

De la bonne prise en charge des poussées graves de RCH

Objectifs pédagogiques

- Connaître les critères de définition et de diagnostic d'une colite grave ;
- Connaître les modalités des différentes techniques thérapeutiques, leurs indications, leur surveillance.

Introduction

Les poussées graves de RCH ne devraient pas tuer : la RCH est une affection bénigne, curable par la colectomie. Encore faut-il qu'elle soit réalisée à temps. Dès le début des années 1960, Goligher *et al.* ont montré que la mortalité pouvait être réduite à moins de 5 % par la réalisation d'une colectomie précoce [1]. Des données récentes confirment que la colectomie tardive demeure associée à un excès de mortalité [2]. Les corticoïdes, la ciclosporine et l'infliximab se sont révélés actifs dans la RCH sévère ou corticorésistante. L'efficacité de ces médicaments doit être jugée sur 3 à 7 jours, pas plus, afin d'éviter d'exposer le malade aux aléas d'une colectomie tardive.

Définition

Poussées de RCH compliquées ou fulminantes

Les patients ayant une perforation colique ou une hémorragie grave doivent être opérés en urgence. Le mégacôlon toxique est défini par la dilatation du côlon transverse supé-

rieure à 6 cm (en radiographie d'abdomen sans préparation ou en tomodensitométrie), en muqueuse malade, et avant toute insufflation d'air dans le côlon, chez un malade ayant les signes cliniques d'une colite aiguë grave : évacuations glairo-sanglantes, fièvre, tachycardie, douleurs abdominales spontanées et provoquées par la palpation. Il traduit un état pré-perforatif et constitue, dans la majorité des cas, une urgence chirurgicale. On peut rapprocher de ces formes compliquées les RCH dites fulminantes (plus de 10 selles liquides par jour, douleurs abdominales, nécessité de transfusion, distension colique, rectorragies abondantes, signes de toxicité) [3] qui paraissent moins sensibles au traitement par corticoïdes [4], ciclosporine [5] et infliximab [6].

Poussées sévères de RCH

Si l'on exclut les formes compliquées ou fulminantes, la gravité d'une poussée de RCH est définie par des critères cliniques et biologiques. Les plus utilisés sont ceux de Truelove et Witts (Tableau 1). La conférence de consensus

F. Carbonnel

ECCO sur la RCH est claire : avoir plus de 5 évacuations glairo-sanglantes par jour et au moins un des signes suivants : tachycardie > 90/minute, fièvre > 37,8 °C, Hb < 10,5 g/dL, VS > 30 mm/h suffit à faire hospitaliser le malade et à déclencher la prescription du traitement intra-veineux intensif [7].

Poussées de RCH corticorésistante par voie orale

Les patients qui ne répondent pas à la corticothérapie orale (0,75 mg/kg/j d'équivalent prednisone) sont traités de la même manière que ceux ayant une poussée sévère de RCH.

Quels sont les examens utiles chez un malade hospitalisé pour une colite aiguë grave ?

La conférence de consensus ECCO recommande d'effectuer une rectosigmoidoscopie avec biopsies (à la recherche d'une infection à CMV), une

Tableau 1. Classification de Truelove et Witts

Poussée*	Légère	Sévère
Nombre d'évacuations/jour	≤ 4 peu sanglantes	≥ 6 sanglantes
Température vespérale	Absence de fièvre	≥ 37,5°C ou ≥ 37,8°C 2 j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	≥ 90/min
Taux d'hémoglobine	Absence d'anémie	< 75 % de la valeur normale
Vitesse de sédimentation	< 30	≥ 30

* La poussée est dite moyenne dans les situations intermédiaires.

■ F. Carbonnel (✉)

Service d'Hépatogastroentérologie, centre hospitalier de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud
E-mail : franck.carbonnel@bct.aphp.fr

Tableau 2. Traitement intraveineux intensif

Methylprednisolone IV : 60 mg/24 h Prednisolone en lavement : 20 mg/12h Héparine de bas poids moléculaire à visée prophylactique Surveillance médico chirurgicale (Repos digestif) Pas de ralentisseurs du transit
--

recherche de la toxine du *Clostridium difficile*, et une radiographie d'abdomen sans préparation à l'entrée de tout malade ayant une colite aiguë grave. On recommande d'y ajouter une IDR à la tuberculine, une radiographie thoracique, voire un dosage du quantiféron, afin d'anticiper la mise en route d'un éventuel traitement par Infiximab. Le scanner abdominal se discute au cas par cas. Il est plus sensible que l'ASP pour détecter une colectasie ou une perforation.

Les corticoïdes

Efficacité

L'efficacité des corticoïdes intraveineux dans la RCH a été établie par un essai contrôlé paru en 1955 [8]. En 1974 puis en 1978, l'équipe d'Oxford a montré que le traitement intraveineux intensif (Tableau 2) 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 % [9, 10]. Les résultats de 32 études ouvertes regroupant un total de 1 948 patients ont été récemment compilés [11]. 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 [12]. 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 [12].

Utilisation pratique

Les modalités actuelles de ce traitement intra-veineux intensif sont décrites dans le tableau 2. La corticothérapie intraveineuse est l'élément essentiel. La dose recommandée est de 40 à 60 mg de methylprednisolone/24 h, en perfusion continue ou en 1, 2 ou 4 injections. L'emploi de doses plus élevées de corticoïdes [13], les antibiotiques [14,15] et la nutrition parentérale totale [16,17] ne semblent pas apporter de bénéfice supplémentaire au traitement intraveineux intensif. La mise au repos du tube digestif n'est pas systématique, mais est indiquée dans les formes les plus sévères et chez les patients qui vomissent. Les autres malades auront un régime liquide ou sans résidus. Les malades sont placés sous surveillance médico-chirurgicale. L'apparition d'une complication doit faire porter l'indication chirurgicale. L'absence de réponse franche est une indication à la colectomie ou à l'intensification du traitement médical [18]. L'obtention d'une rémission (disparition du sang dans les selles et moins de 4 selles liquides par 24 h) ou d'une réponse franche conduisent à la prescription de prednisolone *per os*. La décision est prise le 5^e jour du traitement intraveineux intensif au plus tard. Un point intermédiaire peut être fait au 3^e jour ; 85 % des malades qui, à J3, ont plus de 8 évacuations/j ou entre 3 et 8 évacuations/j et une CRP supérieure à 45 sont en échec du traitement intraveineux intensif [19].

La cyclosporine

Efficacité

Deux essais randomisés ont testé l'efficacité de la cyclosporine dans la RCH. L'essai de Lichtiger *et al.* [20] a montré que la cyclosporine 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 cyclosporine et les corticoïdes IV chez les malades

ayant une RCH sévère, naïfs de corticoïdes [21]. 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 %) [22-30]. 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 [31]. Dans une série de 142 malades traités par ciclosporine puis azathioprine, il y eut 118 répondants (838 %) dont 64 furent finalement opérés au terme du suivi [32]. Le taux de colectomie était plus élevé chez les malades résistants à l'azathioprine avant la prescription de ciclosporine que chez les naïfs d'azathioprine (59 % *vs* 31 % respectivement). Ces résultats montrent que la ciclosporine est peu efficace à long terme chez les malades qui ont une poussée sous azathioprine.

Utilisation pratique

La Cyclosporine existe sous forme intra-veineuse (Sandimmun®) et sous la forme d'une microémulsion orale, le Neoral®. Par voie IV, la dose initiale est de 2 mg/kg/24 h de cyclosporine [33]. La cyclosporinémie cible est de 200 ± 50 µg/ml. La réponse est généralement évaluée par le score de Lichtiger (Tableau 3). 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 répondants. Environ 40 % des malades répondent à long terme à la cyclosporine. Des résultats similaires ont été rapportés dans des essais ouverts avec le Neoral® d'emblée [34,35], à la dose initiale de 2 à 2,5 mg/kg/12 h et une cyclosporinémie cible de 100 µg/ml à

Tableau 3. Score de Lichtiger

Symptôme	Score
Diarrhée	
0-2	1
3-4	2
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhée nocturne	
Non	0
Oui	1
Sang dans les selles	
0	0
<50	1
>50	2
100	3
Incontinence fécale	
Non	0
Oui	1
Douleur abdominale	
Aucune	0
Modérée	1
Moyenne	2
Sévère	3
Etat général	
Parfait	0
Très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Terrible	5
Douleur à la palpation abdominale	
Aucune	0
Modérée et localisée	1
Modérée à moyenne et diffuse	2
Sévère ou douleur au rebond	3
Antidiarrhéiques	
Non	0
Oui	1

La poussée est dite sévère si le score de Lichtiger est supérieur ou égal à 10.

jeun et 500 à 700 µg/ml, 2 heures après la prise du Neoral® du matin.

La toxicité de la Ciclosporine est élevée. Près de la moitié des patients ont des effets indésirables mineurs : paresthésies, hypertension, hypomagnésémie, hypertrichose, céphalées, élévation des ALAT, hypertrophie gingivale, hyperkaliémie ; 18 % des malades ont une toxicité majeure : insuffisance rénale, infection sévère (6,3 %), convulsions, anaphylaxie [36]. 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 [37]. Les décès sont, le plus souvent, dus à des infections opportunistes [36,37]. La pneumocystose peut être évitée par les aérosols de pentamidine ou la prise de cotrimoxazole *per os*. La ciclosporine

ne semble pas aggraver les suites des colectomies [38], 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 sub-totale avec double stomie.

En France, la majorité des centres prescrivent la ciclosporine orale en relais pendant 3 mois. Le suivi ambulatoire d'un malade traité par ciclosporine est hebdomadaire le premier mois puis bimensuel, jusqu'à l'arrêt du traitement [39].

Répetons que tous les patients ayant une RCH grave et/ou cortico-résistante 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 et la présence de lésions sévères en coloscopie [40] ; un taux élevé de polynucléaires neutrophiles [41] ; un index de Ho 5 [5].

L'Infliximab

Efficacité

L'infliximab 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) [42]. 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 [6]. 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) [6]. Après deux ans de suivi, le taux de colectomie était de 47 % dans le groupe infliximab et 78 % dans le groupe placebo [43]. 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. Le taux de complication infectieuse sévère était de 6,5 %, dont deux décès (une légionellose et une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* : 1,6 %) [44,45].

Utilisation pratique

Nous utilisons l'infliximab dans la RCH selon les modalités définies dans les essais ACT 1 et 2 : traitement d'induction par trois injections puis traitement d'entretien d'emblée. Un point particulier est la recherche d'une tuberculose latente dans cette situation d'urgence. L'interrogatoire, la radiographie de thorax, l'intradermo réaction à la tuberculine (et pour certains, le quantiféron) sont effectués dès l'admission du patient. Il n'y a pas de recommandation claire chez les malades qui ont une tuberculose latente et qui sont candidats à un traitement par infliximab. La ciclosporine est, dans cette situation, une alternative raisonnable.

Traitement de deuxième ligne d'une poussée sévère ou corticorésistante de RCH : que choisir ?

En première intention, chez un malade corticorésistant, doit-on prescrire la ciclosporine ou l'infliximab ? La réponse à cette question sera apportée par les résultats de l'essai Cysif, coor-

donné par le GETAID, actuellement en cours.

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 complication infectieuse sévère est de 10 % (dont un sepsis mortel à E Coli) presque deux fois plus élevé qu'avec l'une des deux molécules [46].

Place de la coloscopie

Les lésions sévères de RCH siègent le plus souvent dans le côlon gauche et le recto-sigmoïde et sont donc accessibles à une coloscopie distale. Trois études rétrospectives suggèrent que la présence d'ulcérations profondes en endoscopie est associée à un risque plus élevé de complications, à une moins bonne réponse au traitement intra-veineux intensif [47] et à la ciclosporine [40]. Ces données n'ont pas été reproduites par une étude récente comparant l'infliximab au placebo chez les malades corticorésistants [7]. Le taux de colectomie était similaire chez les malades porteurs de lésions endoscopiques sévères ou non, quel que soit le produit injecté (verum ou placebo) [7]. L'essai prospectif Cysif comparant la ciclosporine à l'infliximab comporte la réalisation d'une coloscopie.

RCH sévères et infections

RCH sévère et infection à CMV

Le CMV appartient au groupe des herpes virus. Chez les sujets séropositifs, il persiste à l'état latent dans les cellules mononucléées du sang et peut être réactivé par l'inflammation ou l'immunodépression. Il semble y avoir une spécificité de l'association entre les poussées sévères ou corticorésistantes de RCH et l'infection à CMV [48]. La présence de marqueurs sériques de réplication virale (PCR du CMV, antigène pp65) et/ou de signes

histologiques d'infection à CMV (biopsies coliques ou pièces de colectomie) est retrouvée dans 17 % à 36 % des cas de poussées corticorésistantes de RCH, beaucoup plus rarement dans les poussées de maladie de Crohn [49]. Dans la plupart des cas, ces marqueurs de réactivation disparaissent sans traitement antiviral [48]. Toutefois, dans certains cas, le traitement antiviral permet d'obtenir une rémission clinique. De plus, plusieurs infections systémiques sévères à CMV ont été observées [50]. La situation est alors d'autant plus préoccupante que ces infections à CMV sont souvent associées à des infections bactériennes ou fongiques. Le niveau de réplication virale mesuré par la PCR du CMV et la présence d'inclusions typiques dans les biopsies muqueuses permettent de différencier les réactivations virales sans conséquence des situations à risque dans lesquelles le traitement par antiviral (ganciclovir en première intention) doit être administré. La limite de la PCR CMV a été fixée à 5 000 copies/ml sur plasma et 250 000 copies/mL sur sang total [51].

RCH sévère et infection à *Clostridium difficile*

Plusieurs études récentes suggèrent une augmentation de la fréquence de l'infection à *Clostridium Difficile* dans les poussées de RCH [52,53]. L'une de ces deux études montre que l'association d'une infection à *Clostridium difficile* à une poussée de RCH augmente le recours à l'hospitalisation et à la colectomie [54]. Ces résultats nécessitent confirmation. De plus, l'efficacité d'une antibiothérapie spécifique (vancomycine ou métronidazole) dans ce contexte, doit être précisée.

Conclusion

En théorie, la prise en charge des malades atteints de RCH sévère ou corticorésistante est simple : colectomie d'emblée pour les formes compliquées, corticoïdes IV pour les autres,

ciclosporine ou infliximab en cas d'échec, puis colectomie en cas d'échec de l'un ou l'autre. La pratique est plus compliquée. L'objectif, rappelons le, est de concilier les bénéfices des molécules actives et des colectomies précoces. Cela nécessite :

- une appréciation individualisée du risque pour chaque malade (une colite fulminante, compliquée ou dépassée doit être opérée dans l'urgence tandis qu'une RCH corticorésistante de sévérité moyenne peut attendre l'efficacité du traitement médical) ;
- des séquences thérapeutiques courtes (de 7 jours chacune maximum) ;
- une surveillance médico-chirurgicale attentive afin de déceler à temps une dégradation de l'état du malade ;
- de savoir reconnaître et traiter à temps les infections favorisées par l'état général du patients et les traitements (pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, infection à CMV, sepsis, etc.).

La prise en charge des poussées graves ou corticorésistantes de RCH tend à se complexifier. Les progrès accomplis ces dernières années ne doivent pas faire oublier que la colectomie tardive est associée à une mortalité et une morbidité élevée. Les décès au cours des poussées sévères de RCH sont devenus rares mais n'ont pas disparu, même dans les séries les plus récentes [55-57]. Les choix thérapeutiques sont donc délicats et doivent être confiés à une équipe ayant l'expérience des colites graves, du maniement des immunosuppresseurs dans cette situation et de la chirurgie colorectale.

Références

1. Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. Br Med J 1967;3(559):193-5.
2. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact

- of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-7.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology. Practice parameters committee. *Am J Gastro* 2004;137:1-85.
 4. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second line therapy or surgery. *Alim Pharmacol Ther* 2004; 19:1079-87.
 5. Aceituno M, Garcia Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domenech E, Gassull MA, Panes J. Steroid-refractory Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response to Cyclosporine and Validation in an Independent Cohort. *Infl Bowel Dis* 2008;14:347-52.
 6. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby IL, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis. Randomised placebo controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
 7. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn Colitis* 2008;2:24-62.
 8. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2: 1041-8.
 9. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
 10. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MGW. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978;2: 1086-8.
 11. 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.
 12. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertz'en H, Tysk C, Järnerot G. Long term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2513-9.
 13. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12: 40-1.
 14. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380-4.
 15. 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.
 16. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:481-5.
 17. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79:1198-1204.
 18. Bouhnik Y, Alvès A, Beau P, Carbonnel F, Lévy P. Traitement des colites aiguës graves. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:984-91.
 19. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in ulcerative colitis. *Gut* 1996;38: 905-10.
 20. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330: 1841-5.
 21. D'Haens G, Lemmens L, Hiele L, et al. Intravenous cyclosporin versus corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
 22. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD004277.
 23. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Infl Bowel Dis* 1995;1:48-63.
 24. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short term and long term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41: 2471-6.
 25. Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporine for severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:973-8.
 26. Wenzl HH, Petritsch W, Aichbichler BW, Hinterleitner TA, Fleischmann G, Krejs GJ. Short-term efficacy and long-term outcome of cyclosporine treatment in patients with severe ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1998;36:287-93.
 27. Reimund JM, Duclos B, Baumann R. Traitement des formes sévères de rectocolite hémorragique par la cyclosporine. A propos de 7 cas. *Ann Med Interne* 1997;148:527-9.
 28. Van Gossum A, Schmit A, Adler M, et al. Short- and long-term efficacy of cyclosporin administration in patients with acute severe ulcerative colitis. Belgian IBD Group. *Acta Gastroenterol Belg* 1997;60:197-200.
 29. Santos J, Baudet S, Casellas F, Guarner L, Vilaseca J, Malagelada JR. Efficacy of intravenous cyclosporine for steroid refractory attacks of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:285-9.
 30. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis. A five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
 31. 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.
 32. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Vermeire S, Rutgeerts P. Colectomy rates after cyclosporine induced remission: 7 years experience in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 760-5.

33. van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized double blind comparison of 4 mg/kg vs 2 mg/kg cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1025-32.
34. De Saussure P, Soravia C, Morel P, Hadengue A. Low dose oral microemulsion cyclosporine for severe refractory colitis. *Alim Pharmacol Ther* 2005;22:203-8.
35. Weber A, Fein F, Koch S, Dupont-Gossart AC, Manton G, Heyd B, Carbonnel F. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 1131-5.
36. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:937-43.
37. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-8.
38. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1436-40.
39. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporine for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424-8.
40. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, Daniel F, Beaugerie L, Cosnes J. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:637-42.
41. Rowe FA, Walker JH, Karp LC et al. Factors predictive of response to cyclosporin treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2000-8.
42. 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.
43. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Alim Pharm Ther* 2007;26:411-9.
44. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short term results of different infusion regimens and long term follow up. *Alim Pharm Ther* 2007;26: 747-56.
45. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 1112-6.
46. Carbonnel F, Gargouri D, Beaugerie L, Lemann M, Cattani S, Cosnes J, Gendre JP. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for severe ulcerative colitis. *Alim Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
47. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus Is Frequently Reactivated and Disappears Without Antiviral Agents in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 331-7.
48. 5de Saussure P, Lavergne-Slove A, Mazon MC, Alain S, Matuchansky C, Bouhnik Y. A prospective assessment of cytomegalovirus infection in active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ;20 (11-12):1323-7.
49. Piton G, Dupont-Gossard AC, Weber A, Herbein G, Viennet G, Manton G, Carbonnel F. Cytomegalovirus infections in patients with steroid-refractory ulcerative colitis treated by oral microemulsion form of cyclosporine. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32: 460-4.
50. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857-65.
51. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 339-44.
52. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57:205-10.
53. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 345-51.
54. Stenner JMC, White P, Gould SR, Lim AG. Audit of a management of severe ulcerative colitis in a DGH. *Gut* 2001; 48 (Suppl1):A87.
55. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjoqvist U, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53: 849-53.
56. Dolwani S, Hawthorne AB. Mortality caused by inflammatory bowel disease in the UK. A two year survey. *Gut* 2003;52 (Suppl1):A 12.

Les 5 points forts

- ❶ Les patients ayant une RCH compliquée (perforation, mégacôlon toxique, hémorragie grave) doivent être colectomisés dans l'urgence.
- ❷ La corticothérapie intraveineuse est le traitement de première intention des poussées de RCH non compliquées, sévères ou réfractaires aux corticoïdes par voie orale.
- ❸ En l'absence de franche amélioration au bout de trois à cinq jours de corticoïdes IV, il faut décider d'une colectomie, d'un traitement par infliximab ou ciclosporine.
- ❹ La colectomie est indiquée chez les malades qui se trouvent en échec de l'infliximab ou de la ciclosporine.
- ❺ La mortalité des poussées graves de RCH peut être abolie (ou presque) par des séquences thérapeutiques courtes (de 7 jours chacune maximum), une surveillance médico chirurgicale attentive et, le cas échéant, le diagnostic et le traitement précoce des infections favorisées par le traitement immunomodulateur.

Questionnaire à choix multiple

Question 1

Lesquels des malades suivants, atteints de RCH en poussée devraient être hospitalisés en soins intensifs médico-chirurgicaux ?

- A. 8 évacuations glairo-sanglantes et hémoglobine à 10 g/dL
- B. 2 évacuations glairo-sanglantes et CRP à 20 mg/L
- C. 6 évacuations glairo-sanglantes et fièvre à 38°C
- D. 6 évacuations glairo-sanglantes et VS à 25 mm à la première heure