

# Fiches d'utilisation pratique des principaux médicaments utilisés dans la rectocolite ulcéro-hémorragique

Marc LEMANN (1), Laurent BEAUGERIE (2), Yoram BOUHNİK (3), Bernard FLOURIÉ (4), Jean-Marie REIMUND (5), Philippe SEKSIK (6), Philippe MARTEAU (6)

(1) Service de gastroentérologie, Hôpital Saint Louis, 75010 Paris ; (2) Service d'hépatogastroentérologie et nutrition, Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris ; (3) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Lariboisière Louis, 75010 Paris ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Lyon Sud, 69495 Pierre Benite ; (5) Service de gastroentérologie, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg ; (6) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris.

## TABLE DES MATIÈRES

**SULFASALAZINE**

**MESALAZINE**

**OLSALAZINE**

**PRÉPARATIONS RECTALES DE 5-ASA ET DE 4-ASA**

**PREDNISONE, PREDNISOLONE (OU AUTRES CORTICOIDES À EFFET SYSTÉMIQUE ÉQUIVALENT)**

**PRÉPARATIONS RECTALES DE CORTICOIDES**

**AZATHIOPRINE, 6-MERCAPTOPYRIMIDINE**

**CYCLOSPORINE**

## CONTENTS

*Practical forms for the use of the main drugs in the treatment of ulcerative colitis*

Marc LEMANN, Laurent BEAUGERIE, Yoram BOUHNİK, Bernard FLOURIÉ, Jean-Marie REIMUND, Philippe SEKSIK, Philippe MARTEAU  
(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:1039-1048)

**SULFASALAZINE**

**MESALAZINE**

**OLSALAZINE**

**RECTAL ENEMAS OF 5 ASA AND 4 ASA**

**PREDNISONE, PREDNISOLONE (OR OTHER EQUIVALENT CORTICOSTEROIDS)**

**STEROID ENEMA**

**AZATHIOPRINE, 6-MERCAPTOPYRIMIDINE**

**CYCLOSPORIN**

Les fiches qui suivent ont été rédigées par le groupe de travail pour guider les prescripteurs. Elles développent plus spécifiquement les informations utiles pour traiter la rectocolite hémorragique. Elles ne reprennent pas de façon lit-

térale et exhaustive les termes de l'AMM, qui sont simplement rappelés. Le détail des indications doit être consulté dans le texte des questions.

DCI	SULFASALAZINE
Classe thérapeutique et mode d'action	Anti-inflammatoire L'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) qui est associé à un sulfamide (sulfapyridine) possède une action inhibitrice sur la 5-lipoxygénase, donc sur la production de leucotriènes, en particulier de LTB <sub>4</sub> , des propriétés anti-oxydantes, ainsi qu'une inhibition du facteur nucléaire transcriptionnel NF- $\kappa$ B. L'activation du PPAR- $\gamma$ pourrait être déterminante pour son action anti-inflammatoire et de prévention de la carcinogenèse colique.
Pharmacologie	Après ingestion orale, la sulfasalazine atteint en grande partie le côlon où les bactéries vont rompre le pont azoïque entre le 5-ASA et la sulfapyridine. Le 5-ASA libéré est partiellement absorbé par le côlon puis éliminé par les selles. La sulfapyridine est presque totalement absorbée.
Noms commerciaux et formes galéniques	Salazopyrine <sup>®</sup> , comprimés à 500 mg
AMM dans la RCH	Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention de la rechute.
Recommandations du groupe	
— Indications	Poussées légères à modérées. Prévention de la rechute. Le profil de tolérance lui fait préférer le 5-ASA seul en première intention à l'exception des formes avec manifestations articulaires au cours desquelles la sulfasalazine est volontiers recommandée en première intention.
— Posologie	3 à 6 g/j en attaque et 2 g/j pour la prévention de la rechute (dose à adapter).
— Durée	6 à 8 semaines pour l'attaque. Éventuellement « à vie » pour la prévention de la rechute.
Principaux effets indésirables	— Céphalées, perte d'appétit — Douleurs abdominales, nausées, dyspepsie — Manifestations d'hypersensibilité : fièvre, éosinophilie, œdème de la face, rash, urticaire, arthralgies, myalgies, toux, dyspnée. — Macrocytose (carence en folates) — Altération du spermogramme, avec oligo-asthénospermie (réversible en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement ou remplacement par 5-ASA). Rarement : — augmentation des enzymes hépatiques, hépatite — pancréatite — glomérulopathie, néphrite tubulo-interstitielle — alvéolite fibrosante, pneumopathie interstitielle — neuropathie périphérique, méningite aseptique, encéphalopathie — lupus érythémateux disséminé — acouphènes, vertiges, troubles du goût et de l'odorat — colite pseudomembraneuse — syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, alopecie, lichen plan — anémie hémolytique — aplasie médullaire
Précaution d'usage	Contre-indiqué si allergie aux sulfamides ou au 5-ASA En cas de déficit en G6PD, risque d'hémolyse (sulfapyridine) Intéraction avec la digoxine
Utilisation pendant la grossesse	Possible Allaitement contre-indiqué en cas de déficit en G6PD
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Clinique

DCI	MESALAZINE
Classe thérapeutique et mode d'action	Anti-inflammatoire L'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) possède une action inhibitrice sur la 5-lipoxygénase, donc sur la production de leucotriènes, en particulier de LTB <sub>4</sub> , des propriétés anti-oxydantes, ainsi qu'une inhibition du facteur nucléaire transcriptionnel NF- $\kappa$ B. L'activation du PPAR- $\gamma$ pourrait être déterminante pour son action anti-inflammatoire et de prévention de la carcinogenèse colique.
Pharmacologie	L'action est topique. Afin de parvenir sur le site des lésions, le 5-ASA est protégé de l'absorption par des procédés différents selon la spécialité. Pour le Pentasa <sup>®</sup> , le 5-ASA est encapsulé dans des microgranules, qui sont libérés dans l'estomac lors du délitement du comprimé ; le 5-ASA diffuse alors à travers la membrane des microgranules lors de leur transit sur toute la longueur de l'intestin. Environ 65 % de la dose de mésalazine ingérée parvient au côlon et 60 % de la dose ingérée est absorbée dans le grêle ou le côlon. Pour le Fivasa <sup>®</sup> et le Rowasa <sup>®</sup> , le 5-ASA est enrobé d'Eudragit <sup>®</sup> qui se délite sous l'effet des modifications de pH intraluminal dans l'iléon ou dans le côlon ascendant.
Noms commerciaux et formes galéniques	Fivasa <sup>®</sup> comprimé (400 ou 800 mg) Pentasa <sup>®</sup> comprimé (250 ou 500 mg) et sachet (1 g) Rowasa <sup>®</sup> comprimé (250 ou 500 mg)
AMM dans la RCH	Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention de la rechute
Recommandations du groupe	
— Indication	Poussées légères à modérées. Prévention de la rechute
— Posologie	1,6 à 4 g/j en attaque et 0,75 à 2 g/j pour la prévention de la rechute (dose à adapter)
— Durée	6 à 8 semaines pour l'attaque. Éventuellement « à vie » pour la prévention de la rechute
Principaux effets indésirables	— Manifestations d'hypersensibilité : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit, hyperéosinophilie Rarement : — exacerbation des signes digestifs — néphrite tubulo-interstitielle parfois non réversible (l'évolution vers une insuffisance rénale s'observe essentiellement en cas d'exposition durable) — pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire — augmentation des transaminases, hépatite — pancréatite aiguë — atteinte des lignées sanguines — péricardite et, plus exceptionnellement, myocardite
Précaution d'usage	Prudence si allergie à l'acide acétylsalicylique
Utilisation pendant la grossesse	Possible (il est recommandé de ne pas dépasser 2 g/j, un cas de néphropathie ayant été rapporté chez un enfant dont la mère était traitée par mésalazine 4 g/j) Allaitement possible, mais innocuité non démontrée
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Créatininémie (et calcul de la clairance) avant traitement, après 3 mois, puis tous les 6 mois

DCI	OLSALAZINE
Classe thérapeutique et mode d'action	Anti-inflammatoire Idem mésalazine
Pharmacologie	L'olsalazine est composée de deux molécules de 5-ASA reliées par une liaison diazoïque. Cette dernière empêche l'absorption intestinale de la molécule native. Le clivage de la liaison par les bactéries coliques libère le 5-ASA dans le côlon.
Noms commerciaux et formes galéniques	Dipentum <sup>®</sup> gélule ou comprimé (250 ou 500 mg)
AMM dans la RCH	Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention de la rechute
Recommandations du groupe	
— Indication	Idem mésalazine
— Posologie	1,5 à 2 g/j en attaque et 0,5 g/j pour la prévention de la rechute (dose à adapter)
— Durée	6 à 8 semaines pour l'attaque. Eventuellement « à vie » pour la prévention de la rechute.
Principaux effets indésirables	Diarrhée sécrétoire Idem mésalazine
Précaution d'usage	Idem mésalazine Débuter le traitement progressivement, ne pas dépasser 1 g par prise et éventuellement réduire la posologie en cas de diarrhée.
Utilisation pendant la grossesse	Idem mésalazine
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Idem mésalazine.

	Préparations rectales de 5-ASA et de 4-ASA
Classe thérapeutique et mode d'action	Idem formes orales
Pharmacologie	Ces dérivés amino-salicylés agissent de manière topique sur la muqueuse inflammatoire. L'action des suppositoires est limitée au rectum ; celle des lavements de 100 mL peut s'étendre vers l'amont, du rectum à l'angle colique gauche. Les suppositoires de Pentasa <sup>®</sup> ont une libération prolongée et sont dosés à 1 g ce qui permet une seule application par jour.
Noms commerciaux et formes galéniques	Fivasa <sup>®</sup> suppositoires (500 mg) Pentasa <sup>®</sup> suppositoires (1 g) et suspension rectale (1 g) Rowasa <sup>®</sup> suppositoires (500 mg)
AMM dans la RCH	Localisations distales des poussées légères à modérées.
Recommandations du groupe	
— Indication	Poussées légères à modérées. Possible aussi en prévention de la rechute
— Posologie	1 à 1,5 g/j en attaque et 0,5 g/j ou 1 g 3 fois par semaine pour la prévention de la rechute (dose à adapter)
— Durée	4 à 8 semaines pour l'attaque. Éventuellement « à vie » pour la prévention de la rechute
Principaux effets indésirables	Idem formes orales
Précaution d'usage	Idem formes orales
Utilisation pendant la grossesse	Idem formes orales
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Idem formes orales

DCI	<b>PREDNISONE, PREDNISOLONE</b> (ou autres corticoïdes à effet systémique équivalent)
Classe thérapeutique et mode d'action	Glucocorticoïde — Anti-inflammatoire Modulateur de la production des médiateurs de la réponse inflammatoire et immunitaire (à forte dose, immunosuppresseur)
Pharmacologie	L'absorption intestinale du sulfobenzoate de prednisolone est sujette à des variations individuelles ; ce corticoïde est peu absorbé au niveau du côlon.
Noms commerciaux et formes galéniques	Cortancyl® (prednisone) comprimés à 1, 5 et 20 mg Hydrocortancyl® (prednisolone acetate) : comprimés à 5 mg Solupred® (sulfobenzoate de prednisolone) : comprimés à 5 et 20 mg (cp. orodispersibles ou cp. effervescents) et solution buvable Médrol® (methylprednisolone ; 0,8 mg est équivalent à 1 mg de prednisone) : comprimés à 4, 16 et 32 mg Solu-Médrol® (methylprednisolone) : forme injectable (20, 40, 120 mg)
AMM dans la RCH	Poussées évolutives
Recommandations du groupe	
— Indication	Poussées sévères ou en cas d'échec ou intolérance du traitement non corticoïde (amino-salicylé) de première intention dans les formes modérées
— Posologie	0,5 à 1 mg/kg/j selon la sévérité de la poussée voie IV en cas de poussée très sévère ou résistante à la forme orale
— Durée	posologie maintenue jusqu'à la remission + 1 semaine puis réduction de la posologie quotidienne de 10 mg tous les 10 jours jusqu'à demi dose puis réduction de 5 mg/semaine En cas de corticodépendance, envisager une alternative thérapeutique.
Principaux effets indésirables	Syndrome de Cushing Acné, ecchymoses, hypertrichose, retard de cicatrisation Arrêt ou ralentissement de la croissance chez l'enfant Ostéoporose, fractures pathologiques, en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique Hypertension artérielle Diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent Irrégularités menstruelles Faiblesse et atrophie musculaire Pancréatite Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation ; rarement, accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques ; états dépressifs à l'arrêt du traitement Glaucome et cataracte Infections opportunistes (candidose et autres mycoses) Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée Inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive
Précaution d'usage	Prudence si hypertension, facteurs de risque de diabète et d'ostéoporose, association à un médicament donnant des torsades de pointe ou facilitant l'hypokaliémie Contre-indication si psychose maniaco-dépressive, ostéoporose sévère, ostéonécrose aseptique, glaucome, infection non traitée (notamment virales du groupe herpes, anguillulose, tuberculose...) Vaccins vivants atténués contre-indiqués
Utilisation pendant la grossesse	Possible Pas de risque malformatif démontré Insuffisance surrénalienne néonatale exceptionnelle
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Glycémie, pression artérielle, kaliémie (surtout si facteurs de risque et forte posologie) Apport de calcium (1 g/j) et vitamine D (800 unités/j) Etude de la densité osseuse en cas de traitement de plus de 3 mois ou facteurs de risque d'ostéopénie associés Examen oculaire si traitement prolongé Recherche d'insuffisance surrénalienne lors de l'arrêt des traitements prolongés (test à l'ACTH)

	<b>Préparations rectales de corticoïdes</b>
Classe thérapeutique et mode d'action	Idem formes orales
Pharmacologie	Le passage systémique des corticoïdes est fort avec le Betnesol <sup>®</sup> , plus modéré avec le colofoam <sup>®</sup>
Noms commerciaux et formes galéniques	Betnesol <sup>®</sup> solution rectale (5 mg de bétaméthasone dans 100 ml) Colofoam <sup>®</sup> mousse rectale (100 mg d'hydrocortisone dans 20 g de mousse)
AMM dans la RCH	Localisations distales des poussées légères à modérées
Recommandations du groupe	
— Indication	Poussées légères à modérées en cas notamment d'intolérance ou d'échec des aminosalicylés (auxquels ils peuvent être associés)
— Posologie	1 application/j, de préférence le soir
— Durée	15 à 28 jours. Un traitement plus long est possible (notamment lors d'un arrêt progressif du traitement) par exemple à la dose d'une application tous les 3 jours.
Principaux effets indésirables	Idem formes orales. Ils sont plus rares si la durée de traitement est courte.
Précaution d'usage	Idem formes orales
Utilisation pendant la grossesse	Idem formes orales
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	Clinique pour les traitements de courte durée Idem formes orales pour les traitements prolongés

DCI	AZATHIOPRINE, 6-MERCAPTOPURINE
Classe thérapeutique et mode d'action	Immunosuppresseurs, antimétabolites L'azathioprine/6-MP inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés et des macrophages, diminue la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T, réduit les activités NK et cytotoxique T, réduit la production d'interleukine 2
Pharmacologie	L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazolé de la 6-MP L'absorption des deux substances est incomplète, soumise à des variations inter et intra-individuelles. L'absorption de l'azathioprine est en moyenne supérieure à celle de la 6-MP. Après son absorption, l'azathioprine est rapidement et presque complètement (88 %) transformée en 6-MP. Compte-tenu du rapport des poids moléculaires, le coefficient de conversion de l'azathioprine en 6-MP est de 0,55. Le métabolisme de la 6-MP se fait selon 3 voies : — celle de la thiopurine méthyl transférase (TPMT), qui entraîne la formation de métabolites méthylés inactifs (6-MMP) ; — celle de la xanthine oxydase, menant à la formation d'acide thiourique, également inactif ; — celle de l'hypoxanthine guanine phosphorybosyl transférase qui conduit à la formation de nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN), métabolites actifs. Le déficit constitutif en TPMT (déficit complet, mutation homozygote : 0,3 % de la population ; déficit partiel, hétérozygote, 11 %), ou la prise d'allopurinol favorise la voie des métabolites actifs et donc la toxicité de l'azathioprine/6-MP. Différentes mutations fonctionnelles de la TPMT ont été identifiées, permettant d'utiliser l'étude du génotype plutôt que celle de l'activité TPMT en pratique clinique. La corrélation entre toxicité et déficit en TPMT est toutefois imparfaite. La demi-vie de la 6-MP dans le plasma est de 1 à 2 heures, alors que celle des 6-TGN actifs dans les hématies est de plusieurs jours, l'état stationnaire étant atteint en 4 jours à 3 ans. Ceci explique le long délai d'action. Le dosage érythrocytaire des 6-TGN a été proposé pour ajuster le traitement, un taux de 6-TGN supérieur à 250 ou 270 pmol étant considéré comme le seuil pour obtenir une efficacité clinique. Toutefois, d'autres métabolites ont sans doute aussi une activité et la corrélation du taux de 6-TGN avec l'efficacité clinique n'a pas été retrouvée dans tous les travaux. Le dosage des 6-MMP a également été proposé, ces métabolites reflétant une forte activité de la TPMT. Une corrélation avec la toxicité hépatique a été rapportée.
Noms commerciaux et formes galéniques	Imurel® (azathioprine) comprimé à 50 mg Purinéthol® (6-MP) comprimé à 50 mg
AMM dans la RCH	RCH
Recommandations du groupe	— Indication RCH chronique active Prévention de la rechute et réduction des besoins en corticoïdes au long cours — Posologie Azathioprine : 2 à 2,5 mg/kg/j. En cas d'inefficacité et en l'absence de toxicité, la posologie peut être augmentée. 6-MP : 1 à 1,5 mg/kg/j. En cas d'inefficacité et en l'absence de toxicité, la posologie peut être augmentée. — Durée L'échec du traitement est jugé après 6 mois, ou plus si des ajustements de posologie sont effectués. Le traitement est habituellement poursuivi pendant au moins 4 ans. Au-delà, l'interruption du traitement est discutée au cas par cas
Principaux effets indésirables	Globalement, le traitement doit être interrompu pour un problème de tolérance dans 5 à 15 % des cas <b>Réactions d'intolérance</b> (5 à 10 % des cas) Elles surviennent presque toujours dans le premier mois et peuvent comporter : fièvre, arthralgies, myalgies, éruption cutanée (y compris érythème noueux), malaise général, hypotension (exceptionnel), nausées, vomissements, diarrhée (parfois profuse), hépatite aiguë et pancréatite aiguë (3 %). En cas d'intolérance à l'azathioprine, on peut aussi essayer de lui substituer la 6-MP, qui est alors bien tolérée dans près d'un cas sur deux sauf en cas de pancréatite où la rechute est quasi-constante. <b>Toxicité hématologique</b> L'azathioprine/6-MP diminue progressivement les leucocytes, dont le taux sanguin se stabilise en moyenne à 50 % de sa valeur initiale en 6 mois ; il existe une baisse parallèle des diverses sous-populations lymphocytaires et des polynucléaires neutrophiles. En général, les autres lignées sanguines sont peu modifiées, à l'exception d'une macrocytose. La susceptibilité individuelle est cependant variable : certains patients ont une baisse très rapide d'une ou plusieurs lignées et sont menacés de cytopénie sévère (parfois mortelle). La plupart de ces cas correspondent à un déficit en TPMT. Certains auteurs ont préconisé de faire systématiquement une recherche de ce déficit avant de débiter le traitement ; il s'agit cependant de tests limités à quelques laboratoires et l'absence de déficit en TPMT ne met pas à l'abri d'un accident hématologique. En cas de déficit modéré, un ajustement de la posologie peut être suffisant, à la condition d'une surveillance très stricte. Même en l'absence de déficit en TPMT, des accidents tardifs sévères restent possibles. D'autres patients ne modifient pas ou peu leurs lignées sanguines. En cas d'inefficacité du traitement, on peut alors augmenter la posologie, en s'aidant si possible d'un dosage de 6-TGN. <b>Toxicité hépatique</b> La toxicité hépatique de l'azathioprine et de la 6-MP est rare (environ 1 %) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite aiguë cytolytique, d'une pélioïse ou une hyperplasie nodulaire régénérative, ou d'une cytolysse ou cholestase chronique. Lorsque les tests hépatiques sont peu perturbés, certains auteurs maintiennent le traitement, en diminuant la posologie, les anomalies pouvant alors régresser. <b>Infections opportunistes</b> Le risque est très faible en cas de traitement isolé, à la posologie usuelle. Les infections les plus fréquemment rapportées sont dues aux virus cytomégalovirus (CMV), Epstein Bar virus (EBV), du groupe herpes ou papillomavirus (verrues). De rares cas de pneumocystose ont été rapportés, ne justifiant pas de traitement prophylactique, sauf si d'autres immunosuppresseurs sont associés. <b>Cancer et lymphome</b> L'augmentation du risque de cancer ou de lymphome n'est pas démontrée avec l'azathioprine/6-MP dans la RCH. À partir de cas rapportés dans plusieurs séries rétrospectives de sujets atteints de MICI, on peut estimer l'incidence des lymphomes à 0,2-0,4 %. Une augmentation des lymphomes associés à l'EBV a été suggérée.

DCI	AZATHIOPRINE, 6-MERCAPTOPURINE
Précaution d'usage	Prudence si insuffisance rénale ou hépatique ou prise d'allopurinol ou sulfasalazine (commencer à faible dose et adapter la posologie à l'hémogramme) Eviter l'association à d'autres produits myélotoxiques Contre-indiqué en cas d'infection évolutive, notamment virale. Des sérologies HIV, HCV et HBV sont conseillées avant le début du traitement. Vaccins vivants atténués contre-indiqués
Utilisation pendant la grossesse	Possible, sous réserve d'une information détaillée Pas de risque malformatif démontré en cas d'usage chez la femme avant ou pendant sa grossesse Chez l'homme, une faible augmentation du risque de malformation a été suggérée dans deux études limitées mais non confirmée dans des séries plus importantes. Insuffisance médullaire néonatale exceptionnelle Allaitement contre-indiqué
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	<p><b>Hémogramme</b>            Un hémogramme doit être fait avant le début du traitement.            La surveillance est rapprochée durant les 4 à 8 premières semaines (tous les 7 jours) pour détecter une cytopénie précoce et sévère. En cas de diminution rapide des leucocytes ou des plaquettes, le traitement doit être interrompu. Un déficit en TPMT doit être recherché (voir ci dessus) avant toute tentative de réintroduction.            La surveillance reste régulière par la suite (tous les mois jusqu'à stabilisation, puis tous les 3 mois), une cytopénie tardive restant possible tout au long du traitement. Si la baisse est modérée (leucocytes &gt; 3000/mL, polynucléaires &gt; 1500/mL, lymphocytes &gt; 500/mL ou plaquettes &gt; 100 000/mL), une baisse de la posologie peut être suffisante ; dans les cas plus marqués, il est prudent (compte tenu de l'effet retardé du produit) d'arrêter le médicament et de tenter de reprendre à dose moindre, ensuite, après correction de l'anomalie et étude de la TPMT.            Une baisse tardive des plaquettes doit faire envisager le diagnostic d'hyperplasie nodulaire regenerative</p> <p><b>Tests hépatiques</b>            Des tests doivent être faits avant le début du traitement.            La surveillance comporte des tests tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les 3 mois tout au long du traitement, avec au minimum, un test de cytolysé (ALAT) et un test de cholestase (gamma-GT).</p> <p><b>Autres mesures</b>            La mesure des enzymes pancréatiques est inutile en dehors de symptômes, des anomalies mineures étant fréquentes et habituellement sans conséquences.</p>

DCI	CICLOSPORINE
Classe thérapeutique et mode d'action	La ciclosporine (CsA) induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, empêchant l'expansion clonale de ces derniers ; elle n'a pas d'action cytotoxique. Elle bloque la production d'interleukine 2 par la cellule T auxiliaire.
Pharmacologie	Après administration orale, elle est rapidement absorbée, la concentration maximum sanguine étant obtenue entre la 2 <sup>e</sup> et la 4 <sup>e</sup> heure, pour revenir à un taux basal à la 12 <sup>e</sup> heure. Il existe de grandes variations inter-individuelles et d'un jour à l'autre chez un même individu notamment en fonction de l'alimentation. La biodisponibilité est de 30 %. La demi-vie, en moyenne de 27 heures, varie de 4 à 50 heures. La CsA est presque totalement métabolisée au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450. L'élimination est surtout biliaire, l'élimination urinaire ne dépassant pas 6 %. La ciclosporine traverse le placenta et est retrouvée dans le lait.
Noms commerciaux et formes galéniques	Sandimmun <sup>®</sup> , Néoral <sup>®</sup> (microémulsion à résorption orale améliorée) : soluté buvable 100 mg/mL, comprimés à 100, 50, 25 et 10 mg et ampoule injectable 1 mL et 5 mL (1 mL = 50 mg). Réservé aux hôpitaux.
AMM dans la RCH	Pas d'AMM spécifique dans la RCH
Recommandations du groupe	
— Indication	Colite grave, essentiellement cortico-résistante.
— Posologie	Par voie veineuse (traitement initial) : 2 mg/kg/j IV en continu à la seringue électrique sur 24 heures. La posologie est ensuite adaptée en fonction des résultats des dosages de ciclosporinémie (voir plus loin).
— Durée	Le traitement IV dure en général de 3 à 14 jours puis la ciclosporine est administrée per os. Le traitement oral dure en général 3 à 6 mois (durée adaptée à l'efficacité et à la tolérance).
Principaux effets indésirables	Hirsutisme, tremblement, hypertrophie gingivale Insuffisance rénale, hypertension artérielle, paresthésies, œdèmes, hépatite, troubles digestifs
Précaution d'usage	<b>Contre indications</b> — Insuffisance rénale Néoplasie — Infection — Allaitement <b>Précautions avant l'initiation du traitement</b> Interrogatoire Examen physique Biologie (Ionogramme, créatinine, CRP/NFS/Bilan hépatique/Magnésium, Cholestérol) Epilepsie Grossesse Cancer Autres médicaments Pression artérielle Infection Abdomen <b>Conduite à tenir</b> — HTA : inhibiteurs calciques — Epilepsie : poursuivre le traitement antiépileptique — Hypomagnésémie (< 15 mg/L) : magnésium IV Hypocholestérolémie : intralipides IV à passer en 12 heures ou plus, sur une voie périphérique : à discuter au cas par cas Interactions médicamenteuses nombreuses (à vérifier pour chaque médicament) Vaccins vivants atténués contre-indiqués
Utilisation pendant la grossesse	Elle est possible. L'allaitement est contre-indiqué.

DCI	CICLOSPORINE				
Surveillance et mesures associées recommandées par le groupe	<p><b>1. Evaluation de la réponse</b> La réponse est évaluée plusieurs fois par jour pendant les premiers 1-7 jours. Les malades qui ne répondent pas doivent être confiés au chirurgien pour une colectomie (cf. texte).</p> <p><b>2. Monitoring de la toxicité du traitement IV</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Test</p> <p>Pression artérielle Recherche des effets indésirables</p> <p>Ciclosporinémie, Créatininémie Ionogramme sanguin, magnésium Bilan hépatique Cholestérol</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Fréquence</p> <p>Tous les jours</p> <p>Toutes les 4 heures le jour 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * Tous les jours si <math>\Omega</math> 1,2-1,4 g/L</p> </td> </tr> </table> <p>Ciclosporinémie cible : 200(<math>\pm</math>50) ng/mL Réduire la dose de cyclosporine (d'au moins 25 %) si : — la créatinine augmente de 30 % — les tests hépatiques doublent — PA diastolique &gt; 90 mm Hg — PA systolique &gt; 150 mm Hg malgré inhibiteurs calciques</p> <p><b>3. Passage à la voie orale</b> La cyclosporine IV est arrêtée le soir à 20 heures. Le lendemain matin, la cyclosporinémie est dosée à 8 heures. Le Néoral® est débuté à la dose de 5 mg/kg. La gélule peut être avalée intacte ou mâchée avec un grand verre d'eau. La solution buvable doit être diluée dans un grand verre (en verre) de boisson froide (chocolat, lait, cola, jus d'orange) mais jamais dans du jus de pamplemousse.</p> <p><b>4. Suivi ambulatoire</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Test</p> <p>Consultation Ciclosporinémie Ionogramme créatinine Tests hépatiques Magnésium Cholestérol Triglycérides NFS</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Fréquence</p> <p>Toutes les semaines le 1<sup>er</sup> mois Tous les 15 jours les 2 mois suivants Idem et toutes les semaines en cas de changement de dose</p> </td> </tr> </table> <p><b>5. Prévention des infections opportunistes</b> Aérosol de Pentamidine tous les mois ou triméthoprime sulfaméthoxazole per os notamment en cas d'autres immunosuppresseurs associés (corticoïdes, azathioprine...).</p>	<p>Test</p> <p>Pression artérielle Recherche des effets indésirables</p> <p>Ciclosporinémie, Créatininémie Ionogramme sanguin, magnésium Bilan hépatique Cholestérol</p>	<p>Fréquence</p> <p>Tous les jours</p> <p>Toutes les 4 heures le jour 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * Tous les jours si <math>\Omega</math> 1,2-1,4 g/L</p>	<p>Test</p> <p>Consultation Ciclosporinémie Ionogramme créatinine Tests hépatiques Magnésium Cholestérol Triglycérides NFS</p>	<p>Fréquence</p> <p>Toutes les semaines le 1<sup>er</sup> mois Tous les 15 jours les 2 mois suivants Idem et toutes les semaines en cas de changement de dose</p>
<p>Test</p> <p>Pression artérielle Recherche des effets indésirables</p> <p>Ciclosporinémie, Créatininémie Ionogramme sanguin, magnésium Bilan hépatique Cholestérol</p>	<p>Fréquence</p> <p>Tous les jours</p> <p>Toutes les 4 heures le jour 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * 1 jour sur 2 * Tous les jours si <math>\Omega</math> 1,2-1,4 g/L</p>				
<p>Test</p> <p>Consultation Ciclosporinémie Ionogramme créatinine Tests hépatiques Magnésium Cholestérol Triglycérides NFS</p>	<p>Fréquence</p> <p>Toutes les semaines le 1<sup>er</sup> mois Tous les 15 jours les 2 mois suivants Idem et toutes les semaines en cas de changement de dose</p>				

\* quotidiennement si anormal