

Nouveautés dans la colite aiguë grave

Recent overview on management of acute severe ulcerative colitis

A. Amiot*



La colite aiguë grave (CAG) survient chez 20 % des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) soit de façon inaugurale, soit au cours du suivi [1]. Malgré le progrès des traitements médicaux, la mortalité en cas de CAG reste proche de 1 %. Elle s'explique en majorité par les complications péri-opératoires en cas de colectomie de sauvetage, en particulier lorsqu'il existe un retard à sa réalisation ou des comorbidités importantes [2]. La CAG est une urgence médicochirurgicale qui relève de séquences thérapeutiques courtes. La prise en charge des patients présentant une CAG est extrêmement standardisée. Plusieurs études récentes ont néanmoins apporté de nouvelles données qui devraient changer la prise en charge de la CAG.

La prise en charge actuelle de la CAG

La CAG se définit à partir des critères modifiés de True-love et Witts qui combinent une diarrhée sanglante importante (≥ 6 évacuations sanglantes par 24 h) et un signe de mauvaise tolérance systémique (fièvre $> 37,8$ °C, tachycardie > 90 bpm, hémoglobine $< 10,5$ g/dL, protéine C-réactive (CRP) > 30 mg/L et/ou albuminémie ≤ 35 g/L). L'indice de Lichtiger a également été proposé pour poser le diagnostic de CAG, mais il est trop peu spécifique; il est cependant très adapté au suivi quotidien des patients traités. La présence de lésions endoscopiques sévères ne fait pas partie des critères diagnostiques; il n'est donc pas nécessaire de réaliser une coloscopie complète à l'admission pour évaluer leur présence.

À l'admission, il est en revanche nécessaire de rechercher une infection pouvant expliquer la survenue de la CAG à l'aide d'une coproculture pour les pathogènes bactériens classiques, ainsi qu'une toxine de *Clostridioides difficile* [3]. L'instauration d'une antibiothérapie n'est par ailleurs pas systématique.

Elle sera indiquée en cas de suspicion forte d'infection (contexte familial, retour de voyage de zone endémique, etc.). Un scanner abdominopelvien ne sera réalisé que pour éliminer une complication évolutive de la CAG (colectasie, perforation, etc.). Un bilan endoscopique par rectosigmoïdoscopie sera effectué pour évaluer la présence de lésions endoscopiques sévères, et des biopsies seront réalisées notamment à la recherche de cytomégalovirus en immunohistochimie. Dès l'admission, il est recommandé d'effectuer un bilan préthérapeutique pour la mise en place d'un traitement par infliximab ou ciclosporine.

Le traitement de 1^{re} ligne repose sur une corticothérapie intraveineuse de 0,8 mg/kg de méthylprednisolone 1 ou 2 fois/j associée à une prophylaxie antithrombotique par héparine de bas poids moléculaire [4]. L'efficacité de ce traitement de 1^{re} ligne est évaluée dans un délai de 3 jours et au maximum de 5 jours. En l'absence de réponse clinique définie par une réduction pendant 2 jours consécutifs de l'indice de Lichtiger à moins de 10, avec une baisse d'au moins 3 points, ou en cas de présence des critères d'Oxford (persistance d'au moins 8 évacuations par 24 heures ou d'une CRP supérieure à 45 mg/L), un recours à la colectomie de sauvetage ou à un traitement de 2^e ligne est indiqué [5].

En cas de réponse à la corticothérapie, un traitement par thiopurines est recommandé en 1^{re} intention chez les patients naïfs, alors qu'un traitement biologique sera recommandé chez les patients déjà exposés aux thiopurines [3]. En cas de corticorésistance, l'alternative à la colectomie de sauvetage est un traitement médical de 2^e ligne qui repose soit sur l'infliximab, soit sur la ciclosporine. Le traitement par infliximab sera poursuivi en entretien et réalisé en combithérapie avec une thiopurine ou du méthotrexate en cas de contre-indication à une thiopurine. Le traitement par ciclosporine nécessite un relais dans les 3 mois par un traitement de fond qui peut être une thiopurine,

* Département des maladies de l'appareil digestif, hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre; université Paris-Est Créteil, Inserm, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Équipe exposome, hérédité, cancer et santé, Institut Gustave-Roussy, université Paris Saclay.

Points forts⁺

- » La colite aiguë grave (CAG) est une urgence médicochirurgicale dont la prise en charge doit être centrée sur une mortalité nulle en 1^{re} intention et une alternative à la colectomie dans un second temps.
- » L'utilisation de l'infliximab doit être précoce, d'autant qu'il existe des facteurs prédictifs de cortico-résistance d'emblée (protéine C-réactive, albumine et endoscopie).
- » L'utilisation de l'infliximab en combothérapie a désormais démontré son efficacité dans les formes corticorésistantes et corticosensibles.
- » De nouvelles thérapies avancées (JAKi et bridge avec la ciclosporine) offrent de nombreuses options en cas de CAG chez des patients déjà exposés ou en cas de contre-indication à l'infliximab.

Mots-clés

Rectocolite
hémorragique
Colite aiguë grave

du védolizumab ou de l'ustékinumab. En cas d'échec à 2 lignes de traitement, la colectomie est recommandée. Un traitement de 3^e ligne peut se discuter de façon exceptionnelle dans des centres experts, mais il expose à un risque de morbidité significatif [6].

Les nouveautés dans la prise en charge initiale

Deux équipes se sont récemment intéressées à des facteurs prédictifs de non-réponse au traitement médical de 1^{re} ligne par corticoïdes intraveineux [7, 8]. Ces 2 études ont montré que le niveau de CRP, l'albuminémie et la sévérité des lésions endoscopiques (indices ACE et ADMIT-ASC) permettaient de prédire la non-réponse à la corticothérapie. Ces 2 scores permettaient de prédire de façon fiable la non-réponse à la corticothérapie intraveineuse et la nécessité d'un traitement médical de 2^e ligne (tableau). Ils permettraient ainsi d'anticiper la mise en place d'un traitement de 2^e ligne sans perdre de temps.

Tableau. Facteurs prédictifs de non-réponse au traitement médical de 1^{re} ligne de la colite aiguë grave [7, 8].

Indice ACE		Indice ADMIT-ASC	
Facteurs	Score	Facteurs	Score
Albumine ≤ 30 g/L	+1	Albumine ≤ 25 g/L	+1
CRP ≥ 50 mg/L	+1	CRP ≥ 50 mg/L	+1
Sous-score endoscopique de la Mayo Clinic égal à 3	+1	UCEIS ≥ 4	+1
		UCEIS ≥ 7	+1
Non-réponse à la corticothérapie intraveineuse selon le score cumulé			
0	12,9 %	0	0 %
1	31,5 %	1	30,4 %
2	45,5 %	2	59,3 %
3	78,1 %	3	82,5 %
		4	100 %

ACE : albumine, CRP et endoscopie ; ADMIT-ASC : Admission Model for Intensification of Therapy in Acute Severe Colitis ; UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

La mise en place d'une nutrition parentérale n'a jamais montré le moindre bénéfice dans la CAG et a été associée à une morbidité accrue. La place de la nutrition entérale exclusive a jusqu'à présent été également considérée comme inefficace. Récemment, l'ajout d'une nutrition entérale exclusive a montré un bénéfice en termes de réponse aux corticoïdes dans un essai contrôlé et randomisé. Les patients recevant une nutrition entérale exclusive en association à la corticothérapie intraveineuse avaient un taux d'échec à 7 jours moins élevé que ceux traités par corticoïdes seuls (43 versus 25 % ; $p = 0,051$) [9].

Les nouveautés dans la prise en charge de la CAG

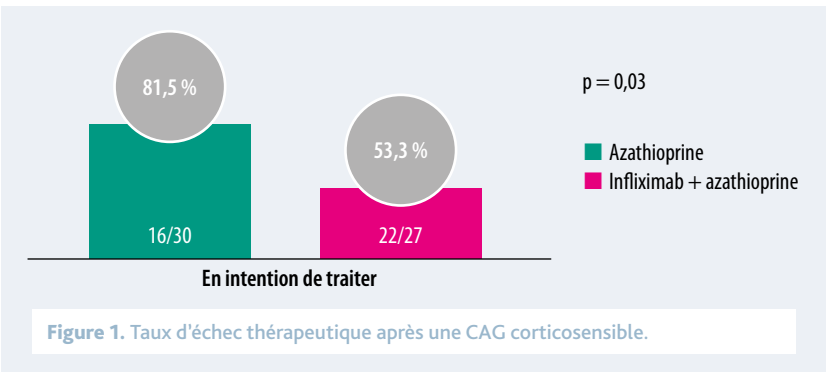
Dans une étude rétrospective, il a été montré que les patients présentant une CAG corticosensible avaient un moindre risque de rechute lorsqu'ils étaient traités par immunosuppresseurs plutôt que par de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et par biothérapie plutôt que par immunosuppresseurs [10]. Récemment, le Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) a mené l'essai ACTIVE qui a comparé l'efficacité d'une combothérapie infliximab + thiopurines en relais de la corticothérapie intraveineuse par rapport à une décroissance conventionnelle de la corticothérapie et un traitement par thiopurines [11]. Dans cette étude, les patients avaient un moindre risque d'échec de la stratégie en cas de traitement par infliximab + thiopurines par rapport à un traitement par thiopurines seules (53,3 versus 81,5 % ; $p = 0,03$) (figure 1).

Highlights

- » Severe ulcerative colitis is a medical and surgical emergency whose management must be focused on a zero mortality rate as a 1st line treatment, and on a colectomy alternative thereafter.
- » The use of infliximab must be early, especially as there are predictive corticoresistance factors from the outset (C-reactive protein, albumin and endoscopy).
- » The use of infliximab in combination therapy has now demonstrated its efficacy in corticoresistant and corticosensitive forms.
- » New advanced therapies (JAKi and cyclosporin as a bridge) offer many options in case of serious ulcerative colitis in patients previously exposed to infliximab or for whom infliximab is contraindicated.

Keywords

Ulcerative colitis
Severe ulcerative colitis

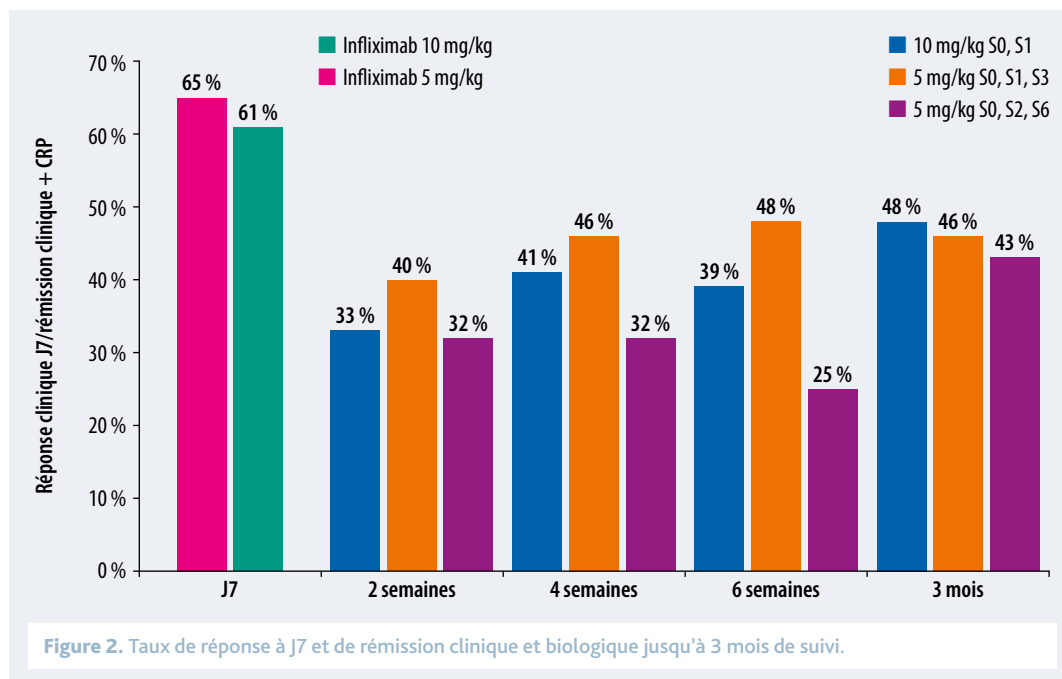


Références bibliographiques

1. Rivière P et al. Acute severe ulcerative colitis management: unanswered questions and latest insights. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:251-62.
2. Justiniano CF et al. Post-operative mortality after nonelective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg* 2019;269:686-91.
3. Amiot A et al. Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique. *Hépatogastro-Entérologie* 2022;29:e297-e351.
4. Turner D et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
5. Travis SP et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
6. Narula N et al. Systematic review: sequential rescue therapy in severe ulcerative colitis: do the benefits outweigh the risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1683-94.
7. Grant RK et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) index in acute colitis: a simple clinical index on admission that predicts outcome in patients with acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27:451-7.
8. Adams A et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut* 2023;72:433-42.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

A. Amiot déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Tillotts, Fresenius Kabi, Pfizer, MSD, Celltrion, Amgen, Biogen, Galapagos et Sandoz.



Cette stratégie doit désormais être appliquée largement aux patients présentant une CAG corticostéroïde sensible.

Les nouveautés dans la prise en charge initiale de la CAG corticorésistante

En cas de CAG corticorésistante, le traitement de référence repose sur l'utilisation de l'infliximab à une posologie standard de 5 mg/kg en intraveineux aux semaines 0, 2 et 6. L'utilisation de la ciclosporine est réservée aux patients déjà exposés ou présentant une contre-indication à l'infliximab. Il a été évoqué qu'une posologie de 10 mg/kg pourrait avoir un intérêt pour des raisons de pharmacocinétique ou d'exsudation de l'anticorps monoclonal [12]. Un essai contrôlé et randomisé australien a montré qu'une posologie de 10 mg/kg et un schéma anticipé aux semaines 0, 1 et 3 ne permettaient pas d'améliorer la réponse clinique à 7 jours et à 3 mois chez les patients présentant une CAG corticorésistante [13] (figure 2). Néanmoins, il semblait exister un bénéfice avec la posologie de 10 mg/kg chez les patients présentant une hypoalbuminémie < 25 g/L (45 versus 64 %) et aux 2 schémas optimisés, en termes de rapidité de réponse à la semaine 6. Ces données plaident en faveur de l'utilisation d'une posologie de 10 mg/kg chez les patients présentant une hypoalbuminémie

< 25 g/L et une perfusion de rattrapage de 10 mg/kg à J7 chez les patients présentant une réponse insuffisante à la 1^{re} perfusion d'infliximab.

Des données récentes concernant l'utilisation des inhibiteurs de la voie JAK/STAT (JAKi) pourraient également leur laisser une place dans le traitement de la CAG corticorésistante. En effet, plusieurs séries ont montré l'efficacité rapide du tofacitinib et de l'upadacitinib pour le traitement des CAG corticorésistantes [14, 15]. Ainsi, leur utilisation serait une option intéressante chez des patients déjà exposés à l'infliximab.

Conclusion

La CAG est une urgence médicochirurgicale qui doit être gérée en hospitalisation sans délai. Tout retard de prise en charge expose à une majoration de la morbi-mortalité. L'objectif repose sur des séquences thérapeutiques courtes et à la colectomie de sauvetage en cas d'échec ou de complication. L'utilisation de l'infliximab est à favoriser en priorité chez les patients présentant un fort risque de corticorésistance et en cas de réponse à la corticothérapie. L'infliximab reste le traitement de référence de la CAG corticorésistante, mais l'utilisation de la ciclosporine et des JAKi sont des options de plus en plus intéressantes, notamment chez les patients déjà exposés ou présentant une contre-indication à l'infliximab.

Références bibliographiques (suite de la page 178)

9. Sahu P et al. Randomised clinical trial: exclusive enteral nutrition versus standard of care for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:568-76.

10. Salameh R et al. Long-term outcome of patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1096-104.

11. Amiot A et al. DOP65 Infliximab plus azathioprine and quick steroids discontinuation versus azathioprine plus steroids in patients with acute severe Ulcerative Colitis responding to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *J Crohns Colitis* 2024;18:i191.

12. Battat R et al. Baseline clearance of infliximab is associated with requirement for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:511-8.e6.

13. Choy MC et al. 900 PREDICT UC: optimising infliximab induction therapy for acute severe ulcerative colitis - a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2024;166:S-215.

14. Berinstein JA et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2112-20.e1.

15. Zinger CH et al. Upadacitinib for acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29:1667-9.