

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



**PLACE DE LA CICLOSPORINE ORALE DANS
LA PRISE EN CHARGE DES COLITES AIGUES
GRAVES : RESULTATS PRELIMINAIRES
D'UNE ETUDE PROSPECTIVE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur KHALIL NAJATE
Née le 14 Avril 1981 à Midelt

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE**

Sous la direction de :
Professeur EL ABKARI MOHAMED

Jun 2013

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Place de la ciclosporine orale dans la prise en charge des colites aiguës graves : Résultats préliminaires d'une étude prospective

**Mémoire d'obtention
du diplôme de
Spécialité**

Option : Hépatogastroentérologie

Session : juin 2013

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

PLAN

I.	Résumé.....	4
II.	Introduction.....	7
III.	Patients et méthodes	10
	a. Critères d'inclusion.....	11
	b. Critères d'exclusion.....	11
	c. Modalités de l'étude.....	12
IV.	Résultats.....	19
V.	Discussion.....	26
VI.	Conclusion et perspectives	38
VII.	Références bibliographiques.....	40

Abréviations

CAG : colite aiguë grave

MICl : maladie inflammatoire chronique intestinale

RCH : rectocolite ulcéro-hémorragique

MC : maladie de Crohn

CHU : centre hospitalier universitaire

GETAID : groupe d'étude 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 iléoanale

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^{ème} 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^{ème} ligne par l'Infliximab.
- Absence de ciclosporine injectable comme traitement de 2^{ème} ligne

But du travail :

- Evaluer l'efficacité de la ciclosporine en microémulsion orale comme traitement de 2^{ème} ligne des colites aiguës graves réfractaires à la corticothérapie par voie veineuse.
- Présenter les résultats préliminaires

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 11 mois (Juin 2012 -Avril 2013), on a inclus 9 malades, l'âge moyen était de 36.11ans [18-56 ans]. Le sexe ratio F/H était de 3,5.

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 9 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, et elle était basse chez 7 patients (77.8%) 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 . Six patients (66.7%) ont bien répondu à la ciclosporine, et trois patients (33.3%) 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 (33.3%), une hypomagnésémie chez 3patients (50%), et une hypocholestérolémie chez un seul patient, mais tous ces effets ont régressé après supplémentation

Conclusion:

Notre étude confirme l'efficacité de la ciclosporine orale comme traitement de 2^{ème} 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. Le diagnostic de CAG repose sur l'association de critères clinico-biologiques et peut être étayé par des critères morphologiques (endoscopie, scanner). Elle complique aussi bien la rectocolite hémorragique (RCH) que la maladie de Crohn.

La CAG au cours des MICI est une complication redoutée par les malades et les médecins, car elle peut aboutir à une mutilation digestive majeure, certes salvatrice mais à l'origine de séquelles altérant souvent la qualité de vie des patients pendant des décennies.

Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes par voie intraveineuse. Près de 60% des patients admis pour colite grave répondent aux corticoïdes (1-2). En cas d'échec, le traitement de 2^{ème} ligne repose sur les immunosuppresseurs : ciclosporine ou infliximab. Plusieurs études ouvertes ont montré que la ciclosporine par voie intraveineuse est efficace chez les patients atteints de colite aiguë grave n'ayant pas répondu aux corticoïdes par voie systémique. Lichtiger et al ont montré que la ciclosporine par voie intraveineuse était efficace dans 82% des cas avec colite sévère résistante aux corticoïdes (2). 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* (2). 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 2^{ème} 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 de la ciclosporine orale dans une série de patients consécutifs atteints de colite aiguë grave réfractaire aux corticoïdes recrutés au sein du service d'Hépto-

gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès. L'efficacité a été évaluée de façon quotidienne à l'aide de critères prédéfinis en termes de réponse et de rémission (1)

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude prospective 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 (± 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.
- Bien entendu, tous les patients inclus doivent avoir un bilan pré immuno-suppresseur 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 chirurgiens une fois malade admis au service. Cette étroite collaboration a pour but 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

- 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.
- 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.
- 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 (CO = Concentration minimale)
 - § Si CO ne se trouve pas dans la fourchette normale, on augmente ou on diminue par paliers de 1mg par 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)

- 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 épaissement 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 toutes les semaines 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.

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 :
 Corticoïdes
 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 :

CRP à l'admission :

CRP à J3 de l'admission :

CRP à J3 ciclosporine orale :

.....

Score ichtiger à l'admission :

Score de ichtiger à J3 ciclosporine orale :

Score de ichtiger à J7 ciclosporine orale :

.....

VIII/Décision finale :

J3 :
 oui non

Si oui, préciser.....

J7:
 oui non

Si oui, préciser.....

Annexe 1 : CRF des patients inclus dans l'étude

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 3 points par rapport au score de départ
- Bilan pré-IS négatif

Patients répondants aux critères d'inclusion

Ciclosporine orale : 5mg/kg/j

Surveillance intra-hospitalière

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

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

Annexe 3 : score de Lichtiger

RESULTATS

Durant la période de notre étude entre Juin 2012 et Avril 2013, on a inclus 9 malades.

L'âge moyen était de 36.11ans [18-56 ans]. Le sexe ratio F/H était de 3,5. Tous les patients provenaient d'un milieu urbain. Et tous les patients n'étaient pas mutualistes, n'avaient que la carte RAMED.

Un antécédent de tabagisme actif était retrouvé chez 7 patients (77.8%), et une RCH connue chez 6 malades soit 66.7% des cas, et 3 patients (33.3%) avaient une colite aiguë grave inaugurale (Figure 1)

Quatre patients (66.7%) parmi les patients connus porteurs de RCH, avaient un ATCD de poussée sévère, et un seul patient avait une poussée modérée (16.7%).

Quatre (66.7%) patients étaient sous corticothérapie, 50% des patients étaient sous azathioprine, et 2 patients (33.3%) sous salicylés.

L'étendue de la maladie était connue chez 8 patients (88.8%), et inconnue chez un seul patient : pancolite chez 6 patients (66.7%), colite gauche chez 2 patients (22.2%) (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 (88.9%), et présence de sang chez tous les malades.

La fréquence cardiaque était en moyenne de 97 bpm, cinq patients (55.5%) étaient fébriles à l'admission, avec à l'examen clinique, une sensibilité abdominale chez 77.8% des patients à différents niveaux (épigastrique, diffuse, flanc gauche, fosse iliaque gauche), le toucher rectal a objectivé la présence de sang chez 6 patients (66.7%).

Le bilan biologique a révélé une anémie hypochrome microcytaire chez tous les malades avec une moyenne de l'hémoglobine de 9,8 g/dl, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez 4 patients (44.4%), 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 endoscopiques chez 5 patients (55.5%). Une étude anatomopathologique était en faveur de 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 truelove :

- 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 amibienne

La transfusion de sang était indiquée chez 2 cas (22.2%).

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 9 patients n'ont pas répondu à la corticothérapie injectable : 8 patients n'ont pas répondu à J7 de la corticothérapie injectable, soit 88.9%, et un seul patient n'a pas répondu à J3, soit 11.1% : ils ont maintenu un nombre de selles glairo-sanglante > 3 selles/ jour, et une CRP > 45 mg/l

Ces 9 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, et elle était basse chez 7 patients (77.8%) chez qui on a augmenté la posologie de 1mg/kg/j.

La surveillance des patients se basait sur la CRP (figure 3) et le score de Lichtiger (figure 4).

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 que 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 :

- Six patients (66.7%) ont bien répondu à la ciclosporine orale
- Alors que trois patients (33.3%) ont eu recours à la chirurgie, et ayant bénéficié d'une colectomie subtotal avec double stomie (iléostomie- sigmoïdostomie) vu la non-amélioration à J3 (Figure 5)

A la date de la rédaction de ce mémoire, 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 (33.3%), une hypomagnésémie chez 3 patients (50%), et une hypocholestérolémie chez un seul patient, mais tous ces effets ont régressé après supplémentation

Afin de consolider et détailler nos résultats, notre étude continue pour le recrutement de nouveaux patients, et la surveillance et le suivi des malades déjà sous ciclosporine orale.

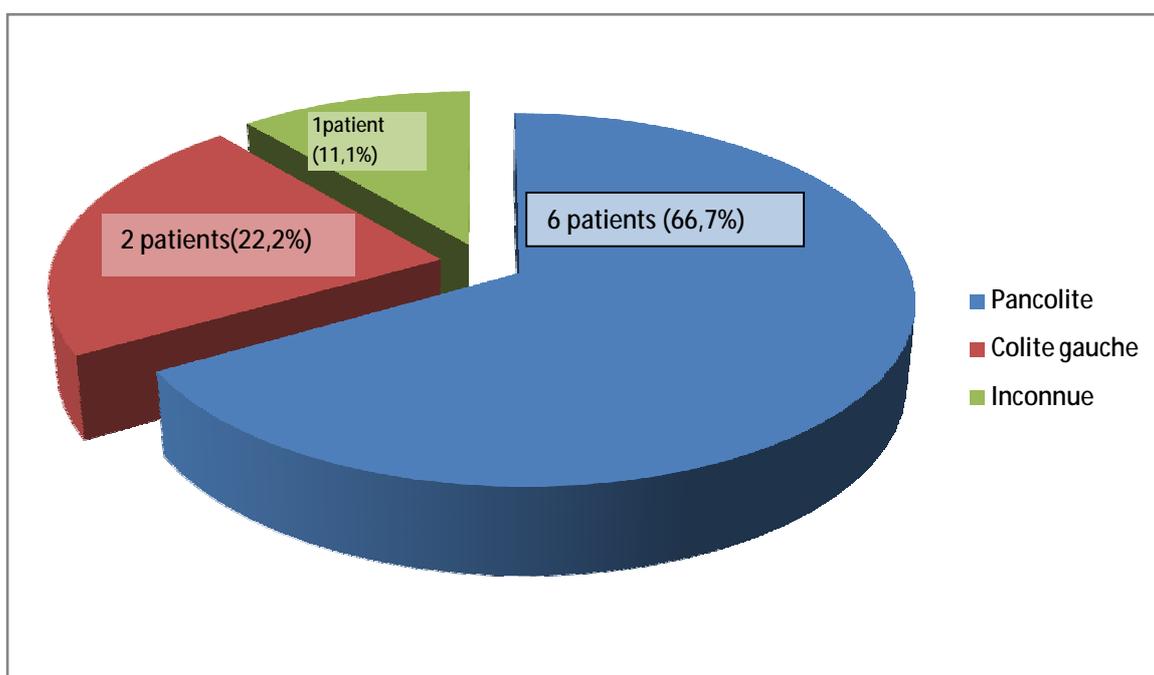
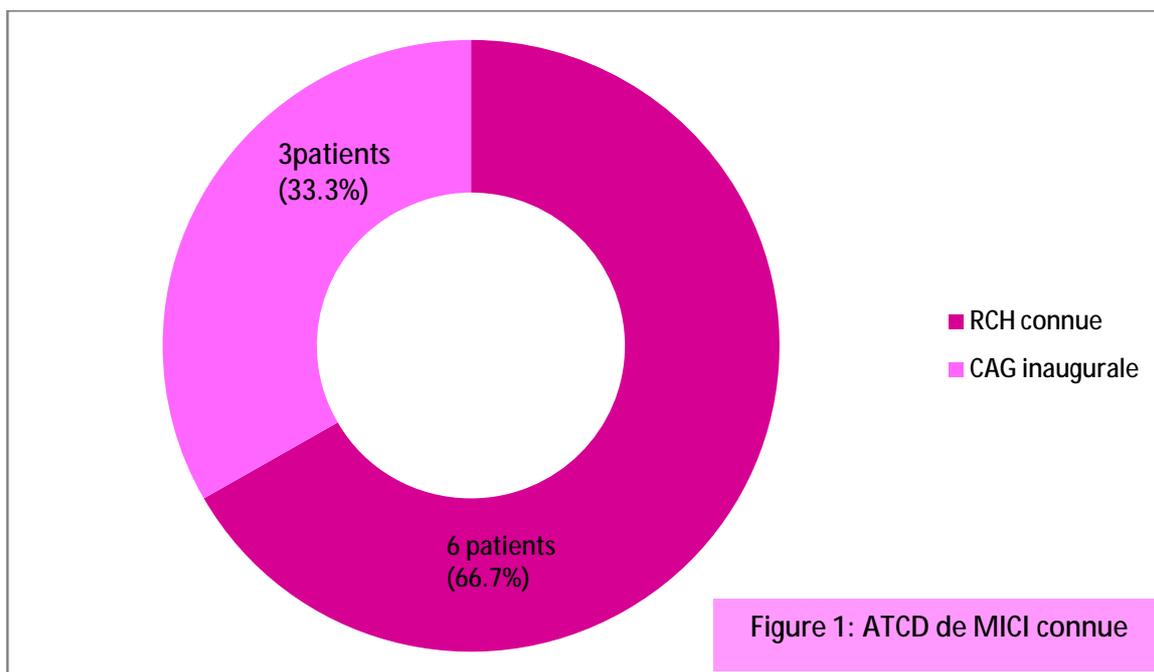


Figure 2 : Etendue de la maladie

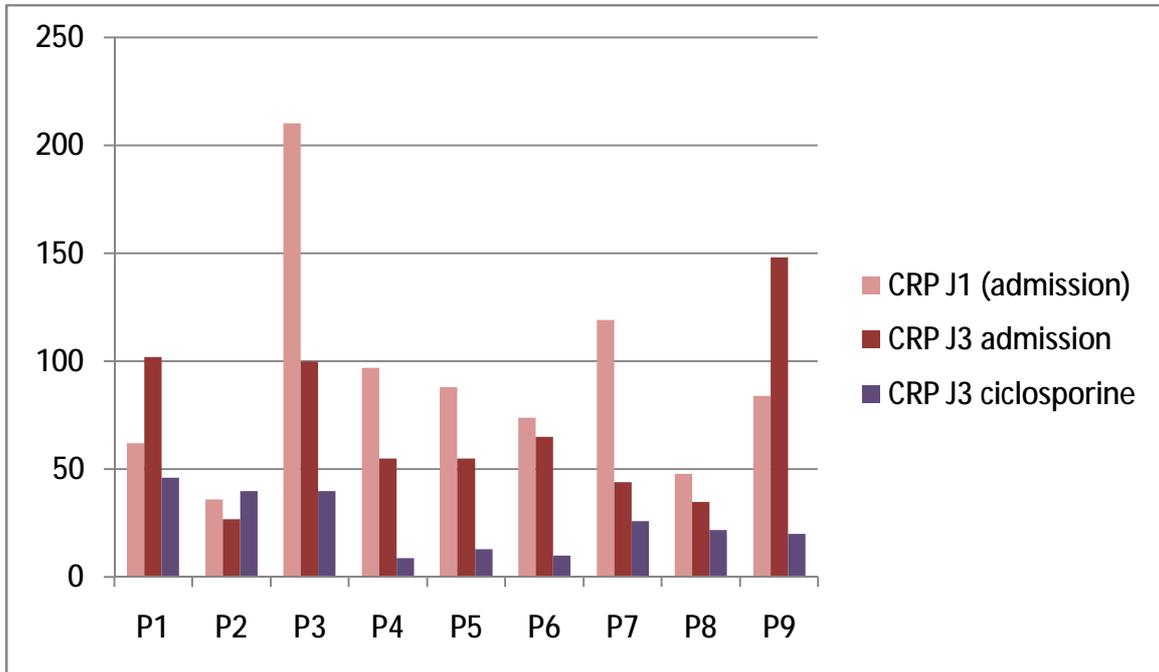


Figure 3 :Evolution de la CRP (admission, J3, J3 sous ciclosporine)

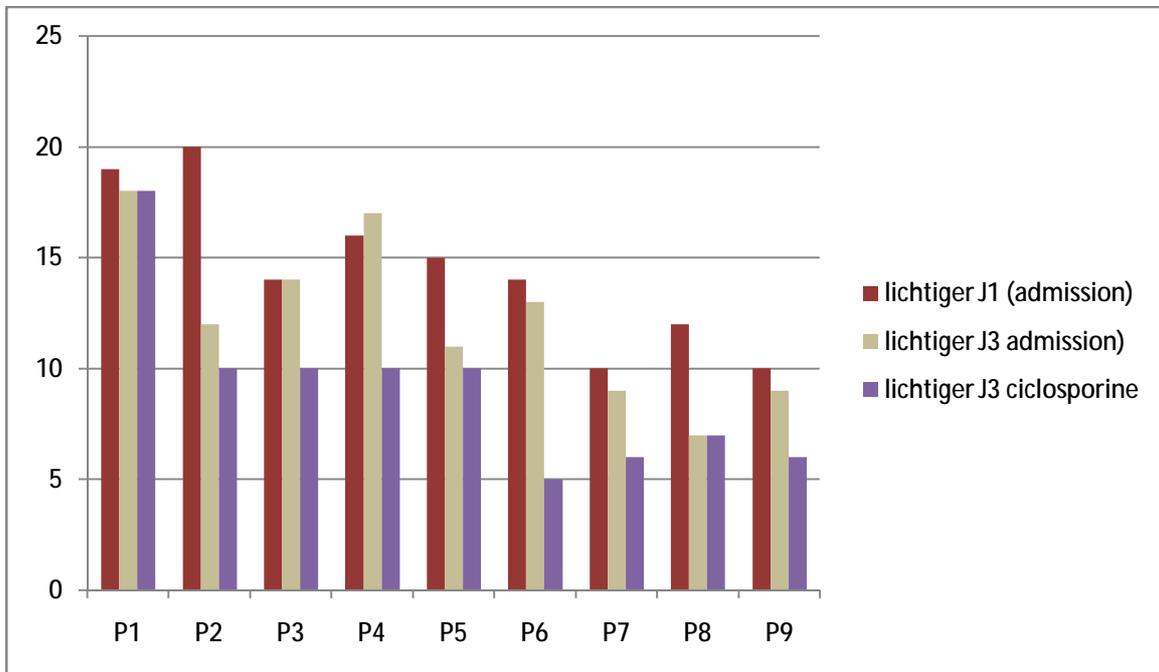


Figure 4 :Evolution Du lichtiger (admission, J3, J3 sous ciclosporine)

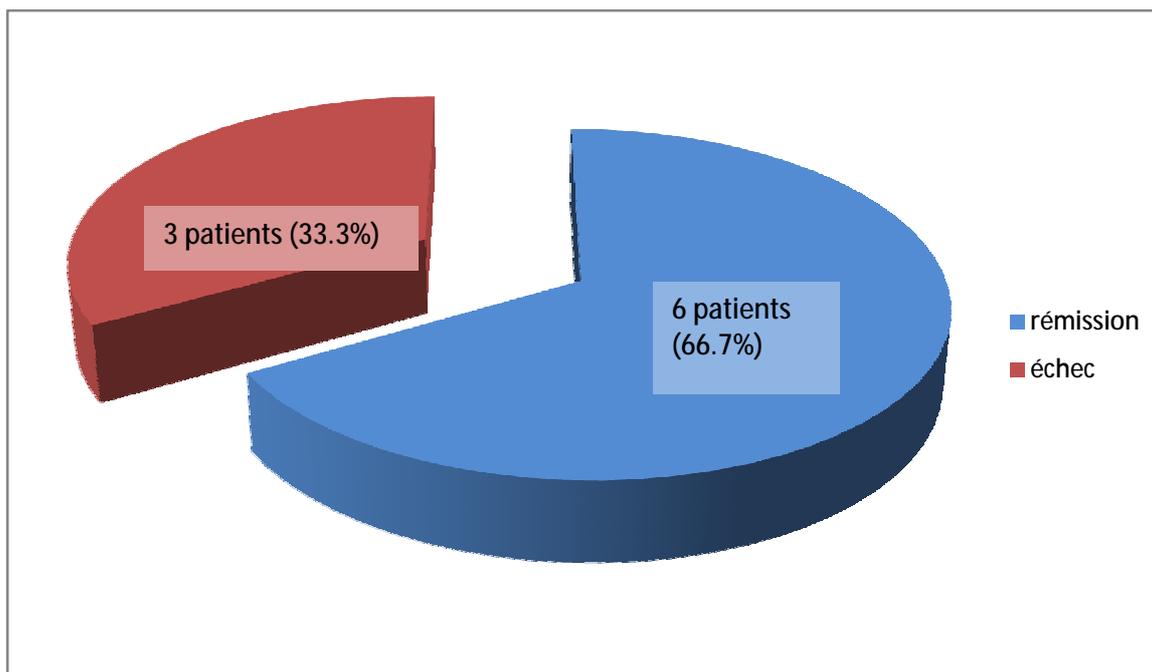


Figure 5 : Evolution sous ciclosporine

DISCUSSION

I. Généralités sur les CAG :

La colite aiguë grave (CAG) est une complication classique de la rectocolite Hémorragique (RCH), elle est observée dans près de 15% des cas de RCH (3). Dans un travail non encore publié réalisé au sein du service de Gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès, dans le cadre d'une étude rétrospective concernant une série de 72 cas de colite aiguë grave (CAG) colligées durant une période de 11 ans, la CAG était inaugurale chez 42 malades soit 58.3% des cas, et 30 cas (41.7%) avaient déjà une MICI connue : 27 patients avaient une RCH et 3 patients avaient une maladie de Crohn.

Cette entité anatomo-clinique peut également être observée au cours de la maladie de Crohn (MC) ou de colites infectieuses. Une poussée sévère de RCH est observée chez 10—15 % des malades (4-5) et peut survenir à tout moment de la vie des patients suivis pour une MICI.

En pratique, il est capital de chercher un agent infectieux pouvant avoir déclenché ou aggravé une poussée sévère. Plusieurs scores sont utilisés pour définir une colite aiguë grave et apprécier sa gravité sans tenir compte de la nature de la MICI (crohn, RCH ou colite indéterminée).

Dans la maladie de Crohn, un score CDAI (crohn's disease activity index) supérieur à 450 signe une poussée sévère de la maladie, mais la nécessité d'un recueil sur sept jours en proscrit l'utilisation dans les CAG (6-7).

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 (8). Ils sont recueillis à l'admission du patient, avant tout traitement, et prennent en compte l'intensité des signes digestifs (nombre d'évacuations par 24 heures, et rectorragies) ainsi que le retentissement général (fièvre et tachycardie) et biologique (syndrome inflammatoire et anémie) . La sensibilité de ces critères est insuffisante, et de nombreux patients ne sont pas actuellement classés comme graves par l'utilisation de ce score alors que leur pronostic vital est engagé (9). Ces critères ont été modifiés 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 10 g/dL et albuminémie inférieure à 35 g/L La sensibilité de ces critères modifiés a été améliorée mais elle n'est que de 65%.

Dans notre série, nous avons utilisé les critères de Trulove et Witts modifiés pour définir les colites aiguës graves en dehors des formes compliquées.

Les critères de Travis et al permettent de définir un score prédictif de colectomie (11) : Les auteurs ont étudié 36 paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez 49 malades ayant souffert de 51 poussées sévères de RCH. Deux critères simples à valeur pronostique étaient mis en évidence :

- Plus de 8 selles glairo-sanglantes par 24h
- Ou 3 à 8 selles glairo-sanglantes par 24h avec une CRP > 45mg/l

La présence de l'un de ces deux critères au troisième jour du traitement médical était prédictive d'une colectomie dans 85% des cas.

Plus récemment, le score de Lichtiger a été proposé pour le diagnostic et le suivi sous traitement médical des CAG (Annexe 2) (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 (12).

L'examen endoscopique colique est un élément essentiel du diagnostic de CAG, ainsi que de diagnostic de MICI. Cet examen peut consister soit en une simple coloscopie gauche sans préparation ou après lavement de type

« Normacol » Il n'est pas indispensable de dépasser l'angle colique gauche si les lésions endoscopiques distales sont sévères. Cependant le principal intérêt de l'endoscopie est la recherche de signes de gravités endoscopiques

(13), qui sont définis par la présence de : ulcérations creusantes, ulcérations en puits, décollements muqueux, mise à nu de la musculature.

La présence d'un seul de ces signes témoigne d'une colite sévère car chacun d'eux a été corrélé à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculature sur l'examen anatomopathologique de pièces de colectomie (14). Ces signes endoscopiques de gravité siègent dans 89 % des cas dans le rectosigmoïde. Une coloscopie courte est donc le plus souvent suffisante pour les chercher.

II. Prise en charge des CAG :

A. La prise en charge initiale : un traitement non spécifique : (15-16)

- La mise au repos de l'intestin par le jeûne ou une diète stricte associée intraveineux intensif. Son efficacité n'a cependant jamais été évaluée. Certains experts y restent fidèles (17) tandis que d'autres l'ont abandonnée (18).
- 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). En effet, la mortalité liée aux complications notamment thromboemboliques est élevée (25%) (19).
- Antibiothérapie : (3-16) : 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).

B. Traitement spécifique :

1. 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 .

2. Traitement de première ligne : corticothérapie intraveineuse

La dose optimale de corticoïdes dans les CAG n'a pas été déterminée par une étude contrôlée. Les meilleurs résultats dans les grandes séries de malades ont été rapportés à la dose de 1 mg/kg/24 h d'équivalent de prednisolone, en perfusion continue ou en 1, 2 ou 4 injections (3). On parle de « régime de Truelove » pour une durée maximale de cinq à sept jours. L'emploi de doses plus élevées de corticoïdes (22), les antibiotiques (14) et la nutrition parentérale totale ne semblent pas apporter de bénéfice supplémentaire au traitement intraveineux intensif.

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(31) .La corticothérapie intraveineuse permet d'obtenir une rémission clinique au cinquième jour chez environ 60 % des malades (24). 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 (25). 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) (32).

L'efficacité des corticoïdes intraveineux dans la RCH a été établie par un essai contrôlé paru en 1955 (58). En 1974 puis en 1978, l'équipe d'Oxford a montré que le traitement intraveineux intensif permettait d'éviter la colectomie en urgence chez 70 % des malades ayant une RCH grave tout en maintenant un taux de mortalité inférieur à 5 % (20-21).

Les résultats de 32 études ouvertes regroupant un total de 1 948 patients ont été récemment compilés (56). La mortalité était de 1 % (0-7,4 %), le taux de réponse de 67 % (48-90 %) et le taux cumulatif de colectomie de 27 % (10-72 %). 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 (8). 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 (8).

Facteurs d'échec de la corticothérapie :(58-59-60-61-62)

Dans la littérature, l'échec de réponse aux corticoïdes peut être prédit par des mesures objectives. Une hypo-albuminémie, une CRP élevée, et une courte durée de la maladie sont en rapport avec un risque élevé d'échec.

Travis et al ont étudié 49 patients avec 51 poussées sévères, 36 variables cliniques, biologiques et radiologiques ont été étudiés : montré qu'au troisième jour de traitement, 85% des patients ayant plus de 8 évacuations par jour et/ou 3 à 8 selles par jour avec une CRP supérieure à 45mg/l, ne répondent pas aux corticoïdes avec un risque élevé de colectomie (25).

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).

3. Traitement de deuxième ligne :

Au-delà du sixième jour d'hospitalisation préopératoire, la mortalité de la colectomie augmente (31). 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, trois options médicamenteuses sont envisageables à ce stade selon le consensus ECCO (33) :

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

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

a) L'infliximab :

L'Infliximab constitue une alternative à la ciclosporine. Il a montré son efficacité, en traitement d'induction et d'entretien, dans la RCH moyenne à sévère, réfractaire au traitement conventionnel (salicylés, corticoïdes, azathioprine) dans deux essais multicentriques de phase III, randomisés, en double aveugle contre placebo (ACT 1 et 2) (29).

Dans la RCH corticorésistante, un essai multicentrique de phase II, randomisé en double aveugle contre placebo, a montré que le taux de colectomie était significativement moins élevé dans le groupe infliximab que dans le groupe placebo. À noter que la supériorité de l'infliximab était significative chez les malades avec une RCH non fulminante (0 % de colectomie avec l'infliximab vs 62 % avec le placebo) mais pas chez ceux avec une RCH fulminante (47 % de colectomie avec l'infliximab vs 69 % avec le placebo) (3). Après deux ans de suivi, le taux de colectomie était de 47 % dans le groupe infliximab et 78 % dans le groupe placebo (30). Plusieurs études ouvertes ont confirmé

l'efficacité de l'infliximab dans la RCH sévère ou corticorésistante avec un taux de malades sans colectomie de 66 à 85% à court terme.

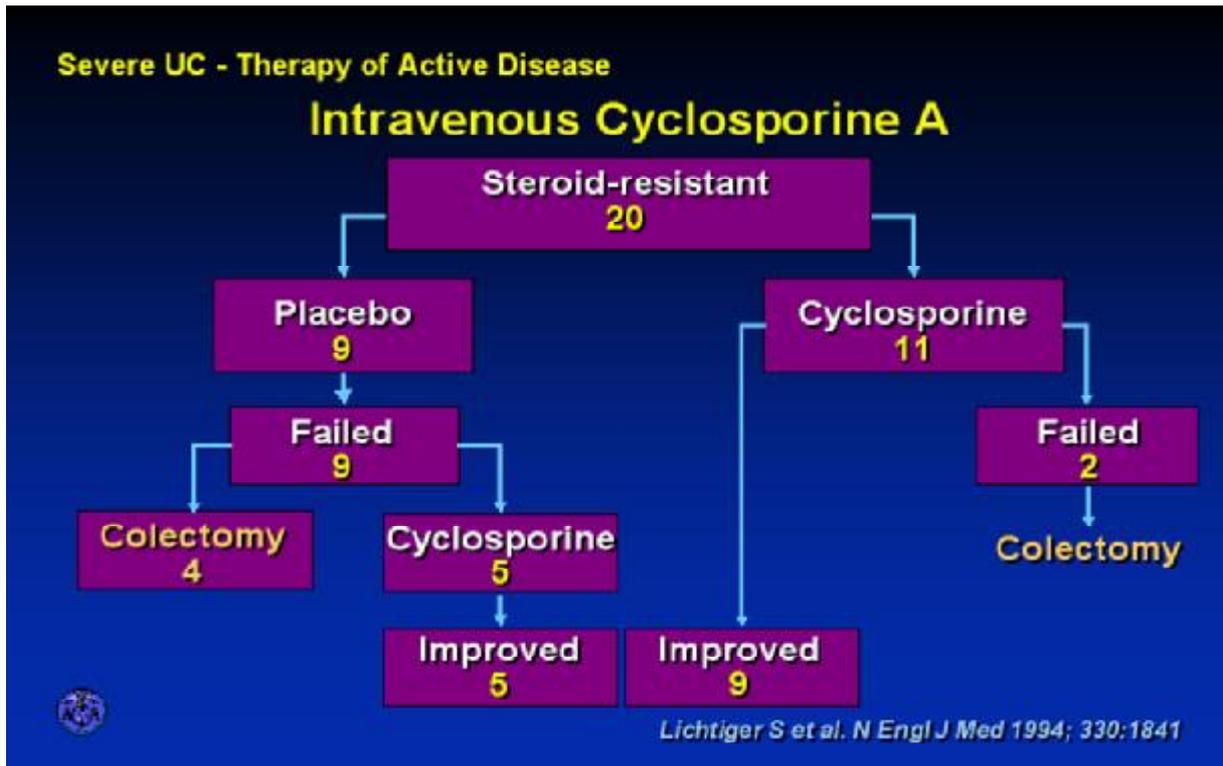
Dans notre contexte, Nous avons des grandes difficultés à utiliser le Rémicade comme traitement de 2ème ligne en raison :

- De son cout élève à tel point qu'une cure pourrait couter 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.

b) La ciclosporine injectable :

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

L'essai de Lichtiger et al. (8) 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. De nombreuses études ouvertes ont été conduites chez des malades traités par ciclosporine pour une RCH sévère et/ou corticorésistante. De 1984 à 1999, nous avons dénombré 26 études ouvertes regroupant 353 patients ; 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 (35)

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 (36). 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 (37)

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.

c) La ciclosporine 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 (1)

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 (1).

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 (38). 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 (1).

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 (39). La ciclosporine intraveineuse entraîne une neurotoxicité sévère plus tôt que la forme orale, ainsi que les réactions anaphylactiques (38). 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 (40) 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(41).

Dans notre étude, 9 patients étaient inclus, nous avons obtenu un taux de réussite chez 6 patients (66,7%), la durée médiane de réponse était de 5,9 jours. Les effets secondaires étaient principalement des fourmillements, légère hypomagnésémie, hypocholestérolémie, corrigées par supplémentation, avec maintien de la ciclosporine orale pendant 3 mois. Quant aux 3 patients non répondeurs, une colectomie avec double stomie était imposée, vu l'indisponibilité d'autre alternative thérapeutique.

Place de la ciclosporine orale dans la prise en charge des colites aiguës graves

	Weber et al	Saussure et al	Navazo et al	Notre étude
Nombre de patients	20	16	11	9
Taux réussite	85%	88%	81.8%	66.7%
Durée médiane (j)	3.5	-	3.6	5.9
Effets secondaires	Infection à CMV (2cas)	-	-Tremblements - Hypomagnésémie -Hirsutisme -Augmentation créatinine	-Fourmillements -Hypomagnésémie -Hypocholestérolémie

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos résultats préliminaires paraissent assez encourageants avec un taux de réponse assez satisfaisant (66.7 %).

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, et continuer la surveillance et le suivi des patients déjà inclus.

Nous espérons consolider et confirmer nos résultats , et même élargir notre étude à d' autres centres hospitaliers universitaires nationaux dans le but de confirmer la place de la ciclosporine orale dans l'arsenal thérapeutique de 2ème ligne des colites aiguës graves et diminuer ainsi le recours à la chirurgie ainsi que le taux de mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) 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 Mantion, MD,0 Bruno Heyd, MD,0 and Franck Carbonnel, MD*
- (2) Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis ;P. de Saussure*, S. Soravia_, P. Morel_ & A. Hadengue*
- (3) Y.Bouhnik, Traitement de la rectocolite ulcérohemorragique dans sa forme grave, gastroenterologie clinique et biologique (2004), 28 : 984-991
- (4) Abreu MT, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:295—301.
- (5) Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut 1963; 4: 299—315
- (6) F.Carbonnel, De la bonne prise en charge des poussées sévères de RCH, post'U 2009, 65-71
- (7) M.-A Bigard, la Colite aigue grave au cours des MICI : étape diagnostique, colon rectum (2008) 2 : 5-9
- (8) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994; 330: 1841-5.
- (9) Pr Bernard Duclos, Différents scores au cours des MICI, ou l'art de quantifier le « comment allez-vous ? semaine N°9, DIU MICI 2010
- (10) Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067-70
- (11) J E Lennard-Jones, Assessment of severity in colitis : a preliminary study, Gut 1975, 16: 579-584
- (12) D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, 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—86

- (13) P.Dunckley, Management of acute severe colitis, Best practice and research clinical gastroenterology 2003, vol17, No 1:89-103
- (14) Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. Dig Dis Sci 1994;39:1550-7.
- (15) K. Leiper, Management of the first presentation of severe acute colitis, Baillière's clinical gastroenterology, vol 11, No 1, March 1997
- (16) P.Marteau, Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de rectocolite ulcéro-hémorragique , gastroenterologie Clinique et biologique 2004, 28 : 955-960
- (17) Mourad Boudiaf, Place des explorations radiologiques dans la maladie de Crohn et la RCH, DIU des MICI, 2012, semaine 10
- (18) Dunckley P ,Jewell D. Management of acute severe colitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:89-103
- (19) Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986; 61: 140-5
- (20) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.
- (21) Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067-70
- (22) Carbonnel F. Management of severe or corticosteroid resistant ulcerative colitis. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 398-403
- (23) Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. Gut 1986;27:1210-2.
- (24) Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:103—10.
- (25) 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

- (26) F. Carbonnel, Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis, *aliment pharmacol ther* 2000; 14: 273-279
- (27) F. Rizzello, Medical treatment and management of severe ulcerative colitis, *digestive and liver disease* , 2008, 280-284
- (28) L.Benazzato, Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment , *digestive and liver disease* (2004) 36 : 461-466
- (29) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.44.
- (30) Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, et al. A two-year follow up of the Swedish-Danish infliximab/placebo trial in steroid resistant acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: A146.
- (31) 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
- (32) S.P.L. Travis, European evidence -based consensus on the management of ulcerative colitis: current management, *journal of crohn's and colitis* (2008) 2, 24-62
- (33) Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 637-42. (2008) 2, 24-62
- (34) 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. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9

- (35) Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis of 24 cases; Ajit Sood,¹ Vandana Midha,² Neena Sood,³ Varun Mehta,¹ Savita Jain,² Shweta Garg,² Sandeep Puri² Departments of ¹Gastroenterology, ²Medicine and ³Pathology, Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, India
- (36) 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.)
- (37) M. Simon et al ; La ciclosporine dans les poussées sévères de rectocolite hémorragique résistantes à la corticothérapie
- (38) Van Assche G, D`Haens G, Noman M, et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporin in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1025-1031.
- (39) 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.
- (40) Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 79-84.
- (41) 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