

« Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn »

Alger le : 25-26 septembre 2013

Colite Aigue Grave

Quelle Attitude Adopter devant ?

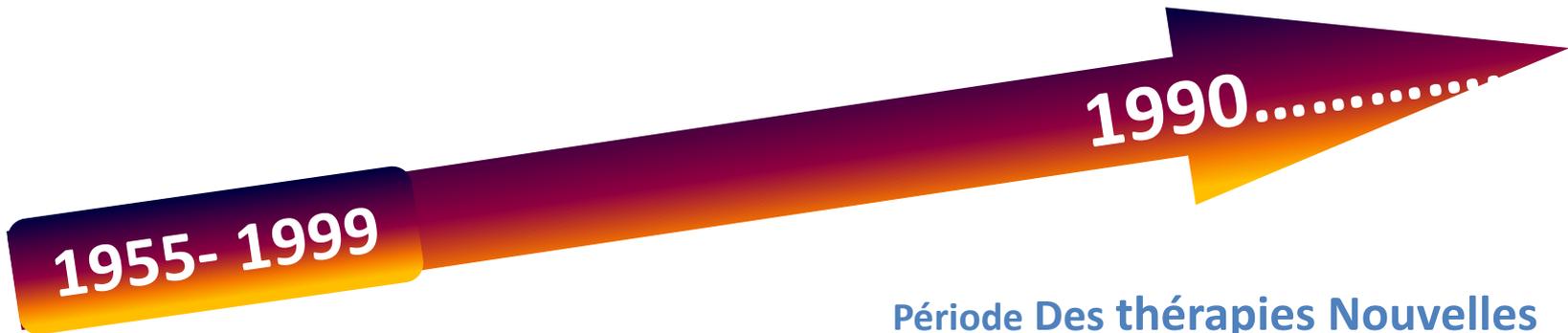
S. Bouchemel; A.Bousseloub
Hôpital Central De l'Armée

Introduction:

La colite aigue Grave (CAG) = Urgence médico chirurgicale

- Révélant ou compliquant une MICI , en particulier la RCUH (15 à 20% des cas) et plus rarement une MC (5 à 10% des cas) .
- Redoutée par les malades et les médecins car aboutit fréquemment à une mutilation digestive certes salvatrice mais à l'origine de séquelles altérant souvent la qualité de vie des patients .
- Elle engage le pronostic vital à court terme avec une mortalité qui avoisinait les 35% Dans les séries anciennes, et dont la prise en charge moderne à ramené à environ 1 %

Evolution de la Prise en charge des CAG :



Période
Cortisonique

Période Des **thérapies Nouvelles**
Ciclosporine , Infliximab

Echec des CTC = Chirurgie

Sauver la vie du malade ++

Echec des CTC = TRT médical de
2^{ème} , 3^{ème} ligne , Chirurgie

Sauver le Colon ++++++

Pour le Clinicien : Les difficultés se multiplient et se succèdent au fil des heures et des jours de la PEC

L'approche=

- DGC de la CAG
- DGC et TRT une complication
- DGC de la MICI si elle n'est pas connue ,
- Recherche d'une autre étiologie que la MICI ou d'une surinfection compliquant celle-ci
- Mise en route d'un TRT médical
- Surveillance
- Décision d'un TRT médical de 2^{ème} voire de 3^{ème} ligne ou réalisation d'une colectomie.



I: Diagnostique de la Colite Aigue Grave

- Etape importante +++
- Dicte les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et la colectomie en urgence.
- **La définition d'une CAG n'est pas consensuelle , est controversée**
 - * Pour certains auteurs , elle répond essentiellement à des critères cliniques et biologiques .
 - * Pour d'autres , la gravité se juge directement sur la sévérité des lésions anatomiques du colon (Endoscopie , Imagerie)

A défaut d'Une définition de référence , la préférence ira à la combinaison des critères clinico biologiques , morphologiques et évolutifs

1 : Critères clinico biologiques :

** Score de « True Love » :

- Demeure d'actualité valeur décisionnelle
- Recueillis dès l'admission du patient
- Prend en compte: * l'intensité des symptômes digestifs
 - * le retentissement général et * le retentissement biologique

Critères de Truelove et Witts modifiés	
Poussée sévère : présence du premier critère et d'au moins 1 des 6 autres	
Nombre d'évacuations par 24 h	> 5
Rectorragies	Importantes
Température (°C)	> ou = 37,5
Pouls (/min)	> ou = 90
Taux Hémoglobine	< ou = 10
VS (en mm à la 1 ^{re} h)	> ou = 30
Albuminémie en g/l	< ou = 35

** Score de Lichtiger :

- Exclusivement clinique , simple d'utilisation
- reproductible quotidiennement au lit du malade
- = Score de référence (essais thérapeutiques) +++++

Une CAG est définie par un score de lichtiger supérieur ou égale à 10

Critères définissant une CAG

3. Score de Lichtiger

Diarrhées (nombre par 24h)	Score
0-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
≥ 10	4

Diarrhées nocturnes	Score
Non	0
Oui	1

Rectorragies visibles (% du nb de selles)	Score
0	0
< 50%	1
> 50%	2
100%	3

Incontinence	Score
Non	0
Oui	1

Traitement antidiarrhéique	Score
Non	0
Oui	1

Douleurs abdominales	Score
Non	0
Minime	1
Modérée	2
Sévère	3

Etat général	Score
Non	0
Présent	1
Présent mais mauvais	2
Très mauvais	3

Tension abdominale	Score
Non	0
Minime/localisée	1
Minime-modérée/diffuse	2
Sévère/intense	3

Poussée sévère définie par un score de Lichtiger > 10

Lichtiger et al. NEJM 1994; 330: 1841-5

2 : Critères Morphologiques :

Depuis quelques années , les critères morphologiques ont pris beaucoup d'importance tout d'abord en endoscopie digestive puis moyennant des méthodes d'imagerie notamment la tomодensitométrie abdominale .

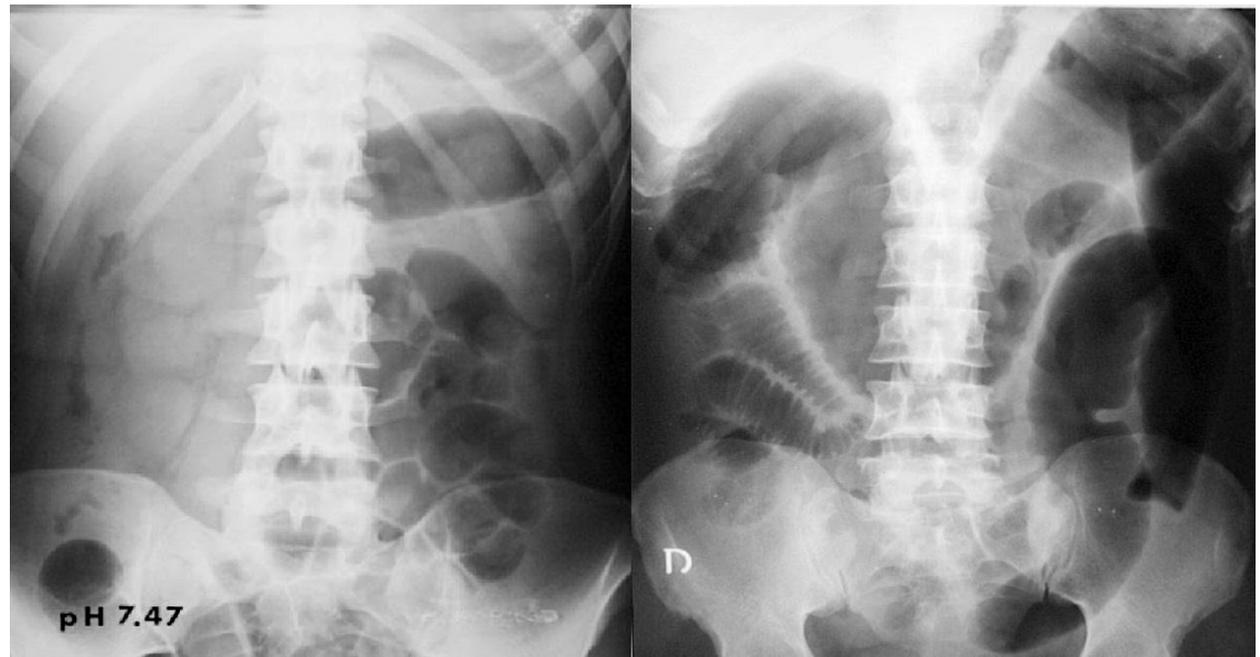
Apport de L'Imagerie :

Recherchent une complication (Colectasie, Perforation, Suppurations profondes,

** L'Abdomen sans préparation(ASP) :

Systematique à l'admission (Deux clichés) :

- Cliché debout centré sur les coupes : à la recherche d'un pneumopéritoine.
- Cliché couché à la recherche d'une Colectasie

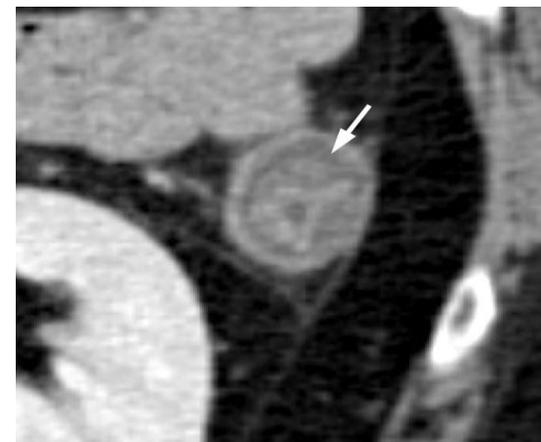


** la Tomodensitométrie :

C'est aujourd'hui l'examen le plus pratiqué en cas de colite aiguë.

Elle à un intérêt dans:

- le diagnostic (+) : épaissement de la paroi colique > 4 mm, infiltration de la graisse péri colique , anomalies d'aspect, de densité de la paroi colique) .
- l'évocation des diagnostics différentiels
- le diagnostic topographique : (atteinte segmentaire , atteinte pan colique) .
- la distinction d'une atteinte continue (RCH) d'une atteinte discontinue (Crohn).
- **Eliminer une complication .**



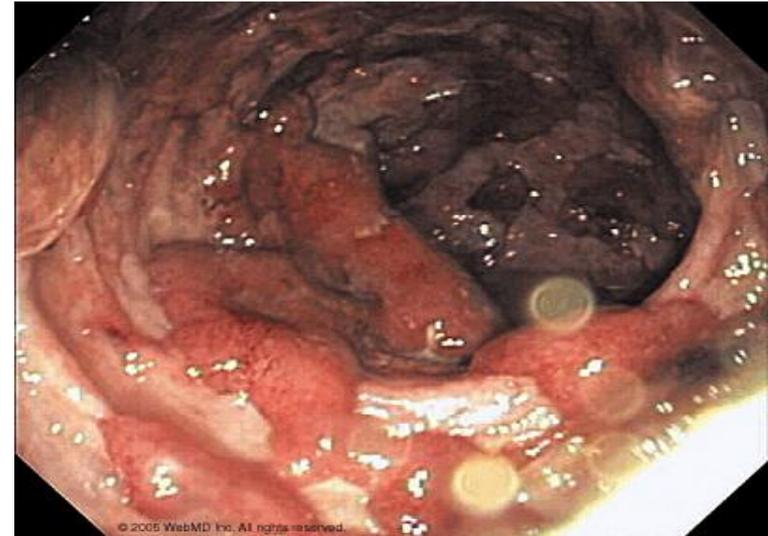
Apport de l'endoscopie:

Elément essentiel dans la PEC de la colite grave

Nécessite un opérateur expérimenté (Prudence)

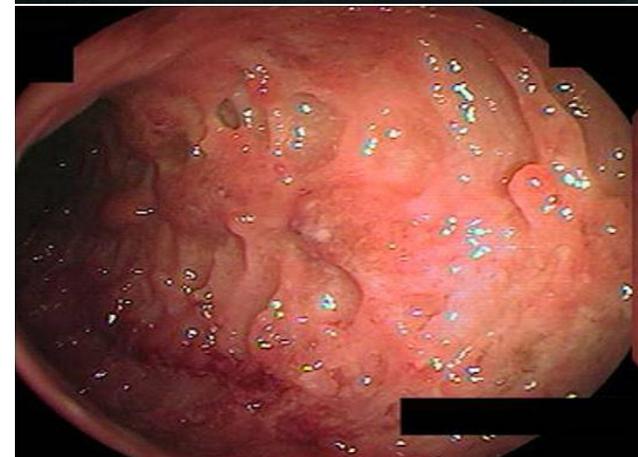
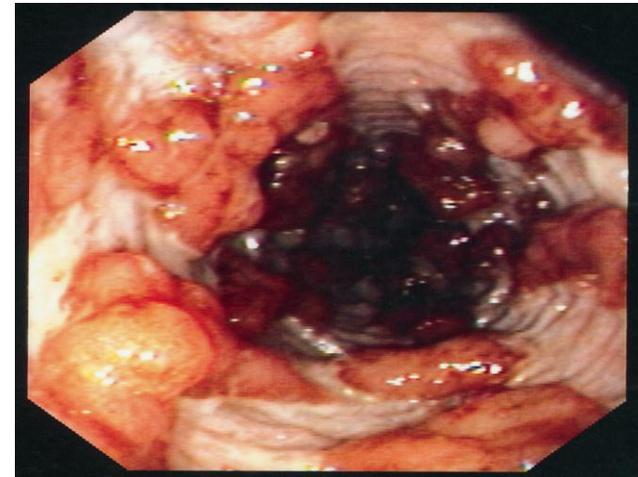
Elle permet de :

- **mettre en évidence les signes de gravité endoscopique**
- **La réalisation de biopsies coliques (Dgc étiologique , recherche d'une surinfection)**



Les signes endoscopiques de Gravité:

- * **Des ulcérations profondes touchant plus de 10% de la surface colique .**
 - * **Des ulcérations en puits avec décollements des bords des ulcérations .**
 - * **Des abrasions muqueuses et sous muqueuses étendues avec mise à nue de la musculature .**
- Siègent dans Colon gauche (80%cas)
 - 1 seul signe présent = Colite grave (pièces opératoires)



II: Rechercher et Traiter une Complication:

- Les complications sont moins fréquentes quand la PEC est rapide
- Elles sont représentées par:

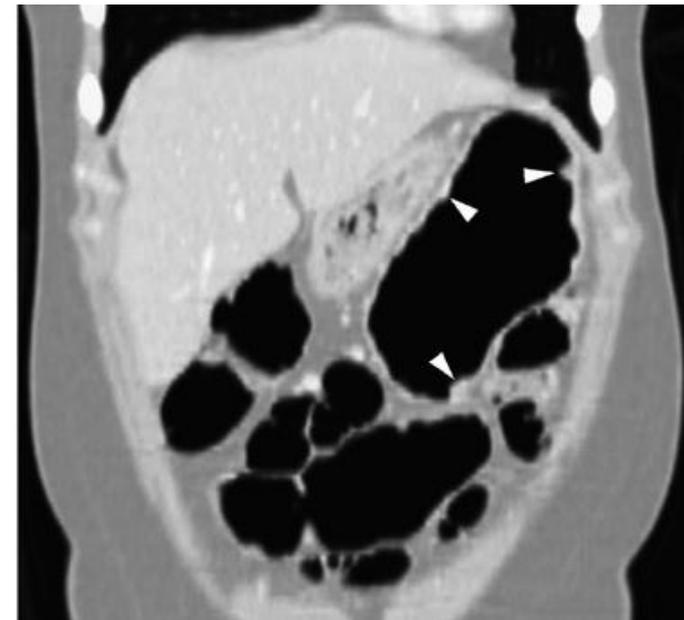
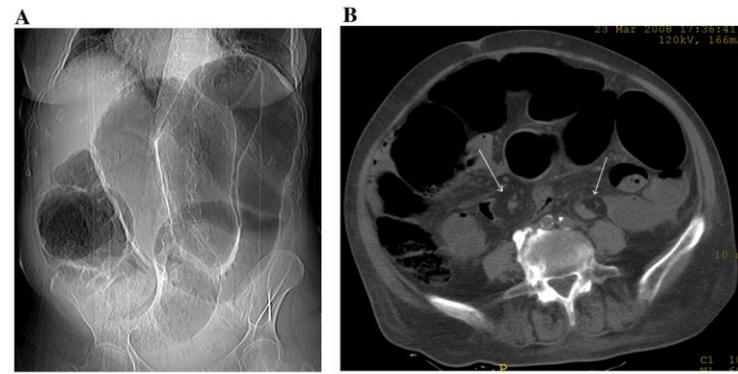
*** La perforation colique : Urgence chirurgicale

**** L' hémorragie massive :

- 1% des cas
- origine colique gauche
- recours à la chirurgie si non contrôlée par un traitement médical et endoscopique .

*** Le méga colon toxique :

- Complication rare
- Le tableau Associe/
une distension colique radiologique
(diamètre colique > 6 cm) avec signes
cliniques et biologiques « toxiques »
 - tachycardie :pouls > 120/min],
 - fièvre > 38,5°C
 - hyperleucocytose > 11 000/mm³
 - anémie et hypo albuminémie)
- Favorisé par les (neuroleptiques ,
antispasmodiques ou opiacés) Ou un
lavement baryté.
- Indication chirurgicale
- La décompression endoscopique même
recommandée en 1^{ère} intention ne doit
pas retarder la chirurgie



III :Etablir un DGC étiologique de la CAG:

Deux situations cliniques différentes selon que la MICI est connue ou non au moment de l'hospitalisation

A/ La MICI n'est pas connue :

Une Colite aigue grave peut inaugurer une MICI , ou compliquer toutes autres colites (infectieuse, ischémique, toxique et médicamenteuse).

En pratique, le diagnostic de MICI = un DGC d'élimination

Eliminer surtout une colite infectieuse :

- Similitude avec MICI
- Risque d'aggravation sous Corticoïdes

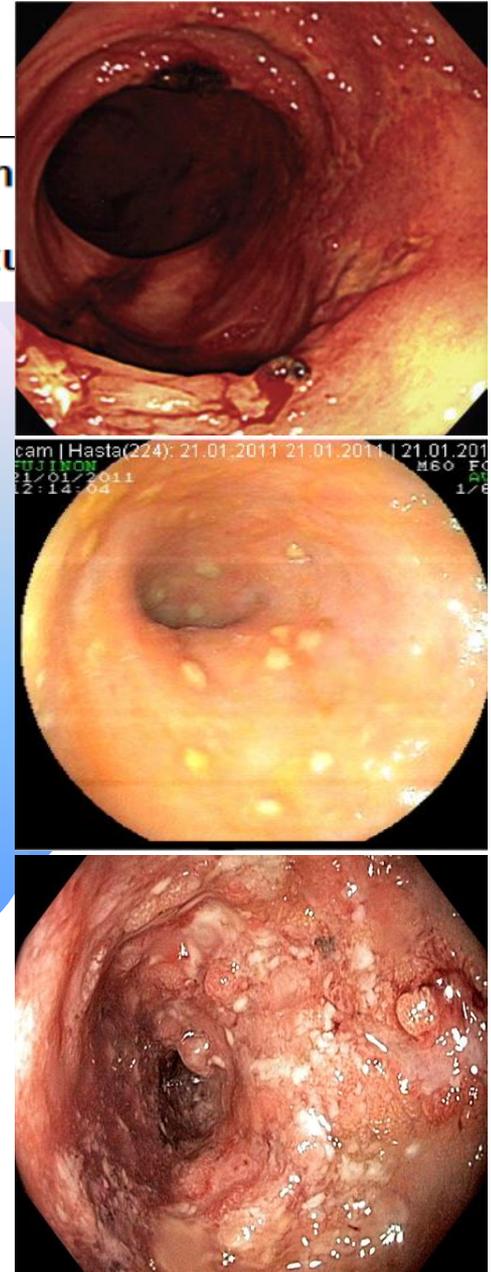
Moyens DGC Différentiel :

Ionogramme, créatin
hémostase, hémocultu

Endoscopie : Éléments d'orientation

- RCH ? : lésions continues sans intervalle de muqueuse saine, rectum atteint
- Crohn ? Lésions discontinues
- Colite ischémique : rectum épargné , atteinte gauche
- Colite pseudo membraneuse : reconnaissable

Endoscopie = Biopsies (histologiques ,bactériologiques)



DGC nosologique de la MICI (RCH ou Crohn?)

- Il est souvent difficile dans les CAG de préciser s'il s'agit d'une RCH ou d'une MC colique .
- La distinction n'est pas indispensable à ce stade .
- Ce n'est de toute façon qu'au décours de l'accès aigue (quel qu'en ait été le traitement, médical ou chirurgical) que se posera réellement la question pas toujours résolue du type de la colite inflammatoire.

B/ la MICI est connue :

Une CAG sur MICI connue :

- une nouvelle poussée de la maladie ?
- une surinfection ? A ELIMINER +++

Clostridium Difficile :

- Biopsies coliques
- recherche de toxines dans les selles

Cytomégalovirus :

- réplication virale /PCR
- virus sur biopsies coliques

TRAITEMENT :

- * Gestion pluridisciplinaire, au mieux dans un centre spécialisé où les séquences thérapeutiques doivent être courtes et où les bénéfices espérés d'un traitement médical de sauvetage doivent être mis en balance avec les risques d'une colectomie trop tardive .
- * Prévenir le chirurgien dès l'admission Du Malade .
- * Un bilan Pré TRT avant l'instauration de tout traitement

Bilan avant traitement immunomodulateur ou anti-TNF	Sérologies : HIV, VHC, VHB, CMV, EBV Ciclosporine : magnésémie, cholestérolémie Infliximab : IDR à la tuberculine, radiographie thoracique
---	--

Le traitement d'une CAG se déroule en plusieurs
Etapes (5)

Etape 1 : J0 (Admission)

~~Complication~~



Corticothérapie par voie Intra veineuse .
(Ne pas attendre le bilan infectieux)



60 mg/j de méthylprednisolone
ou
100 mg 4x/j pour l'hydrocortisone.
Pas plus efficaces > **Dose** < Moins efficaces



Durée : 5 – 7 jours (répondeurs lents)

Mesures associées à la Corticothérapie :

- ** Mise au repos de l'intestin : non admise par tous les experts
ECCO : support nutritionnel si malade dénutri (privilégier la voie entérale)
- ** prévenir la déshydratation et les troubles électrolytiques (solutés IV)
avec supplémentation en K⁺ d'au moins 60 mmol / jour (prévenir le colon toxique)
- ** Héparinothérapie :
- ** Transfusion sanguine si Hb \leq 6gr /dl
- ** Supplémentation en Albumine si Albumine \leq 20 gr /l
- ** Antibiothérapie si (étiologie infectieuse suspectée , notion d'hospitalisation récente ou de voyage récent en zone d'endémie amibiase, fièvre , Colectasie)
- ** Traitement local (corticoïdes , mesalazine) si toléré et retenu : efficacité non évaluée
- ** PROSCRIRE les anti diarrhéiques et les anti cholinergiques (R. Colectasie)

Etape 2 : J1-J5 : Surveillance

- Suivi quotidien médico-chirurgical
- **Calcul quotidien du score de Lichtiger**

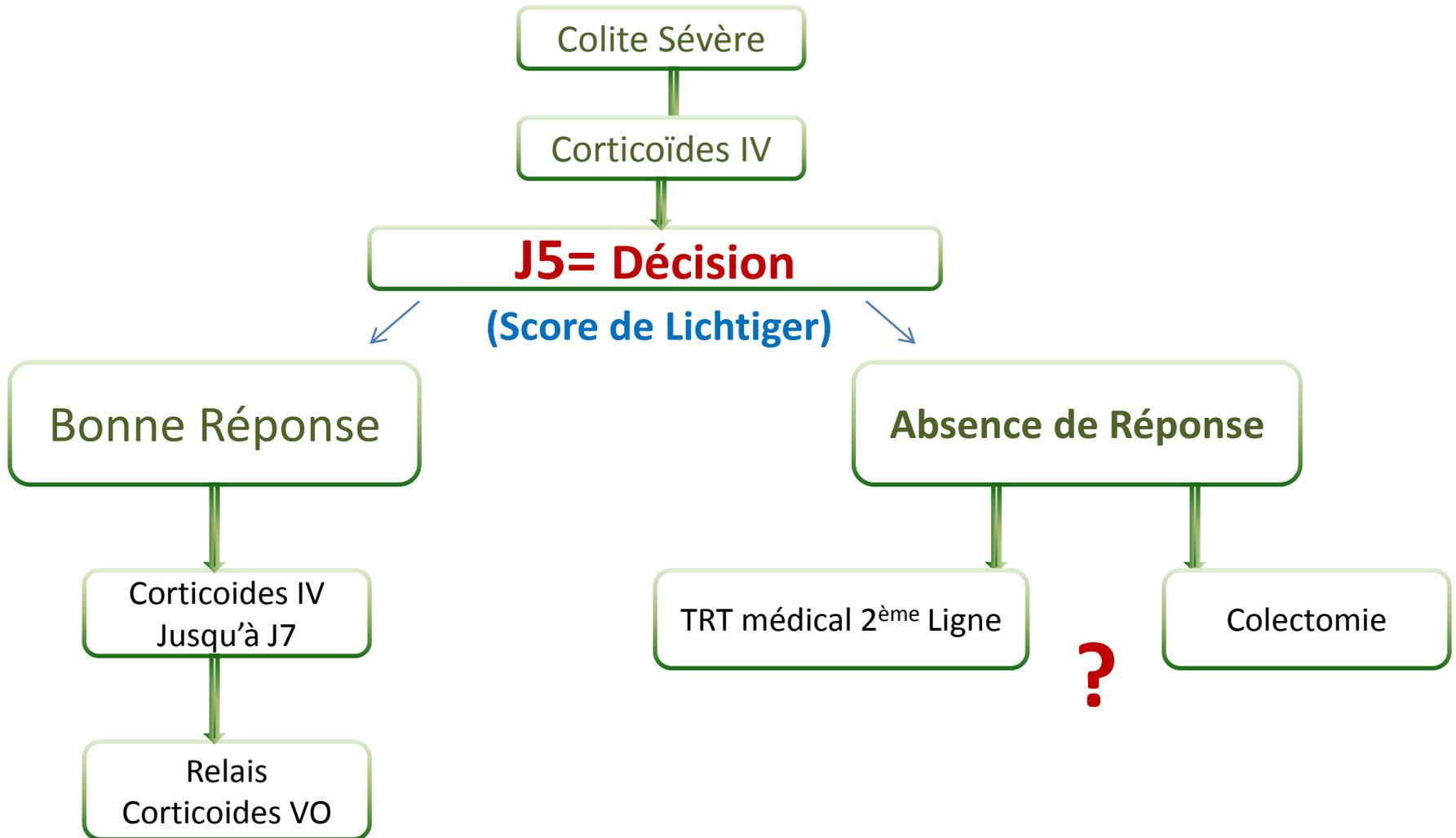
Bonne Réponse =
un score de Lichtiger inférieur à 10,
deux jours consécutifs et une baisse ≥ 3
points par rapport au score de départ

Prédire l'échec à J 3 :

8 selles/j + une CRP > 45 mg/l



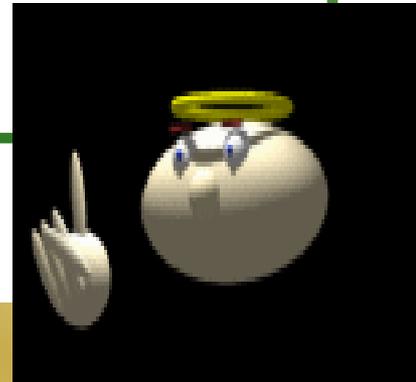
Etape 3 : J5-J7 : Décision



Traitement de 2^{ème} Ligne Ou Chirurgie ?

Ce qu'il faut savoir : +++++

- Les mdes avec CAG ne sont pas tous de bons candidats au trt médical de 2^{ème} ligne
- Les (+) graves ne peuvent pas attendre le délai d'action de ce mdt



Malades:

- avec complication avérée ou suspectée ,
- vus tardivement au terme de plusieurs tentatives de TRTs
- maladie ancienne

relèvent de la Colectomie plutôt que d'un TRT médical de 2^{ème} ligne

Malades:

- RCH de gravité Intermédiaire ,
- un Etat général conservé
- une maladie récente

sont les meilleurs candidats pour le TRT médical de 2^{ème} ligne

Quel Traitement de 2^{ème} Ligne ? Ciclosporine ou Infliximab ?

Critère Décisionnel = La possibilité d'instaurer ultérieurement un
Traitement d'entretien par Azathioprine

Malade en (Echec ou Intolérance)
à L'azathioprine

Infliximab

Malade Naïf
D'azathioprine

Choix Ouvert
Ciclosporine ou Infliximab

Ciclosporine : (Calcineurine inhibiteur)

- Bilan pré TRT : fonction rénale , cholestérolémie
magnésémie

-Dose = 4mg/kg/j IV

Adaptée à la Ciclosporinémie (200-400 ng/ml)

- Effets : *céphalées , cytolyse , hypo Mg
* Ice rénale , HTA , convulsions
* Infections opportunistes

-Mesures :

- réduction de la dose (2mg/kg)
- Passage rapide à la VO
- Surveillance biologique (F rénale , Mg, Ciclosporinémie)
- Prévention de pneumocystose (cotrimoxazole , aérosols de pentamidine)



Infliximab :

- Bilan pré TRT : Bilan Infectieux (Tuberculose ++++)

-Dose = TRT d'induction : 5mg/kg (S0,S2,S6)
TRT d'entretien / 08 semaines

- Complications :

- * Tuberculose
- * Infections à levures
- * varicelle , zona virus



Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial



David Laharie, Arnaud Bourreille, Julien Branche, Matthieu Allez, Yoram Bouhnik, Jerome Filippi, Frank Zerbib, Guillaume Savoye, Maria Nachury, Jacques Moreau, Jean-Charles Delchier, Jacques Cosnes, Elena Ricart, Olivier Dewit, Antonio Lopez-Sanroman, Jean-Louis Dupas, Franck Carbonnel, Gilles Bommelaer, Benoit Coffin, Xavier Roblin, Gert Van Assche, Maria Esteve, Martti Färkkilä, Javier P Gisbert, Philippe Marteau, Stephane Nahon, Martine de Vos, Denis Franchimont, Jean-Yves Mary, Jean-Frederic Colombel, Marc Lémann*†, for the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives*

Une Etude menée entre Le 1^{er} Juin 2007 et le 31 Aout 2010 (27 centres européens : France , Espagne , Belgique)

115 malades H pour CAG réfractaire aux corticoïdes IV (Naïfs d'IS)

58 patients : ciclosporine (2mg/kg/j pendant 1sem)

J7 : si bonne réponse relais ciclo VO pdt 03 mois (+ AZT)

57patients : infliximab (5mg/kg J0) si bonne réponse 2 autres injections à J14 , J42 puis trt d'entretien (+ AZT)

Les critères d'évaluation étaient : l'absence de réponse à J7
le tx de colectomie ,
la rémission entre le J7 et J98,
les EIIaires ayant imposé l'arrêt du TRT

	Ciclosporin (n=58)	Infliximab (n=57)	p
Absence of clinical response at day 7	8	9	0.80
Withdrawal	0	1	1.00
Surgery	2	3	1.00
Relapse	6	5	1.00
Failure after day 7 and before day 98*	13	11	0.82
Withdrawal	2	1	1.00
Severe adverse event	0	1	1.00
Surgery	1	1	0.81
Relapse	10	8	0.81
Failure at day 98†	14	11	0.62
Relapse	3	4	1.00
Lack of remission	10	7	0.68
Steroids not withdrawn	1	0	1.00
Total treatment failure	35	31	

*n=50 for ciclosporin and 48 for infliximab. †n=37 for both ciclosporin and infliximab.

Table 2: Suboutcomes of treatment failure for ciclosporin and infliximab

	Ciclosporin (n=58)	Infliximab (n=57)
Death	0*	0
Cardiovascular event	1*	1†
Severe infections	5	4
Cytomegalovirus colitis	2	1
Septicaemia	2‡	0
Urinary tract infection	0	1
Anal abscess	0	1
Fever of unknown origin	1	1
Renal event	0	0
Hepatic event	0	4§
Pulmonary event	1¶	0
Worsening of ulcerative colitis	3	7
Degenerative arthrosis	0	1
Total events	10	17
Total patients (%)	9 (16%)	14 (25%)

*A 66-year-old man developed myocardial ischaemia during the study and died during follow-up (day 137) from a myocardial infarction. †Venous thromboembolism. ‡Central-venous-catheter-related septicaemia with non-*aureus* *Staphylococcus*. §Increased aminotransferases leading to treatment withdrawal (at least two cases related to azathioprine). ¶Suspected pneumonia (unconfirmed).

Table 3: Severe adverse events during the study period according to treatment received



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect



Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study

Une Etude menée depuis 1994, une cohorte de 65malades porteurs d'une RCH severe réfractaire aux corticoïdes (35 dans le groupe Ciclosporine: 2mg/kg , 30 dans le groupe Infliximab : 5mg/kg)

Le critère d'évaluation = Le taux de colectomie à 03 mois , 12 mois et tout au long du suivi

Résultats : Taux de Colectomie

Conclusion : Ciclosporine et infliximab

- Efficacité similaire à court terme (éviter une colectomie dans le cadre de l'urgence)
- à long terme : le risque de colectomie est plus élevé dans le groupe de Ciclosporine

03mois

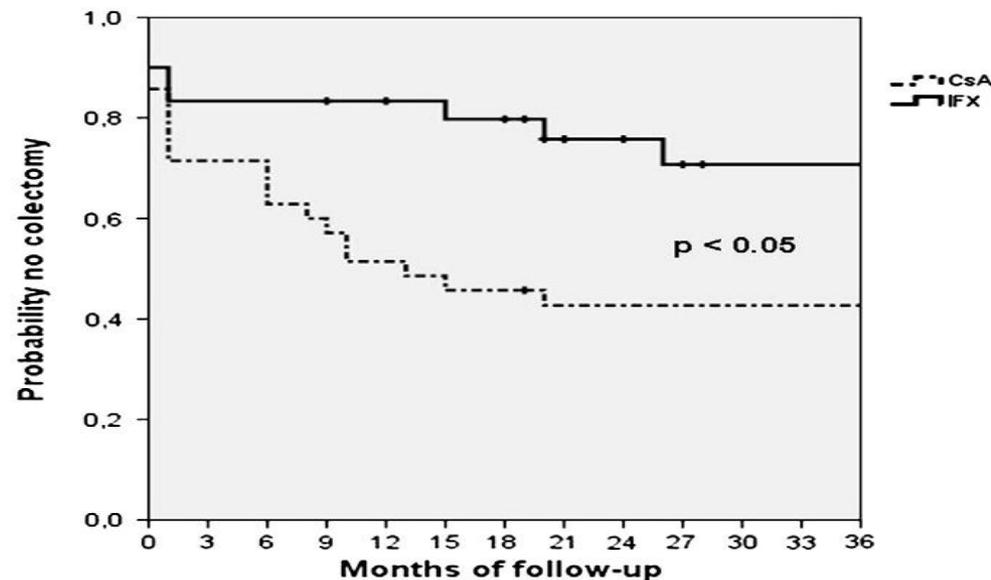
- Ciclo : **28.5 %**
- Influx : **17%**

12 mois

- Ciclo: **48 %**
- Influx : **17 %**

Fin du suivi

- Ciclo : **60%**
- Influx : **30%**



Infliximab: patients at risk
Cyclosporine: patients at risk

30	25	25	15	12
35	25	18	14	14

Étape 4 : J(5-7) -- J (14-21) TRT de 2^{ème} ligne
« Suivi quotidien médico-chirurgical »

Malade sous Traitement médical de 2^{ème}
ligne (Ciclosporine , Ou Infliximab)

- Surveillance médico chirurgicale
quotidienne
- Calcul Quotidien du score de Lichtiger
- Le contrôle endoscopique n'a pas de
place : la réponse endoscopique est
significative après 01 mois



Etape 5 : J14-J21 : Décision finale

Trt de 2^{ème} Ligne
(Ciclosporine, Infliximab)

J14-21 = Décision

(Score de Lichtiger)

Bonne Réponse

TRT d'entretien

- Ciclosporine/VO pdt 03 mo + AZT
- Inliximab + AZT

Absence de Réponse

TRT médical 3^{ème} Ligne

Colectomie

?

Le Traitement de 3^{ème} Ligne est –il Justifié ?

ECCO : le traitement médical de 3^{ème} ligne
(ciclosporine – infliximab ou Infliximab -- ciclosporine)

- N'est pas recommandé
- Réservé pour les centres référents

causes :

- le bénéfice est MODESTE
- augmente les risques d'une colectomie trop tardive
- Risque infectieux MAJEUR

2 Etudes

« Mount-Snai Hospital (usa) »
(20 malades 16 ciclo- Infx
4 Infx- ciclo)

- Rémission faible : 36 % , 33%
- Complications graves :
 - **1DECES** par Septicémie à colibacile
 - oesophagite herpétique
 - Ictère

« Série GETAID »
(86 malades 16 Centres)
ciclo- Infx
Infx- ciclo +++++

Bénéfice modeste

(< 40% rémission 1an)

- 1 décès / cpx th.emboliques
- 17 infections sévères (CMV ,C difficile)

Le Traitement Chirurgical:

Le timing de la colectomie = Une décision difficile pour le gastro-entérologue.

La colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie est l'intervention de choix .

- La colectomie segmentaire n'a aucune indication : risque de poussée grave sur le côlon restant .
- L'intervention de Hartmann n'est pas recommandée: risque de sepsis pelvien postopératoire (AP).
- La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale protégée par une iléostomie n'est pas recommandée : morbidité plus importante .

Le rétablissement de continuité : 2-3 mois

En post opératoire : Etude Histologique de la pièce opératoire = DGC (RCH , CROHN)

Recto colite Ulcéro Hémorragique:

l'anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir iléal protégée par une iléostomie temporaire est l'intervention de référence

Séquelles Fonctionnelles +++++

Maladie de Crohn :

- Rectum conservable : **AIR**
- Rectum non conservable : **AAP**
(Microrectie , ulcérations profondes , LAP)

Conclusion:

- ✿ Les Colites graves ne devraient pas tuer
- ✿ Le traitement médical intraveineux intensif des colites graves en a transformé le pronostic, autrefois léthal
- ✿ la colectomie tardive est associée à un excès de mortalité
- ✿ La chirurgie est une option thérapeutique qui doit être discutée à chaque étape de la prise en charge et non un traitement à envisager en derniers recours