

Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue)

Laurent BEAUGERIE (1), Antoine BLAIN (2), Franck BRAZIER (3), Jean-Marc GORNET (4), Yann PARC (5)

(1) Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris ; (2) Département médico-chirurgical de pathologie digestive, Institut Mutualiste Montsouris, 75014 Paris ; (3) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Nord, 80054 Amiens ; (4) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Saint Louis, 75010 Paris ; (5) Service de chirurgie digestive, Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris.

TABLE DES MATIÈRES

TRAITEMENT DES POUSSÉES DE RCH ÉTENDUE, HORS COLITE GRAVE

- Principes du traitement
- Aminosalicylés
- Corticoïdes per os
- Choix entre salicylés et corticoïdes de première intention
- Faut-il adjoindre un traitement topique au traitement général ?

PARTICULARITÉS DE LA PREMIÈRE POUSSÉE DE RCH ÉTENDUE NON GRAVE

- Enjeux diagnostiques et thérapeutiques
 - Colites de début aigu
 - Colites de début progressif
- Justification de la réalisation des prélèvements microbiologiques et histologiques avant le traitement corticoïdes d'une RCH étendue présumée
 - Bactériologie
 - Parasitologie
 - Histologie
- Séquence prélèvements-traitement en fonction du contexte
 - Colite de début aigu avec corticothérapie envisagée
 - Autres cas

TRAITEMENT MÉDICAL DES FORMES RÉCIDIVANTES, CHRONIQUES ACTIVES OU RÉFRACTAIRES

- Définitions
- Analyse des études

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES FORMES RÉCIDIVANTES, CHRONIQUES ACTIVES OU RÉFRACTAIRES

- Indications chirurgicales
- Modalités du programme opératoire
- Indications des modalités de la colectomie totale
 - La continence
 - L'état du rectum
 - La certitude diagnostique
 - La fertilité et troubles sexuels

CONTENTS

Treatment of extended ulcerative colitis (severe colitis excluded)

Laurent BEAUGERIE, Antoine BLAIN, Franck BRAZIER, Jean-Marc GORNET, Yann PARC

Gastroenterol Clin Biol 2004;28:974-983

TREATMENT OF ATTACKS OF EXTENDED COLITIS, SEVERE COLITIS EXCLUDED

- Principles of treatment
- Aminosalicylates
- Oral corticosteroids
- Choice between salicylates and steroids as the first step treatment
- Adjunction of a topical treatment to oral treatment: is it necessary?

DISTINCTIVE FEATURES OF THE FIRST ATTACK OF EXTENDED BUT NOT SEVERE COLITIS

- Diagnostic and therapeutic challenges
 - Colitis acute from the start
 - Colitis progressive from the start
- Arguments for microbiologic and histologic studies, before corticosteroidal treatment in case of suspected extended ulcerative colitis
 - Bacteriology
 - Parasitology
 - Histology
- Timing between sampling and treatment in relation to the context
 - Acute colitis with scheduled steroidal treatment
 - Others cases

MEDICAL TREATMENT OF RECURRENT, CHRONIC ACTIVE AND REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

- Definitions
- Study analyses

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT, CHRONIC ACTIVE AND REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS

- Surgical indications
- Surgical procedure
- Total colectomy, indication and procedure
 - Continence
 - Aspect of the rectum
 - Diagnostic certainty
 - Fertility and sexual disturbances

Traitement des poussées de RCH étendue, hors colite grave

Principes du traitement

Le traitement est médical. Son but est d'obtenir une rémission clinique ou à défaut une amélioration nette. L'amélioration des

lésions endoscopiques et histologiques, parfois prise en compte dans les essais cliniques, est moins souvent obtenue et constitue un objectif secondaire. Les atteintes étendues au-delà de l'angle colique gauche doivent toujours bénéficier, contrairement aux formes distales, d'un traitement général par voie orale [1, 2]. Ce traitement oral est représenté par les dérivés du 5-ASA et les corticoïdes. L'efficacité de ces deux classes thérapeutiques est clairement supérieure à celle du placebo dans les méta-analyses [3, 4] (niveau 1).

Aminosalicylés

La première méta-analyse des travaux sur l'efficacité des dérivés du 5-ASA est celle de Sutherland et al. [5]. Il faut noter que dans ce travail, les résultats des traitements dans le sous-groupe des malades ayant une RCH étendue n'étaient pas individualisés. L'efficacité des dérivés du 5-ASA était dans cette première méta-analyse environ deux fois supérieure à celle du placebo quelle que soit l'étendue des lésions, dans l'induction d'une rémission, avec un odds ratio de 2,02 (IC95 % 1,5-2,7). Ce traitement d'attaque permet d'obtenir entre 20 et 60 % d'amélioration ou de rémission clinique en 4 à 8 semaines (niveau 1). La disparité dans les résultats s'explique par les différents indices ou scores utilisés pour définir la rémission. Les auteurs ont ensuite actualisé les données, avec des résultats globalement similaires [6, 7]. Les auteurs ont montré l'absence de différence entre les différents dérivés du 5-ASA actuellement disponibles en France, incluant la sulfasalazine. La mésalazine à la posologie optimale de 3 à 4 g par jour, l'olsalazine à la posologie optimale de 2 à 3 g par jour (niveau 1) [8, 9] et la sulfasalazine à la posologie optimale de 4 à 6 g par jour ont une efficacité équivalente (figures 1 et 2). L'effet des dérivés du 5-ASA administrés per os est dose dépendant, et des doses d'équivalent 5-ASA de moins de 2 g par jour ne sont pas plus efficaces que le placebo [5, 10] (niveau 1). L'inconvénient majeur de la sulfasalazine est la survenue d'effets secondaires dans 15 à 25 % des cas. Avec les dérivés du 5-ASA, on note une réduction de plus de 50 % des effets indésirables (niveau 3) avec un taux sensiblement identique au placebo [7]. Les dérivés du 5-ASA peuvent être utilisés chez 80 % des malades intolérants à la sulfasalazine (niveau 3) [11, 12]. L'avantage des nouveaux dérivés du 5-ASA sur la sulfasalazine tient donc à leur meilleure tolérance. Il est donc recommandé d'utiliser les nouveaux dérivés du 5-ASA en première intention, mais cette attitude est discutée notamment compte tenu d'un coût très supérieur [13, 14]. La sulfasalazine, à la dose de 2 à 3 g par jour, a une efficacité modérée dans le traitement de fond des arthropathies chroniques de type périphérique ou axial (pelvispondylite ou sacroïlite isolée) [15]. C'est la partie sulfamidée de la molécule qui serait efficace dans ces manifestations articulaires. À ce titre, la sulfasalazine peut être privilégiée en cas de manifestations rhumatismales associées à la RCH. En l'absence de rémission à 4 semaines et en l'absence d'aggravation, le traitement doit être poursuivi sans réduction de dose (cf. Reimund JM et al.). En effet, des essais ont

montré qu'en suivant cette attitude, le pourcentage de malades en rémission augmentait progressivement de 20-30 % après 4 semaines de traitement à 50-60 % à 8 semaines [5, 10]. Bien que la durée maximale du traitement sans modification de dose soit difficile à préciser (faute d'étude), il semble raisonnable de ne pas modifier la dose de 5-ASA tant que l'amélioration se poursuit.

Corticoïdes per os

La démonstration de l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des poussées de RCH remonte à l'essai de Truelove et Witts en 1955 (niveau 2) [16]. Dans cette étude multicentrique, 210 malades recevaient soit de la cortisone par voie orale à la dose de 100 mg par jour soit un placebo. La rémission clinique était observée chez 41 % et 16 % des malades traités respectivement par cortisone et placebo. L'amélioration endoscopique était jugée sur un sous-groupe de 120 malades ayant pu bénéficier d'une rectosigmoidoscopie avant et après traitement. Il était noté une amélioration statistiquement significative dans le groupe traité par cortisone par rapport au groupe placebo (30 % vs 11 % d'amélioration). Cependant, chez bon nombre de malades, il n'existait pas de corrélation entre l'amélioration endoscopique et la rémission clinique. Lennard-Jones et al. ont ensuite montré qu'une dose de 40 à 60 mg de prednisone était plus efficace que le placebo et que la sulfasalazine à la dose de 4 g/j ou les lavements d'hydrocortisone, dans le traitement des formes moyennement sévères [17] (niveau 1). La détermination de la posologie optimale des corticoïdes n'a fait l'objet que d'une étude (niveau 1) [18], qui a comparé la prednisolone aux doses de 20 mg/j (N = 20), 40 mg/j (N = 20) et 60 mg/j (N = 20). Les résultats montraient une relation effet-dose. Aux doses de 60 et 40 mg/j, les résultats étaient non différents entre les deux groupes, mais significativement supérieurs à ceux du groupe recevant 20 mg/j. Les effets du traitement étaient plus rapides avec la dose de 60 mg/j, observés avec un délai médian de 3 semaines, *versus* 5 semaines à la posologie de 40 mg/j. Compte tenu du gain d'efficacité considérée comme modeste entre 60 et 40 mg/j, aux prix d'effets secondaires plus importants, les auteurs conseillaient l'utilisation de 40 mg/j en traitement d'attaque. Ces résultats ont été en partie confirmés dans l'étude rétrospective de Faubion et al. [19]. Ces auteurs ont montré l'efficacité à court et moyen terme des corticoïdes dans une population de 63 cas de RCH, traités par prednisone, à la dose

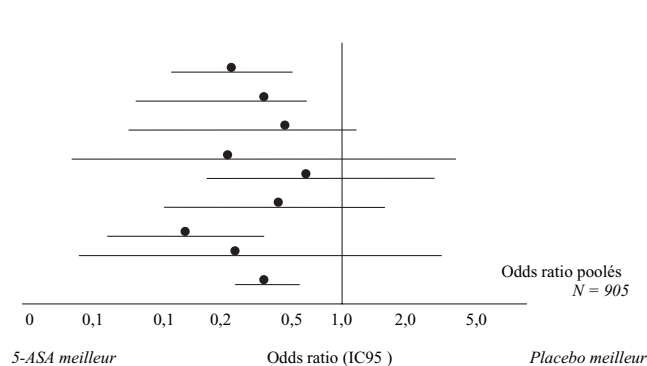


Fig. 1 – Méta-analyse illustrant l'efficacité des dérivés du 5-ASA par voie orale dans le traitement des poussées de RCH (D'après Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5 ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78).

*Meta-analysis showing the efficacy of oral 5aminosalicylates in the treatment of attacks of ulcerative colitis (from Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5 ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78).*

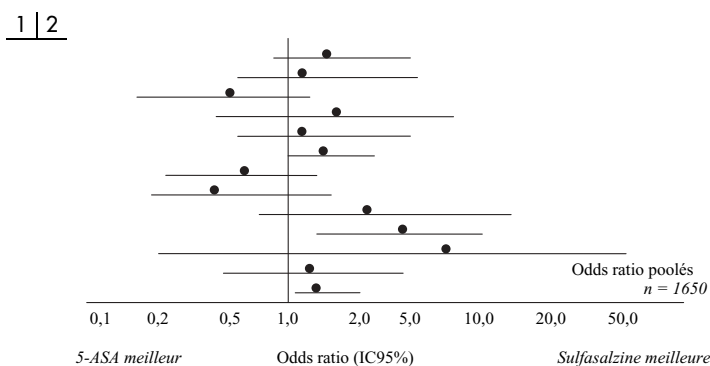


Fig. 2 – Méta-analyse comparant les effets de la sulfasalazine et des dérivés du 5-ASA dans le traitement des poussées de RCH. (D'après Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5 ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78).

*Meta-analysis comparing the efficacy of sulfasalazine and 5 aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis attacks (from Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5 ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78).*

de 40 à 60 mg/j, per os ou par voie IV. La rémission clinique était définie par l'absence de symptômes au 10^e jour du traitement par voie parentérale et au 30^e jour dans le cas d'une prise par voie orale. Une rémission clinique était observée dans 54 % des cas, une réponse incomplète dans 30 % des cas et une corticorésistance dans 16 % des cas. Les corticoïdes n'ont donc fait l'objet que de peu d'essais dans la RCH, et la dose permettant d'obtenir un rapport optimal efficacité/tolérance n'a pas été clairement définie.

Les propositions qui vont suivre s'appuient sur les données des essais contrôlés détaillées dans le paragraphe précédent [16, 17] et sur la proposition générale qu'une poussée de RCH ne doit pas être trop longtemps traitée sans aucun succès par corticothérapie systémique avant de bénéficier d'une éventuelle tentative de traitement par ciclosporine, et, en cas d'échec, d'une colectomie. En effet, la condition générale d'un malade qui ne s'améliore pas du tout cliniquement a toutes chances de se dégrader (statut nutritionnel, hémoglobiniémie, albuminiémie, etc.) et le principe même du traitement intensif proposé par Truelove et Witts [16] a été d'intensifier le traitement et de prendre une décision chirurgicale rapide, pour que le malade ne soit pas opéré dans des conditions de précarité générale qui aggravent trop la morbi-mortalité péri opératoire. Nous proposons ainsi de définir la corticorésistance comme l'absence d'amélioration clinique après 4 semaines de corticothérapie systémique, après une première escalade de dose à 2 semaines. Nous proposons que la corticorésistance constitue une indication de traitement intensif, selon des modalités rigoureusement identiques à celles du traitement des colites graves (cf. Bouhnik Y et al.). Dans les centres de référence, l'indication du traitement intraveineux intensif pour résistance à une corticothérapie systémique orale débutée en ambulatoire pour poussée non grave est devenue en pratique clinique l'indication majoritaire du traitement intraveineux intensif [20].

Nous proposons : a) d'utiliser la corticothérapie lorsqu'elle est indiquée, à la dose initiale de 40 mg/j ; b) de passer à une dose de 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) en l'absence de toute amélioration clinique à 2 semaines ; c) de passer au traitement intraveineux intensif en l'absence de toute amélioration clinique à 4 semaines.

En l'absence de données ayant évalué au cours de la RCH différentes modalités de décroissance de la corticothérapie systémique, nous suggérons, par transposition de ce qui a été évalué dans la maladie de Crohn [21], de commencer la décroissance de la corticothérapie dès la rémission obtenue, mais après une durée minimale de pleine dose de 3 semaines et maximale de 7 semaines, avec des paliers de diminution de posologie quotidienne de 10 mg tous les 10 jours jusqu'à demi dose, puis de 5 mg tous les 10 jours jusqu'à arrêt. L'intérêt de maintenir les dérivés salicylés n'a pas été évalué au cours de la RCH. Là encore, par transposition avec la maladie de Crohn au cours de laquelle le maintien des salicylés favorise le sevrage en corticoïdes [21], nous recommandons de les maintenir ou de les introduire au début de la décroissance des stéroïdes.

Choix entre aminosalicylés et corticoïdes de première intention

Hors colite grave, il n'existe pas de données dans la littérature, et en particulier pas d'essai clinique comparatif permettant de guider le choix entre dérivés aminosalicylés et corticoïdes de première intention dans les formes minimales à modérées [1, 22].

Les propositions qui vont suivre sont basées sur la rapidité d'action des traitements, avec des délais médians de mise en rémission de l'ordre de 5 semaines pour une corticothérapie per os de 40 mg, de 3 semaines pour une corticothérapie per os de 60 mg, de moins de 5 jours dans le traitement veineux intensif (cf. Bouhnik Y et al.), alors que sous aminosalicylés, les taux de

rémission croissent régulièrement jusqu'à 8 semaines de traitement mais sont inférieurs à 50 % à 4 semaines.

Nous proposons ainsi d'individualiser des situations au cours desquelles une réponse rapide est souhaitable, justifiant une corticothérapie d'emblée : a) situations au cours desquelles la qualité de vie des malades est très altérée (plus de six évacuations sanglantes par jour et/ou plus d'une évacuation nocturne au moins un jour sur deux et/ou manifestations systémiques florides) ; b) situations au cours desquelles la condition générale des malades est déjà notablement dégradée (perte de plus de 5 % du poids corporel depuis le début de la poussée, hémoglobiniémie < à 9 g/dL, hypo albuminiémie < à 25 g/L).

Faut-il adjoindre un traitement topique au traitement général ?

Dans les formes distales de RCH, l'association du 5-ASA par voie orale et du 5-ASA par voie locale s'est avérée dans une étude significativement plus efficace que chacun des traitements pris séparément [23] (niveau 2). Dans un autre essai ayant inclus 130 malades avec une RCH de localisation distale ou étendue [24], la mésalazine à la dose 4 g par jour par voie orale s'est avérée d'une efficacité identique à celle d'un traitement associant 2 g de 5-ASA par voie orale à 2 g de 5-ASA par voie locale, avec l'obtention d'une rémission dans respectivement 82 % et 87 % des cas. Dans cette étude, les résultats du sous-groupe des malades ayant une RCH étendue n'a pas fait l'objet d'une analyse spécifique, et les conditions méthodologiques ne permettaient pas de démontrer la supériorité de l'adjonction du traitement local, la dose de traitement général étant dans ce bras intrinsèquement insuffisante et la moitié de celle du groupe recevant des salicylés per os seuls (niveau 3). En définitive, aucune étude n'a testé dans des conditions méthodologiques correctes l'intérêt de l'adjonction du traitement local au traitement général d'une RCH étendue, pourtant beaucoup prescrit en pratique.

Empiriquement, nous recommandons l'adjonction d'un traitement topique au traitement oral s'il existe un syndrome rectal avéré ou si le nombre d'évacuations fécales représente plus de 50 % des évacuations totales. L'utilisation d'un traitement topique apparaît également licite dans le cas des RCH améliorées mais non totalement contrôlées par le traitement pris uniquement par voie orale [25].

Particularités de la première poussée de RCH étendue non grave

Enjeux diagnostiques et thérapeutiques

COLITES DE DÉBUT AIGU

Une colite de début aigu (symptômes d'apparition brutale ou rapidement progressive sur quelques heures) doit être explorée et traitée le plus tôt possible car l'évolution est possible vers la perforation, l'hémorragie ou le syndrome septique grave. Dans les premiers jours, les diagnostics possibles sont nombreux : colite ischémique, infectieuse, MICI, manifestation aiguë d'une vasculite, colite médicamenteuse. Néanmoins, devant un aspect endoscopique habituel de RCH (atteinte inflammatoire muqueuse uniforme du bas rectum à la limite d'amont des lésions, parsemée ou non d'ulcérations plus ou moins profondes et étendues) ou plus atypique, le diagnostic se circonscrit souvent entre une première poussée de MICI, colite infectieuse et l'association des deux. Il n'est pas possible de différencier une première poussée de RCH d'une colite infectieuse sur les seuls arguments de l'histoire clinique et de l'aspect des lésions endoscopiques. La seule série prospective de la littérature publiée à ce jour sur les premières poussées de MICI a

montré que celles-ci étaient de début brutal ou rapidement progressif dans respectivement 8 et 19 % des cas [26], survenaient dans les 2 mois suivant un séjour à l'étranger dans 21 % des cas [26], et étaient associées à une infection intestinale dans 21 % des cas [27]. Par ailleurs, une dizaine d'infections intestinales bactériennes peuvent provoquer des lésions endoscopiques simulant une RCH [28-30] particulièrement les salmonelloses et les infections à *Aeromonas* et *Plesiomonas shigelloides*. L'amibiase peut aussi simuler la RCH [28]. Une corticothérapie prescrite au cours d'une colite infectieuse considérée à tort comme une première poussée de RCH est susceptible d'aggraver le cours naturel et le pronostic de l'infection intestinale, comme cela a été démontré chez l'animal [31]. Chez l'homme, plusieurs observations de perforations coliques ont été rapportées chez des malades atteints d'amibiases méconnues et recevant des corticoïdes (niveau 4) [32]. L'hypothèse d'une colite infectieuse doit donc systématiquement être prise en compte dans le diagnostic et le traitement initial d'une colite de début aigu (cf. infra).

COLITES DE DÉBUT PROGRESSIF

Un début insidieux des symptômes sur plusieurs jours est habituel au cours de la RCH et rare (< 10 %) au cours des colites infectieuses, à l'exception de la colite amibienne [33]. Par ailleurs, la durée d'évolution des colites bactériennes non traitées est habituellement inférieure à 14 jours (rentrant alors dans le cadre nosologique des colites aiguës autolimitées) [34] et exceptionnellement supérieure à 6 semaines (niveau 4) [26], limite chronologique conventionnelle entre colites aiguës et colites chroniques [35]. Pour ces raisons, l'hypothèse d'une colite bactérienne devient d'autant plus improbable que des symptômes évoluent depuis longtemps au moment de la prise en charge diagnostique. La recherche d'une infection bactérienne est toujours licite à titre systématique avant le début d'un traitement anti-inflammatoire mais le traitement antibiotique probabiliste d'une infection intestinale bactérienne, sans attendre les résultats microbiologiques, n'est le plus souvent pas nécessaire (cf. infra).

Justification de la réalisation des prélèvements microbiologiques et histologiques avant le traitement corticoïde d'une RCH étendue présumée

BACTÉRIOLOGIE

Les bactéries potentiellement responsables de colites pouvant simuler une RCH et justifiant une recherche par ensemencement du matériau biologique sur milieux sélectifs sont *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E.coli* O157 : H7 (surtout en cas de diarrhées hémorragiques). Le rendement d'une coproculture isolée pour le diagnostic d'une infection intestinale bactérienne, supérieur à 70 % mais inférieur à 100 %, peut être augmenté par : a) la répétition de la coproculture (niveau 4) [36] ; b) l'aspiration avec un cathéter d'un échantillon du flux fécal au cours de la coloscopie, ensemencé sur les mêmes milieux sélectifs que ceux de la coproculture (niveau 2) [37] ; c) le prélèvement au cours de la coloscopie de 3 biopsies mises dans du sérum salé et ensemencées sur les mêmes milieux sélectifs que ceux de la coproculture, ainsi que sur milieu de Löwenstein, à la recherche de mycobactéries (niveau 2) [37].

PARASITOLOGIE

Dans les pays développés, les colites parasitaires sont essentiellement représentées par les colites amibiennes, survenant habituellement dans les 6 mois suivant un séjour, même bref, dans un pays à forte endémie amibienne. Au-delà, la reviviscence des kys-

tes amibiens sous forme d'amibiase intestinale est très rare, sauf chez les migrants vivant dans des conditions précaires. Les amibiases autochtones des pays développés tempérés sont très rares. Dans ces populations, le taux de portage de l'ordre de 5 % de la population générale de kystes amibiens correspond le plus souvent au portage d'*Entamoeba dispar* (amibe non pathogène) et non d'*Entamoeba histolytica* [38], ces deux formes parasitaires ne pouvant être discriminées par les techniques parasitologiques traditionnelles [38]. Une amibiase colique est en général cliniquement peu ou pas hémorragique et ne donne pas lieu habituellement à de la fièvre [33]. Elle est le plus souvent de début insidieux et précédée de symptômes digestifs modérés chroniques ou fluctuants, simulant alors le mode de début clinique habituel de la RCH [33, 38]. En cas d'amibiase intestinale évolutive, l'examen parasitologique direct des selles, immédiatement après leur émission, à la recherche de formes hématophages mobiles d'amibes, est sensible et pathognomonique ; il est rarement réalisable en pratique. Un examen parasitologique des selles isolé, si possible sur selles liquides, a un rendement de l'ordre de 50 à 75 %. Il est augmenté de 16 à 21 % par une deuxième examen à plusieurs jours de distance, encore de 8 à 21 % par un troisième [36] (niveau 4). La recherche en histologie d'amibes à la surface de l'épithélium ou dans la paroi colique a un rendement médiocre, inférieur à 50 % [39]. La sérologie par hémagglutination indirecte à une sensibilité supérieure à 80 % dans l'amibiase intestinale [38] (niveau 3). Compte tenu de ces données, il est recommandé (cf. infra) de limiter l'enquête amibienne à un examen parasitologique des selles en cas de contexte épidémiologique improbable (pas de séjour en zone de forte endémie dans les 6 derniers mois), et dans les autres cas de réaliser en plus si possible : a) un examen direct des selles fraîches à la recherche de formes végétaives mobiles d'*Entamoeba histolytica* ; b) deux autres examens parasitologiques standard, à plusieurs jours d'intervalle, si le traitement de la colite peut attendre ; c) une sérologie amibienne par hémagglutination indirecte.

HISTOLOGIE

Certains signes histologiques de colite aiguë (infiltrat de la lamina propria par des polynucléaires neutrophiles, abcès cryptiques), ne sont pas discriminants entre colites infectieuses et premières poussées de RCH [26, 40, 41]. Les signes les plus évocateurs d'une MICI sont la distorsion des cryptes et l'accumulation de plasmocytes à la base des cryptes. Ces signes sont néanmoins souvent absents lorsque les biopsies sont réalisées dans les 2 premières semaines d'évolution de la colite. La répétition des biopsies au décours de la colite aiguë permet alors souvent d'obtenir les preuves histologiques de l'inflammation chronique.

Séquence prélèvements-traitement en fonction du contexte

COLITE DE DÉBUT AIGU AVEC CORTICOTHÉRAPIE ENVISAGÉE

Dans les cas où la sévérité des symptômes et des lésions d'une première poussée présumée de RCH justifie la mise en route d'une corticothérapie systémique sans attendre les résultats de l'enquête microbiologique, la prise en compte d'une éventuelle infection intestinale, seule ou associée, qui pourrait s'aggraver sous corticoïdes, justifie la co-prescription d'un traitement antibiotique probabiliste, couvrant toujours les principales bactéries responsables de colites, et également l'amibiase intestinale en cas de contexte épidémiologique à risque (séjour dans un pays de forte endémie dans les 6 mois précédents, migrant vivant dans des conditions précaires).

AUTRES CAS

Dans les cas où le traitement anti-inflammatoire de la première poussée présumée de RCH comporte exclusivement des dérivés aminosalicylés, ceux-ci peuvent être prescrits sans attendre, et la prescription d'antibiotiques n'est nécessaire qu'en cas de résultats microbiologiques positifs. La présence d'un contexte épidémiologique à risque d'amibiase intestinale justifie la réévaluation d'une enquête diagnostique spécifique approfondie et d'un traitement probabiliste anti-amibien.

Traitement médical des formes récidivantes, chroniques actives ou réfractaires

Définitions

Le caractère chronique actif d'une RCH ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle dans la littérature. Nous proposons de considérer comme chronique active une RCH avec des symptômes continus ou répétés, et/ou invalidants, malgré un traitement médical. Dans ce cadre, on peut individualiser :

— Les malades imparfaitement contrôlés par un traitement salicylé et/ou corticoïde oral bien conduit ;

— Les malades corticodépendants dont les symptômes, contrôlés par les corticoïdes, réapparaissent à un seuil incompatible avec un traitement prolongé notamment en raison du risque d'ostéopénie. Une corticothérapie à une dose ≥ 20 mg/j depuis au moins 6 mois avec échec de 2 tentatives de sevrage sous couvert d'un traitement salicylé oral à dose maximale s'inscrit dans cette définition ;

— Les malades ayant une forme récidivante avec rechute fréquente malgré un traitement salicylé oral bien conduit et qui nécessite à chaque fois la reprise d'une corticothérapie orale. On peut considérer qu'un nombre de poussées > 2 /an avec symptômes cliniques > 50 % du temps s'inscrit dans cette définition ;

— Les malades ayant une contre-indication à l'administration des salicylés ou des corticoïdes peuvent justifier d'une alternative thérapeutique en cas de symptômes permanents ou de rechute fréquente.

Le terme de RCH réfractaire fréquemment utilisé paraît non spécifique et correspond habituellement dans la littérature à des malades corticodépendants (cf. supra) ou corticorésistants (cf. paragraphe sur le traitement d'une poussée).

Analyse des études

Les principales données concernant ces études sont résumées dans les tableaux I et II. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine ont montré leur efficacité dans des études randomisées et ouvertes pour l'épargne en corticoïdes, la mise en rémission et la prévention des rechutes (niveau 2). Ces analogues des purines inhibent la biosynthèse des nucléotides entrant dans la constitution des acides nucléiques. Leur intérêt a été bien documenté pour l'épargne en corticoïdes, la mise en rémission et la prévention des rechutes dans la maladie de Crohn (MC) chronique active [42]. Plusieurs études rétrospectives et/ou ouvertes ont suggéré l'intérêt de l'azathioprine ou de la 6-MP dans le traitement de RCH chroniques actives, le plus souvent corticodépendantes ou corticorésistantes [43-50]. Il n'existe que cinq études contrôlées dans la littérature [51-55]. Elles sont pour la plupart anciennes et de méthodologie imparfaite (effectifs faibles, dose d'azathioprine variable, critères de jugement hétérogènes). L'étude princeps de Jewell et al. ne montrait pas de bénéfice clair en faveur de l'azathioprine versus placebo, initialement associé à une corticothérapie orale, à la phase aiguë et pour le maintien de la rémission chez 80 malades ayant une RCH active en première poussée ou en rechute [53]. Deux études contrôlées portant sur 30 et 44 malades respectivement ont montré un effet d'épargne en corticoïdes dans des RCH actives sans diminution significative de l'activité de la maladie [54, 55]. Hawthorne et al. ont conduit un essai par retrait évaluant l'efficacité du maintien de l'azathioprine contre placebo chez 79 malades traités par azathioprine depuis au moins 6 mois [52]. Soixante-sept étaient en rémission complète et sans corticoïdes depuis au moins deux mois, la moitié ayant une colite étendue. Parmi ces derniers, le pourcentage de rechute à un an était significativement plus élevé dans le groupe placebo (59 % vs 36 %), cette différence étant plus nette chez les malades en rémission depuis plus de 6 mois à l'entrée dans l'essai (61 % vs 31 %). En revanche, on ne notait pas de bénéfice chez les 12 malades faiblement actifs, traités ou non par de faibles doses de corticoïdes. Récemment, Sood et al. ont montré une amélioration significative du maintien en rémission à un an chez 35 malades traités par azathioprine contre placebo au décours d'une première poussée

Tableau I. – Essais contrôlés de l'azathioprine (AZA) dans la RCH.

Placebo-controlled studies of azathioprine (AZA) in the treatment of ulcerative colitis.

Référence	N	Posologie AZA (mg/kg/j)	Durée du Traitement (mois)	Indication (% de malades sous corticoïdes)	Critères de jugement	Résultat	P
Jewell [53]	40 40	AZA (2,5) Placebo	12	RCH active (100 %)	Rémission Complète	40 % 22 %	NS
Rosenberg [191]	16 14	AZA (1,5 mg) Placebo	6	RCH (100 %)	Symptôme dose de corticoïdes	?	NS < 0,05
Kirk [192]	24 20	AZA Placebo	6	RCH active (100 %)	Score d'activité dose de corticoïdes	?	NS < 0,01
Hawthorne [189]	33 34	AZA (100 mg/j) Placebo	12	RCH en rémission (?)	Rémission	69 % 39 %	P = 0,039
Sood [188]	17 18	AZA (2,5) + sulfasalazine Placebo + sulfasalazine	12	1 ^{re} poussée cortico-sensible (100 %)	Rémission	23,5 % 55,6 %	P = 0,05

de RCH après mise en rémission initiale sous corticoïdes et traitement d'entretien par sulfasalazine [51]. Une large série rétrospective britannique portant sur 622 malades ayant une MICI, dont 346 ayant une RCH, traités par azathioprine pendant une durée moyenne de 2,1 ans avec un suivi moyen de 6,9 ans a été rapportée en 2002 [48]. La rémission était définie par le sevrage en corticoïdes depuis au moins 3 mois et un score de Harvey-Bradshaw ≥ 4 . Dans la RCH, le taux de rémission globale était de 58 % ; il était de 87 % chez les malades ayant reçu au moins 6 mois de traitement, ces taux étant supérieurs à ceux observés chez les malades ayant une MC. La réponse était significativement corrélée à la baisse du taux sanguin des globules blancs et des polynucléaires neutrophiles ainsi qu'à l'élévation du volume globulaire moyen. Les taux de maintien en rémission sous azathioprine étaient de 96 % à 12 mois, 82 % à 24 mois, 60 % à 48 mois et 54 % à 66 mois. Le taux de rechute à l'arrêt de l'azathioprine

n'était pas statistiquement corrélé à la durée du traitement. Deux autres séries incluant 105 et 131 malades dont presque la moitié ayant une colite étendue rapportent un taux de rémission complète sans corticoïdes à un an de 57 % et 65 % respectivement [44, 49]. Toutefois, les résultats à long terme s'avéraient moins favorables avec un taux de rechute à 3 ans respectivement de 50 % et 59 % et une probabilité de colectomie à 5 ans de 45 % dans l'une des deux études. Dans une série française, la probabilité de rémission était identique quelle que soit l'étendue de la colite [49].

En cas d'échec ou d'intolérance aux analogues des purines, le méthotrexate n'a pas fait la preuve de son efficacité, le seul essai randomisé étant négatif et les rares études ouvertes discordantes (niveau 3). Kozarek et al. ont rapporté pour la première fois l'effet du méthotrexate à la dose de 25 mg par voie intramusculaire une fois par semaine chez 7 malades ayant une RCH réfractaire [56]. Après douze semaines de traitement, 5 des 7 malades avaient une

Tableau II. – Principales études ouvertes de l'azathioprine (AZA)/6-mercaptopurine (6-MP) dans la RCH.

Main open studies of azathioprine (AZA)/6-mercaptopurine (6-MP) in the treatment of ulcerative colitis.

Référence	N	AZA/6-MP (mg/kg/j)	Durée du Traitement (mois)	Indication (% de malades sous corticoïdes)	Critères de jugement	% réponse
Adler [100]	81	6-MP (50-100 mg/j)	20	RCH active réfractaire (96 %)	Rémission	63 %
					RCSC *	46 %
					rechute à l'arrêt	52 % à un an 96 % à 2 ans
Lobo [185]	47	AZA (1,9)	12	RCH résistante (N = 28)	Rémission	46 %
				RCH cortico-dépendante (N = 19)	Colectomie	59 %
					corticoïdes	53 %
					colectomie échec	16 % 34 %
George [99]	105	6-MP (50 mg/j)	42	RCH réfractaire (85 %)	RCSC	57 %
					Rechute sous AZA	50 % à 3 ans
					Rechute si \bar{A} AZA	65 % à 2 ans 80 % à 5 ans
					Colectomie	9,5 %
Ardizzone [98]	56	AZA (2)0	28	RCH résistante (N = 10)	RCSC	64 % à 1 an
				RCH corticodépendante (N = 46)		69 % à 3 ans
					Colectomie	11,5 %
Gornet [186]	131	AZA (2)	19	RCH résistante (N = 42)	RCSC	65,1 à un an
				Cortico-dépendance (N = 89)	Rechute sous AZA	59 % à 3 ans
					Colectomie	45 % à 5 ans
Fraser [102]	346	AZA (1,65)	25	?	Rémission	58 %
					Maintien rémission	96 % à 12 mois
						82 % à 24 mois
						60 % à 48 mois 54 % à 66 mois

RCSC : rémission complète sans corticoïdes.

amélioration clinique (71 %) et avaient pu baisser la dose moyenne de corticoïdes administrée de 38,6 à 12,9 mg/jour. Une autre étude ouverte a testé l'efficacité du méthotrèxate par voie orale à la dose de 15 mg par semaine chez 8 malades ayant une RCH. La dose moyenne de corticoïdes pouvait être diminuée de moitié mais seuls 3 malades avaient une réponse partielle et aucun ne tirait bénéfice de ce traitement en entretien [57]. Un seul essai randomisé a été mené chez 67 malades atteints de RCH chronique active et traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs pendant au moins 4 des 12 derniers mois. Les résultats ont montré que le méthotrèxate oral hebdomadaire à la dose de 12,5 mg n'était pas supérieur placebo [58]. Toutefois, la faible dose et la voie d'abord utilisées étaient potentiellement inadaptées, le schéma thérapeutique validé étant différent dans la MC. Maté-Jiménez et al. ont comparé 34 malades séparés en trois groupes traités respectivement par 6-mercaptopurine 1,5 mg/kg/j, méthotrèxate 15 mg par semaine ou dérivés du 5-ASA à la dose de 3 g/j dans une population de malades atteints de RCH corticodépendante [59]. Le taux de rémission à 30 semaines était de 58,3 % dans le bras méthotrèxate, le taux de maintien en rémission n'étant que de 14,3 % à 106 semaines chez les répondeurs. Paoluzzi et al. ont traité par méthotrèxate 10 malades atteints de RCH corticodépendante ou corticorésistante et intolérants (N = 8) ou résistants (N = 2) à un traitement par azathioprine [60]. À six mois une rémission complète était observée chez 6 et une amélioration chez 4 [60].

L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique anti-TNF ζ , n'a pas d'efficacité démontrée dans la RCH (niveau 3). Un essai contrôlé récent chez 43 malades ayant une RCH en poussée modérée corticorésistante ne montrait pas de bénéfice à 2 et 6 semaines après deux injections à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0 et 2 [61]. Les taux de rémission clinique à 6 semaines étaient de 39 % dans le groupe infliximab et 30 % dans le groupe placebo. Les taux de réponse étaient similaires dans les 2 groupes en cas de colite étendue. Les taux de rémission endoscopique à 6 semaines, définie par un score de Baron à 0, étaient de 26 % dans le groupe infliximab et de 30 % dans le groupe placebo. Une autre étude randomisée, interrompue prématurément par manque de recrutement, rapportait une rémission à 10 semaines chez 4/8 malades traités par une injection d'infliximab vs 0/3 malades ayant reçu le placebo [62]. Plusieurs essais non contrôlés ont montré des résultats discordants [63-68]. Dans les deux séries ouvertes les plus récentes, le taux de réponse initiale était de 66 à 75 % et celui de rechute précoce de 50 et 73 % respectivement [68, 69]. D'autres essais sont en cours.

La ciclosporine intraveineuse a montré son efficacité dans des poussées sévères en cas de RCH corticorésistante ainsi qu'en monothérapie en alternative aux corticoïdes [70, 71]. Son utilité dans des poussées plus modérées, en particulier en cas de corticorésistance ou de contre-indication aux corticoïdes n'a pas été évaluée. L'efficacité et la tolérance du tacrolimus oral et du tacrolimus intraveineux se sont avérées analogues dans une série ouverte récente portant sur 38 malades, dont 33 atteints de RCH cortico-résistants [72] (niveau 3).

Des séries encourageantes ont été rapportées dernièrement sur l'effet des leuco aphérèses dans des RCH réfractaires [73-75]. Là encore, une évaluation approfondie s'impose avant d'inclure cette approche dans l'éventail thérapeutique de la pratique clinique.

Traitement chirurgical des formes récidivantes, chroniques actives ou réfractaires

Indications chirurgicales

En dehors du contexte de la chirurgie d'urgence pour complication mécanique de la RCH (hémorragie massive, perfora-

tion, colectasie, colite grave ne répondant pas au traitement médical — cf. Gambiez L et al.), le traitement chirurgical est proposé aux malades refusant le traitement médical ou étant intolérants ou résistants au traitement médical bien conduit, incluant les analogues des purines (niveau 4) [76].

Modalités du programme opératoire

Le traitement chirurgical de la RCH peut se dérouler en plusieurs étapes ou « temps opératoires ». Chez un malade ayant une forme chronique requérant une intervention en dehors de toute urgence ou semi urgence, la colectomie totale et l'anastomose iléo-anale sont réalisées lors de la même intervention avec une stomie temporaire (intervention en deux temps) et dans certains cas, sans iléostomie de protection (intervention en un temps). En revanche, en cas de poussée aiguë grave, le traitement chirurgical se fera en trois temps : d'abord la colectomie subtotalaire qui permet de sauver le malade, puis plus tard l'AIA protégée par une iléostomie et enfin la fermeture cette stomie.

Lorsque l'indication chirurgicale est posée, il convient d'évaluer les risques de morbidité postopératoire secondaires à l'état du malade et aux traitements médicaux qu'il a reçus. Dans toutes les études dans lesquelles ce paramètre a été étudié, une corticothérapie systémique en cours au moment de la chirurgie est apparue associée à une morbidité péri-opératoire plus importante (niveau 3) [77-81]. Par exemple, les malades ayant reçu une corticothérapie prolongée avaient 3,7 fois plus de risques d'avoir une complication et 5,5 fois plus de risques d'avoir une complication grave en période post-opératoire dans l'étude de Reding et al. (niveau 3) [77]. Cette observation amène à proposer alors des interventions en plusieurs temps au malade recevant plus de 20 mg d'équivalent de prednisolone par jour depuis plus de 10 jours.

L'état général et nutritionnel doit être pris en compte. Une perte de poids de plus de 10 % du poids habituel depuis le début des symptômes, l'existence d'une hypoalbuminémie sévère (< 25 g/L) (niveau 4) [82] doivent aussi faire préférer des interventions en plusieurs temps. Dans ces contextes, il est réalisé un premier temps une colectomie totale avec iléostomie et sigmoïdostomie et ultérieurement (après 3 mois, ce délai correspondant au temps requis pour obtenir un péritoine non-inflammatoire et une cavité péritonéale plus aisément dissécable), une fois la corticothérapie arrêtée, la proctectomie suivie d'une AIA protégée ou non ou une anastomose iléo-rectale (AIR).

Indications des modalités de la colectomie totale

Trois interventions peuvent être proposées pour le traitement de la RCH : la colectomie totale suivie d'une AIR, la colectomie totale avec iléostomie définitive et la colectomie totale suivie d'une anastomose iléo-anale (AIA). La colectomie totale suivie d'une AIA sur réservoir en J permet l'ablation de la totalité de la muqueuse à risque mais s'accompagne d'une morbidité opératoire un peu plus élevée (29 % vs 20 %) que les autres interventions et d'un risque de troubles de la continence légèrement supérieur (10 % vs 6 %) à celui de l'AIR (niveau 3) [83-85]. Le choix entre ces techniques est discuté au cas par cas en prenant en compte la continence, l'état du rectum, l'âge du malade, la durée d'évolution de la RCH, la certitude du diagnostic, les traitements médicaux utilisables en cas de reprise de la maladie sur le rectum, le désir de grossesse des femmes et le risque de cancer (voir plus loin).

LA CONTINENCE

Les malades ayant un sphincter incompétent (évalué par toucher rectal et éventuellement manométrie) ou ayant développé un

cancer du bas rectum s'étendant à l'appareil sphinctérien, ne peuvent bénéficier d'une intervention conservant l'appareil sphinctérien. Dans le cas où l'incontinence ne peut être facilement distinguée à l'interrogatoire de selles très urgentes, il est licite de proposer la réalisation d'une opacification du rectum à la recherche d'un microrectum et d'une échographie endo-anales. Le risque d'incontinence anale étant plus élevé chez les malades âgés, l'âge doit être pris en compte pour proposer une intervention. La force du sphincter externe diminue après 70 ans (niveau 3) [86]. Si un âge limite ne peut être fixé pour réaliser une AIA, il faut s'entourer de plus de prudence chez la personne âgée et proposer une manométrie d'évaluation avant la prise de décision notamment si l'âge dépasse 70 ans.

L'ÉTAT DU RECTUM

Pour les malades ayant des exonérations impérieuses, si l'opacification du rectum démontre que les fuites fécales sont la conséquence d'un microrectum, une continence adéquate peut être attendue après AIA (niveau 3) [87], justifiant la réalisation d'une coloproctectomie totale suivie d'une AIA.

LA CERTITUDE DIAGNOSTIQUE

En cas de colite indéterminée, l'intervention de choix reste la coloproctectomie totale suivie d'anastomose iléo-anales, mais il est nécessaire d'informer les malades que dans 2 cas sur 10 (niveau 4) [88, 89] l'évolution ultérieure peut être celle d'une maladie de Crohn nécessitant parfois l'ablation secondaire du réservoir avec confection d'une iléostomie terminale dans 50 % des cas (niveau 4) [90].

La conservation du rectum sera d'autant moins envisageable que les traitements médicaux entrepris dans la période pré-opératoire se seront avérés inefficaces ou d'utilisation à venir impossible (contre-indications, intolérance, toxicité).

LA FERTILITÉ ET TROUBLES SEXUELS

Chez l'homme, la dissection du rectum qu'implique la coloproctectomie expose à des risques de troubles sexuels quasi inexistant lors d'une AIR. L'innervation autonome uro-génitale (nerfs hypogastriques, plexus pelviens latéraux et racines sacrées S2, S3, S4) peut être lésée par une dissection difficile ou mal conduite. De telles lésions entraînent une anéjaculation en cas d'atteinte des nerfs hypogastriques ou de leurs efférences et une impuissance en cas d'atteinte des racines sacrées ou de leurs efférences. En l'absence de cancer ou de dysplasie, mener la dissection rectale le long de la paroi musculaire rectale exclut un tel risque. Ce n'est qu'en cas de cancer du rectum ou de dysplasie qu'une exérèse totale et réglée du mésorectum est nécessaire. Dans de tels cas, avec l'expérience de la chirurgie carcinologique, la préservation des nerfs est le plus souvent possible et le risque de troubles sexuels limité (< 15 %) (niveau 3) [91, 92]. Le risque sexuel doit donc être exposé au malade avant de retenir une option chirurgicale ; en cas d'identification et de préservation des nerfs, les fonctions sexuelles sont conservées entre 85 % et 100 % des cas.

Chez la femme, une réduction de fertilité est observée après AIA (niveau 3) [93]. Ce risque semble plus grand après AIA qu'après AIR [AP]. Une dyspareunie peut être observée jusque chez 30 % des femmes ayant eu une AIA (niveau 4) [94-96].

RÉFÉRENCES

- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
- Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002;359:331-40.
- Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:215-8.
- Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M, Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1854-8.
- Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118:540-9.
- Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000544.
- Sutherland LR, Roth DE, PL B. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5 ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78.
- Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000543.
- Feurle GE, Theuer D, Velasco S, Barry BA, Wordehoff D, Sommer A, et al. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomised double blind trial. *Gut* 1989;30:1354-61.
- Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188-97.
- Marteau P, Cellier C. Effets indésirables de l'acide 5-aminosalicylique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:377-86.
- Sharma B. Safety profile of the new 5-ASA based compounds. *Can J Gastroenterol* 1990;4:443-5.
- Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51:536-9.
- Hayllar J, Bjarnason I. Sulphasalazine in ulcerative colitis: in memoriam? *Gut* 1991;32:462-3.
- Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:117-28.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;1041-8.
- Lennard Jones JE, Baron JH, Connell AM, Avery Jones F. A double-blind trial of prednisone, salazopyrine, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:217-22.
- Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard Jones JE, Avery Jones F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441-43.
- Faubion W.A. J, Loftus E.V. J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
- Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattani 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.
- Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110:688-93.
- Ardizzone S, Porro GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf* 2002;25:561-82.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71.
- Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:251-6.

25. D'Arienzo A, Manguso F, Castiglione GN, Vicinanza G, Scaglione G, Bennato R, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:254-7.
26. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
27. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, et al. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1077-85.
28. Rutgeerts P, Geboes K, Ponette E, Coremans G, Vantrappen G. Acute infective colitis caused by endemic pathogens in western Europe: endoscopic features. *Endoscopy* 1982;14:212-9.
29. Tedesco FJ, Hardin RD, Harper RN, Edwards BH. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1983;29:195-7.
30. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA, Panhotra BR, Bhat RL, Javid G, et al. The colon in shigellosis: serial colonoscopic appearances in *Shigella dysenteriae* I. *Endoscopy* 1990;22:35-8.
31. Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, Pyles T. Steroid therapy can modulate gut barrier function, host defense, and survival in thermally injured mice. *J Surg Res* 1996;62:53-8.
32. Abbas MA, Mulligan DC, Ramzan NN, Blair JE, Smilack JD, Shapiro MS, et al. Colonic perforation in unsuspected amebic colitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1836-41.
33. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houghton E, Petri WA, Jr. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565-73.
34. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
35. Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, Marti R, Lemahieu M, Nuttens MC, et al. Que deviennent les colites aiguës inclueses ? : résultats d'une étude de cohorte de 104 malades dans la région nord-pas-de-calais. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:811-5.
36. Indications des examens de selles chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:627-42.
37. Barbut F, Beaugerie L, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygaleq P, Petit JC. Comparative value of colonic biopsy and intraluminal fluid culture for diagnosis of bacterial acute colitis in immunocompetent patients. *Infectious Colitis Study Group. Clin Infect Dis* 1999;29:356-60.
38. Ravdin JI. Amebiasis. *Clin Infect Dis* 1995;20:1453-64;quiz 65-6.
39. Pittman FE, el-Hashimi WK, Pittman JC. Studies of human amebiasis. II. Light and electron-microscopic observations of colonic mucosa and exudate in acute amebic colitis. *Gastroenterology* 1973;65:588-603.
40. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755-63.
41. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318-28.
42. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:92-9.
43. 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.
44. 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.
45. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:271-5.
46. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon AT. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:374-7.
47. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-22.
48. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.
49. Gornet JM, Lemann M, Cosnes J, Colombel JF, Bouhnik Y, Marteau P, et al. Azathioprine for ulcerative colitis: A retrospective multicenter study on 131 patients. *gastroenterology* 2001;120:A625.
50. Bianchi Porro G, Petrillo M, Ardizzone S, Dersideri S. Azathioprine in the treatment of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:113-4.
51. Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270-4.
52. 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.
53. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-30.
54. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-9.
55. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1291-2.
56. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-6.
57. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:1851-6.
58. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.
59. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227-33.
60. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1751-9.
61. 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.
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, Lichtenstein GR. Recent developments in inflammatory bowel disease. *Medical Clinics of North America* 2002;86:1497-523.
64. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:930-3.
65. Chey WY. Infliximab for patients with refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7 Suppl 1:S30-3.
66. Actis GC, Bruno M, Pinna-Pintor M, Rossini FP, Rizzetto M. Infliximab for treatment of steroid-refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2002;34:631-4.
67. Kohn A, Prantera C, Pera A, Cosentino R, Sostegni R, Daperno M. Anti-tumour necrosis factor alpha (Infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: Result of an open study on 13 patients. *Digestive and Liver Disease* 2002;34:626-30.
68. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:175-81.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflammatory Bowel Diseases* 2002;8:317-24.
73. Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, Shimoyama T, Muto T, Yamamura K, et al. Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher* 2002;6:255-60.
74. Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001;16:1-9.
75. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Current Pharmaceutical Design* 2003;9:307-21.
76. Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:81-92.
77. Reding R, Michel LA, Donckier J, de Canniere L, Jamart J. Surgery in patients on long-term steroid therapy: a tentative model for risk assessment. *Br J Surg* 1990;77:1175-8.
78. Price LA. The effect of systemic steroids on ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Br J Surg* 1968;55:839-40.
79. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:513-8.
80. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomosis. *Am Surg* 1984;50:546-8.
81. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320-7.
82. McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative issues in clinical nutrition. *Chest* 1999;115:64S-70S.
83. Pemberton JH. Surgery for ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 1987;67:633-50.
84. Cohen Z, McLeod RS, Stern H, Grant D, Nordgren S. The pelvic pouch and ileoanal anastomosis procedure. Surgical technique and initial results. *Am J Surg* 1985;150:601-7.
85. 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.
86. McHugh SM, Diamant NE. Effect of age, gender, and parity on anal canal pressures. Contribution of impaired anal sphincter function to fecal incontinence. *Dig Dis Sci* 1987;32:726-36.
87. Brunel M, Penna C, Tiret E, Balladur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut* 1999;45:542-5.
88. Wells AD, McMillan I, Price AB, Ritchie JK, Nicholls RJ. Natural history of indeterminate colitis. *Br J Surg* 1991;78:179-81.
89. Pezim ME, Pemberton JH, Beart RW, Jr., Wolff BG, Dozois RR, Nivatvongs S, et al. Outcome of "indeterminant" colitis following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1989;32:653-8.
90. Nicholls RJ, Wells AD. Indeterminate colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:105-12.
91. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery* 2002;131:368-72.
92. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996;182:495-502.
93. 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.
94. Counihan TC, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Fertility and sexual and gynecologic function after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1126-9.
95. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77-81.
96. Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:286-9.