

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**EFFICACITE AU LONG COURS DE LA CICLOSPORINE ORALE  
DANS LE TRAITEMENT DES COLITES AIGUES GRAVES**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur BOUSFIHA NORA**  
née le 03 Octobre 1984 à Méknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : Hépto-gastroentérologie**

**Sous la direction de :**  
**Professeur EL ABKARI MOHAMED**

Mai 2014

<b>I.</b>	Résumé .....	3
<b>II.</b>	Introduction.....	6
<b>III.</b>	Patients et méthodes .....	9
	<b>a.</b> Critères d'inclusion.....	10
	<b>b.</b> Critères d'exclusion.....	10
	<b>c.</b> Modalités de l'étude .....	10
<b>IV.</b>	Résultats.....	17
<b>V.</b>	Discussion .....	23
	1-Généralités sur les CAG.....	24
	2-Prise en charge des CAG .....	26
	A-Prise en charge initiale.....	26
	B-Traitement spécifique :.....	27
	a-But du traitement.....	27
	b-Traitement des formes compliquées.....	27
	c-Traitement de première ligne.....	28
	d-Traitement de deuxième ligne.....	30
	e-Traitement de troisième ligne .....	38
<b>VI.</b>	Conclusion et perspectives .....	39
<b>VII.</b>	Références bibliographiques .....	41

## ABREVIATIONS

CAG	:	Colite Aigüe Grave
MICI	:	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
RCH	:	Rectocolite Ulcérohémorragique
MC	:	Maladie de Crohn
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
GETAID	:	Groupe d'Etude Thérapeutique Pour les Affections Inflammatoires Du Tube Digestif
ECCO	:	European Crohn's and Colitis Organisation
ASP	:	Abdomen Sans Préparation
NFS	:	Numération Formule Sanguine
Hb	:	Hémoglobine
CRP	:	Protéine C Réactive
VS	:	Vitesse de Sédimentation
CMV	:	CytomégaloVirus
IV	:	Intraveineuse
AIA	:	Anastomose Ileo-Anale
FC	:	Fréquence Cardiaque
6-MP	:	6 Mercaptopurine
ATCD	:	Antécédents
F/H	:	Femme/ Homme
IDR	:	Intradermoréaction
CNOPS	:	Caisse Nationale Des Organismes De Prévoyance Sociale
RAMED	:	Régime d'Assistance Médicale

## RESUME

## Introduction :

La ciclosporine par voie intraveineuse représente le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne des colites aiguës graves au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), réfractaires aux corticoïdes par voie intraveineuse. Cependant, peu d'études avaient étudié l'intérêt de la ciclosporine par voie orale sous forme de microémulsion dans cette indication, ainsi la dose optimale, la ciclosporinémie, le temps de réponse et la rémission ont besoin d'être mieux définis.

Dans notre contexte marocain, le problème est essentiellement posé en raison des :

- Difficultés d'accès au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne par l'Infliximab.
- Absence de ciclosporine injectable comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

## But du travail :

Evaluer l'efficacité au long cours de la ciclosporine en microémulsion orale comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne des colites aiguës graves réfractaires à la corticothérapie par voie veineuse.

## Matériels et méthodes :

- o Etude prospective, incluant tous les patients admis pour colite aiguë grave ne répondant pas à la corticothérapie par voie intraveineuse à J7.
- o Analyse des résultats thérapeutiques et des variables influençant ces résultats.

## Résultats :

Durant une période de 20 mois ( Juin 2012 -Février 2014), on a inclus 12 malades, l'âge moyen était de 34.83ans [18-56 ans]. Le sexe ratio H/Fétait de 5.

Tous les patients étaient admis dans un tableau de colite aiguë grave. Tous les patients étaient mis sous schéma de truelove : Méthylprédnisolone 1mg/kg/j, lavement corticoïde, héparinothérapie, et métronidazole. Ces 12 patients n'ayant pas répondu à la corticothérapie injectable, on les a mis sous ciclosporine orale à dose de 5mg/kg/j en deux prises par jour, avec antibiothérapie préventive contre les infections opportunistes à base de cotrimoxazole. La ciclosporinémie après 48 h (C0) était dans les normes entre 150 et 250 ng/ml chez 2 patients(16,66%), et elle

était basse chez 10 patients (83,33%) chez qui on a augmenté la posologie de 1mg/kg/j. L'efficacité de la ciclosporine se contrôlait à J3 et J7 de la ciclosporine .

Neuf patients (75 %) ont bien répondu à la ciclosporine orale et trois patients (25%) ont eu recours à la chirurgie, et ayant bénéficié d'une colectomie subtotale avec double stomie. La durée moyenne du traitement par la ciclosporine était de 51.5 jours (7jours -90 jours). Les principaux effets secondaires étaient : fourmillements chez 2 patients (16,66%), une hypomagnésémie chez 3 patients (25%), une hypocholestérolémie chez un seul patient, mais tous ces effets ont régressé après supplémentation, nous avons noté une acné régressive associée à un hirsutisme chez un seul patient.

### Conclusion :

Notre étude confirme l'efficacité de la ciclosporine orale comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne des colites aiguës graves corticorésistantes, la tolérance au traitement est satisfaisante, sans effets secondaires graves, d'où l'intérêt d'études comparatives dans ce sens pour confirmer les résultats.

# INTRODUCTION

La colite aiguë grave (CAG) est une urgence médico-chirurgicale qui met en jeu le pronostic vital à court terme. Elle complique une rectocolite hémorragique (RCH) dans 10 à 15% (1) et plus rarement une maladie de Crohn ou une colite infectieuse. Elle peut être inaugurale dans 21% des cas et engager le pronostic vital avec un taux de mortalité qui est passé de 30% en 1952 à environ 2% dans les années 1970 grâce au recours précoce à la colectomie après échec du traitement médical (2).

Le diagnostic de CAG repose sur l'association de critères clinico-biologiques et peut être étayé par des critères morphologiques (endoscopie, scanner).

Il s'agit d'une complication grave qui en l'absence d'une prise en charge correcte en milieu spécialisé, risque de mettre en jeu le pronostic vital(2).

Sa prise en charge doit donc être rapide et coordonnée, dès le départ, entre équipes médicales et chirurgicale afin de diminuer la mortalité.

En dehors des complications, la corticothérapie par voie intraveineuse ( I V) reste le traitement de première intention des CAG. On utilise 40 à 60 mg/kg/j de méthylprédnisolone ou 400 mg/j d'hydrocortisone, quatre fois par jour pour une durée maximale de cinq à sept jours ( 2 , 4 ).

L'utilisation de plus fortes doses n'apporte pas de bénéfice thérapeutique

( 4 ). En cas d'échec, le traitement de 2ème ligne est basé sur la ciclosporine ou infliximab. Plusieurs études ouvertes ont montré que la ciclosporine par voie intraveineuse est efficace chez les patients atteints de colite aiguë grave en traitement de deuxième ligne avec un taux d'efficacité de 63-82% ,un délai médian de réponse de 4 jours ,cependant il ne faut pas attendre plus de 6 ou 7 jours pour décider du traitement de troisième ligne. La durée du traitement est de 3 à 4 mois (5-6).

De nombreux effets secondaires ont été observés avec la ciclosporine par voie intraveineuse : décès (1,8%), l'insuffisance rénale (5,4%), convulsions (3,6%), anaphylaxie (0,9%), et les infections opportunistes, notamment l'infection à *Pneumocystis carinii* (6,3%) (6). Dans d'autres indications telles que la transplantation d'organes, la voie intraveineuse a été remplacée par une microémulsion orale. Cependant, la dose optimale, le niveau sanguin de ciclosporine, le temps de réponse et la rémission doivent être mieux définis. Dans les MICI, il y a peu d'études qui ont évalué l'efficacité de la ciclosporine orale dans les colites aiguës graves résistantes aux corticoïdes. D'autant plus que nous

sommes confrontés, dans notre contexte, à deux problèmes majeurs au niveau du traitement de 2ème ligne, à savoir :

- Les difficultés d'accès au Rémicade (Coût élevé, Couverture sociale, ..)
- L'absence de ciclosporine injectable

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité au long court de la ciclosporine orale dans une série de patients atteints de colite aiguë grave réfractaire aux corticoïdes suivis au sein du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès. L'efficacité a été évaluée à l'aide de critères prédéfinis en termes de réponse et de rémission.

# PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au niveau du service d'hépatogastroentérologie CHU Hassan II de FES .

### 1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus répondaient aux critères suivants :

- Ayant une MICI en poussée sévère selon les critères Truelove et Witts modifiés
- Ayant bénéficié d'une exploration endoscopique basse confirmant une colite inflammatoire en poussée ( $\pm$  signes de gravité endoscopiques)
- Ayant reçu la corticothérapie par voie intraveineuse (méthylprédnisolone 1mg/kg/j ou équivalent) pendant 3-7 jours avec échec.
- L'échec est défini par un score de Lichtiger supérieur à 10, deux jours consécutifs et une baisse inférieure à 3 points par rapport au score de départ.
- Tous les patients inclus doivent avoir un bilan pré immunosuppresseur négatif.

### 2. Critères d'exclusion :

- Survenue d'une complication : Perforation; mégacolon toxique, Hémorragie massive
- Infection locale incontrôlée ou une infection systémique
- Présence de Toxine de Clostridium difficile ou d'inclusions CMV rectales ou coliques dans les biopsies
- Une hypertension artérielle non contrôlée ; insuffisance rénale
- Un taux de transaminases sériques ou des phosphatases alcalines supérieur à 1,5 fois la valeur normale (risque d'hépatite sous ciclosporine)

### 3. Modalités de l'étude :

- Tous nos malades étaient hospitalisés par le biais des urgences. Nous avons avisé les réanimateurs et les chirurgiens une fois malade admis au service, à fin de préparer les patients à un éventuel traitement chirurgical en cas d'échec de la ciclosporine orale.

- Nous avons élaboré un CRF pour recueillir les données des patients inclus dans l'étude, notamment les données démographiques, anamnestiques, cliniques, endoscopiques et évolutives (Annexe 1)
- Les patients inclus dans l'étude ont été mis sous le protocole suivant (Annexe 2):
  - o Avant le traitement par Ciclosporine, vérifier l'absence de contre indications :
    - § Hypersensibilité connue à la ciclosporine,
    - § Infections mal contrôlées,
    - § Antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives,
    - § Antécédents d'épaississement de la peau ou de cancers cutanés sous puvathérapie,
    - § Patients antérieurement traités par l'arsenic (traitement du psoriasis),
    - § Insuffisance rénale
    - § Insuffisance hépatique
    - § Hypertension artérielle mal contrôlée par le traitement,
    - § Occlusion intestinale, en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin
  - o Effectuer un examen clinique, une prise de la pression artérielle
  - o Et un bilan biologique comportant : un dosage des électrolytes sanguins, de la créatinine sérique, un hémogramme, un bilan hépatique et un dosage du cholestérol et des triglycérides.
  - o Par ailleurs il est important d'avoir un suivi médical régulier avec une vérification de l'état dentaire et chez la femme une mise à jour gynécologique avec réalisation, si il n'est pas fait régulièrement, d'un frottis cervico-vaginal de dépistage afin d'éliminer une infection à papillomavirus.
  - o Le traitement débuté avec une dose de 5mg/kg/jour
  - o La ciclosporine orale est prise le matin et le soir indépendamment des repas, il faut respecter 12 heures d'intervalle entre les deux prises et se fixer un horaire régulier.
  - o La gélule doit être avalée intacte ou mâchée avec de l'eau.
  - o Le dosage de la ciclosporinémie est nécessaire à la 48ème heure du début du traitement car elle aide à équilibrer le traitement :

- § Les valeurs normales étant entre 150 à 250 ng/ml
- § La prise de sang doit être réalisée à jeun, avant la prise matinale (CO = Concentration minimale)
- § Si CO ne se trouve pas dans la fourchette normale, on augmente ou on diminue par paliers de 1mg/kg/jour
- Le pamplemousse (jus ou fruit) est contre indiqué avec le médicament (le pamplemousse agissant d'une façon particulièrement dangereuse en association avec la ciclosporine, car L'agrumes augmente en fait le risque de surdosage, en agissant sur une enzyme, le cytochrome P450 3A4, qui permet la transformation et l'élimination de ce médicament)
- Une prise de sang de contrôle (dosage de la créatinine sanguine, du cholestérol, des triglycérides et des électrolytes sanguins) à réaliser une fois par semaine.
- Une prise de la pression artérielle quotidienne car risque d'hypertension artérielle,
- Les risques les plus fréquents sont des sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements, une augmentation du duvet ou de la pilosité (cet effet est complètement réversible), un épaississement des gencives. Des crises d'épilepsie peuvent survenir en cas de surdosage.
- Le risque d'insuffisance rénale justifie une surveillance régulière du dosage de la créatinine sanguine et une adaptation des doses si l'anomalie est discrète.
- Une hypomagnésémie est fréquente et doit être recherchée avant et après le début du traitement et corrigée au besoin par voie intraveineuse.
- Le risque d'infection est aussi accru, surtout si le médicament est associé à la corticothérapie ou à l'azathioprine (ce qui est souvent nécessaire). La prévention de la pneumocystose par la prescription systématique de cotrimoxazole ou d'aérosols de pentamidine est indispensable. Nos patients seront mis systématiquement sous Cotrimoxazole.
- La corticothérapie par voie orale est maintenue à posologie habituelle en parallèle jusqu'à l'obtention de la réponse.
- Après amélioration sous ciclosporine orale les patients sont mis sous azathioprine à j7 en association avec la ciclosporine orale qui sera maintenue pour une période 3 mois ;

- Durant cette période d'association, les patients seront vus en consultation chaque semaine avec un bilan biologique : NFS, Bilan hépatique, Bilan lipidique, Magnésémie, Fonction rénale.
- Si au cours de cette période d'association, le patient présente une nouvelle rechute, un autre traitement sera discuté en fonction de la disponibilité et de la sévérité de la poussée
- En l'absence de réponse franche à j3, nous concluons à une Non-Réponse amenant à indiquer un traitement chirurgical.

La surveillance était biquotidienne avec évaluation de la réponse au traitement par calcul quotidien du score de Lichtiger (annexe 3). La réponse est définie par une diminution d'au moins 3 points du score de Lichtiger et un score inférieur à 10 deux jours consécutifs.

Service d'hépto-gastro-entérologie  
 CHU Hassan II Fès  
 Médecin traitant : .....

**CRF**  
**Place de la ciclosporine orale dans les CAG**

**I/ Données générales :**

Nom & prénom : .....

- Date de naissance : .....
- Age : ..... ans
- Sexe :  Masculin  
 Féminin

- Adresse :
- Ville :
- Situation familiale :
- Nombre d'enfants :
- Profession :
- Mutuelle :  oui       non
- RAMED :  oui       non

**II / ATCD :**

- Colite aiguë inaugurale
- MICI connue :  
 CROHN                       RCH
- Tabagisme :  
 Passif                       Actif
- MICI familiale :

Si oui, préciser.....

- Maladie articulaire familiale

**VI / Imagerie :**

1- **ASP :**

- Normale
- Colectasie
- Pneumopéritoine

**III / Données concernant la MIC I si elle est connue :**

- Type de MICI :  
 CROHN                       RCH
- Etendue :
- Nombre de poussées antérieures :
- Traitement déjà utilisé :  
 Corticoïdes  
 Méسالazine  
 Salazopyrine  
 Azathioprine  
 6mercaptopurine  
 Infliximab  
 Méthotrexate

**VII/ Rectosigmoidoscopie :**

- Absence de signes de gravité endoscopique
- Signes de gravité endoscopiques
- Aspects endoscopiques :
  - o Ulcérations profondes
  - o Ulcérations en puits
  - o Décollement muqueux
  - o Mise à nue de la musculature

**IV/Données concernant la CAG actuelle :**

**A. Clinique :**

Température :

- 1- Fréquence cardiaque :
- 2- Syndrome anémique :  
 oui                       non
- 3- Sensibilité abdominale :  
 oui                       non
- 4- Présence de sang au toucher rectal :  
 oui                       non

**B. Biologie :**

Hb : .....

GB : .....

Albumine : .....

\* COPROPARASITOLOGIE DES SELLES :  
 Non faite                       Faite

Résultats : .....

**XII/ EVOLUTION :**

- CRP à l'admission : .....
- CRP à J3 de l'admission : .....
- CRP à J3 ciclosporine orale : .....

- Score lichtiger à l'admission : .....
- Score de lichtiger à J3 ciclosporine orale : .....
- Score de lichtiger à J7 ciclosporine orale : .....

**VIII/Décision finale :**

- J3 :  
 oui                       non  
 Si oui, préciser.....
- J7:  
 oui                       non  
 Si oui, préciser.....

**IX /Evolution au long cours :**

- à 6 mois : .....
- à 1 an : .....

## Protocole de l'étude

### Les critères d'inclusion

- Ayant une MICI en une poussée sévère selon les critères truelove et witts modifiés
- Ayant bénéficié d'une exploration endoscopique basse confirmant une colite inflammatoire en poussée
- Ayant reçu la corticothérapie par voie intraveineuse (méthylprédnisolone 1mg/kg/j ou équivalent) pendant 3-7 jours avec échec.
- L'échec est défini par un score de lichtiger supérieur à 10, deux jours consécutifs et une baisse inférieure à 3points par rapport au score de départ
- Bilan pré-IS négatif

Patients répondants aux critères d'inclusion

Ciclosporine orale : 5mg/kg/j

Ciclosporinémie à 48 heures

Surveillance intra-hospitalière

- Clinique (quotidienne): TA, état neurologique, état bucco-dentaire)
- Biologie (1 fois /semaine) :

Evaluation à J 3

Amélioration clinico-biologique  
(CRP, Lichtiger)

Pas d'amélioration clinico-biologique

Evaluation à J 7  
biologique

Rechute

Chirurgie

Maintien de la rémission

Démarrer l'azathioprine (2mg/kg/j)  
Sortie du patient

Revoir le patient chaque semaine pendant 3 mois puis une fois par mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois pour évaluation clinique (TA, état neurologique, état bucco-dentaire et) et biologique (fonction rénale, bilan lipidique, magnésémie)

Annexe 2: Protocole de l'étude

Critères	Score
Diarrhées (nombre par 24h) :	
0-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhées nocturnes :	
Oui	0
Non	1
Rectorragies visibles :	
0	0
<50%	1
>50%	2
100%	3
Incontinence fécale :	
Non	0
Oui	1
Douleurs abdominales :	
Non	0
Minimes	1
Modérées	2
Sévères	3
Etat général :	
Parfait	0
Très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Très mauvais	5
Tension abdominale :	
Non	0
Minime /localisée	1
Minime à modérée/ diffuse	2
Sévère/ tendue	3
Traitement anti-diarrhéique :	
Oui	0
Non	1

Annexe 3 : score de Lichtiger

## RESULTATS

Durant la période de notre étude entre Juin 2012 et Février 2014, on a inclus 12 malades.

L'âge moyen était de 34.83ans [18-56 ans]. Le sexe ratio H/F était de 5. Tous les patients provenaient d'un milieu urbain. Un seul patient était mutualiste, les onze autres patients n'avaient que la carte RAMED.

Un antécédent de tabagisme actif était retrouvé chez 7 patients (58.33%), et une RCH connue chez 8 malades soit 66.7% des cas, et 4 patients (33.3%) avaient une colite aiguë grave inaugurale (Figure 1)

Six patients (50 %) parmi les patients connus porteurs de RCH, avaient un ATCD de poussée sévère, et un seul patient avait une poussée modérée (8.33%).

Quatre (33.3%) patients étaient sous corticothérapie, 4 patients étaient sous azathioprine (33.3%), et 3 patients (25%) sous salicylés.

L'étendue de la maladie était connue chez 11 patients (91.66%), et inconnue chez un seul patient : pancolite chez 9 patients (75%), colite gauche chez 3 patients (25%) (Figure 2)

Tous les patients étaient admis dans un tableau de colite aiguë grave selon les critères de Truelove et Witts modifiés, le nombre de selles à l'admission variait entre 6 et 18 selles par jour, avec une moyenne de 11,2 selles par jour, avec présence de glaire chez 8 malades soit (66.7%), et présence de sang chez tous les malades.

La fréquence cardiaque était en moyenne de 96 bpm, six patients (50 %) étaient fébriles à l'admission, avec à l'examen clinique, une sensibilité abdominale chez 78% des patients à différents niveaux (épigastrique, diffuse, flanc gauche, fosse iliaque gauche), le toucher rectal a objectivé la présence de sang chez 6 patients (50 %).

Le bilan biologique a révélé une anémie hypochrome microcytaire chez tous les malades avec une moyenne de l'hémoglobine de 10 g/dl, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez 5 patients (41.6%), et hypoalbuminémie chez tous les patients avec une moyenne de 25.5 g/dl.

Tous les patients ont bénéficié d'un ASP (abdomen sans préparation) qui n'a pas mis en évidence des signes de complications notamment pas de colectasie ni de pneumopéritoine.

Une endoscopie digestive basse faite chez tous les patients a mis en évidence des signes de gravité endoscopique chez 5 patients (41.5%). Une étude

anatomopathologique était en faveur d'une RCH chez tous les cas, avec un examen coproparasitologique objectivant une shigellose chez une seule patiente qui était mise sous antibiotique (quinolones) avec négativation de l'examen coproparasitologique des selles de contrôle.

Tous les patients étaient mis sous schéma de traitement :

- Méthylprédnisolone 1mg/kg/j
- Lavement aux corticoïdes, le soir
- Héparinothérapie vu le risque de complications thromboemboliques
- Métronidazole : Vu que nous sommes un pays de forte endémie ambiante.

La transfusion de sang était indiquée chez 3 cas (25%).

Une surveillance rigoureuse quotidienne des patients a été instaurée dès leur admission :

- Appréciation de la sensibilité abdominale
- Calcul du nombre de selles par jour
- Evaluation de la CRP
- Calcul du score de Lichtiger

Ces 12 patients n'ont pas répondu à la corticothérapie injectable : 11 patients n'ont pas répondu à J7 de la corticothérapie injectable, soit 91,5%, et un seul patient n'a pas répondu à J3, soit 8,33% : ils ont maintenu un nombre de selles glairo-sanglantes > 3 selles/ jour, et une CRP > 45 mg/l

Ces 12 patients ont été alors mis sous ciclosporine orale (comme traitement de 2ème ligne) selon le protocole décrit dans le chapitre

« Matériels et méthodes ».

En effet la dose de départ a été de 5mg/kg/j en deux prises par jour, avec antibiothérapie préventive contre les infections opportunistes à base de cotrimoxazole.

La ciclosporinémie après 48 h (C0) était dans les normes entre 150 et 250 ng/ml chez 2 patients (16,66%), et elle était basse chez 10 patients (83,33%) chez qui on a augmenté la posologie de 1mg/kg/j.

La surveillance des patients se basait sur la CRP et le score de Lichtiger

L'efficacité de la ciclosporine se contrôlait à J3 et J7 de la mise sous ciclosporine orale :

- Si une réponse clinique a été obtenue à J3 la ciclosporine orale a été maintenue avec une nouvelle évaluation à J7.
- Quant aux patients qui n'ont pas répondu à J3 ( 3 patients) , en gardant un nombre élevé de selles sanglantes ainsi qu'une CRP élevée, nous avons opté pour une autre alternative thérapeutique qui était la chirurgie vu le manque de moyens des patients pour proposer l'infliximab

Dans notre étude :

- Neuf patients (75 %) ont bien répondu à la ciclosporine orale
- Alors que trois patients (25%) ont eu recours à la chirurgie, et ont bénéficié d'une colectomie subtotale avec double stomie

(iléostomie- sigmoïdostomie) vu la non-amélioration. La durée moyenne du traitement par la ciclosporine était de 51.5 jours (7jours -90 jours). (Figure 3)

Les principaux effets secondaires étaient : fourmillements chez 2 patients (16,66%), une hypomagnésémie chez 3 patients (25%), une hypocholestérolémie chez un seul patient, mais tous ces effets ont régressé après supplémentation, nous avons noté une acné régressive associée à un hirsutisme chez un seul patient.

Tous les patients ont été mis sous Azathioprine à J7 selon le protocole de l'étude, avec surveillance clinico-biologique stricte pendant la durée du traitement, l'imurel a été arrêté chez une patiente par manque de moyen.

Le recul moyen était de 11 mois (4-18 mois). On a noté une évolution favorable chez les 9 patients (75%) ayant bien répondu initialement à la ciclosporine, par ailleurs un seul patient a été perdu de vue au cours du 5<sup>ème</sup> mois du traitement. Quant aux patients qui ont eu une colectomie subtotale, l'évolution a été favorable avec rétablissement de la continuité.

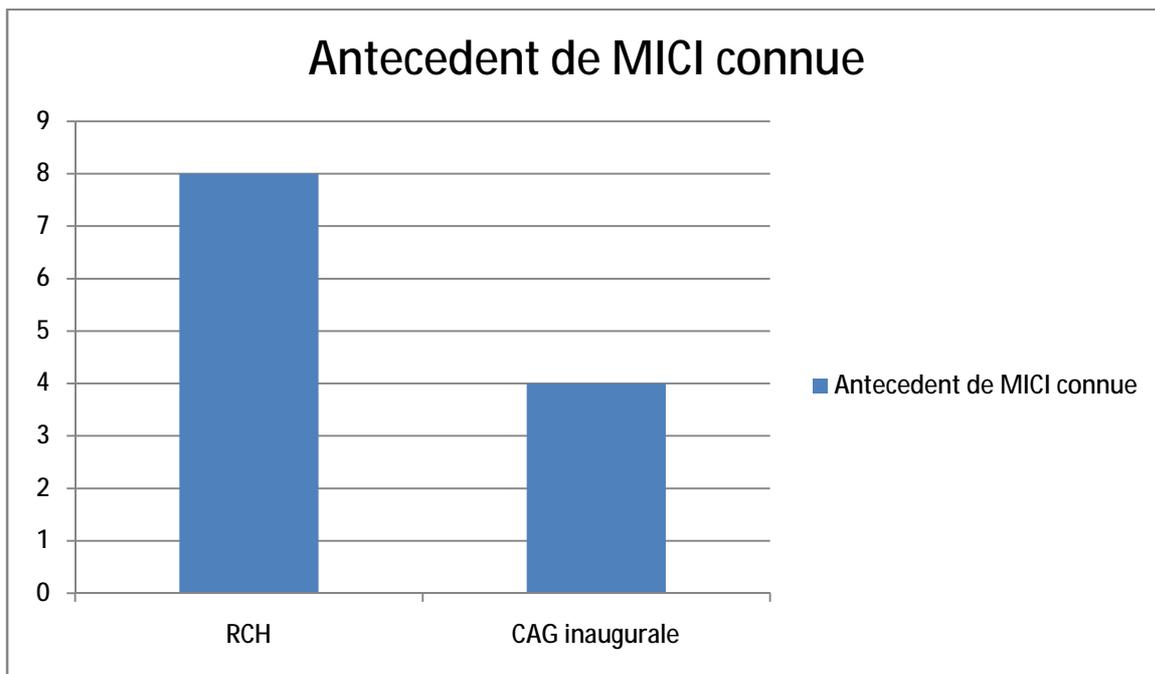


Figure 1

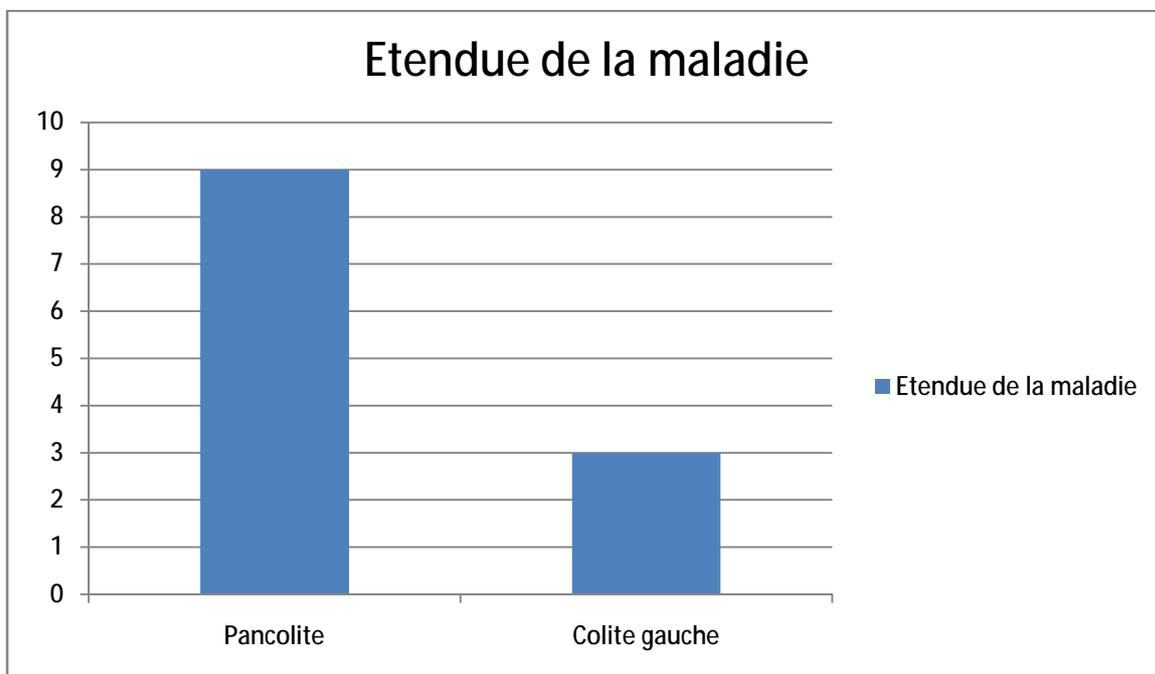


Figure 2

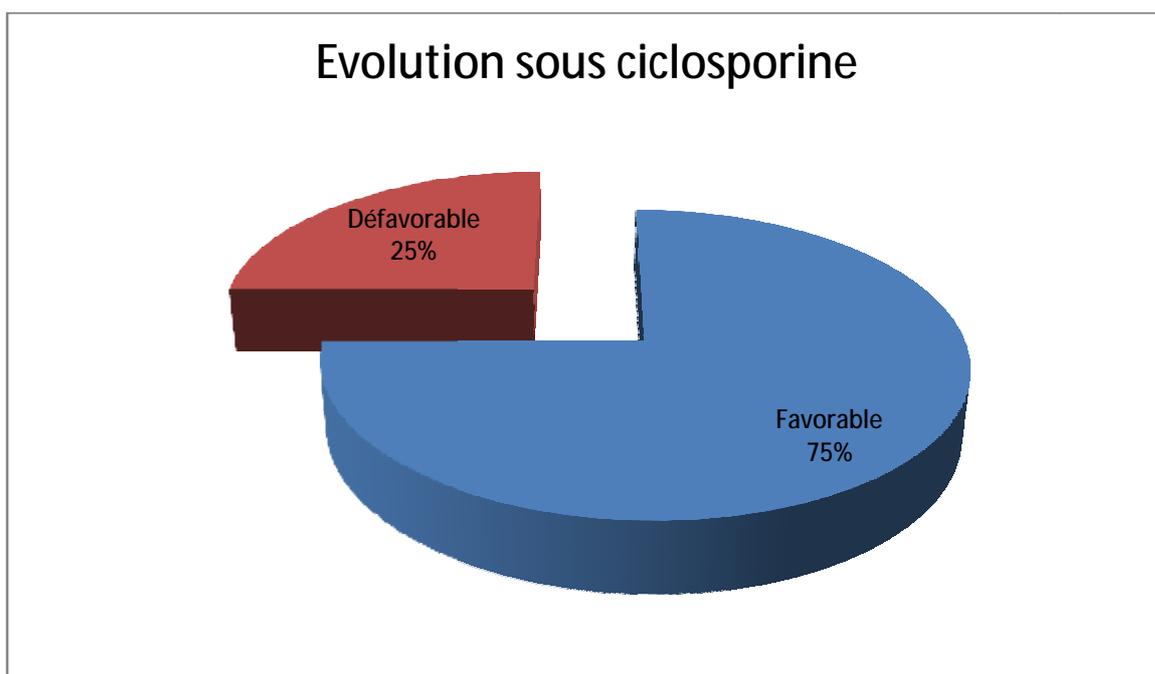


Figure 3

# DISCUSSION

## 1-Généralités sur les CAG :

La colite aiguë grave (CAG) est une complication pouvant révéler ou compliquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, en particulier une rectocolite hémorragique. La CAG représente une urgence médico-chirurgicale pouvant engager le pronostic vital à court terme. Son diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques et peut être étayé par les critères morphologiques (endoscopie, scanner). Le bilan initial doit avant tout éliminer une complication grave imposant la chirurgie en urgence et écarter une surinfection digestive, notamment à *Clostridium Difficile* et cytomégalo virus. (1-2-4)

La corticothérapie intraveineuse représente le traitement médical de première intention de la CAG. Néanmoins, elle est inefficace chez un patient sur trois. L'infliximab et la ciclosporine sont envisageables en deuxième ligne avec une efficacité comparable et le choix du traitement doit se faire au cas par cas. La colectomie doit être proposée d'emblée en cas de formes sévères et se discuter à chaque étape de la prise en charge thérapeutique en alternative au traitement médical (Figure 4)(7)

La définition d'une poussée sévère repose sur des scores clinicobiologiques développés spécifiquement pour la RCH (8). L'utilisation de ces scores au cours de la MC n'est pas validée. Par ailleurs, les scores usuels d'activité de la RCH, tels que le Mayo score, ne permettent pas d'évaluer la gravité d'une poussée et donc de porter le diagnostic de CAG.

Les critères de Truelove et Witts, décrits en 1955 par l'équipe d'Oxford, sont toujours d'actualité pour identifier une forme grave de RCH (9). Ils sont recueillis à l'admission du patient et prennent en compte l'intensité des signes digestifs (nombre d'évacuations par 24 heures et la présence de rectorragies) ainsi que le retentissement général (fièvre et tachycardie) et biologique (syndrome inflammatoire et anémie) de la poussée de RCH. Ces critères ont été adaptés en 1974 par la même équipe, en y ajoutant le taux d'albumine plasmatique (10). Les critères de Truelove et Witts modifiés définissent ainsi une poussée sévère de RCH par l'association d'un minimum de six évacuations par 24 heures et d'au moins un des éléments suivants : rectorragies importantes, température supérieure à 37°5, pulsations supérieures à 90 par minute, vitesse de sédimentation supérieure à 30mm à la première heure, hémoglobine inférieure à 10g/dL et albuminémie inférieure à 35g/L (11). Plus récemment, le score de Lichtiger a été proposé pour le diagnostic et le suivi sous traitement médical des CAG (8). Ce score, uniquement clinique et très simple

d'utilisation, est réalisable quotidiennement au lit du patient. Les variations jour après jour du score de Lichtiger sont rapides et parfaitement adaptées au suivi d'une situation aussi aiguë et instable que la CAG. Il est actuellement le score de référence, utilisé en pratique quotidienne et dans les essais thérapeutiques. Il est admis qu'un score de Lichtiger strictement supérieur à dix points (sur un maximum possible de 21) définit la CAG et que la réponse au traitement médical est déterminée par un score inférieur à dix deux jours consécutifs et par une baisse d'au moins trois points par rapport au score initial (7-8).

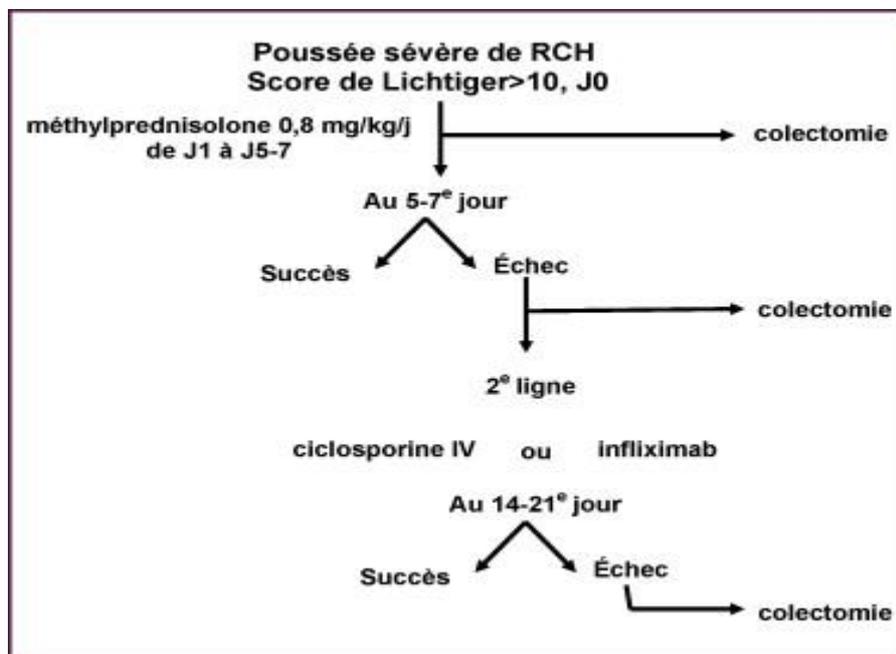


Figure 4 : Algorithme de prise en charge d'une poussée sévère de rectocolite hémorragique.

## 2- Prise en charge des CAG :

### A. La prise en charge initiale : un traitement non spécifique : (12-13)

1-La nutrition parentérale centrale doit être abandonnée : elle a sa morbidité propre et son inefficacité est prouvée depuis 20 ans (14-15)

2-La mise au repos de l'intestin par le jeûne ou une diète stricte associée à une perfusion périphérique fait partie du traitement médical intraveineux intensif. Son efficacité n'a cependant jamais été évaluée. Certains experts y restent fidèles (16) tandis que d'autres l'ont abandonné (17).

3-Héparinothérapie : L'administration de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses préventives est recommandée étant donné le risque de complications thromboemboliques graves (grade C). La mortalité liée aux complications notamment thromboemboliques est élevée (25%) (18).

4-Antibiothérapie : (19) : Plusieurs essais contrôlés ont évalué l'effet de divers antibiotiques : La vancomycine per os, le métronidazole IV et la ciprofloxacine n'ont pas eu d'efficacité supérieure au placebo (niveau 2). L'usage des antibiotiques ne doit pas être systématique, leur utilisation est recommandée en cas de :

- Doute sur l'étiologie infectieuse (surtout si CAG inaugurale)
- Fièvre élevée
- Colectasie

5-Perfusion d'albumine : Aucun travail dans ce sens n'est disponible mais la conférence de consensus française de 1995 sur l'utilisation des solutions d'albumine suggère que les perfusions d'albumine sont indiquées en cas d'hypoalbuminémie  $\leq 20$ g/dl (accord professionnel). (10)

6-Transfusion : Selon les recommandations de la société américaine d'anesthésiologie(20) :

- Les transfusions sanguines sont indiquées si hémoglobine est inférieure à 6g/dl.
- Lorsque le taux d'hémoglobine est entre 6-10g/dl, la transfusion est indiquée si hémorragie abondante ou si mauvaise tolérance de l'anémie.
- Sauf exception il n'y a pas d'indication à transfuser si le taux d'hémoglobine est  $> 10$  g/dL.

7-Autres mesures :

- La Correction des troubles hydro-électrolytiques et le remplissage vasculaire surtout en présence d'une hypovolémie.
- Il faut aussi proscrire les anti-diarrhéiques et les anticholinergiques vu le risque de colectasie.

**B. Traitement spécifique :**

a. But du traitement :

Le traitement spécifique a comme principal but de sauver la vie du patient et de réduire la mortalité liée aux CAG. Depuis les travaux historiques de l'équipe d'Oxford où des règles thérapeutiques simples et strictes et un recours à la colectomie précoce sont depuis longtemps instaurés, la mortalité des poussées sévères de RCH est passée de 30 % en 1952 à Oxford à 0 % dans les années 1970 (10). La difficulté de la prise en charge de la CAG consiste à mesurer l'efficacité et les risques des différents traitements médicaux sans retarder la colectomie.

Il faut insister sur le fait que la gestion d'une CAG est pluridisciplinaire, l'équipe chirurgicale devant être prévenue dès l'admission du patient.

Un bilan systématique doit être réalisé avant l'instauration de tout traitement des colites aiguës graves.

b. Traitement des formes compliquées :

Les formes compliquées de CAG imposent la colectomie subtotale en urgence avec iléostomie et sigmoïdostomie. Elles comprennent :

- la colectasie ou mégacôlon toxique :

C'est une complication rare qui était considérée comme une indication opératoire urgente (21,22).

Plus récemment des succès ont été rapportés grâce aux traitements médicaux (corticoïdes, ciclosporine) (23), à la décompression endoscopique (24), et à l'oxygénothérapie hyperbare (25) (niveau 4). Ces traitements médicaux sont recommandés en première intention à la stricte condition de ne pas retarder le traitement chirurgical en l'absence de réponse très rapide (accord professionnel) ce syndrome associe une distension colique objectivée radiologiquement (ASP : diamètre colique > 6 cm) et un tableau « toxique » (tachycardie [pouls > 120/min], fièvre > 38,5°C et hyperleucocytose > 11 000/mm<sup>3</sup>)

- la perforation colique :

La perforation colique complique le plus souvent un mégacôlon toxique (16)

Il s'agit d'une indication chirurgicale formelle. L'intervention doit être alors une colectomie subtotal avec iléostomie et sigmoïdostomie.

c. Traitement de première ligne :

corticothérapie intraveineuse L'efficacité de la corticothérapie intra-veineuse a été établie depuis 1955 (8), en 1976-1978 l'équipe d'Oxford a montré que le traitement veineux intensif permettait d'éviter la colectomie en urgence chez 70 % des patients ayant une CAG, tout en maintenant un taux de mortalité inférieur à 5 % .Un travail récent, portant sur la période antérieure à l'utilisation des immunomodulateurs, a évalué le risque de colectomie à long terme après traitement intraveineux intensif (5). Dix ans après, le taux de colectomie est de 64 % après une poussée sévère, 49% après une poussée d'intensité moyenne et 28% après une poussée minime (5).La colectomie a été réalisée en urgence chez 70 % des malades ayant une RCH grave tout en maintenant un taux de mortalité inférieur à 5 % (9-10).Les résultats de 32 études ouvertes regroupant un total de 1948 patients ont été récemment compilés (26). La mortalité était de 1 % (0-7,4 %), le taux de réponse de 67 % .En cas de poussée sévère de CAG qui justifie une hospitalisation urgente en milieu spécialisé, les corticoïdes intraveineux constituent toujours le traitement de référence. Les modalités de la corticothérapie selon le régime de Truelove sont établies depuis plus de cinquante ans : forte dose intraveineuse d'au moins 0,8 mg/kg/j d'équivalent méthyl-prednisolone pour une durée maximale de cinq jours. Environ 60 % des malades traités sont alors en rémission (10).

L'échec de la corticothérapie intraveineuse peut être annoncé dès le troisième jour de traitement quand il persiste un nombre élevé d'évacuations par 24 heures - au moins 8 - et une augmentation de la protéine-C réactive (CRP) (supérieure à 45 mg/L) (11). Si le taux d'échec de ce traitement de première ligne reste élevé, de l'ordre de 40 %, aucun autre traitement médical n'a fait mieux depuis les années 50. Une étude belge à randomisé le traitement de première ligne de la poussée grave de RCH en comparant l'efficacité des corticoïdes IV à la ciclosporine intraveineuse à la dose de

4 mg/kg/j. Après 8 jours de traitement, les taux de rémission étaient similaires dans les deux groupes : 8/15 (53 %) sous corticoïdes et 9/14 (64 %) sous ciclosporine (26-27).

Une surveillance clinique médicochirurgicale étroite pluriquotidienne avec calcul du score de Lichtiger est nécessaire. L'objectif thérapeutique est l'obtention d'une réponse clinique rapide, définie par un score de Lichtiger inférieur à 10, deux jours consécutifs et une baisse supérieure ou égale à 3 points par rapport au score de départ(28). L'échec du régime de Truelove qui concerne plus du tiers des malades doit être anticipé. Dès le troisième jour de traitement, la persistance de plus de huit émissions sanglantes par 24 heures et d'un taux de protéine C réactive supérieur à 45 mg/L prédisent l'échec des corticoïdes et le recours à la colectomie dans 85 % des cas (26). Durant ce délai : il faut réaliser des examens préalables au traitement médical de deuxième ligne (intradermoréaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire, sérologies des hépatites virales et du VIH). Au cinquième jour de traitement intraveineux intensif, une décision doit être prise.

En cas de réponse franche ou de rémission (disparition du sang dans les selles et moins de quatre selles par jour), la corticothérapie intraveineuse est poursuivie jusqu'au septième jour puis relayée par voie orale. En l'absence de réponse suffisante, définie idéalement sur l'évolution du score de Lichtiger, deux options sont envisageables :

- La colectomie
- Ou le traitement médical de deuxième ligne (grade B selon le consensus de l'European Crohn's & Colitis Organisation [ECCO] sur la RCH, présenté à l'United European Gastroenterology Week [UEGW], Berlin 2006) (4).

Ø Facteurs d'échec de la corticothérapie : Dans la littérature, l'échec de réponse aux corticoïdes peut être prédit par des mesures objectives. Une hypo-albuminémie, une CRP élevée (supérieure à 45 mg/l), un nombre de selles élevé (Plus de 8 évacuations par jour et ou 3 à 8 selles par jour) et une courte durée de la maladie sont en rapport avec un risque élevé d'échec.

En résumé, les critères sus-cités, permettent au clinicien de déterminer les malades qui risquent de ne pas répondre au traitement de première ligne, et de ce fait : de prendre la bonne décision précoce de passer à un traitement de deuxième

ligne ou de préparer le malade psychologiquement pour une intervention chirurgicale lourde (colectomie subtotal). (29-30-31)

d. Traitement de deuxième ligne :

Au-delà du sixième jour d'hospitalisation préopératoire, la mortalité de la colectomie augmente (28). L'échec des corticoïdes doit donc être anticipé, afin d'envisager, soit une colectomie précoce, soit un traitement de deuxième ligne qui devra être débuté au cinquième jour d'hospitalisation au plus tard. Après échec de la corticothérapie intraveineuse, le traitement de deuxième ligne est basé sur les immunosuppresseurs :

- La ciclosporine (grade B)
- L'infliximab (grade B)

Au Maroc, le Rémicade représente l'unique option thérapeutique médicale de 2ème ligne disponible.

1. L'infliximab :

L'Infliximab constitue une alternative à la ciclosporine en traitement de deuxième ligne de la colite aiguë grave. Les résultats des essais ACT1 et 2 ayant établi l'efficacité de l'infliximab au cours de la RCH sont inapplicables aux poussées sévères qui étaient un critère d'exclusion de ces études

(32).L'infliximab a fait l'objet d'un seul essai randomisé, contre placebo, au cours de la poussée sévère et corticorésistante de RCH : une injection unique de 4 à 5mg/kg permettait de réduire significativement le taux de colectomie à un mois par rapport au placebo (29 % et 67 % respectivement ;  $p = 0,017$ ) (33).Cependant, dans le sous-groupe des malades les plus graves, l'infliximab ne faisait pas mieux que le placebo. Enfin, le taux de colectomie à 24 mois restait significativement plus bas dans le groupe ayant reçu initialement l'infliximab ( $p=0,008$ ) alors que ce traitement n'était pas poursuivi et que l'azathioprine en entretien n'était pas systématique (76 % dans le groupe infliximab et 42 % dans le groupe placebo) (27).

Plusieurs équipes ont récemment publié leur expérience de l'infliximab après échec de la corticothérapie intraveineuse chez des malades atteints de poussées sévères de RCH. Le succès du traitement était déterminé par le taux de malades non colectomisés d'emblée et variait entre 67 % et 84 % après au moins une perfusion d'infliximab (34,35)

Une induction par trois injections de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 semblait induire un meilleur taux de réponse qu'une seule perfusion de sauvetage. À moyen terme, l'interprétation des résultats de ces séries est plus délicate étant donné les différents traitements d'entretien proposés. Dans l'ensemble, ils suggèrent un taux de rechute élevé dès la première année. Ainsi, dans une série, 57 % des malades traités étaient colectomisés 13 mois après l'infliximab [36]. Dans une autre étude, 39 % des répondeurs initiaux avaient rechuté dans un délai médian de 13 mois. (36)

Dans ces séries rétrospectives de CAG traitées par infliximab, regroupant plus de 120 malades, deux décès ont été signalés (légiionellose et septicémie à bacille gram négatif). Plusieurs infections graves ont également été rapportées : une tuberculose, une pneumonie, une septicémie à levures, des infections aux virus herpes simplex et varicelle-zona.

En pratique, l'infliximab est utilisé par la plupart des équipes selon les modalités décrites dans les essais ACT1 et 2, avec une induction par trois perfusions (5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6), puis un traitement régulier d'entretien (toutes les huit semaines). Chez les patients naïfs d'immunosuppresseurs, un traitement par infliximab en « bridge », dans l'attente du maintien de la rémission par l'azathioprine seul, peut être discuté

Dans notre contexte, l'utilisation de l'infliximab reste difficile pour différentes raisons :

- De son coût élevé à tel point qu'une cure pourrait coûter environ 35000 Dh en moyenne
- L'absence d'une couverture sociale généralisée sachant qu'actuellement seule la CNOPS assure un remboursement à 100 %
- La disponibilité inconstante du Rémicade dans les pharmacies hospitalières pour les patients couverts par le Régime RAMED.

## 2. La ciclosporine injectable :

Son efficacité a été montrée pour les poussées sévères et/ou corticorésistantes de RCH. Classiquement, la ciclosporine (Sandimmun®) s'administre par voie intraveineuse continue à la dose de 2mg/kg par jour, avec l'objectif d'une ciclosporinémie efficace entre 150 et 250ng/ml. En cas de réponse au traitement intraveineux, un relais par la ciclosporine orale est ensuite entrepris. La prévention de la pneumocystose par la prescription systématique de cotrimoxazole ou d'aérosols de pentamidine est indispensable.

La corticothérapie par voie orale est maintenue à posologie stable en parallèle jusqu'à l'obtention de la réponse.

À la dose initialement proposée de 4mg/kg par jour, des effets indésirables sont observés chez la moitié des patients (tremblements, paresthésies, céphalées, hypertrichose, hypertrophie gingivale, cytolyse, hypomagnésémie), qui sont sévères dans 20 % des cas (insuffisance rénale, hypertension artérielle, convulsions, infections opportunistes), voire mortels (par infection opportuniste) (3). La réduction de la posologie à 2mg/kg par jour, tout aussi efficace (37), le passage précoce à la voie orale, la surveillance biologique régulière et la prévention systématique de la pneumocystose semblent avoir limité la survenue de ces effets secondaires.

À moyen et long termes, les performances de la ciclosporine sont plus décevantes : le taux de malades colectomisés dans les 12 mois après l'introduction de la ciclosporine varie entre 36 et 69 % selon les séries (38). À plus long terme, dans une série belge de 118 patients répondeurs à la ciclosporine intraveineuse, le taux de colectomie à sept ans atteignait 88 % (32). En outre, la toxicité à long terme de la ciclosporine, en particulier rénale, ne permet de la poursuivre au-delà de trois à quatre mois.

Deux essais randomisés ont testé l'efficacité de la ciclosporine dans la RCH.

L'essai de Lichtiger et al. (10) a montré que la ciclosporine induit significativement plus de rémission que le placebo (OR 0.18 ; IC 95% : 0.05-0.64) chez les malades corticorésistants. (39)

De nombreuses études ouvertes ont été conduites chez des malades traités par ciclosporine pour une RCH sévère et/ou corticorésistante; le taux de réponse à court terme était de 67 % (56-91 %). Une fois la rémission obtenue par la ciclosporine, des poussées à distance sont possibles, pouvant conduire à la colectomie. A long terme, le taux de colectomie est moins élevé chez les malades traités par azathioprine que par salicylés (34).

L'étude d'Ajit Sood et al a évalué l'efficacité de la ciclosporine injectable chez 24 patients ayant une colite grave corticorésistante, sur une période de 4ans, 24 patients ont reçu la ciclosporine par voie intraveineuse (4 mg / kg / jour) pour une moyenne de 6,63 jours (1-7), relayée par la CsA orale pendant une période de 3 mois. 4 patients ont nécessité une colectomie immédiatement, 3 d'entre eux n'ont pas répondu à la CsA, et on avait des convulsions après l'administration du médicament. 19 des 24 patients (79%), chez qui une colectomie a été évitée durant

les premiers stades de leur traitement, ont été suivis pour une moyenne d'environ 38 mois (extrêmes: 12-62 mois). 3 patients ont nécessité une intervention chirurgicale sur le suivi, l'un a été opéré au jour 94, l'autre dans la deuxième année et un la troisième année. Dans l'ensemble, 16 sur 24 patients (67%) sont restés sans colectomie. 3 des 7 patients qui ont dû subir une intervention chirurgicale décédés dans les 2 semaines (41)

Santos et al a mené une étude rétrospective de 8ans pour étudier l'efficacité de la ciclosporine injectable relayée par la voie orale chez 21 patients pour une période de 8,4 mois, le taux de bonne réponse a été marquée chez 16 patients (76%), pour une moyenne de 9 jours (42). M. Simon et al ont conduit une étude randomisée contrôlée en double aveugle au cours de laquelle la ciclosporine (4 mg par kg par jour) ou un placebo ont été administrés en perfusion continue à 20 patients en poussée sévère de rectocolite hémorragique chez qui l'état clinique ne s'était pas amélioré après au moins 7 jours de corticoïdes intraveineux. La réponse au traitement a été définie par une amélioration d'un score clinique numérique (0 indiquant l'absence de symptôme et 21 des symptômes sévères) conduisant à une sortie de l'hôpital avec un traitement oral. L'échec du traitement entraînait la colectomie mais quelques patients du groupe placebo qui n'avaient pas de réponse étaient traités avec la ciclosporine en l'absence de nécessité de prise en charge chirurgicale urgente. Neuf des 11 patients (82%) traités par ciclosporine ont eu une réponse dans un délai moyen de 7 jours comparé à 0 des 9 patients ayant reçu le placebo ( $p < 0,001$ ). Le score clinique d'activité diminuait en moyenne de 13 à 6 dans le groupe ciclosporine et de 14 à 13 dans le groupe placebo. Les 5 patients du groupe placebo qui ont reçu secondairement la ciclosporine ont tous répondu (43)

Malgré l'efficacité de la ciclosporine injectable, dans notre contexte, on ne l'a jamais indiquée chez nos patients car elle est indisponible au Maroc.

### 3. La ciclosporine orale :

La ciclosporine A (Néoral® [microémulsion à résorption orale améliorée]) est un inhibiteur de l'immunité à médiation cellulaire. Il s'agit d'un polypeptide agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T amplificateurs (CD4) d'interleukines ou de lymphokines, sans diminuer l'hématopoïèse, ni modifier les fonctions des phagocytes. Plus précisément, la CsA, qui n'a pas d'action cytotoxique, induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, empêchant leur expansion clonale (44).

Administrée par voie orale, l'absorption digestive est rapide, la concentration maximum sanguine étant obtenue entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure, pour revenir à un taux basal à la 12<sup>e</sup> heure ; mais il existe de grandes variations d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même individu en fonction de l'alimentation et des sécrétions biliaires et pancréatiques. Sa biodisponibilité est de 30 %, témoin de sa lipophilie. Elle se répartit dans le sang à 50 % dans le plasma, avec une fixation sur les lipoprotéines (90 %). Sa demi-vie est en moyenne de 27 heures, mais varie de 4 à 50 heures (44)

Certaines équipes proposent d'emblée un traitement oral par microémulsion de ciclosporine, à raison d'une dose initiale de 2 mg/kg par 12 heures et l'objectif d'un taux circulant résiduel autour de 100 ng/ml et d'un pic (2 heures après la prise) voisin de 600 ng/ml (45)

D'après l'étude de weber et al, 20 patients étaient inclus sur une période de 3 ans le taux de réussite était obtenu chez 85% des patients (17/20 patients) après une durée médiane de 3,5 jours (45).

P. de saussure et al a inclus 16 patients, une réponse clinique a été observée chez 14/16 (88%). Ce résultat est similaire à celui obtenu avec la ciclosporine intraveineuse (2) Dans un essai récent on a comparé la ciclosporine par voie intraveineuse : 2 et 4 mg / kg, 85% des patients ont répondu dans les deux groupes après une médiane de 4 jours (37). Dans la série de weber et al, la rémission a été obtenue dans 75% des cas après une durée médiane de 13 jours. Et après une durée médiane de 8 mois de suivi, 14 des 19 patients (74%) étaient colectomisés (45).

Une étude multicentrique récente, ayant inclus 23 patients présentant des maladies inflammatoires chroniques intestinales (18 RCH, 4 MC, 1 colite inclassée) , a confirmé que l'utilisation de la ciclosporine orale réduit le recours à la chirurgie (46)

Treem et al et al et Ramakrishna et al ont confirmé l'efficacité de la ciclosporine orale dans la population pédiatrique, mais cette étude n'a pas été contrôlée (47) . Une autre étude menée par M. Castro B et al a démontré que la ciclosporine orale était capable de prévenir ou retarder la colectomie totale chez les enfants atteints de colite aiguë grave avec peu d'effets secondaires. Une réponse rapide au traitement (dans les 7 - 15 jours) a été notée chez 87,5% des patients de cette série. En outre, 26/28 des patients qui ont répondu à la cyclosporine orale étaient en mesure d'arrêter la corticothérapie, tandis que les deux autres patients ont continué à prendre les corticoïdes à la dose de (0,5 mg / kg) un jour sur deux.

Même quand il n'était pas possible d'éviter la chirurgie, le traitement avec la ciclosporine orale a permis d'améliorer les conditions de réalisation d'une chirurgie ultérieurement. La facilité d'administration (voie orale) et le minimum d'effets secondaires ont également conduit à une bonne compliance au traitement. Le choix du traitement par voie orale dans cette étude s'est appuyé sur les données de la littérature montrant une meilleure absorption des microémulsions de ciclosporine par rapport à l'administration intraveineuse ainsi que moins d'effets secondaires (48). Ces données ont également été rapportées dans une étude multicentrique italienne (49) qui montre que les patients traités avec la ciclosporine orale présentent moins d'effets secondaires graves.

L'efficacité de la ciclosporine orale est due à une plus grande biodisponibilité (48,50). Le taux de réponse pendant 3 mois de traitement était de 58%. Les auteurs ont conclu que la ciclosporine par voie orale serait plus efficace que la ciclosporine IV avec moins d'effets secondaires. L'intérêt de l'association du traitement précoce par azathioprine a été démontré, puis ce que ce dernier serait efficace après trois mois du début de traitement, ce qui correspond au moment de l'arrêt de la ciclosporine orale (51). L'inconvénient de cette association est la triple immunosuppression puisque ses patients sont généralement traités également par les corticoïdes pendant la phase initiale du traitement. (50)

L'effet secondaire principal de la ciclosporine orale rapporté dans la série de Feutren et al est la néphrotoxicité, qui a été objectivée par des biopsies rénales chez 21% des cas et qui serait due aux fortes doses de la ciclosporine orale (9,3 mg/kg/jour à la phase initiale du traitement). Feutren et al recommande que la ciclosporine orale doit être ajustée à la fonction rénale, chaque fois que le taux de créatinine dans le sang augmente plus de 30%. Chez les personnes âgées, le taux de ciclosporine orale doit être adapté à la clairance de la créatinine (52)

La ciclosporine orale pourrait être une option intéressante chez les patients avec colite aiguë grave ne répondant pas aux corticoïdes, en particulier ceux qui ont une difficulté d'avoir la voie veineuse, et pour éviter le risque d'un cathéter veineux central. La toxicité du système nerveux central a été décrite avec la ciclosporine intraveineuse (53). La ciclosporine intraveineuse entraîne une neurotoxicité sévère plus tôt que la forme orale, ainsi que les réactions anaphylactiques (37). L'utilisation de la ciclosporine par voie orale plutôt que par voie intraveineuse peut réduire ce risque. Dans la série de Weber et al, 1 patient qui n'a pas répondu à la ciclosporine

est décédé, 2 patients avaient une infection systémique CMV(1). De plus, un récent rapport de l'Oxford group (54) suggère que la ciclosporine orale était plus efficace que la ciclosporine par voie intraveineuse. Cependant, aucun essai comparatif randomisé n'a soutenu ce point de vue.

Navazo et al a inclus onze patients, 9 patients ont présenté une réponse favorable dans un délai moyen de 3,6 jours, soit 81,8% des cas. Le premier répondeur a développé mégacolon le 11e jour et un autre n'a pas répondu; un traitement chirurgical a été réalisé dans les deux cas. Les neuf autres patients, suivis pendant une période moyenne de 14,6 mois (2-36 mois) ont présenté les effets secondaires les plus fréquents; tremblements de la main avec une hypomagnésémie, augmentation légère de la créatinine et l'hirsutisme. Nul n'avait besoin d'arrêter le traitement, mais la dose a été abaissée dans les trois cas(55).

Dans notre étude, 12 patients étaient inclus, nous avons obtenu un taux de réussite chez 9 patients (75%), la durée médiane de réponse était de 6 jours. Les effets secondaires étaient principalement des fourmillements, légère hypomagnésémie, hypocholestérolémie, corrigées par supplémentation, avec maintien de la ciclosporine orale pendant 3mois. Quant aux 3 patients non répondeurs, une colectomie avec double stomie était imposée, vu l'indisponibilité d'autre alternative thérapeutique.

Dans une étude marocaine rétrospective menée au CHU Mohamed VI Marrakech, ayant inclus 16 cas de CAG traités par ciclosporine orale, le taux de succès était de 62,5%, et un taux d'échec était de 37,5% (3 patients ont été traités par anti TNFalpha en traitement de troisième ligne, deux patients ont eu une colectomie subtotale, et un seul décès a été noté)

	Weber et al	Saussure et al	Navazo et al	CHU Marrakech	Notre étude
nombre de patients	20	16	11	16	12
Taux de réussite	85%	88%	81.8%	62.5%	75%
Durée médiane (jour)	3.5	-	3.6	37.5	6
Effets secondaires	Infections à CMV	-	Tremblements Hypomagnésémie Hirsutisme Augmentation créatinine	Hypomagnésémie Tremblements	Fourmillements Hypomagnésémie Hypocholestérolémie Acné régressive Hirsutisme

#### 4. Ciclosporine versus infliximab :

Un essai randomisé du Getaid comparant ces deux molécules (étude Cysif) est actuellement en cours et devrait permettre de définir le traitement de choix en termes de réponse à court terme et de tolérance.

Pour le moment, le critère décisionnel principal repose sur la possibilité d'instaurer un traitement d'entretien par l'azathioprine : soit le malade est en échec ou intolérant à l'azathioprine, auquel cas un traitement en « bridge » par la ciclosporine n'a pas de sens et il faut privilégier l'infliximab, qui pourra être poursuivi en traitement d'entretien, soit il s'agit d'un malade naïf d'azathioprine et le choix reste ouvert (« bridge » ciclosporine-azathioprine, « bridge » infliximab-azathioprine).

Une étude rétrospective menée par Dean et al, a comparé l'efficacité du traitement des colites aiguës graves réfractaires aux corticoïdes injectables, chez des patients traités par Infliximab ou ciclosporine, sur une période de neuf ans s'étalant de janvier 2001 à février 2010. Le premier point analysé était le temps de recours à la colectomie, le temps de début du traitement de deuxième ligne, la dépendance aux corticoïdes à 12 mois ainsi que les effets secondaires. Cette étude a inclus 38 patients, dont 19 traités par infliximab. Tous ces patients ont été suivis pendant 6 mois. A trois mois le taux de colectomie était de 63% chez les patients

traités par ciclosporine, comparé à 21% ( $P=0,0094$ ). A 12 mois, les taux étaient de 63% et 37% respectivement pour la ciclosporine et l'infliximab ( $P : 0,06$ ). Les patients dans le groupe de cyclosporine ont nécessité, cinq jours d'hospitalisation supplémentaire à l'hôpital ( $p = 0,0086$ ). Dépendance aux stéroïdes à 12 mois était de 50% pour la ciclosporine par rapport à 25% pour l'infliximab ( $P = 0,36$ ). La ciclosporine a causé plus événements indésirables ( $P = 0,17$ ). Les auteurs de cette étude ont conclu que l'infliximab a de meilleurs résultats que la ciclosporine dans le traitement de deuxième ligne de colite aiguë grave résistante aux corticoïdes. (56)

e. Traitement de troisième ligne :

Après échec du traitement de deuxième ligne de la CAG, déterminé au bout d'une semaine, la colectomie doit être envisagée. Selon les conclusions du consensus ECCO pour la RCH, le traitement médical de troisième ligne n'est pas recommandé et ne peut être proposé que dans des centres référents (grade D selon le consensus ECCO sur la RCH – UEGW, Berlin 2006). Il faut également souligner que la mortalité de la colectomie en urgence pour CAG augmente avec la durée de l'hospitalisation préopératoire (57).

L'emploi successif de la ciclosporine puis de l'infliximab (ou vice versa) chez des patients corticorésistants et candidats à un traitement d'entretien par azathioprine fait courir un risque infectieux majeur pour un bénéfice aléatoire. Dans une étude récente, 20 malades avaient reçu un traitement de troisième ligne (14 par infliximab après échec de la ciclosporine et six par la séquence inverse) (58). Non seulement, le taux de rémission à court terme était faible (36 % et 33 %, respectivement) mais des complications graves ont été observées : un décès par septicémie à colibacille, une œsophagite herpétique et un ictère.

Dans notre série, nous avons noté un échec de la ciclosporine orale chez trois patients (25%). Ces derniers ont eu recours à la chirurgie, et ont bénéficié d'une colectomie subtotalaire avec double stomie (iléostomie- sigmoidostomie) vu la non-amélioration à J3.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos résultats paraissent encourageants avec un taux de réponse au long cours assez satisfaisants (75 %).

Cependant notre effectif est très insuffisant pour pouvoir tirer des conclusions formelles et définitives.

Ainsi, notre étude continuera selon les mêmes modalités afin d'inclure de nouveaux patients, et continuer la surveillance et le suivi des patients déjà inclus.

Nous espérons consolider et confirmer nos résultats, dans le but de confirmer la place de la ciclosporine orale dans l'arsenal thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne des colites aiguës graves et diminuer ainsi le recours à la chirurgie ainsi que le taux de mortalité.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Labarle et al. Comment optimiser la prise en charge de colite aiguë grave? Hépatogastro-entérologie et oncologie digestive. Septembre 2010 ;17
- 2- Treton X et al. Prise en charge d'une colite aiguë grave. Gastro-entérologie clinique et biologique. 2008 ;32
- 3- Arts J and al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8
- 4- Travis et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis :Current management .*Journal of crohn's and colitis*.2008;24-62
- 5- Lichtiger et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy .*New England Med* 1994;330
- 6- Weber et al .Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microémulsion of cyclosporine (Neoral).*Inflamm Bowel dis*.2006;12
- 7- E.Soulari et al, Prise en charge de la colite aiguë grave ;February 2013, Volume 7, Issue 1, pp18-26)
- 8- D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., and al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 763-786
- 9- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial *Br Med J* 1955 ; 2 : 1041-1048 [cross-ref]
- 10- LTruelove S.C., Jewell D.P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis *Lancet* 1974 ; 1 : 1067-1070 [cross-ref]
- 11- Chapman R.W., Selby W.S., Jewell D.P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis *Gut* 1986 ; 27 : 1210-1212 [cross-ref]
- 12- K. Leiper, Management of the first presentation of severe acute colitis, *Baillière's clinical gastroenterology*, vol 11, No 1, March 1997
- 13- P.Marteau, Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de rectocolite ulcéro-hémorragique , *gastroenterologie Clinique et biologique* 2004, 28 : 955-960
- 14- Heeketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481-5.

- 15- Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL .Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980;79:1199-204)
- 16- Mourad Boudiaf, Place des explorations radiologiques dans la maladie de crohn et la RCH, DIU des MICI, 2012, semaine 10
- 17- Dunckley P ,Jewell D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:89-103
- 18- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-5
- 19- Y.Bouhnik, Traitement de la rectocolite ulcérohemorragique dans sa forme grave, *gastroenterologie clinique et biologique* (2004), 28 : 984-991
- 20- Practice guidelines for blood component therapy: a report by the american society of anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47
- 21- Heppell J, Farkouh E, Dube S, Peloquin A, Morgan S, Bernard D.Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:789-92. - Grant CS ,
- 22- Dozois RR. Toxic megacolon: ultimate fate of patients after successful medical management. *Am J Surg* 1984;147:106-10.
- 23- Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, Rubin PH, Bauer J, Chapman ML. Medical decompression of toxic megacolon by "rolling". A new technique of decompression with favorable long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:485-90.
- 24- Riedler L, Wohlgenannt D, Stoss F, Thaler W, Schmid KW. Endoscopic decompression in "toxic megacolon". *Surg Endosc* 1989;3:51-3.et à l'oxygénothérapie hyperbare
- 25- Kuroki K, Masuda A, Uehara H, Kuroki A. A new treatment for toxic megacolon. *Lancet* 1998;352:782
- 26- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905—10.
- 27- Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Jarnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2513-9.

- 28- D. Laharie, Comment optimiser la prise en charge de la colite aiguë grave? *hepatogastro et oncologie digestive*, Vol 17- supplément 4, septembre 2010, 21-27
- 29- S.Jakobovits, Management of acute severe colitis , *British medical bulletin* 2006, 75 and 76: 131-144
- 30- F.Carbonnel, Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis, *aliment pharmacol ther* 2000;14: 273-279
- 31- F. Rizzello, Medical treatment and management of severe ulcerative colitis, *digestive and liver disease* , 2008, 280-284 Prise en charge diagnostique et thérapeutiques des col
- 32- Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., and al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2462-2476 [cross-ref]].
- 33- Jarnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., Blomquist L., Karlen P., Granno C., and al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1805-1811 [cross-ref]
- 34- Jakobovits S.L., Jewell D.P., Travis S.P. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006 *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 1055-1060
- 35- Lees C.W., Heys D., Ho G.T., Noble C.L., Shand A.G., Mowat C., and al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 :411-419
- 36- Kohn A, Daperno M., Armuzzi A., Cappello M., Biancone L., Orlando A., and al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 747-756
- 37- Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Vermeire S., Hiele M., Asnong K., and al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1025-1031 [cross-ref]

- 38- Shibolet O., Regushevskaya E., Brezis M., Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis Cochrane Database Syst Rev 2005 ; CD00427
- 39- D'Haens G, Lemmens L, Hiele L, et al. Intravenous cyclosporin versus corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9
- 40- Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *AmJ Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9
- 41- Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis of 24 cases; Ajit Sood,<sup>1</sup> Vandana Midha,<sup>2</sup> Neena Sood,<sup>3</sup> Varun Mehta,<sup>1</sup> Savita Jain,<sup>2</sup> Shweta Garg,<sup>2</sup> Sandeep Puri<sup>2</sup> Departments of 1Gastroenterology, 2Medicine and 3Pathology, Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, India
- 42- Efficacy of Intravenous Cyclosporine for Steroid Refractory Attacks of Ulcerative Colitis, *Journal of Clinical Gastroenterology*: June 1995 Santos, Javier M.D.; Baudet, Salvador M.D.; Casellas, Francesc M.D.; Guarner, Luisa M.D.; Vilaseca, Jaime M.D.; Malagelada, J. -R. M.D.)
- 43- M. Simon et al ; La ciclosporine dans les poussées sévères de rectocolite hémorragique résistantes à la corticothérapie
- 44- Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 : 96-101.
- 45- Treatment of Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy by Oral Microemulsion Cyclosporine (Neoral) :Audrey Weber, MD,\* Francine Fein, MD,\* Stéphane Koch, MD,\* Anne-Claire Dupont-Gossart, MD,\* Georges Manton, MD,0 Bruno Heyd, MD,0 and Franck Carbonnel, MD
- 46- Barabino A, Torrente F, Castellano E, Gandullia P, Calvi A, Cucchiara S, De Angelis GL, Fontana M, Lionetti P, De Giacomo C, Gissi A (2002) The use of cyclosporine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. *Aliment Pharmacol Ther* 16(8):1503–1507
- 47- Treem WS, Cohen J, Davis P et al (1995) Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. *Dis Colon Rectum* 38:474–479

- 48- Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R (1998) Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporine versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporine in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 4:276–279
- 49- Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K et al (1996) Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32:296–302
- 50- Asher et al. Cyclosporine in inflammatory Bowel disease, *Current Gastroenterology Reports* 1999.1:486-490
- 51- Kozarik JM, Mueller EA, Johnston A, et al.: Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy* 1993, 13:613–617
- 52- Feutren G, Mihatsch MJ, for The International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992, 326:1654–1660.
- 53- DeGroen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med*. 1987; 317: 861-866
- 54- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 79-84.
- 55- Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Pérez F, de las Casas D, Avilés J
- 56- Kathryn E Dean, Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: A retrospective analysis. *Gastroenterology and Hepatology* doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06958.x
- 57- Kaplan G.G., McCarthy E.P., Ayanian J.Z., Korzenik J., Hodin R., Sands B.E. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 680-687 [cross-ref]

58- Maser E.A., Deconda D., Lichtiger S., Present D., Kornbluth A. Cyclosporine (CSA) and infliximab (INF) as acute salvage therapies for each other, in patients with steroid refractory ulcerative colitis Clin Gastroenterol Hepatol 2008 ; 6 : 1112-1116 [cross-ref]

**Directeur du Mémoire : Professeur EL ABKARI MOHAMED.**

**Docteur Bousfiha Nora**

**03 /10/1984 MEKNES**

**Option : Hépatogastroentérologie**