

Mise au point sur la rectocolite ulcéro-hémorragique en 2017

Drs ELENI MOSCHOURI^a, ROXANE HESSLER^a, VALÉRIE PITTET^b, DOMINIQUE VELIN^a, CURDIN CONRAD^c, DIETER HAHNLOSER^d, OLIVIER GIÉ^d, PIERRE MICHETTI^e, ALAIN M. SCHOEPFER^a et MICHEL H. MAILLARD^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 1480-6

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) représente une maladie fréquente en Suisse avec une prévalence de 1 sur 1000 habitants. Le diagnostic se base sur la présentation clinique typique avec des diarrhées sanglantes, une image endoscopique caractéristique avec une inflammation continue qui touche pratiquement toujours le rectum, et une image histologique compatible. La RCUH se développe chez des individus avec prédisposition génétique et une dérégulation du système immunitaire colique. Cet article fait le point sur la pathogenèse, le diagnostic et les approches thérapeutiques de cette maladie.

Management of ulcerative colitis in 2017

Ulcerative colitis (UC) has a prevalence of 1 in 1000 inhabitants in Switzerland. The diagnosis of UC is based on a typical clinical presentation that involves bloody diarrhea, characteristic endoscopic features with continuous inflammation involving the rectum, and compatible histology. UC develops in genetically susceptible individuals with a dysregulated mucosal immune system. This article highlights latest insights into the pathogenesis, diagnosis, and therapy of UC.

INTRODUCTION

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) est une maladie inflammatoire chronique du côlon qui évolue par poussées en alternance avec des phases de rémission. L'inflammation commence typiquement dans le rectum et s'étend de manière proximale et continue pour affecter une étendue variable du côlon.

La maladie est liée à une interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, observée principalement dans les pays développés (**tableau 1**). Bien que l'étiologie de la RCUH reste incertaine, il est devenu évident qu'elle résulte d'une réponse immunitaire dérégulée contre le microbiote intestinal dans un contexte de prédisposition génétique. L'activation chronique du système immunitaire inné et adaptatif par un microbiote intestinal déséquilibré conduit en effet à la production excessive de molécules proinflammatoires entraînant une inflammation qui altère la structure et la fonction de la muqueuse colique. De plus, on observe des anomalies de la barrière épithéliale caractérisées par une déplétion en cellules caliciformes et une modification

	TABLEAU 1	Facteurs de risque pour le développement de RCUH ²¹	
--	-----------	--	--

RCUH: rectocolite ulcéro-hémorragique; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Facteurs environnementaux	Influence sur la RCUH
Tabagisme	<ul style="list-style-type: none"> • Association inverse et dose-dépendante entre le tabagisme et la RCUH • Risque plus élevé de RCUH chez les ex-fumeurs • L'arrêt du tabac chez les patients atteints de RCUH augmente l'activité clinique de la maladie • Amélioration de l'activité de la maladie chez les anciens fumeurs qui ont recommencé à fumer
Appendicectomie	<ul style="list-style-type: none"> • Association inverse entre l'appendicectomie et la RCUH • Risque réduit de RCUH en cas d'appendicectomie durant l'enfance ou l'adolescence par rapport à l'âge adulte
Médicaments (AINS, hormoneothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation fréquente de hautes doses d'AINS et/ou pendant une durée prolongée augmente le risque de RCUH • Les femmes avec des antécédents de tabagisme présentent une association significative entre la prise contraceptive et la RCUH • L'utilisation d'antibiotiques dans l'enfance augmente le risque de MICI
Régime	<ul style="list-style-type: none"> • Association inverse entre les apports en fibres et le risque de MICI, effet plus faible sur la RCUH par rapport à la maladie de Crohn • L'apport de grandes quantités de graisses augmente le risque de RCUH tandis que les acides gras polyinsaturés (oméga-3) ont un effet protecteur • Baisse du taux sérique de vitamine D associée à un risque accru de cancer colorectal chez les patients atteints de MICI et à des poussées de la maladie • Probable augmentation du risque de RCUH en cas de consommation importante de glucides raffinés, de boissons gazeuses et produits sucrés
Facteurs sociaux et d'hygiène de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Association inverse entre le risque de RCUH et le nombre de membres de la famille • <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> spp, <i>Salmonella</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i> et <i>Campylobacter</i>, éventuellement pathogènes • L'exposition au SO₂ augmente le risque de développer une RCUH • Association positive entre la RCUH et le stress, l'anxiété, la dépression ou maladie psychiatrique • Les troubles du sommeil sont des facteurs de risque pour des poussées de RCUH chez des patients en rémission clinique

du mucus protégeant inefficacement l'épithélium de la colonisation par les bactéries.¹

La RCUH se manifeste principalement au début de l'âge adulte, avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans, bien que le diagnostic puisse être fait à tout âge.¹ Ces dernières années, on assiste néanmoins à une ascension du nombre de cas gériatriques (> 60 ans).² Il n'y a pas de différence d'incidence entre les deux sexes.

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Institut universitaire de médecine sociale et préventive, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Service de dermatologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Service de chirurgie viscérale, CHUV, 1011 Lausanne, ^e Centre Crohn et colite, Clinique la Source-Beaulieu, avenue Jomini 8, 1004 Lausanne michel.maillard@chuv.ch

L'incidence de la RCUH en Europe varie de 0,9 à 24,3/100 000 habitants/an et la prévalence de 2,4 à 294 cas/100 000 habitants.³ Dans le canton de Vaud, la prévalence de RCUH était de 105 cas/100 000 habitants en 2005.⁴

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes dépendent de l'étendue et de la gravité de la maladie. Ils comprennent des diarrhées sanglantes, des douleurs abdominales, des ténésmes, des urgences et parfois une incontinence fécale. En cas d'atteinte sévère, la présence de symptômes systémiques tels que fièvre ou perte pondérale est possible. Un délai diagnostique de plusieurs mois, voire années est souvent retrouvé.

La RCUH aiguë sévère est diagnostiquée selon les critères modifiés de Truelove et Witts (**tableau 2**). Plus les critères supplémentaires sont remplis au moment du diagnostic, plus le risque de colectomie est élevé, allant de 8,5% (1 critère supplémentaire) à 48% (≥ 3 critères supplémentaires).⁵ Une présentation initiale sous forme de colite sévère survient dans environ 15% des cas.⁶ Globalement, 15 à 25% des patients développent une forme sévère nécessitant une hospitalisation au cours de leur maladie.

La RCUH sévère est une urgence thérapeutique, nécessitant une prise en charge hospitalière spécialisée au vu du risque de mégacolon, de perforation colique et d'hémorragie digestive, qui peut imposer des gestes chirurgicaux.

Bien que la RCUH soit une maladie digestive, elle peut se manifester de manière parfois bruyante en extradiigestif (**figure 1** et **tableau 3**). On estime en effet qu'environ un tiers des patients aura au minimum une atteinte extradiigestive.⁷ Les atteintes articulaires sont les plus fréquentes, suivies de la stomatite aphteuse et de l'uvéïte.⁸ Ces manifestations peuvent précéder l'apparition de l'atteinte digestive dans environ 25% des cas.

CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA LOCALISATION

La classification en fonction de l'étendue endoscopique de la maladie selon Montréal⁹ comprend la proctite (l'étendue proximale de l'inflammation est distale à la jonction rectosigmoïdienne), la colite gauche (s'étendant du sigmoïde jusqu'à l'angle splénique) ou la colite étendue (s'étendant au-delà de l'angle

	TABLEAU 2		
	Critères de sévérité: score de Truelove et Witts²²		
	Légère	Modérée	Sévère
Nombre de selles/24h	< 4	4-6	> 6
Température	Afébrile	Etat subfébrile	> 37,8°C
Pouls (bpm)	Normal	60-90	> 90
Hémoglobine (g/l)	> 110	105-110	< 105
VS (mm/h)	< 20	20-30	> 30

FIG 1 Atteintes cutanées liées à la RCUH

A. Le *pyoderma gangrenosum* est l'atteinte cutanée la plus impressionnante survenant dans environ 2% des cas et répondant en général très bien à un traitement immunosuppresseur. B. L'érythème noueux est souvent le signe d'une poussée inflammatoire sévère et est souvent associé à un état fébrile d'origine inflammatoire.

RCUH: rectocolite ulcéreuse hémorragique.



splénique). L'étendue de l'inflammation endoscopique influence le choix thérapeutique. La proctite représente 21,7% de tous les cas de RCUH, la colite gauche 36,8% et la colite étendue 41,5%.¹⁰

DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de « gold standard » pour le diagnostic. Celui-ci est établi en prenant compte des paramètres cliniques,

	TABLEAU 3	Manifestations extradi-gestives de la rectocolite ulcéro-hémorragique^{7,8}
Oculaires	Uvéïte, épisclérite	
Dermatologiques	Erythème noueux, <i>pyoderma gangrenosum</i> , syndrome de Sweet	
Buccales	Aphtes buccaux ulcérés, parodontite, pyostomatite végétante	
Rhumatologiques	Arthrite périphérique types I et II (pauci- et polyarticulaire respectivement), arthropathie axiale (sacroïlélite et spondylarthrite ankylosante)	
Hépatobiliaires	Cholangite sclérosante primaire, hépatite autoimmune, pancréatite autoimmune	
Vasculaires	Thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle	
Rénales	Néphrite interstitielle, amyloïdose rénale, maladie lithiasique	
Pulmonaires	Pneumonie organisée cryptogénique, pneumopathie interstitielle, bronchiectasies, bronchiolite, sténose trachéale inflammatoire	

biologiques, radiologiques et endoscopiques, y compris l'histopathologie. L'endoscopie et les analyses histopathologiques subséquentes doivent être répétées en cas de doute diagnostique.

Examens paracliniques

Les paramètres inflammatoires peuvent être normaux dans le cas d'une RCUH légère ou modérée. Le bilan sanguin peut révéler une thrombocytose secondaire à l'état inflammatoire, une anémie indiquant une maladie active grave ou chronique et une leucocytose. Les patients avec une atteinte sévère présentent au bilan biologique des valeurs de protéine C réactive (CRP) et de vitesse de sédimentation (VS) élevées, associées à une anémie et une hypo-albuminémie. Toutefois, ni la CRP ni la VS ne sont suffisamment spécifiques pour différencier une RCUH d'une autre cause de colite.

Le dosage de la calprotectine fécale est utile dans la phase initiale en cas de suspicion de RCUH. Elle joue également un rôle-clé dans le suivi sous traitement, ayant une bonne corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie.¹¹

Imagerie

L'examen radiologique le plus utile et de première intention chez les patients présentant une poussée aiguë de RCUH est la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) afin d'exclure une dilatation colique ($\geq 5,5$ cm) et donc le mégacolon. En cas de signes de gravité (péritonisme, état septique), un CT-scan abdominal sera utile pour exclure une souffrance digestive ou une perforation. Les autres examens radiologiques n'ont que peu d'utilité.

Endoscopie

L'endoscopie joue un rôle central dans la prise en charge de la RCUH. Dans la phase initiale, elle permet d'asseoir le diagnostic. De plus, l'endoscopie joue un rôle-clé dans le suivi, la guérison de la muqueuse étant un objectif thérapeutique reconnu. En phase active, un examen limité du côlon par sigmoïdoscopie flexible suffit.

L'aspect endoscopique de la RCUH est caractérisé par une atteinte colique continue et confluyente avec une démarcation claire entre les zones enflammée et saine. En général, les lésions de la RCUH ne dépassent pas la valvule de Bauhin, cependant une iléite distale peut être observée (iléite de reflux). L'orifice appendiculaire est atteint chez 75% des patients avec une RCUH, quelle que soit son extension.⁶

Plusieurs scores ont été développés afin d'évaluer l'atteinte endoscopique de la RCUH. Le plus utilisé en pratique quotidienne est celui de Mayo. Plus récemment, le score UCEIS a été développé par Travis et coll. (**tableau 4**). Celui-ci évalue la trame vasculaire, la présence de saignements et d'ulcérations avec une échelle qui varie de 0 à 8. C'est le seul score validé pour la guérison de la muqueuse.¹²

Les patients atteints d'une RCUH de longue durée présentent un risque accru de cancer colorectal. Le risque augmente en fonction de la durée de la maladie, son éten-

TABLEAU 4		Score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)¹²
Lésion élémentaire	Aspect (score)	Définition
Trame vasculaire	1. Normale 2. Partiellement visible 3. Non visible	1. Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement définie 2. Perte partielle de la trame vasculaire 3. Perte complète de la trame vasculaire
Saignements	1. Aucun 2. Muqueux 3. Luminal faible 4. Luminal modéré à sévère	1. Pas de saignement visible 2. Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, mobilisable au lavage 3. Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière 4. Présence nette de sang dans la lumière ou suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Erosions et ulcères	1. Aucun 2. Erosions 3. Ulcérations superficielles 4. Ulcérations creusantes	1. Muqueuse normale 2. Déficits muqueux ≤ 5 mm, de couleur blanche/jaune à berges planes 3. Déficits muqueux > 5 mm, couverts d'un discret dépôt de fibrine restant superficiel 4. Déficits muqueux profonds et excavés, à berges légèrement surélevées

due, la sévérité de l'inflammation, la présence d'une cholangite sclérosante primaire concomitante et d'antécédents familiaux de cancer colorectal.⁶ Une coloscopie de surveillance est recommandée après huit ans d'évolution de la RCUH, avec un rythme de surveillance variable en fonction des différents facteurs de risque (**tableau 5**). Lorsque la maladie est limitée au rectum, une coloscopie de surveillance n'est pas nécessaire. La chromoendoscopie avec des biopsies ciblées des lésions suspectes est recommandée. Si elle n'est pas disponible, il est alors recommandé de procéder à des biopsies des 4 quadrants tous les 10 cm.

TABLEAU 5		Surveillance endoscopique du cancer colorectal en cas de RCUH
------------------	--	--

RCUH: rectocolite ulcéro-hémorragique.

	Première coloscopie	Intervalle de surveillance
Bas risque	8 ans après le début de la colite	Tous les 5 ans
Risque intermédiaire • Cancer colorectal chez un apparenté du premier degré avant l'âge de 50 ans • Pseudo-polypes • Colite avec persistance d'une inflammation légèrement à modérément active	8 ans après le début de la colite	Tous les 2-3 ans
Haut risque • Extension de la maladie au-delà de l'angle gauche et persistance d'une inflammation sévèrement active • Dysplasie détectée dans le passé (5 ans) • Sténose colique	8 ans après le début de la colite	Annuellement
Proctite	Pas de coloscopie de surveillance	
Cholangite sclérosante primaire associée à la colite	Dès le diagnostic de la cholangite sclérosante primaire	Annuellement

TRAITEMENT

Le choix du traitement est principalement basé sur la sévérité, la localisation endoscopique (proctite, colite gauche, colite étendue) ainsi que le profil du patient. Un traitement combiné est souvent nécessaire afin d'obtenir une rémission clinique et endoscopique. Hormis les stéroïdes, le traitement qui a induit la rémission devrait être celui qui est poursuivi comme traitement d'entretien, aux mêmes doses. Il est important de distinguer les patients atteints d'une RCUH sévère (selon les critères de Truelove et Witts) nécessitant l'admission à l'hôpital de ceux avec une maladie légère ou modérément active qui peuvent être suivis en ambulatoire. Les doses, indications et effets indésirables des médicaments utilisés pour traiter la RCUH sont détaillés dans le **tableau 6**.

PROPOSITION THÉRAPEUTIQUE EN FONCTION DE L'ÉTENDUE DE LA MALADIE

Proctite

En cas de *proctite légère ou modérément active*, un traitement par mésalazine (5-aminosalicylé, 5-ASA) 1 g/jour sous forme de suppositoires est le traitement initial préféré. L'administration de 5-ASA sous forme topique est plus efficace par rapport aux stéroïdes topiques. La combinaison de la mésalazine topique avec la mésalazine orale ou les stéroïdes topiques est plus efficace. L'effet des 5-ASA topiques culmine à la dose de 1 g/jour. Quant à la forme orale, une dose maximum de 4,8 g/jour est en général recommandée. La *proctite réfractaire* peut nécessiter un traitement avec des stéroïdes topiques ou systémiques par corticostéroïdes, médicaments immunosuppresseurs ou traitements biologiques.⁶

Colite gauche et pancolite

La colite gauche et la pancolite légèrement à modérément active doivent être initialement traitées par des 5-ASA topiques 1-2 g/jour sous forme de mousse rectale ou lavement selon l'étendue. Il est recommandé d'y associer une forme orale de mésalazine $\geq 2,4$ g/jour en raison d'une meilleure efficacité par rapport à un traitement oral ou topique seul. En cas d'échec, une thérapie supplémentaire avec des corticostéroïdes oraux devrait être initiée. Un traitement de prednisolone 0,8-1 mg/kg/jour pendant 1 semaine est proposé, suivi d'un schéma dégressif par palier de 5 mg par semaine. Des schémas plus courts (< 3 semaines) ainsi que des schémas avec une faible dose de prednisone < 15 mg/jour sont associés à une rechute précoce. Le budésonide MMX 9 mg/jour (Cortiment) peut être envisagé en cas d'atteinte recto-sigmoïdienne légère à modérée après échec des 5-ASA.¹³ Par contre, cette substance n'a pas démontré de bénéfice par rapport au placebo dans la colite étendue légère à modérée. L'utilisation systématique du méthotrexate pour l'induction ou le traitement d'entretien de la maladie RCUH n'est pas recommandée.

TRAITEMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

Azathioprine

L'azathioprine à la dose de 2-2,5 mg/kg/jour peut être utilisée comme traitement de maintien chez les patients avec une

RCUH cortico-dépendante ou réfractaire afin d'obtenir une rémission clinique et endoscopique. Elle est par contre inefficace en cas de colite cortico-réfractaire. C'est également une option thérapeutique chez les patients avec une RCUH sévère ayant répondu aux corticostéroïdes avec des taux de rémission comparables par rapport à l'infliximab selon les méta-analyses.

Anti-TNF α

Les trois anticorps monoclonaux ciblés contre le TNF α approuvés sur le marché suisse pour le traitement de la RCUH sont l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADA) et le golimumab (GOL). Ces traitements sont indiqués après échec des thérapies conventionnelles (stéroïdes ou immunosuppresseurs). L'IFX est la seule molécule ayant été étudiée dans la prise en charge de la colite sévère. Alors que l'IFX s'administre par voie intraveineuse, les deux autres molécules s'administrent de manière sous-cutanée. Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B avant le début d'un traitement par inhibiteur de TNF α . L'utilisation d'anti-TNF α est associée à un risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque.

En cas de récurrence de la maladie lors d'une thérapie biologique par anti-TNF α , une augmentation des doses est parfois nécessaire. Depuis quelques années, des tests sanguins permettant de détecter les taux médicamenteux et la présence d'anticorps neutralisants sont utilisés pour orienter le clinicien. Afin de limiter le développement d'anticorps neutralisants et potentialiser l'efficacité des anti-TNF α , un traitement combiné avec un immunosuppresseur de type thiopurine est souvent indiqué dans les 6-12 premiers mois. La prémédication par hydrocortisone permet également de limiter ce risque.¹⁴

L'instauration du traitement doit se faire avec précaution chez les patients ayant des antécédents de malignité. Il existe également un risque accru de cancer de la peau (mélanome) nécessitant des mesures protectrices et un suivi dermatologique.

Védolizumab

Le védolizumab (VLZ) est un anticorps monoclonal humanisé qui reconnaît spécifiquement l'hétérodimère intégrine $\alpha 4\beta 7$ et bloque sélectivement la migration des lymphocytes au niveau de la muqueuse digestive.¹⁵

Il peut être utilisé comme alternative thérapeutique chez les patients avec une RCUH modérée à sévère ne répondant pas aux traitements conventionnels. Il s'est également montré efficace dans la population ayant échappé aux anti-TNF α . Au vu de son activité ciblée sur l'intestin, l'effet immunosuppresseur systémique est moins prononcé qu'avec les anti-TNF α et les immunomodulateurs. Il est donc particulièrement attrayant en cas de risque infectieux important (immunodéficience primaire ou secondaire), de maladie oncologique sous-jacente, ou encore d'insuffisance cardiaque. Les données de sécurité actuelles sont très bonnes, mais sont à interpréter avec précaution puisque cette molécule n'est sur le marché que depuis quelques années.

TABLEAU 6

Résumé des médicaments utilisés dans la RCUH

TPMT: thiopurine méthyltransférase ; 6-MMP: méthylmercaptopurine ; TGN: thioguanines; S: semaine ; FSC: formule sanguine complète.

Nom générique/commercial	Dose recommandée	Traitement de maintien	Surveillance	Effets indésirables et contre-indications
Mésalazine (Asacol, Pentasa, Salofalk)	<ul style="list-style-type: none"> • Suppositoire 1 g/jour • Mousse 2-4 g/jour • Oral \geq 2 g/jour (max 4,8 g/jour) 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de 1^{re} ligne chez les répondeurs à la mésalazine ou aux stéroïdes: 2 g/jour 5-ASA PO ou 3 g/semaine pour application rectale • Forme rectale pour la proctite ou la colite gauche • Combinaison forme orale et rectale possible 	<ul style="list-style-type: none"> • FSC, créatinine/sédiment urinaire tous les 3 mois la 1^{re} année puis 1 x/an • En cas d'insuffisance rénale, suivi rapproché de la fonction rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées/ vomissements • Dyspepsie • Diarrhées • Prurit/ rash cutané • Céphalées • Arthralgie/myalgie • Perturbation tests hépatiques • Thrombopénie • Toxicité rénale • Néphrite interstitielle • Syndrome néphrotique
Azathioprine (Imurek, Azafalk)	<ul style="list-style-type: none"> • 2-2,5 mg/kg/jour • si non-réponse, dosage activité TPMT, 6-MMP, 6TGN 	Si activité légère à modérée avec: 1) récurrence précoce ou fréquente sous 5-ASA, 2) Intolérance aux 5-ASA, 3) si induction par ciclosporine ou tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • FSC, tests hépatiques, pancréatiques • Avant début du traitement: FSC, tests hépatiques, dépistage VHB, VHC, VIH 	<p>Non dose-dépendants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées/ vomissements • Pancréatite • Eruption cutanée/ dermatose neutrophilique <p>Dose-dépendants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancytopénie • Hépatite • Hyperplasie nodulaire régénérative • Infections • Cancer cutané non mélanome (NMSC) • EBV+ lymphome • Cancer des voies urinaires
6-mercaptopurine (6-MP) (Puri-Nethol)	1-1,5 mg/kg/jour	Uniquement traitement de maintien	Idem	Idem Passage à la 6-MP possible si intolérance à l'azathioprine (hormis en cas de pancréatite aiguë ou myélosuppression)
Prednisone IV/PO (Solumédrol, Prednisone)	1 mg/kg/jour ou 0,75 mg/kg/jour	Non	Prévention de l'ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée • HTA • Acné • Ostéoporose • Infection
Budésonide (Entocort)	9 mg/jour	Non	Prévention de l'ostéoporose	Effet topique
Budésonide MMX (Cortiment MMX)	9 mg/jour	Non	Prévention de l'ostéoporose	Effet topique
Ciclosporine IV (Sandimmun)	2 mg/kg/jour	Non	Cholestérol total, magnésium	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Paresthésies • Céphalées • Insuffisance rénale • Hypomagnésémie • Infections opportunistes
Tacrolimus (Prograf)	0,05 mg/kg/jour (taux résiduel 10-15 ng/ml)	Non	Idem	Idem
Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)	5 mg/kg S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	Si traitement d'induction par anti-TNF, poursuite pour traitement de maintien \pm thiopurines	FSC, tests hépatiques, créatinine, ferritine	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction lors de la perfusion • Eruption psoriasiforme • Infections opportunistes • Neuropathie • Néoplasies (mélanome) • Hépatotoxicité • Neutropénie • Insuffisance cardiaque congestive
Adalimumab (Humira)	160 mg S0, 80 mg S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines	Même dose	FSC, tests hépatiques, créatinine, ferritine	Réaction locale au site d'injection
Golimumab (Simponi)	50 mg toutes les 4 semaines si < 80 kg ou 100 mg toutes les 4 semaines si > 80 kg	Même dose	FSC, tests hépatiques, créatinine, ferritine	Réaction locale au site d'injection
Védolizumab (Entyvio)	300 mg S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines	Même dose	FSC, tests hépatiques, créatinine, ferritine	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinopharyngite • Céphalées • Arthralgies • Infections respiratoires

Perspectives futures

Plusieurs stratégies thérapeutiques font l'objet d'études cliniques. Outre les données prometteuses de la transplantation fécale,¹⁶ plusieurs molécules ciblant des voies de signalisation de l'inflammation sont en phase d'évaluation (tableau 7).

RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE SÉVÈRE

Mesures générales

Tous les patients présentant une RCUH avec critères de sévérité nécessitent une hospitalisation en urgence pour réhydratation, correction des troubles électrolytiques et réalimentation. Un

TABLEAU 7 Produits biologiques en cours d'investigation pour la RCUH²³

Médicaments	Mécanisme d'action
Etolizumab (SC)	Antagoniste de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$
Tofacitinib (oral)	Inhibiteur de JAK
PF-00547659 (SC)	Anticorps anti-MAdCAM
Ozanimod (oral)	Modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate
Ustékinumab (IV pour induction, SC pour maintien)	Anti-IL12/IL23

suivi multidisciplinaire incluant notamment un chirurgien viscéral est recommandé dès l'admission. Une anticoagulation prophylactique doit être administrée malgré les rectorragies au vu d'un état hypercoagulable mettant le patient à risque thromboembolique.⁵ Une surinfection notamment par *Clostridium difficile* ou cytomégalovirus doit être exclue rapidement par recherche de toxine et biopsies rectales, respectivement.

Corticostéroïdes

L'administration de corticostéroïdes intraveineux (par exemple, 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone) est le traitement de première ligne pour la RCUH sévère. Des doses plus élevées n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire. Un passage par voie orale peut être envisagé dès les 5^e-7^e jours en cas de réponse favorable. La réponse aux corticostéroïdes par voie intraveineuse devrait être évaluée au troisième jour.

Traitement de sauvetage

Chez les patients non répondeurs après 3 jours de corticostéroïdes, d'autres options thérapeutiques doivent être mises en œuvre comme les inhibiteurs de la calcineurine, l'IFX ou la colectomie. Une approche multidisciplinaire est donc essentielle entre les différents spécialistes notamment les gastro-entérologues et les chirurgiens afin de choisir le traitement le plus adapté à chaque patient. Chez les patients n'ayant jamais reçu de thiopurines, un traitement par inhibiteur de la calcineurine peut être envisagé. Par contre, en cas d'antécédent d'échec des thiopurines, l'IFX doit être privilégié. En effet, son efficacité est similaire à celle de la ciclosporine après 7 jours (86% pour IFX vs 84% pour la ciclosporine).¹⁷

Chirurgie

En cas d'échec des traitements médicamenteux, de dysplasie de haut grade sur des biopsies répétitives ou de transformation maligne, la procto-colectomie totale est le traitement de choix. Un abord laparoscopique est standard aujourd'hui, car il est associé à un taux de complications plus bas qu'en laparotomie avec aussi un impact positif sur la fertilité et moins d'adhérences dans le petit bassin.^{18,19} La confection d'un réservoir iléoanal (*Ileal pouch anal anastomosis*, IPAA; **figure 2**) permet la restauration d'un transit intestinal avec un bon fonctionnement et une excellente qualité de vie sans poche définitive.²⁰ Une éventuelle corticothérapie doit être arrêtée avant l'intervention afin de diminuer les complications postopératoires.

FIG 2 Poche iléo-anale ou IPAA (ileo pouch anal anastomosis)

Un réservoir de 15-18 cm est créé avec l'iléon terminal en forme de « J » et connecté par une anastomose agrafée à l'anus.



CONCLUSION

La RCUH est une maladie avec une prévalence relativement élevée en Suisse. La colite sévère est considérée comme une urgence thérapeutique, nécessitant une prise en charge hospitalière multidisciplinaire. Une grande proportion de patients bénéficie des 5-ASA topiques et/ou oraux. Néanmoins, un traitement de corticostéroïdes est souvent requis en cas de colite modérée à sévère. Il existe actuellement plusieurs traitements de 2^e ligne incluant les immunosuppresseurs classiques mais aussi un nombre croissant de traitements biologiques. Ceux-ci incluent les anti-TNF α et le védolizumab. Ce dernier a l'avantage d'avoir un effet ciblé sur l'intestin ce qui limite l'immunosuppression systémique. Finalement, en cas d'échec des traitements médicamenteux, une prise en charge chirurgicale doit être évoquée par procto-colectomie totale.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCUH) repose sur une présentation clinique typique, une image endoscopique caractéristique et une histologique compatible
- Les manifestations extradiigestives peuvent précéder l'atteinte digestive
- Les patients présentant une RCUH avec critères de sévérité nécessitent une prise en charge en milieu hospitalier
- En raison du risque de développer un cancer colorectal, une coloscopie de surveillance est recommandée après huit ans d'évolution de la RCUH, à intervalles variables en fonction des différents facteurs de risque

- 1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-70.
- 2 Jeuring S, Van den Heuvel T, Zeegers M et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age—An increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1425-34.
- 3 Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe—an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis* 2014;8:607-16.
- 4 Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Canton of Vaud (Switzerland): a population-based cohort study. *J Crohns Colitis* 2008;2:131-41.
- 5 Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:654-64.
- 6 ** Fernando M, Paolo G, Rami E, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-70.
- 7 * Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-9.
- 8 Vavricka SR1, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794-800.
- 9 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5A-36.
- 10 Safroneeva E, Vavricka S, Fournier N, et al. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:540-8.
- 11 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-8.
- 12 Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-42.
- 13 Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD007698.
- 14 Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
- 15 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
- 16 Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218-28.
- 17 Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus Infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
- 18 Baek SJ, Dozois EJ, Mathis KL, et al. Safety, feasibility, and short-term outcomes in 588 patients undergoing minimally invasive ileal pouch-anal anastomosis: a single-institution experience. *Tech Coloproctol* 2016;20:369-74.
- 19 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258:275-82.
- 20 Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:333-40.
- 21 Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:112-25.
- 22 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041.
- 23 Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H. Update on the use of biologic therapy in ulcerative colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:155-67.

* à lire

** à lire absolument