

## NATASHA KLEMM, M.D.



D<sup>re</sup> Klemm accomplit sa cinquième année de résidence en gastro-entérologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a terminé ses études de médecine à l'Université du Manitoba en 2019 et son programme de résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique en 2022. Au cours de sa formation, elle a publié des articles ayant trait à divers sujets de gastro-entérologie. Elle s'intéresse tout particulièrement aux maladies inflammatoires de l'intestin et, au terme de son programme de résidence, elle accomplira une surspécialisation en MII au Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

## YVETTE LEUNG, M.D.



D<sup>re</sup> Yvette Leung est diplômée de l'école de médecine Cumming de l'Université de Calgary et a accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a ensuite effectué une spécialisation en gastro-entérologie à l'Université de Calgary et une surspécialisation en MII à l'Université de Chicago. Elle a commencé sa carrière en tant qu'enseignante clinique à la clinique des MII de l'Université de Calgary, puis a rejoint en 2016 le Centre des MII de Vancouver en Colombie-Britannique. Elle dirige la clinique des MII et de la grossesse et est une chercheuse active dans le cadre d'études cliniques. En dehors de son travail, elle profite du grand air de la Côte-Nord avec son époux et ses deux enfants.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

# COLITE ULCÉREUSE GRAVE ET AIGÜË : EXAMEN DE LA PRISE EN CHARGE ET DES NOUVEAUX TRAITEMENTS

### Principaux points à retenir :

- La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA) présente un risque considérable de colectomie et de complications. Par conséquent, les décisions concernant le traitement médical ou chirurgical doivent être prises dès le début de l'hospitalisation afin de minimiser la morbidité.
- Selon les dernières données, les inhibiteurs de JAK seraient une nouvelle possibilité de traitement de la CUGA.
- Il manque encore de données dans un contexte contrôlé et à répartition aléatoire pour bien comprendre le moment optimal et la séquence des traitements innovants de la CUGA.

### Introduction

La colite ulcéreuse grave aiguë (CUGA) est une urgence médicale, accompagnée d'un taux de mortalité global de 1 %.<sup>1</sup> Les patients atteints de colite ulcéreuse présentent un taux d'exacerbations graves de 20 à 25 % nécessitant une hospitalisation pour un traitement médical urgent, voire chirurgical.<sup>2-4</sup> Le taux de nouvelle hospitalisation pour CUGA est de

34,4 % et celle-ci se produit généralement dans les 24 mois suivant la première admission.<sup>5</sup> Le traitement requiert une approche multidisciplinaire centrée sur le patient qui comprend la gastro-entérologie, la chirurgie colorectale et le soutien nutritionnel afin de minimiser les complications de la maladie, les effets indésirables du traitement et les coûts des soins de santé.<sup>6</sup> Les cliniciens et les patients disposent d'un nombre croissant d'options de traitement et doivent tenir

compte de problèmes d'innocuité supplémentaires. Nous examinons l'approche actuelle de la prise en charge et résumons les nouvelles données sur l'utilisation de nouveaux agents pour traiter la CUGA.

## Prise en charge initiale :

La CUGA est largement définie par les critères de Truelove et Witts (Tableau 1), qui requièrent au moins six selles, et au moins un marqueur de maladie systémique.<sup>4</sup> Le nombre de marqueurs positifs est en corrélation avec le risque de colectomie.<sup>7</sup> D'autres critères moins souvent utilisés comprennent la classification Mayo modifiée et la classification de Montréal.<sup>2</sup> Une étude menée récemment par Adams et al. a validé des valeurs seuils de la protéine c-réactive (CRP)  $\geq 100$  mg/L, de l'albumine  $\leq 25$  g/L, et de l'indice endoscopique de gravité de la colite ulcéreuse (UCEIS)  $\geq 4$  comme étant les facteurs prédictifs de non-réponse aux stéroïdes.<sup>8</sup> Les patients atteints de CUGA nécessitent une hospitalisation et une évaluation approfondie pour définir les facteurs déclenchants, tels que l'utilisation d'AINS et les complications de la maladie. L'examen physique permet d'évaluer l'état nutritionnel et de dépister les signes d'un abdomen en phase aiguë. Les examens initiaux comprennent une formule sanguine complète (FSC), un bilan des taux électrolytiques, un bilan hépatique, une mesure du taux d'albumine, du taux de CRP et des analyses des selles pour déterminer les infections coexistantes, dont les entéropathogènes de type Clostridioides difficile (*C. difficile*). Une radiographie abdominale permet d'établir une dilatation intestinale de référence et de détecter l'air libre causé par une perforation. La réalisation d'une tomodensitométrie ne doit être demandée qu'occasionnellement afin de minimiser l'exposition cumulative aux rayonnements dans une cohorte majoritairement jeune. Dans les 72 heures, et idéalement dans les 24 heures, une sigmoïdoscopie souple sans préparation est effectuée afin d'évaluer le degré d'inflammation de la muqueuse et d'obtenir un nombre suffisant de biopsies des zones gravement touchées en vue de la détection du cytomégalo virus (CMV). L'insufflation doit être minimale pour limiter le risque de perforation et prévenir l'aggravation des symptômes. Un diagnostic prébiologique est entrepris, dont un test cutané de la tuberculose ou des tests de libération d'interféron gamma (IGRA), une radiographie thoracique et des analyses sérologiques pour détecter une hépatite B.

La prise en charge initiale implique une réanimation liquidienne et une alimentation à base de liquides clairs ou une alimentation entérale pauvre en résidus. L'alimentation entérale est privilégiée; toutefois, une nutrition parentérale peut être nécessaire chez les patients gravement malnutris. Pour induire une rémission, les patients reçoivent 60 mg/jour de méthylprednisolone en doses fractionnées; des doses plus élevées ne sont pas corrélées à un taux de colectomie plus faible.<sup>2</sup> Selon les données récentes,

l'instauration immédiate d'un traitement innovant, évitant potentiellement les corticostéroïdes, peut être raisonnable chez les patients exposés à un risque élevé d'échec du traitement par corticostéroïdes.<sup>8</sup> Une consultation chirurgicale précoce est suggérée afin de discuter de la réalisation d'une colectomie comme traitement de première intention et de secours.<sup>9,10</sup> Une prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse (TEV) est nécessaire en raison du risque important de TEV par rapport à la population générale.<sup>2,9,10</sup>

La réponse au traitement est évaluée quotidiennement à l'aide d'un graphique des selles, d'un examen physique, de la formule sanguine complète et du taux de CRP. Toute aggravation clinique, y compris une distension abdominale, justifie une radiographie abdominale urgente afin d'évaluer les complications, notamment la présence d'un mégacôlon et d'une perforation. Un niveau élevé de suspicion clinique et une surveillance étroite sont indispensables, car les corticostéroïdes peuvent masquer l'intensité de la douleur abdominale.

## Remarque particulière sur les opiacés :

L'utilisation d'opiacés chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) n'améliore pas les scores de douleur et est associée à un risque accru d'infections, d'obstructions intestinales, de perforations et de mortalité.<sup>11</sup> Il est préoccupant de constater que des doses d'opiacés similaires à celles des utilisateurs réguliers de ces produits sont souvent prescrites aux patients atteints de MII n'en ayant jamais pris et qu'ils sortent souvent de l'hôpital avec de nouvelles prescriptions d'opiacés.<sup>11</sup> Les meilleures pratiques comprennent la prescription d'analgésiques avec de l'acétaminophène et l'évitement des opiacés autant que possible. Une consultation dans un service de traitement de la douleur est recommandée en cas de besoins accrus en analgésiques.

## Réponse aux corticostéroïdes

Le troisième jour de l'admission, le risque des patients est stratifié selon les critères d'Oxford : les patients ayant plus de huit selles par jour, ou plus de trois selles par jour et un taux de CRP supérieur à 45 mg/L sont probablement réfractaires aux corticostéroïdes et présentent un taux de colectomie de 85 %.<sup>3</sup> Un tiers des patients ne répondent pas aux corticostéroïdes et nécessitent un traitement médical ou une intervention chirurgicale de secours.<sup>3</sup> Les facteurs prédictifs d'un profil réfractaire aux corticostéroïdes sont un taux d'albumine inférieur à 30 g/L, un taux de CRP supérieur à 30 mg/L et les signes endoscopiques de gravité.<sup>7</sup> Un modèle de prédiction du risque validé récemment, qui incorpore des taux de CRP  $\geq 100$  mg/L (1 point), d'albumine  $\leq 25$  g/L (1 point) et un score UCEIS  $\geq 4$  (1 point) et UCEIS  $\geq 7$  (2 points), s'est avéré précis pour prédire la non-réponse aux CS.<sup>8</sup> Des outils de ce type peuvent

contribuer à l'identification précoce des patients qui ont besoin d'un traitement de secours.

Les patients qui répondent aux corticostéroïdes reçoivent un traitement par méthylprednisolone durant trois à cinq jours avant de passer à une dose de prednisone orale de 40 à 60 mg/jour. Le traitement d'entretien est généralement commencé dans les deux semaines suivant le congé de l'hôpital, avec une réduction progressive des corticostéroïdes.<sup>2</sup> Bien que les patients qui répondent aux corticostéroïdes présentent des taux de colectomie plus faibles, les taux de nouvelle hospitalisation sont similaires à ceux des patients réfractaires aux corticostéroïdes.<sup>5</sup>

## Traitement médical de secours

### Infliximab

L'infliximab (IFX) est un agent anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) et un traitement de secours établi pour les CUGA réfractaires aux corticostéroïdes. Le taux de colectomie à court terme chez les patients recevant de l'IFX à une dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 est de 29 % par rapport à 67 % chez ceux recevant le placebo.<sup>12</sup> La CUGA est associée à des pertes importantes d'IFX dans les selles et des stratégies posologiques accélérées ont été évaluées. Les stratégies comprennent une dose initiale de 10 mg/kg d'IFX ou des perfusions administrées à intervalles plus courts.<sup>13</sup> Une méta-analyse récente n'a pas trouvé de différence significative dans les taux de colectomie à court ou à long terme entre les groupes recevant le traitement accéléré et le traitement standard, bien qu'une analyse de sous-groupe ait montré une tendance à des taux de colectomie plus faibles avec l'IFX à une dose de 10 mg/kg à 3, 12 et 24 mois de suivi.<sup>13</sup> Ainsi, les lignes directrices actuelles ne font pas de recommandations sur le schéma posologique accéléré de l'IFX.<sup>9</sup> D'un point de vue pragmatique, un schéma posologique accéléré d'IFX peut être nécessaire pour certains patients. Si une intervention chirurgicale est requise malgré le traitement de secours par IFX, des données récentes n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne les complications infectieuses ou chirurgicales, les réinterventions, les réadmissions ou la mortalité.<sup>13</sup>

### Cyclosporine

La ciclosporine (CsA) est un inhibiteur de la calcineurine qui est initialement devenu un traitement de secours fondamental après que Lichtiger et al. aient rapporté une réponse clinique significative avec la CsA administrée par voie intraveineuse à une dose de 4 mg/kg par rapport au placebo dans la colite ulcéreuse (CU) grave réfractaire aux corticostéroïdes.<sup>14</sup> Des taux de réponse similaires ont été observés avec la CsA à une dose de 2 mg/kg par voie intraveineuse (IV) par rapport à la CsA à une dose de 4 mg/kg IV.<sup>9,10,15</sup> Une méta-analyse, qui incluait les études CYSIF et

CONSTRUCT, a comparé la CsA (2 mg/kg IV) à l'IFX (5 mg/kg) en tant que traitement de secours de la CUGA. Dans une analyse de sous-groupe d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA), les taux regroupés de réponse au traitement n'étaient pas significativement différents entre les traitements en ce qui concerne la réponse à court terme (IFX : 43,8 % p/r à CsA : 41,7 %), la réponse à 3 mois (IFX : 26,6 % p/r à CsA : 26,4 %), les taux de colectomie à 12 mois, et les effets indésirables.<sup>16</sup> Toutefois, dans l'analyse de sous-groupe d'études sans répartition aléatoire, l'IFX était favorisé par rapport à la CsA quant à la réponse au traitement à court terme (74,8 % p/r à 55,4 % respectivement) et au taux de colectomie à 12 mois (20,7 % p/r à 36,8 %, respectivement).<sup>16</sup> Les effets indésirables comprennent les infections, l'hypertension, l'insuffisance rénale, les convulsions et les tumeurs malignes, qui nécessitent une surveillance étroite.<sup>16</sup> En raison de son profil d'innocuité et de la nécessité d'ajuster la dose, la CsA est moins souvent utilisée que l'IFX dans la prise en charge de la CUGA.<sup>17</sup> Après une réponse à la CsA, les patients sont généralement maintenus sous thiopurines; toutefois, de nouvelles données suggèrent le védolizumab et l'ustékinumab comme traitements d'entretien de la CUGA.<sup>18</sup>

### Tacrolimus

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine dont il a été démontré qu'il améliorait les résultats cliniques chez les patients atteints de CU réfractaire aux stéroïdes. Toutefois, les résultats à long terme du tacrolimus sont pires que ceux de l'IFX dans la CU réfractaire aux corticostéroïdes.<sup>18</sup> Il existe peu de données sur son utilisation comme traitement de secours dans la CUGA. Une étude de cohorte récente sur la CUGA a rapporté des taux plus élevés de colectomie à court terme, d'abandon du traitement et de nouvelles hospitalisations avec le traitement par tacrolimus par rapport à l'IFX.<sup>19</sup> Le tacrolimus n'est actuellement pas recommandé dans les lignes directrices thérapeutiques.<sup>9,10</sup>

### Tofacitinib

Le tofacitinib est une petite molécule administrée par voie orale qui cible sélectivement la signalisation de la Janus kinase (JAK) 1-3. Le tofacitinib suscite un intérêt croissant et est de plus en plus utilisé dans la CUGA étant donné son début d'action rapide, en particulier chez les patients exposés à l'IFX. Un examen systématique de 148 cas de CUGA, dont ceux de l'étude GETAID, a évalué le tofacitinib comme traitement de secours chez les patients exposés à l'IFX ou comme traitement séquentiel après l'échec du traitement de secours par IFX ou CsA. Les doses d'induction de tofacitinib étaient de 10 mg deux fois par jour ou trois fois par jour, et les taux regroupés de survie sans colectomie à 30, 90 et 180 jours étaient de 85 %, 86 % et 69 %, respectivement.<sup>20</sup> Lors du suivi, les taux de rémission clinique et endoscopique étaient respectivement de 35 à 69 % et de 55 %.<sup>20</sup>

Une étude observationnelle monocentrique a suggéré qu'un traitement de courte durée par tofacitinib à une dose de 10 mg 3 f.p.j. suivie de tofacitinib à une dose de 10 mg PO 2 f.p.j. pourrait être plus efficace que le tofacitinib à une dose de 10 mg PO 2 f.p.j.<sup>21</sup> Les préoccupations antérieures concernant le risque de TEV, de tumeurs malignes et d'événements cardiovasculaires n'ont pas été observées dans les données d'innocuité à long terme en situation réelle.<sup>22</sup> À l'exception d'un risque accru de zona, les taux d'effets indésirables sont similaires à ceux des autres traitements de la CU.<sup>22</sup>

### Upadacitinib

L'upadacitinib est un nouvel inhibiteur sélectif de JAK-1 montrant un début d'action rapide et une efficacité clinique chez les patients atteints de CU ayant déjà reçu des produits biologiques et du tofacitinib.<sup>23</sup> Bien que les données soient limitées à des rapports de cas et à de petites études, l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients atteints de CUGA exposés aux anti-TNF est prometteuse.<sup>24,25</sup> Dans une étude incluant six patients ayant déjà été exposés à l'IFX et atteints de CUGA réfractaire aux corticostéroïdes, l'upadacitinib a été administré comme traitement de secours à une dose quotidienne orale de 45 mg.<sup>26</sup> Au septième jour, tous les patients ont montré une réponse clinique et à la semaine 16, cinq patients n'avaient pas subi de colectomie.<sup>26</sup> D'autres études sont nécessaires avant que l'upadacitinib puisse être recommandé comme traitement de secours.

### Vedolizumab

Le vedolizumab cible spécifiquement l'intestin en inhibant sélectivement l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  et est indiqué comme traitement de première intention dans les cas de CU modérée à grave. Le vedolizumab n'est pas adapté comme traitement de secours dans la CUGA en raison de son long délai d'action. Toutefois, il peut constituer une solution de rechange au traitement d'entretien par thiopurine après un traitement d'induction par inhibiteur de la calcineurine. Un examen récent portant sur 156 patients atteints de CUGA, dont beaucoup avaient déjà été exposés aux anti-TNF, a montré un taux de 65 à 69 % de patients n'ayant pas eu besoin d'une colectomie lorsque le vedolizumab était associé à la CsA ou au tacrolimus dans le cadre d'un traitement de transition.<sup>18</sup> L'étude la plus vaste incluait 71 patients atteints de CU grave dont 76 % présentaient une CUGA. Le vedolizumab a été administré après un traitement de secours par CsA ou tacrolimus, et les taux de patients sans colectomie à 3, 12 et 24 mois étaient respectivement de 93 %, 67 % et 55 %.<sup>19</sup> Il n'existe actuellement aucun ECRA évaluant le vedolizumab dans la CUGA.

### Ustékinumab

L'ustékinumab est un anticorps anti-IL 12/23 approuvé pour le traitement de la CU modérée à grave. Son utilisation dans la CUGA a suscité de l'attention,

car de nombreux patients ont déjà été exposés aux anti-TNF, au vedolizumab et à de petites molécules. La documentation est limitée à trois études rétrospectives dans lesquelles la majorité des patients avaient déjà été exposés aux anti-TNF et au vedolizumab. L'ustékinumab a été instauré après un traitement de secours par inhibiteur de la calcineurine et, lors du suivi, aucun des patients n'avait subi de colectomie.<sup>18</sup> Bien que la petite taille des échantillons limite l'extrapolation à la pratique clinique, les conditions sont réunies pour une évaluation ultérieure.

### Chirurgie

De plus en plus, les options chirurgicales sont discutées comme une solution de rechange à la prise en charge par des médicaments chroniques de la CU. Ces options comprennent une colectomie partielle et une iléostomie avec réalisation d'une éventuelle nouvelle anastomose et création d'un réservoir iléal et d'une anastomose ultérieure. Toutefois, les patients restent méfiants à l'égard d'une stomie et des complications potentielles, telles qu'une pochte. Une colectomie pratiquée en urgence comporte des risques de morbidité et de mortalité plus élevés que la colectomie non urgente, et la compréhension des facteurs pronostiques facilite la discussion sur les résultats du traitement. Les facteurs prédictifs de la colectomie comprennent des taux d'albumine inférieurs à 30 g/L, des taux de CRP supérieurs à 30 mg/L, une infection à *C. difficile*, les signes endoscopiques de gravité, un traitement antérieur par thiopurine ou anti-TNF $\alpha$ , et le risque est en corrélation avec le nombre de facteurs prédictifs présents.<sup>5,7,13</sup> Les patients qui évitent la colectomie dans les trois mois suivant la première crise présentent un taux de survie sans colectomie de 93,5 %, 81,5 % et 79,4 % à un, trois et cinq ans, respectivement.<sup>5</sup> Le mégacôlon toxique, la perforation et l'hémorragie massive sont des complications de la CUGA et des indications pour une colectomie urgente.<sup>2</sup> Les premières études rétrospectives ont signalé une augmentation des complications postopératoires, telles que l'infection, la septicémie et les fuites chez les patients ayant récemment pris des produits biologiques.<sup>27</sup> Toutefois, des méta-analyses récentes n'ont pas montré un risque accru de complications postopératoires chez les patients atteints de CU et de maladie de Crohn (MC) exposés aux anti-TNF et au vedolizumab.<sup>27</sup> De plus, l'intervalle de temps entre la dernière dose d'anti-TNF et l'intervention chirurgicale n'a pas d'incidence sur le risque de complications postinfectieuses et les taux sériques détectables ne sont pas associés à un risque accru d'infection.<sup>27</sup> L'utilisation d'un traitement innovant ne devrait pas influencer sur la prise de décision chirurgicale.

### Traitement de secours séquentiel :

Le traitement de secours séquentiel fait référence à l'utilisation de l'IFX après le traitement de secours par CsA, ou vice versa, dans le but d'éviter une colectomie dans la CUGA. Gisbert et al. ont montré que le taux de



patients sans colectomie dans le cadre d'un traitement séquentiel par IFX après l'administration de CsA était de 58 %, et de 42 % lorsque la CsA était administrée après l'IFX.<sup>18</sup> Toutefois, la taille de l'échantillon était trop petite pour effectuer une comparaison de l'efficacité, et le taux global d'effets indésirables et de mortalité était respectivement de 26 % et de 0,88 %, ce qui est comparable aux résultats des méta-analyses précédentes.<sup>18</sup> Les risques de cette stratégie sont notamment le report d'une intervention chirurgicale nécessaire et une immunosuppression additive entraînant une augmentation des infections.<sup>18</sup>

## Surveillance thérapeutique des médicaments

La surveillance thérapeutique des médicaments (STM) peut être une stratégie utile pour guider le schéma posologique des anti-TNF dans la CU modérée à grave. L'optimisation des concentrations de médicaments dans la CUGA peut théoriquement améliorer les résultats. Les patients atteints de CUGA et réfractaires aux corticostéroïdes présentent de meilleurs taux de rémission clinique et endoscopique et des taux plus faibles de colectomie lorsque les taux d'IFX sont détectables.<sup>28</sup> Des taux réduits d'IFX sont courants dans la CUGA étant donné la charge inflammatoire importante et l'augmentation de perte fécale et de clairance de l'IFX. L'élaboration de stratégies visant à optimiser la posologie des médicaments reste difficile en raison de leur pharmacocinétique et de la disponibilité limitée de la STM dans les centres de soins.<sup>28</sup> De plus, il existe peu de données sur l'utilisation de la STM dans le cadre d'un schéma posologique accéléré de l'IFX et les niveaux cibles optimaux pour la CUGA demeurent inconnus.<sup>28</sup>

## Antibiotiques

La documentation n'est pas à l'appui de l'utilisation d'antibiotiques pour induire une rémission dans la CU. Une revue Cochrane récente, qui incluait principalement des patients atteints de CU grave, n'a pas montré de différence entre les antibiotiques et le placebo en ce qui concerne l'induction.<sup>29</sup> Nous ne disposons pas de données spécifiques à la CUGA. D'après les études précédentes de cet examen, les lignes directrices nord-américaines recommandent d'éviter l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement de la CUGA.<sup>9,10</sup>

## Conclusion :

La CUGA présente un risque considérable de colectomie et de complications. Les patients nécessitent une surveillance étroite et la détection précoce d'une réponse limitée aux corticostéroïdes, ce qui demande un traitement médical de secours ou une intervention chirurgicale précoce. Pour les patients réfractaires aux corticostéroïdes, la CsA et l'IFX représentent les piliers du traitement. Toutefois, l'arrivée récente de traitements à base de petites molécules et des derniers produits biologiques

a suscité un regain d'intérêt pour les stratégies innovantes de prise en charge de la CUGA. De plus en plus, les patients sont exposés à plus d'un traitement innovant avant l'hospitalisation; par conséquent, décider s'il faut tenter un autre traitement dans le cadre de la CUGA n'est pas chose simple. Nous recommandons que tous les patients atteints de CUGA soient pris en charge ou transférés dans un centre spécialisé, si possible, dans lequel les chirurgiens colorectaux et les gastro-entérologues collaborent étroitement afin d'optimiser les résultats sur le plan de l'innocuité pour cette affection potentiellement mortelle.

## Coordonnées :

Yvette Leung, M.D.

Courriel : leungyvette@hotmail.com

## Divulgence de renseignements financiers

**N.K.** : aucune déclaration

**Y.L.** : aucune déclaration

## Références :

1. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):8-33. doi:10.1111/apt.15592
2. Nakase H. Acute severe ulcerative colitis: optimal strategies for drug therapy. *Gut Liver.* 2023;17(1):49-57. doi:10.5009/gnl220017
3. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38(6):905-910. doi:10.1136/gut.38.6.905
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954;2(4884):375-378. doi:10.1136/bmj.2.4884.375
5. Festa S, Scribano ML, Pugliese D, Bezzio C, Principi M, Ribaldone DG, et al. Long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis in the rescue therapy era: a multicentre cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(4):507-516. doi:10.1177/2050640620977405
6. Kaplan GG, Kuenzig ME, Windsor JW, Bernstein CN, Bitton A, Coward S, et al. The 2023 impact of inflammatory bowel disease in Canada: COVID-19 and IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 2):S76-S82. doi:10.1093/jcag/gwad019
7. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Satsangi J. Predicting outcome in acute severe colitis-controversies in clinical practice in 2021. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1211-1221. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa265
8. Adams A, Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Subhaharan D, Kakkadasam Ramaswamy P, et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut.* 2023;72(3):433-442. doi:10.1136/gutjnl-2022-327533
9. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450-1461. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.006
10. Bitton A, Buie D, Enns R, Feagan BG, Jones JL, Marshall JK, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):179-194; author reply 195. doi:10.1038/ajg.2011.386
11. Berry SK, Takakura W, Bresee C, Melmed GY. Pain in Inflammatory bowel disease is not improved during hospitalization: the impact of opioids on pain and healthcare utilization. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1777-1783. doi:10.1007/s10620-019-05906-x
12. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-1811. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003
13. Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):502-509.e501. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.031
14. 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(26):1841-1845. doi:10.1056/nejm199406303302601

15. 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(4):1025-1031. doi:10.1016/s0016-5085(03)01214-9
16. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):477-491. doi:10.1038/ajg.2016.7
17. Eronen H, Oksanen P, Jussila A, Huhtala H, Helavirta I, Ilus T. Long-term outcomes of patients with acute severe ulcerative colitis treated with cyclosporine rescue therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(5):483-488. doi:10.1080/00365521.2022.2143727
18. Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: a review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):972-994. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad004
19. Takahashi T, Shiga H, Tarasawa K, Shimoyama Y, Naito T, Moroi R, et al. Comparative effectiveness of tacrolimus and infliximab in hospitalized patients with ulcerative colitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(1):e00642. doi:10.14309/ctg.0000000000000642
20. Steenholdt C, Dige Ovesen P, Brynskov J, Benedict Seidelin J. Tofacitinib for acute severe ulcerative colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1354-1363. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad036
21. Bernstein JA, Sheehan JL, Dias M, Bernstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2112-2120.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.038
22. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, Panaccione R, Ng SC, Lawendy N, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the Global Clinical Programme. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):338-351. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac141
23. Krugliak Cleveland N, Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, et al. P724 Upadacitinib is effective and safe in tofacitinib-experienced patients with ulcerative colitis: a prospective real-world experience. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement\_1):i854-i856. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac190.0854
24. Zinger CH, Ringel Y, Eitan M, Openheim M, Kayless H, Stein A, et al. Upadacitinib for acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(10):1667-1669. doi:10.1093/ibd/izad180
25. Ali NM, Shehab MA. Upadacitinib as a rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2023;24:e940966. doi:10.12659/ajcr.940966
26. Gilmore R, Tan WL, Fernandes R, An YK, Begun J. Upadacitinib salvage therapy for infliximab-experienced patients with acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2023;17(12):2033-2036. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad115
27. Lee KE, Sizemore JA, Kim G, Shen B, Sands BE. Impact of biologics and small molecule agents on postoperative complications in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2024. doi:10.1097/dcr.0000000000003222
28. Gordon BL, Battat R. Therapeutic drug monitoring of infliximab in acute severe ulcerative colitis. *J Clin Med*. 2023;12(10). doi:10.3390/jcm12103378
29. Gordon M, Sinopoulou V, Grafton-Clarke C, Akobeng AK. Antibiotics for the induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):Cd013743. doi:10.1002/14651858.CD013743.pub2

### Diagnostic de la CUGA selon les critères de Truelove et Witts :

- $\geq 6$  selles/jour ET
- Temp.  $\geq 37,8$  °C;
- VS  $> 30$  mm/h
- Fréquence cardiaque  $\geq 90$  battements/min;
- Hémoglobine  $< 105$  g/L; ou

### Examens :

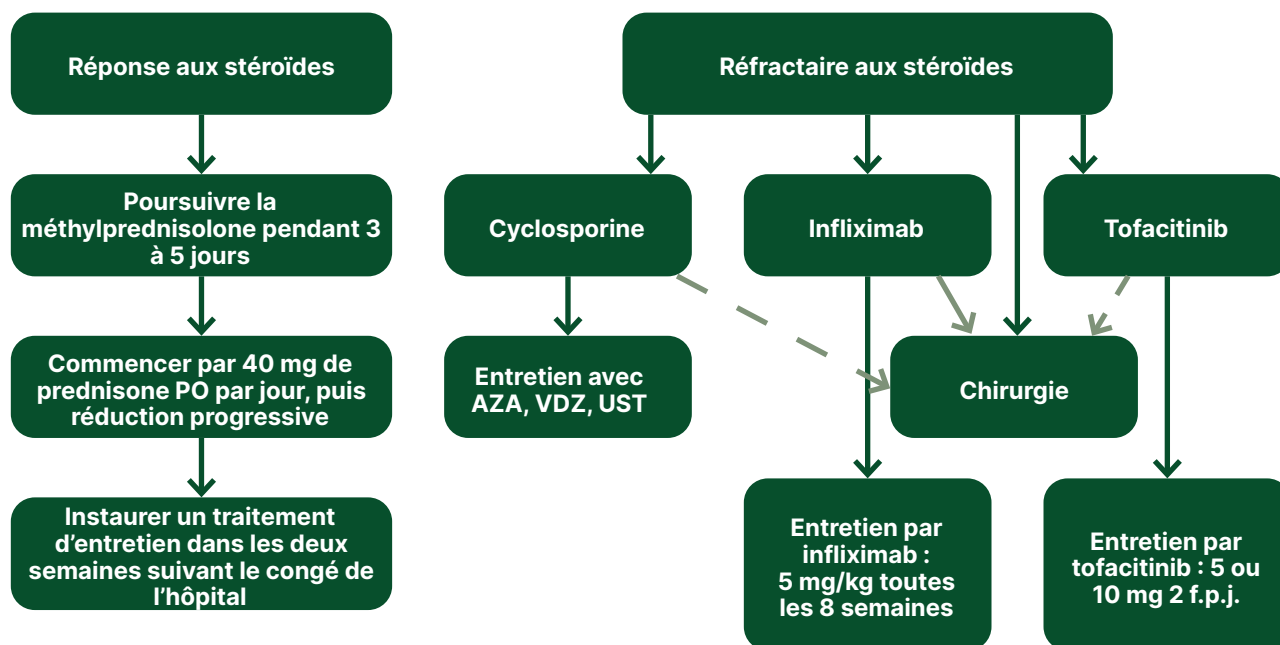
- Laboratoire : FSC, électrolytes, créatinine, urée, bilan hépatique, albumine, CRP
- Analyses des selles : culture et sensibilité, C. diff, œufs et parasites
- Imagerie : radiographie abdominale ou thoracique
- Endoscopie : Sigmoidoscopie flexible dans les 72 heures
- Préparation au traitement de secours : test de dépistage de la tuberculose, interféron gamma (IGRA), sérologies de l'hépatite B, cholestérol

### Traitement :

- Réanimation liquidienne
- NPO ou régime à base de liquides clairs
- Méthylprednisolone à 60 mg/jour en doses fractionnées 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.
- Prophylaxie de la TVP

### Jour 3 — Évaluation à l'aide des critères d'Oxford :

- Selles  $> 8$ /jour ou
- Selles  $> 3$ /jour et CRP  $> 45$  mg/L



**Tableau 1 :** Examens et prise en charge de la CUGA; avec l'aimable autorisation de Natasha Klemm, M.D.

### Perles cliniques

- La CUGA est potentiellement mortelle
- Un tiers des patients sont réfractaires aux stéroïdes
- Les facteurs prédictifs d'un profil réfractaire aux stéroïdes sont notamment : albumine  $< 30$  g/L; CRP  $> 30$  mg/L; et signes endoscopiques de gravité
- L'infliximab et la cyclosporine sont les piliers du traitement médical de secours
- Étant donné que les patients sont de plus en plus exposés aux traitements biologiques, de nouveaux agents sont nécessaires comme traitement médical de secours
- De nouveaux agents, tels que le tofacitinib, améliorent la survie sans colectomie chez les patients atteints de CUGA réfractaire aux stéroïdes
- Les facteurs prédictifs de colectomie en cas de profil réfractaire aux stéroïdes sont notamment : albumine  $< 30$  g/L, CRP  $> 30$  mg/L, infection à C. difficile, signes endoscopiques de gravité et traitement antérieur par thiopurine ou anti-TNF $\alpha$
- La surveillance thérapeutique des médicaments pourrait jouer un rôle dans la prise en charge de la CUGA, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires avant sa mise en œuvre dans la pratique clinique