

# Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme grave

## ARGUMENTAIRE 3

Yoram BOUHNİK (1), Arnaud ALVÈS (2), Philippe BEAU (3), Franck CARBONNEL (4), Patrick LÉVY (5)

(1) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Lariboisière Louis, 75010 Paris ; (2) Service de chirurgie digestive, Hôpital Lariboisière Louis, 75010 Paris ; (3) Service d'hépatogastroentérologie et assistance nutritive, Hôpital de la Milettrie, 86021 Poitiers ; (4) Service de gastroentérologie, Hôpital Jean Minjoz, 25030 Besançon ; (5) Service de gastroentérologie, CHU Strasbourg, 67000 Strasbourg.

## TABLE DES MATIÈRES

### COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

- Les critères clinico-biologiques
  - Les critères de Truelove et Witts
  - Les critères d'Oxford modifiés
  - Les critères de Travis
  - Les critères de Lichtiger
- Les critères morphologiques
- Le mégacôlon toxique
- Diagnostic différentiel et formes intriquées

### MOYENS THÉRAPEUTIQUES

- Les moyens médicaux
  - Les corticoïdes
    - Efficacité
    - Voie d'administration
    - Posologie
  - Les antibiotiques
  - Le repos digestif
  - Les immunomodulateurs
    - La ciclosporine
    - Le tacrolimus
    - L'infliximab
    - L'héparine et les cytophères leucocytaires
  - Les moyens chirurgicaux
  - La colectomie segmentaire
  - La colectomie subtotale
  - La coloproctectomie d'emblée

### STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

- Les mesures spécifiques
  - Traitement intensif de première ligne
  - Traitement intensif de deuxième ligne : ciclosporine ou chirurgie ?
  - Modalités d'utilisation de la ciclosporine
  - Place de la coloscopie dans le suivi et l'aide à la décision thérapeutique
- Les mesures non spécifiques
  - Perfusions d'albumine humaine
  - Transfusions sanguines
  - Prophylaxie des thromboses
- Les indications chirurgicales
  - Hémorragie massive
  - Péritonite par perforation
  - Mégacôlon toxique

## CONTENTS

### Treatment of severe ulcerative colitis

Yoram BOUHNİK, Arnaud ALVÈS, Philippe BEAU, Franck CARBONNEL, Patrick LÉVY

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:984-991)

### HOW TO MAKE THE DIAGNOSIS?

- Clinical and biological criteria
  - Truelove and Witts criteria
  - Modified Oxford criteria
  - Travis criteria
  - Lichtiger criteria
- Morphologic criteria
- Toxic dilatation
- Differential diagnosis and associated presentation

### THERAPEUTIC AGENTS

- Medical
  - Corticosteroids
    - Efficacy
    - Administration
    - Posology
  - Antibiotics
  - Bowel rest
  - Immunomodulators
    - Cyclosporin
    - Tacrolimus
    - Infliximab
    - Heparin and leukocyte apheresis surgery
  - Part colectomy
  - Subtotal colectomy
  - Primary proctocolectomy

### THERAPEUTIC MANAGEMENT

- Specific means
  - Primary intensive care
  - Second line therapeutics: cyclosporin or surgery?
  - The usage of cyclosporin
  - Colonoscopy as a tool for therapeutic decision; its role in the follow-up
- Non specific means
  - Human albumin perfusion
  - Blood transfusion
  - Thrombosis prophylaxis
- Indications for operations
  - Massive hemorrhage
  - Perforating peritonitis
  - Toxic dilatation

## Comment faire le diagnostic ?

La RCH dans sa forme grave met en jeu le pronostic vital et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale urgente en milieu hospitalier [1]. Cette complication est observée dans près de 15 % des cas au cours de la RCH [2].

En dehors des urgences chirurgicales, représentées par l'hémorragie grave et les perforations, le diagnostic de colite aiguë grave (CAG) repose sur la mise en évidence de critères de gravité clinico-biologiques et/ou morphologiques.

**Tableau I.** – Classification de la sévérité des poussées de RCH selon Truelove et Witts [3].

*Classification of the severity of ulcerative colitis attacks; from Truelove and Witts [3].*

Sévérité de la poussée	Sévère *	Légère *
Nombre d'évacuations/jour	≥6 sanglantes	≤4 peu sanglantes
Température vespérale	≥37,5 °C sur 4 j ou ≥37,8 °C 2 j sur 4	Absence de fièvre
Fréquence cardiaque	≥90/min.	Absence de tachycardie
Taux d'hémoglobine	< 75 % de la valeur normale	Absence d'anémie
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	≥30	< 30

\* La poussée est dite modérée dans les situations intermédiaires.

## Les critères clinico-biologiques

Ils comportent également des critères évolutifs englobant la résistance au traitement corticoïde. Ils sont rarement tous présents chez un même malade.

### LES CRITÈRES DE TRUELOVE ET WITTS [3]

Ils ont été établis de façon empirique dans les années 50 par l'équipe d'Oxford. Le but était d'identifier grâce à quelques critères simples, les poussées sévères dont la mortalité était alors élevée (31 %). La mise en œuvre dans ces formes d'un traitement médical intensif fondé sur la corticothérapie à forte dose, suivie en cas d'échec par une intervention chirurgicale précoce, a permis de faire chuter la mortalité à 3 % (19/682 en compilant les données des références [4, 13]. Trois critères cliniques et deux critères biologiques permettent de classer les poussées de RCH en trois catégories de gravité croissante : minime, modérée ou sévère (Tableau I). Ces critères ont été définis avant que l'usage des corticoïdes dans la RCH soit généralisé. À l'heure actuelle, leur sensibilité est insuffisante et il serait dangereux de ne considérer comme colite grave les seuls malades ayant les 5 critères au complet [14].

### LES CRITÈRES D'OXFORD MODIFIÉS

Plus sensibles que les précédents, ils définissent une poussée sévère comme l'association de l'un des critères de Truelove et Witts à au moins un des 4 autres et à une albuminémie < 35 g/L [7].

### LES CRITÈRES DE TRAVIS [15]

Ils permettent de définir un score prédictif de colectomie. Les auteurs ont étudié 36 paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez 49 malades ayant souffert de 51 poussées sévères de RCH. Deux critères simples à valeur pronostique étaient mis en évidence :

- > 8 selles glairo-sanglantes par 24 h,
- ou 3 à 8 selles glairo-sanglantes par 24 h et une CRP > 45 mg/L.

La présence de l'un de ces 2 critères au troisième jour du traitement médical était prédictive d'une colectomie dans 85 % des cas.

### LES CRITÈRES DE LICHTIGER [16]

Ces auteurs ont décrit un nouveau score chez des malades traités par ciclosporine. Les éléments constitutifs sont rapportés dans le tableau II. Les CAG sont définies par un score > 12 et

une réponse au traitement par un score inférieur à 10 et une diminution ≥3 points par rapport au score initial.

## Les critères morphologiques

L'abdomen sans préparation est utile pour rechercher un pneumopéritoine et une colectasie. Le lavement aux hydrosolubles et la mucographie gazeuse, qui consiste à instiller de l'air par le rectum [17] ont été proposés pour améliorer la sensibilité de l'abdomen sans préparation (niveau 3). Les études sont peu nombreuses. L'intérêt et l'innocuité de ces méthodes ne sont pas établis [18].

La tomодensitométrie est utile au diagnostic de pneumopéritoine quand une perforation est suspectée est qu'un pneumopéritoine n'est pas décelé de manière évidente par l'abdomen sans préparation.

La coloscopie a été proposée pour apprécier directement la gravité des lésions muqueuses. Elle est contre-indiquée en cas de colectasie. Les constatations endoscopiques sont bien corrélées aux lésions anatomiques observées sur les pièces de colectomie. Dans la série de Carbonnel et al., la présence d'ulcérations profondes en endoscopie correspondait dans 98 % des cas sur la pièce opératoire à des ulcérations atteignant la partie profonde de la sous muqueuse ou la musculuse [14]. Le risque de complication de la coloscopie entre des mains expérimentées a été évalué à 4 % dans deux publications provenant de la même équipe française (niveau 3) [14, 19]. Une exploration limitée au côlon gauche suffit pour porter le diagnostic de gravité dans 90 % des cas lorsque la RCH est connue [14, 19] (niveau 3). L'iléocoloscopie avec biopsies étagées peut être utile pour préciser le type de MICI (particulièrement en cas de poussée grave révélatrice de la maladie), et rechercher une surinfection à cytomégalovirus (particulièrement chez les malades résistants à un traitement corticoïde).

## Le mégacôlon toxique

Ce syndrome associe une dilatation du côlon > 6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation de face couché en muqueuse pathologique (colectasie) et un tableau clinique grave, notamment des signes de sepsis [20].

## Diagnostic différentiel et formes intriquées

Toutes les causes de colites aiguës peuvent se compliquer de CAG, qu'elles soient de cause infectieuse, ischémique ou médicamenteuse. Le diagnostic différentiel est donc parfois difficile, en particulier quand la poussée est inaugurale.

Une surinfection à cytomégalovirus doit être recherchée en cas de résistance au traitement ou d'aggravation sous traitement médical [21, 22] (niveau 3). Ce diagnostic de surinfection n'est pas aisé, et nécessite la réalisation de biopsies coliques pour

**Tableau II.** – Score de sévérité de la RCH selon Lichtiger [16].  
*Ulcerative colitis: severity score; from Lichtiger [16].*

Symptôme	Score
Diarrhée (nombre de selles)	
0-2	1
3-4	2
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhée nocturne	
Non	0
Oui	1
Sang dans les selles	
0	0
< 50 %	1
> 50 %	2
100 %	3
Incontinence fécale	
Non	0
Oui	1
Douleur abdominale	
Aucune	0
Modérée	1
Moyenne	2
Sévère	3
Etat général	
Parfait	0
Très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Très altéré	5
Douleur à la palpation abdominale	
Aucune	0
Modérée et localisée	1
Modérée à moyenne et diffuse	2
Sévère ou douleur au rebond	3
Anti-diarrhéiques	
Non	0
Oui	1

examen anatomopathologique et immunohistochimique, et mise en culture. La détermination des marqueurs sériques de réplacation virale (virémie, antigénémie) est utile.

## Moyens thérapeutiques

### Les moyens médicaux

Les traitements médicaux qui ont été évalués sont principalement les corticoïdes, les antibiotiques, le repos digestif et les immunomodulateurs.

### LES CORTICOÏDES

#### Efficacité

L'efficacité de la corticothérapie est bien établie [3]. Dans l'étude de Truelove, qui n'était pas en double insu, 210 malades atteints de RCH en poussée dont 66 avec une forme sévère ont reçu après tirage au sort un traitement par cortisone (100 mg/24 h) ou placebo. Le taux de rémission était de 32 % dans le groupe cortisone versus 0 % dans le groupe placebo. La mortalité était de 5 % et 11 % respectivement (niveau 2). Par la suite, les mêmes auteurs ont rapporté les résultats du traitement intraveineux intensif dans deux séries non contrôlées portant sur 49 puis 87 malades atteints de RCH grave [9, 10]. Ce traitement associait des corticoïdes IV (prednisolone-21-phosphate à la dose de 60 mg/24 h) et en lavement (hydrocortisone 100 mg), la tétracycline (1 g/24 h) et une alimentation parentérale. La durée de traitement était de 5 jours au terme desquels les non-répondeurs étaient colectomisés tandis que les répondeurs étaient traités par corticoïdes per os. Les taux de rémission étaient de 73 % dans la première étude et de 60 % dans la seconde. Ces taux élevés dans une situation aussi grave sont incompatibles avec un effet placebo (niveau 3). Ce schéma thérapeutique a été universellement adopté et a permis de diminuer la mortalité des poussées graves de RCH de 30 % dans les années 50 à moins de 1 % dans les séries les plus récentes [7, 23].

#### Voie d'administration

Il n'y a pas d'essai comparatif entre les voies orales et IV dans les RCH graves. Toutefois, une étude a montré qu'après administration orale de prednisolone, le pic plasmatique était plus faible chez les malades ayant une RCH sévère par rapport aux témoins sains. En revanche, il n'y avait pas de différence entre malades et témoins après administration IV de corticoïdes. Il est recommandé de traiter les poussées graves de RCH par corticothérapie IV [24].

#### Posologie

La dose optimale de corticoïdes dans les CAG n'a pas été déterminée par une étude contrôlée. Les meilleurs résultats dans les grandes séries de malades ont été rapportés à la dose de 1 mg/kg/24 h d'équivalent prednisolone, qu'il convient donc de proposer [25].

### LES ANTIBIOTIQUES

Plusieurs essais contrôlés ont évalué l'effet de divers antibiotiques (Tableau III). La vancomycine per os [26], le métronidazole IV [7] et la ciprofloxacine [27] n'ont pas eu d'efficacité supérieure au placebo (niveau 2). L'antibiothérapie ne doit pas être systématique dans les CAG. Son utilisation est recommandée dans les situations suivantes : quand un doute existe sur la cause infectieuse d'une colite (particulièrement en cas de colite grave inaugurale), avant l'obtention des résultats des examens de selles (coproculture et examens parasitologiques des selles) et des biopsies coliques, en cas de colectasie ou de fièvre élevée.

**Tableau III.** – Principaux essais contrôlés évaluant les antibiotiques dans les poussées graves de RCH.

*Main controlled trials of antibiotics in severe colitis.*

Référence	Antibiotique	Échec du traitement/total des malades traités par antibiotique	Échec du traitement/total des malades traités par le placebo	P
Mantzaris [27]	Ciprofloxacine IV 400 mg/24 h	6/29	6/26	NS
Dickinson [26]	Vancomycine per os 2 g/24 h	2/18	7/15	0,057
Chapman [7]	Metronidazole IV 1,5 g/24 h	5/19	6/20	NS

## LE REPOS DIGESTIF

La nutrition parentérale centrale doit être abandonnée : elle a sa morbidité propre et son inefficacité est prouvée depuis 20 ans (Tableau IV) [11, 12] (niveau 2). La mise au repos de l'intestin par le jeûne ou une diète stricte associée à une perfusion périphérique fait partie du traitement médical intraveineux intensif. Son efficacité n'a cependant jamais été évaluée. Certains experts y restent fidèles [28] tandis que d'autres l'ont abandonnée [29].

## LES IMMUNOMODULATEURS

### La ciclosporine

Un essai comparatif a suggéré qu'employée en première ligne dans les poussées sévères de RCH, la ciclosporine avait une efficacité similaire à celle de la corticothérapie IV [8]. Dans ce travail, le taux de réponse était de 8/15 (53 %) avec la méthylprednisolone et de 9/14 (64 %) avec la ciclosporine IV (NS) (niveau 2). Compte tenu de ses effets indésirables potentiels, la ciclosporine ne s'adresse, en première intention, qu'aux malades ayant une intolérance avérée aux corticoïdes.

La ciclosporine est classiquement administrée par voie IV. La ciclosporine IV a montré initialement son efficacité à la dose de 4 mg/kg/j dans un essai contrôlé qui a porté sur 20 malades atteints de poussée grave corticorésistante de RCH [16] (niveau 2). L'effectif de cette étude est faible, mais les résultats sont sans ambiguïté, traduisant l'efficacité remarquable de la ciclosporine dans une situation où l'effet placebo est nul. De nombreuses études ouvertes ont confirmé l'efficacité de la ciclosporine dans les colites graves et/ou corticorésistantes [30, 31]. Plusieurs études ouvertes portant sur un petit nombre de malades suggèrent que l'azathioprine orale permet de maintenir à long terme la rémission obtenue à court terme par la ciclosporine IV chez environ 50 % des malades [32, 33] (niveau 4).

La toxicité de ce schéma thérapeutique est importante. L'étude incluant le plus grand nombre de malades portait sur 86 malades traités dans le même centre par ciclosporine IV puis

azathioprine avec un suivi médian de 773 jours. Le taux cumulatif de colectomie était de 37 % et la mortalité était de 3/86 ; les causes de décès imputés à la ciclosporine étaient une pneumocystose et deux aspergilloses [33].

Plusieurs pistes visant à améliorer la tolérance de la ciclosporine ont été suivies. Une étude prospective randomisée a montré que la ciclosporine IV était aussi efficace à la dose de 2 mg/kg/24 h qu'à la dose de 4 mg/kg/24 h (32/35 vs 32/38 ; P: NS) [34] (niveau 2). La posologie de 2 mg/kg/j par voie IV est donc désormais recommandée. Les taux sanguins cibles sont de 200 ÷ 50 ng/mL. Trois études ouvertes portant sur un effectif total de 34 malades suggèrent que le Néoral® à une dose initiale de 5 mg/kg a une efficacité identique et moins d'effets indésirables que la ciclosporine IV [35-37] (niveau 3). Peut-on alléger le niveau d'immunosuppression en arrêtant les corticoïdes chez les malades corticorésistants et recevant de la ciclosporine ? La seule étude contrôlée, de faible puissance, n'a porté que sur 30 malades ; le taux de rémission était de 14/15 avec la bithérapie et de 10/15 avec la ciclosporine seule, différence non significative (niveau 3) [38]. À ce jour, l'association de corticoïdes et de ciclosporine est donc recommandée (accord professionnel).

### Le tacrolimus

Les données sont préliminaires et insuffisantes. Il n'y a pas d'étude contrôlée de l'efficacité du tacrolimus dans la RCH sévère et/ou corticorésistante. Les quelques études non contrôlées portent sur un petit nombre de malades [39-41]. L'efficacité semble voisine de celle de la ciclosporine, mais la toxicité est importante : diabète, cytopénie, insuffisance rénale (niveau 3).

### L'infliximab

Les données sont préliminaires et insuffisantes. Plusieurs essais ouverts ont suggéré l'efficacité d'anticorps monoclonaux anti-TNF $\zeta$  (infliximab et CDP-571) dans les RCH sévères et/ou corticorésistantes [42, 43]. Le taux de réponse à court terme était de 50 à 88 %. La seule étude contrôlée de l'infliximab dans les RCH corticorésistantes, de faible puissance, n'a pas montré d'efficacité [44] (niveau 2). Quarante deux malades ayant une

**Tableau IV.** – Essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la nutrition parentérale exclusive (NP) dans les colites graves.

*Randomised controlled studies of total parental nutrition (NP) efficacy for severe colitis.*

Référence	Échec du traitement/total des malades avec NP	Échec du traitement/total des malades sans NP	P
Dickinson [11]	7/13	6/16	NS
McIntyre [12]	10/15	7/12	NS

RCH corticorésistante ont été tirés au sort pour recevoir deux injections d'Infliximab ou de placebo à 15 jours d'intervalle. La réponse évaluée à 6 semaines était identique dans les deux groupes (9/23 avec l'infliximab vs 6/20 avec le placebo). L'infliximab ou un autre anti-TNF $\zeta$  ne doivent donc pas être proposés dans les poussées graves de RCH en l'état actuel des connaissances.

*L'héparine [45] et les cytophères leucocytaires [46]*

Elles n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques dans la CAG au cours de la RCH.

## Les moyens chirurgicaux

### LA COLECTOMIE SEGMENTAIRE

Il n'y a aucune indication à réaliser une colectomie segmentaire du fait du risque majeur de poussée grave sur le côlon restant (accord professionnel).

### LA COLECTOMIE SUBTOTALE

Le principe de l'intervention est d'enlever le côlon depuis le cæcum jusqu'au sigmoïde sans faire d'anastomose afin de limiter les complications postopératoires en particulier le risque de fistule anastomotique. La colectomie subtotal avec iléostomie et sigmoïdostomie par laparotomie est l'intervention de choix (accord professionnel). L'iléostomie terminale en fosse iliaque droite est associée à une sigmoïdostomie dans la fosse iliaque gauche (pour certains, au bas de la médiane, voir dans la fosse iliaque droite avec l'iléostomie). La mortalité postopératoire de cette intervention dans une série récente, ayant inclus 164 malades consécutifs était inférieure à 1 % [47]. La morbidité est en moyenne de 33 %. L'occlusion sur bride représente la principale complication postopératoire chirurgicale dont la fréquence varie entre 5 et 25 % [48, 49]. La réalisation d'une colectomie subtotal suivie dans un second temps d'une anastomose iléo-anale n'altère pas les résultats fonctionnels et n'augmente pas la morbidité par rapport à une anastomose iléo-anale réalisée en un temps [48]. La faisabilité de la colectomie subtotal par laparoscopie a été rapportée et fait l'objet d'évaluations encore préliminaires chez quelques malades ayant une CAG non compliquée [50-52]. L'intervention de Hartmann n'est pas recommandée, car le moignon rectal fermé est une source fréquente de sepsis pelvien postopératoire [53].

### LA COLOPROCTECTOMIE D'EMBLÉE

La faisabilité de la coloproctectomie totale avec réalisation dans le même temps d'une anastomose iléo-anale protégée par une iléostomie a été montrée chez quelques malades ayant une CAG, sans colectasie, ni signe toxique [49, 54]. Cette méthode n'est pas recommandée en raison d'une morbidité plus importante, variant entre 25 et 58 % [48, 49, 54-56] (niveau 3). De plus, le rétablissement immédiat de la continuité par une anastomose iléo-anale supprime la possibilité de lever un doute diagnostique entre RCH et maladie de Crohn par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire [47] et de choisir alors la meilleure option chirurgicale.

## Stratégie de prise en charge

### Les mesures spécifiques

Elles sont au mieux mises en œuvre dans une unité médico-chirurgicale spécialisée dans la prise en charge de ce type de malades.

## TRAITEMENT INTENSIF DE PREMIÈRE LIGNE

Les corticostéroïdes sont le traitement de première intention de la CAG du fait de leur rapport efficacité/tolérance (accord professionnel). La voie parentérale d'emblée est recommandée, surtout chez les malades qui n'ont pas répondu à une corticothérapie orale dans la période précédant leur hospitalisation. La posologie recommandée est de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisolone. La durée du traitement n'a pas fait l'objet de travaux permettant de la codifier ; il est recommandé de maintenir la voie parentérale jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique franche et de ne pas dépasser 7 jours si ce traitement n'est pas efficace [16]. Le bénéfice de l'adjonction des lavements de corticoïdes qui font partie du traitement intensif décrit par Truelove [3] (niveau 2) n'a pas été étudié spécifiquement.

## TRAITEMENT INTENSIF DE DEUXIÈME LIGNE : CICLOSPORINE OU CHIRURGIE ?

Ce traitement doit être envisagé en l'absence de réponse clinique et biologique entre 3 et 5 jours après le début de la corticothérapie intraveineuse (niveau 2). Les principaux arguments en faveur du traitement chirurgical d'emblée sont :

- Les risques d'effets secondaires sévères et potentiellement irréversibles (insuffisance rénale et infections opportunistes) de la ciclosporine.

- La fréquence des rechutes chez les malades traités par la ciclosporine. En effet, à moyen terme, 30 à 60 % des malades doivent être colectomisés. On note cependant qu'avec le temps et une meilleure utilisation de la ciclosporine, l'utilisation devenue systématique d'immunosuppresseurs type azathioprine ou 6-mercaptopurine pour prévenir la rechute, les taux de rémission sans colectomie augmentent [5, 30].

- La possibilité de guérison définitive de la RCH par la coloproctectomie, évitant ainsi les risques des traitements immunosuppresseurs et des complications néoplasiques de la maladie.

Les principaux arguments en faveur du traitement par la ciclosporine sont :

- Son efficacité remarquable et rapide.
- Les chances de maintenir une rémission par azathioprine ou 6-mercaptopurine (particulièrement en cas de forme récente de RCH chez des malades non encore traités par ces médicaments).
- Le risque de résultats fonctionnels médiocres après chirurgie.
- La nécessité de faire l'anastomose iléo-anale en 2 ou 3 temps.
- Le refus de la chirurgie par le malade.

## MODALITÉS D'UTILISATION DE LA CICLOSPORINE

La ciclosporine doit être débutée à la dose de 2 mg/kg/j par voie IV pendant 8 jours [34] (niveau 1). En cas de difficultés d'abord veineux, l'utilisation du Neoral<sup>®</sup> est recommandée (accord professionnel). Depuis l'étude prospective de Travis et al. [15], il est conseillé de débuter le traitement par la ciclosporine dès le 4<sup>e</sup> jour en l'absence de réponse au traitement initial médical intensif de première ligne (corticoïde) (niveau 3). Les modalités de surveillance d'un traitement par la ciclosporine sont décrites dans les annexes.

## PLACE DE LA COLOSCOPIE DANS LE SUIVI ET L'AIDE À LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE

Très rares sont les travaux qui ont pris en compte les lésions de la RCH grave [16]. La présence de lésions endoscopiques

sévères est associée à un risque augmenté de colectomie [6] (niveau 4). Dans une étude comparant la ciclosporine à la corticothérapie IV, l'amélioration endoscopique observée dans les 2 groupes après une semaine de traitement était à la limite du seuil de significativité, les scores de sévérité endoscopique (score d'Amsterdam) diminuaient de  $2,3 \pm 0,2$  à  $1,8 \pm 0,2$  dans le groupe ciclosporine ( $P = 0,06$ ) et de  $2,5 \pm 0,2$  à  $2,0 \pm 0,9$  ( $P = 0,07$ ) dans le groupe corticoïdes [8]. Il n'y avait pas d'amélioration du score histologique. Ces résultats suggèrent qu'un délai supérieur à une semaine est nécessaire pour pouvoir mesurer par l'endoscopie la réponse au traitement médical des CAG. En pratique, une coloscopie de contrôle doit être discutée au cas par cas, principalement en l'absence de rémission clinique (accord professionnel).

## Les mesures non spécifiques

### PERFUSIONS D'ALBUMINE HUMAINE

Aucun travail consacré spécifiquement à la perfusion d'albumine dans la RCH grave n'est disponible. Les recommandations de la conférence de consensus française de 1995 sur l'utilisation des solutions d'albumine humaine [57] doivent être appliquées ; la perfusion d'albumine est donc recommandée en cas d'albuminémie  $< 20$  g/L (accord professionnel).

### TRANSFUSIONS SANGUINES

Les mêmes remarques s'appliquent à la transfusion sanguine. Nous proposons d'utiliser les recommandations de la société américaine d'anesthésiologie [58]. En cas d'hémorragie aiguë, les transfusions sanguines sont indiquées en cas d'hémoglobine  $< 6$  g/dL ; entre 6 et 10 g/dL, la transfusion doit être envisagée en cas d'hémorragie abondante et en fonction de la tolérance du malade à l'anémie ; sauf exception, il n'y a pas d'indication à transfuser si le taux d'hémoglobine est  $> 10$  g/dL (accord professionnel).

### PROPHYLAXIE DES THROMBOSES

L'administration d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) doit être proposée étant donné le risque de complications thromboemboliques graves. En effet, un risque accru de thrombose veineuse et artérielle, est connu depuis longtemps au cours des MICI. La prévalence globale des formes à expression clinique a été estimée dans la plus grande série rétrospective de 1,2 à 6,4 % [59]. Dans 75 % des cas rapportés, les thromboses sont veineuses. La mortalité liée aux complications notamment emboliques, rapportée dans un seul travail, est élevée (25 %) [59] (niveau 3).

## Les indications chirurgicales

### HÉMORRAGIE MASSIVE

Cette situation est rare (1 %). Le traitement chirurgical est indiqué en cas de rectorragies abondantes responsables d'une anémie aiguë ( $Hb < 6$  g/dL) et/ou nécessitant des transfusions abondantes et/ou répétées (accord professionnel). Le geste chirurgical sera le plus souvent une colectomie subtotala avec iléostomie et sigmoïdostomie en sachant que l'hémorragie sur le rectum restant peut le plus souvent être traitée par des moyens médicaux (irrigations d'hémostase) mais que la persistance d'une hémorragie abondante peut aussi indiquer une proctectomie d'hémostase. Les traitements par embolisation ou endoscopique, qui n'ont fait l'objet que de 3 cas rapportés [60, 61] et sont potentiellement dangereux, sont déconseillés (accord professionnel).

### PÉRITONITE PAR PERFORATION

La perforation colique complique le plus souvent un mégacolon toxique [62]. Il s'agit d'une indication chirurgicale formelle. L'intervention doit être alors une colectomie subtotala avec iléostomie et sigmoïdostomie.

### MÉGACOLON TOXIQUE

Cette complication, rare et souvent précoce dans l'histoire de la RCH, était considérée comme une indication opératoire urgente [63, 64]. Plus récemment des succès ont été rapportés grâce aux traitements médicaux (corticoïdes, ciclosporine) [65, 66], à la décompression endoscopique [67] et à l'oxygénothérapie hyperbare [68] (niveau 4). Ces traitements médicaux sont recommandés en première intention à la stricte condition de ne pas retarder le traitement chirurgical en l'absence de réponse très rapide (accord professionnel).

### RÉFÉRENCES

1. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-5.
2. Daperno M, Sostegni R, Rocca R, Rigazio C, Scaglione N, Castellino F, et al. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 Suppl 4:7-12.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;1041-8.
4. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187-90.
5. Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP. Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:411-3.
6. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattani S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
7. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210-2.
8. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
9. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
10. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978;2:1086-8.
11. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980;79:1199-204.
12. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481-5.
13. Sitzmann JV, Converse RL, Jr., Bayless TM. Favorable response to parenteral nutrition and medical therapy in Crohn's colitis. A report of 38 patients comparing severe Crohn's and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990;99:1647-52.
14. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550-7.
15. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
16. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.

17. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, Nystrom P, Strom M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996;347:1731-5.
18. Rambaud JC, Carbonnel F, Bitoun A, Lavergne-Slove A. Colonoscopy to assess ulcerative colitis. *Lancet* 1996;348:625.
19. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3102-7.
20. Jalan KN, Sircus W, Card WI, Falconer CW, Bruce CB, Crean GP, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969;57:68-82.
21. Wada Y, Matsui T, Mataka H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003;46:S59-65.
22. Vega R, Bertran X, Menacho M, Domenech E, De Vega VM, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94:1053-6.
23. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1005-13.
24. Elliott PR, Powell-Tuck J, Gillespie PE, Laidlow JM, Lennard-Jones JE, English J, et al. Prednisolone absorption in acute colitis. *Gut* 1980;21:49-51.
25. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;5302:441-3.
26. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985;26:1380-4.
27. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtessas D, Christidou A, et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971-4.
28. Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:831-5.
29. Dunckley P, Jewell D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:89-103.
30. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-6.
31. Sandborn WJ. Cyclosporine in ulcerative colitis: state of the art. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:201-4.
32. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498-9.
33. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, Demarchi B, Sapone N, Boscaglia C, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1307-11.
34. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg *versus* 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
35. Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin *versus* intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:276-9.
36. Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Perez F, de las Casas D, et al. Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:610-4.
37. Actis GC, Volpes R, Rizzetto M. Oral microemulsion cyclosporin to reduce steroids rapidly in chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:905-8.
38. Svanoni F, Bonassi U, Bagnolo F, Caporuscio S. Effectiveness of ciclosporine A (CsA) in the treatment of active refractory ulcerative colitis (UC). *gastroenterology* 1998;114:A1096.
39. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflammatory Bowel Diseases* 2002;8:317-24.
40. Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:415-23.
41. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273-81.
42. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8.
43. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:175-81.
44. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
45. Korzenik JR, Miner P, Stanton D. Multicenter double blind placebo controlled trial of deligoparin (ultra low molecular weight heparin) for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:A67.
46. Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, Shimoyama T, Muto T, Yamamura K, et al. Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher* 2002;6:255-60.
47. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003;197:379-85.
48. Penna C, Daude F, Parc R, Tiret E, Frileux P, Hannoun L, et al. Previous subtotal colectomy with ileostomy and sigmoidostomy improves the morbidity and early functional results after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:343-8.
49. Harms BA, Myers GA, Rosenfeld DJ, Starling JR. Management of fulminant ulcerative colitis by primary restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:971-8.
50. Bell RL, Seymour NE. Laparoscopic treatment of fulminant ulcerative colitis. *Surg Endosc* 2002;16:1778-82.
51. Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, Brady K, Goormastic M, Fazio VW. Laparoscopic total colectomy for acute colitis: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1441-5.
52. Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, van Hogeand RA, Ringers J, Gouma DJ. Laparoscopic-assisted *vs* open colectomy for severe acute colitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a retrospective study in 42 patients. *Surg Endosc* 2000;14:911-4.
53. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum* 1991;34:1005-9.
54. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:345-9.
55. Binder SC, Miller HH, Deterling RA, Jr. Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. The procedure of choice. *Arch Surg* 1975;110:284-9.
56. Hawley PR. Emergency surgery for ulcerative colitis. *World J Surg* 1988;12:169-73.
57. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie chirurgicale et en réanimation chirurgicale chez l'adulte. Conférence de consensus. Saint Mandé. 15 Décembre 1995. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15:407-568.
58. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the american society of anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
59. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.

60. Mallant-Hent RC, Van Bodegraven AA, Meuwissen SGM, Manoliu RA. Alternative approach to massive gastrointestinal bleeding in ulcerative colitis: Highly selective transcatheter embolization. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;15: 189-93.
61. Yoshida Y, Kawaguchi A, Mataka N, Matsuzaki K, Hokari R, Iwai A, et al. Endoscopic treatment of massive lower GI hemorrhage in two patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:779-81.
62. Greenstein AJ, Barth JA, Sachar DB, Aufses AH, Jr. Free colonic perforation without dilatation in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1986; 152:272-5.
63. Heppell J, Farkouh E, Dube S, Peloquin A, Morgan S, Bernard D. Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:789-92.
64. Grant CS, Dozois RR. Toxic megacolon: ultimate fate of patients after successful medical management. *Am J Surg* 1984;147:106-10.
65. Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, Rubin PH, Bauer J, Chapman ML. Medical decompression of toxic megacolon by "rolling". A new technique of decompression with favorable long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:485-90.
66. Latella G, Vernia P, Viscido A, Frieri G, Cadau G, Cocco A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1169-75.
67. Riedler L, Wohlgenannt D, Stoss F, Thaler W, Schmid KW. Endoscopic decompression in "toxic megacolon". *Surg Endosc* 1989;3:51-3.
68. Kuroki K, Masuda A, Uehara H, Kuroki A. A new treatment for toxic megacolon. *Lancet* 1998;352:782.