

Session Juin 2019

Sommaire

RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	6
PATIENTS ET METHODES.....	9
a. Critères d'inclusion :	10
b. Critères d'exclusion :	10
c. Modalités de l'étude :	10
RESULTATS	18
DISCUSSION	25
1. Généralités sur les CAG :	26
2. Prise en charge des CAG :	28
A. La prise en charge initiale : un traitement non spécifique :	28
B. Traitement spécifique :	30
a. But du traitement :	30
b. Traitement des formes compliquées :	30
c. Traitement de première ligne :	31
d. Traitement de deuxième ligne :	33
3. Facteurs prédictifs d'échec :	43
4. Ciclosporine versus infliximab :	46
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52

ABREVIATIONS

CAG	:	Colite Aigue Grave
MICI	:	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
RCH	:	Rectocolite Ulcéro-hémorragique
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	:	Proteine 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 2ème ligne des colites aigues 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 2ème ligne par l'Infliximab.
- De l'absence de la forme injectable de la ciclosporine en tant que traitement de 2ème ligne de la colite aigue grave.

But du travail :

Déterminer la place de la ciclosporine en microémulsion orale comme traitement de 2ème ligne des colites aigues graves réfractaires à la corticothérapie par voie veineuse.

Matériels et méthodes :

Etude prospective, incluant tous les patients admis pour colite aigue grave ne répondant pas à la corticothérapie par voie intraveineuse à J7.

Analyse des résultats thérapeutiques et des variables influençant ces résultats.

Résultats :

Durant une période de 6 ans et demi (Juin 2012 –Janvier 2019), on a inclut 14 malades, l'âge moyen était de 40,78 ans [25–62ans]. Le sexe ratio H/F était de 1,8.

Tous les patients étaient admis dans un tableau de colite aigue grave. Tous les patients étaient mis sous schéma de truelove : Méthylprédnisolone 1mg/kg/j, lavement

corticoïde, héparinothérapie , et métronidazole . Ces 14 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 (14,28%), et elle était basse chez 12 patients (85,71%) 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.

Onze patients (78,57 %) ont bien répondu à la ciclosporine orale et trois patients (21,43%) 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 55.4 jours (7jours –90 jours). Les principaux effets secondaires étaient : fourmillements chez 2 patients (14,28%), une hypomagnésémie chez 3 patients (21,42%), 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 2ème ligne des colites aigues 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 aigue 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, Imagerie). 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. Sa prise en charge doit donc être rapide et coordonnée, dès le départ, entre équipes médicales et chirurgicale afin de diminuer la mortalité.

Le traitement de la colite aigue grave, également appelé « régime de Truelove », est bien codifié [3]. Il repose avant tout sur la corticothérapie intraveineuse à forte dose (au moins 0,8 mg/kg par jour d'équivalent méthylprednisolone), pour une durée maximale de 5–7 jours) [4].

Les autres éléments du traitement intraveineux intensifs sont la mise au repos du tube digestif, la prescription d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et de lavements de corticoïdes. L'antibiothérapie et la nutrition parentérale totale n'améliorent pas les performances du traitement et ne sont donc pas systématiques [1].

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 delai 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%) [5]. 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 la prise en charge des CAG cortico-résistantes. 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 à l'infliximab.
- La non disponibilité de ciclosporine injectable au Maroc.

Notre étude a pour objectif de préciser la place de la ciclosporine orale dans une série de patients atteints de colite aigue grave réfractaire aux corticoïdes suivis au sein du service d'Hépto-gastro-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.

a. 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.

b. Critères d'exclusion :

- Survenue d'une complication : Perforation colique, mégacôlon 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 ou une insuffisance rénale
- Un taux de transaminases sériques ou des phosphatases alcalines supérieur à 1,5 fois la valeur normale (risque d'hépatite sous ciclosporine)

c. Modalités de l'étude :

- Tous nos malades étaient hospitalisés par le biais des urgences. Nous avons avisé les réanimateurs et les chirurgiens une fois les malades admis au service afin de les préparer 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 établi dans l'Annexe 2 dont les principaux volets sont:
- Vérifier, Avant le traitement par Ciclosporine, 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
- Effectuer un examen clinique, une prise de la pression artérielle 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.
- Faire 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.

- Le traitement débuté avec une dose de 5mg/kg/jour :
 - 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.
 - La gélule doit être avalée intacte ou mâchée avec de l'eau.
 - 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 (C0 = Concentration minimale)
 - Si C0 ne se trouve pas dans la fourchette normale, on augmente ou on diminue par paliers de 1 mg/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'agrume 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)
- 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
- 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.
- Surveillance des risques :
 - 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.

Service d'hépatogastro-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 aigue inaugurale ☐ MICI connue : ☐ CROHN ☐ RCH ☐ Tabagisme : ☐ Passif ☐ Actif ☐ MICI familiale : Si oui, préciser..... ☐ Maladie articulaire familiale	VI / Imagerie : 1- ASP : Normale Colectasie Pneumopéritoine
---	---

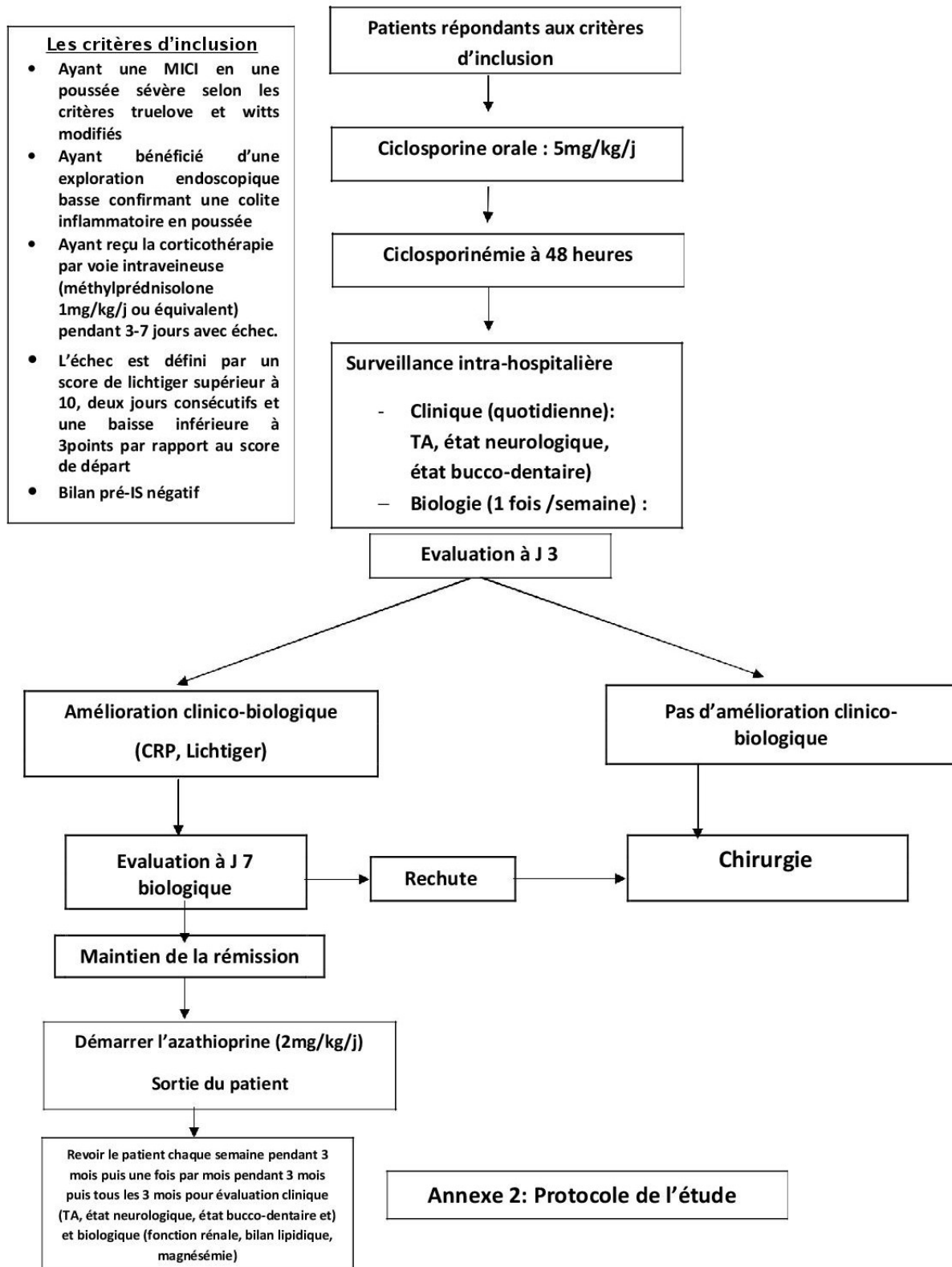
III / Données concernant la MIC I si elle est connue : ☐ Type de MICI : ☐ CROHN ☐ RCH ☐ Etendue : ☐ Nombre de poussées antérieures : ☐ Traitement déjà utilisé : ☐ Corticoides ☐ Mésalazine ☐ Salazopyrine ☐ Azathioprine ☐ 6mercaptopurine ☐ Infliximab ☐ Méthotrexate	VII/ Rectosigmoidoscopie : Absence de signes de gravité endoscopique Signes de gravité endoscopiques Aspects endoscopiques : ☐ Ulcérations profondes ☐ Ulcérations en puits ☐ Décollement muqueux ☐ 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 : <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;"> CRP à l'admission : CRP à J3 de l'admission : CRP à J3 ciclosporine orale : </td> <td style="width: 40%; text-align: center;"> Score lichtiger à l'admission : Score de lichtiger à J3 ciclosporine orale : Score de lichtiger à J7 ciclosporine orale : </td> </tr> </table>	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 :
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 :
---	--

Annexe 1 : CRF des patients inclus dans l'étude	
--	--

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	1
<50%	2
>50%	3
100%	
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 Janvier 2019, on a inclut 14 malades dont l'âge moyen était de 40,78 ans [25–62ans] avec un sex-ratio H/F de 1,8.

Tous les patients provenaient d'un milieu urbain. Un seul patient était mutualiste, les 13 autres patients n'avaient que la carte RAMED.

Un antécédent de tabagisme actif était retrouvé chez 6 patients (42.85%), et une RCH connue chez 10 malades soit 71.42% des cas, et 4 patients (28.57%) avaient une colite aigue grave inaugurale (Figure 1)

Six patients (42,85 %) parmi les patients connus porteurs de RCH, avaient un ATCD de poussée sévère, et un seul patient avait une poussée modérée (7,14 %).

Trois (21.4%) patients étaient sous corticothérapie, trois patients étaient sous azathioprine (21.4%), et 4 patients (28,5%) sous salicylés.

12 patients (85.7%) avaient une pancolite, alors que deux patients (14,3%) avaient une colite gauche (Figure 2)

Tous les patients étaient admis dans un tableau de colite aigue 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 10,7 selles par jour, avec présence de glaire chez 8 malades soit (57.1%), et présence de sang chez tous les malades.

La fréquence cardiaque était en moyenne de 96,8 bpm, 4 patients (28,5 %) étaient fébriles à l'admission, avec à l'examen clinique, une sensibilité abdominale chez 78,5% des patients à différents niveaux (épigastrique, diffuse, flanc gauche, fosse iliaque gauche), le toucher rectal a objectivé la présence de sang chez 7 patients (50 %).

Le bilan biologique a révélé une anémie hypochrome microcytaire chez presque tout les patients (92,8%). La moyenne de l'hémoglobine était de 9,5 g/dl,

une hyperleucocytose polynucléaires neutrophiles a été retrouvée chez 6 patients (42.8%), 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 6 patients (42.8%). Une étude anatomopathologique était en faveur d'une RCH chez tous les patients, avec un examen copro-parasitologique objectivant une shigellose chez une seule patiente qui était mise sous antibiotique (quinolones) avec négativation de l'examen des selles de contrôle.

Tous les patients étaient mis sous schéma de traitement :

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

La transfusion de sang était indiquée chez 4 cas (28,5%).

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 14 patients n'ont pas répondu à la corticothérapie injectable : 13 patients

n'ont pas répondu à J7 de la corticothérapie injectable, soit 92,8%, et un seul patient n'a pas répondu à J3, soit 7.2% : ils ont maintenu un nombre de selles glairo-sanglantes > 3 selles/ jour, et une CRP > 45 mg/l

Ces 14 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 (14,28%), et elle était basse chez 12 patients (85,72%) chez qui on a augmenté la posologie de 1 mg/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 :
- 11 patients (78,5 %) ont bien répondu à la ciclosporine orale
- Alors que trois patients (21,5%) ont eu recours à la chirurgie, et ont bénéficié d'une colectomie subtotale avec double stomie (iléostomie-sigmoidostomie) vu la non-amélioration. La durée moyenne du traitement

par la ciclosporine était de 55.4 jours (7jours –90 jours). (Figure 3)

Les principaux effets secondaires étaient : fourmillements chez 2 patients (14,28%), une hypomagnésémie chez 3 patients (21,42%), 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.

Le recul moyen était de 50 mois (4–72 mois). On a noté une évolution favorable chez 7 patients (63%) parmi les patients ayant bien répondu initialement à la ciclosporine, deux patient ont été colectomisé un an après suite à une CAG (18,8%) et deux patients ont présenté durant leur suivie deux CAG corticosensibles. par ailleurs trois patient ont été perdu de vue.

Quant aux patients qui ont eu une colectomie subtotale, l'évolution a été favorable avec rétablissement de la continuité.

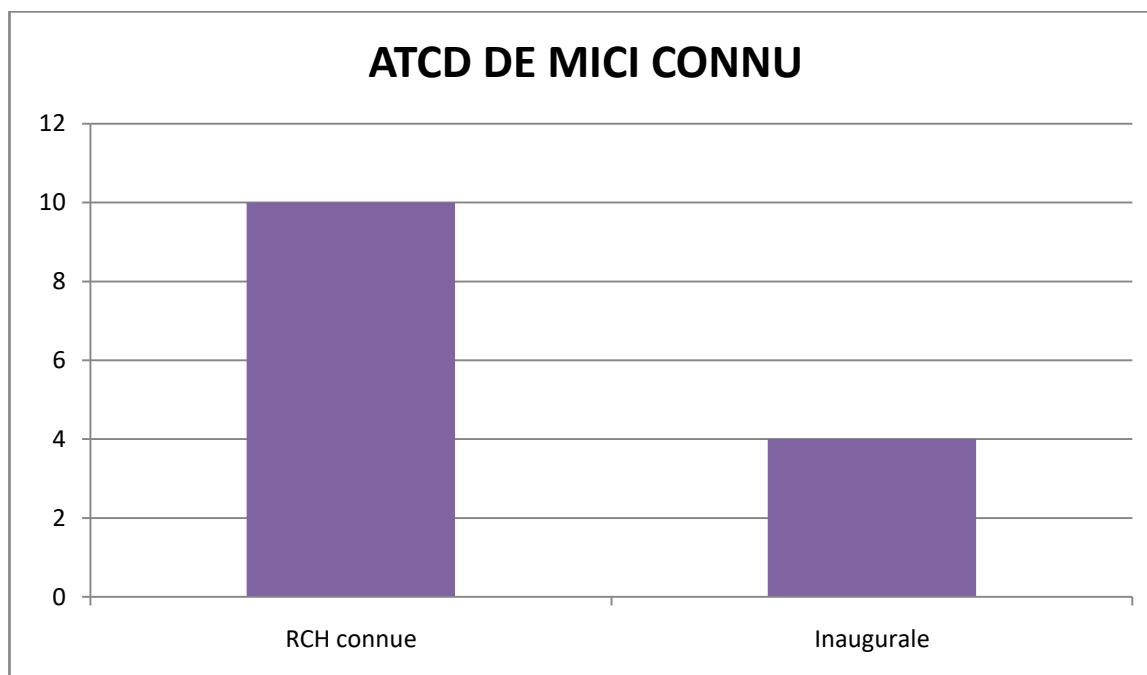


FIGURE 1

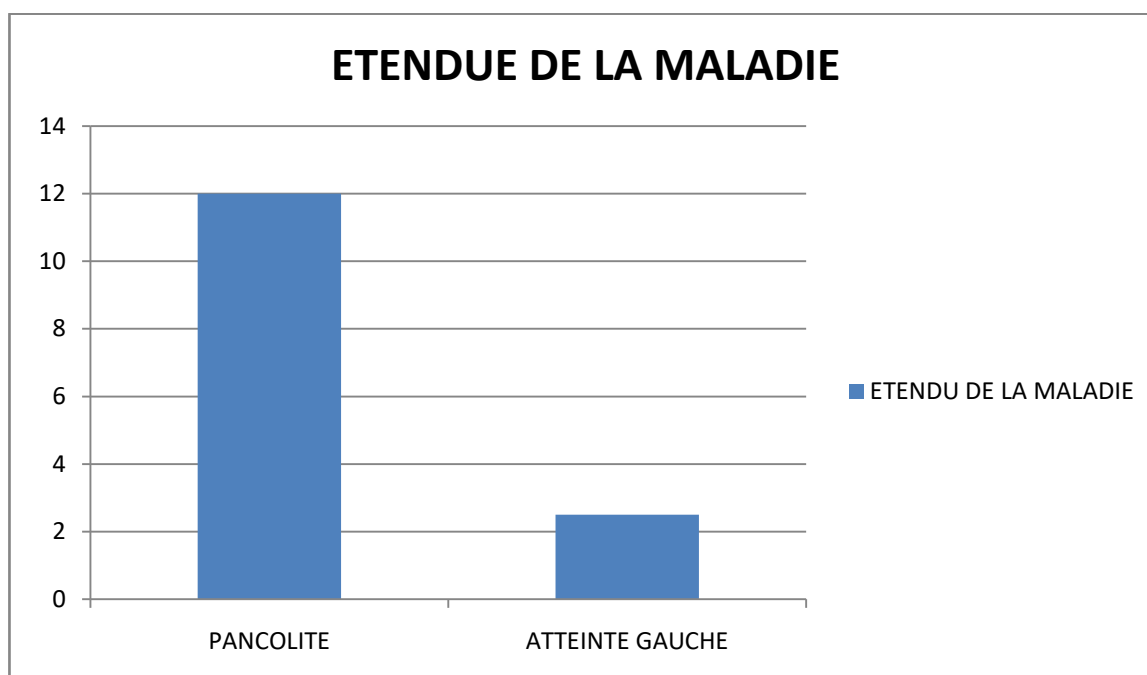


FIGURE 2

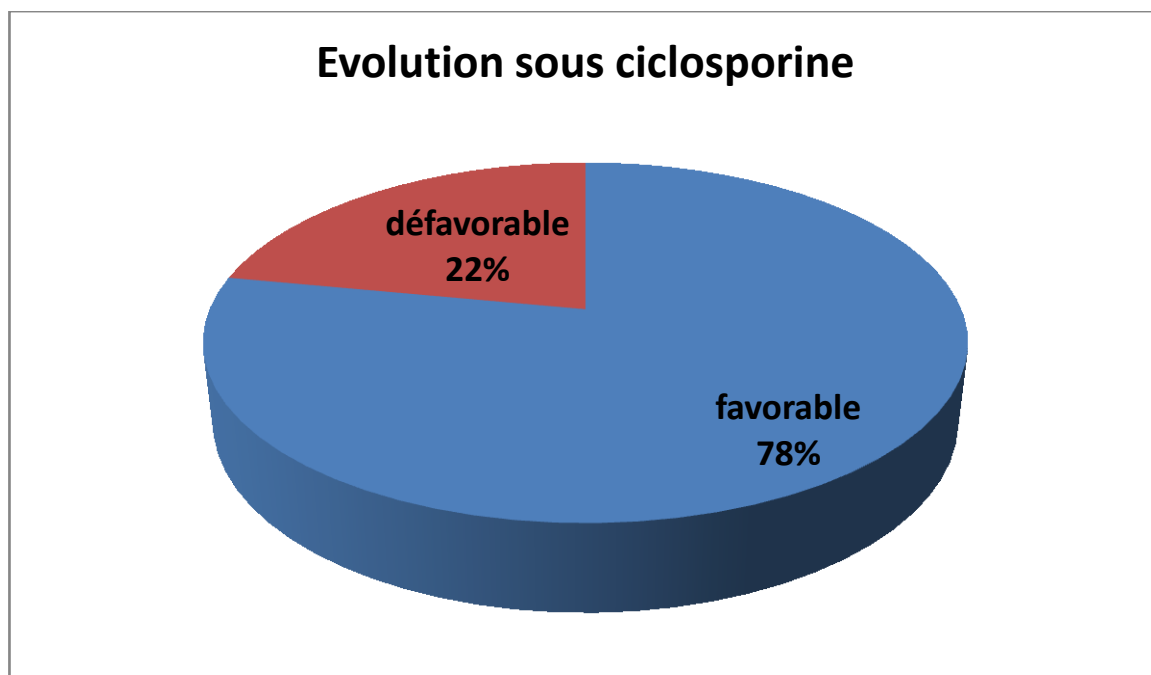


FIGURE 3

DISCUSSION

1. Généralités sur les CAG :

La colite aigüe 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, imagerie). 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 24heures 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 24heures 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. 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].

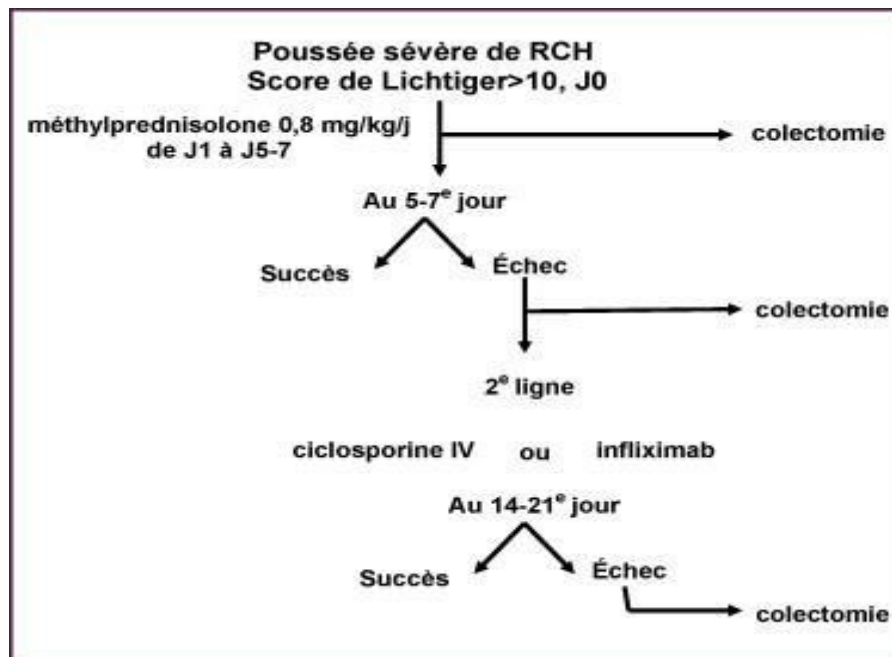


Figure 4 : Algorithme de prise en charge d'une poussée sévère de rectocolite hémorragique.

2. Prise en charge des CAG :

A. La prise en charge initiale : un traitement non spécifique :

1. La nutrition parentérale centrale doit être abandonnée : elle a sa morbidité propre et son inefficacité est prouvée depuis 20 ans [11–12]
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 [13] tandis que d'autres l'ont abandonné [14].
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) [15]. La mortalité liée aux complications notamment thromboemboliques est élevée (25%) [16].

4. Antibiothérapie : 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 [12–17–18]. L'usage des antibiotiques ne doit pas être systématique, leur utilisation est recommandé en cas de :

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

5. Transfusion : Selon les recommandations de la société américaine d'anesthésiologie [19] :

- 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.

6. 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 anticholenergiques 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 aigues 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 :** 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/mm³) [20]
- **La perforation colique :** La perforation colique complique le plus souvent un mégacôlon toxique [21]

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

c. Traitement de première ligne :

La corticothérapie intraveineuse dont l'efficacité a été établie depuis 1955 [3] représente le gold standard en matière de traitement médical de première intention devant une CAG. En effet, 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 % [10]

Un travail portant sur la période antérieure à l'utilisation des immunomodulateurs, a évalué le risque de colectomie à long terme après traitement intraveineux intensif [22]. 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. Les résultats de 32 études ouvertes regroupant un total de 1948 patients ont été compilés : La mortalité était de 1 % (0–7,4 %), le taux de réponse de 67 % (48–90%) et le taux cumulé de colectomie est de 27% (10–72%) [23] .En cas de poussée sévère de CAG qui justifie une hospitalisation urgente en milieu spécialisé, les corticoïdes par voie intraveineuse 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 à sept jours. Environ 60 % des malades traités sont alors en rémission [10]. Une surveillance clinique médico-chirurgicale 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 [1]. 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 [4]. 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).

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].
- **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 subtotale). [24–25–26]

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
- L'infliximab

1. L'infliximab :

L'Infliximab constitue une alternative à la ciclosporine en traitement de deuxième ligne de la colite aigue 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 [27]. L'infliximab a fait

l'objet d'un 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 ; $p = 0,017$) .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) [28].

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 [29–30]

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 [31].

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 [27].

2. Ciclosporine :

La Ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine, est la première thérapie de sauvetage efficace pour les poussées sévères de RCH réfractaires aux corticoïdes, prouvant une efficacité supérieure au placebo dans plusieurs essais randomisés dans les années 1990 [8]. Lichtiger et al. ont montré que la Ciclosporine par voie intraveineuse était efficace dans 82% des cas de colite sévère résistante aux corticoïdes [5].

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 poussées sévères résistantes aux corticoïdes.

a. forme injectable

Deux essais randomisés ont testé l'efficacité de la Ciclosporine dans la RCH. L'essai de Lichtiger et al. [5] 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. L'essai de D'Haens et al. n'a pas montré de différence entre la Ciclosporine et les corticoïdes IV chez les malades ayant une RCH sévère, naïfs de corticoïdes [8].

De 1984 à 1999, nous avons dénombré 26 études ouvertes regroupant 353 patients ; le taux de réponse à court terme était de 67%. Une fois la rémission obtenue par la Ciclosporine, des poussées à distance sont possibles, pouvant conduire à la colectomie [32].

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 4 ans, 24 patients ont reçu la Ciclosporine par voie intraveineuse (4 mg/kg/jour) pour une moyenne de 6,63 jours, relayée par la CsA orale pendant une période de 3 mois. 79% des malades chez qui une colectomie a été évitée durant les premiers stades de leur traitement, ont été suivis pendant une moyenne d'environ 38 mois, 67% d'entre eux sont restés sans colectomie [33].

Santos et al. ont mené une étude rétrospective de 8 ans pour évaluer 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 marqué chez 16 patients (76%), pour une moyenne de 9 jours [34]. Simon et al. ont conduit une étude randomisée contrôlée en double aveugle au cours de laquelle la Ciclosporine (4 mg/kg/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. 82% traités par Ciclosporine ont eu une réponse dans un délai moyen de 7 jours comparé à 0 % ayant reçu le placebo ($p < 0,001$) [35]. Message et al. ont montré l'efficacité et la tolérance de la CsA dans la RCH corticorésistante sévère avec un taux de succès de 76,9% dans un délai moyen de 5,7 jours [36].

Pour Garcia-Lopez et al. le taux de réponse global, était de 71,4 % (IC 95%, de 0,67 à 0,75), ce qui signifie en nombre réel : éviter la colectomie à 351 des 491 patients de l'étude [37]. Dans une série récente de Nobuyuki et al. le taux de réussite de la CsA était de 65,5 % chez les malades atteints de RCH corticorésistante [38].

Dans l'étude de Cheifetz et al. le taux d'efficacité de la CsA était de 85 %, avec un taux de colectomie à long terme de 39 % à 1 an, 42 % à 2 ans, 46 % à 5 ans [39].

Dans la série de weber et al. la rémission a été obtenue dans 75% des cas après une durée moyenne de 13 jours. Et après une durée médiane de 8 mois de suivi, 74% étaient colectomisés [40].

b. Forme orale

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 [40].

Dans une étude menée à ce propos par une équipe française à besançon ils ont utilisé Neoral® au lieu de la cyclosporine IV puisque plusieurs études [59– 40– 43] ont suggéré que les deux formes ont une efficacité similaire. La dose initiale Neoral® variait entre 5 mg/kg/24h [43], et 7,5 mg/kg/24h [42]. Les taux de réponse étaient similaires.

La Ciclosporine orale pourrait être une option intéressante chez les patients avec colite aigue grave ne répondant pas aux corticoïdes, en particulier ceux qui ont une difficulté à 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 [44].

De plus, un récent rapport de l'Oxford group [41] suggère que la Ciclosporine orale était plus efficace que la Ciclosporine par voie intraveineuse.

P. de saussure et al. ont inclu 16 patients, une bonne réponse clinique a été observée chez 88%.Ce résultat est similaire à celui obtenu avec la Ciclosporine intraveineuse [59].

Cependant, aucun essai comparatif randomisé n'a soutenu ce point de vue. Les principaux arguments en faveur du traitement par la Ciclosporine sont [45] :

- Son efficacité remarquable et rapide.
- Les chances de maintenir une rémission par Azathioprine ou 6 Mercaptopurine (particulièrement en cas de forme récente de RCH chez des malades non encore traités par ces médicaments).
- Le risque de résultats fonctionnels médiocres après chirurgie.
- La nécessité de faire l'anastomose iléo-anale en 2 ou 3 temps.
- Le refus de la chirurgie par le malade.

Dans notre étude, 14 patients étaient inclus, nous avons obtenu un taux de réussite chez 11 patients (78,5%), la durée médiane de réponse était de 5 jours. Quant aux 3 patients non répondeurs, une colectomie avec double stomie était imposée, vu l'indisponibilité d'autre alternative thérapeutique.

c. Utilisation pratique :

La Ciclosporine existe sous forme :

- intraveineuse (Sandimmun®)
- microémulsion orale (le Neoral®).

Classiquement la Ciclosporine (Sandimmun®) s'administre par voie intraveineuse continue à la dose de 2 mg/kg/j, avec l'objectif d'une Ciclosporinémie efficace entre 150 et 250 ng/ml [46].

Certaines équipes proposent d'emblée un traitement oral par microémulsion de Ciclosporine (Neoral®), 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 [40].

Avant de commencer le traitement par la CsA, certains dosages sont indispensables [20] :

- Créatininémie.
- Cholestérolémie > 80 mg/dl.
- Magnésémie > 1.5 mg/dl.
- Test de grossesse.

En raison du risque élevé d'infection opportuniste à *Pneumocystis jiroveci*, la chimioprophylaxie est recommandée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Les régimes possibles sont la Triméthoprine / Sulfaméthoxazole 160/800 mg deux fois par semaine ou en cas d'intolérance à ceux ci, l'inhalation de 300 mg de pentamidine une fois par mois [47].

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

En outre, la toxicité à long terme de la Ciclosporine, en particulier rénale, ne permet pas de la poursuivre au-delà de trois à quatre mois. La Ciclosporine doit en fait être utilisée comme un traitement d'attaque dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur par Azathioprine/6 Mercaptopurine [89,60], afin de passer le cap aigu et d'éviter la colectomie en urgence.

En cas d'amélioration clinique, l'AZA à 2 jusqu'à 2,5 mg/kg ou le 6 MP à 1 jusqu'à 1,5 mg/kg devraient être lancés avant la sortie et la Ciclosporine par voie orale doit être poursuivie pendant au moins trois mois [48]. Si pas d'amélioration dans les 5-7 jours, l'infliximab peut être mis en route ou une colectomie doit être effectuée.

Comme alternative à la Ciclosporine, l'Infliximab peut être démarré à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 [49-51]. Si aucun signe clinique d'amélioration ne survient dans les 7-10 jours, la chirurgie doit être considérée. En cas d'amélioration,

l'Infliximab devrait être poursuivi à 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

La réponse est généralement évaluée par le score de Lichtiger. Environ 3 malades sur 4 répondent à court terme ; la réponse (définie par une diminution d'au moins 3 points du score de Lichtiger et un score inférieur à 10) est obtenue après une médiane de 3 jours.

On ne prolonge pas le traitement au-delà de 7 jours chez les non répondeurs. La surveillance de la tension artérielle, la numération formule sanguine, la créatinine, la kaliémie, la magnésémie, la cholestérolémie et des tests hépatiques est systématique.

Le suivi ambulatoire d'un malade traité par Ciclosporine est hebdomadaire le premier mois puis bimensuel, jusqu'à l'arrêt du traitement.

d. Effets indésirables

La toxicité de la Ciclosporine est élevée.

De nombreux effets secondaires ont été observés avec la Ciclosporine par voie intraveineuse, le plus grave était l'insuffisance rénale et les infections opportunistes, notamment l'infection à *Pneumocystis carinii* [59].

La Ciclosporine intraveineuse entraîne une neurotoxicité sévère plus tôt que la forme orale, ainsi que les réactions anaphylactiques [46].

L'utilisation de la Ciclosporine par voie orale plutôt que par voie intraveineuse peut réduire ce risque. Dans la série de Weber et al. un patient qui n'a pas répondu à la Ciclosporine est décédé, deux patients avaient une infection systémique à CMV [40].

Navazo et al. ont 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 un mégacôlon le 11^{ème} 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 des mains avec une hypomagnésémie, augmentation légère de la créatinine et l'hirsutisme. Nul n'avait besoin d'arrêter le traitement, mais la dose a été réduite dans les trois cas [42].

La réactivation d'une infection à cytomégalo virus est fréquente au cours des poussées aiguës de rectocolite hémorragique, surtout chez les patients qui ne répondent pas aux corticostéroïdes intraveineux. Habituellement, la réactivation du CMV n'entraîne pas de complications et se résout spontanément avec l'amélioration de l'épisode aiguë de la RCH et l'arrêt de l'immunosuppression [52].

Cependant, la réactivation du CMV dans la RCH sévère peut être grave. Les facteurs de risque d'infection à CMV chez les patients atteints de RCH sont les suivants : poussée aiguë, l'absence de réponse aux corticostéroïdes, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, en particulier la Ciclosporine [52].

Dans l'étude précitée ils proposent une surveillance par PCR chez ces patients. Ceux sans signes cliniques ou biologiques avec de faibles niveaux de CMV n'auront besoin d'aucun traitement antiviral.

Ceux qui ont une infection à CMV manifeste auront besoin d'un traitement antiviral (ganciclovir IV) et une réduction de la dose des corticoïdes et de la Ciclosporine.

Chez les patients ayant des valeurs élevées de CMV PCR sans infection systémique manifeste, ils proposent de réduire la dose des stéroïdes et de la Ciclosporine [52].

Dans notre série, 2 malades avaient une sérologie CMV positive ayant nécessité un

traitement antiviral par Ganciclovir par voie IV avant la mise en route du traitement immunosuppresseur.

Ces malades étaient tous en échec au traitement de première intention. Près de la moitié des patients ont des effets indésirables mineurs: paresthésies, hypertension, hypomagnésémie, hypertrichose, céphalées, élévation des ALAT, hypertrophie gingivale, hyperkaliémie.

Dans notre série les effets secondaires présents chez 27% des malades, étaient principalement des fourmillements, légère hypomagnésémie, hypocholestérolémie, corrigées par supplémentation, avec maintien de la Ciclosporine orale pendant 3mois. Ce qui rejoint les résultats de la plupart des séries. 18 % des malades ont une toxicité majeure [53] :

- Insuffisance rénale.
- Infection sévère (6,3 %).
- Convulsions.
- Anaphylaxie.

Les principaux effets indésirables graves sont les suivants : décès (1,8% des cas), néphrotoxicité (5,4% des cas), convulsions (3,6% des cas), anaphylaxie (0,9% des cas), infections sévères (6,3%des cas) [53].

Dans notre série, aucun effet indésirable grave n'a été observé.

A long terme, le taux de mortalité est d'environ 3%, peu différent de celui des séries de colites aiguës graves antérieures à la Ciclosporine [53].

Les décès sont, le plus souvent, dus à des infections opportunistes en particulier la pneumocystose [53].

La Ciclosporine ne semble pas aggraver les suites des colectomies [54], à condition de respecter certaines règles :

- La Ciclosporine n'est pas indiquée chez les malades ayant une RCH compliquée.
- En l'absence d'une réponse franche, le patient est colectomisé au bout de 3 à 7 jours de Ciclosporine.
- L'intervention en urgence est toujours une colectomie subtotale avec double stomie.

3. Facteurs prédictifs d'échec :

Les patients ayant une RCH grave et/ou corticorésistante ne sont pas de bons candidats au traitement par Ciclosporine.

Les plus graves ne peuvent attendre le délai d'action de ce médicament.

Plusieurs études rétrospectives ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs d'échec de la Ciclosporine.

Les facteurs de mauvais pronostic étaient, selon les auteurs :

- une température supérieure à 37°C
- une tachycardie supérieure à 90/min
- une CRP > 45 mg/L
- la présence de lésions sévères en coloscopie .
- un taux élevé de polynucléaires neutrophiles [55].

Très rares sont les travaux qui ont pris en compte les lésions de la RCH grave [5]. La présence de lésions endoscopiques sévères est associée à un risque augmenté de colectomie [25]. Dans une étude comparant la Ciclosporine à la corticothérapie IV, l'amélioration endoscopique observée dans les 2 groupes après une semaine de traitement était à la limite du seuil de significativité, les scores de sévérité endoscopique diminuaient de 2,3 à 0,2 dans le groupe Ciclosporine ($P = 0,06$) et de 2,5 à 2,0 ($P = 0,07$) dans le groupe corticoïdes [36]. Il n'y avait pas

d'amélioration du score histologique.

Ces résultats suggèrent qu'un délai supérieur à une semaine est nécessaire pour pouvoir mesurer par l'endoscopie la réponse au traitement médical des CAG.

À distance de l'épisode aigu, 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 [1].

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% [56]. La Ciclosporine a prouvé son efficacité à court terme dans 50 % à 80 % des patients la recevant [41,47].

Cependant, les études sur les résultats à long terme indiquent que 58% à 88% de ces patients ont subi une colectomie dans les 7 années suivantes [41,56].

Dans la même étude précitée de Nobuyuki et al ; ils ont prouvé que la CsA peut prévenir à court terme la colectomie chez ces patients. Cet avantage semble être limité à long terme.

Dans cette étude japonaise, 40% des répondeurs à la CsA ont subi une colectomie dans les 34 mois suivant le début du traitement immunosuppresseur. Le seul facteur montrant une importante efficacité de la Ciclosporine à long terme était le traitement d'entretien par l'AZA ($P=0,0014$). En effet, tous les patients japonais qui ont reçu l'AZA en post CsA n'ont pas été colectomisés au long cours [38].

De même, pour Walch et al. seuls 29,7% des patients ont été colectomisés après une moyenne de 65 mois de suivi. Durant 18 mois de suivi, seuls 12,5% des patients naïfs de thiopurines recevant un traitement d'entretien après la CsA intraveineuse ont subi une colectomie [132].

En effet, un traitement concomitant par les thiopurines était le seul facteur prédictif d'une réduction du risque de colectomie [57].

Sharkey et al. défendent l'efficacité et la tolérance de la CsA par voie orale en continuité avec le traitement par Azathioprine, puisque dans sa série la colectomie a été évitée chez 84 % des répondeurs à la CsA [58].

Le taux de colectomie était plus élevé chez les malades résistants à l'azathioprine avant la prescription de la Ciclosporine que chez les naïfs d'azathioprine (59% vs 31% respectivement). Ets résultats montrent que la Ciclosporine est peu efficace à long terme chez les malades qui ont une poussée sous Azathioprine. La Ciclosporine n'est donc pas envisageable chez des malades intolérants ou en échec avec l'Azathioprine.

	Webber et al	Saussure et al	Navazo et al	Chu Marrakech	Notre étude
Nombre patients	20	16	11	16	14
Taux réussite	85%	88%	81,8%	62,5 %	78%
Durée médiane (jr)	3,5	–	3,6	3,7	5
Effets secondaires	Infection CMV	–	Tremblement Hirsutisme Hypo–magnésémie Augmentation créatinémie	Tremblement Hypo–magnésémie	Fourmillements Hypo–Magnésémie Hypo–Cholestérolémie Acnée régressive hirsutisme

4. Ciclosporine versus infliximab :

Bien que le recul soit encore limité et que le taux de colectomie à long terme après Infliximab pour CAG soit inconnu, l'Infliximab constitue une alternative à la Ciclosporine en traitement médical de deuxième ligne de la poussée sévère et cortico-résistante de la RCH [1].

En première intention, chez un malade corticorésistant, doit-on prescrire la Ciclosporine ou l'Infliximab ? Le critère décisionnel principal est la possibilité d'un traitement d'entretien par l'Azathioprine. Soit le malade est connu pour être 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 (par trois perfusions d'induction puis en entretien), soit il s'agit d'un malade naïf pour l'Azathioprine et le choix reste ouvert : «bridge» Ciclosporine-Azathioprine, ou «bridge» Infliximab-Azathioprine ou Infliximab seul en induction puis en traitement d'entretien).

La réponse à cette question a été rapportée par un essai randomisé du GETAID (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif) comparant ces deux molécules en termes d'efficacité et de tolérance, chez des malades atteints d'une poussée sévère et corticorésistante de RCH (étude CYSIF). Une étude menée entre Le premier Juin 2007 et le 31 Aout 2010 dans 27 centres européens : France, Espagne, Belgique, incluant 115 malades hospitalisés pour CAG réfractaire aux corticoïdes IV (Naïfs d'IS). 58 patients mis sous Ciclosporine (2mg/kg/j pendant une semaine), à J7 et si bonne réponse : relais par la CsA par voie orale pendant 03 mois (+ AZA) 57 patients mis sous Infliximab (5mg/kg), si bonne réponse 2 autres injections à J14, J42 puis en traitement d'entretien (+ AZA). En terme de réponse à court terme, 60% et 54% d'échec a été rapporté dans les groupes traités par IFX et CsA respectivement soit une différence du risque absolu

de 6% (IC 95% = 7 à 19; $p = 0,52$).

En termes de tolérance, 16% versus 25% ont eu des effets secondaires sévères à la CsA et l'IFX respectivement.

La présente étude ne montre pas de supériorité d'un traitement par rapport à l'autre, en effet Dans la pratique clinique, le choix du traitement doit être guidé par le médecin et l'expérience du centre [61].

Un avantage majeur de la CsA par rapport à l'Infliximab est sa demi-vie courte. Si elle se révèle inefficace, elle est éliminée en quelques heures, alors que l'IFX reste en circulation pendant des semaines.

Il est donc très intéressant de constater d'une part que les taux de colectomie à long terme étaient indépendants du traitement initialement administrés : 29% et 38% avec CsA versus 31% et 35% avec IFX, à 1 an et 5 ans respectivement, et d'autre part que la proportion de patients sans colectomie était significativement plus élevée dans le groupe IFX. A noter, 3 décès dans le groupe CsA (1 infarctus du myocarde, 1 adénocarcinome pancréatique, 1 cause indéterminée).

Dans une étude menée depuis 1994, une cohorte de 65 malades porteurs d'une RCH sévère réfractaire aux corticoïdes (35 dans le groupe Ciclosporine: 2mg/kg, 30 dans le groupe Infliximab : 5mg/kg) Le critère d'évaluation était le taux de colectomie à 03 mois, 12 mois et tout au long du suivi.

Le résultat : une efficacité similaire à court terme (éviter une colectomie dans le cadre de l'urgence), toutefois à long terme, le risque de colectomie était plus élevé dans le groupe de Ciclosporine [62].

Une autre étude rétrospective récente, a montré qu'il n'y a aucune différence entre l'Infliximab et la Ciclosporine par rapport à la prévention de la colectomie. Cependant, l'Infliximab avec l'Azathioprine peut être plus efficace que la

Ciclosporine seule pour prévenir la colectomie [63].

L'emploi successif de la Ciclosporine puis de l'Infliximab (ou l'inverse) n'est pas validé. Une étude récente suggère que le traitement de troisième ligne est peu efficace (33 à 40% de rémission) et le taux de complications infectieuses sévères est de 10% (dont un sepsis mortel à E.Coli) presque deux fois plus élevé qu'avec l'une des deux molécules [25].

De même dans l'étude de Nelson et al. qui a comparé l'IFX et la CsA chez 2 groupes de patients ayant une poussée sévère de RCH résistante aux stéroïdes colectomisés, a montré qu'ils n'y a pas de différence entre les deux molécules en terme de complications post opératoires infectieuses et non infectieuses [64].

a. 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 [65]

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) [66]. 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 subtotale avec double stomie (iléostomie- sigmoidostomie) vu la non-amélioration à J3.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos résultats paraissaient encourageants avec un taux de réponse assez satisfaisant (78 %), dans la phase aigue.

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 2ème ligne des colites aigues graves et diminuer ainsi le recours à la chirurgie ainsi que le taux de mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]. D Laharie

Prise en charge de colite aigue grave.

Hépto–Gastro et oncologie digestive. Septembre 2010 ;

[2]. Treton X et al

Prise en charge d'une colite aigue grave.

Gastro–entérologie clinique et biologique.2008 ;32

[3]. Truelove SC, Witts LJ.

Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial.

Br Med J 1955 ; 2 : 1041–8.

[4]. Travis SP et al.

European evidence–based consensus on the management of ulcerative colitis: current management.

J Crohn Colitis 2008 ; 2 :24–62.

[5]. Lichtiger et al.

Ciclosporine in several ulcerative colitis refractory of 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 aigue grave ;

February 2013,Volume 7,Issue 1,pp18–26)

[8]. D'Haens G et 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

[10]. LTruelove S.C., Jewell D.P.

Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis

Lancet 1974 ; 1 : 1067–1070

[11]. Hecketsweiler P, et al.

Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis.

Gut 1986;27:481–5.

[12]. Dickinson RJ et al.

Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis.

Gastroenterology 1980;79:1199–204)

[13]. Mourad Boudiaf

Place des explorations radiologiques dans la maladie de crohn et la RCH,

DIU des MICI, 2012, semaine 10

[14]. Dunckley P ,Jewell D.

Management of acute severe colitis.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:89–103

[15]. Silvestri E, Milla M,et al.

Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link?

Thrombosis J. 2015;13:14–23

[16]. Talbot RW, et al.

Vascular complications of inflammatory bowel disease.

Mayo Clin Proc 1986; 61: 140–5

[17]. Chapman RW, et al.

Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis.

Gut. 1986;27(10):1210–12

[18]. Mantzaris GJ, et al.

A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis.

Scand J Gastroenterol. 2001 Sep;36(9):971–4

[19]. 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

[20]. Marteau P, et al.

Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de rectocolite ulcérohémorragique.

Gastroenterol clin biol. 2004;28:955–960

[21]. SACHAR D.

Management of acute, severe ulcerative colitis

J Dig Dis. 2012 Feb;13(2); 65–68

[22]. Chouraki V et al.

The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007).

Aliment pharmacol ther. 2011 May; 33(10):1133–42

[23]. Travis SP, , et al.

Predicting outcome in severe ulcerative colitis.

Gut 1996;38:905—10.

[24]. S.Jakobovits,

Management of acute severe colitis ,

British medical bulletin 2006, 75 and 76: 131–144

[25]. F.Carbonnel,

Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis,

aliment pharmacol ther 2000;14: 273–279

[26]. F. Rizzello,

Medical treatment and management of severe ulcerative colitis,

digestive and liver disease , 2008, 280–284

[27]. Rutgeerts P et al.

Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis

N Engl J Med 2005 ; 353 : 2462–2476

[28]. Järnerot G , et al.

Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study.

Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):1805–181

[29]. Jakobovits S.L., et al.

Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006

Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 1055–1060

[30]. Lees C.W et al

retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis

Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 26 :411–419

[31]. Kohn A, et 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

[32]. Fernández-Bañares F et al.

Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis.

Am J Gastroenterol. 1996 Dec;91(12):2498–9.

[33]. Sood A, et al.

Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis of 24 cases

Indian J Gastroenterol. 2008 Nov–Dec;27(6):232–5.

[34]. Santos J, et al.

Efficacy of Intravenous Cyclosporine for Steroid Refractory Attacks of Ulcerative Colitis.

J Clin Gastroenterol. 1995 Jun;20(4):285–9

[35]. Simon M.

La cyclosporine dans les poussées sévères de rectocolite Hémorragique résistantes à la corticothérapie.

Côlon Rectum . 2012 Aug;6(3):194–196

[36]. Message L, et al.

Efficacy of intravenous cyclosporin in moderately severe ulcerative colitis refractory to steroids.

Gastroenterol Clin Biol. 2005 Mar;29(3):231–5

[37]. García-López S, et al.

Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review.

Gastroenterol Hepatol. 2005 Dec;28(10):607–14.

[38]. Miyake N et al.

Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis.

World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):254–61.

[39]. Cheifetz AS, et al.

Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis.

J Clin Gastroenterol. 2011 Feb;45(2):107–12.

[40]. Weber A, et al

Treatment of Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy by Oral Microemulsion Cyclosporine (Neoral).

Inflamm Bowel Dis. 2006 Dec;12(12):1131–5.

[41]. Campbell S, et al

Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):79–84.

[42]. Navazo L , et al.

Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis.

Scand J Gastroenterol. 2001 Jun;36(6):610–4.

[43]. Actis GC, et al.

Long-term efficacy of oral micro emulsion cyclosporine for refractory ulcerative colitis.

Minerva Med. 2004 Feb;95(1):65–70.

[44]. de Groen PC, et al

Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol.

N Engl J Med. 1987 Oct 1;317(14):861–6

[45]. Bouhnik Y.

Traitement de la rectocolite ulcérohémmorragique dans sa forme grave.

Gastroenterol clin biol. 2004;28:984–991.

[46]. Van Assche G, D, et al.

Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis.

Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1025–31.

[47]. Meier J, Sturm A.

Current treatment of ulcerative colitis.

World J Gastroenterol. 2011 Jul 21;17(27):3204–12

[48]. Ng SC, Kamm MA.

Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):935–50.

[49]. Ferrante M, et al.

Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis. 2007 Feb;13(2):123–8.

[50]. Kohn A, et al.

Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up.

Aliment Pharmacol Ther. 2007 Sep 1;26(5):747–56.

[51]. Lees CW, et al.

A retrospective analysis of the efficacy and safety of Infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis.

Aliment Pharmacol Ther. 2007 Aug 1;26(3):411–9.

[52]. Piton G, et al

Severe systemic cytomegalovirus infections in patients with steroid-refractory ulcerative colitis treated by an oral microemulsion form of cyclosporine: Report of two cases.

Gastroenterol Clin Biol. 2008 May;32(5 Pt 1):460–4

[53]. Arts J, , et al.

Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis. 2004 Mar;10(2):73–8.

[54]. Panis Y.

Traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique.

DIU des MICI. 2010;Semaine 23.

[55]. Rowe FA, et al

Factors predictive of response to cyclosporine treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis.

Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8):2000–8.

[56]. Moskovitz DN, et al

Colectomy rates after cyclosporine induced remission: 7 years experience in ulcerative colitis.

Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4: 760–5

[57]. 57. Walch A, et al.

Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines.

J Crohns Colitis. 2010 Oct;4(4):398–404.

[58]. Sharkey L, et al.

The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: Long term outcomes.

J Crohns Colitis. 2011 Apr;5(2):91–4.

59– De Saussure P, et al.

Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis.

Aliment Pharmacol Ther. 2005 Aug 1;22(3):203–8

[59]. 60– Roblin X.

Azathioprine : modalités et durée de prise en charge dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Hepatogastro oncol dig. 2010 Sep;17(4):9–19

[60]. 61– Laharie D, et al.

Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial.

Lancet. 2012 Dec 1;380(9857):1909–15.

[61]. Mocciaro F, et al

Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. J Crohns Colitis. 2012 Jul;6(6):681–6

[62]. 63– Kim EH,et al.

Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study. Gut Liver. 2015 Sep 23;9(5):601–6.

[63]. Nelson R, et al.

Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for post-operative complications in patients hospitalized for severe, steroid-refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2014 Jan;20(1):14–20.

[64]. Maser E.A et al

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

[65]. Kaplan G.G et al

Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis Gastroenterology 2008 ; 134 : 680–687