

Prise en charge d'une colite aiguë grave

Management of severe acute ulcerative colitis

E. Soularue · B. Pariente

© Springer-Verlag France 2013

Les cinq points essentiels du traitement

- La corticothérapie intraveineuse est le traitement médical de première intention des colites aiguës graves (CAG).
- Un patient sur trois présentant une poussée sévère de rectocolite hémorragique est corticorésistant.
- La ciclosporine et l'infliximab ont une efficacité comparable après échec des corticoïdes.
- Une surinfection digestive par cytomégalovirus ou *Clostridium Difficile* doit être éliminée avant la mise en route d'un traitement médical de 2^e ligne.
- La colectomie sub-totale doit être envisagée à chaque étape du traitement.

Les cinq références essentielles

- Truelove SC, Witts LJ (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2:1041-8
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841-5
- Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, et al (1994) Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 39:1550-7

- Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al (2012) Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 380 1909-15
- Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al (2011) Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 106:771-7

Ce que dit l'EBM

- La définition de la CAG repose sur des critères cliniques et biologiques.
- La corticothérapie intraveineuse est le traitement médical de première intention des CAG.
- Les facteurs prédictifs d'échec à la corticothérapie, tels que le taux de CRP et le nombre d'évacuations/24h, doivent être recherchés au 3^e jour de traitement par corticoïdes.
- En cas d'échec des corticoïdes, un traitement par ciclosporine ou infliximab peut être envisagé, avec une efficacité comparable.
- En cas d'échec du traitement médical de 2^e ligne, la colectomie est recommandée.

Résumé La colite aiguë grave (CAG) est une complication pouvant révéler ou compliquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, 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 comparable et le choix du traitement doit se faire au cas par cas. La colectomie doit être proposée d'emblée en cas de formes sévères et se discuter à chaque étape de la prise en charge thérapeutique en alternative au traitement médical.

Mots clés Colite aiguë grave · Rectocolite hémorragique · Corticoïdes · Infliximab · Ciclosporine · Colectomie

Abstract Acute severe colitis is a classic complication of inflammatory bowel disease, especially of ulcerative colitis. It is a short-term life-threatening medical and surgical

E. Soularue (✉) · B. Pariente (✉)
Service de gastro-entérologie, hôpital Saint-Louis, Paris
e-mail : emilie.soularue@gmail.com, pariente.b@gmail.com

emergency. Acute severe ulcerative colitis diagnosis is based on clinical and biological criteria. The first medical evaluation should identify serious complications that require surgery in emergency and exclude a bowel infection (especially *Clostridium Difficile* or cytomegalovirus infections).

In acute severe colitis, intravenous corticosteroids are the conventional medical treatment. However, roughly one third of patients are resistant to the treatment. Ciclosporin and infliximab are potential rescue treatments in this case, with a similar efficacy. Colectomy remains the best option in case of complicated acute severe colitis and should be discussed as an option at each stage of the treatment.

Keywords Acute severe colitis · Corticosteroids · Infliximab · Cyclosporin · Colectomy

Introduction

La colite aiguë grave (CAG) est une complication classique de la rectocolite hémorragique (RCH) mais également de la maladie de Crohn colique ou d'une colite infectieuse. 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. Dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), la CAG peut représenter une complication d'une maladie 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 chi-

urgicales 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.

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/24h), 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 1), associe une diarrhée aiguë sanglante faite de 6 évacuations/24h minimum avec au moins un des critères suivants : $T \geq 37.5^\circ\text{C}$, fréquence cardiaque $\geq 90/\text{min}$, hémoglobininémie $\leq 10.0 \text{ g/dl}$, vitesse de sédimentation à la 1^{re} heure $\geq 30 \text{ mm}$, et albuminémie $\leq 35 \text{ g/L}$.

Un autre score a été établi plus récemment: le score de Lichtiger (tableau 2) [8,9]. Il a pour avantage d'être exclusivement clinique, donc simple d'utilisation et reproductible quotidiennement au lit du malade. Le suivi d'une 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

Tableau 1 Critères de Truelove et Witts modifiés.

1 critère majeur	≥ 6
Nombre d'évacuations sanglantes/24h	
ET au moins 1 critère mineur	≥ 37.8
Température ($^\circ\text{C}$)	≥ 90
Fréquence cardiaque (/min)	≤ 10.5
Hémoglobininémie (g/dl)	≥ 30
Vitesse de sédimentation (en mm à H1)	≤ 35
Albuminémie (g/dl)	

Tableau 2 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%	2
Incontinence fécale	100%	3
	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Aucune	0
	Légères	1
	Moyennes	2
	Intenses	3
Etat 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

- 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, ces dernières imposant la colectomie subtotale d'emblée. Les complications suivantes doivent donc être recherchées chez tout patient hospitalisé pour une CAG:

- le mégacôlon toxique ou colectasie, entité clinico-radio-biologique définie par un diamètre du côlon transverse supérieure à 6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation couché associé à des signes de toxicité systémiques [10]
- la perforation colique
- les abcès abdominaux
- l'hémorragie digestive basse

Bilan à réaliser devant une CAG

Le bilan d'une CAG a plusieurs objectifs :

- identifier les critères de gravité de la colite et éliminer ses complications
- rechercher un facteur déclenchant et/ou aggravant en particulier une surinfection digestive
- réaliser un bilan pré-thérapeutique en vue de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur (tableau 3).

Examen clinique

L'interrogatoire doit situer le contexte de survenue de CAG : antécédent personnel ou familial de MICI, contagé infectieux ou voyage récent, prise de médicaments entérototoxiques. L'examen clinique devra systématiquement rechercher des signes de gravité et/ou de complications à savoir l'hyperthermie, la tachycardie, la défaillance hémodynamique, les

Tableau 3 Bilan à l'admission.

1. Identifier les critères de gravité et éliminer les complications	-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	-toxines <i>C. Difficile</i> , coprocultures -recherche de CMV (PCR sang, biopsie) -Examen parasitologique des selles selon contexte
3. Bilan avant immunosuppresseur ou immunomodulateur	-sérologies VHB, VHC et VIH -sérologies EBV, VZV, CMV -quantiféron (ou Intra Dermo Reaction) et radio de thorax (pour l'infliximab) -cholestérolémie et magnésémie (pour la ciclosporine)

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 Proteine (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'un surcroît significatif de la morbidité et de la mortalité [11].

Une surinfection colique par le cytomégalovirus (CMV) devra également être recherchée. Son diagnostic se fait par :

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

En cas de surinfection documentée à CMV, les indications d'un traitement anti-herpétique ne sont pas consensuelles. Le traitement doit être discuté au cas par cas, en particulier en cas de poussée sévère corticorésistante.

Enfin, afin de ne pas méconnaître une autre cause infectieuse aggravant une colite inflammatoire, une coproculture avec recherche de bactéries entéropathogènes (*Salmonelle*, *Yersinia*, *Shigelle*, *Klebsiella*, *Campylobacter*, *Escherichia Coli* O157H7) et un examen parasitologique des selles en cas de voyage récent (recherche d'amibiase colique) seront effectués.

Examens morphologiques

Abdomen sans préparation (ASP)

Devant toute CAG, un cliché d'ASP avec trois incidences doit être réalisé dès l'admission du malade [12]. Les clichés en position debout et couché rechercheront des signes de gravité, en particulier l'existence d'une colectasie (définie par un diamètre du côlon transverse supérieure à 6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation couché), 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.

Scanner abdomino-pelvien

Le scanner abdomino-pelvien doit être réalisé en cas de suspicion de complication, devant un syndrome occlusif, un sepsis, une augmentation significative des douleurs abdominales et/ou l'apparition de signes d'irritation péritonéale. Le scanner abdomino-pelvien permet en effet de diagnostiquer des abcès abdominaux, d'identifier une colectasie et des signes de perforation colique (présence d'une pneumatose colique) méconnus à l'ASP.

Endoscopie

La définition de CAG n'inclut 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 de perforation ou de syndrome péritonéal, ces complications étant des indications à une colectomie d'emblée. La présence d'une colectasie doit inciter à la prudence en insufflant au minimum lors d'un l'examen le plus souvent limité au recto-sigmoïde.

Les lésions sévères comportaient pour ces auteurs (Fig. 1) :

- les ulcérations creusantes
- les ulcérations en puits
- les décollements muqueux caractérisés par un soulèvement de la muqueuse sous l'effet de la pince entre des ulcérations
- l'abrasion muqueuse, caractérisée par de large dénuement de la muqueuse ne laissant persister que quelques filots muqueux.

Ces lésions ont été corrélées à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculature lors de l'examen anatomo-

mopathologique 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 donc plusieurs intérêts :

- rechercher une infection concomitante (bactéries, *Clostridium Difficile*, cytomégalo virus, 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. Toutefois, une étude récente évaluant l'efficacité des anti-TNF α dans les poussées sévères

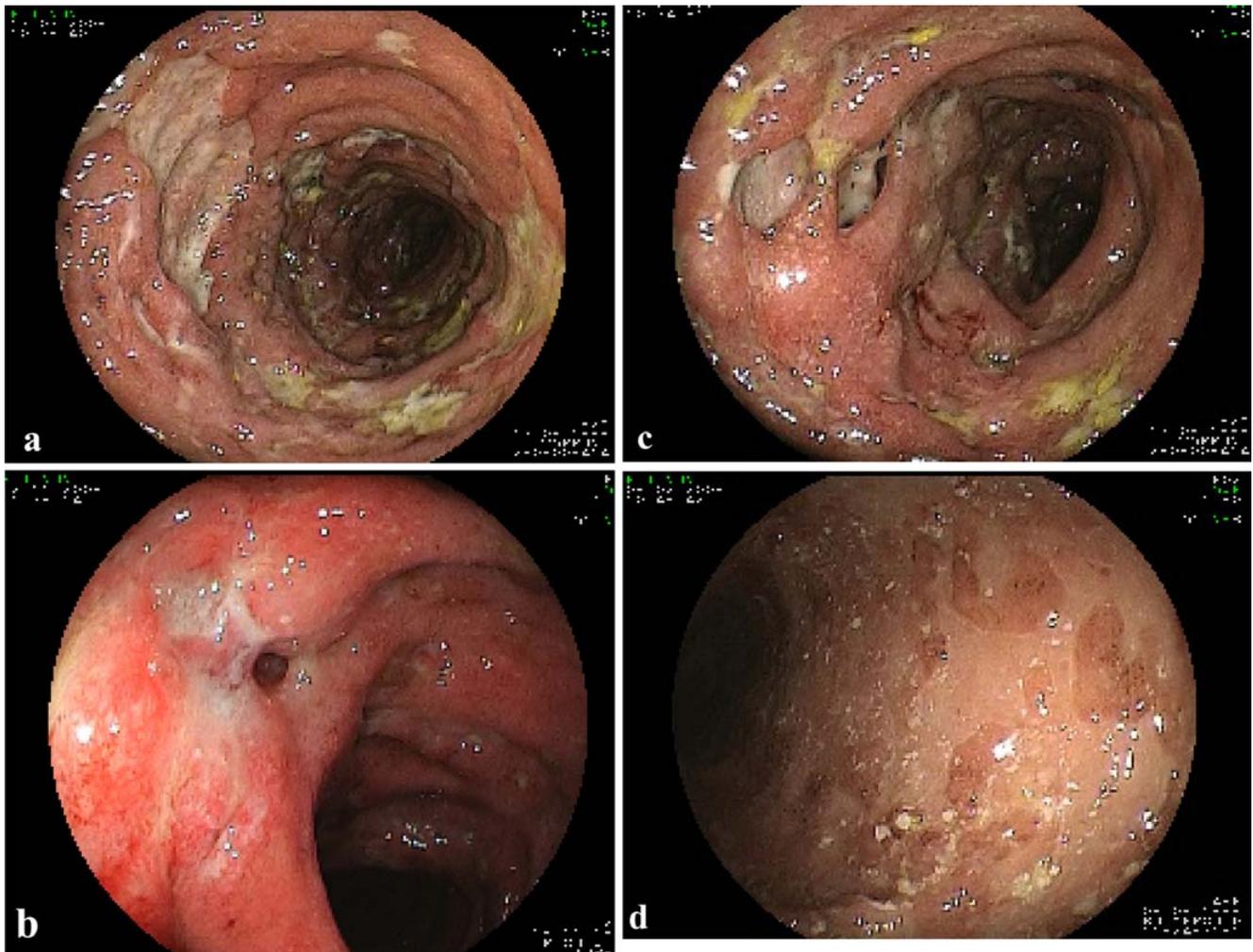


Fig. 1 Lésions endoscopiques dans les CAG (A) ulcération creusante ; (B) ulcération en puit ; (C) décollement muqueux ; (D) abrasion muqueuse

corticorésistantes de RCH a ainsi rapporté un taux similaire de colectomie chez les malades porteurs ou non de lésions endoscopiques sévères [16]. Une étude prospective du GETAID est en cours pour confirmer ces données.

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 signe 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 [17].

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 (Fig. 2).

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 CAG se déroule en deux à trois temps :

- colectomie sub-totale avec iléostomie et sigmoïdostomie

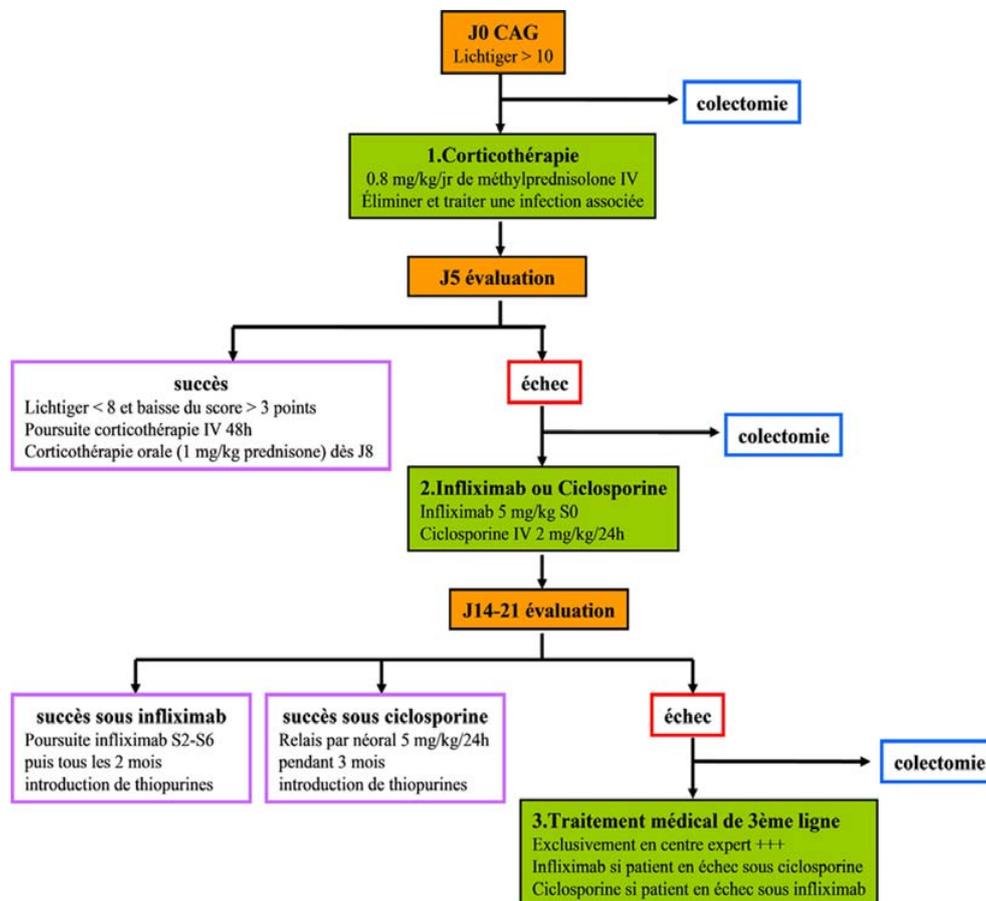


Fig. 2 Algorithme de la prise en charge thérapeutique des CAG

- proctectomie, anastomose iléo-anale et confection de réservoir iléal dans les 2 à 3 mois suivant 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 coloproctectomie avec anastomose et iléostomie de décharge d'emblée [18]. Enfin, il s'agit du meilleur traitement préventif des rechutes.

Toutefois, les séquelles fonctionnelles des anastomoses iléo-anales sont fréquentes et invalidantes : diarrhée avec 6-7 selles/24h, incontinence. Elles peuvent conduire à une iléostomie définitive dans 5 à 10% des cas [19]. D'autres complications peuvent également survenir : occlusion sur bride, sténose anastomotique, troubles sexuels, inflammation du réservoir (40% de pochite à 5 ans). Enfin, après colectomie totale avec anastomose iléo-anale, il est observé une réduction de 30 à 70% de la fertilité chez la femme attribuée aux adhérences post-opératoires [20]. 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

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 de lavements de corticoïdes. La mise au repos du tractus digestif et l'antibiothérapie n'ont pas montré de bénéfice clinique et restent débattues [7,21,22]. 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 à la dose de 0.8 mg/kg/24h de méthylprednisolone 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/24h 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 pratique, la corticothérapie parentérale à la dose de 0.8 mg/kg/24h d'équivalent méthylprednisolone est réalisée pendant 5 jours. 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 est poursuivie pendant 48 heures, puis relayée par une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/24h 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, un bilan avant la mise sous immunosuppresseurs et la recherche d'une tuberculose latente doivent être réalisés 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 [8,23]. Initialement, son efficacité a été prouvée avec un schéma d'administration de 4 mg/kg/jour. Les effets secondaires étaient alors fréquents (hypertrichose, hypomagnésémie, cytolyse, 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, a apporté la preuve de la non-infériorité et de la meilleure tolérance de la ciclosporine à 2 mg/kg/jour versus 4 mg/kg/jour dans les CAG corticorésistantes [23]. Ainsi, l'utilisation de la ciclosporine à la posologie de 2 mg/kg/24 jour 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 Néoral, s'administre à la dose de 5 mg/kg/jour en 2 prises. Le pic (à la deuxième heure) de ciclosporinémie sous Neoral doit être de 600 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

[24]. En pratique, la ciclosporine s'administre sous forme intraveineuse dans un 1^{er} temps. Dès l'obtention d'une réponse, un relais précoce par Néoral 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% avaient une colectomie à 7 ans [25]. 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 [25].

L'infliximab

Une seule étude prospective contrôlée contre placebo dans les poussées sévères de RCH corticorésistantes a montré une efficacité de l'infliximab [16]. 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 [26,27]. Concernant la tolérance de l'infliximab dans cette situation, dans des séries rétrospectives, plusieurs cas d'infections graves dont deux responsables de décès ont été rapportés sur 120 patients [27].

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 modérées à sévères, l'association de thiopurines aux anti-TNF α permettait d'obtenir un taux significativement plus élevé de rémission

clinique et de cicatrisation muqueuse endoscopique que le traitement par anti-TNF seul [28]. 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.

Ciclosporine ou infliximab

Jusque récemment, la ciclosporine était le traitement médical classiquement utilisé dans les CAG résistantes aux corticoïdes. Cependant, les résultats de l'étude conduite par Jamerot et al ont fait discuter la place de l'infliximab dans cette situation [16]. Un récent 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 ($p=0,76$) [29]. Au 98^e jour, 10 patients traités par la ciclosporine et 13 patients traités par l'infliximab avaient une colectomie. Enfin, la survenue d'effets indésirables graves ne différait pas significativement dans les deux groupes. Les résultats de cette étude suggèrent que dans le traitement des poussées sévères corticorésistantes de RCH, l'infliximab s'avère tout aussi efficace que la ciclosporine, mais sa facilité d'administration et son moindre taux d'effets secondaires lui confère 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. Un essai est actuellement en cours (essai CONSTRUCT) pour déterminer le retentissement sur la qualité de vie, ainsi que les coûts engendrés par ces 2 traitements.

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 [28]. 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 et inversement. Le traitement de 3^e ligne a été évalué dans 2 séries rétrospectives. La première reprenait les données de 20 patients, 14 traités par infliximab après ciclosporine et 6 par ciclosporine après infliximab [30]. Le faible taux de rémission (voisin de 35% dans les deux stratégies) et l'existence d'effets secondaires sévères dont un décès par choc septique, conduisaient les auteurs à ne pas recommander un traitement médical de 3^e ligne dans les CAG. La seconde série, plus récente, incluait un nombre plus important de patients [17]. Quatre-vingt-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 conduisent à une conclusion différente de l'étude précédente, suggérant 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 cyclosporine, le choix entre ces deux traitements devant être discuté au cas par cas. A chaque étape du traitement, l'indication de la colectomie sub-totale doit être rediscutée, en raison d'une morbi-mortalité élevée en cas de retard à sa réalisation.

Références

- Edwards FC, Truelove SC (1963) The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 4:299–315
- Truelove SC, Witts LJ (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2:1048
- Truelove SC, Jewell DP (1974) Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1:1067–70
- Arts J, D'Haens G, Zeegers M et al (2004). Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis* 10:73–8
- Kohn A, Daperno M, Armuzzi A et al (2007) Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 26:747–56
- Kaplan G, McCarthy EP, Ayanian JZ et al (2008) Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 134:680–7
- Chapman RW, Selby WS, Jewell DP (1986) Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 27:1210–12
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841–5
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al (2007) A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132:763–86
- Gan SI, Beck PL (2003) A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 98:2363–71
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG (2008) Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 57:205–10
- Carbonnel F (2007) Management of severe or corticosteroid resistant ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 31:398–403
- Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, et al (1994) Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 39:1550–7
- Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B et al (1996) Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 41 :2471–6
- Carbonnel F, Gargouri D, Lémann M et al (2000) Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 14:273–9
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al (2005) Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 128:1805–11
- Leblanc S, Allez M, Seksik P et al (2011) Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 106 :771–7
- Marceau C, Alves A, Ouaiissi M et al (2007) Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 141:640–4
- Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH (2006) Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 40 :669–77
- Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T (1999) Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 86:493–5
- Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, et al (2001) A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 36:971–4
- Dunckley P, Jewell D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17:89–103 (2003).
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al (2003) Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125:1025–31
- Weber A, Fein F, Koch S, et al (2006) Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm Bowel Dis* 12:1131–5
- Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al (2006) Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:760–5
- Jakovovits SL, Jewell DP, Travis SP (2007) Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 25 :1055–60
- Lees C, Heys D, Ho GT et al (2007). A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 26:411–9
- Reinisch, W. Van Assche G, Befrits R, et al (2012) Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis* 6 :248–58
- Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al (2012) Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 380:1909–15
- Maser E, Deconda D, Lichtiger S, et al (2008) Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 1112–1116