risque fracturaire au niveau du rachis (mais non au niveau fémoral) ; il diminue le risque de cancer du sein, mais augmente, comme les oestrogènes, celui de thrombose veineuse. Il a obtenu l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique.

BIPHOSPHONATES

Ces analogues synthétiques du pyrophosphate inorganique inhibent la résorption osseuse (tableau IV). L'etidronate, l'alendronate et le risédronate s'administrent par voie orale mais sont peu absorbés. Le pamidronate et l'acide zoledronique, utilisés en cancérologie, s'administrent en perfusion intraveineuse et pourraient trouver des applications dans l'ostéoporose, avec des

Tableau V. – Propositions pour la prévention et le traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose dans les MICI.
Guidelines for prevention of osteoporosis and osteopenia in IBD.

| Population concernée | Mesure préventive ou corrective | Preuves de l'efficacité* |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| Tous les patients | Diététique (calcium) | Non |
| | Exercice physique | ± |
| | Arrêt du tabac | Non |
| | Limiter l'usage de corticoïdes | Oui |
| | Préférer le budésonide, si possible | Oui** |
| Pas de facteur de risque | Idem + | |
| Ostéopénie sans ostéoporose | Calcium \geq 1 000 mg/j | |
| Pas de corticoïdes ou < 3 mois | + Vitamine D3 <i>per os</i> 400-800 UI/jour | Oui** |
| Ostéopénie sans ostéoporose | Idem + | |
| Corticoïdes > 3 mois | Biphosphonates | Oui** |
| Facteur(s) de risque | Traitement de la ménopause | Oui* |
| Ostéoporose | Idem + | Oui* |
| | Chercher une alternative aux corticoïdes (immunosuppresseurs, infliximab) | ± |

* Obtenues dans d'autres situations d'ostéopénie/ostéoporose ; ** Obtenues dans les MICI.

perfusions tous les 3 à 12 mois ; d'autres formes intraveineuses sont aussi en développement (ibandronate, minodronate). L'alendronate et le risédronate sont potentiellement toxiques pour l'œsophage. La prise est recommandée au lever, en position assise ou debout avec un grand verre d'eau, sans croquer les comprimés, en milieu de matinée. L'étidronate s'administre de manière cyclique pendant 14 jours suivis d'une administration orale de calcium et vitamine D pendant 76 jours.

L'efficacité de l'alendronate et du risédronate dans l'ostéoporose post-ménopausique a été montrée par de larges essais [32, 33], avec une augmentation de DMO et une réduction du risque fracturaire ; l'efficacité de l'étidronate, bisphosphonate de première génération moins bien étudié, est également prouvée pour ce qui concerne la DMO [34], mais avec une efficacité inférieure au risédronate et à l'alendronate ; il en est de même de celle de l'acide zoledronique qui peut être administré en une perfusion annuelle et pourrait être aussi un traitement très intéressant [35]. L'efficacité de l'alendronate et du risédronate est démontrée pour prévenir la baisse de DMO et les fractures chez des malades traités par plus de 7,5 mg/j de prednisone ; l'efficacité du risédronate et de l'étidronate pour corriger l'ostéoporose cortisonique l'est également [36-38].

Dans les MICI, un essai randomisé réalisé chez 32 malades atteints de maladie de Crohn ayant une ostéopénie a montré que l'alendronate à la dose de 10 mg/j pendant 1 an augmentait la DMO au niveau du rachis lombaire de 4,6 % alors qu'une diminution de 1,2 % était observée dans le groupe placebo (différence significative) [39]. Une étude a comparé l'étidronate à l'association calcium (500 mg/j) et vitamine D (400 UI/j) chez 154 patients ayant une MICI et une baisse de DMO pendant 2 ans. La DMO augmentait ou restait stable aux 3 sites de mesure, de façon identique avec les deux traitements [40].

En résumé, l'efficacité des différents des biphosphonates dans l'ostéoporose post-ménopausique ou cortisonique incite à proposer leur utilisation dans les MICI en choisissant plutôt le risédronate ou l'alendronate, bien que cette indication n'entre pas dans le cadre de l'AMM. Ils pourraient aussi être proposés dans l'ostéoporose avérée et chez les patients ostéopéniques recevant des corticoïdes et/ou ayant d'autres facteurs de risque. Leur utilisation systématique en cas de corticothérapie brève, chez des sujets jeunes, est plus discutée (tableau V).

AUTRES MESURES

L'exercice physique est classiquement recommandé dans l'ostéoporose. Un travail portant sur 117 malades ayant une MICI n'a pas montré d'effet significatif sur la DMO d'un programme d'exercice de 12 mois [41] ; une autre étude a montré un léger bénéfice [42]. Le fluor peut augmenter la DMO mais aussi le risque de fractures périphériques et n'a plus d'indications en 2003. L'efficacité de la calcitonine a été montrée dans l'ostéoporose post-ménopausique (augmentation de la DMO, sans effet significatif sur le risque de fracture) mais ce traitement est aujourd'hui supplanté par les biphosphonates.

Autres lésions osseuses

Des nécroses osseuses aseptiques ont été rapportées dans les MICI avec une fréquence de moins de 1 %. Les symptômes sont volontiers confondus avec les manifestations articulaires, d'autant que des nécroses multifocales sont possibles. Le rôle de la corticothérapie est indiscutable, la dose cumulée étant généralement élevée lors du diagnostic [43], mais des cas ont été rapportés en l'absence de corticoïdes [44]. Le diagnostic est porté précocement par l'imagerie de résonance magnétique.

L'ostéarthropathie hypertrophiante peut être observée dans les MICI, le plus souvent sous forme d'un hippocratisme digital isolé. Lorsqu'il a été recherché systématiquement, il a été trouvé dans 38 % des cas de maladie de Crohn et 15 % de RCH, une corrélation étant notée avec l'activité de la maladie. Des cas de périostose (ou périostite) engainante ont aussi été décrits dans la maladie de Crohn, se manifestant par des douleurs périarticulaires intenses, permanentes. Une association privilégiée avec le syndrome SAPHO (Synovite, Acnée, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite aseptique) a été décrite, notamment dans le cadre de spondylarthropathies HLA B27.

Des observations d'ostéomyélite aseptique chronique et multifocale ont enfin été rapportées chez des enfants ayant une MICI.

Lésions articulaires

Il est habituel de distinguer les manifestations articulaires périphériques des MICI, des rhumatismes axiaux [45, 46].

Rhumatismes axiaux

La description et le traitement du rhumatisme axial dont l'évolution est autonome et, indépendante de celle de la MICI, ne seront pas détaillés ici. On peut schématiquement distinguer : 1) les pelvispondylites rhumatismales (PSR), observées dans 1 à 8 % des MICI, avec une égale fréquence dans la maladie de Crohn et la RCH. Les symptômes évoluent généralement de façon indépendante de la MICI et précèdent son diagnostic dans un cas sur 2. Elles diffèrent des PSR non liées aux MICI par une fréquence moindre du sérotype HLA B27 (50-75 % des cas), une plus grande fréquence des atteintes périphériques, et une prédominance masculine moindre (2/1 vs 4-78/1). 2) Les sacroiliites isolées qui sont des formes frustrées de spondylarthropathies et dont la fréquence au cours des MICI est estimée à 4-18 % ; il est possible que ce chiffre soit sous-estimé car ces formes sont souvent pauci- ou asymptomatique et le diagnostic est actuellement facilité par l'imagerie moderne. L'atteinte est souvent symétrique et l'association à HLA B27 n'est pas retrouvée. Il faut par ailleurs signaler la fréquence d'atteintes iléales ou iléocoliques minimales (érosions, anomalies microscopiques) et asymptomatiques rapportées au cours des spondylarthropathies lorsque des examens endoscopiques ont été réalisés de façon systématique [47]. Le rôle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), fréquemment prescrits dans ces rhumatismes et parfois rendus responsables d'ulcérations intestinales, comme l'ont bien montré des études récentes avec la capsule endoscopique [48], vient ajouter à la confusion nosologique.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs points peuvent être soulignés : a) la contre-indication classique aux AINS dans les MICI, du fait de leur implication dans le déclenchement de poussées, est difficile à respecter lorsqu'il existe un rhumatisme axial symptomatique. b) Contrairement à une idée parfois répandue, les corticoïdes systémiques sont efficaces dans les PSR, mais à des posologies généralement plus élevées que dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui pose des problèmes de cortico-dépendance et de tolérance comparables à ceux rencontrés dans les MICI. Les infiltrations de dérivés cortisoniques ont un effet symptomatique appréciable. c) L'efficacité de la sulfasalazine, même si elle est assez modeste, a été montrée par des essais contrôlés dans la PSR idiopathique, mais quasi uniquement lorsqu'il existe des atteintes périphériques [49]. Bien que les travaux soient peu nombreux et parfois contradictoires [50], cette efficacité ne semble pas impliquer — ou du moins de façon non exclusive —, la portion 5-aminosalicylée (5-ASA) du médicament. En cas d'association d'une PSR et d'une MICI, si l'on utilise un dérivé 5-ASA, il est donc logique de privilégier la sulfasalazine ; les posologies recommandées dans les MICI sont supérieures (3 à 6 g/j) à celles proposées dans la spondylarthrite et ceci doit être pris en compte par le rhumatologue. d) L'efficacité des immunosuppresseurs classiques dans les PSR n'a pas fait l'objet d'études de qualité suffisante pour tirer des conclusions, un effet modeste restant possible. L'azathioprine est réputé peu efficace, alors que les données concernant le méthotrexate sont plus discordantes [51]. Aussi, ce médicament est-il ainsi parfois utilisé dans des formes périphériques réfractaires de PSR. Lorsque le choix entre azathioprine et méthotrexate se pose au cours d'une MICI et qu'il existe un rhumatisme inflammatoire, on peut donc conseiller, de façon empirique, de préférer le méthotrexate. e) L'efficacité de l'infliximab dans la PSR [52] est remarquable, notamment dans les formes axiales de PSR pour lesquelles on ne dispose d'aucun autre traitement de fond et ce produit a obtenu l'AMM dans cette indication en juin 2003. Les modalités d'administration ne sont pas bien définies, avec les mêmes interrogations (injections à la demande vs traitement continu) que dans la maladie de Crohn. Lorsque les deux affections sont associées, cette efficacité intervient donc dans le choix de stratégies thérapeutiques.

Manifestations articulaires périphériques

Elles surviennent chez environ 15 à 20 % des malades si l'on ne prend en considération que les arthrites vraies, sans comptabiliser les arthralgies, très fréquentes mais parfois plus difficiles à rattacher avec certitude à la MICI. Il s'agit de mono-, oligo-, ou polyarthrites séronégatives pour le facteur rhumatoïde, non déformantes, non associées à HLA B27. La présentation la plus habituelle est une oligoarthrite asymétrique, migratrice, touchant préférentiellement les grosses et les petites articulations des extrémités (genoux, chevilles, poignets, articulations métacarpo-phalangiennes), survenant de façon contemporaine d'une poussée de la maladie. Plus rarement, les arthrites revêtent un caractère chronique, pouvant exceptionnellement aboutir à des érosions articulaires. L'équipe d'Oxford a tenté de décrire précisément les caractéristiques cliniques et l'histoire naturelle de ces arthropathies [53]. À partir d'une population de 976 RCH et 483 MC, ils ont identifiés 108 malades qui présentaient des signes d'arthropathie périphérique, sans autre cause identifiable ni signe de rhumatisme axial ou même de simples lombalgies ; les malades qui présentaient des arthralgies isolées étaient également exclus. Ils ont classé les malades en deux groupes : le type 1 (pauci-articulaire ; n = 64) correspondait à une atteinte de moins de 5 articulations (les plus fréquemment touchées étant les genoux et les chevilles) ; le type 2 (n = 44) à une atteinte polyarticulaire. Les caractéristiques des 2 groupes de malades sont résumées dans le tableau VI.

Aucune étude randomisée n'a été réalisée spécifiquement dans le traitement des manifestations articulaires périphériques des MICI. On peut toutefois proposer les recommandations thérapeutiques suivantes : a) lorsque les arthralgies ou arthrites surviennent lors d'une poussée digestive, le traitement est celui de la poussée. b) Lorsque les manifestations articulaires sont modérées et qu'il n'y a pas d'indication à modifier le traitement pour la maladie digestive, il faut commencer par utiliser des antalgiques simples. Les AINS peuvent entraîner des ulcérations et hémorragies intestinales et coliques, en dehors même de la MICI. Deux études cas-témoins ont suggéré que la prise d'AINS

Tableau VI. – Caractéristiques des arthrites périphériques observées au cours des MICI. D'après Orchard TR et al. [53].

Classification of peripheral arthritis in IBD. From Orchard TR et al. [53].

| | Type 1 pauciarticulaire | Type 2 polyarticulaire |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Fréquence globale | | |
| Crohn | 6 % | 4 % |
| RCH | 3,6 % | 2,5 % |
| Femmes | 67 % | 84 % |
| Atteinte bilatérale et symétrique | 22 % | 81 % |
| Début des signes articulaires avant le diagnostic de MICI | 12 % | 9 % |
| Evolution parallèle aux signes digestifs (%) | 81 % | 35 % |
| Evolution sous forme d'épisodes aigus (%) | 87 % | 12 % |
| Symptômes persistants (%) | 17 % | 88 % |
| Association à des signes cutanés (%) | 27 % | 5 % |
| Association à une uvéite (%) | 17 % | 21 % |
| Traitement | | |
| Par simples antalgiques | 20 % | 20 % |
| Par AINS | 40 % | 55 % |
| Par corticoïdes | 27 % | 25 % |
| Fréquence de la chirurgie pour la MICI | 19 % | 28 % |

était associée à un risque accru de poussée de MICI [54, 55]. S'ils sont malgré tout nécessaires, leur utilisation doit être de courte durée. Des cas d'exacerbation de la MICI ont été rapportés avec les inhibiteurs de COX2 et ils ne peuvent donc pas être considérés comme sans risque [56]. c) L'intensité des manifestations articulaires peut inciter à prescrire une corticothérapie, alors que les signes digestifs sont minimes ou modérés. Dans ce cas, on peut utiliser une posologie de prednisonne moindre (20-40 mg/j), pendant une durée plus brève qu'au cours des poussées digestives. Il n'y a pas de travaux permettant d'évaluer l'effet du budésonide sur les atteintes articulaires. Il n'est pas rare d'observer des niveaux de corticodépendance dissociés et plus faibles que pour les signes digestifs. Inversement, on observe aussi parfois un réveil des manifestations articulaires lors de la décroissance des corticoïdes, alors que la rémission digestive se maintient. d) Dans les rares cas où des manifestations articulaires persistent ou surviennent alors même qu'il n'y a plus ou pas de symptômes digestifs, et qu'elles sont invalidantes, les traitements proposés, sans preuve réelle de leur efficacité, sont la sulfasalazine (pour les raisons indiquées plus haut), l'azathioprine, le méthotrexate et l'infliximab.

Autres atteintes articulaires

Des arthrites septiques ont été rapportées, compliquant des abcès ou fistules d'origine intestinale. Des arthralgies peuvent être observées avec plusieurs traitements utilisés dans les MICI : ciclosporine, azathioprine, 6-mercaptopurine, infliximab (dans le cadre d'une réaction retardée, de type maladie sérieuse, ou d'un lupus induit), ciprofloxacine (il s'agit en réalité de tendinites ou périarthrites), ou lors du sevrage cortisonique. L'association de la polychondrite atrophique aux MICI a été décrite.

RÉFÉRENCES

- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
- Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987;28:410-5.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley JA, Ensrund K, et al. For the study of osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet 1993;341:72-5.
- Andreassen H, Hylander E, Rix M. Gender, age, and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease : a case-control cross-sectional study of 113 patients. Am J Gastroenterol 1999;94:824-8.
- Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Porro GB. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease : there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. J Intern Med 2000;247:63-70.
- Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:1292-7.
- Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinkel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis : a population based study. Gut 1997;40:313-9.
- Robinson RJ, Al Azzawi F, Iqbal SJ, Abrams K, Mayberry JF. The relation of hand skin-fold thickness to bone mineral density in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:945-9.
- Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Exp Clin Endocrinol 1994;102:44-9.
- Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJM. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;119:1203-8.
- Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998;4:268-75.
- Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995;37:71-6.
- Ulivieri FM, Lisciandrano D, Ranzi T, Taioli E, Cermesoni L, Piodi LP, et al. Bone mineral density and body composition in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000;95:1491-4.
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003;124:795-841.
- Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995;108:417-22.
- Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ, et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1992;27:1055-60.
- Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. Gastroenterology 1994;107:1031-9.
- Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, et al. A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. Bone Miner 1993;23:95-104.
- Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected : a follow-up study. Scand J Gastroenterol 1999;34:696-702.
- Roux C, Abitbol V, Chaussade S, Kolta S, Guillemant S, Dougados M, et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease : a prospective study. Osteoporos Int 1995;5:156-60.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. Ann Intern Med 2000;133:795-9.
- Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease : a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002;123:468-75.
- Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. Gut 2002;51:654-8.
- Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983;309:265-8.
- D'Haens G, Verstraete A, Cheyts K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P. Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:419-24.
- Stockbrugger RW, Schoon E, Bollani S, Israeli E, Persson T, Bengtsson B, et al. Budesonide versus prednisolone in the management of crohn's disease : a randomized multi-national 2-year study. Gastroenterology 2003;124:A181.
- Bourelle A, Doubremelle M, Maugars Y, Galmiche JP. Reversibility of decreased bone mineral density after infliximab-induced remission in Crohn's disease. Gut 2002;51(Suppl III):A237.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:961-8.
- Bernstein CN, Seeger LL, Auton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized placebo-controlled trial of calcium supplementen-

- tation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease : a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:777-86.
30. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:609-14.
 31. Abitbol V, Mary JY, Roux C, Soulé JC, Belaiche J, Dupas JL, et al. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Calcium, Vitamin D and Fluoride in IBD osteoporosis. *Alim Pharmacol Ther* 2003, in press.
 32. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
 33. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
 34. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
 35. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
 36. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
 37. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : a randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 38. Roux C, Adachi JD, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, et al. Pooled results from three randomized trials on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with etidronate (abstract). *Bone* 1998;23:W460.
 39. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-46.
 40. Siffledeen J, Chalmers-Nixon T, Fedorak RN, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G. Etidronate plus calcium and vitamin D is equivalent to calcium and vitamin D alone in preventing bone mineral density loss in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:A473.
 41. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, Al Azzawi F, Abrams K, Iqbal SJ, et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease : a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;115:36-41.
 42. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:697-703.
 43. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21:299-303.
 44. Freeman HJ, Peter Kwan WC. Brief report : non-corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral heads in two patients with inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1993;329:1914-6.
 45. De Vos M, De Keyser F, Mielants H, Cuvelier C, Veys E. Review article : bone and joint diseases in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:397-404.
 46. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:703-9.
 47. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110:1696-703.
 48. Graham DY, Qureshi WA, Willingham F, Cole RA, Opekun AR. A controlled study of NSAID-induced small bowel injury using video capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2003;124:A146.
 49. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2021-7.
 50. Dekker-Saeyns BJ, Dijkmans BAC, Tytgat. Treatment of spondyloarthropathy with 5-aminosalicylic acid (mesalazine) : an open-trial. *J Rheumatol* 2000;27:23-6.
 51. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies : advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:205-12.
 52. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease with spondylarthropathy : effect of TNF- δ blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821-2.
 53. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease : their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
 54. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-22.
 55. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease : a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:949-54.
 56. Gornet JM, Hassani Z, Modigliani R, Lémann M. Exacerbation of Crohn's colitis with severe colonic hemorrhage in a patient on rofecoxib. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3209-10.