

Prise en charge d'une colite aiguë grave

➔ **Benjamin Pariente**

(✉) Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Claude Huriez, Université Lille 2, Lille, 1 rue Michel Polonovski 59000, Lille

E-mail : benjamin.pariante@chru-lille.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître la définition d'une colite aiguë grave
- Connaître les complications des colites aiguës graves
- Connaître le bilan à réaliser devant une colite aiguë grave
- Connaître la prise en charge thérapeutique d'une colite aiguë grave

Mots-clés : colite aiguë grave, rectocolite hémorragique, corticoïdes, infliximab, ciclosporine, colectomie.

Résumé

La colite aiguë grave (CAG) peut révéler ou compliquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin connue, en particulier une rectocolite hémorragique. La CAG représente une urgence médico-chirurgicale pouvant engager le pronostic vital à court terme. Son diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques. Le bilan initial doit avant tout éliminer une complication grave imposant la chirurgie en urgence et écarter une surinfection digestive, notamment à *Clostridium Difficile* et cytomégalovirus.

La corticothérapie intraveineuse représente le traitement médical de première intention de la CAG. Néanmoins, elle est inefficace chez un patient sur trois. L'infliximab et la ciclosporine sont envisageables en 2^e ligne avec une efficacité et une sécurité d'emploi comparables ; le choix entre les deux molécules doit se faire au cas par cas. La colectomie doit être proposée d'emblée en cas de formes compliquées et être discutée à chaque étape de la prise en charge thérapeutique, en alternative au traitement médical.

Introduction

La colite aiguë grave (CAG) est une complication de la rectocolite hémorragique (RCH), plus rarement de la maladie de Crohn colique ou des colites

infectieuses. Une poussée sévère de RCH est observée chez 10-15 % des malades [1]; aucune donnée n'est disponible sur la fréquence des CAG au cours de la maladie de Crohn. La CAG peut représenter une complication d'une MICI connue ou être le mode d'entrée dans la maladie.

La CAG représente une urgence médico-chirurgicale menaçant le pronostic vital à court terme. Diagnostiquer et identifier rapidement la sévérité d'une CAG est un enjeu majeur dans la prise en charge. En 1952, la mortalité des poussées sévères de RCH était voisine de 34 % [2,3]. Actuellement, grâce aux avancées diagnostiques et thérapeutiques la mortalité des CAG varie de 1 à 3 % [4-6]. Ainsi, un diagnostic simple et rapide doit être réalisé afin de permettre une prise en charge adaptée. Ce diagnostic est avant tout clinique et doit être étayé par des critères de gravité biologiques, morphologiques et endoscopiques. Les évaluations initiales et pluriquotidiennes entre équipes médicales et chirurgicales sont indispensables pour optimiser et guider la stratégie thérapeutique.

Définition d'une CAG

Les CAG sont définies par des critères clinico-biologiques et n'incluent donc ni l'imagerie, ni l'endoscopie.

Tableau I. Critères de Truelove et Witts modifiés

| | |
|---------------------------------------|--------|
| 1 critère majeur | |
| Nombre d'évacuations sanglantes/24h | ≥ 6 |
| ET au moins 1 critère mineur | |
| Température (°C) | ≥ 37.8 |
| Fréquence cardiaque (/min) | ≥ 90 |
| Hémoglobininémie (g/dl) | ≥ 10.5 |
| Vitesse de sédimentation (en mm à H1) | ≥ 30 |
| Albuminémie (g/dl) | ≥ 35 |

Tableau II. Score de Lichtiger

| | | |
|---|---------------------|---|
| Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel) | 0-2 | 0 |
| | 3-4 | 1 |
| | 5-6 | 2 |
| | 7-9 | 3 |
| | 10 et plus | 4 |
| Selles nocturnes | Non | 0 |
| | Oui | 1 |
| Saignement rectal (en % du nombre de selles) | Absent | 0 |
| | < 50% | 1 |
| | 50-100% | 2 |
| | 100% | 3 |
| Incontinence fécale | Non | 0 |
| | Oui | 1 |
| Douleurs abdominales | Aucune | 0 |
| | Légères | 1 |
| | Moyennes | 2 |
| | Intenses | 3 |
| État général | Parfait | 0 |
| | Très bon | 1 |
| | Bon | 2 |
| | Moyen | 3 |
| | Mauvais | 4 |
| | Très Mauvais | 5 |
| Douleur abdominale provoquée | Aucune | 0 |
| | Légère et localisée | 1 |
| | Moyenne et diffuse | 2 |
| | Importante | 3 |
| Nécessité d'un antidiarrhéique | Non | 0 |
| | Oui | 1 |

vement clinique et de pouvoir être reproduit quotidiennement au lit du malade. Le suivi d'un patient avec CAG et l'efficacité des traitements entrepris peuvent alors être appréciés par les variations quotidiennes du score de Lichtiger, rendant ce score très utilisé en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques. **Une CAG est définie par un score de Lichtiger supérieur ou égal à 10.** Quant à la réponse au traitement médical, elle est déterminée par l'association de 3 critères :

- un score de Lichtiger inférieur à 10
- pendant 2 jours consécutifs
- avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial

Complications des CAG

S'il est important d'identifier rapidement une poussée sévère, il est encore plus urgent d'en connaître les complications qui imposent la colectomie subtotale d'emblée. Les complications suivantes doivent donc être recherchées chez tout patient hospitalisé pour une CAG:

- Le mégacolon toxique ou colectasie, défini par un diamètre du colon transverse supérieur à 6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation couché ou un scanner abdominal, et des signes de toxicité systémiques
- La perforation colique
- Les abcès abdominaux
- L'hémorragie digestive sévère

Bilan à réaliser devant une CAG

Le bilan d'une CAG a plusieurs objectifs : [1] identifier les critères de gravité de la colite et éliminer ses complica-

Scores clinico-biologiques définissant une CAG

Des scores rapides et simples, uniquement validés pour la RCH, ont été établis pour définir la sévérité d'une poussée de colite aiguë. Les critères de Truelove et Witts, établis en 1955 par l'équipe d'Oxford [2], sont toujours d'actualité. Ils sont recueillis dès l'admission du patient et prennent en compte l'intensité des symptômes digestifs (nombre de selles sanglantes/24 h), le retentissement général (hyperthermie, tachycardie) et le retentissement biologique (anémie, syndrome inflammatoire). Ils ont été

modifiés en 1974 pour inclure l'hypoalbuminémie [3,7]. Une poussée sévère définie selon les critères de Truelove et Witts (Tableau I), associe une diarrhée aiguë sanglante faite de 6 évacuations/24 h minimum avec au moins un des critères suivants : $T^{\circ} \geq 37.5^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque $\geq 90/\text{min}$, hémoglobine $\leq 10.0 \text{ g/dl}$, vitesse de sédimentation à la 1^{re} heure $\geq 30 \text{ mm}$ (aujourd'hui remplacée par une CRP $> 30 \text{ mg/dL}$), et albuminémie $\leq 35 \text{ g/L}$.

Un autre score a été établi plus récemment: le score de Lichtiger (Tableau II) [8,9]. Il a pour avantage d'être exclusi-

Tableau III. Bilan à l'admission

| | |
|---|---|
| 1. Identifier les critères de gravité et éliminer les complications | <ul style="list-style-type: none"> – NFS, CRP et/ou VS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, albuminémie – ASP (3 incidences) +/- TDM abdomino-pelvien – Rectosigmoïdoscopie (sauf contre-indication) |
| 2. Éliminer une surinfection digestive | <ul style="list-style-type: none"> – Toxines C. Difficile, coprocultures – Recherche de CMV (PCR sang, biopsie) – Examen parasitologique des selles selon contexte |
| 3. Bilan avant immunosuppresseur/immunomodulateur | <ul style="list-style-type: none"> – Sérologies VHB, VHC et VIH – Sérologies EBV, VZV, CMV – Quantiféron (ou Intra Dermo Reaction) et radio de thorax (pour l'infiximab) – Cholestérolémie et magnésémie (pour la ciclosporine) |

tions, [2] rechercher un facteur déclenchant et/ou aggravant en particulier une surinfection digestive et [3] réaliser un bilan pré-thérapeutique en vue de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur (Tableau III).

Examen clinique

L'interrogatoire doit situer le contexte de survenue de CAG : antécédent personnel ou familial de MICI, contag infectieux ou voyage récent, prise de médicaments entérotoxiques. L'examen clinique devra systématiquement rechercher des signes de gravité et/ou de complications à savoir l'hyperthermie, la tachycardie, la défaillance hémodynamique, les signes d'irritations péritonéales et préciser l'importance du saignement digestif.

Examens biologiques

Un bilan biologique associant une numération de la formule sanguine, un ionogramme sanguin, un dosage sanguin de la C Reactive Protéine (CRP), de la vitesse de sédimentation et de l'albuminémie doit être initialement réalisé.

Devant toute CAG, il est nécessaire de chercher un agent infectieux pouvant avoir déclenché ou aggravé une poussée de MICI. Ainsi dès l'admission du malade, la recherche de *Clostridium difficile* et des ses toxines A et B est indispensable. En effet, chez les patients atteints de MICI hospitalisés, la prévalence des colites à *Clostridium Difficile* est 8 fois plus élevée que chez les autres patients et est à l'origine d'une augmentation significative de morbidité et mortalité [11].

Une réactivation du cytomégalovirus (CMV) devra également être recherchée. Son diagnostic se fait par :

- La recherche d'une réplication virale sanguine (polymerase chain reaction (PCR) ou Antigénémie pp65)
- La PCR CMV sur les biopsies coliques
- L'examen anatomopathologique immunohistochimique des biopsies coliques avec recherche d'inclusions virales (effet cytopathogène du virus)

En cas de réactivation documentée du CMV, les indications d'un traitement anti-viral ne sont pas consensuelles. Le traitement doit être discuté au cas par cas, en particulier en cas de poussée sévère corticorésistante s'accompa-

gnant d'une réplication virale sanguine à un niveau élevé et d'inclusions virales sur les biopsies coliques.

Enfin, une coproculture avec recherche de bactéries entéropathogènes (*Salmonelles*, *Shigelles*, *Klebsiella oxytoca*, *Campylobacter jejuni*), un examen parasitologique des selles et une recherche d'amibes à l'état frais en cas de voyage récent (recherche d'amibiase colique) seront effectués systématiquement.

Examens morphologiques

Un examen d'imagerie doit être réalisé devant toute CAG dès l'admission du malade, pour rechercher des signes de gravité ou une complication. En pratique, un scanner abdomino-pelvien sera réalisé en première intention et un abdomen sans préparation (ASP) si le scanner n'est pas disponible.

Scanner abdomino-pelvien

Le scanner abdomino-pelvien doit être réalisé devant une CAG et ce dès l'admission du malade. Le scanner abdomino-pelvien permet de diagnostiquer des abcès abdominaux, d'identifier des signes de perforation colique (présence d'une pneumatose colique) et une colectasie (définie par un diamètre supérieur à 6 cm en tout point du colon).

Abdomen sans préparation (ASP)

En cas d'impossibilité de réaliser le scanner, un cliché d'ASP avec trois incidences doit être réalisé [12]. Les clichés en position debout et couché rechercheront des signes de gravité, en particulier l'existence d'une colectasie (diamètre du colon transverse supérieur à

6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation), mais aussi de visualiser la présence d'ulcérations profondes (images en empreinte de pouce). Le cliché centré sur les coupes à la recherche de pneumopéritoine, bien que peu rentable, sera effectué de principe.

Endoscopie

La définition de CAG n'inclue pas l'endoscopie, cette dernière étant souvent considérée comme dangereuse dans le contexte de CAG. Dans les années 1980, l'équipe de l'hôpital Saint-Lazare a pourtant proposé d'utiliser la coloscopie pour identifier les lésions sévères et guider l'indication de colectomie. Ces auteurs ont montré que les risques de la coloscopie étaient en réalité limités dans des mains expertes. Dans une série concernant 85 patients ayant eu une coloscopie pour une poussée sévère de RCH, un seul patient ayant des lésions très sévères a présenté après la coloscopie une dilatation colique et a été opéré [13]. La coloscopie est contre-indiquée en cas perforation ou de syndrome péritonéal, ces complications étant des indications à une colectomie d'emblée. La présence d'une dilatation colique doit inciter à la prudence en insufflant au minimum et en privilégiant le C02 (si disponible) lors d'un l'examen le plus souvent limité au rectosigmoïde. La présence d'une colectasie sera une contre-indication à un geste endoscopique.

Les lésions sévères comportaient pour ces auteurs (Figure 1) :

- les ulcérations creusantes
- les ulcérations en puits
- les décollements muqueux caractérisés par un soulèvement de la

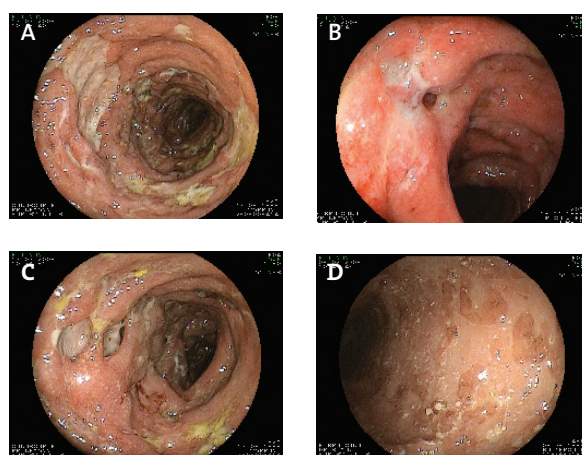


Figure 1.
Lésions endoscopiques dans les CAG

- A. ulcération creusante
- B. ulcération en puits
- C. décollement muqueux
- D. abrasion muqueuse

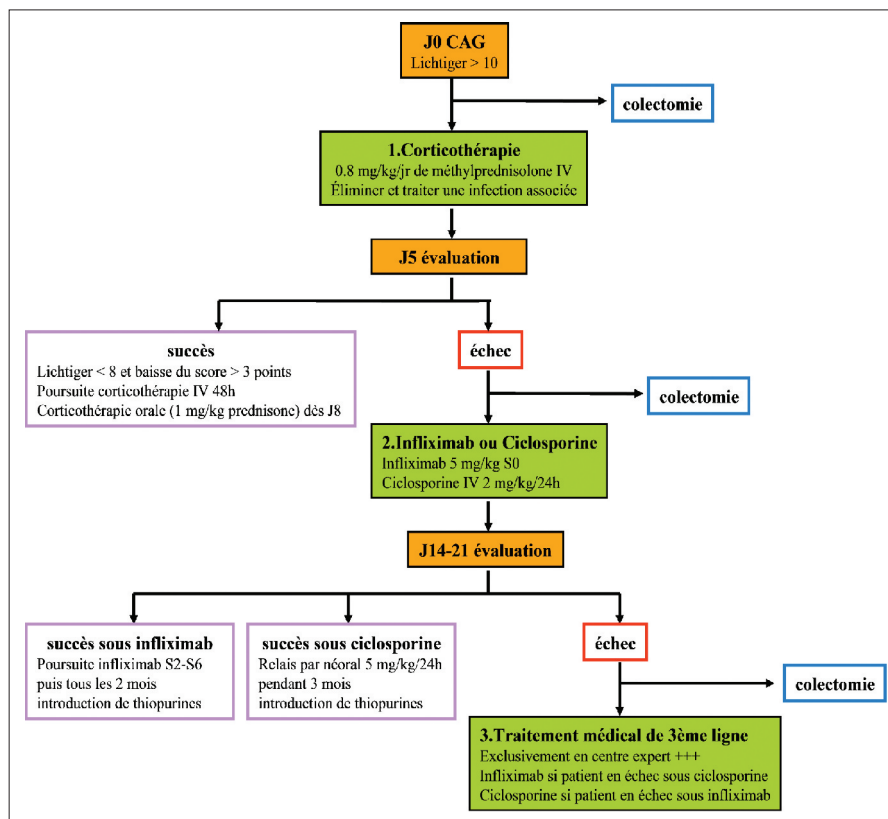


Figure 2. Algorithme de la prise en charge thérapeutique des CAG

muqueuse sous l'effet de la pince entre des ulcérations

- l'abrasion muqueuse, caractérisée par de larges dénudements de la muqueuse ne laissant persister que quelques îlots muqueux.

Ces lésions ont été corrélées à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculature lors de l'examen anatomopathologique de pièces de colectomie [13]. Elles sont détectées dans près de 90 % des cas dès le recto-sigmoïde. **Une coloscopie courte est donc le plus souvent suffisante pour chercher la présence de lésions sévères en endoscopie.**

Au cours des poussées sévères de RCH, l'endoscopie a plusieurs intérêts :

- rechercher une infection concomitante (cytomégalovirus en particulier, bactéries, *Clostridium Difficile*, amibes) par les prélèvements bactériologiques et des biopsies.
- guider le traitement : la présence de lésions sévères incite à introduire plus vite les traitements alternatifs (ciclosporine, infliximab) en cas d'échec des corticoïdes et à ne pas retarder la colectomie en l'absence de réponse à ces traitements. Dans l'étude initiale de Saint-Lazare et

dans des travaux français ultérieurs [13–15], la présence de lésions sévères conduisait à davantage de colectomie ou d'échec de la ciclosporine. Deux études récentes ont confirmé ces résultats, mettant en évidence que le score UCEIS était plus élevé chez les patients corticorésistants nécessitant une deuxième ligne de traitement médical ou une colectomie [16,17]. Toutefois, une étude plus ancienne évaluant l'efficacité des anti-TNF α dans les poussées sévères corticorésistantes de RCH a ainsi rapporté un taux similaire de colectomie chez les malades porteurs ou non de lésions endoscopiques sévères [18].

Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique des CAG est bien définie :

- Colectomie subtotalaire d'emblée dans les formes compliquées : colectasie, perforation colique, abcès abdominal, hémorragie digestive basse massive.

- Corticothérapie intra-veineuse dans les formes non compliquées
- Traitement médical de 2^e ligne en cas d'échec de la corticothérapie et en l'absence de survenue de signes de complication, par Ciclosporine ou Infliximab
- Colectomie sub-totale en cas d'échec du traitement médical de 2^e ligne ; une alternative à la chirurgie par un traitement médical de 3^e ligne pouvant être éventuellement discutée dans les centres experts [19].

Le retard à la colectomie est associé à une augmentation de la morbi-mortalité [6]. La difficulté de la prise en charge de la CAG consiste donc à mesurer l'efficacité et les risques des différents traitements médicaux sans retarder la colectomie. La gestion d'une CAG est pluridisciplinaire, l'équipe chirurgicale devant être prévenue dès l'admission du patient. Elle doit se faire par des équipes expérimentées dans ce domaine et des centres référents.

La chirurgie

La colectomie en urgence constitue le traitement historique des CAG. C'est elle qui a permis initialement d'en réduire la mortalité. **La colectomie doit être discutée à chaque étape de la prise en charge** et ne doit pas être envisagée comme le traitement de dernier recours, afin de ne pas retarder abusivement sa réalisation. En effet, il a été rapporté que l'augmentation de la durée d'hospitalisation avant la chirurgie induisait une augmentation de la morbi-mortalité après la colectomie [6].

L'intervention de référence dans les colites aiguës graves se déroule en deux à trois temps :

- Colectomie sub-totale avec iléostomie et sigmoïdostomie
- Proctectomie, anastomose iléo-anale et confection de réservoir iléal dans les 2 à 3 mois suivants la première intervention (le réservoir pouvant être protégé par une iléostomie temporaire).

Cette stratégie a plusieurs avantages. Elle permet l'analyse histologique entre les 2 premiers temps opératoires et donc d'identifier les patients porteurs d'une maladie de Crohn pour lesquels une conservation du rectum est souhaitable. Elle est associée à une moindre morbi-mortalité post-opératoire que la coloprotectomie avec anas-

tomose et iléostomie de décharge d'emblée [20].

Toutefois, les séquelles fonctionnelles des anastomoses iléo-anales sont fréquentes et invalidantes : diarrhée avec 6-7 selles/24 h, fuites (40 % des cas), incontinence (7 % des cas). Elles conduisent dans 5 à 10 % des cas à l'iléostomie définitive [21]. D'autres complications peuvent également survenir : occlusion sur bride (30 % des patients à 10 ans), sténose anastomotique (10 à 20 %), troubles sexuels (dysérection, éjaculation rétrograde), inflammation du réservoir (40 % de pochite à 5 ans). Enfin, après colectomie totale avec anastomose iléo-anales, il est observé une réduction de 30 à 70 % de la fertilité chez la femme en raison d'adhérence post-opératoires [22]. Par conséquent une colectomie sub-totale avec anastomose iléo-rectale devra être envisagée dans les situations suivantes :

- Femme jeune désireuse de grossesse
- Maladie de Crohn, en l'absence d'atteinte ano-périnéale et/ou rectale sévère
- RCH avec atteinte rectale peu sévère

Des données récentes suggèrent néanmoins qu'une chirurgie laparoscopique pourrait réduire le taux d'infertilité après coloprotectomie et réservoir [23].

En cas de traitement conservateur du rectum, une surveillance rapprochée devra être réalisée compte tenu du risque de dysplasie et d'évolution carcinologique.

La corticothérapie

La corticothérapie intra-veineuse en cure courte, ou « régime de Truelove », est le traitement médical de référence en 1^{re} ligne des CAG [2]. Elle est administrée à forte dose (au moins 0,8 mg/kg par jour d'équivalent méthylprednisolone) pour une durée maximale de 5 à 7 jours. Elle doit être associée à la prescription d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et à des lavements de corticoïdes. La mise au repos du tractus digestif et l'antibiothérapie n'ont pas montré de bénéfice clinique et restent débattues [7, 24, 25]. En revanche la nutrition parentérale par voie centrale est formellement contre-indiquée en raison du risque infectieux élevé [7].

Dans la cohorte historique d'Oxford, parmi les patients en poussée sévère selon les critères de Truelove et Witts, la corticothérapie parentérale (hydrocortisone intraveineux) pendant 5 à 7 jours était associée à une baisse de la mortalité de 34 % à 0 % [2]. La corticothérapie parentérale permet d'obtenir un taux de rémission clinique proche de 67 % au 5^e jour de traitement. Un patient sur trois étant en échec du traitement, l'identification précoce de facteurs prédictifs d'échec à la corticothérapie est indispensable. Au 3^e jour de corticothérapie la persistance de plus de 8 selles sanglantes/24 h et d'une CRP supérieure à 45 g/L est associée à un échec de la corticothérapie et à une colectomie dans 85 % des cas [9].

Toutefois, avant d'affirmer une corticorésistance, il faudra éliminer :

- Une administration non optimale de la corticothérapie
- Une surinfection, à *Clostridium Difficile* et à CMV en particulier.

En cas de succès au troisième jour, la corticothérapie parentérale à la dose de 0,8 mg/kg/24 h d'équivalent méthylprednisolone est poursuivie 2 jours de plus. Au 5^e jour, s'il existe une réponse significative du traitement, idéalement définie par une baisse du score de Lichtiger (score inférieur à 10 avec baisse supérieure à 3 points comparée au score initial), la corticothérapie parentérale sera relayée par une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/24 h d'équivalent prednisone, sans dépasser 60 mg par jour. En cas de corticorésistance, deux options doivent être envisagées : le recours à la chirurgie ou à un traitement médical de 2^e ligne. Dans tous les cas, la réalisation d'un bilan avant la mise sous immunosuppresseurs et la recherche d'une tuberculose latente ou patente doivent être réalisées dès l'introduction de la corticothérapie.

La ciclosporine

En cas de poussée sévère corticorésistante, l'efficacité de la ciclosporine a été évaluée dans plusieurs études contrôlées et permet d'obtenir une rémission dans 76 à 85 % des cas à une semaine de traitement [8, 26]. Initialement, son efficacité a été prouvée avec un schéma d'administration de 4 mg/kg/jour. Les effets secondaires étaient alors fréquents (hypertrichose, hypomagnésémie, cytolysse, paresthésies,

hypertension artérielle) et pouvaient être majeurs : infections opportunistes parfois létales (trois patients sur 86), insuffisance rénale, comitialité [4]. Une étude contrôlée, en double aveugle, n'a pas montré de différence d'efficacité et une meilleure tolérance de la ciclosporine à 2 mg/kg/jour versus 4 mg/kg/jour dans les CAG corticorésistantes [26]. Ainsi, l'utilisation de la ciclosporine à la posologie de 2 mg/kg/24 h IV est actuellement recommandée. A cette posologie, l'objectif de ciclosporinémie efficace est de 200 ng/mL +/- 50 ng/mL.

La forme orale de ciclosporine, le Neoral, s'administre à la dose de 4 mg/kg/jour en 2 prises [27]. Le pic (à la deuxième heure) de ciclosporinémie sous Neoral doit être de 500 ng/mL et son taux résiduel à 100 ng/mL. L'efficacité de la ciclosporine orale serait similaire à la forme parentérale, et sa tolérance meilleure [27]. En pratique, la ciclosporine s'administre sous forme intraveineuse dans un 1^{er} temps. Dès l'obtention d'une réponse, un relais précoce par Neoral est réalisé pour une durée totale de 3 mois. Il est important de noter que la corticothérapie orale doit être maintenue à une posologie stable et ce jusqu'à l'obtention de la réponse à la ciclosporine.

Toutefois, si le taux de réponse à la ciclosporine est satisfaisant à court terme, sa durée d'utilisation est limitée par sa toxicité (notamment rénale) et son efficacité à moyen et long terme demeure insuffisante. Dans une série de 182 patients répondeurs à la ciclosporine, 88 % étaient colectomisés à 7 ans [28]. Ainsi, dès la survenue d'une réponse sous ciclosporine par voie intraveineuse, un traitement immunosuppresseur par thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) doit être initié parallèlement au relais par ciclosporine orale. La ciclosporine doit donc être considérée comme un traitement d'attaque maintenu dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur, dit traitement « bridge ».

Par ailleurs, chez les patients antérieurement sous thiopurines, le taux de colectomie sous ciclosporine est deux fois supérieur à celui observé chez les patients naïfs de thiopurines. Le traitement par ciclosporine ne doit donc être envisagé que chez les patients naïfs des thiopurines [28].

L'infliximab

Une seule étude prospective contrôlée contre placebo dans les poussées sévères de RCH corticorésistantes a montré une efficacité de l'infliximab [18]. Une injection unique d'infliximab de 4 à 5 mg/kg était réalisée. Chez les patients sous infliximab, le taux de colectomie à un mois était significativement plus bas comparé au groupe placebo (29 % et 67 % respectivement, $p = 0.017$). Il y avait également moins de colectomie à 24 mois dans le groupe infliximab.

Depuis, plusieurs études rétrospectives ont confirmé l'efficacité de l'infliximab dans cette indication à la dose de 5 mg/kg tous les deux mois, après un schéma d'induction de type S0-S2-S6, ce mode d'administration étant corrélé à un meilleur taux de réponse qu'une perfusion unique [5]. La colectomie d'emblée était ainsi évitée chez 67 à 84 % des patients [29, 30]. Concernant la tolérance, sur 120 patients rapportés dans des séries rétrospectives ayant reçu de l'infliximab, plusieurs cas d'infections graves ont été rapportés dont deux responsables de décès [30].

En cas de CAG, l'association d'un traitement immunosuppresseur à l'infliximab n'est pas clairement recommandée. Dans la seule étude prospective contrôlée contre placebo dans les poussées sévères de RCH, seuls 5 patients sur 21 recevant l'infliximab avaient un traitement par azathioprine associé. Dans une étude randomisée et contrôlée s'intéressant aux patients atteints de RCH modérée à sévères, l'association de thiopurines aux anti-TNF permettait d'obtenir un taux significativement plus élevé de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse endoscopique que le traitement par anti-TNF seul [31]. Par conséquent, un traitement par thiopurines semble indiqué en association à l'infliximab dans les CAG corticorésistantes. Toutefois, en raison des risques infectieux et néoplasiques qu'elle comporte, cette association doit être évaluée au cas par cas.

Une étude hollandaise récemment publiée, a suggéré que la perte fécale d'infliximab était associée à un échec du traitement en cas de colite aiguë modérée à sévère [29]. Dans ce travail incluant 30 patients suivis pour une colite aiguë modérée à sévère, 195 échantillons de selles ont été recueillis, dont 129 (66 %) étaient positifs pour l'infliximab. Les patients non

répondeurs à l'infliximab à la deuxième semaine, présentaient des taux d'infliximab dans les selles un jour après la perfusion, significativement plus élevés que les malades répondeurs au traitement. Néanmoins, il n'existait pas de corrélation entre les taux plasmatiques et fécaux d'infliximab. Cette étude suggérait que la perte digestive d'infliximab par les ulcérations muqueuses rencontrées dans les poussées sévères de RCH, pourrait en partie expliquer les échecs au traitement. C'est en ce sens qu'une équipe irlandaise a rapporté pour la première fois les résultats d'une stratégie d'optimisation de l'infliximab dans la CAG [30]. Cinquante patients ont été inclus rétrospectivement de 2005 à 2013. De 2005 à 2011, 35 malades ont reçu de l'infliximab avec des doses standards (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines) ; de 2011 à 2013, 15 malades ont reçu de l'infliximab selon un schéma optimisé (3 doses d'induction espacées d'une période médiane de 24 jours, avec des réinjections en fonction de l'évolution clinique ou biologique). Le taux de colectomie durant la phase d'induction de l'infliximab était significativement plus faible dans le groupe stratégie optimisée (6,7 % vs 40 %, $p = .039$). Ces résultats suggèrent que l'infliximab pourrait être sous-dosé chez les patients présentant CAG ; néanmoins à ce jour en l'absence de données solides issues de travaux prospectifs, un schéma standard d'infliximab doit être utilisé en cas de CAG.

Ciclosporine ou infliximab

Jusque récemment, la ciclosporine était le traitement médical classiquement utilisé dans les CAG résistantes aux corticoides. Cependant, les résultats de l'étude conduite par Jarnerot et collaborateurs ont fait discuter la place de l'infliximab dans cette situation [18]. Un essai contrôlé et randomisé du GETAID a comparé la ciclosporine à l'infliximab dans les poussées sévères de RCH corticorésistantes. Au 7^e jour de traitement les taux de réponse clinique étaient respectivement de 84 % et 86 % pour la ciclosporine et l'infliximab ($p=0,76$) [31]. Au 98^e jour, 10 patients traités par la ciclosporine et 13 patients traités par l'infliximab étaient colectomisés. Enfin, la survenue d'effets indésirables graves ne différait pas significativement dans les deux groupes. Une méta-analyse incluant 16 études et

1473 malades, comparant l'efficacité de la ciclosporine et l'infliximab dans les RCH corticorésistantes, a été récemment publiée [32]. Aucune différence significative n'était observée entre les deux traitements lors des essais randomisés pour la réponse au traitement, mais il existait une supériorité de l'IFX (odds ratio 2,96) pour les essais non randomisés. De même, aucune différence significative n'était observée entre les deux traitements lors des essais randomisés concernant le taux de colectomie à 3 et 12 mois, mais il existait réduction du risque de colectomie à 12 mois avec l'IFX (Odds ratio 0,42) pour les essais non randomisés. Enfin, une étude randomisée récemment publiée (essai CONSTRUCT), incluant 242 malades ayant une CAG corticorésistante, a confirmé qu'il n'existait pas de différence entre la ciclosporine et l'infliximab concernant le taux de colectomie et la tolérance des traitements, mais aussi en termes de qualité de vie [32]. Ces résultats suggèrent que **dans le traitement des poussées sévères corticorésistantes de RCH, l'infliximab s'avère au moins aussi efficace que la ciclosporine**, mais sa facilité d'administration et son moindre taux d'effets secondaires lui confèrent un net avantage. Ainsi le traitement par ciclosporine reste indiqué chez les sujets jeunes, ayant une maladie récente et surtout naïfs d'immunosuppresseurs. Dans les autres cas de CAG, en particulier chez les patients résistants ou intolérants aux thiopurines, un traitement par infliximab doit être préféré.

Le traitement médical de 3^e ligne

En cas d'échec après 4 à 7 jours du traitement médical de 2^e ligne, la colectomie est recommandée [31]. Néanmoins, dans les centres experts une stratégie de 3^e ligne peut être envisagée chez certains patients sélectionnés. Elle consiste à administrer de l'infliximab aux patients antérieurement sous ciclosporine ou inversement.

Une méta-analyse publiée récemment incluant 314 malades a évalué l'intérêt d'un traitement médical de 3^e ligne dans la CAG [33]. À court terme, une réponse et une rémission étaient observées chez 62,4 % et 38,9 % des malades respectivement. Les taux de colectomie à 3 et 12 mois de la 3^e ligne de traitement médical, étaient de 28,3 % et 23,0 % respectivement. Plus de 20 % des patients présenteraient des

effets secondaires aux traitements, dont 6,7 % d'infections sévères, avec une mortalité rapportée dans 1 % des cas. La plus grosse série évaluant l'intérêt d'un traitement médical de 3^e ligne dans la CAG a été conduite par le GETAID et incluait un nombre plus important de patients [19]. Quarante-six patients ont été traités successivement par ciclosporine et infliximab avec un suivi médian de 22,6 mois. Durant cette période 49 patients ont présenté un échec de cette 3^e ligne de traitement et ont subi une colectomie. La probabilité de survie sans colectomie était respectivement de 61 % à 3 mois et de 41 % à un an. Un décès par embolie pulmonaire est survenu durant le suivi de l'étude. Ces résultats suggèrent qu'une 3^e ligne de traitement peut être efficace en évitant une colectomie chez les deux tiers des malades présentant une poussée sévère de RCH après échec d'une 2^e ligne de traitement médical. Ainsi, dans les centres référents, un traitement médical de 3^e ligne peut se discuter au cas par cas.

Conclusion

La CAG est une complication classique des MICI coliques, en particulier de la RCH, mettant en jeu le pronostic vital. Sa prise en charge thérapeutique est bien codifiée et doit être multidisciplinaire (médico-chirurgicale) en centre hospitalier. Le traitement médical repose sur la corticothérapie intraveineuse et en cas d'échec sur l'infliximab ou la ciclosporine, le choix entre ces deux traitements devant être discuté au cas par cas. À chaque étape du traitement, l'indication de la colectomie sub-totale doit être évaluée, en raison d'une morbi-mortalité élevée en cas de retard à sa réalisation.

Bibliographie

- Edwards, F. C. & Truelove, S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
- Truelove, S. C. & Witts, L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
- Truelove, S. C. & Jewell, D. P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;i:1067-70.
- Arts, J. *et al.* Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004;10:73-8.
- Kohn, A. *et al.* Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26:747-56.
- Kaplan, G. G. *et al.* Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-7.
- Chapman, R. W., Selby, W. S. & Jewell, D. P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-2.
- Lichtiger, S. *et al.* Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:1841-5.
- D'Haens, G. *et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
- Gan, S. I. & Beck, P. L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:2363-71.
- Ananthakrishnan, A. N., McGinley, E. L. & Binion, D. G. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:205-10.
- Carbonnel, F. [Management of severe or corticosteroid resistant ulcerative colitis]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007;31:398-403.
- Carbonnel, F. *et al.* Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig. Dis. Sci.* 1994;39:1550-7.
- Carbonnel, F. *et al.* Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig. Dis. Sci.* 1996;41:2471-6.
- Carbonnel, F. *et al.* Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000;14:273-9.
- Corte, C. *et al.* Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:376-81.
- Fernandes, S. R. *et al.* The use of a segmental endoscopic score may improve the prediction of clinical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:697-702.
- Järnerot, G. *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
- Leblanc, S. *et al.* Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:771-7.
- Marceau, C. *et al.* Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007;141:640-4.
- Lichtenstein, G. R., Cohen, R., Yamashita, B. & Diamond, R. H. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006;40:669-77.
- Olsen, K. O., Joelsson, M., Laurberg, S. & Oresland, T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999;86:493-5.
- Beyer-Berjot, L. *et al.* A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann. Surg.* 258, 275-282 (2013).
- Mantzaris, G. J. *et al.* A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 36, 971-4 (2001).
- Dunckley, P. & Jewell, D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17, 89-103 (2003).
- Van Assche, G. *et al.* Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125, 1025-31 (2003).
- Weber, A. *et al.* Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm. Bowel Dis.* 12, 1131-5 (2006).
- Moskovitz, D. N. *et al.* Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 760-5 (2006).
- Jakobovits, S. L., Jewell, D. P. & Travis, S. P. L. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25, 1055-60 (2007).
- Lees, C. W. *et al.* A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26, 411-9 (2007).
- Reinisch, W. *et al.* Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 6, 248-58 (2012).
- Williams, J. G. *et al.* Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1, 15-24 (2016).



LES CINQ POINTS FORTS

La définition de la CAG repose sur des critères cliniques et biologiques (score de Truelove et Witts et score de Lichtiger).

Un scanner abdomino-pelvien doit être réalisé avant toute CAG dès l'admission du malade, pour rechercher des signes de gravité ou une complication.

La corticothérapie intraveineuse est le traitement médical de première intention des CAG dans les formes non compliquées.

En cas d'échec des corticoïdes, un traitement par ciclosporine ou infliximab peut être envisagé, avec une efficacité comparable.

La colectomie doit être discutée à chaque étape de la prise en charge d'une CAG et ne doit pas être envisagée comme le traitement de dernier recours.

Questions à choix unique

Question 1

Quel examen ne doit pas être réalisé dans le bilan d'une colite aiguë grave ?

- ☐ A. Scanner abdominal
- ☐ B. Dosage de la CRP
- ☐ C. Coloscopie totale
- ☐ D. Abdomen sans préparation
- ☐ E. Dosage de l'albumine

Question 2

Quelle complication ne doit pas être recherchée chez tout patient hospitalisé pour une colite aiguë grave ?

- ☐ A. La colectasie,
- ☐ B. La perforation colique
- ☐ C. Les abcès abdominaux
- ☐ D. L'hémorragie digestive basse
- ☐ E. Le cancer colique

Question 3

Quel traitement ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique d'une colite aiguë grave ?

- ☐ A. Adalimumab
- ☐ B. Corticothérapie
- ☐ C. Colectomie
- ☐ D. Infliximab
- ☐ E. Ciclosporine