

UNIVERSITE DE NANTES

MENTION TRES HONORABLE
avec félicitations du Jury

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N° SP 25/03

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Hépatogastroentérologie

par

Afchine ALAMDARI
né le 14 août 1973 à Ispahan (IRAN)

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2003

**TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE DES FORMES GRAVES
CORTICORESISTANTES DE RECTOCOLITE
HEMORRAGIQUE : RESULTATS A COURT ET A LONG
TERME. ETUDE PROSPECTIVE DE 14 CAS**

Président du jury : Monsieur le Professeur J.P. GALMICHE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur A. BOURREILLE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur S. BRULEY DES VARANNES
Monsieur le Professeur P.A. LEHUR

TABLE DES MATIERES

RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ET COLITE AIGUE GRAVE : MISE AU POINT	8
I. INTRODUCTION	9
II. RAPPELS SUR L'ETIOPATHOGENIE DE LA RCH	11
II.1. DIAGNOSTIC DE RCH.....	11
II.2. BASES IMMUNOLOGIQUES ET INFLAMMATOIRES	12
II.3. FACTEURS GÉNÉTIQUES	13
II.4. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	14
II.4.1.Le tabac	14
II.4.2.L'appendicectomie	15
II.5. LA RCH ET LE CANCER COLORECTAL (CCR)	16
III. COLITE AIGUË GRAVE : DÉFINITION ET TRAITEMENTS	18
III.1. DÉFINITION.....	18
III.2. TRAITEMENTS.....	21
III.2.1.Traitement médical de la CAG	22
III.2.1.1.Les amino-salicylés	22
III.2.1.2.Les corticoïdes.....	22
III.2.1.3.Les antibiotiques.....	23
III.2.1.4.Les immunosuppresseurs.....	23
III.2.1.5.L'infliximab	24
III.2.1.6.Les nouveaux traitements.....	25

III.2.1.7.Le repos digestif et l'assistance nutritionnelle.....	29
III.2.2.Traitement chirurgical.....	30
III.2.2.1.Coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA)	31
III.2.2.2.Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (AIR)	31
III.2.2.3.Coloproctectomie totale avec iléostomie (CPI)	32
III.2.2.4.Comparaison des différentes techniques.....	32
III.2.3.La ciclosporine : Une alternative à la chirurgie.....	35
III.2.3.1.Origine	35
III.2.3.2.Propriétés pharmacocliniques et mécanismes d'action	36
III.2.3.3.efficacité et indications de la ciclosporine	36
III.2.3.4.effets secondaires, tolérance et précautions d'emploi	41
III.2.3.5.Maintien en rémission après la ciclosporine IV	43
IV. ETUDE DE LA QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS OPERES ET NON OPERES.....	46

TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE DES FORMES GRAVES CORTICORESISTANTES DE RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE : RESULTATS A COURT ET A LONG TERME. ETUDE PROSPECTIVE DE 14 CAS		48
I.	BUTS DE L'ÉTUDE	49
II.	PATEINTS ET MÉTHODES	49
	II.1.CONDUITE GENERALE DE L'ETUDE	49
	II.2.ANALYSE STATISTIQUE	53
III.	RÉSULTATS	54
	III.1.CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES	54
	III.2.REPONSE INITIALE ET EVOLUTION.....	56
	III.3.MAINTIEN DE LA REMISSION A MOYEN ET A LONG TERME	62
	III.4.EFFETS SECONDAIRES	66
	III.5.ETUDE DE QUALITE DE VIE.....	67
IV.	DISCUSSION.....	69
	ANNEXE	75
	REFERENCES	86

BU Santé
Nantes

**RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ET
COLITE AIGUE GRAVE : MISE AU POINT**

I. INTRODUCTION

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elle atteint constamment la muqueuse rectale avec une extension continue vers le caecum en respectant toujours l'intestin grêle. Selon les données du registre EPIMAD [1], son incidence dans le nord-ouest de la France est de 3,7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants et sa prévalence est comprise entre 80 et 157 pour 100 000 habitants. Il s'agit d'une maladie du sujet jeune avec une incidence maximale entre 20 et 39 ans pour les deux sexes. Cette incidence diminue ensuite plus nettement chez la femme que chez l'homme où elle persiste à un taux relativement élevé jusqu'à 60 ans [2]. Le sex-ratio est de 4,3 hommes pour 3,2 femmes [1]. Son étiologie est multifactorielle et sa physiopathologie complexe fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par des phases de poussée inflammatoire marquées par une diarrhée glairo-sanglante, entrecoupées de phases de quiescence. Dans 15% des cas, la maladie évolue de façon continue et dans 5% des cas, elle se présente d'emblée sous forme de colique aiguë grave (CAG). La RCH se complique d'une poussée sévère nécessitant une hospitalisation dans environ 15% des cas [3]. Le traitement des formes non graves comprend des anti-inflammatoires tels les aminosalicylés, les corticoïdes locaux et oraux. Quarante pourcents des patients ayant une poussée sévère développent une cortico-résistance [4].

Le traitement de référence permettant la guérison définitive des patients atteints d'une RCH est la chirurgie basée sur la coloproctectomie. La confection d'une anastomose iléo-anale avec un réservoir est devenue le geste chirurgical de choix en permettant de maintenir une continuité digestive. Cependant, la chirurgie

est à l'origine de complications non négligeables. Si la mortalité de la chirurgie est inférieure à 5%, la morbidité précoce et tardive varie de 10 à 20% selon les séries [5-7]. Le sepsis constitue la principale cause de morbidité précoce. L'incontinence urinaire ou fécale, les troubles sexuels, la pochite et l'occlusion intestinale surviennent habituellement à distance de la chirurgie [5].

L'alternative médicale à la coloprotectomie en urgence, repose sur l'utilisation des corticoïdes intraveineux (IV) [8, 9]. Il a été démontré qu'en cas de corticorésistance, la ciclosporine IV permettait d'éviter une colectomie chez 80% des patients atteints de CAG corticorésistantes [4]. La ciclosporine est devenue une alternative à la chirurgie d'urgence avec une réponse thérapeutique initiale avoisinant les 60%, dans un délai de 8 jours [10].

Les rechutes demeurent néanmoins fréquentes (40%) dans les douze premiers mois suivant l'introduction du traitement, essentiellement à l'arrêt de la ciclosporine orale. Ainsi, devant une CAG corticorésistante, la ciclosporine ne peut éviter la colectomie que dans 30 à 70% des cas [11]. En relais, l'azathioprine (AZA) permet de maintenir la rémission obtenue médicalement et de diminuer le risque de récurrence [11, 12]. Cependant, Le traitement médical contrairement au traitement chirurgical ne met pas à l'abri les patients du risque de survenue d'un cancer colorectal qui est la seule cause de surmortalité au cours de la RCH.

Par ailleurs, l'étude de la qualité de vie (QDV) des patients opérés et ceux traités médicalement par ciclosporine a démontré que les patients traités par ciclosporine avaient une QDV au moins semblable sinon meilleure que celle des patients opérés [13].

Dans notre travail, nous avons évalué l'efficacité initiale et à long terme de la ciclosporine dans le traitement de la CAG corticorésistante. Nous avons également

évalué la qualité de vie des patients chez qui une rémission a été obtenue médicalement ou chirurgicalement.

II. RAPPELS SUR L'ETIOPATHOGENIE DE LA RCH

II.1. DIAGNOSTIC DE RCH

Le diagnostic des MICI est basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, endoscopiques et histologiques. Il n'existe à l'heure actuelle, aucun marqueur permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic d'une maladie de Crohn (MC) ou d'une RCH. La clinique et l'endoscopie peuvent être prises à défaut surtout dans les formes coliques de MICI. Histologiquement, il existe des lésions histologiques communes à toutes les MICI. Il s'agit de modifications architecturales telles que la raréfaction et la désorganisation des cryptes. Celles-ci sont favorisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire dans la *lamina propria*, où prédominent les plasmocytes accompagnés de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Des abcès cryptiques sont observés sans que leur nombre ait une signification diagnostique. Des follicules lymphoïdes et une fibrose peuvent être observés dans la muqueuse et surtout dans la sous-muqueuse. Dans la RCH, les critères histologiques essentiels sont l'absence de muqueuse saine et surtout l'absence de granulome géant-cellulaire en faveur de la MC. Sur une pièce opératoire, le caractère superficiel et continu des lésions, l'absence de modification de la sous-muqueuse à distance des pertes de substances, l'absence de lymphangectasie et

d'hyperplasie nerveuse et la normalité de la séreuse permettent d'en porter plus facilement le diagnostic.

La physiopathologie de la RCH est incomplètement connue mais fait intervenir sur un terrain génétique particulier, des facteurs environnementaux dont la flore colique et le tabac. L'homéostasie de la défense intestinale normale résulte d'un équilibre entre la microflore intestinale et l'hôte. La RCH résulterait d'une dérégulation du système immunitaire qui pourrait être induite par la flore digestive.

II.2. BASES IMMUNOLOGIQUES ET INFLAMMATOIRES

Les lésions sont dues à une inflammation chronique de la muqueuse secondaire à une activation de l'immunité cellulaire et humorale. Cette activation entraîne une augmentation de la production de cytokines, qui assure l'activation et le recrutement de nouvelles cellules immunocompétentes au site de l'inflammation. Deux types de cytokines ont été caractérisés : les cytokines inflammatoires /anti-inflammatoires et les cytokines immunorégulatrices. A l'état normal, il existe un équilibre entre les cytokines inflammatoires (Interleukines de type 1 (IL-1), IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)) et anti-inflammatoires (antagonistes du récepteur de l'IL-1, IL-10, Transforming Growth factor- β (TGF- β)) permettant de contrôler localement l'intensité et la durée de la réponse inflammatoire. Ces cytokines sont produites par l'ensemble des cellules de la réponse immunitaire : les cellules lymphocytaires, polynucléaires, et cellules présentatrices de l'antigène. L'intensité et la durée de la réponse inflammatoire sont sous la dépendance des cytokines immunorégulatrices produites par les lymphocytes CD4 type T helper 1 (Th1) produisant de l'IL-2 et de l'IFN- γ , ou de type T helper 2 (Th2) produisant de l'IL-

4, de l'IL-5 et de l'IL-10. Au cours de la RCH, il existe une prédominance anormale de sécrétion de type Th 2, contrairement à la MC. Cette dysrégulation est à l'origine de la synthèse anormalement élevée de cytokines inflammatoires dans les muqueuses coliques des patients atteints de RCH.

II.3. FACTEURS GÉNÉTIQUES

La susceptibilité génétique, comme pour la maladie de Crohn (MC), joue un rôle primordial dans la pathogénie de la RCH. En effet, de nombreux éléments plaident en faveur d'une transmission génétique, en particulier l'existence des formes familiales de RCH. La prévalence de la RCH chez les apparentés au premier degré est de un pourcent. Le risque relatif de développer une RCH est 15 à 20 fois supérieur à celui de la population générale et reste 5 à 10 fois supérieur à celui des apparentés au deuxième degré [14]. De même, le risque relatif de développer une RCH est de 3,8 si un parent au premier degré est déjà atteint de MC, alors que le risque inverse n'est pas significativement différent de celui de la population générale.

Enfin, il a été démontré qu'il existait une forte association entre l'expression des gènes de la région HLA codant pour les protéines intervenant dans la régulation de la réponse immunitaire, et l'incidence de la RCH. En effet, dans la population japonaise, il existe une association positive entre l'expression des allèles DR2 et l'incidence de la RCH [15]. Inversement, il existe chez les anglo-saxons une association négative avec l'expression des allèles DR4 et DRw6 et l'incidence de la RCH [16]. De plus, l'expression de gène peut être associée au phénotype de la maladie. Il a été démontré une association entre l'expression des allèles DRB1, la sévérité des lésions et l'existence de manifestations articulaires de la RCH [16, 17].

D'autres gènes de susceptibilité de la RCH ont été décrits en dehors de la région HLA, sur les chromosomes 3, 7 et 12 [18]. Pour certains auteurs, l'expression de certains allèles HLA-DR et HLA-DQ pourrait aider à différencier une RCH d'une MC ou de colites inclassées [19].

Le risque de développer une MICI est également augmenté parmi les jumeaux monozygotes. Un travail suédois a étudié 44 et 36 paires de jumeaux atteints respectivement de MC et de RCH. Pour la MC, le taux de concordance des monozygotes (58,3%) était significativement supérieur au taux observé chez les dizygotes (3,9%). Les taux de concordance étaient dans les deux cas plus élevés dans la MC que dans la RCH où le taux des monozygotes (6,3%) n'était pas significativement supérieur à la celui des dizygotes (0%) [20, 21].

Néanmoins, ces résultats sont en faveur d'une composante génétique forte mais non exclusive. Dans les populations juives, et en particulier les juifs ashkénazes le risque de développer une RCH est plus important que la population générale. Ceci démontre qu'il existe également des facteurs ethniques prédisposant aux MICI.

II.4. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

II.4.1. Le tabac

Le tabac est à l'heure actuelle le seul facteur environnemental ayant un rôle clairement démontré dans le cours évolutif de la RCH. Alors que l'on connaît l'influence négative du tabac sur l'évolution de la MC, il a été démontré que la RCH est plutôt une maladie des « non-fumeurs » et des « ex-fumeurs ». Le tabac

exercerait un effet protecteur vis-à-vis de la survenue de formes minimales et modérées de la RCH [22].

Il a été démontré que fumer augmente la sécrétion du mucus colique et la production de TNF- α , d'IL-6 et d'immunoglobuline (Ig) de type G. Il existe parallèlement une réduction de la perméabilité intestinale, de la production des prostaglandines E2 et d'Ig de type A coliques, du flux sanguin muqueux rectal, et du ratio lymphocytes T-helper/lymphocytes T-suppresseur [19]. La nicotine et le tabac diminuent également la motricité colique, favorisant la pullulation bactérienne [23].

Cependant, le parallélisme entre l'activité *in vitro* et *in vivo* n'a pas été prouvé. Mokbel et al. ont démontré que le tabac avait un certain effet bénéfique sur la poussée de RCH à court terme, et sur le risque de colectomie à long terme [24]. Toutefois, le taux de complications graves était similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs. De plus, le bénéfice apporté par le tabac chez les fumeurs n'est pas suffisant pour indiquer la poursuite de l'intoxication tabagique compte tenu de ses conséquences extradigestives.

II.4.2. L'appendicectomie

L'appendice est un organe lymphoïde. Plusieurs études ont relevé une faible prévalence d'appendicectomie chez les patients atteints de RCH [25, 26]. Il a été démontré que l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans était associée à une diminution du risque de développer une RCH [27, 28] contrairement à une appendicectomie à l'âge adulte [29]. Chez les patients atteints de RCH et qui ont une appendicectomie, l'évolution de la maladie se fait de façon moins sévère [28, 30]. La diminution du risque de développer une RCH ne concerne que les patients ayant eu

une appendicectomie pour une appendicite ou une lymphadénite mésentérique prouvées histologiquement sur la pièce opératoire [27]. Ceci suggère que le geste chirurgical d'appendicectomie n'aurait qu'un rôle protecteur ou thérapeutique mineur comparativement à l'état inflammatoire précédant la chirurgie.

Le mécanisme par lequel une appendicite et/ou une appendicectomie protègent de la survenue d'une RCH est imparfaitement connu.

II.5. LA RCH ET LE CANCER COLORECTAL (CCR)

L'évolution de la RCH expose les patients au risque de CCR. Le CCR est rarement observé dans les RCH évoluant depuis moins de 8 à 10 ans avec une incidence comparable à la population générale. Au-delà de 10 ans, ce risque augmente de 0,5 à 1% par an pour atteindre 5 à 10% après 20 ans et 10 à 15% après 30 ans d'évolution. Dans les pancolites, ce risque est beaucoup plus élevé et peut atteindre plus de 35% après 30 ans d'évolution [31-34]. Les deux facteurs de risque les mieux établis de transformation maligne dans la RCH sont la durée et l'extension de la maladie, indépendamment de l'activité de la RCH. Dans une étude suédoise avec un large effectif, le risque cumulé de CCR chez les patients atteints de RCH était de 40% après 35 ans de suivi, si la RCH avait débuté avant l'âge de 15 ans, et de 25% si elle s'était déclarée entre 15 et 39 ans [33]. Néanmoins, l'âge jeune de survenue de la RCH reste un facteur de risque indépendant discuté de CCR suivant les équipes [33, 35]. Les autres facteurs de risque de CCR au cours de la RCH sont l'existence d'une cholangite sclérosante [36, 37], une iléite de reflux [38] et un antécédent familial de CCR de premier degré [39].

Dans les populations où la colectomie est réalisée précocement dans l'histoire naturelle de la RCH, l'incidence de CCR est moindre et comparable à la population générale [40]. La colectomie a donc un rôle prophylactique. Des traitements médicaux pourraient également jouer un rôle préventif : la sulfasalazine ou les dérivés salicylés [41], les folates [42] et l'acide ursodésoxycholique [43]. Cependant, s'il existe des arguments concluants *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, l'efficacité de ces traitements chez l'homme n'a pas été démontrée.

Quelques études ont décrit une éventuelle association entre des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou l'AZA/6-MP et les lymphomes. Dans une étude américaine, seulement trois cas de lymphome ont été décrits parmi les 1300 patients traités par AZA ou 6-MP [44]. Une étude irlandaise récente a démontré une augmentation de ce risque chez les patients atteints de MICI et traités par des immunosuppresseurs incluant la ciclosporine, le méthotrexate ou l'AZA. Des cas de lymphomes liés à l'EBV ont été également rapportés chez des patients traités par des AZA et/ou 6-MP [45].

Néanmoins, il n'est actuellement pas formellement démontré que les immunosuppresseurs augmentent le risque de cancer digestif ou extradiigestif au cours de la RCH.

III. COLITE AIGUË GRAVE : DÉFINITION ET TRAITEMENTS

III.1. DÉFINITION

La CAG survient chez 15 % des sujets atteints de RCH à n'importe quel moment de l'histoire naturelle de la maladie [4]. Elle peut s'étendre à tous les segments du colon à partir du rectum.

La gravité des poussées peut être appréciée cliniquement par le score de Truelove et Witts (tableau I) [8] ou par l'utilisation du score d'activité clinique (SAC) de Lichtiger et al. (tableau II). D'autres critères tels que l'amaigrissement et l'hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l [46] ont été proposés afin d'affiner le pronostic.

L'endoscopie permet également d'évaluer avec précision la gravité de la RCH. La coloscopie permet de déterminer les patients en situation d'échec aux corticoïdes et ceux à haut risque de complications (valeur prédictive positive 98 %) nécessitant une intervention chirurgicale rapide [47]. Les signes de gravité endoscopique sont les décollements muqueux et les ulcérations creusantes en « puits » ou en « rail », ou extensives [47, 48]. Les critères endoscopiques sont résumés dans le tableau III. L'endoscopie peut avoir un rôle pronostic important, sans risque supplémentaire pour le patient. Cinq études contrôlées et randomisées ont démontré que la coloscopie, lorsqu'elle était réalisée par des médecins seniors, était sans danger pour le patient [47-51]. Un seul cas de colectasie a été rapporté parmi les 322 patients ayant eu une coloscopie lors d'une CAG. En revanche, l'intérêt diagnostique de la coloscopie lors

d'une CAG est modeste. Elle sert essentiellement au diagnostic différentiel avec les colites ischémiques, les colites infectieuses ou une poussée de MC.

Des signes de gravité radiologique peuvent aider à établir le pronostic. Les signes décrits sont un aspect d'ulcération de la muqueuse en « bouton de chemise » au lavement opaque et une pneumatose pariétale en double contour de la paroi en faveur d'ulcérations sous muqueuses à l'abdomen sans préparation. Un mégacôlon toxique est défini par un diamètre colique transverse supérieur à 5,5 cm sur le cliché radiologique d'abdomen sans préparation (ASP) [52].

Tableau I : Eléments de calcul du score de gravité des RCH selon Truelove & Witts [8].

Variables	Poussée légère	Poussée sévère
Nombre de selles sanglantes (par jour)	≤ à 4	> 6
Température (°C)	≤ 38,5	> 38,5
Fréquence cardiaque (pulsations/min)	≤ 90	> 90
Hémoglobine (g/dl)	> 10,5	≤ 10,5
Vitesse de sédimentation (mm/h)	< 30	≥ 30 mm

Tableau II : Eléments de calcul du score d'Activité Clinique (SAC)^a de RCH grave selon Lichtiger [4].

Symptômes	Score
Nombre de selles par jour	
0-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
10	4
Selles nocturnes	
non	0
oui	1
Sang dans les selles (% du nombre)	
0	0
inférieur à 50	1
supérieur ou égal à 50	2
100	3
Incontinence fécale	
non	0
oui	1
Douleurs abdominales	
aucunes	0
légères	1
moyennes	2
importantes	3
Bien-être général	
parfait	0
très bon	1
bon	2
moyen	3
médiocre	4
très mal	5
Douleurs abdominales provoquées	
aucune	0
légères ou localisées	1
moyennes	2
importantes	3
Nécessité d'un antidiarrhéique	
non	0
oui	1

^a valeur maximale 21 ; une rémission est définie par un score est inférieur à 10 deux jours de suite.

Tableau III : Eléments du score endoscopique d'Amsterdam [53].

Grades de gravité endoscopique	Signes endoscopiques
Grade 0 : normale	muqueuse normale
Grade 1 : inflammation faible	modification du réseau vasculaire, muqueuse friable, muqueuse granitée
Grade 2 : inflammation modérée	muqueuse pleurant le sang, perte du réseau vasculaire, présence de mucopus
Grade 3 : inflammation sévère	ulcère, muqueuse pleurant le sang et mucopus

III.2. TRAITEMENTS

L'hospitalisation est nécessaire, permettant ainsi la recherche de complications, la correction d'anomalies hydroélectrolytiques et la transfusion de culots globulaires au besoin. Par ailleurs, l'hospitalisation permet la prise en charge du patient de façon pluridisciplinaire avec une équipe médicale et chirurgicale spécialisée dans le traitement des MICI. En effet, chez 37 % des patients, le recours à la chirurgie est obligatoire dès la première poussée de RCH [54].

III.2.1. Traitement médical de la CAG

III.2.1.1. Les amino-salicylés

La sulfasalazine et les autres amino-salicylés sont indiqués dans le traitement des poussées de colite aiguë minime ou modérée, le traitement d'entretien de la RCH chronique, ou le traitement de fond d'une colite grave en rémission après un traitement intensif. Aucune étude n'a jamais établi leur efficacité dans la CAG [54].

III.2.1.2. Les corticoïdes

Truelove et al. ont démontré l'efficacité de la corticothérapie dans la CAG [9]. L'administration d'une corticothérapie par voie IV, à la dose de un mg/kg/j, permettait d'obtenir une rémission chez 70 % des patients, dans les huit premiers jours du traitement contre 41% dans le groupe contrôle ($P < 0,001$). Trente pourcent des patients étaient résistants à la corticothérapie IV et nécessitaient un traitement chirurgical. La corticothérapie par voie IV a permis ainsi de diminuer le taux de mortalité des CAG, de 30 % à moins de deux pourcent [55].

La posologie recommandée est de un mg/kg/j d'équivalent prédnisone. Cependant, le schéma d'utilisation reste empirique et variable d'une équipe à l'autre. Aucune étude contrôlée randomisée n'a démontré de différence dans les modalités d'administration des corticostéroïdes ou la supériorité d'une classe de corticostéroïdes par rapport à une autre. Néanmoins, une étude non contrôlée a suggéré que chez des patients n'ayant pas encore reçu de corticostéroïdes, des

perfusions continues d'ACTH, à la dose de 40 unités toutes les 8 heures, seraient plus efficaces que l'hydrocortisone IV toutes les 8 heures [56].

L'administration de lavements d'hydrocortisone, ou de mousses d'hydrocortisone, n'a d'intérêt que dans la réduction des symptômes digestifs à type de ténésme ou d'épreintes [54].

III.2.1.3. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés fréquemment dans le traitement de la CAG après les prélèvements coprologiques et parasitologiques des selles. Cette pratique est motivée par le risque de surinfection bactérienne pouvant aggraver l'inflammation de la muqueuse et favoriser la survenue d'un sepsis. Néanmoins, il s'agit d'une pratique empirique et les études contrôlées réalisées, comparant le métronidazole, la vancomycine, et l'association tobramycine/métronidazole ne montraient pas de bénéfice clair à l'utilisation d'une antibiothérapie [57-59].

III.2.1.4. Les immunosuppresseurs

Actuellement, aucun immunosuppresseur en monothérapie, en dehors de la ciclosporine, n'a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la CAG. Cependant, plusieurs essais pilotes ont étudié le tacrolimus (FK506) et semblent montrer une efficacité [60, 61]. Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine. Une étude ouverte réalisée chez 38 patients ayant une CAG réfractaire aux corticoïdes a démontré que le tacrolimus avait une efficacité comparable dans sa forme orale et

IV, induisant une réponse initiale chez 18 patients (47%). La réponse était maintenue chez 13 patients (70 %) à un mois. Le pourcentage de colectomie était dans cette étude de 2,6% à un mois et de 50 % à 24 mois. Tous les patients étaient traités par azathioprine (AZA) et 6-mercaptopurine (6-MP) en relais du tacrolimus. Une étude plus récente a confirmé ces résultats avec 64,5 % de rémission initiale et un taux de colectomie de 9,7% à 24 mois [61]. Les effets secondaires signalés étaient mineurs et un seul cas d'infection opportuniste a été constaté. Par ailleurs, les modifications de la créatinine et de sa clairance étaient peu importantes et réversibles. Ces études ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement des CAG réfractaires, qui méritent d'être explorées par des études contrôlées en double aveugle avec des effectifs plus importants.

III.2.1.5. L'infliximab

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie des MICI. L'infliximab est un anticorps chimérique monoclonal anti-TNF- α hautement spécifique [62]. Son efficacité a été prouvée dans la MC sévère et réfractaire aux traitements usuels et dans la MC fistulisante. Il existe des arguments précliniques suggérant que l'infliximab pourrait être efficace dans la RCH. En effet, il a été démontré qu'il existait une augmentation de la production du TNF- α par les cellules mononucléées de la *lamina propria* colique et une concentration anormalement élevée du TNF- α dans les selles, les urines et les broyas coliques des patients atteints de RCH comparativement à des sujets sains [63]. Ainsi, plusieurs études ouvertes ont évalué l'efficacité de l'infliximab chez des patients atteints de CAG corticorésistante [62-64]. Ces résultats étaient prometteurs avec un taux de

rémission initiale compris entre 44% et 88%. Néanmoins, une étude randomisée contrôlée récemment publiée comparant l'infliximab à un placebo chez respectivement 23 et 19 patients ayant une poussée de RCH corticorésistante de sévérité moyenne, n'a pas démontré de différence significative concernant le SAC ($P = 0,96$; IC95% -30 à 23) et le score de qualité de vie ($P = 0,22$; IC95% non communiquée) [65].

III.2.1.6. Les nouveaux traitements

III.2.1.6.1. Héparine

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) de même que les héparines sodiques possèdent des propriétés anti-inflammatoires indépendamment de leurs propriétés antithrombotiques. Il a été démontré que les HBPM à faibles doses amélioraient significativement les scores endoscopiques et histologiques d'inflammation dans un modèle de colite expérimentale chez l'animal [66]. Pour expliquer ces effets, il a été suggéré que l'effet anticoagulant des HBPM utilisées à des doses efficaces, agissait contre l'hypercoagulabilité favorisée par l'inflammation dans la microcirculation muqueuse au cours des MICI [67]. Il semble en fait que l'action anti-inflammatoire a une part prépondérante dans l'effet bénéfique des HBPM sur les MICI. Une étude ouverte récente a évalué l'effet des HBPM à faible dose chez 12 patients ayant une RCH en association à la mésalamine. L'administration concomitante de mésalamine orale quotidienne et d'HBPM permettait une amélioration significative du score clinique, endoscopique et de qualité de vie (respectivement $P < 0,001$; $P < 0,05$; $P < 0,05$) chez 10 des 12 patients ayant fini

l'étude [68]. L'héparine n'a néanmoins pas démontré son efficacité en monothérapie par rapport à la corticothérapie dans les RCH modérées ou les CAG. Dans une étude contrôlée récente, seulement 30% des patients traités uniquement par corticothérapie avaient encore des rectorragies au dixième jour *versus* 90 % des patients recevant des HBPM ($P < 0.05$) [69].

III.2.1.6.2. Traitement immunologique

Les progrès de la recherche en immunologie ont permis de développer de nouvelles cibles thérapeutiques dans la RCH.

La ciclosporine agit en inhibant la production de l'IL-2. Une équipe belge a proposé, dans une étude pilote ouverte, d'administrer directement des anticorps humains anti-récepteurs à l'IL-2 (daclizumab) à des patients en poussée aiguë de RCH. L'injection à deux reprises de daclizumab, à la dose de un mg/kg à quatre semaines d'intervalle, permettait une amélioration significative du score endoscopique et histologique, une diminution du taux de lymphocytes CD25+ intra-muqueux et une amélioration du score de qualité de vie chez 8 patients sur 10. Le traitement était bien toléré et a pu être mené à son terme chez 90% des patients [70].

L'Epidermal Growth Factor (EGF) est un puissant peptide mitogène. Il intervient dans les différents processus de cicatrisation cutanée ou muqueuse. Il a été suggéré que l'administration d'EGF par voie systémique pouvait accélérer la guérison des lésions d'entérocolite nécrosante chez les nouveaux nés [71]. Une étude randomisée et contrôlée récente a comparé l'efficacité de lavements à base d'EGF à des lavements sans EGF, dans deux groupes de patients atteints de RCH

en poussée minime ou modérée. Tous les patients ont reçu de façon concomitante un traitement par la mésalamine orale. L'administration de lavements quotidiens d'EGF pendant 14 jours permettait d'obtenir une rémission clinique initiale chez 83% des patients contre 8% des patients traités par des lavements sans EGF ($P < 0,001$). On notait parallèlement une amélioration des scores cliniques, endoscopiques et histologiques chez les patients ayant reçu de l'EGF ($P < 0,01$) [72]

Le CDP-571 est un anticorps anti-TNF- α monoclonal murin humanisé. Dans une étude ouverte portant sur 15 patients atteints de RCH en poussée minime ou modérée, une injection unique de cinq mg/kg de CDP-571 permettait une amélioration significative du score clinique ($P=0,023$) [73].

Néanmoins, toutes ces études ont été menées chez un petit nombre de patients et nécessitent d'être confirmées dans des études randomisées contrôlées avec des effectifs plus larges.

III.2.1.6.3. La déhydroepiandrosterone (DHEA)

La DHEA et son métabolite sulfaté la déhydroepiandrosterone (DHEAS) sont les hormones stéroïdiennes les plus répandues dans l'organisme. La DHEA est synthétisée par les glandes surrénales, à partir de ses précurseurs la progestérone et le cholestérol. Il a été montré que chez la souris, la DHEA inhibait le facteur de transcription NF-KB et la sécrétion de l'IL-6 et de l'IL-12 et qu'elle stimulait la production de l'IL-10 [74]. Par ailleurs, il a été suggéré que la DHEAS serait diminuée dans les MICI [74]. Basée sur ces résultats *in vitro*, une étude pilote de phase II a été conduite chez des patients atteints de RCH. Dans cette étude, la

DHEA était bien tolérée et efficace avec une réponse initiale et une rémission obtenue chez 62% et 45% des patients [75].

III.2.1.6.4. Les probiotiques

Les probiotiques sont des organismes vivants qui, ingérés en grand nombre, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte, au-delà d'un simple apport nutritionnel. Actuellement, ces effets ont été surtout démontrés dans des conditions expérimentales et peu de données proviennent d'essais contrôlés chez l'homme. La nature et le nombre de micro-organismes colonisant le tube digestif humain, varient entre les individus et chez le même individu. Le colon est le siège du plus grand nombre de bactéries, de 10^{10} à 10^{12} colonies formant unités (CFU)/ml. Il existe plus de 400 espèces de bactéries différentes dont seulement 30 % sont cultivables [76]. La plupart des probiotiques contient des bactéries lactiques telles que des lactobacilles, des bifidobactéries, des Clostridium ou des levures telles que Saccharomyces boulardii. Les probiotiques doivent avoir les caractéristiques suivantes : être d'origine humaine, dénués de risque et résistants à l'acidité et à la bile, rester métaboliquement actifs au niveau de la lumière intestinale et survivre à long terme. Ils doivent être testés chez l'homme et conserver leur viabilité et leurs propriétés bénéfiques après avoir été mis en culture et stockés.

Leur mécanisme d'action est mal connu. Les probiotiques peuvent intervenir de façon non spécifique sur le système immunitaire de l'hôte. Dans les MICI, peu de données sont disponibles. Il a été démontré que chez l'animal, l'administration de Lactobacillus reuteri et plantarum permettait de prévenir le développement de la colite induite par l'acide acétique ou le méthotrexate [77].

Chez l'homme, la concentration de *Lactobacillus* sur les biopsies coliques est significativement diminuée chez les patients ayant une RCH active [78]. Il en est de même pour la concentration fécale de *Lactobacillus* et de bifidobactéries dans les poches actives [79, 80].

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité d'une préparation appelée VSL#3 (VSL pharmaceuticals, Inc., Ft. Lauderdale, Pays-Bas) comprenant 300 milliards de bactéries lyophilisées viables composées d'un mélange de *Lactobacilles*, de bifidobactéries et de *Streptococcus salivarius*. Elle a démontré que le VSL#3 permettait de maintenir en rémission 85% des patients atteints de poches chroniques récidivantes contre 0% pour le placebo. Cette même équipe a démontré récemment dans une étude contrôlée que le VSL#3 permettait de prévenir la poche aiguë dans l'année qui suivait la mise en place du réservoir iléal chez 80% des patients *versus* 40% pour le placebo [81]. Aucun effet secondaire n'a été constaté avec les probiotiques. Par ailleurs, il a été démontré qu'il n'y avait pas de différence en terme de rechute, entre la mésalamine orale et les probiotiques *Escherichia coli* Nissle 117, donnés préventivement chez les patients atteints de RCH [79, 80]. Néanmoins, actuellement, ces probiotiques ne sont pas disponibles en France.

III.2.1.7. Le repos digestif et l'assistance nutritionnelle

Aucune étude n'a démontré la supériorité du jeune ou de l'alimentation parentérale par rapport à une poursuite de l'alimentation orale. Notamment, deux études contrôlées [82, 83] n'ont pas permis de démontrer l'intérêt du repos digestif dans la mise en rémission de la CAG. Ces travaux ont comparé le devenir de la

CAG chez un premier groupe des patients mis à la diète et d'un deuxième groupe autorisé à recevoir un régime normal. Respectivement, 54% et 43% des patients du premier groupe ont eu une colectomie contre 60% et 42% des patients dans le deuxième groupe. Cette mise au repos est néanmoins couramment pratiquée car elle permet souvent une amélioration plus rapide des symptômes [84]. L'intérêt de la diète absolue réside également en une préparation moins contraignante en cas de recours à l'endoscopie ou à la chirurgie.

L'assistance nutritionnelle dans la RCH n'a aucun intérêt thérapeutique propre et n'a qu'un objectif nutritionnel en péri-opératoire [85]. Elle est indiquée en cas de dénutrition sévère, définie par une perte de poids supérieure à 10% dans les 6 derniers mois, ou modérée, définie par une perte de poids entre 5 et 10% accompagnée d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l [86].

III.2.2. Traitement chirurgical

La colectomie est indiquée au cours de la RCH en cas d'échec du traitement médical intensif de la CAG, en cas de RCH ancienne, de dysplasie ou de CCR. Les trois techniques habituellement utilisées sont la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir, la colectomie totale avec anastomose iléorectale et la coloproctectomie totale avec iléostomie.

III.2.2.1. Coloproctectomie avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir (AIA)

L'AIA est la technique de référence depuis 1980. L'AIA a l'avantage de permettre une guérison de la maladie en évitant la survenue d'un cancer colorectal tout en maintenant un schéma corporel satisfaisant. Après avoir réalisé une colectomie totale, une proctectomie, menée au raz de la musculature rectale est réalisée pour limiter le risque de complications génito-urinaires. Le rectum est sectionné au niveau du plancher des muscles releveurs. Un réservoir iléal est alors confectionné. Par voie périnéale, une mucosectomie circulaire débutant à la base des colonnes de Morgagni et remontant jusqu'à la section rectale est réalisée de façon à assurer l'ablation de la muqueuse glandulaire rectale. La pointe du réservoir est abaissée au travers de l'anus et anastomosée à celui-ci. L'AIA est réalisée en un ou plusieurs temps en fonction de l'état clinique du patient, de l'intensité de l'inflammation abdominopelvienne et de l'urgence du geste. Une iléostomie latérale de protection peut être justifiée. Les contre-indications de l'AIA sont le cancer du bas rectum justifiable d'une amputation du rectum et l'incontinence anale. La suspicion d'une colite inclassée doit faire discuter la réalisation d'une AIA du fait d'un résultat fonctionnel moins bon [7]. L'âge supérieur à 60 ans est une contre-indication relative, à discuter au cas par cas [87].

III.2.2.2. Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (AIR)

L'AIR a été surtout pratiquée avant 1980. Elle est réalisée selon le contexte clinique en un, deux ou trois temps. En cas de colite aiguë grave, une colectomie

totale avec iléostomie et sigmoïdostomie est réalisée dans un premier temps, suivie 3 mois plus tard de la confection de l'AIR protégée ou non par une iléostomie latérale de dérivation, elle-même fermée 6 à 8 semaines plus tard. Les contre-indications de l'AIR sont l'existence d'un cancer ou de lésions dysplasiques colorectales, l'incontinence anale, les fistules rectales et les lésions organiques irréversibles du rectum qui compromettent définitivement son caractère fonctionnel en particulier la microrectie.

III.2.2.3. Coloproctectomie totale avec iléostomie (CPI)

La CPI a de bons résultats fonctionnels, mais au prix d'un anus artificiel. Elle n'est plus proposée d'emblée qu'aux malades ayant un cancer du bas rectum, une incontinence anale et en cas de risque anesthésique important.

III.2.2.4. Comparaison des différentes techniques

Aucune étude prospective n'a comparé les résultats de l'AIA à l'AIR pour des patients où les deux options étaient possibles. Seule l'analyse des séries rétrospectives apporte des éléments de réponse. Pour l'AIA, les taux d'échecs sont de l'ordre de 5 à 10 % et 70 à 80 % des patients sont satisfaits du résultat fonctionnel [5, 6]. La mortalité liée à la confection des AIR ou AIA est faible, inférieure à 5 %. La morbidité précoce est en revanche plus élevée pour les deux interventions, de l'ordre de 10 à 20 %, répartie entre abcès, fistules, et occlusions précoces devant être opérés. Pour l'AIA, la morbidité opératoire est inversement proportionnelle à

l'expérience du chirurgien [5-7]. A distance, la fréquence des complications mécaniques est du même ordre pour les deux interventions, mais dominée pour l'AIR par les occlusions et répartie pour l'AIA entre les occlusions (15%), les sténoses de l'anastomose (5 à 10 %), et les sepsis pelviens (6%) [5]. Le nombre médian de selles varie de quatre pour les AIR à 6 pour les AIA dont une selle nocturne. Une incontinence nocturne régulière est rapportée chez 15% des patients opérés par AIA [5]. Les résultats fonctionnels, de même que la qualité de vie, s'améliorent dans l'année qui suit la chirurgie. [6]. Une étude anglaise a récemment démontré que la qualité de vie de 77 patients opérés d'une AIA pour une RCH n'était pas différente de celle de la population générale [88]. Ces résultats sont aussi tributaires de l'existence ou non d'une pochite.

La proctite pour l'AIR et la pochite pour l'AIA sont les principales complications des deux techniques. La proctite signe la poursuite évolutive de la RCH. Elle peut évoluer vers une microrectie et une proctectomie secondaire est alors nécessaire chez 3 à 50 % des patients [87]. Le mécanisme de la pochite est mal connu. Il s'agit d'une inflammation chronique non spécifique du réservoir survenant chez 18% à 48% des patients respectivement à 1 et à 10 ans [5]. Elle se manifeste par des douleurs, des rectorragies et une augmentation du nombre de selles liquides. Le traitement de première intention repose sur une antibiothérapie par metronidazole, généralement efficace en 48 heures. D'autres classes antibiotiques et d'autres classes thérapeutiques sont utilisables comme les anti-inflammatoires intestinaux de type amino-salicylés et les corticoïdes locaux. L'évolution se fait vers la récurrence dans 70 % des cas et la chronicité dans 10% des cas. Il a été démontré que l'utilisation de probiotiques tels que VSL#3 était efficace dans 85% des cas de pochite chronique [81]. La pochite régresse chez 39% des patients grâce au traitement médical mais

récidive dans 69% des cas [89]. Dans 10% des cas, il s'agit d'une pochite rebelle obligeant l'ablation du réservoir. Dix ans après une AIR ou AIA, 8 malades sur 10 ont un montage en place et fonctionnel, et un malade sur 10 est handicapé par une proctite ou une pochite chronique.

Les troubles sexuels par atteinte des nerfs sympathiques et parasympathiques, exceptionnels chez l'homme après une AIR, sont plus fréquents après AIA. Une éjaculation rétrograde est notée dans 1 à 2 % des cas, et une impuissance dans 0,1 à 1 % des cas [90]. Chez la femme, la fréquence des perturbations sexuelles à type de dyspareunie ou de restriction de l'activité sexuelle par crainte d'une incontinence fécale per-coïtale est de 1 à 3 % pour les deux types d'intervention [5]. Il existe également un surcroît d'infécondité de 20% [91]. La principale cause est l'obstruction des trompes de Fallope : dans une série de 21 patientes ayant eu une hystero-salpingographie après une AIA, 2 avaient une occlusion bilatérale, 9 une occlusion unilatérale. Trois autres avaient une perméabilité des trompes mais avec des adhérences et seulement 7 étaient indemnes de toute lésion.

L'AIA met à l'abri les patients atteints de RCH de développer un cancer colorectal. Cependant, 10% des patients développent une pochite chronique et ont des modifications histologiques de la muqueuse du réservoir. Des lésions de métaplasie colique et d'atrophie villositaire ont été décrites [87, 92]. Exceptionnellement, des lésions dysplasiques du réservoir ont été rapportées dont un seul cas de dysplasie sévère [93], et aucun cas de cancer invasif du réservoir n'a été décrit. Le recul évolutif atteint maintenant 20 ans pour les AIA les plus anciennes, et certaines séries totalisent plus de 1000 cas d'AIA [5].

En conclusion, l'AIA est actuellement la méthode chirurgicale de référence. Plusieurs éléments plaident en faveur de cette technique : l'absence de cancer colorectal déclaré, la persistance d'une RCH active sur le moignon rectal chez 50% des patients ayant eu une AIR et l'obligation pour ces patients de suivre un traitement médical prolongé et une surveillance endoscopique à vie. Néanmoins, l'AIR peut être proposée chez le sujet jeune ayant une suspicion de colite indéterminée ou une RCH évoluant depuis moins de 10 ans avec un rectum sain. Cependant, le patient doit être informé des risques néoplasiques et doit se soumettre à des contrôles endoscopiques réguliers afin de dépister une éventuelle dysplasie [87].

III.2.3. La ciclosporine : Une alternative à la chirurgie

III.2.3.1. Origine

La ciclosporine est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés, dérivé d'un champignon du sol le «*Tolypocladium inflatum Gams* » mis en évidence pour la première fois en 1970. Ses propriétés suppressives sans myélotoxicité, lui ont permis de devenir un des immunosuppresseurs de choix pour lutter contre le rejet au décours des transplantations d'organe.

III.2.3.2. Propriétés pharmacocliniques et mécanismes d'action

La forme standard de ciclosporine a une biodisponibilité orale faible d'environ 20%. Il s'agit d'un produit très lipophile, absorbé essentiellement par l'intestin grêle. La ciclosporine agit sélectivement au niveau de la cellule lymphocytaire T en empêchant sa prolifération *via* une diminution de la production de l'IL-2. En pénétrant dans la cellule lymphocytaire, la ciclosporine se lie à une protéine du groupe des immunophilines : la ciclophiline. Ce complexe se fixe à une protéine régulatrice, la calcineurine, et inhibe la transcription de l'ARN messager de l'IL-2, mais aussi celle d'autres cytokines telles que l'IFN- γ , l'IL-4, le TNF- α , le TGF- β , et l'endothéline-1. En absence de l'IL-2, la prolifération lymphocytaire T cytotoxique est diminuée.

III.2.3.3. efficacité et indications de la ciclosporine

III.2.3.3.1. efficacité

Lichtiger et al. ont observé en 1990 lors d'une étude ouverte non contrôlée, que la dose de quatre mg/kg/jour de ciclosporine par voie IV, pendant une durée moyenne de 5,8 jours, permettait d'éviter la colectomie chez 73 % des patients atteints de CAG corticorésistante [3].

En 1994, Lichtiger et al. ont confirmé ces résultats dans la seule étude contrôlée randomisée comparant la ciclosporine IV à un placebo en traitement

d'attaque de CAG corticorésistantes. Une rémission initiale a été obtenue chez 82 % des patients traités par la ciclosporine IV à la dose de quatre mg/kg/jour, contre zéro pourcent des patients ayant reçu un placebo ($P < 0,001$). Secondairement, cinq des 9 patients ont reçu la ciclosporine en ouvert, et ont été mis en rémission [4]. Cette étude montrait l'efficacité de la ciclosporine chez des patients atteints de CAG corticorésistante, mais elle avait pour principaux défauts, un trop petit nombre de patients et l'absence d'évaluation endoscopique.

D'autres études ont confirmé ce taux de réponse initiale compris entre 65 et 86% [13, 94-97] (tableau IV). Néanmoins, il s'avère que l'effet de la ciclosporine s'épuise dans le temps et la plupart des colectomies pour rechute surviennent dans la première année [97]. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la rapidité d'action et la concentration plasmatique de la ciclosporine [4], ni entre l'efficacité de la ciclosporine et l'extension de la maladie [47].

La plupart des études ont choisi la dose de quatre mg/kg/jour. Récemment, il a été suggéré que la même efficacité pouvait être obtenue avec une dose de deux mg/kg/jour [98]. Dans une étude récente, 70 patients avec une CAG ont été randomisés et ont été traités par ciclosporine IV à la dose de deux ou de quatre mg/kg/jour. Après huit jours de traitement, le taux de rémission dans les deux groupes était comparable (83% *versus* 82%, $P =$ non significatif (NS)) [99]. Ces résultats ont été confirmés dans une étude très récente. La ciclosporine à la dose de deux mg/kg/j a permis d'éviter la colectomie en urgence chez 77% des patients atteints de CAG et le taux de rémission après un délai moyen de 18 mois était de 45% [100].

L'existence d'une diarrhée et/ou de lésions inflammatoires de la muqueuse peut être responsable d'une mauvaise absorption de la ciclosporine orale dans sa

forme standard. Ceci pourrait expliquer que la ciclosporine IV a une concentration tissulaire colique 10 fois plus élevée que la ciclosporine orale standard [4].

Tableau IV : Réponses cliniques et pourcentages de colectomie chez les patients atteints de CAG traités par ciclosporine IV.

Auteurs	Patients (n)	Ciclosporine dose (mg/kg/j)	Ciclosporine durée (jours)	Réponses initiales (%)	Colectomie pour rechute (%)	Total des colectomies (%)
Lichtiger 1990 [3]	15	4	5,8	73	9	33
Lichtiger 1994 [4]	11	4	5	82	31	43
Actis 1994 [101]	16	2	14	75	17	38
Carbonnel 1996 [95]	32	4	15	63	66	78
Van Gossum 1997 [96]	29	3 à 5	10	69	24	55
Hyde 1998 [94]	50	5	4,5	56	29	60
Cohen 1999 [13]	42	4	10,3	86	28	38
Rowe 2000 [97]	36	2,5	5	69	52	67

La ciclosporine existe également sous forme de microémulsions (Néoral[®]), à base de polyéthylène glycol, de triglycérides à chaînes moyennes et de glycols de bas poids moléculaire. Cette forme permet une augmentation de la biodisponibilité orale de 145 à 239 %, ce qui permet de diminuer à la fois la variabilité inter et intra-individuelle. Elle est par ailleurs moins dépendante de la bile et son absorption

La durée recommandée du traitement par ciclosporine IV est actuellement plus courte, de 5 à 7 jours contre 10 à 14 jours initialement. Le raccourcissement de la durée du traitement permet de diminuer le risque infectieux sans retarder le geste chirurgical [106].

III.2.3.3.2.indications

La ciclosporine est indiquée dans les CAG, en cas d'échec des corticoïdes IV après 7 à 10 jours de traitement. Elle est recommandée en cas de première poussée de RCH, en l'absence d'indication chirurgicale urgente, de refus de la chirurgie par le patient et de contre-indication à la chirurgie [55]. Elle est également indiquée en première intention si la corticothérapie est contre-indiquée ou mal tolérée [10].

La colectomie, en cas d'échec des corticoïdes IV, est indiquée dans les situations suivantes : RCH anciennes évoluant depuis plus de 10 ans, forme étendue de RCH, dysplasie, antécédents de RCH active traitée par des corticoïdes au long cours, échec ou intolérance au traitement par AZA/6-MP et contre-indication à la ciclosporine [55].

En dehors de critères bien établis, la décision d'opter pour la ciclosporine ou la chirurgie, dépend des habitudes de l'équipe médicochirurgicale et de la possibilité de disposer de centres référents avec des moyens de surveillance adaptés.

III.2.3.4. effets secondaires, tolérance et précautions d'emploi

III.2.3.4.1. effets secondaires et tolérance

Chez les patients traités par ciclosporine pendant six à neuf mois, la principale complication est une baisse progressive mais irréversible de la clairance de la créatinine. Cette diminution peut atteindre plus de 33% de la valeur normale, chez 20% des patients. L'administration discontinuée de la ciclosporine permet de stabiliser la fonction rénale et d'éviter l'aggravation de l'insuffisance rénale [107]. On estime actuellement que 20% des patients traités par ciclosporine au long cours, ont une diminution de 20% de leur filtration glomérulaire. Ceci est habituellement sous-estimé par le seul dosage de la créatininémie. L'atteinte de la fonction rénale provient d'une vasoconstriction des artérioles rénales afférentes. Les biopsies rénales réalisées chez 192 patients ayant eu une insuffisance rénale au cours du traitement par ciclosporine montraient dans 21 % des cas, des lésions histologiques compatibles avec une néphrotoxicité, à type d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle (15%) ou d'altérations artériolaires (2%). Cinq pourcents des patients avaient les deux types de lésion [108]. Dans cette étude, les facteurs prédictifs de la survenue de néphropathie étaient une ciclosporinémie élevée au delà de l'objectif pharmacologique, une élévation de la créatininémie supérieure à 30% de la valeur normale, et l'âge élevé du patient. La ciclosporine doit donc être adaptée à la ciclosporinémie et à la fonction rénale.

Le risque d'infections opportunistes constitue la seconde complication grave du traitement. Parmi 340 patients traités par ciclosporine, trois cas de

pneumocystose et 3 cas d'aspergillose ont été déclarés. Quatre patients sur cinq atteints d'infections opportunistes sont décédés [55].

Deux autres cas de décès ont été rapportés au cours du traitement par ciclosporine. Ces décès étaient secondaires à un choc septique et à une hémorragie duodénale incontrôlée [109]. Quelques cas de crises convulsives ont été également décrits dans la littérature [109]. Ces crises survenaient essentiellement dans un contexte d'hypocholestérolémie ou hypomagnésémie.

Les autres effets secondaires décrits chez les patients traités au long cours comprenaient des paresthésies (51 %), une hypertension artérielle (43%), une hypomagnésémie (42%), une hypertrichose (27%), des céphalées (23%), une hyperkaliémie (13%) et des hémorragies gingivales (4%) [109].

III.2.3.4.2.précautions d'emploi

Le traitement par ciclosporine impose une surveillance de la fonction rénale. Un dosage de la créatininémie est à réaliser avant la mise en route du traitement et doit être répété quotidiennement pendant toute la phase du traitement IV. Il est conseillé de diminuer la posologie de 30% en cas d'augmentation de la créatininémie ou l'apparition d'une hypertension artérielle.

Il faut également corriger toute hypomagnésémie et hypocholestérolémie, car ces anomalies ioniques favorisent le passage de la ciclosporine vers le liquide céphalo-rachidien et peuvent être responsables de comitialité [4].

Le risque d'infections opportunistes motive une antibioprophylaxie contre l'infection à *Pneumocystis carini* et une bi-antibiothérapie par sulfaméthoxazole-

triméthoprime chez les patients atteints de RCH traités par trois immunosuppresseurs comprenant la ciclosporine, l'AZA et les corticoïdes [110].

III.2.3.5. Maintien en rémission après la ciclosporine IV

III.2.3.5.1. A court terme

En cas de CAG, il est important de connaître les facteurs prédictifs du succès ou d'échec du traitement médical. Des études ont tenté de démontrer qu'il existait des variables clinicobiologiques ou endoscopiques précoces prédictives du risque de colectomie [50, 52, 97, 105, 111, 112]. Les patients ayant une diarrhée avec plus de 8 selles glairo-sanglantes par jour ainsi qu'une CRP > 45 mg/dl au troisième jour, ont 85% de risque de colectomie [105, 111]. Carbonnel et al. ont étudié les facteurs prédictifs d'échec du traitement intensif intraveineux : les patients ayant une poussée évolutive de plus de 6 semaines, des lésions endoscopiques sévères et des critères de sévérité de Truelove & Witts [8] avaient deux fois moins de chance de répondre au traitement par ciclosporine IV [50].

Les lésions endoscopiques profondes semblent être de mauvais pronostic. Dans une série portant sur 42 patients atteints de CAG, 24 avaient des ulcérations profondes atteignant les couches musculaires. Dix-huit patients ont développé un mégacôlon toxique contre deux seulement parmi les patients atteints de lésions moins profondes [112].

III.2.3.5.2.A long terme

Après le traitement de la CAG par ciclosporine IV, la difficulté réside dans le maintien en rémission. En effet, si la ciclosporine est efficace dans la phase aiguë, le pronostic à un an des patients ne s'est guère amélioré, avec 70% de colectomie [95, 97]. L'attitude actuelle consiste à proposer un relais par ciclosporine orale puis d'y associer un traitement par AZA à la dose de deux mg/kg/j, ou son métabolite actif, la 6-MP [113]. La bithérapie est maintenue jusqu'à ce que l'AZA ou la 6-MP soient efficaces.

Il a été démontré que l'AZA et la 6-MP étaient efficaces dans le maintien de la rémission chez des patients traités avec succès par ciclosporine et/ou corticoïdes IV avec un taux de rechute allant de 10% [11] à 35% [114]. George et al. ont obtenu dans leur série de RCH traitées par 6-MP au long cours, une rémission complète chez 65% des patients. Quarante pourcents des répondeurs qui ont arrêté la 6-MP ont rechuté contre seulement 35% des patients qui ont poursuivi la 6-MP avec dans 88% des cas, une seconde rémission complète sans recours aux corticoïdes [114].

Il a été également démontré que l'AZA permettait le sevrage en corticoïdes chez des patients corticodépendants. Une diminution globale des doses de corticoïdes journalières et un sevrage complet en corticoïdes dès la 1^{ère} année du traitement étaient obtenus respectivement chez 87% [115] et 69% des patients [113].

Le rôle de la ciclosporine orale seule dans le maintien de la rémission, est actuellement controversé. L'étude de Lichtiger et al. [4] a démontré que quatre des 9 patients qui avaient répondu à la ciclosporine IV avaient eu une colectomie à 6 mois, malgré un relais par ciclosporine orale [4]. Dans une étude, après 97 semaines de

suivi, seulement 22% des patients améliorés initialement par ciclosporine IV rechutaient dans le groupe ciclosporine orale-6-MP *versus* 64% dans le groupe ciclosporine seule [116].

Le délai entre le début du traitement par ciclosporine IV et l'introduction de l'AZA n'est pas défini. De façon empirique, la plupart des équipes débutent l'AZA ou la 6-MP dès le sevrage complet en corticoïdes et l'obtention d'une réponse au traitement. Il faut un délai de 3 à 6 mois pour atteindre l'efficacité de l'AZA, c'est pourquoi le traitement par ciclosporine est maintenu pendant cette période [54]. Par ailleurs, l'intérêt même d'un relais par ciclosporine orale après l'obtention de la rémission sous ciclosporine IV est actuellement discuté. Une étude espagnole a montré que l'utilisation de l'AZA chez 37 patients ayant une CAG corticorésistante, immédiatement en relais à la ciclosporine IV pouvait être suffisante pour maintenir le patient en rémission. A quatre mois, 90% des patients étaient sevrés en corticoïdes et aucun n'avait d'infection opportuniste. Les taux de rechutes à 1 an (75%) et le taux de colectomies à 1 an (42%) étaient comparables aux taux donnés par la littérature, lorsqu'un relais par la ciclosporine orale était utilisé [117].

Dans l'état actuel des connaissances, la durée du traitement par AZA n'est pas définie. Dans la seule étude comparant l'AZA à un placebo, il a été démontré que la prise continue d'AZA prévenait la rechute et qu'elle devait être poursuivie au moins pendant les deux années qui suivent la rémission [118]. Les seules données connues concernent la durée du traitement par AZA au long cours dans la MC. Dans ce cas, il avait été suggéré qu'au-delà de quatre ans de traitement, le risque de rechute de la MC était similaire chez les patients, qu'ils aient poursuivi ou arrêté l'AZA [119]. Cependant, une étude contrôlée récente portant sur des patients ayant une MC et traités par quatre années d'AZA, a observé que le pourcentage de

récidive était de 8 % après 18 mois de traitement supplémentaire par AZA, contre 21% chez les patients pour qui l'AZA avait été interrompue (P = NS) [120].

IV. ETUDE DE LA QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS OPERES ET NON OPERES

L'évolution chronique des MICI, marquées par des poussées et des rechutes, a un impact considérable sur la qualité de vie (QDV) des patients, les obligeant à une réadaptation de leur vie professionnelle et personnelle. La plupart des études menées dans les CAG ont mis l'accent sur l'efficacité immédiate du traitement médical ou chirurgical mais n'ont pas évalué la QDV des patients au décours de l'hospitalisation. Plusieurs scores ont été validés pour évaluer la QDV tels que l'European quality of life-5D [121], l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) [122] et le Short IBDQ [123]. L'IBDQ évalue la QDV sociale, affective, digestive et le bien être général des patients. Elle a été validée dans la MC et une diminution de ce score était corrélée à l'exacerbation de l'activité de la maladie [124].

Deux études ont étudié la QDV des patients opérés avant et 4 ans après l'AIA [125, 126]. Dans ces études, la QDV des patients opérés n'était pas différente de la population générale.

Peu d'études ont tenté de comparer la QDV des patients mis en rémission par le traitement médical et par la colectomie [127, 128]. Une seule étude a comparé la QDV chez des patients atteints de CAG et mis en rémission par ciclosporine IV (n=18) et par l'AIA (n=46) en utilisant l'IBDQ [128]. Cette étude n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes ni pour le score IBDQ global, ni pour

différence significative entre les deux groupes ni pour le score IBDQ global, ni pour les sous-catégories spécifiques. Néanmoins, les patients traités médicalement rapportait un meilleur sommeil ($P = 0,002$), une meilleure consistance des selles ($P < 0,001$), moins de douleurs abdominales ou rectales ($P = 0,009$) et moins de selles par jour ($P < 0,001$) que les patients opérés. Cette étude démontrait ainsi une meilleure QDV chez les patients traités par ciclosporine.

**TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE DES FORMES
GRAVES CORTICORESISTANTES DE RECTOCOLITE
HEMORRAGIQUE : RESULTATS A COURT ET A LONG
TERME. ETUDE PROSPECTIVE DE 14 CAS**

I. BUTS DE L'ÉTUDE

Quinze pour-cent des patients atteints de RCH développent au cours de l'évolution de leur maladie, une CAG nécessitant une hospitalisation [3]. La corticothérapie par voie IV est le traitement de référence permettant une rémission chez environ 60 % des patients. La chirurgie est indiquée en cas de résistance à la corticothérapie [10]. Les travaux de Lichtiger et al. en 1990 [3] puis en 1994 [4] ont démontré que la ciclosporine était une alternative à la chirurgie en permettant d'obtenir une rémission chez 80 % des patients ayant une CAG corticorésistante [4]. Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats avec un pourcentage d'efficacité à court terme compris entre 66 et 86 % [13, 95-97].

Les buts de cette étude prospective ouverte et non contrôlée étaient de confirmer l'efficacité de la ciclosporine dans le traitement de la CAG corticorésistante chez des patients hospitalisés dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Nantes et pris en charge au sein du pôle digestif médico-chirurgical. Il s'agissait également d'évaluer la qualité de vie des patients répondeurs à la ciclosporine et non répondeurs traités par AIA.

II. PATIENTS ET MÉTHODES

II.1. CONDUITE GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE

Tous les patients atteints de RCH et traités par ciclosporine IV pour une CAG corticorésistante, entre décembre 1999 et juin 2003 dans le service de

gastroentérologie, ont été inclus dans l'étude de façon prospective. Le diagnostic de RCH reposait sur des arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et radiologiques habituels. La gravité de la poussée était appréciée par le SAC (tableau II) [4] et par les signes de gravité morphologiques endoscopiques (tableau III) et/ou radiologiques. Le traitement par ciclosporine était indiqué en cas de résistance à la corticothérapie par voie IV. Le SAC était calculé quotidiennement pendant huit jours à partir du début du traitement par la ciclosporine IV.

À l'inclusion dans l'étude, tous les patients ont eu un examen clinique par un médecin gastroentérologue et par un chirurgien digestif qualifié afin d'orienter vers un traitement chirurgical en urgence les patients ayant une colectasie, des signes de péritonite, un sepsis incontrôlé ou un état de choc hémorragique.

Des prélèvements sanguins étaient réalisés chez tous les patients à l'inclusion et de façon quotidienne pour la mesure de la numération formule sanguine, de la concentration plasmatique de la protéine C-réactive (CRP)(mg/l), de l'urée (mmol/l) et de la créatinine (micromol/l). Avant de débiter le traitement par ciclosporine IV, tous les patients ont eu un dosage de magnésémie et de cholestérolémie. L'état nutritionnel était évalué à l'inclusion par la mesure du poids, de l'index de masse corporelle (IMC), de l'albuminémie (g/l), de la préalbuminémie (g/l) et de la concentration du rétinol binding protein (mg/l).

Un prélèvement de selles était systématiquement réalisé en vue d'une coproculture et la recherche de parasites, avant de débiter le traitement par la ciclosporine. De plus, des sérologies de Shigella, Yersinia, Campylobacter jejuni et Salmonella ainsi que des hémocultures en cas d'hyperthermie ont complété ce bilan à l'inclusion. Tous les patients ayant une surinfection bactérienne colique étaient exclus de l'étude.

Le bilan morphologique systématique comprenait un cliché radiologique d'abdomen sans préparation (ASP), une rectosigmoïdoscopie dans les quarante-huit heures suivant l'admission, une échographie abdominale et pour certains patients une opacification colique rétrograde par hydrosolubles. Les lésions endoscopiques étaient classées en colite gauche lorsqu'elle ne dépassait pas l'angle gauche et pancolite, lorsqu'elles s'étendaient au-delà de cet angle.

En fonction de l'état clinique des patients, des mesures non spécifiques de réanimation générale étaient entreprises : remplissage vasculaire en cas d'hypotension, équilibration hydroélectrolytique et antalgiques. L'alimentation orale était systématiquement arrêtée et une nutrition parentérale exclusive par voie centrale ou non était débutée. Les apports caloriques étaient variables et adaptés à l'état nutritionnel de chaque patient. Tous les patients ont eu une prévention anti-thrombotique durant l'hospitalisation par une héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante ainsi qu'une antibiothérapie par voie IV par fluoroquinolones et métronidazole.

Après avoir donné une information médicale complète aux patients, la ciclosporine était débutée chez tous les patients par voie IV en perfusion continue à la dose de quatre mg/kg/j. Un relais par ciclosporine orale (Néoral[®]) était effectué entre le huitième et le dixième jour chez les patients répondeurs. La posologie était de 5 mg/kg/j en deux prises journalières et le traitement était maintenu pendant trois à six mois. La posologie de la ciclosporine IV était adaptée quotidiennement à la mesure de la ciclosporinémie (ng/ml). L'objectif pharmacologique était d'obtenir une ciclosporinémie comprise entre 300 et 450 ng/ml. La posologie était diminuée de 30% si la ciclosporinémie était supérieure aux concentrations thérapeutiques. La posologie de la ciclosporine orale était adaptée à la mesure de la ciclosporinémie

hebdomadaire avec un objectif pharmacologique de ciclosporinémie comprise entre 150 et 300 ng/ml.

Tous les patients répondeurs ont eu un traitement d'entretien par AZA à une posologie à deux mg/kg/j. Aucun dosage de 6-Thioguanine (6-TGN) n'a été effectué pour adapter la posologie de l'AZA. Le traitement était débuté systématiquement quinze jours après le début de la ciclosporine IV.

La corticothérapie IV était progressivement diminuée chez tous les patients de 10 mg d'équivalent prédnisone par jour, à partir du premier jour du traitement par la ciclosporine. Les patients qui le nécessitaient, recevaient un traitement par hydrocortisone en relais.

La réponse au traitement par ciclosporine était appréciée quotidiennement par un examen clinique à la recherche de signes de complications, un avis spécialisé chirurgical, et la mesure du SAC. Par ailleurs, un ASP était réalisé quotidiennement en cas de suspicion de colectasie.

Les effets secondaires ont été évalués par la surveillance clinique, biologique et par l'interrogatoire systématique des patients. Un effet secondaire était défini comme grave s'il était susceptible d'engager le pronostic vital du patient ou de prolonger la durée d'hospitalisation. Un avis néphrologique était demandé et la posologie de la ciclosporine était diminuée de 30% en cas d'hypertension artérielle (HTA) systolique et/ou diastolique supérieure respectivement à 150 et 100 mm Hg. Il en était de même en cas d'ascension de la créatininémie au dessus de la valeur supérieure de la normale.

La rémission était définie par un SAC inférieur à 10 pendant deux jours consécutifs et/ou par une disparition des signes endoscopiques et/ou radiologiques de gravité, si le SAC était inférieur à 10 à l'admission. La rémission était évaluée au

huitième jour du traitement par ciclosporine, au sixième mois et à la date de clôture de l'étude, au 1^{er} juin 2003. Les patients étaient considérés comme répondeurs ou non répondeurs. Ces derniers ont été confiés aux chirurgiens et tous ont eu une AIA par la même équipe chirurgicale.

Les patients inclus ont eu une évaluation de leur qualité de vie à distance de l'épisode de CAG. Le questionnaire utilisé était l'IBDQ (Annexe 1).

II.2. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard ($m \pm DS$) pour les variables dont la distribution était normale et en médiane et interquantile (Md ; IQ) si la distribution était non gaussienne. La normalité de la distribution était évaluée par le test de Kolomogorov-Smirnov. Un test t de Student (test t) était utilisé pour comparer des variables quantitatives en cas de distribution normale. En cas de distribution non gaussienne, un test U de Mann Whitney (test U) était utilisé. Les valeurs qualitatives étaient comparées par un test de Chi² ou un test de Fisher. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de P inférieure ou égale à 0,05. Les courbes de survie étaient réalisées par la méthode de Kaplan Meier et étaient comparées par un test du Log-Rank.

III. RÉSULTATS

III.1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Trois cent quarante-sept patients ont été hospitalisés dans le service de gastroentérologie pour une poussée de MICI entre décembre 1999 et juin 2003. Cent huit avaient une poussée de RCH dont vingt-six étaient atteints de CAG. Quatorze patients ont été traités par ciclosporine IV pour une CAG corticorésistante. Les caractéristiques cliniques et démographiques sont résumées dans le tableau V.

De façon comparable aux données de la littérature, les patients inclus étaient majoritairement des hommes avec un sex ratio de 1,3. L'âge moyen était inférieur à 35 ans. La CAG était inaugurale chez cinq patients (35,7%) avec un âge moyen de $33,1 \pm 11,2$ ans. La durée moyenne d'évolution de la RCH pour les 9 autres patients était de $4,5 \pm 2,9$ ans. Aucun patient n'avait d'antécédent de CAG corticorésistante. Par ailleurs, aucun n'avait de consommation tabagique à l'inclusion dans l'étude et seul un patient avait des antécédents familiaux de MICI.

Avant le début du traitement par ciclosporine, tous les patients avaient un traitement par corticoïdes et trois seulement étaient traités par amino-salicylés par voie orale ou locale. Aucun patient n'était traité par AZA ou n'avait reçu d'autres immunosuppresseurs au moment de la poussée de CAG corticorésistante.

Tableau V : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans l'étude.

Variables	Patients (n=14)
Sexe (hommes/femmes)	8 / 6
Age au moment de la CAG (m ± DS ans)	32,9 ± 10,2
Age au moment du diagnostic (m ± DS ans)	29,6 ± 9,1
Durée d'évolution de la RCH (Md ; IQ ans)	1,3 ; 0,2 - 3,6
Nombre de poussés avant la CAG (m ± DS ans)	3,2 ± 2,9
Durée de la poussée actuelle (Md ; IQ)	1,3 ; 0,8 - 2,5
Score d'Activité Clinique moyen (m ± DS) ^a	13,1 ± 2,1
Doses cumulées d'équivalent prédnisone (m ± DS mg)	
▪ Dans l'année précédant la CAG	1451 ± 1340
▪ Au cours de la poussée	1978 ± 699

^a SAC moyen de tous les patients, à l'exception d'un patient qui n'avait pas de SAC supérieur à 10 à l'admission.

Tous les patients avaient un état nutritionnel satisfaisant avec un IMC normal compris entre 18 et 24. A l'inclusion, la concentration moyenne en hémoglobine était de 10,9 ± 2,3 g/dl. Huit patients (57,0%) ont été transfusés pendant l'hospitalisation et ont reçu en moyenne 2 ± 3 culots globulaires rouges.

Avant l'hospitalisation, 11 des 14 patients (78,5%) avaient une RCH localisée et limitée au colon gauche. La CAG s'accompagnait d'une extension de l'atteinte digestive puisque 12 patients sur 14 des patients (85,7%) avaient une pancolite à l'inclusion dans l'étude. Le bilan morphologique réalisé de façon systématique montrait des lésions sévères endoscopiques et/ou radiologiques chez 13 patients (92,8%).

III.2. REPONSE INITIALE ET EVOLUTION

Neuf patients (64,3%) ont répondu au traitement en perfusion continue de ciclosporine lors des 8 premiers jours du traitement, avec un délai moyen de réponse de $4,3 \pm 1,9$ jours. Cinq patients (35,7%), n'ont pas eu de rémission complète. Une décision chirurgicale a été prise pour ces patients. Trois patients ont été opérés dans les quinze premiers jours, et deux autres ont été opérés respectivement à la 3ème et 4ème semaines.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques démographiques, cliniques et morphologiques des patients répondeurs et non répondeurs à l'inclusion (tableau VI). En particulier, il n'y avait pas de différence concernant la localisation de la maladie, la durée d'évolution et la dose d'équivalent prédnisone reçue au cours de la poussée ou dans l'année qui a précédé la CAG. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les caractéristiques biologiques des patients inclus (tableau VII).

Tableau VI : Comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques des patients répondeurs et non répondeurs.

Variabes	Répondeurs (n= 9)	Non répondeurs (n=5)	P
Sex ratio (hommes/femmes)	4/5	4/1	NS
Age (m ± DS ans)	30,6 ± 12	36,9 ± 4,5	NS
IMC (m ± DS)	21 ± 2,9	19,8 ± 3,1	NS
Nombre de poussées (m ± DS)	3,7 ± 3,4	2,2 ± 1,3	NS
Durée d'évolution de la RCH (Md ; IQ ans)	1,8 ; 0,2 - 5,4	1,1 ; 0,7 - 2,2	NS
Durée d'évolution de la poussée actuelle (Md ; IQ mois)	1,2 ; 9,6 - 1,8	2,5 ; 1,3 - 4,7	NS
Score d'Activité Clinique (m ± DS) ^a	13,1 ± 2	13,0 ± 2,6	NS
Dose d'équivalent prédnisone reçue depuis 1 an (m ± DS mg)	1196 ± 1302	2024 ± 1359	NS
Dose d'équivalent prédnisone reçue au cours de la poussée (m ± DS mg)	1926 ± 661	2095 ± 437	NS

^a SAC moyen de tous les patients répondeurs et non répondeurs, à l'exception d'un patient répondeur qui avait des signes endoscopiques de gravité avec un SAC inférieur à 10 à l'admission.

Tableau VII : Comparaison des données biologiques à l'admission des patients répondeurs et non répondeurs.

Variabiles	Répondeurs (n=9)	Non répondeurs (n=5)	P
Globules blancs (m ± DS 10 ⁹ /mm ³)	13633 ± 2968	12184 ± 2839	NS
CRP (m ± DS mg/l)	60,7 ± 53,5	85,6 ± 67,5	NS
Hb (m ± DS g/dl)	11,6 ± 2,5	9,6 ± 1,5	NS
Créatinine (m ± DS µmol/l)	51,4 ± 10,7	59,2 ± 5,2	NS
Albumine (m ± DS g/l)	22,9 ± 4,4	23,7 ± 2,1	NS
Pré-albumine (Md ; IQ g/l)	0,1 ; 0,2 - 0,3	0,2 ; 0,2 - 0,3	NS
Retinol Binding Protein (Md ; IQ mg/l)	36,0 ; 19,8- 46,8	25 ; 18,8 - 26,3	NS

Les patients non répondeurs et 8 des 9 patients répondeurs (89,0%) avaient une ciclosporinémie située dans l'intervalle thérapeutique. De plus, la ciclosporinémie moyenne sur 8 jours n'était pas significativement différente entre les deux groupes (388,6 mg (IQ 356,9 - 418,4) *versus* 387,3 (IQ 369,9 -397,8) ; P = 1,0 ; test U).

Il existait une diminution du SAC chez les patients répondeurs et non répondeurs. Au troisième jour, la valeur moyenne du SAC était significativement plus faible chez les répondeurs que chez les non répondeurs (6,6 ± 2,9 vs 10,6 ± 3,0 ; P = 0,02; test t) (figure 1). Au troisième jour, la valeur prédictive positive de non réponse d'un SAC supérieur à 10 était de 80%, avec une valeur prédictive négative de 88% (tableau VIII). Le risque d'opérer par excès un patient potentiellement répondeur, ne concernait alors qu'un patient sur cinq.

Parmi les variables cliniques du SAC, le nombre de selles journalières et la persistance de selles nocturnes ont été évalués durant les sept premiers jours du

traitement par ciclosporine IV. A l'admission, le nombre de selles par jour était significativement moins important chez les répondeurs que chez les non répondeurs (6; 3,5 – 6,0 selles vs 10 ; 7,5 - 10,25 selles ; P = 0,03 ; test U). Il en était de même pour le nombre de selles au troisième jour (3,9 ± 2,8 selles vs 7,2 ± 1,8 selles; P = 0,04 ; test t). De même, aucun patient répondeur n'avait de selles nocturnes au 7^{ème} jour, contrairement à 100 % des patients non répondeurs (P = 0,001; test du Log-Rank) (figure 2).

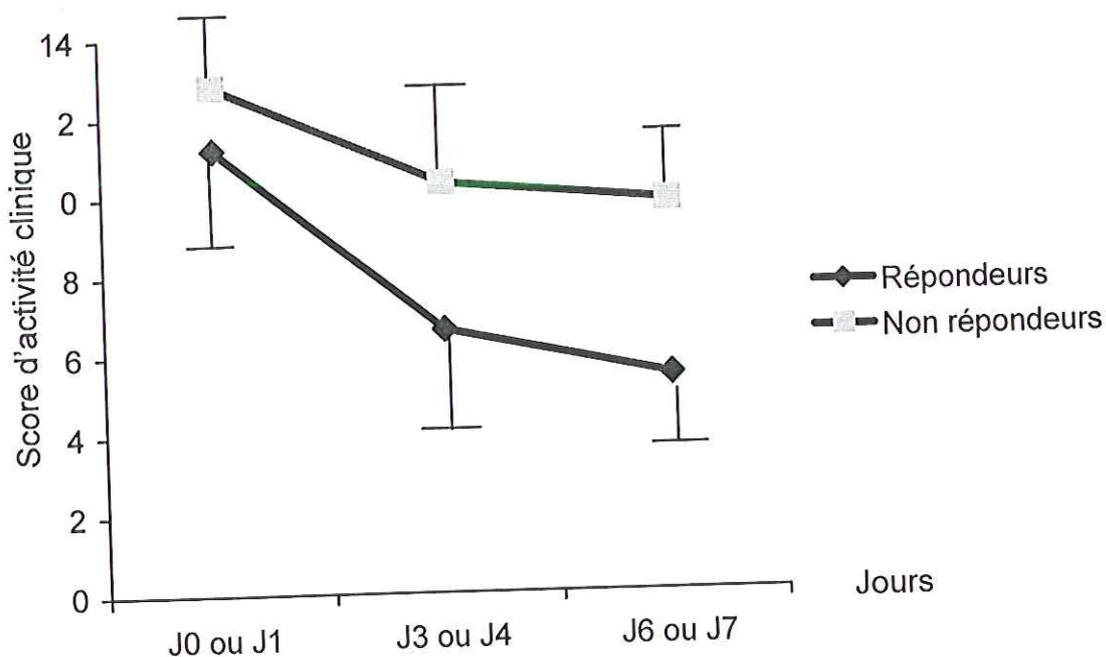


Figure 1 : Valeurs moyennes du Score d'Activité Clinique ± DS mesuré au début du traitement par ciclosporine (J0 ou J1), après 3 et 4 jours de traitement (J3 ou J4) et à la fin de la phase de ciclosporine IV (J6 ou J7) chez les patients répondeurs et non répondeurs. Il n'existait pas de différence significative entre le début et la fin de la première phase pour les deux groupes (P = 0,3). Chez les non répondeurs, le SAC était significativement supérieur à J3 ou J4 (P = 0,02 ; test U) et J6 ou J7 (P = 0,01 ; test U) comparativement aux patients répondeurs.

Tableau VIII: Répartition des patients répondeurs et non répondeurs en fonction du SAC calculé au troisième jour.

Patients	SAC > 10	SAC < 10	Total
Non répondeurs	4	1	5
Répondeurs	1	7 ^a	8
Total	5	8	13

^a le patient ayant eu un SAC inférieur à 10 à l'admission a été exclu.

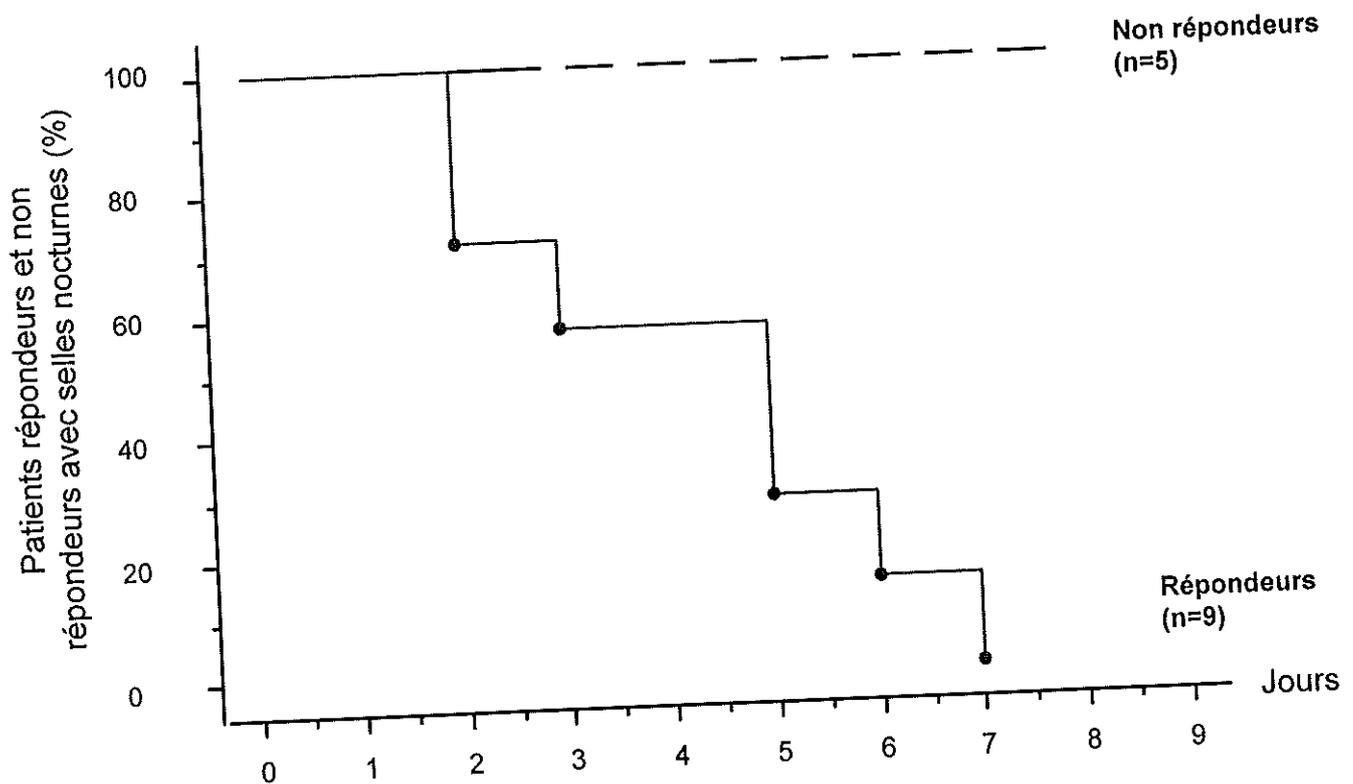


Figure 2 : Pourcentage de patients ayant des selles nocturnes dans les groupe répondeur et non répondeur dans les 8 jours suivant la mise en route du traitement par ciclosporine IV, selon la méthode de Kaplan-Meier. Il existait une différence significative entre les groupes répondeur et non répondeur ($P = 0,001$; test du Log-Rank). En effet tous les patients non répondeurs avaient des selles nocturnes

contrairement aux patients répondeurs qui n'avaient plus de selles nocturnes dès le 7^{ème} jour.

Sept patients sur 14 (50,0%) ont été transfusés dont trois des 9 patients répondeurs (33,3%) et quatre des 5 patients non répondeurs (80,0%). Ils ont reçu respectivement 19 et 20 culots globulaires rouges (CGR). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes répondeurs et non répondeurs concernant le nombre patients transfusés ($P = 0,3$; test de Fisher) et le nombre de CGR transfusés entre les deux groupes ($2,1 \pm 3,7$ CGR vs $4,2 \pm 3,5$ CGR ; $P = 0,23$ (IC95% -6,5 à 2,3) ; test t). Cependant, chez une patiente, les transfusions ont été occasionnées par une endométriose rectale découverte sur la pièce opératoire. En excluant cette patiente, le nombre de culots est significativement plus important dans le groupe non répondeurs que dans le groupe répondeurs ($P = 0,03$; test t).

La CRP diminuait significativement dans les deux groupes répondeurs et non répondeurs au 3^{ème} et 8^{ème} jour comparativement aux valeurs initiales ($p < 0,0001$). Cependant, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la diminution de la CRP lors des sept premiers jours ($p = 0,085$) (figure 3).

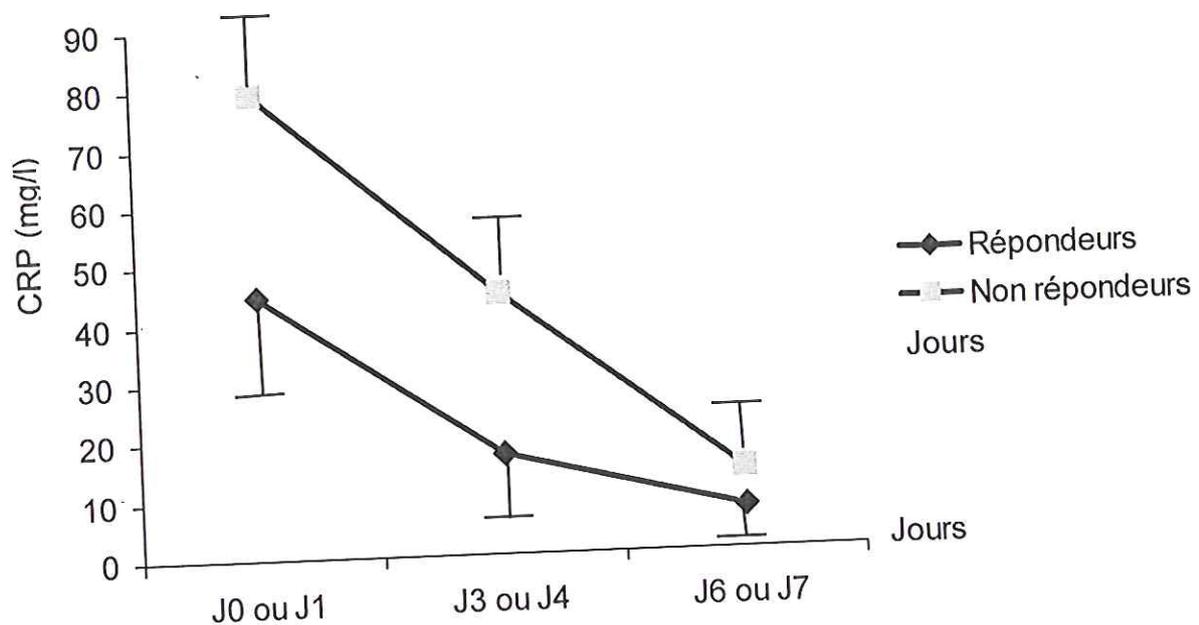


Figure 3 : Valeurs moyennes de la CRP \pm DS mesurée au début du traitement par ciclosporine (J0 ou J1), après 3 et 4 jours de traitement (J3 ou J4) et à la fin de la phase de ciclosporine IV (J6 ou J7) chez les patients répondeurs et non répondeurs. Il existait une diminution de la CRP entre le début et la fin de la première phase du traitement dans les deux groupes ($P < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes tout au long du traitement par ciclosporine IV.

III.3. MAINTIEN DE LA REMISSION A MOYEN ET A LONG TERME

Les 9 patients répondeurs ont été analysés (figure 4). La durée moyenne du traitement par ciclosporine orale a été de $3,1 \pm 1,8$ mois. Huit patients (90,0%) ont arrêté la ciclosporine orale après une durée moyenne de $3,4 \pm 1,1$ mois. Une patiente était toujours traitée par ciclosporine orale à la clôture de l'étude. Chez cette patiente la ciclosporine n'était débutée que depuis un mois. Tous les patients ont pu être sevrés en corticoïdes au terme du suivi à $22,2 \pm 13,2$ mois. Au 6^{ème} mois, deux

patients a vaient rechuté (22,2 %). Un patient a eu une colectomie a lors qu'il était encore sous AZA (11,1%). Le second patient rechuteur avait arrêté tout traitement et a été à nouveau traité par ciclosporine orale. Ce patient était en rémission au terme de l'étude. A long terme et après un suivi moyen de $22,2 \pm 13,2$ mois, 7 patients (53,8 %) étaient en rémission traités par AZA, un patient était perdu de vue après le 6^{ème} mois (7,1%) et 6 patients (46,2 %) avaient eu une AIA.

La probabilité de survie sans colectomie était de 61,5 % à 2 mois et de 52,7 % à 42 mois (figure 5).

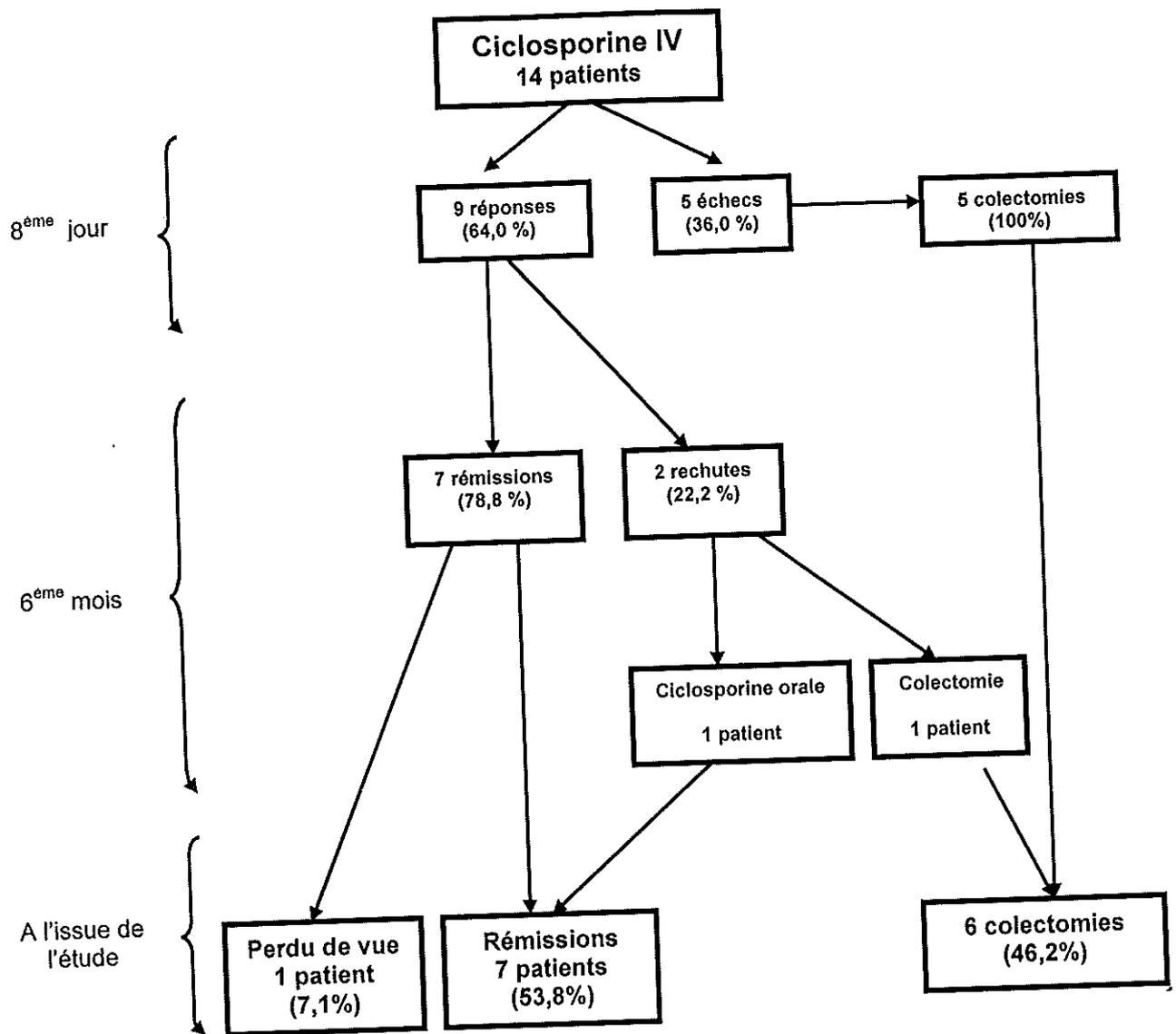


Figure 4 : Evolution des patients atteints de CAG traités par ciclosporine au 8ème jour, 6ème mois et au terme de l'étude, après un délai de suivie de $22,2 \pm 13,2$ mois.

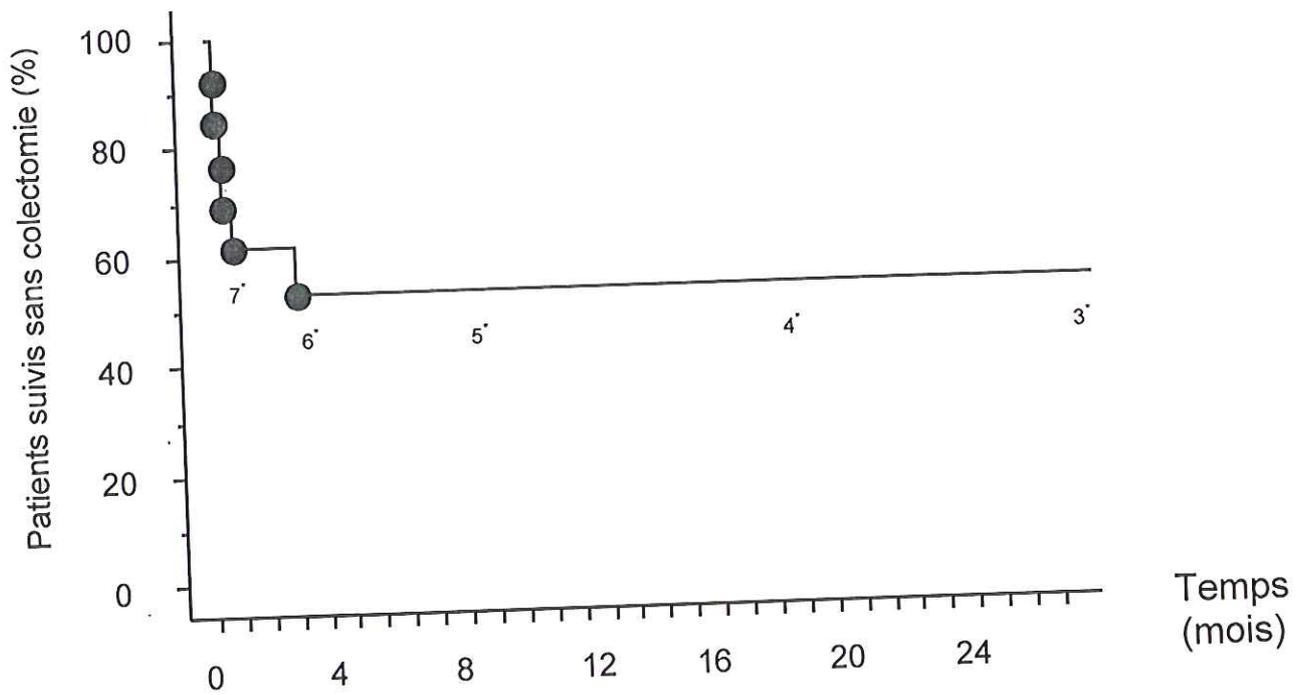


Figure 5 : Courbe de suivi sans colectomie des patients selon la méthode de Kaplan-Meier : 14 patients inclus et traités par ciclosporine IV à la dose de 4mg/kg/j pendant 7 jours puis par ciclosporine orale à la dose de 5 mg/kg/j associée à l'AZA à la dose de 2 mg/kg/j pendant 3 mois, puis AZA seule à la même dose. * Nombre de patients exposés au risque.

III.4. EFFETS SECONDAIRES

Aucun effet secondaire grave n'a été constaté. Sept patients (50%) ont eu des effets secondaires non graves. Aucun de ces effets n'a entraîné l'arrêt du traitement par la ciclosporine ou un allongement de l'hospitalisation. Les effets secondaires non graves observés pendant toute la durée du traitement par la ciclosporine orale ou IV sont résumés dans le tableau IX. Un patient atteint d'hépatite B répliquative et sous AZA a eu une élévation des transaminases sans manifestation clinique, à l'arrêt de la ciclosporine orale. L'AZA a été poursuivie en association à un traitement antiviral.

Tableau IX : Effets secondaires constatés chez les patients traités par ciclosporine.

Effets secondaires observés	Nombre de cas relevés
Insuffisance rénale modérée	2
Paresthésie	2
Hypertrichose	4
Vomissements	2
Céphalées	1
HTA	2

III.5. ETUDE DE QUALITE DE VIE

Douze patients (85,7%) ont répondu au questionnaire de qualité de vie IBDQ. Deux questionnaires provenant de patients récemment opérés ont été retirés de l'étude, car ces patients avaient une estimation de leur QDV modifiée par la présence d'une stomie. Les résultats des scores de QDV des patients sont exposés dans le tableau X. Il y avait une différence significative entre les valeurs maximales possibles et celles obtenues par les patients opérés ($P = 0,024$) et non opérés ($P = 0,04$) témoignant d'une qualité de vie altérée. Les scores des patients opérés étaient inférieurs aux scores des patients non opérés, globalement et pour chacun des items suivants : vie sociale, affective, troubles digestifs et bien-être général. Cependant, il n'y avait aucune différence significative entre les scores obtenus par les patients opérés et ceux obtenus par les patients non opérés.

Tableau X : Comparaison des scores de qualité de vie chez les patients opérés et non opérés.

IBDQ	Valeur maximale	Patients non opérés n=7	Patients Opérés n=3	P
Total	232	163,3 ± 15,6	142,3 ± 30,8	0,5
Social	35	24,6 ± 12,4	21,0 ± 13,5	0,3
Affectif	84	62,2 ± 16,0	50,7 ± 19,3	0,7
Digestif	70	54,6 ± 10,0	51,3 ± 13,5	0,7
Général	35	21,8 ± 7,7	19,3 ± 8,5	0,7

IV. DISCUSSION

Les résultats de cette étude confirment l'efficacité de la ciclosporine dans le traitement des CAG corticorésistantes. En effet, la ciclosporine a permis d'éviter le traitement chirurgical chez 63,8 % des patients au terme d'un suivi de $22,2 \pm 13,2$ mois et tous les patients non répondeurs ont été opérés avant le troisième mois d'évolution.

Nous avons également montré que la réponse à la ciclosporine était rapide et pouvait être appréciée avant même la première semaine du traitement ; en effet, la réponse clinique était significativement moins bonne chez les patients non répondeurs, avec un SAC au troisième jour plus élevé que chez les patients répondeurs ($P = 0,02$; test t), un nombre de selles plus important ($P = 0,03$; test U) et des selles nocturnes persistantes au 7ème jour ($P = 0,04$; test du Log-Rank). Par ailleurs, les patients opérés avaient globalement un score de QDV moins bon que les patients non opérés et mis en rémission par ciclosporine. Cependant, cette différence n'était pas significative.

La ciclosporine IV a permis de mettre en rémission 63,8 % des patients et leur a évité une colectomie en urgence. La réponse au traitement était rapide et obtenue en $4,3 \pm 1,9$ jours. Le taux de rémission initiale obtenue dans notre étude était légèrement inférieur au taux moyen d'efficacité initiale décrit dans la littérature (71%) [13, 94-97, 101] (tableau IV). Plusieurs raisons sont susceptibles d'expliquer cette différence. Tout d'abord, les patients inclus dans notre étude avaient pour la plupart une forme chronique de RCH. En effet, la durée d'évolution de la RCH était de $3,2 \pm 4,7$ années et la durée moyenne d'évolution de la poussée était supérieure à 70 jours avant l'inclusion. De plus, ces patients avaient reçu durant l'année précédant la CAG

de fortes doses de corticoïdes (plus de deux grammes d'équivalent prédnisone). Il est admis que la réponse à la ciclosporine est moins bonne chez les patients atteints de RCH anciennes chroniques actives et corticodépendantes [55]. Par ailleurs, dans notre étude, les critères de réponse et de rémission étaient définis de façon plus stricte que dans la littérature [95]. Dans la plupart des études [4, 13, 94-97, 101], l'efficacité de la ciclosporine était jugée sur l'obtention d'une rémission complète mais également sur l'obtention d'une réponse clinique partielle. Dans notre étude, seule la rémission complète a été retenue comme critère de jugement et les patients ayant une réponse partielle étaient considérés comme non répondeurs et opérés. Par ailleurs, nos patients étaient rapidement sevrés en corticoïdes dans les jours qui suivaient le début du traitement par ciclosporine. Dans les études publiées, l'arrêt des corticoïdes n'était pas systématique et certains patients étaient traités par l'association prédnisone-ciclosporine [4, 10, 94, 129].

Tous les patients non répondeurs à la ciclosporine ont eu une AIA après un délai moyen de $14 \pm 7,5$ jours. Aucune complication grave secondaire à un retard de prise en charge chirurgicale ou à une immunodépression engendrée par la ciclosporine n'a été rapportée. Deux études [130, 131] ont évalué les complications post-chirurgicales chez des patients opérés après une résistance à la ciclosporine. La mortalité per ou post-opératoire était nulle et la morbidité n'était pas significativement différente des autres séries de patients opérés par la même technique. L'absence de surmortalité dépend de la rapidité de la prise en charge et de l'absence de retard à la chirurgie. Ainsi, il apparaît important de définir et de connaître précocement des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. En effet, ces patients atteints de CAG corticorésistantes sont souvent dénutris et altérés. Il faut donc éviter l'aggravation de l'état clinique en réduisant la durée d'hospitalisation.

Plusieurs études ont permis de définir des facteurs prédictifs d'échec au traitement médical. Les éléments cliniques étaient le nombre de selles sanglantes [105], une tachycardie associée à une hyperthermie [132], l'âge jeune des patients, une RCH récente [133] et une poussée chronique active [50]. L'hypoalbuminémie [46], l'anémie [129] et la persistance d'une CRP élevée [105] étaient autant de paramètres biologiques de mauvais pronostic. De plus des critères morphologiques ont été étudiés. L'existence d'un mégacolon [132] ou de lésions endoscopiques ulcéreuses profondes et/ou extensives étaient associés à une mauvaise réponse au traitement [50].

Dans notre travail, parmi les paramètres cliniques, biologiques et morphologiques étudiés, seuls le SAC, le nombre de selles et leur rythme nocturne apparaissaient différents entre les répondeurs et les non répondeurs. Cependant, l'effectif de notre étude n'était pas suffisant pour définir avec précision des facteurs prédictifs de l'échec au traitement par ciclosporine. Ainsi, la CRP semblait diminuer davantage chez les répondeurs que chez les non répondeurs durant la première semaine du traitement sans atteindre le seuil de significativité statistique ($P = 0,085$). Avec un nombre de patients plus important, il est possible que nous ayons pu constater le mauvais pronostic d'une CRP élevée chez ces patients [105, 111].

Par ailleurs, l'hypoalbuminémie a été décrite comme un facteur de mauvais pronostic de réponse à la ciclosporine [46]. Dans notre étude, l'hypoalbuminémie était difficilement analysable. En effet, les patients dénutris, ont reçu régulièrement des perfusions d'albumine, et les dosages d'albuminémie sont probablement surestimés.

Enfin, la topographie des lésions endoscopiques n'a pas été dans notre étude un facteur prédictif de réponse à la ciclosporine. En effet, 85,7 % des patients des deux groupes répondeurs et non répondeurs avaient une pancolite.

Aucun des patients répondeurs initiaux n'a été opéré après le troisième mois d'évolution. Le devenir au long cours des patients montre qu'après une durée moyenne de $22,2 \pm 13,2$ mois, seulement 46,2% des patients inclus au départ avaient eu une colectomie. Ce taux est inférieur au pourcentage moyen de colectomies à long terme (58%) rapporté dans la littérature [13, 94-97, 101]. Il semble que les résultats à long terme dépendent de l'utilisation ou non d'un traitement par AZA en relais de la ciclosporine ; en effet, en l'absence de traitement par AZA, le taux de colectomie est très élevé à 6 mois (78%) [47]. Lorsque les patients étaient traités par AZA au long cours [94, 96, 97], le taux moyen de colectomie à long terme était de 55%, pour une durée de suivi proche de la notre (6 à 23 mois). Néanmoins dans ces travaux, la prise d'AZA n'était pas systématique chez tous les patients. Le faible pourcentage de colectomie à long terme dans notre étude pourrait être expliqué par l'utilisation systématique de l'AZA chez nos patients. Le long délai d'action de l'AZA ne permet pas de l'utiliser seule en traitement d'attaque des CAG. Il est ainsi préconisé de maintenir un traitement par ciclosporine orale pendant trois mois afin de permettre à l'AZA d'atteindre son efficacité. Dans notre série, l'AZA a été introduit précocement en association à la ciclosporine orale chez tous les patients répondeurs. Notre étude ne nous permet pas de montrer l'efficacité de l'AZA car il n'y a pas eu de comparaison entre les patients traités par l'association AZA-ciclosporine et des patients recevant de la ciclosporine orale seule. Cependant, les faibles taux de rechute (11,1%) et de colectomie (12,5%) au-delà du troisième mois du traitement suggèrent que l'AZA aide au maintien de la rémission

des patients répondeurs au traitement par ciclosporine IV. Après le troisième mois, aucun patient n'était opéré pour une rechute jusqu'au terme du suivi. Ces résultats se rapprochent de ceux constatés dans deux autres études [11, 114] rapportant un taux de rechute allant de 10% à 35% sous AZA. L'introduction de l'AZA en traitement de relais dans le premier mois qui suit la rémission par la ciclosporine IV nous paraît utile.

Aucun effet secondaire grave n'a été constaté (figure 7). La bonne tolérance du traitement pourrait être expliquée par le contrôle systématique et répété de la ciclosporinémie. Le seul cas de surdosage en ciclosporine, a été responsable d'une HTA non maligne et régressive après normalisation de la ciclosporinémie. Une insuffisance rénale minime avec ascension de la créatininémie à 125 $\mu\text{mol/l}$ a été observée chez un patient lors du traitement par ciclosporine orale. Elle était associée à une HTA modérée et a définitivement régressé à l'arrêt du traitement. L'absence d'effet secondaire grave peut être également expliquée par la faible moyenne d'âge de nos patients ($32,8 \pm 10,2$ ans) chez qui aucun terrain débilité n'était à signaler.

Enfin, aucun cas d'infections opportunistes n'a été constaté. Il n'y a pas eu d'antibioprophylaxie car nos patients étaient rapidement sevrés en corticoïdes. Il n'y a ainsi jamais eu plus de deux immunosuppresseurs associés.

La seule étude comparant la QDV des patients mis en rémission par la ciclosporine et par la chirurgie n'a pas montré de différence entre les deux groupes [128]. Néanmoins cette étude démontrait par des échelles d'évaluation non validées, qu'il existait des différences en terme de confort digestif global entre les patients opérés et non opérés. Dans notre travail, le score IBDQ n'était pas significativement différent entre les groupes opérés et non opérés malgré une tendance pour certains items. Cependant deux remarques importantes peuvent être faites. D'une part notre

effectif était faible, ce qui accentue probablement l'erreur de type II. D'autre part, nous n'avons pas évalué par tout autre interrogatoire ou questionnaire les retentissements des troubles digestifs occasionnés par l'AIA sur la QDV des patients opérés. De même, chez les patients non opérés, les désagrègements occasionnés par l'obligation de soins réguliers tels que des consultations et des endoscopies n'ont pas été étudiés. L'exclusion des deux malades stomisés sous estime également la différence en faveur de la chirurgie.

En conclusion, notre étude confirme l'efficacité de la ciclosporine IV dans le traitement des CAG corticorésistantes. La tolérance au traitement est satisfaisante, sans effet secondaire grave. L'utilisation de la ciclosporine orale puis de l'AZA permet le maintien des patients en rémission au de là du 3^{ème} mois. La qualité de vie des patients opérés et non opérés semble identique avec cependant un trop faible effectif pour conclure définitivement.

ANNEXE

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ)

Le but de ce questionnaire est de nous permettre de savoir comment vous vous êtes senti(e) au cours des 2 dernières semaines. On vous demande de répondre à des questions sur les symptômes que vous avez eus du fait de votre recto-colite hémorragique, sur la manière dont vous vous êtes senti(e) en général, ainsi que sur votre moral.

1. Quelle a été la fréquence de vos selles au cours des deux dernières semaines ? Indiquez la fréquence de vos selles au cours des deux dernières semaines en choisissant l'une des réponses suivantes :
 - SELLES AUSSI FREQUENTES OU PLUS FREQUENTES QUE JAMAIS 1
 - EXTREMEMENT FREQUENTES 2
 - TRES FREQUENTES 3
 - UNE AUGMENTATION MOYENNE DE LA FREQUENCE DES SELLES 4
 - UNE LEGERE AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES SELLES 5
 - UNE TRES LEGERE AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES SELLES .. 6
 - NORMALES, PAS D'AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES SELLES ... 7

2. Au cours des deux dernières semaines, la sensation de fatigue, d'épuisement ou la sensation d'être fourbu(e) vous a-t-elle posé problème ? Veuillez indiquer si cette sensation de fatigue ou d'épuisement a été un problème pour vous au cours des deux dernières semaines en choisissant l'une des réponses suivantes :
 - TOUT LE TEMPS 1
 - PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
 - ASSEZ SOUVENT 3
 - PARFOIS 4
 - RAREMENT 5
 - TRES RAREMENT 6
 - JAMAIS 7

3. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) frustré(e), agité(e) ou avez-vous manqué de patience ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :
 - TOUT LE TEMPS 1
 - PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
 - ASSEZ SOUVENT 3
 - PARFOIS 4
 - RAREMENT 5
 - TRES RAREMENT 6
 - JAMAIS 7

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

4. Au cours des deux dernières semaines, vos problèmes intestinaux vous ont-ils empêché(e) d'aller sur votre lieu d'études ou de travailler ?
Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

TOUT LE TEMPS 1

PRESQUE TOUT LE TEMPS 2

ASSEZ SOUVENT 3

PARFOIS 4

RAREMENT 5

TRES RAREMENT 6

JAMAIS 7

5. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des selles liquides ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

TOUT LE TEMPS 1

PRESQUE TOUT LE TEMPS 2

ASSEZ SOUVENT 3

PARFOIS 4

RAREMENT 5

TRES RAREMENT 6

JAMAIS 7

6. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu de l'énergie ?
Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

PAS D'ENERGIE DU TOUT 1

PRESQUE PAS D'ENERGIE 2

TRES PEU D'ENERGIE 3

UN PEU D'ENERGIE 4

UNE QUANTITE MOYENNE D'ENERGIE 5

BEAUCOUP D'ENERGIE 6

PLEIN(E) D'ENERGIE 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

7. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été inquiet(e) à l'idée de devoir vous faire opérer un jour à cause de vos problèmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

8. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous dû retarder ou annuler une sortie avec des amis, de la famille, etc. en raison de vos problèmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

9. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des spasmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

10. Au cours des deux dernières semaines, vous est-il arrivé(e) de ne pas vous sentir bien d'une manière générale ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

11. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été gêné(e) par la crainte de ne pas trouver de toilettes ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

12. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des difficultés à pratiquer les activités sportives ou de loisirs que vous auriez aimé faire, à cause de vos problèmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- D'ENORMES DIFFICULTES ; ACTIVITES DEVENUES IMPOSSIBLES 1
- BEAUCOUP DE DIFFICULTES 2
- PAS MAL DE DIFFICULTES 3
- QUELQUES DIFFICULTES 4
- PEU DE DIFFICULTES 5
- PRESQUE AUCUNE DIFFICULTE 6
- PAS DE DIFFICULTE ; MES PROBLEMES INTESTINAUX N'ONT PAS LIMITE MES ACTIVITES SPORTIVES OU DE LOISIRS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

13. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu mal au ventre ?
Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

14. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des problèmes
pour bien dormir ou vous êtes-vous réveillé la nuit ? Veuillez choisir
l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

15. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e)
déprimé(e) ou découragé(e) ? Veuillez choisir l'une des réponses
suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

16. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous dû éviter de sortir dans des endroits où il n'y a pas de toilettes à proximité ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

17. Globalement, au cours des deux dernières semaines, le fait d'évacuer beaucoup de gaz intestinaux a-t-il été un problème pour vous ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- UN PROBLEME ENORME 1
- UN GROS PROBLEME 2
- UN PROBLEME IMPORTANT 3
- UN PROBLEME MOYENNEMENT IMPORTANT 4
- UN LEGER PROBLEME 5
- PRESQUE PAS UN PROBLEME 6
- PAS UN PROBLEME 7

18. Globalement, au cours des deux dernières semaines, le fait de maintenir ou d'atteindre le poids que vous souhaitez avoir a-t-il été un problème pour vous ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- UN PROBLEME ENORME 1
- UN GROS PROBLEME 2
- UN PROBLEME IMPORTANT 3
- UN PROBLEME MOYENNEMENT IMPORTANT 4
- UN LEGER PROBLEME 5
- PRESQUE PAS UN PROBLEME 6
- PAS UN PROBLEME 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont)

19. Beaucoup de patients ayant des problèmes intestinaux ressentent souvent de l'inquiétude et de l'angoisse à propos de leur maladie. Cette inquiétude peut être la crainte d'avoir un jour un cancer, de ne jamais se sentir mieux ou de faire une rechute. Globalement, au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) inquiet(ète) ou anxieux(se) ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

20. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous eu des ballonnements intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

21. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) détendu(e) et décontracté(e) ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (con

22. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous remarqué qu'il y avait du sang dans vos selles ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

23. Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) embarrassé(e) à cause de vos problèmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

24. Au cours des deux dernières semaines, avez-vous été gêné(e) par la sensation d'avoir à aller aux toilettes alors que vos intestins étaient vides ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

25. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) perturbé(e) ou sur le point de pleurer ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

26. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été gêné(e) parce que vous aviez lâché vos sous-vêtements ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

27. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti de la colère à cause de vos problèmes intestinaux ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cc

28. Au cours des 2 dernières semaines, vos problèmes intestinaux ont-ils limité votre activité sexuelle ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- PAS D'ACTIVITE SEXUELLE EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX 1
- LIMITATION IMPORTANTE EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX 2
- LIMITATION MOYENNE EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX 3
- LIMITATION LEGERE EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX ... 4
- LIMITATION TRES LEGERE EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX 5
- PRESQUE PAS DE LIMITATION EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX 6
- AUCUNE LIMITATION EN RAISON DE MES PROBLEMES INTESTINAUX ... 7

29. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu des nausées ou avez-vous eu envie de vomir ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

30. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) irritable ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

▼ To be continued

MALADIES INFLAMMATOIRES DES INTESTINS: QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE (IBDQ) (cont.)

31. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti un manque de compréhension de la part des autres ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TOUT LE TEMPS 1
- PRESQUE TOUT LE TEMPS 2
- ASSEZ SOUVENT 3
- PARFOIS 4
- RAREMENT 5
- TRES RAREMENT 6
- JAMAIS 7

32. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été satisfait(e), heureux(se) ou content(e) de votre vie personnelle ? Veuillez choisir l'une des réponses suivantes :

- TRES INSATISFAIT(E), MALHEUREUX(SE) LA PLUPART DU TEMPS 1
- GENERALEMENT INSATISFAIT(E), MALHEUREUX(SE) 2
- UN PEU INSATISFAIT(E), MALHEUREUX(SE) 3
- GENERALEMENT SATISFAIT(E), CONTENT(E) 4
- SATISFAIT(E) LA PLUPART DU TEMPS, HEUREUX(SE) 5
- TRES SATISFAIT(E) LA PLUPART DU TEMPS. HEUREUX(SE) 6
- EXTREMEMENT SATISFAIT(E). JE N'AURAI PAS PU ETRE PLUS HEUREUX(SE) OU CONTENT(E) 7

REFERENCES

1. Gower-Rousseau C, Grandbastien B, Colombel JF, Cortot A. Incidences des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en France. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:481-2.
2. Lerebours E, Savoye G, Guedon C. Épidémiologie et histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:76-80.
3. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990;336:16-9.
4. 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.
5. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-3.
6. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120-7.
7. Parc R, Legrand M, Frileux P, Tiret E, Ratelle R. Comparative clinical results of ileal-pouch anal anastomosis and ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1989;36:235-9.
8. Truelove SC, Witts LF. Cortisone in ulcerative colitis: final report on 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. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
11. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, 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.
12. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1307-11.
13. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
14. Hugot JP, Laurent-Puig P, Thomas G. La génétique des maladies inflammatoires du tube digestif. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:890-8.
15. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, Watanabe M, Kobayashi K, Hibi T, et al. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;82:413-8.
16. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;347:1212-7.
17. Duerr RH, Neigut DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive subgroup. *Gastroenterology* 1995;108:423-7.

18. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202.
19. Rask-Madsen J. From basic science to future medical options for treatment of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:864-71.
20. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
21. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-6.
22. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994;330:811-5.
23. Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:653-63.
24. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Effet du tabac sur l'évolution à long terme de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:858-62.
25. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.

26. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:377-82.
27. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
28. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
29. Frisch M, Gridley G. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1175-7.
30. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
31. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, Hacoheh D, Kadish U, Ron E, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988;94:870-7.
32. Brostrom O, Lofberg R, Nordenvall B, Ost A, Hellers G. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1193-9.
33. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
34. Wandall EP, Damkier P, Moller Pedersen F, Wilson B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Survival and incidence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis in Funen county diagnosed between 1973 and 1993. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:312-7.

35. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1980;46:403-7.
36. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-8.
37. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001;48:430-4.
38. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841-7.
39. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-62.
40. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444-51.
41. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
42. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989;97:255-9.
43. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in

- patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
44. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
 45. Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.
 46. Chakravarty BJ. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:852-5.
 47. 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.
 48. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187-90.
 49. Mantzaris GJ, Hatzis A, Archavlis E, Petraki K, Lazou A, Ladas S, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. *Endoscopy* 1995;27:645-53.
 50. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.

51. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181-5.
52. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, Nystrom P, Strom M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996;347:1731-5.
53. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262-7.
54. Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:831-5.
55. Modigliani R. Medical management of fulminant colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:129-34; discussion 38-9.
56. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. ACTH vs. hydrocortisone in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983;85:788.
57. 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.
58. 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.
59. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43-6.

60. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-24.
61. Baumgärt DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273-81.
62. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8.
63. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2577-84.
64. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2373-81.
65. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
66. Dotan I, Hershkoviz R, Karmeli F, Brazowski E, Peled Y, Rachmilewitz D, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin (enoxaparin) significantly ameliorate experimental colitis in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1687-97.
67. Lam A, Borda IT, Inwood MJ, Thomson S. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975;68:245-51.
68. Dotan I, Hallak A, Arber N, Santo M, Alexandrowitz A, Knaani Y, et al. Low-dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant

- treatment in active ulcerative colitis: an open trial. *Dig Dis Sci* 2001;46:2239-44.
69. Panes J, Esteve M, Cabre E, Hinojosa J, Andreu M, Sans M, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:903-8.
 70. Van Assche G, Dalle I, Noman M, Aerden I, Swijssen C, Asnong K, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:369-76.
 71. Sullivan PB, Brueton MJ, Tabara ZB, Goodlad RA, Lee CY, Wright NA. Epidermal growth factor in necrotising enteritis. *Lancet* 1991;338:53-4.
 72. Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003;349:350-7.
 73. Evans RC, Clarke L, Heath P, Stephens S, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNFalpha antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1031-5.
 74. Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Scholmerich J, Andus T. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2197-202.
 75. Andus T, Klebl F, Rogler G, Bregenzer N, Scholmerich J, Straub RH. Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:409-14.

76. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-42.
77. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-44.
78. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Andersson R, Willen R, Jeppsson B, et al. Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat. *Digestion* 1993;54:248-55.
79. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.
80. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut* 1994;35:658-64.
81. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
82. 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 acute colitis. *Gut* 1986;27:481-5.
83. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980;79:1199-204.

84. Bouhnik Y. Prise en charge médicale des MICI : les consensus et les controverses. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:87-91.
85. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement : parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:966-9.
86. Consensus Cd. Nutrition artificielle péri-opératoire en chirurgie programmée de l'adulte. ANDEM 1994.
87. Beaugerie L, Penna C. Rectocolite hémorragique: anastomose iléo-rectale ou iléo-anale? *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B39-46.
88. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after restorative successful proctocolectomy is normal. *Colorectal Disease* 2001;3:223-26.
89. Abitbol V, Chaussade S. Pochite après anastomose iléo-anale avec réservoir. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:299-304.
90. Andersson P, Sjobahl R. Controversies in surgical treatment of inflammatory bowel disease. *Eur J Surg Suppl* 2001:73-7.
91. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
92. Thompson-Fawcett MW, Jewell DP, Mortensen NJ. Ileoanal reservoir dysfunction: a problem-solving approach. *Br J Surg* 1997;84:1351-9.
93. Gullberg K, Stahlberg D, Liljeqvist L, Tribukait B, Reinholt FP, Veress B, et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1487-92.

94. Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP. Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:411-3.
95. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-6.
96. Van Gossum A, Schmit A, Adler M, Chioccioli C, Fiasse R, Louwagie P, 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.
97. Rowe FA, Walker JH, Karp LC, Vasiliauskas EA, Plevy SE, Targan SR. Factors predictive of response to cyclosporin treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2000-8.
98. D'Haens G, Bourgeois S, Hiele M, Van Assche G, Vermeire S, Lemmens L, et al. Two and four mg/kg/day of intravenous cyclosporine are equally effective in severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;118:A4198.
99. Van Assche G, D'Haens G, Norman M, Hiele M, Asnong K, Aerden I, et al. Randomised double blind comparison of a 4 mg/kg versus 2 mg/kg cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002;122:A668.
100. Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous cyclosporin for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:303-8.
101. Actis GC, Ottobrelli A, Lagget M, Pera A, Pinna-Pintor M, Verme G. Intravenous cyclosporin (Cy_A) for refractory ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* 1994;106.

102. Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:276-9.
103. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1429-35.
104. Svanoni F, Bonassi U, Bagnolo F, Caporuscio S. Effectiveness of cyclosporine A in the treatment of active refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;114:A1096.
105. 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.
106. Lichtiger S. Cyclosporine in the treatment of severe refractory ulcerative colitis; what have we learned in 15 years? *Gastroenterology* 2001;120:A3176.
107. Mahadevan U, Kornbluth A, Goldstein E, George J, Lichtiger S, Present DH. Is cyclosporin induced nephrotoxicity permanent or progressive in patients with Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 1997;112:A1030.
108. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-60.
109. Sternthal M, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Toxicity associated with the use of cyclosporin in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1996;110:A1019.

110. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:172-3.
111. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjobahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831-5.
112. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980;79:19-25.
113. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G, Molteni F. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-3.
114. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1711-4.
115. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813-21.
116. Marion JF, Present DH. 6-MP maintains cyclosporine induced response in patients with severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1975.
117. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061-5.

118. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992;305:20-2.
119. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-9.
120. Lemann M, Bouhnik Y, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, azathioprine withdrawal trial in crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;106:174.
121. Konig HH, Ulshofer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1205-15.
122. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804-10.
123. Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, Welfare MR. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2921-8.
124. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-96.
125. Carmon E, Keidar A, Ravid A, Goldman G, Rabau M. The correlation between quality of life and functional outcome in ulcerative colitis patients after proctocolectomy ileal pouch anal anastomosis. *Colorectal Dis* 2003;5:228-32.

126. Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis* 2001;3:223-6.
127. Sagar PM, Lewis W, Holdsworth PJ, Johnston D, Mitchell C, MacFie J. Quality of life after restorative proctocolectomy with a pelvic ileal reservoir compares favorably with that of patients with medically treated colitis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:584-92.
128. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:1-10.
129. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424-8.
130. Fleshner PR, Michelassi F, Rubin M, Hanauer SB, Plevy SE, Targan SR. Morbidity of subtotal colectomy in patients with severe ulcerative colitis unresponsive to cyclosporin. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1241-5.
131. Pinna-Pintor M, Arese P, Bona R, Falletto E, Schieron R, Villata E, et al. Severe steroid-unresponsive ulcerative colitis: outcomes of restorative proctocolectomy in patients undergoing cyclosporin treatment. *Dis Colon Rectum* 2000;43:609-13; discussion 13-4.
132. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579-84.
133. Prokupek DA, Kashyap PK, Targan SR. Cyclosporine in the treatment of refractory ulcerative colitis: clinical determinants of a successful outcome at 6 months. *Gastroenterology* 1995;106:A756.

RESUME

BUT : La ciclosporine est un traitement des colites aiguës graves (CAG). Elle permet d'éviter une colectomie en urgence chez 70% des patients. Nous avons cherché à évaluer l'efficacité de la ciclosporine chez des patients atteints de CAG corticorésistante hospitalisés dans notre service et à comparer la qualité de vie des patients opérés et non opérés.

METHODES : Quatorze patients (âge moyen $32,9 \pm 10,2$ ans) atteints de CAG corticorésistantes ont été inclus dans cette étude de façon prospective entre décembre 1999 et juin 2003. La gravité de la poussée était évaluée par le Score d'Activité Clinique (SAC) et par la sévérité des lésions endoscopiques et/ou radiologiques. Les patients ont été traités par ciclosporine intraveineuse (IV) à la dose de 4 mg/kg/j pendant $8,4 \pm 1,5$ jours. Un traitement d'entretien était entrepris par ciclosporine orale à la dose de 5 mg/kg/j pendant 3 mois en association à l'azathioprine (2 mg/kg/j) au long cours.

RESULTATS : Sur 14 patients, 9 (64,0%) étaient en rémission clinique au 8^{ème} jour du traitement. Aucun effet secondaire grave n'était constaté. Deux de ces 9 patients (22,2%) ont rechuté lors des six premiers mois. Un seul a nécessité le recours à la chirurgie. Au 6^{ème} mois, la rémission était maintenue chez 7 patients sur 9 (78,8%). Au terme de l'étude à $22,2 \pm 13,2$ mois, la rémission était maintenue chez 7 des 14 patients initiaux (53,8%) alors que 6 d'entre eux avaient eu une colectomie (46,2%). Un SAC élevé au 3^{ème} jour, un nombre de selles élevé au 1^{er} et au 3^{ème} jour ainsi que la persistance de selles nocturnes au 7^{ème} jour étaient significativement associés à un échec au traitement par ciclosporine (respectivement $P = 0,02$; $P = 0,03$; $P = 0,04$; $P = 0,001$). La probabilité de survie sans colectomie après le 3^{ème} mois de traitement était de 57,2%. Il n'y avait pas de différence entre la qualité de vie des patients opérés et non opérés.

CONCLUSION : La ciclosporine est efficace dans le traitement de la CAG en permettant d'éviter la chirurgie. Son association avec l'AZA permet de maintenir la rémission à long terme. Le SAC, la quantité et l'horaire nocturne des selles sont des facteurs prédictifs d'échec au traitement. La qualité de vie des patients opérés et non opérés ne semble pas différente dans cette étude.

Cyclosporine for severe steroid-resistant ulcerative colitis. Short-term and long term results. Prospective analysis of 14 cases.

Mots-clés : rectocolite hémorragique, colite aiguë grave, ciclosporine, corticoïdes, colectomie, qualité de vie.