

Les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Arthritis in inflammatory bowel diseases

Laurent Chiche^{1,2}, Thao Pham³, Nicolas Schleinitz^{1,2}

¹ CHU de la Conception, Service de médecine interne, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

² Laboratoire d'immunologie, CHU de la Conception, Marseille, France

³ Service de rhumatologie, CHU de la Conception, Marseille, France

e-mail : <laurent.chiche@ap-hm.fr>

Résumé

L'atteinte articulaire est l'une des plus fréquentes manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle concerne plutôt les patients ayant une maladie de Crohn (MC) avec une atteinte colique ou péri-anale, les formes familiales de MICI, et les patients ayant déjà une autre atteinte extra-digestive. Devant l'association de symptômes inflammatoires digestifs et articulaires, certains diagnostics différentiels doivent être écartés de principe (maladie de Whipple notamment). Les atteintes axiales, dont l'évolution est indépendante de celle de la MICI, incluent la sacroiliite isolée asymptomatique et spondylarthrite symptomatique. Les examens radiologiques combinés révèlent souvent des atteintes asymptomatiques. Les atteintes articulaires périphériques sont classées selon leur présentation pauci-articulaires (type I) ou polyarticulaires (type II), avec des profils évolutifs différents. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent être utilisés avec prudence, sur de courtes périodes, plutôt dans les périodes de rémission de la MICI, et en privilégiant les coxibs. L'atteinte articulaire axiale peut précéder le tableau digestif de MICI. Il faut interpréter avec prudence la présence d'ulcérations digestives parfois attribuables aux AINS et/ou la présence des anticorps anti-saccharomyces. Les biothérapies actuelles par anti-TNF α ont une double efficacité digestive et articulaire et les acquisitions récentes au plan physiopathologique ouvrent la voie de nouvelles molécules (anti-IL23). La collaboration étroite entre gastro-entérologue, rhumatologue et interniste est le gage d'une prise en charge optimale des manifestations extra-digestives des MICI.

■ **Mots clés** : arthrite, maladies inflammatoires chroniques intestinales

Abstract

Arthritis is one of the most frequent extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease (IBD). Among IBD patients, those with colonic and/or peri-anal involvement of a Crohn's disease (CD), those with a familial form of IBD and those with another extraintestinal manifestation are at higher risk of developing arthritis. Others diseases with prominent intestinal manifestations and arthritis have to be ruled out (i.e., Whipple's disease). Axial arthropathies include asymptomatic sacroiliitis, detected by radiography, or symptomatic spondylitis. Arthropathies have clinical course independent of IBD activity. Combined radiologic investigations are helpful to diagnose asymptomatic forms. Peripheral arthritis is oligoarticular (type I) or polyarticular (type II), with different pattern of evolution with regards to IBD activity. Nonsteroidal antiinflammatory

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : L. Chiche

Pour citer cet article : Chiche L, Pham T, Schleinitz N. Les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 36-42. doi : 10.1684/hpg.2010.0542

doi: 10.1684/hpg.2010.0542

drugs (NSAIDs) should be used with caution, for short periods, rather during IBD remission and encouraging the use of selective COX-2 inhibitors. When axial arthropathy precedes the occurrence of digestive manifestations, one must keep in mind the lack of specificity of the presence of intestinal ulcerations (sometimes due to NSAIDs) and/or anti-saccharomyces antibodies. Anti-TNF biotherapy have a dramatic action on both intestinal and articular manifestations, and other molecules targeting cytokines recently implicated in the physiopathology of IBD, as anti-IL23, have to be evaluated. Close collaboration between gastroenterologists, rheumatologists and internists is the key to optimal care of these patients.

■ **Key words:** arthritis, inflammatory bowel disease

Introduction

Les atteintes articulaires sont l'une des plus fréquentes manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elles peuvent évoluer, soit de façon parallèle à la maladie digestive, soit de manière indépendante. Nous n'aborderons pas la physiopathologie de l'association des atteintes digestives et articulaires.

Certains patients sont-ils plus concernés ?

Les atteintes extra-digestives concernent près de 40 % des patients ayant une MICI. L'atteinte articulaire est l'une des plus fréquentes, avec les atteintes oculaires et cutanées (tableau 1). Sa prévalence est évaluée de 4 à 23 % [1], un

peu plus importante pour la maladie de Crohn (MC) que pour la rectocolite hémorragique (RCH). Ces atteintes sont soit axiales, soit périphériques.

Il n'y a pas clairement de sous-populations à risque de développer des manifestations articulaires. Néanmoins, on peut noter quelques éléments d'orientation : le HLA B27 est très souvent trouvé chez les patients qui développent une forme axiale (jusqu'aux trois patients sur quatre), même si cela est moins fréquent que dans les spondylarthrites idiopathiques, rendant cet examen peu discriminant dans la démarche diagnostique au niveau individuel. Une étude récente rapporte l'association entre la présence d'un érythème noueux et celle d'une atteinte articulaire associée aux MICI [2]. Enfin, et ceci est également valable pour les autres manifestations extra-digestives, les atteintes articulaires des MICI concernent plus volontiers les patients ayant une MC avec une atteinte colique ou péri-anale [3], une forme familiale de MICI [4], et les patients

Tableau 1. Atteintes extra-digestives des MICI.

Type d'atteinte extra-digestive	Description	Évolution/MICI
Articulaire	Axiale ou périphérique	±
Cutanée	Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, Sweet syndrome	+
Oculaire	Uvéite, épisclérite	+
Hépatobiliaire	Cholangite sclérosante primitive Lithiases biliaires	–
Génito-urinaire	Lithiases oxaliques	–
Autres atteintes d'organe	Granulomatose systémique	–
Métabolique	Carences vitaminiques, ostéoporose	–
Vasculaire	Thromboses artérielles ou veineuses	–
Associations	Amylose AA	–

Tableau 2. Diagnostics différentiels « gastro-articulaires ».

Syndrome « gastro-articulaire »	Éléments discriminants
Maladie de Whipple	Signes neurologiques, cardiaques, mélanodermie, adénopathies...
Arthrites réactionnelles infection intestinale aiguë	Délai entre le tableau digestif rapidement résolutif et les arthrites
<i>Clostridium difficile</i>	Post-antibiothérapie
Maladie de Behçet	Aphthose bipolaire, thromboses, HLA B5
Tuberculose	Éléments bactériologiques
Vascularites	ANCA de spécificité PR3 ou MPO
Lupus	Formes induites par les anti-TNF utilisés dans les MICI (entérites lupiques rares)
Maladie cœliaque	Plutôt des arthralgies que des arthrites Recherche d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase
Associations aux MICI : polychondrite atrophiante	Chondrites

ayant déjà eu une autre atteinte extra-digestive (quelle que soit la MICI).

“ Aucun facteur ne permet d'isoler une sous-population de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à risque de développer des manifestations articulaires ”

Quels diagnostics différentiels ?

L'association de manifestations digestives et articulaires – « syndrome gastro-articulaire » – doit faire écarter différents diagnostics différentiels (*tableau 2*) en tenant compte de la chronologie d'apparition des deux types de manifestations (par ex. manifestations digestives avant les atteintes articulaires au cours des arthrites réactionnelles, ou l'inverse dans le cas d'une spondylarthrite inaugurant une MICI). Au cours d'une MICI déjà diagnostiquée, même si la situation peut paraître plus évidente, il faudra savoir remettre en question la validité du diagnostic de manifestations articulaires associées aux MICI et évoquer certaines affections articulaires indépendantes de l'évolution d'une MICI (*tableau 3*).

Les examens complémentaires sont souvent peu contributifs pour le diagnostic différentiel : dans les atteintes articulaires des MICI, le liquide articulaire est le plus souvent inflammatoire, sans spécificité, et les biopsies synoviales peu informatives (elles montrent parfois des granulomes dans la MC). Un test thérapeutique (c'est-à-dire, initier un traitement de la MICI en observant l'effet sur l'atteinte articulaire) n'est pas facile à interpréter car une non-réponse au niveau articulaire n'exclut pas une atteinte

articulaire associée aux MICI dont l'évolution peut être indépendante de l'atteinte digestive. Le bilan radiologique minimal comprendra des clichés du rachis en totalité, du bassin de face, un thorax, des mains de face et des pieds face et profil. Ce bilan sera le plus souvent normal au début de la symptomatologie, mais permettra, d'une part, d'avoir des examens de référence, d'autre part, de rassurer le patient quant à la sévérité de l'atteinte articulaire. L'IRM des articulations sacro-iliaques ($\pm$ du rachis) ne fait pas partie du bilan systématique, et ne sera prescrite qu'en cas de nécessité d'une certitude diagnostique, comme par exemple si un traitement par biothérapie est envisagé. En dehors d'infections intestinales aiguës, où des arthrites réactionnelles sont fréquemment rapportées, la maladie de Whipple garde à notre sens une place particulière. En effet, la prise en charge thérapeutique par une antibiothérapie prolongée est complètement curative dans la majorité des cas, alors que l'utilisation d'une corticothérapie peut précipiter la dissémination de la bactérie, aboutissant parfois au décès [5]. Au moindre doute, la recherche de *Trophyma Whipplei* doit être réalisée sur la biopsie

Tableau 3. Diagnostics différentiels articulaires au cours des MICI.

Poussée d'arthrose
Arthrite septique
Chondrocalcinose, goutte, rhumatisme à hydroxyapatite
Polyarthrite rhumatoïde (0,3 % de la population française), autres rhumatismes inflammatoires
Effets secondaires des traitements : anti-TNF (lupus-induit), corticoïdes (pseudo-rhumatisme au sevrage, ostéonécrose aseptique de la hanche ou du genou)

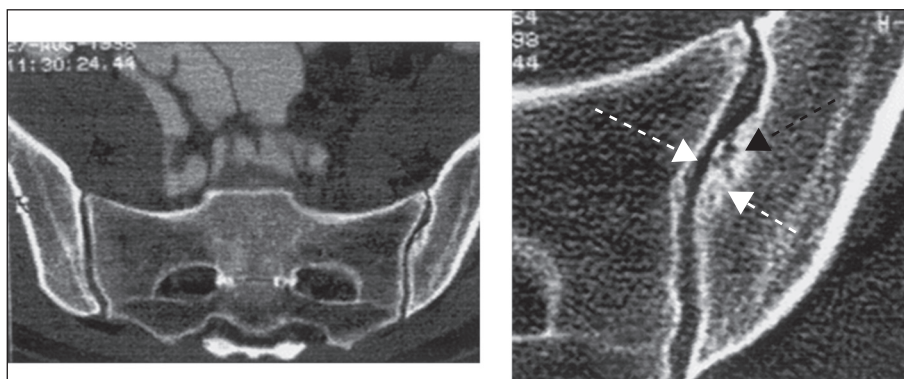


Figure 1. Atteintes articulaires axiales des MICI. Sacro-iliite isolée des MICI (scanner). Spécificités de la sacro-iliite isolée des MICI : elle est unilatérale ou asymétrique, de caractère peu érosif ou avec érosions profondes (flèche noire : érosion, flèche blanche pleine : condensation sous-chondrale, flèche blanche non pleine : pincement de l'interligne).

digestive haute avec un examen histologique comprenant une coloration PAS, mais également par PCR sur le tissu digestif, le sang, la salive, les selles et tout autre site d'intérêt [6].

Quelles présentations cliniques ?

Les formes axiales

Les atteintes axiales, dont l'évolution est indépendante de celle de la MICI, incluent les sacroiliites isolées asymptomatiques (environ 15 % des MICI) et les spondylarthrites symptomatiques, moins fréquentes (moins de 8 % des MICI). Le diagnostic de sacroiliite est clinique (douleur pelvienne ou fessalgie au repos, améliorée par le mouvement ; pression douloureuse des deux bords du bassin) et peut être conforté par l'imagerie (*figures 1 et 2*). Les formes asymptomatiques de sacroiliites identifiées par l'imagerie systématique concernent jusqu'à la moitié des patients ayant une MC en combinant les radiographies standards à l'IRM [7]. L'IRM est un mauvais examen pour mettre en évidence les anomalies structurales, contrairement aux imageries à rayons X comme les radiographies standard et le scanner. L'IRM a une moins bonne sensibilité que les deux autres types d'examens. En revanche, le délai moyen d'apparition de lésions structurales de type sacroiliite est de sept ans. L'IRM peut détecter des lésions inflammatoires débutantes (de type œdème médullaire) alors que les radiographies sont encore normales (*figure 2*). Dans ce domaine, l'IRM a une sensibilité nettement meilleure que la radiographie et le scanner. La spondylarthrite (SA) se manifeste par des rachialgies inflammatoires associées à une diminution de la mobilité rachidienne. Près de 90 % des patients SA sont porteurs de l'antigène HLA B27, cette association n'étant pas

trouvée avec la sacroiliite asymptomatique [8]. Les radiographies standard sont souvent normales au stade précoce [7,9]. Aucune anomalie n'est pathognomonique de la SA. Le diagnostic de SA repose sur les critères de New York modifiés [10] qui associent des signes cliniques et des signes radiologiques (*figure 1*).

Les atteintes périphériques

Les atteintes articulaires périphériques sont classées selon leur présentation pauci-articulaire (type I) ou polyarticulaire (type II) [1]. Cette classification repose, non seulement sur la clinique (nombre et type d'articulations), mais également sur des fonds génétiques (HLA) et des profils évolutifs différents (*tableau 4*).

L'atteinte pauci-articulaire de type I concerne surtout les grosses articulations (chevilles, genoux, poignets, coudes



Figure 2. Atteintes articulaires axiales des MICI. Sacroiliite bilatérale (IRM-T2 fatsat). Hypersignal bilatéral des berges iliaques et unilatéral de la berge sacrée droite des sacro-iliaques en T2 fatsat.

Tableau 4. Caractéristiques des atteintes articulaires périphériques de type I et II [1].

Caractéristiques	Type I pauci-articulaire	Type II polyarticulaire
Nombre articulations	< 5	≥ 5
Type d'articulations	Grosses	Petites
Durée de l'atteinte	Semaines	Mois voire années
Activité de la MICI	Association	Indépendante
Association HLA B27	Oui	Non
Association érythème noueux	Oui	Non

et épaules). Elle évolue favorablement en quelques semaines parallèlement au contrôle de la maladie digestive et ne cause pas de destructions articulaires permanentes. L'atteinte polyarticulaire de type II touche préférentiellement les petites articulations des mains, de manière symétrique. Elle évolue sur plusieurs mois, de manière indépendante de l'atteinte digestive. Il s'agit d'arthrites séronégatives et non déformantes, ou d'arthralgies. L'analyse du liquide articulaire ne permet pas de les différencier.

Peut-on utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens ?

La première préoccupation du gastroentérologue avant d'affiner le diagnostic positif d'atteinte articulaire associée aux MICI reste la prise en charge symptomatique. Il existe un consensus pour essayer d'éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (coxibs compris) qui semblent pouvoir favoriser l'activité de la MICI sous-jacente [11,12]. Néanmoins, les AINS sont très efficaces et souvent utilisés en pratique malgré cette recommandation, notamment dans le cas du rhumatisme axial, sans événement digestif significatif [13]. D'ailleurs, une étude prospective randomisée utilisant un coxib (celecoxib 200 mg/j) pour une durée courte (moins de deux semaines) confirme l'innocuité de ce produit dans la RCH [14]. Les corticoïdes systémiques peuvent être efficaces (posologie de 20 à 40 mg/jour) dans les formes périphériques. En cas d'atteinte pauci-articulaire, un traitement local (infiltration de corticoïdes) est préférable à la voie systémique.

« Bien que classiquement contre indiqués en cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont souvent utilisés en pratique en cas de rhumatisme axial et sans provoquer d'événements digestifs significatifs »

Quels traitements de fond ?

En cas d'atteinte périphérique de type I, l'objectif est de réévaluer et contrôler la maladie digestive en utilisant les traitements adaptés (corticoïdes, traitements immunosuppresseurs, anti-TNF α ...) pour espérer une rémission articulaire. Du fait d'une efficacité à la fois sur les atteintes digestive et articulaire, quel que soit le type d'atteinte articulaire périphérique, la sulfasalazine (ou les agents apparentés) est souvent utilisée en première intention à des posologies de 2 à 3 g/jour. L'atteinte axiale impose des mesures appropriées de physiothérapie, en association aux traitements de fond : salazopyrine et surtout anti-TNF α [15]. Rappelons que si l'infliximab, l'adalimumab sont efficaces dans les MICI, ce n'est pas le cas de l'éta nercept dans la MC [16]. De nouvelles biothérapies sont en cours d'évaluation dans ces indications [17], en particulier les anti-IL12/23R du fait de l'identification récente d'une forte association du gène de l'IL23R à la MC par des études de type *genome-wide scanning* [18]. La surveillance associée à la prescription d'anti-TNF α comprend une attention particulière aux réactivations de mycobactéries, qui peuvent mimer en tout point une MC en cas de localisation digestive [19]. Ce risque est supérieur avec les anticorps anti-TNF (infliximab, adalimumab) qu'avec le récepteur soluble (etanercept) [20].

« Parmi les anti-TNF α utilisables dans les spondylarthropathies, l'efficacité de l'éta nercept n'est pas validée dans la maladie de Crohn »

Quand chercher la MICI ?

L'atteinte articulaire des MICI peut précéder le tableau digestif, dans 10 (atteinte périphérique) à 50 % des cas (atteinte axiale). Ce type de patient consulte logiquement un rhumatologue qui se pose la question d'une éventuelle MICI sous-jacente et cherche des signes cliniques (douleurs abdominales, aphtes, fissures, fistules, diarrhée, perte de

poids) ou biologiques (syndrome inflammatoire persistant ou apparition d'un syndrome inflammatoire évocateur car deux SA sur trois axiales n'ont pas de syndrome inflammatoire). Les endoscopies systématiques réalisées dans le cadre du bilan étiologique de la spondylarthropathie révèlent fréquemment des atteintes iléales ou iléo-coliques minimales et asymptomatiques, dont la signification est ambiguë, notamment du fait de la responsabilité des AINS dans la genèse de certaines ulcérations intestinales. L'identification de marqueurs biologiques permettant de limiter le recours aux endoscopies digestives itératives a été évaluée. La RCH peut être associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles atypiques (souvent des pANCA de spécificité différente de la myéloperoxydase). Les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), tout d'abord présentés comme fortement associés à la MC sont en fait moins spécifiques qu'espéré, puisqu'aussi trouvés dans la maladie cœliaque [21] ou la tuberculose intestinale [22].

Pour certains, la combinaison de ces deux marqueurs (ANCA et ASCA) pourrait permettre une distinction entre MC et RCH, mais leur sensibilité reste insuffisante pour le dépistage des MICI [23]. De nouveaux marqueurs sérologiques (anticorps anti-OmpC...) des MICI et leurs combinaisons sont en cours d'évaluation, mais les données actuelles ne permettent d'utiliser aucun de ces tests dans le dépistage d'une MICI en pratique courante.

Take home messages

- La fréquence des manifestations articulaires au cours des MICI justifie leur dépistage au cours du suivi par le gastro-entérologue.
- Les examens radiologiques combinés révèlent souvent des atteintes asymptomatiques.
- Le tableau clinique fournit des informations sur le profil évolutif et influence la prise en charge thérapeutique articulaire.
- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent être utilisés avec prudence, sur de courtes périodes, plutôt dans les périodes de rémission de la MICI, et en privilégiant les coxibs.
- La collaboration étroite entre gastro-entérologue, rhumatologue et interniste est le gage d'une prise en charge optimale des manifestations extra-digestives des MICI.

“ Les endoscopies systématiques réalisées dans le cadre du bilan étiologique de la spondylarthropathie révèlent fréquemment des atteintes iléales ou iléo-coliques minimales et asymptomatiques, dont la signification peut être ambiguë en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ”

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 ; 42 : 387-91.
2. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine* 2008 ; 87 : 281-93.
3. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 914-20.
4. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, et al. Clinical presentation of Crohn's disease. Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005 ; 52 : 817-22.
5. Raoult D, Lepidi H, Harle JR. Tropheryma whipplei circulating in blood monocytes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 548.
6. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 55-66.
7. Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 804-8.
8. Steer S, Jones H, Hibbert J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 518-22.
9. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1046-55.
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 361-8.
11. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 196-202.
12. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997 ; 40 : 619-22.
13. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 ; 20 : 451-71.
14. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 203-11.
15. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1187-93.
16. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1088-94.



17. Ding C, Jones G. Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment in inflammatory autoimmune diseases. *Rev Recent Clin Trials* 2006 ; 1 : 193-200.

18. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006 ; 314 : 1461-3.

19. Demory D, Forel JM, Michel F, et al. Crohn disease and abdominal tuberculosis: complications related to a diagnostic error. *Presse Med* 2006 ; 35 : 51-4.

20. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor

necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1884-94.

21. Granito A, Zauli D, Muratori P, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 881-7.

22. Makharia GK, Sachdev V, Gupta R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody does not differentiate between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Dig Dis Sci* 2007 ; 52 : 33-9.

23. Mokrowiecka A, Daniel P, Ślomska M, et al. Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2009 ; 56 : 162-6.