



HAL
open science

Élaboration d'un score prédictif de la colectomie dans l'année suivant une colite aiguë grave compliquant une rectocolite hémorragique

Guillaume Le Baut

► **To cite this version:**

Guillaume Le Baut. Élaboration d'un score prédictif de la colectomie dans l'année suivant une colite aiguë grave compliquant une rectocolite hémorragique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02099934

HAL Id: dumas-02099934

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02099934>

Submitted on 15 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/ 2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

par

Mr Guillaume Le Baut

Né le 3 janvier 1989 à Paris (75)

TITRE DE LA THÈSE :

Élaboration d'un score prédictif de la colectomie dans
l'année suivant une colite aiguë grave compliquant une
rectocolite hémorragique

Président : Madame le Professeur Marie – Astrid Piquet

Membres : Monsieur le Professeur Laurent Beaugerie, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Arnaud Alves

Madame le Docteur Stéphanie Viennot

Monsieur le Docteur Julien Kirchesner

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3ème cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes

M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUlt de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale

M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUDEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Médecine générale
--	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François	Addictologie
---------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements

Tout d'abord au Pr Beaugerie, de m'avoir accueilli dans son service, de m'avoir confié ce projet d'étude, et de me faire le plaisir et l'honneur d'être mon directeur de thèse.

A Julien, aussi bien pour tout ce qu'il m'a appris pendant le stage, mais aussi pour toutes ses relectures attentives, et ses conseils toujours très pertinents.

A MAP, qui me fait le plaisir d'être ma présidente de jury, et aussi pour sa transmission des connaissances au quotidien, toujours très agréable.

A Stéphanie, pour m'avoir transmis ce goût des MICI, et cette étude sur les FRV ou GF (je ne sais plus trop quelle abréviation choisir...), qui fut une super aventure.

Au Pr Alves de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

A tout le service d'hépatogastro-entérologie et nutrition du CHU de Caen, que ce soit Mr Dao, les infirmier(e)s, les aides - soignant(e)s, les femmes de ménages, les secrétaires, et je dois en oublier, qui font un magnifique travail, dans des conditions pas toujours évidentes. Le plaisir du travail au quotidien, c'est avant tout grâce à eux.

A ma future femme, qui m'apporte cette petite touche « so english » si nécessaire et qui me remplit de tant de bonheur au quotidien, et c'est bien là le plus important dans la vie.

Enfin à ma famille, mes parents, ma sœur, mes amis, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui (certains étant plus responsables que d'autres).

Liste des abréviations (par ordre alphabétique)

5-ASA : 5 – aminosalicylé

anti-TNFs : anti-Tumor Necrosis factors

AIA : Anastomose Iléo-Anale

AIR : Anastomose Iléo-Rectale

AUC : Area under curve : aire sous la courbe ROC

CAG : Colite Aiguë Grave

CAI : Clinical Activity Index

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRH : Comptes Rendus d'Hospitalisations

CRP : protéine C-réactive

CsA : ciclosporine

CTC : corticothérapie

DAI : Disease activity index

ECCO : *European Crohn's and Colitis Organisation*

EI : Ecart interquartile

GDH : Glutamate déshydrogénase

GETAID : Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires digestives

H : hospitalisation

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IFX : infliximab

IMM : Immunomodulateurs

IS : Immunosuppresseurs

IV : Intra-Veineux

L : litre

MEI : Manifestations extra – intestinales

mg : milligrammes

MT : Mégacôlon Toxique

nb : nombre

NS : Non significatif

OR : Odds ratio

pANCA : anticorps périphérique anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

PA : Personnes - Années

PO : Per os

Pts : patients

RCH : Rectocolite Hémorragique

RV : rapports de vraisemblance

Se : sensibilité

Sp : spécificité

UCEIS : Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity

T°C : Température en degré Celsius.

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Vs : versus

Sommaire des figures et tableaux

Tableau 1 : Score de Truelove et Witts d'après l'étude princeps de 1955

Tableau 2 : Nombre et études où le facteur est associé à la réponse, à l'absence de réponse et non significatif lors d'un traitement par corticoïde IV pour une CAG

Tableau 3 : Nombre et études où le facteur est prédictif de la réponse, de la non réponse ou non significatif lors d'un traitement par ciclosporine IV pour une CAG

Tableau 4 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après traitement par corticothérapie IV.

Tableau 5 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par infliximab en traitement de sauvetage.

Tableau 6 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par ciclosporine en traitement de sauvetage.

Tableau 7 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par ciclosporine ou infliximab en traitement de sauvetage (possible traitement de 3^{ème} ligne).

Tableau 8 : Nombre et études où le facteur est prédictif de colectomie, de l'absence de colectomie ou non significatif lors d'une CAG de RCH.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

Figure 1 : Organigramme de sélection des patients de l'étude.

Figure 2 : Prise en charge thérapeutique des 270 patients inclus.

Figure 3 : Probabilité d'avoir une colectomie en fonction du délai de suivi.

Tableau 10 : Probabilité cumulée de recevoir un traitement IS, anti-TNFs ou védolizumab, selon le délai post - CAG.

Figure 4 : Probabilité cumulée de recevoir un traitement IS, anti-TNFs ou védolizumab après une hospitalisation pour CAG.

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et biologiques au 1^{er} jour de l'hospitalisation.

Tableau 12 : Signes endoscopiques et radiologiques au cours de l'hospitalisation.

Tableau 13 : Traitements à la sortie d'hospitalisation.

Tableau 14 : Facteurs significatifs lors de l'analyse multivariée.

Tableau 15 : Résultat de l'analyse multivariée, après exclusion des 10 patients avec une colite inclassée.

Tableau 16 : Taux de colectomie selon le délai après l'admission pour CAG

Figure 5 : Probabilité de ne pas avoir de colectomie en fonction du délai après admission pour CAG.

Tableau 17 : Performances de notre score et des scores de Lichtiger et de Truelove dans notre population.

Tableau 18 : Réponse aux différents traitements selon le nombre de critères présents.

Table des matières

I. Introduction	1
A. Présentation de la rectocolite hémorragique	1
1. Histoire naturelle de la maladie.....	1
2. Évaluation de la sévérité d'une poussée et traitements de la RCH	2
B. Colites aiguës graves	5
1. Définition.....	5
2. Épidémiologie et facteurs de risques	5
C. Complications des colites aiguës graves	7
1. Le mégacôlon toxique et la perforation.....	7
2. Les complications thromboemboliques.....	7
3. L'hémorragie digestive	8
4. Mortalité	8
D. Prise en charge des colites aiguës graves	9
1. Bilan à l'admission	9
2. Prise en charge thérapeutique	14
3. Traitements associés.....	25
4. Prise en charge chirurgicale	27
E. Facteurs et scores prédictifs de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG de RCH	32
1. Facteurs prédictifs de colectomie durant ou à la suite d'une CAG.....	32
2. Scores associés à l'absence de réponse aux traitements lors d'une CAG.....	39
II. Matériels et méthodes	45
A. Population d'étude	45
B. Données recueillies	46
C. Critères de jugement	49
D. Analyse statistique	49
III. Résultats	50
A. Sélection des patients de l'étude	50
B. Description de la population	51
C. Réponse aux différentes lignes de traitements	56
D. Évolution après la sortie de l'hospitalisation	57
E. Analyse univariée	59
F. Analyse multivariée	65
G. Analyse de sensibilité	66
H. Élaboration d'un score prédictif de colectomie dans l'année suivant l'admission pour CAG	67
IV. Discussion	71
V. Conclusion	84
VI. Bibliographie	85
VII. Annexes	101

I. Introduction

A. Présentation de la rectocolite hémorragique

1. Histoire naturelle de la maladie

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique du rectum et du côlon, dont l'origine reste inconnue [1,2]. Des études récentes semblent indiquer qu'elle est due à une dérégulation de la réponse immunitaire, aboutissant à des interactions anormales entre un hôte génétiquement prédisposé et son microbiote intestinal, lui-même pouvant être influencé par des facteurs environnementaux [1].

Au début de la maladie, environ un tiers des patients ont une atteinte limitée au rectum, un tiers ont une atteinte recto-colique jusqu'à l'angle gauche, et un tiers ont une atteinte au-delà de l'angle colique gauche [3]. Cette maladie évolue par poussées, entrecoupées de période de rémission, sans guérison définitive [4]. Elle s'étend sur un mode continue rétrograde, si bien que 50% ont une atteinte pancolique après 20 ans d'évolution de la maladie [3].

Le pic d'incidence de la maladie se situe entre 25 et 35 ans. Avant 17 ans, la RCH est plus fréquente chez la femme, alors que chez l'adulte, la RCH devient plus fréquente chez l'homme [2]. Son incidence en Europe varie entre 0,6 et 24 cas pour 100 000 personnes – années (PA) [5]. En France, l'incidence de la RCH a été estimée à partir de données médico-administratives à 11,1 nouveaux cas par an pour 100 000 PA [6]. La prévalence de la RCH en Europe varie selon les études et les pays entre 4,9 et 505 pour 100 000 habitants [5]. En France, elle est actuellement estimée à 110 000 personnes [6].

De par ses symptômes digestifs, la RCH a un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Les manifestations extra-intestinales, notamment articulaires, cutanées ou oculaires, sont également fréquentes et parfois très invalidantes [7]. Une surveillance endoscopique régulière doit être réalisée puisque le risque de cancer colorectal est augmenté chez ces patients, ce risque étant associé à l'ancienneté et à l'étendue de la maladie [8]. Enfin, le risque

cardiovasculaire est augmenté par rapport à une population du même âge, justifiant une prise en charge et une surveillance adaptées [9].

En plus d'être une maladie fréquente, avec un impact important sur la qualité de vie, la prise en charge des patients ayant une RCH a un coût non négligeable. En France, le risque d'être hospitalisé au moins une fois durant la 1^{ère} année est de 17,4% et de 25% à 5 ans [6]. La durée moyenne d'hospitalisation est de 7 jours, avec en moyenne 14 jours d'hospitalisation cumulés durant les 5 premières années [6]. En 2006, une étude européenne a conclu que le coût médian de la prise en charge d'un patient avec une RCH était de 563€ par personne - année (Ecart interquartile (EI) : 151 – 2797€) [10]. En cas de colite aiguë grave (CAG) réfractaire aux corticoïdes (hospitalisée aux Pays – Bas), le coût de la prise en charge sur une période de 1 an s'élevait à 17 000€ en cas de traitement par infliximab, 15 000€ en cas de ciclosporine, et 14 000€ en cas de chirurgie [11].

2. Évaluation de la sévérité d'une poussée et traitements de la RCH

Le traitement d'un patient ayant une RCH est influencé par la sévérité de la maladie, l'étendue des lésions et l'histoire de la maladie, correspondant à la fréquence des poussées, la réponse aux traitements antérieurs, les manifestations extra – intestinales et les effets secondaires potentiels des traitements propres à chaque patient [12].

Pour évaluer la sévérité d'une poussée, les critères de Truelove et Witts sont généralement utilisés (Tableau 1) [12,13]. Trois catégories d'activité (légère, modérée et sévère) ont été définies selon des critères clinico-biologiques : l'intensité des symptômes digestifs (nombre de selles sanglantes/24h), le retentissement systémique (hyperthermie, tachycardie) et le retentissement biologique (anémie, syndrome inflammatoire). Une poussée est dite « légère » lorsque aucun critère de gravité est présent ; elle est dite « sévère » ou « colite aiguë grave » (CAG) (En anglais : *acute severe colitis*), lorsque le patient a au moins 6 selles sanglantes par jour et au moins un autre critère, dit mineur ; enfin, une poussée modérée correspond à une poussée n'ayant pas tous les critères d'une poussée légère ou sévère.

Tableau 1 : Score de Truelove et Witts d'après l'étude princeps de 1955 [13] :

	Légère	Sévère
Nombre d'évacuation sanglantes/j	≤ 4	≥ 6
Température vespérale	Absence de fièvre	$\geq 37,8^{\circ}\text{C}$
Fréquence cardiaque	$\leq 90/\text{min}$	≥ 90 battements/min
Taux d'hémoglobine	$> 75\%$ de la valeur normale	$< 75\%$ de la valeur normale
Vitesse de sédimentation	$< 30 \text{ mm/h}$	$\geq 30 \text{ mm/h}$

Par la suite, le taux sérique de la protéine C-réactive (CRP), plus fiable, a remplacé la vitesse de sédimentation, avec un seuil de 30 mg/L et un seuil d'hémoglobininémie a été défini (critère de gravité si inférieure à 10,5 g/dL) [14,15] (Annexe 1). Certains auteurs ont rajouté comme critère de gravité une albuminémie inférieure à 35 g/L [14].

Le 1^{er} objectif du traitement est l'obtention d'une rémission clinique. Ainsi, en cas de rectite isolée, le traitement d'attaque initial repose sur les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA), utilisés en traitement topique par suppositoire et par voie orale [12]. Lorsque l'atteinte s'étend jusqu'à l'angle colique gauche, les 5-ASA peuvent être prescrits en lavement, toujours associés au traitement oral [12]. Enfin, lorsque l'atteinte est plus étendue, les 5-ASA sont possibles si les symptômes sont peu sévères, mais en cas de symptômes sévères, une corticothérapie (CTC) systémique doit être mise en place [12]. Lorsque les critères Truelove et Witts correspondant à une CAG sont présents, une hospitalisation et une corticothérapie intraveineuse (IV) sont nécessaires.

Le 2^{ème} objectif du traitement est de maintenir la rémission sans corticoïde, grâce à un traitement prescrit au long cours. En fonction de l'étendue, de la sévérité et de l'histoire de la maladie, le traitement de fond peut reposer sur les 5-ASA, les thiopurines, les anti-TNFs, le védolizumab ou une association de plusieurs traitements [12].

Le traitement chirurgical, consistant, selon les cas, en une colectomie totale avec anastomose iléo – rectale (AIR) ou une proctocolectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) en 1 à 3 temps, constitue un évènement majeur dans l'histoire de la

maladie. Elle doit notamment être envisagée en cas de CAG réfractaire au traitement médical ou lors de cancer colorectal.

La RCH est ainsi une maladie relativement fréquente, touchant des sujets jeunes, et elle a un coût non négligeable. Sa présentation la plus sévère est la CAG.

B. Colites aiguës graves

1. Définition

La 1^{ère} définition de la CAG classiquement utilisée est celle de Truelove and Witts (Tableau 1). L'inconvénient principal de ce score reste qu'il n'est pas quantitatif, ne permettant pas de suivre quotidiennement et de manière précise la réponse à un traitement [16].

La 2^{ème} définition de la CAG est basée sur l'Index de sévérité de Truelove and Witts modifié, aussi appelé le *Lichtiger index*, ou le *Clinical activity index* [16–18] (Annexe 2). Il a été développé en 1994 à partir de 20 patients ayant une CAG [18]. Il est constitué de 8 critères permettant une évaluation précise du transit (nombre de selles par 24 heures en plus du nombre habituel, la fréquence du saignement rectal, la présence de selles nocturnes et/ou d'incontinence fécale), des douleurs abdominales (spontanées et provoquées), de l'état général et de la prise d'anti-diarrhéique. Il va de 0 à 21 points. Il est utilisé d'une part pour définir une CAG lorsqu'il est supérieur ou égal à 10 et d'autre part pour évaluer la réponse au traitement. Le patient est répondeur lorsque ce score est inférieur à 10, pendant 2 jours consécutifs, et avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial. Il a l'avantage d'être facilement reproductible et réalisable au lit du malade, et ce quotidiennement, car il ne contient que des items cliniques.

2. Épidémiologie et facteurs de risques

Le risque d'être hospitalisé pour une CAG était de 6 à 31% dans les 3 ans suivants le diagnostic dans une étude anglaise publiée en 2016 [19]. Selon une étude européenne ayant inclus 750 patients, la 1^{ère} poussée sévère de la maladie survenait dans 34% des cas au diagnostic et dans 24% des cas au cours de la 1^{ère} année [15]. Seule une atteinte pancolique au diagnostic (versus (vs) une rectite isolée) était associée au risque de survenue d'une CAG dans cette étude [15]. Dans une récente étude hongroise, les facteurs de risque d'être hospitalisé étaient également l'étendue de la maladie (en cas d'atteinte pancolique au diagnostic (vs une rectite) : Hazard ratio (HR) = 3,47, p = 0,04) mais aussi le sexe féminin (HR =

1,85, $p = 0,02$), la nécessité de recours aux corticoïdes ($HR = 2,16$, $p = 0,025$) et aux anti-TNFs ($HR = 2,27$, $p = 0,036$) [20].

Environ un patient sur 3 a une nouvelle hospitalisation dans les 2 mois suivants la CAG [21]. Ce risque était plus important après un traitement médical de sauvetage (44 vs 25% ; $p = 0,049$), mais la durée avant réadmission était la même quelle que soit la prise en charge initiale. L'UCEIS, le nombre de critères de Truelove, l'utilisation antérieure d'immunosuppresseur, la fréquence des selles, l'âge, le sexe, et une CAG inaugurale n'étaient pas des facteurs prédictifs de réadmission [21].

Une étude anglaise publiée en 2016 a élaboré, à partir d'une cohorte de 111 patients, un score prédictif de la survenue d'une CAG dans les 3 ans suivant le diagnostic de la RCH [19]. Le score a ensuite été validé au sein de 2 cohortes de 96 et 298 patients. Un point était attribué en cas d'étendue pancolique, ou de $CRP > 10$ mg/L, ou d'hémoglobine < 12 g/dL au diagnostic [19]. Si le score était de 3/3, le risque d'être hospitalisé pour une CAG dans les 3 ans était entre 61 et 82%, alors qu'il baissait entre 24 et 56% si le score était de 2/3, entre 11 et 30% si le score était de 1/3, et entre 9 et 17% si le score était de 0/3 [19]. Un score Mayo faible ou modéré avait également moins de risque d'être associé à une CAG dans les 3 ans ($OR = 0,11$, $IC95\% : 0,0 - 0,67$) [19] (Détails du score Mayo en Annexe 3).

Le risque d'être hospitalisé pour une CAG au cours de l'histoire de la maladie n'est donc pas rare et peu de facteurs prédictifs de sa survenue ont été mis en évidence à ce jour.

C. Complications des colites aiguës graves

1. Le mégacôlon toxique et la perforation

Certes rare, toutes RCH confondues (0,2% des cas sur un suivi de 4 ans), le mégacôlon toxique (MT) est la complication la plus fréquente au cours des CAG (entre 9 et 12% des patients) [22–26]. La RCH représente ainsi la 1^{ère} cause de MT, devant les colites à *C. difficile* (6% de MT lors de cette infection) [27]. Le MT correspond à un diamètre du côlon transverse supérieur à 6 cm observé au cours d'un examen d'imagerie (Annexe 4), associé à une fièvre supérieure à 38,6 °C, une fréquence cardiaque supérieure à 120 battements/minute et une hyperleucocytose supérieure à $10,5 \times 10^9/L$ ou une anémie [28]. De plus, un des critères suivants doit être présent : déshydratation, confusion, perturbation électrolytique ou hypotension [28]. Il est important de rechercher le MT, car il précède la perforation colique, qui est certes rare (moins de 1% des CAG), mais fréquemment associée au décès [22,29]. La réalisation d'un ASP, au minimum, ou d'un scanner abdomino-pelvien, est ainsi recommandée dès l'admission [30].

2. Les complications thromboemboliques

Le risque thromboembolique est environ 2,5 fois plus important chez les patients atteints de RCH que dans la population générale [31]. Ce risque est particulièrement important lors d'une CAG, puisque la maladie est active (4,5 fois plus de risque de thrombose lorsque la maladie est active plutôt qu'en rémission), le malade est alité, et un traitement par corticoïde est en cours [32,33]. Une prévention thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire est donc indispensable durant l'hospitalisation. Il a été rapporté qu'après une CAG, les facteurs pro-coagulants restaient augmentés de manière prolongée, avec un risque maximal thrombotique 4 semaines après la CAG [34]. Un traitement anticoagulant préventif à la sortie d'une CAG peut donc se discuter. S'il est prescrit, sa durée n'est pas clairement définie [12,35].

3. L'hémorragie digestive

L'hémorragie digestive sévère, définie comme la nécessité de recourir à plus de 3 transfusions, est moins fréquente (3% des cas) [22]. Elle est provoquée par des ulcérations coliques et/ou rectales diffuses [36]. Il est recommandé de transfuser le patient en cas d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL [12]. Dans le cas où elle reste non contrôlée, elle est, avec la perforation, une des indications formelles à la colectomie en urgence [36].

4. Mortalité

Les complications précédemment décrites ont fait qu'une CAG survenant au cours de la RCH pouvait être mortelle. Au début du 19^{ème} siècle, la mortalité due à la RCH pouvait atteindre 75%, puis avec l'introduction des corticoïdes, la mortalité globale a baissé à 7%, et à partir des années 1970, grâce à la mise en place du protocole de Truelove, elle n'était plus que de 2% [13,37–40]. Il a également été montré, dès 1960 que la colectomie pouvait diminuer la mortalité de la CAG à 11%, et même à 1% lorsqu'elle est réalisée précocement [41]. Désormais, d'après plusieurs études européennes publiées après l'arrivée des anti-TNFs, le risque de décès durant une CAG est quasi nul, voire inexistant, sauf pour les plus de 60 ans [25,26,42]. Dans cette population particulière, le risque était multiplié par 28 dans une cohorte anglaise de 2010 par rapport à l'ensemble des patients ayant une CAG, en raison, notamment, des comorbidités [42].

D. Prise en charge des colites aiguës graves

1. Bilan à l'admission

a) *Bilan clinique et biologique*

Le bilan à l'admission a pour but d'identifier les critères de gravités et les complications potentielles. L'interrogatoire est indispensable pour caractériser le terrain, la maladie sous-jacente, les caractéristiques de la poussée, ainsi que d'éventuels facteurs favorisants. Un examen clinique et un bilan biologique doivent être réalisés pour rechercher des critères de gravité, et notamment des signes de choc (septique, hypovolémique, voire hémorragique). Compte tenu de l'échec potentiel des corticoïdes IV, un bilan pré-thérapeutique de l'infliximab (IFX) et de la ciclosporine (CsA) doit être fait dès l'admission [43,44].

b) *Bilan radiologique*

Une imagerie, que ce soit un scanner abdomino-pelvien, ou au minimum un abdomen sans préparation, doit être réalisée à l'admission, et ce d'autant plus lorsqu'il existe une défense ou une contracture abdominale. Elle recherche une complication, telle qu'une colectasie (mégacôlon toxique), une perforation colique, ou un abcès abdominal [30]. Dans des études datant de 1975 et 1991, la visualisation sur une imagerie de lésions muqueuses ou d'un iléus était associée à un risque important de colectomie durant l'hospitalisation (environ 3 patients sur 4) [12].

c) *Bilan endoscopique*

Les explorations endoscopiques ont longtemps été discutées car considérées comme potentiellement dangereuses et inutiles en cas de CAG. Ainsi, lors d'une perforation vue à l'imagerie, ou d'un syndrome péritonéal, un traitement chirurgical s'impose, sans coloscopie antérieure. La coloscopie était initialement contre-indiquée en cas de colectasie, expliquant qu'il n'y ait pas de critère endoscopique dans la définition initiale de la CAG. Mais dès 1980, un 1^{er} centre expert français a montré que le risque de perforation était faible, probabilité confirmée dans une étude plus récente [45,46]. En cas de dilatation colique, une coloscopie prudente est possible, en insufflant un minimum de CO₂. Elle permet la visualisation de lésions sévères,

comme décrites initialement par Carbonnel et al en 1994 [45] (Annexe 5). Le sous-score Mayo endoscopique et le score UCEIS (Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity) sont utilisés au quotidien pour décrire les lésions au cours d'une CAG (Annexe 3 et Annexe 6) [47].

L'endoscopie peut également être répétée lors de l'échec de la corticothérapie IV car elle peut aider à la décision thérapeutique [48].

d) *Prélèvements fécaux*

Une infection digestive, pouvant déclencher ou aggraver la CAG, doit également être recherchée, via une coproculture, en précisant la recherche du *Clostridium difficile* (*C. difficile*) et via un examen parasitologique des selles, en cas de voyage récent dans un pays à risque, notamment à la recherche d'amibes.

La 1^{ère} surinfection à éliminer est celle par le *C. difficile*. Une 1^{ère} étape recherche la présence de la Glutamate déshydrogénase (GDH), enzyme spécifique de *C. difficile*, permettant d'identifier toutes les souches de cette bactérie, qu'elles soient toxigènes ou non. Mais la valeur prédictive positive (VPP) est de 79% seulement, certains patients ayant un portage de *C. difficile* non toxigène asymptomatique (10 à 25% des patients hospitalisés) [49,50]. Il est donc nécessaire de réaliser ensuite une 2^{ème} étape de recherche de toxines [50]. Le résultat est obtenu rapidement, dans la journée [49,50]. Dans une étude japonaise publiée en 2011, ayant inclus 184 patients, sans précision sur une éventuelle RCH sous-jacente, une distension abdominale (OR = 12,74), une fièvre supérieure à 38 °C (OR = 4,70), une hyperleucocytose > 20 000 /mm³ (OR = 4,42), et une hypoalbuminémie (< 30 mg/L) (OR =13,69) étaient des facteurs associés à une infection sévère à *C. difficile* [51]. Parmi les patients ayant une RCH et hospitalisés, le taux d'infection à *C. difficile* a augmenté ces dernières années atteignant 5% dans une étude française récente [52,53]. Avoir une MICI multiplie ainsi par 3 le risque d'infection [53]. Les MICI représentent le principal facteur de risque clinique d'avoir une infection à *C. difficile*, devant les insuffisances rénales et les cancers hématologiques [54]. La prise d'antibiotique, fréquente dans les MICI, était également un facteur de risque important [54]. Les patients ayant une RCH et une infection à *C. difficile* sont plus jeunes, sont plus souvent des femmes, et ont plus souvent une atteinte pancolique et un taux d'hémoglobine bas [55,56]. A l'inverse, l'utilisation des anti-TNFs et l'âge

supérieur à 55 ans étaient considérés comme des facteurs protecteurs [56]. En analyse multivariée associant des facteurs cliniques et génétiques, aucun critère clinique et 7 facteurs génétiques étaient associés à l'infection, ces derniers ne pouvant cependant pas être recherchés au quotidien à l'heure actuelle [56].

Enfin, une méta-analyse récente a montré que la mortalité des MICI dans les 3 mois suivant l'infection était augmentée (OR : 4,53), tout comme la mortalité au-delà de 1 an (OR : 3,22), justifiant sa recherche systématique [57].

Le traitement du *C. difficile* repose actuellement en 1^{ère} intention sur le métronidazole (500 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours) ou la vancomycine (125 mg, 4 fois par jour pendant 10 jours) [58]. D'après une méta-analyse de 2015, en cas d'infection dont la gravité est légère à modérée, le métronidazole devrait être privilégié car il a la même efficacité que la vancomycine en terme de guérison clinique et de taux de rechute [58,59]. A l'inverse, dans les infections sévères, la vancomycine serait à privilégier car elle présente un meilleur taux de guérison clinique, sans modification du taux de rechute [59]. Un autre antibiotique, la fidaxomicine, a prouvé une efficacité légèrement supérieure à la vancomycine, avec une qualité de preuve modérée [60]. Son coût est aujourd'hui un frein important à son utilisation en 1^{ère} intention [60].

e) Infection à Cytomégalovirus (CMV)

Une infection à CMV pourrait être également un facteur aggravant au cours de la RCH [61]. Il n'existe actuellement pas de *gold standard* pour le diagnostic. Elle peut être recherchée par une quantification de la charge virale sanguine par Polymérase Chain Reaction (PCR), témoin de la réplication virale, et/ou par la réalisation sur des biopsies coliques effectuées en zones inflammatoires, d'une qPCR CMV si elle est disponible, sinon par un examen histologique à la recherche d'inclusion virales, signe le plus spécifique, témoin d'un effet cyto-pathogène du virus (Annexe 7) [62,63]. Une réactivation sérologique apparaît fréquemment au cours de l'histoire de la maladie (50% des patients sur une période de 8 semaines), sans influencer sur le taux de colectomie ou la rémission à 8 semaines [64,65]. Une charge virale CMV au-dessus de 10 000 copies/ml n'est pas associée à un sur-risque de colectomie durant l'hospitalisation, à 3 mois et à 12 mois [66]. Ainsi, la plupart du

temps, la charge virale CMV devient négative spontanément, sans traitement antiviral [61].

La détection du CMV au sein de biopsies a plus de valeur [61]. Entre 6 et 10% des biopsies réalisées au cours d'une coloscopie pour une RCH, hospitalisée ou non, sont positives histologiquement pour le CMV (via la présence de cellules à inclusion) [67,68]. Une étude américaine de 2010, ayant inclus 122 patients atteints de RCH, dont 12 avec une infection à CMV diagnostiquée par qPCR réalisées sur des biopsies, avait montré que le risque de CMV était augmenté chez les patients hospitalisés comparé aux patients non hospitalisés (OR = 4,9; 95% CI 1,2–19,0) [67]. Aucune caractéristique liée au terrain, à la biologie, ou à l'étendue de la maladie n'était associée à une infection à CMV [62,67,69]. Un score mayo élevé, une utilisation récente de corticoïde, et un traitement immunosuppresseur sont des facteurs de risques reconnus de réactivation [69,70]. La réactivation du CMV doit donc être tout particulièrement recherchée dans ces situations [70]. Elle pourrait être de mauvais pronostic puisque certaines études récentes ont rapporté que le taux de colectomie était augmenté à long terme (35,3% versus 9,8% en absence de réactivation, $p = 0,025$) (après 43 mois de suivi en médiane, diagnostic sérologique ou présence de cellules à inclusion) [71]. Le maintien d'une rémission clinique après 2 ans de suivi était également plus faible ($p = 0,0048$) [71]. Dans le cas spécifique des CAG, une infection histologique à CMV n'augmentait pas le risque de colectomie au cours de l'hospitalisation ($p = 0,36$), mais augmentait la nécessité d'un recours à un traitement de sauvetage (OR = 2,28, IC95% : 1,10 – 4,72) [69].

La ciclosporine doit être prescrite avec précaution en cas de charge virale positive puisque des taux élevés d'infection à CMV ont été rapportés avec ce traitement (17% d'inclusion virale, 78% de charge virale CMV détectable [64,72]. Un traitement par ciclosporine associé au ganciclovir était ainsi associé à un sur-risque de colectomie à 3 mois dans une étude ($p = 0,047$), mais pas dans une autre [66,73]. A l'inverse, un traitement anti-TNFs ne semble pas associé à un sur-risque de colectomie, possiblement car la réactivation du CMV passe par le TNF [61,74].

Du fait d'un taux de disparition spontanée important, le traitement antiviral n'est pas systématique en cas de charge virale sanguine positive. Lorsque moins de 5 cellules à inclusion sont présentes sur les biopsies intestinales, le traitement pourrait être utile mais le niveau de preuve est faible [68]. La sévérité de la poussée de la RCH doit alors être prise particulièrement en compte [68]. Avec un niveau de

preuve plus élevée, une revue récente de la littérature indique qu'un traitement semble nécessaire lorsque plus de 250 copies/mg de CMV sont détectées sur les biopsies, car les risques de résistance à la corticothérapie et d'échec de 3 lignes de traitement sont importants [70]. Cette revue se fonde notamment sur une série de 60 patients publiée par Roblin et al en 2011, où la présence de plus de 250 copies/mg d'ADN de CMV mises en évidence sur les biopsies était prédictive de la résistance à 3 lignes successives de traitement lors d'une CAG (Rapport de vraisemblance positif = 4,33, IC95% : 1,2 – 22,5) [63].

Le traitement comprend une perfusion de ganciclovir IV, 5mg/kg toutes les 12h pendant 3 à 5 jours, suivi d'un traitement oral par valganciclovir 900 mg/12h pour une durée totale de 2 à 3 semaines [70]. En cas de réaction allergique ou de résistance au ganciclovir, un traitement par foscarnet en intraveineux est possible pour une durée totale de 2 à 3 semaines [70].

2. Prise en charge thérapeutique

La CAG est une urgence médico-chirurgicale, avec pour difficulté principale de déterminer le moment optimal pour réaliser le traitement radical qu'est la chirurgie. Une évaluation quotidienne par une équipe médico-chirurgicale est indispensable pour envisager la colectomie subtotala à chaque étape de la prise en charge.

a) *Prise en charge médicale*

(1) La corticothérapie

La méthylprednisolone IV est le traitement de 1^{ère} ligne réalisé en cas de CAG. Elle doit être administrée selon le « régime de Truelove », c'est à dire en cure courte (5 à 7 jours maximum), à forte dose (0,8 mg/kg) [75]. Dans une méta – analyse de 2007, il n'existait pas de corrélation entre l'échec du traitement et une dose IV de méthylprednisolone supérieure à 60mg/jour, qui serait la dose à ne pas dépasser selon cette étude [76].

Dans la cohorte historique d'Oxford, la corticothérapie parentérale (hydrocortisone IV) était comparée au placebo chez des patients ayant une poussée sévère [13]. Ce traitement a permis d'obtenir un taux de rémission clinique proche de 67% au 5^{ème} jour, associé à une baisse de la mortalité de 10,9% à 4,6% [13]. Le taux d'iléostomie était également plus faible (8,3% vs 14,9%) [13]. Par la suite, en 1974, Truelove a montré que la prednisolone en intraveineux permettait d'obtenir 73% de rémission clinique, ce qui était nettement mieux que dans les précédentes études (32% de rémission avec la corticothérapie orale, 52% sous corticoïde orale ou hydrocortisone, et 46% avec la forme intramusculaire) [37]. En cas de réponse au 3^{ème} jour, la corticothérapie à dose optimale doit être poursuivie 2 jours de plus à la même dose. Au 5^{ème} jour, si le score de Lichtiger est inférieur à 10 durant au moins 2 jours consécutifs, avec une baisse supérieure à 3 points par rapport au score initial, le traitement IV peut être relayé par une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/24h d'équivalent prednisone, sans dépasser 60 mg/j [75]. En cas d'échec de la corticothérapie IV, il faut rechercher une dose ou une administration non optimale et une surinfection (*Clostridium difficile* et CMV en particulier).

Il est intéressant d'étudier les facteurs prédictifs de l'échec de la corticothérapie, définis comme le passage à un traitement de 2nd ligne, qu'il soit chirurgical ou médical (Tableau 2 et détails en annexe 8). Les données sont obtenues à partir de l'analyse de 16 études, dont 14 dédiées à l'étude des facteurs prédictifs. Les études ayant défini l'échec de la corticothérapie comme le recours au traitement chirurgical uniquement sont regroupées dans la partie « I. E. 1 ».

Un âge élevé, le sexe, le statut tabagique, l'étendue de la maladie au diagnostic ou lors de la CAG et le fait que ce soit une poussée inaugurale ne semblent pas influencer sur la réponse à la corticothérapie IV. Un antécédent de CAG dans les 6 derniers mois multipliait par 2 le risque d'échec dans l'étude de Carbonnel et al de 2000 [77]. Une exposition antérieure aux corticoïdes dans l'année était également un facteur de risque [78], tout comme l'échec de la corticothérapie orale [79,80]. Les expositions antérieures aux 5-ASA, aux immunosuppresseurs (IS) ou aux anti-TNFs n'étaient pas prédictives de l'échec. Les scores d'activités cliniques sont globalement prédictifs de la réponse [17,21,77,81,82], mais aucun facteur clinique ou biologique pris isolément ne ressort. Les signes radiologiques, comme la présence d'un MT, semblent associés à l'échec de la corticothérapie [17,78].

Les lésions sévères en recto-sigmoïdoscopie étaient particulièrement associées à un risque d'échec de la corticothérapie IV, dans 2 études européennes du début des années 2000, n'ayant inclus que des patients hospitalisés pour une CAG (RR = 2,32, IC95% 1,23 – 4,39, [77] ; OR = 20.64, IC95% 4.5–94.1, [78]). Ce risque a également été mis en évidence dans une étude rétrospective australienne plus récente basée sur l'analyse de 88 patients : lorsque le score UCEIS était supérieur ou égal à 5 à l'admission, 50% des patients étaient en échec des corticoïdes versus 27% en cas d'UCEIS inférieur à 5, $p = 0,037$ [21]. Enfin, dans une étude chinoise publiée en 2014, 40% des patients en échec de la corticothérapie avaient des ulcérations profondes étendues, versus 10% des patients ayant eu une réponse au traitement [81].

Tableau 2 : Nombre et études où le facteur est associé à la réponse ($p < 0,05$), à l'absence de réponse ($p < 0,05$) et non significatif lors d'un traitement par corticoïde IV pour une CAG

<i>Variables</i>	<i>Nombre et études où le facteur est prédictif de la réponse</i>	<i>Nombre et études où le facteur est non significatif</i>	<i>Nombre et études où le facteur est prédictif de l'absence de réponse</i>
Age élevé (au diagnostic ou à l'admission)	1 : [21]	4 : [42,80,83,84]	
Sexe		9 : [17,21,42,79–82,84]	
Tabac		4 : [79–81,85]	
Etendue cumulée avant la CAG		6 : [17,79–81,83,85]	
Poussée inaugurale		6 : [17,42,80,81,83,85]	
Antécédent de CAG dans l'année			1 : [77]
Durée de la poussée avant l'hospitalisation		2 : [17,81]	1 : [77]
Exposition antérieure aux 5-ASA		4 : [79–81,84]	
Exposition antérieure aux IS ou anti-TNFs	1 : [86]	4 : [79–81,84]	
Exposition aux corticoïdes dans l'année précédente			1 : [78]
Echec de la corticothérapie orale			2 : [79,80]
Activité de la maladie (score de Truelove, score de Lichtiger, score Mayo)			4 : [17,21,77,81]
Nombre de selles élevé par jour à l'entrée		4 : [17,79,81,85]	3 : [21,42,78]
Température élevée à l'entrée		6 : [17,79–81,87]	1 : [78]
Fréquence cardiaque élevée à l'entrée		4 : [17,77,79,81]	2 : [42,78]
Douleur abdominale intense à l'entrée		1 : [81]	2 : [79,87]
Taux sérique de CRP élevé		7 : [42,77,79–81,83,85]	3 : [17,78,84]
Taux d'albuminémie bas		7 : [77,79,81–83,85,87]	3 : [17,83,88]
Taux d'hémoglobinémie bas		6 : [77,79–82,87]	3 : [17,83,88]
Signes de gravités à l'imagerie			2 : [17,78]
Signes de gravités en endoscopie			4 : [21,77,78,81]

(2) La ciclosporine

En cas d'échec de la corticothérapie IV et en absence d'indication à une chirurgie en urgence, l'un des traitements possibles en 2^{ème} ligne est la ciclosporine.

Dans la 1^{ère} étude randomisée incluant des patients avec CAG cortico-résistantes, la ciclosporine, à la dose de 4 mg/kg, avait permis d'obtenir une rémission clinique au 7^{ème} jour de traitement dans 82% des cas (9/11) (versus 0% (0/9) dans le groupe placebo, $p < 0,001$) [18]. Ce traitement a ensuite été comparé à la corticothérapie intraveineuse en 1^{ère} ligne de traitement dans un essai contrôlé randomisé sans montrer de différence significative [89]. La corticothérapie IV est donc restée le traitement de 1^{ère} ligne, d'autant plus que le taux d'effets secondaires (paresthésies, hypertension artérielle, insuffisance rénale) était plus important avec la ciclosporine [18,90]. Compte tenu de ses effets indésirables importants et fréquents, une étude contrôlée, en double aveugle, a comparé la ciclosporine à 4 mg/kg versus 2 mg/kg [91]. Malgré une ciclosporinémie plus basse dans le bras 2 mg/kg, l'efficacité au 8^{ème} jour était identique (environ 85%), tout comme la durée médiane avant réponse (4 jours) [91]. Le taux de colectomie à 3 mois pourrait même être supérieur à la dose de 4 mg/kg (44,6%) comparé à 2 mg/kg (21,5%, $p = 0,004$) [92]. Cette équivalence d'efficacité et de toxicité entre les 2 posologies a été confirmée dans une étude récente de 2018 [93]. La posologie de la ciclosporine IV est donc aujourd'hui de 2 mg/kg/jour, avec un objectif de ciclosporinémie entre 150ng/mL et 250 ng/mL, pour éviter tout surdosage [94].

Avant de débiter le traitement, une infection évolutive, notamment à *C. difficile* et à CMV, doit être éliminée, car elle contre-indique temporairement la prescription de la ciclosporine [94]. La recherche d'une tuberculose et d'une infection par le VHB doit aussi être réalisée [95–97]. Une hypomagnésémie, fréquente au long cours, doit être recherchée, d'autant plus qu'elle peut favoriser la survenue d'un mégacôlon toxique [90]. La ciclosporine peut également perturber le bilan lipidique, qui doit donc être surveillé [98]. Enfin, les traitements modifiant l'activité du cytochrome CYP3A4 influencent les taux de ciclosporine et doivent être pris en compte dans le calcul de la posologie [44].

Pour diminuer ces risques d'effets secondaires et car son efficacité est similaire à la voie IV, le relais vers la forme orale doit être réalisé dès l'obtention d'une réponse [99]. Dans une étude de registre nationale espagnole, ayant inclus 740 patients avec une CAG traitée entre 1992 et 2005, le risque de colectomie sous

ciclosporine oral était plus faible qu'avec la ciclosporine IV (OR = 3,16; IC95% 1,59–6,28 ; p = 0,001) [92]. Ainsi, certains centres espagnoles privilégiaient directement la forme orale lorsque c'était possible (3 centres sur 25) [92]. Toujours dans cette même étude, lorsque la réponse à la ciclosporine IV était obtenue, le risque de colectomie à 3 mois était diminué en cas de relais vers la forme orale en comparaison à un arrêt brutal de la forme IV (OR = 0,39; IC95% 0,21–0,72) [92]. La ciclosporine orale en relais est aujourd'hui prescrite à la dose de 4 mg/kg/jour en 2 prises pour une durée totale de 3 mois maximum. Cette durée permet de diminuer le risque d'effets secondaires et d'attendre l'efficacité du traitement par thiopurine [99]. Compte tenu de la triple immunosuppression (corticoïde, ciclosporine, azathioprine), une prévention de la pneumocystose doit être réalisée, d'autant plus qu'elle est coût-efficace dans cette indication [36,100]. Elle est particulièrement réalisée en cas de corticothérapie forte dose, de lymphopénie ou d'âge supérieur à 55 ans [101].

Un autre inconvénient de la ciclosporine est que le taux de colectomie à long terme reste important si aucun traitement d'entretien n'est mis en place en relais [102–104]. Un traitement de fond par thiopurine est donc nécessaire et doit être introduit dès le relais vers la forme orale de la ciclosporine [36]. En effet, parmi plusieurs traitements (5-ASA, ciclosporine orale, corticoïde oral, leucophérèse) (influximab et méthotrexate non étudiés) l'azathioprine était le seul facteur associé à une diminution du risque de colectomie à long terme dans 2 études [105,106]. Dans une 3^{ème} étude, cette diminution du risque était présente uniquement chez les patients débutant les thiopurines en relais de la ciclosporine et non chez les patients précédemment traités par thiopurine (31% de colectomie chez les patients naïfs d'azathioprine vs 59% en cas d'exposition antérieure, p < 0,05) [102]. Cette notion a été confirmée dans 2 autres études par la suite et il est donc recommandé aujourd'hui de prescrire la ciclosporine uniquement chez les patients naïfs de thiopurines [94,107,108]. Dans les autres cas de CAG, en particulier chez les patients antérieurement résistants ou intolérants aux thiopurines, un traitement par influximab doit être préféré.

Les facteurs prédictifs de réponse à la ciclosporine ont été étudiés de 2 manières différentes : soit en évaluant le taux de colectomie après un certain délai, méthodes utilisées dans les études résumées dans la partie I. E. 1, tableaux 6 et 7, soit en évaluant la réponse au traitement par des critères cliniques (définie comme le

passage à un traitement médical de 3^{ème} ligne, ou une réponse clinique incomplète). Dans ce dernier cas, 5 études datant du début des années 2000, regroupant 32 à 73 patients, ont été publiées. Le tableau 3 présente les principales variables rapportées (détails en annexe 9). Il faut remarquer que très peu de variables prédictives de l'échec médical ont été notées et qu'aucune n'est véritablement associée.

Tableau 3 : Nombre et études où le facteur est prédictif de la réponse ($p < 0,05$), de la non réponse ($p < 0,05$) ou non significatif lors d'un traitement par ciclosporine IV pour une CAG.

	Nombre et études où le facteur est prédictif de la réponse	Nombre et études où le facteur n'est pas associé à la réponse	Nombre et études où le facteur est prédictif d'une absence de réponse
Age jeune	1 : [109]	3 : [91,110,111]	
Tabac actif			1 : [91]
Maladie étendue		2 : [91,109]	
Absence de traitement antérieur par ciclosporine	1 : [109]		
Nombre de selles par jour		2 : [109,110]	
Une albuminémie élevée	1 : [112]	4 : [109–112]	
Une CRP sérique élevée		3 : [109–111]	
Une hémoglobinémie basse		3 : [109–111]	
Lésions endoscopiques sévères		1 : [110]	

(3) L'infliximab

L'efficacité de l'infliximab a été démontrée dans une seule étude prospective contrôlée contre placebo incluant des patients avec une CAG cortico - résistante [113]. Grâce à une injection unique d'infliximab de 4 à 5 mg/kg, le taux de colectomie à 3 mois était significativement plus bas comparé au groupe placebo (29 % versus 67 %, $p = 0,017$) [113]. Compte tenu de cette efficacité, certaines études ont comparé directement ce traitement aux corticoïdes IV à forte dose en 1^{ère} ligne, sans montrer de différence significative [114]. Mais des études complémentaires incluant plus de malades (13 patients uniquement dans cette étude) restent nécessaires pour conclure [114]. Aucune étude n'a rapporté l'efficacité des autres anti-TNFs, que sont l'adalimumab et le golimumab, mais leur délai d'action potentiellement plus long ne permet pas de retenir leur utilisation dans cette indication ([115], et d'après le Vidal®). Le biosimilaire de l'infliximab a par ailleurs la même efficacité dans cette indication [116].

Dans le cas spécifique des CAG, la question d'une intensification des doses d'infliximab s'est posée à la suite des études ACT 1 et 2 car seule la dose de 10 mg/kg permettait de diminuer le taux de colectomie à la semaine 54 ($p = 0,02$ versus $p = 0,15$ avec la dose de 5mg/kg) [117]. De plus, l'infliximabémie sérique est corrélée à la rémission clinique quelle que soit la semaine d'évaluation ou la posologie utilisée d'infliximab [118]. Il s'agissait cependant dans ces 2 études de patients traités en ambulatoire. Une 1^{ère} étude a alors montré que le taux de colectomie lors d'une CAG était plus faible avec une intensification de dose (3 perfusions à 5 mg/kg dans les 24 premiers jours en médiane, 6,7% de colectomie) qu'avec le protocole classique (37,1%) [119]. Le schéma optimisé était ainsi l'un des 2 seuls facteurs associés à la réponse (HR = 0,11, IC95% 0,01–0,83, $p = 0,03$) [119]. Cette diminution du taux de colectomie se maintenait à long terme, avec 51% de chirurgie après une durée médiane de 2,4 ans dans le bras standard versus 27% dans le bras optimisé, après une durée médiane cependant plus courte (1,6 an) [119]. Une 2^{ème} étude (sous forme d'abstract uniquement) a ensuite étudié l'intérêt de l'ajout d'une 2^{ème} perfusion chez les patients ayant une CRP supérieure à 70 mg/L 3 jours après la 1^{ère} [120]. Avec ce protocole, le taux de colectomie à 3 mois était également abaissé en cas d'intensification (12,5% vs 47%, $p = 0,01$) mais le taux de réadmission post opératoire était similaire (57,1% vs 20%, $p = 0,29$), sans plus de complications post-opératoires [120]. Une revue de la littérature de 2017 a conclu que l'ajout d'une, voire

2 perfusions supplémentaires, dans les 3 premières semaines, pourrait être bénéfique pour au moins 50% des CAG et pourrait diminuer le taux de colectomie à 3 mois d'au moins 80% [121]. Une méta-analyse, présentée au congrès ECCO 2018, incluant 1827 patients, a rapporté qu'une intensification de dose permettait d'augmenter la probabilité d'absence de colectomie à 1 mois (OR = 8,86, IC95% 1,04–75,8) et 3 mois (OR = 4,31, IC95% 2,46–7,56), mais pas à 12 mois (OR = 2,02, IC95% 0,81–5,01) [122]. Cette intensification de dose pourrait entraîner une augmentation des effets secondaires, notamment au niveau respiratoire, mais la littérature est discordante sur ce point, et il n'existe aucune étude dédiée [123,124]. Une étude prospective australienne (PREDICT – UC) est en cours pour confirmer l'efficacité de cette prise en charge et pour évaluer les effets secondaires potentiels (NCT02770040) [121]. Elle aura également pour but de comparer une dose initiale à 5mg/kg et à 10mg/kg.

La meilleure efficacité de l'infliximab en protocole intensifié pourrait s'expliquer par des taux sanguins plus importants, ce qui est nécessaire au cours des CAG car la clairance fécale de l'infliximab est augmentée. En effet, la réponse au traitement est inversement corrélée aux taux fécaux d'infliximab, dosages réalisés au 5^{ème} jour de traitement (5,01 g/mL en cas de non réponse vs 0,54 g/mL chez les répondeurs, $p = 0,047$) [125]). Cette notion a été confirmée dans une étude de 2018, où la réponse clinique à la semaine 14 et la rémission sans corticoïde à la semaine 54 étaient significativement associées à une plus longue demi-vie et à une plus faible clairance sérique de l'infliximab [126]. Il est intéressant de remarquer que les concentrations d'infliximab sont parallèles aux taux d'albuminémie [127]. L'hypoalbuminémie au cours de la CAG pouvant être un reflet de l'exsudation protéique fécale [127], celle-ci pourrait avoir un rôle prédictif de la réponse au traitement, comme cela a été suggéré dans plusieurs études [119,128]. Ainsi, réaliser une optimisation de dose de l'infliximab dès la 1^{ère} perfusion en cas d'hypo-albuminémie semble logique. Le seuil d'albuminémie au-delà duquel une perfusion de 10mg/kg (au lieu de 5mg/kg) doit être réalisée reste à déterminer.

L'ajout d'un traitement immunosuppresseur lors du traitement d'une CAG n'est pas prouvé mais semble recommandé, dès que la phase d'alimentation orale est possible, tout en surveillant bien les effets secondaires [121]. En plus d'une logique physiopathologique [129], cette combothérapie aurait comme avantage de diminuer

l'immunogénicité, puisque les anticorps anti-infliximab peuvent se former précocement, dès le 18^{ème} jour, notamment en cas de maladie sévère [125]. L'intérêt de l'ajout de l'azathioprine dans les colites fulminantes a été suggéré dans un essai clinique contrôlé réalisé avec 26 patients [130]. Les patients sans colectomie tardive (après le 7^{ème} jour après la perfusion d'infliximab) avaient plus souvent reçu le traitement immuno-modulateur (12/14) que les patients ayant eu une chirurgie (0/7) ($p < 0,005$) [130].

Les facteurs prédictifs d'échec de l'infliximab lors des CAG correspondent principalement aux facteurs de risque de colectomie et sont donc détaillés dans la partie concernée I. E. 1. Deux études, avec des faibles effectifs, ont cependant recherché des facteurs de risque d'échec à l'infliximab par une évaluation clinique. Une 1^{ère} étude rétrospective, incluant 47 patients, a mis en évidence que seule l'utilisation concomitante de thiopurine à l'infliximab en 3^{ème} ligne était associée à une meilleure réponse au traitement (85% vs 33%, $p = 0,004$), y compris en multivariée (HR = 9,8, IC95% 1,2–78) [131]. Dans une 2^{ème} étude basée sur 37 malades, l'albuminémie basse à J0 et à J3 de l'admission étaient prédictives de la non - réponse à l'infliximab, en uni et multivariée [132]. Les autres facteurs n'étaient pas associés à la réponse, et sont détaillés en annexe 10.

(4) Infliximab OU ciclosporine

La ciclosporine est le traitement historique de 2^{ème} ligne des CAG, mais sa place a été remise en question depuis l'étude de Jarnerot et al de 2005 sur l'infliximab [113]. Trois études randomisées et 13 non randomisées ont ensuite comparé ces 2 traitements.

Dans une 1^{ère} étude randomisée, européenne, multicentrique, la ciclosporine administrée à la dose de 2 mg/kg/j pendant 1 semaine suivie d'une prise orale jusqu'au 98^{ème} jour a été comparée à l'infliximab à 5 mg/kg à J0, J14 et J42 [133]. Dans les 2 groupes, l'azathioprine était débutée au 7^{ème} jour en cas de réponse clinique. Cinquante – huit patients ont reçu la ciclosporine et 57 patients l'infliximab. A 7 jours du début du traitement, les taux de réponses cliniques étaient identiques (84% pour la ciclosporine, 86% pour l'infliximab, $p = 0,80$). A 98 jours du début du traitement, les taux d'échec étaient similaires (60% dans le groupe ciclosporine, 54% dans le groupe infliximab, $p = 0,52$), tout comme le taux de colectomie (17% (10/58)

dans le groupe ciclosporine, 23% (13/57) dans le groupe infliximab) [133]. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude randomisée ayant inclus plus de malades (135 patients dans chaque bras) (essai CONSTRUCT) [134].

Une méta-analyse publiée en 2016 a regroupé les résultats des études randomisées et n'a mis en évidence aucune différence significative (43,8% de réponse pour l'infliximab et 41,7% pour la ciclosporine) [135]. Les taux de colectomie à 3 mois étaient également identiques (26% environ) [135]. Cependant, en comparant les études non randomisées, l'infliximab semblait avoir un meilleur taux de réponse (74,8% vs 55,4% pour la ciclosporine, OR = 2,96, IC95% 2,12 – 4,14) et moins de colectomie à 12 mois (20,7% pour l'infliximab vs 36,8% pour la ciclosporine, OR = 0,42, IC 95% 0,22 – 0,83), mais autant de colectomie à 3 mois [135]. Il est intéressant de remarquer que les taux de réponse sont nettement meilleurs dans les études non randomisées, qui sont cependant plus hétérogènes. Le taux de colectomie à plus long terme (5 ans et 10ans) est identique quel que soit le traitement choisi durant la CAG [136,137].

L'efficacité étant identique entre les 2 traitements, le choix pourrait se faire à partir du taux d'effets secondaires. Dans les études contrôlées randomisées, une tendance en faveur de moins d'effets secondaires avec la ciclosporine semble se dégager. Mais dans les études non randomisées, cette tendance s'inverse avec moins d'effets secondaires pour l'infliximab [135]. Dans les 2 cas, la différence est non significative. Les complications post-opératoires et la mortalité sont également identiques entre les 2 traitements [135].

Le coût de chaque traitement pourrait être pris en compte dans le choix du traitement. Dans une étude hollandaise, il était significativement plus haut en intra-hospitalier avec la ciclosporine qu'avec l'infliximab (6121 vs 4853 euros, $P < 0,05$), à cause d'une durée d'hospitalisation 3 fois plus longue [138]. A 3 mois, dans une autre étude, le coût post CAG était nettement plus faible en cas de traitement par ciclosporine, notamment dû, cette fois, au prix 6 fois plus important de l'infliximab, et ce malgré les dosages répétés de ciclosporine [11]. Cette différence va probablement baisser désormais avec les prix plus bas obtenus pour les biosimilaires de l'infliximab.

L'efficacité, les effets secondaires et les coûts semblent donc relativement similaires. Une étude récente a étudié les facteurs prédictifs de réponse chez 49

patients, 60% étant traités par ciclosporine et 40% par infliximab [139]. Alors que les tabagiques sevrés avaient moins de chance de répondre à l'infliximab ($p = 0,046$), une CRP augmentée ($> 3\text{mg/L}$) était associée à une meilleure réponse en cas de traitement par ciclosporine ($p = 0,039$) [139]. Par ailleurs, en analyse multivariée, un score mayo élevé était associé à une moins bonne réponse à l'infliximab ($p = 0,048$) [139]. Cette notion avait déjà été rapportée dans une étude et dans une revue de la littérature (41% de réponses si score mayo supérieure 10 versus 70% si score mayo entre 6 et 9, $p = 0,004$ [140,141]. Ce résultat pourrait suggérer que les patients avec un score Mayo élevé répondraient mieux à la ciclosporine qu'à l'infliximab. Mais dans tous les groupes, le score Mayo oscillait en médiane entre 9,7 et 10,5. La différence était donc très faible, et une différence de 1 point sur le score Mayo n'est pas suffisante pour décider du traitement à prescrire. Les auteurs ont alors combiné la CRP et le score Mayo : en cas de CRP négative et de score Mayo modéré (entre 6 et 10), aucun n'a répondu à la ciclosporine (0/4) et 4 ont répondu à l'infliximab (4/7). A l'inverse, en cas de CRP > 3 et un score Mayo sévère (10), 15 patients sur 19 ont répondu à la ciclosporine, alors que seulement 2 patients sur 7 ont répondu à l'infliximab [139]. A partir de ces résultats, les auteurs ont proposé un algorithme décisionnel, discutable, mais qui a le mérite d'exister (Annexe 11).

A l'heure actuelle, d'autres facteurs doivent être recherchés pour décider du type de traitement. L'étude génétique pourrait permettre de sélectionner les patients les plus à même de répondre, comme cela a été montré pour le génotype TT de l'exon 21 de MDR1, où il y a 4 fois plus de risques d'échec de la ciclosporine (OR = 3,77; IC95% 1,42 - 9,97, $P = 0,007$) [142]. Cependant, l'étude génétique n'est pas disponible en routine, et les résultats trop longs à obtenir dans le contexte des CAG.

(5) Le traitement médical de 3^{ème} ligne

Après avoir évalué la possibilité d'une colectomie, un traitement médical de 3^{ème} ligne ne peut être envisagé que chez des patients ayant peu de comorbidités et hospitalisés dans un centre expert. Elle consiste à administrer de l'infliximab aux patients antérieurement sous ciclosporine et inversement. Une méta-analyse récente a comparé les 2 traitements en 3^{ème} ligne [143]. Il n'existait pas de différence significative sur le taux de réponse précoce (62,4%), le taux de rémission clinique (38,9 %), le taux de colectomie à 3 mois (28,3%) et à 12 mois (42,3%) [143]. Le taux d'effets secondaires et la mortalité étaient également identiques [143].

3. Traitements associés

En plus du traitement chirurgical, de la corticothérapie, de la ciclosporine et de l'infliximab, de nombreux autres traitements doivent être envisagés pour permettre une prise en charge optimale du patient.

a) *Traitement antibiotique*

L'intérêt de l'ajout d'un traitement antibiotique lors d'une CAG n'est pas démontré. Une méta-analyse de 2011 a regroupé 10 études sur les antibiotiques dans la RCH [144]. Tout antibiotique confondu, il pourrait y avoir un bénéfice dans la RCH active (RR = 0,64, IC95% 0,43 – 0,96) [144]. Mais les études sont très hétérogènes, de par la dose et le type d'antibiotique (5 antibiotiques différents, + 2 combinaisons), et la population (RCH en poussée modérée ou sévère). Seulement 3 études, comparant 3 antibiotiques différents (le métronidazole, la tobramycine et la ciprofloxacine) ont été réalisées dans le cadre des CAG et aucune n'a montré de bénéfice significatif [14,145–147]. Une étude rétrospective de 2016 ayant inclus 146 RCH en poussée a montré une diminution significative du risque de traitement de 2nd ligne durant la CAG (OR = 0,42, IC95% 0,19 – 0,93), sans mettre en évidence de différence significative sur la durée d'hospitalisation, le taux de chirurgie, le taux de nouvelle hospitalisation ou de chirurgie à 1 an [147].

Ainsi, l'ajout d'un traitement antibiotique lors d'une CAG ne doit pas être systématique. Celui-ci peut être indiqué lors d'une 1^{ère} poussée, quand le diagnostic de RCH n'est pas certain, lors d'un contexte clinique particulier (retour de voyage par exemple), ou lors d'un doute diagnostique.

b) *Prise en charge nutritionnelle*

La prise en charge nutritionnelle n'est pas clairement définie au cours de la CAG. Dans une étude randomisée de 1986 conduite chez 47 patients, la mise au repos du tube digestif associée à une nutrition parentérale avait montré comme seul avantage une diminution du poids des selles (mais même nombre de selles), sans aucune différence sur le taux de colectomie, le devenir à long terme et la mortalité [148]. La nutrition parentérale a ensuite été comparée à la nutrition entérale, sans montrer de différence en terme de rémission clinique ou de colectomie, mais avec

plus de complications (35% vs 9%, $p = 0,046$) et une augmentation relative de l'albuminémie moins importante que dans le groupe nutrition entérale [149,150]. Les complications post-opératoires étaient également plus fréquentes en cas de nutrition parentérale ($p = 0,028$) [149]. Ainsi, en absence de MT ou d'iléus réflexe, la nutrition entérale est recommandée si un support nutritionnel est nécessaire [30].

c) *Autres traitements associés*

L'ajout d'un traitement par 5-ASA oral à la corticothérapie (IV ou orale) a permis une diminution du risque d'échec du traitement en analyse univariée (OR = 0,28, IC95% 0,13 – 0,59), mais pas en analyse multivariée dans une étude [79]. La dose de 5-ASA était cependant faible. Ho et al en 2004 avait également rapporté que l'ajout d'un traitement par 5-ASA oral pouvait améliorer l'efficacité des corticoïdes (OR = 3,14, IC95% 1,35 – 7,32) [24]. Toutes indications confondues, l'utilisation d'un traitement par 5-ASA n'était pas associée à une meilleure efficacité des anti-TNFs dans une étude récente [151]. Le niveau de preuve restant faible, et le risque de réaction paradoxale (diarrhée) avec les 5-ASA (3%) étant non négligeable, l'introduction de ce traitement durant une CAG doit être bien réfléchi [152].

Concernant l'ajout d'un traitement local (5-ASA ou corticoïdes), une étude de 2004 n'a pas mis en évidence un meilleur taux de réponse aux corticoïdes, mais l'effectif était relativement faible (75 patients, étude de sous-groupe) [24]. L'utilisation de corticoïde par voie rectale était même associée à un plus grand risque d'échec de l'infliximab dans une autre étude (HR = 1,93, IC95% 1,13 – 3,28) [153]. Dans les dernières recommandations ECCO de 2017, les traitements topiques (corticoïdes ou 5-ASA) sont possibles, s'ils sont bien tolérés et bien retenus par le patient, tout en précisant qu'il n'y a pas d'étude précise sur le sujet [12]. Ces traitements sont donc à utiliser avec précaution, même s'ils étaient initialement utilisés dans le protocole « Truelove » de 1974, et qu'il semble logique de vouloir agir localement en cas de d'atteinte basse de la maladie [37].

Comme détaillé précédemment, il ne faut pas oublier le traitement anticoagulant préventif systématique en cas de CAG [30].

Enfin, lors d'une CAG, le côlon perd ses capacités de réabsorption d'eau et d'électrolytes [154]. La diarrhée étant à l'origine d'une hypokaliémie, un apport minimal potassique de 60mmol/L par jour (environ 1,2g de KCL) est souvent nécessaire, tout comme une hydratation suffisante d'au moins 35-40ml/kg [30,155].

4. Prise en charge chirurgicale

La réalisation d'une chirurgie doit ainsi être envisagée à chaque étape de la prise en charge, aussi bien par le médecin que par le chirurgien. Cette chirurgie réside en la réalisation d'une colectomie subtotale dans un 1^{er} temps.

Avant l'arrivée des anti-TNFs (AMM de l'infliximab obtenu en 1999), toutes RCH confondues, le risque de colectomie à 10 ans était stable entre 13 et 15% [156]. Depuis l'arrivée des anti-TNFs, le risque de colectomie est statistiquement plus faible (OR = 0,8, IC95% 0,7 – 0,95), les études actuelles rapportant un risque de chirurgie d'environ 1% par an toutes RCH confondues [6,156–158]. De manière générale, un patient sous infliximab est plus à risque de chirurgie, reflet probablement d'une maladie plus grave [159].

Avant 1960, la colectomie était relativement peu réalisée chez les patients hospitalisés (entre 6,1 et 8,8%), mais la mortalité de la poussée était importante (16% de décès en cas de poussée sévère) [13]. Il a ensuite été montré que la colectomie pouvait diminuer la mortalité de la CAG, notamment lorsqu'elle était réalisée précocement (mortalité diminuant de 11,3% à 1,3%) [41]. Le taux de décès a alors diminué et le taux de colectomie a augmenté. De 1950 à 2007, le taux de colectomie en cas de CAG était de 19,9% lors d'une 1^{ère} poussée, et augmentait à 38,2% après la 3^{ème} poussée, avec un taux global pouvant atteindre 48% [15,26]. La colectomie était donc le plus souvent réalisée la 1^{ère} année [160]. Avoir une CAG était un facteur de risque majeur de colectomie à long terme comparé aux patients qui n'ont jamais eu de CAG dans une étude américaine de 2009 (OR 11,81, IC95% 6,95– 20,08, [15] ; OR 5,85, IC95% 2,27–15,08, [161]).

Par la suite, avec l'arrivée des anti-TNFs, le taux de colectomie au cours d'une hospitalisation pour CAG a semblé légèrement diminuer, pour se situer dans un large intervalle entre 2,3 et 30%, selon les études et les délais pris en comptes [15,25,26,161,162]. Une étude de 2014 a confirmé cette impression, avec une baisse particulièrement importante en cas de CAG (-18,6% tous les ans entre 2005 et 2011), et un peu moins importante pour les colectomies sans urgence (-14,9% tous les ans sur la même période) [163]. Mais dans une autre étude de 2012, regroupant les patients ayant une RCH traitée entre 1997 et 2009, les colectomies réalisées en urgence étaient stables sur la période (-1,4%, IC95% -4,8%, 2,0%), alors que les

colectomies électorives diminuaient de manière significative (-7,4%, IC95% -10,8%, -3,9%) [164]. Le taux de colectomie en cas de complications (MT, saignements massifs ou dysfonction d'organe) n'a par ailleurs pas statistiquement diminué ($p = 0,25$) [26]. Au total, parmi tous les patients ayant une CAG, le risque de colectomie à 1 an semble désormais proche de 13% (12% [165], 14% [25]). Elle est réalisée chez des patients plus âgés (37 ans en moyenne, versus entre 26 et 32 ans avant les années 2000) [26].

La réponse à la corticothérapie au 3^{ème} et 7^{ème} jour est importante puisqu'elle influence le taux de colectomie durant l'hospitalisation (respectivement : $p = 0,004$, et $p = 0,001$) [166]. A plus long terme, le risque de colectomie est discordant. Dans une 1^{ère} étude, le risque semblait être le même que le patient ait répondu ou non aux corticoïdes (11% versus 18%) [25]. Une autre étude a mis en évidence que le risque de colectomie chez les malades cortico-résistants était augmenté à court terme, mais aussi à moyen et long terme (OR 3,69, IC95% 1,69-8,11) [88]. Cette notion a été confirmée dans une étude de 2017 : le risque de colectomie à 1 an en cas de réponse complète était plus faible qu'en cas de réponse incomplète (4,1% vs 18,6% respectivement, $p = 0,001$) [165]. Le risque de colectomie à 5 ans et à 10 ans était également plus faible [165]. De plus, lorsqu'une cortico-dépendance est présente au cours du suivi, le risque de colectomie est plus important (92% vs 32, $p = 0,001$) [165].

Le traitement chirurgical aujourd'hui réalisé est dans un 1^{er} temps, une colectomie subtotala, avec, la confection d'une iléostomie et d'une sigmoïdostomie en canon de fusil (Annexe 12). Puis, après 2 – 3 mois, une proctectomie, avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir iléal (+/- protégée par une iléostomie temporaire) est réalisée. Cette stratégie en 2 ou 3 temps permet une analyse histologique de la pièce opératoire, pour identifier d'éventuelle maladie de Crohn, où le rectum pourrait être conservé.

Il est aujourd'hui recommandé de réaliser une proctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) plutôt qu'une anastomose iléo-rectale (AIR) pour plusieurs raisons. En cas de traitement conservateur du rectum, le risque de dysplasie est important (9% à 10 ans et 25% à 20 ans), et donc le risque de cancer également : 1,6 à 3,2% à 10 ans et 5,6 à 14% à 20 ans [167–169]. A l'inverse en cas d'AIA, il est recommandé que la longueur maximale de la muqueuse ano-rectale restante entre l'anastomose

et la ligne pectinée ne dépasse pas 2 cm [170]. Le risque de cancer (sur le segment rectal restant) est donc très faible, voire nul (0,6% à 12 ans, un cas rapporté sur 1796 malades), sans sur-risque par rapport à la population générale [168]. Il est intéressant de noter qu'en cas de conservation du rectum et de stomie définitive, le risque de cancer reste également faible (0,5% à 10 ans ; 2,2% à 20 ans) [168].

Par ailleurs, le profil fonctionnel en cas d'AIR et d'AIA est différent. En cas d'AIR, le nombre de selles et les fuites nocturnes sont certes moins importants qu'avec une AIA, mais les impériosités sont plus fréquentes [167]. Le taux d'incontinence n'était par ailleurs pas augmenté en cas d'AIA [167]. Ainsi, la qualité de vie, après 9 ans de suivi, était la même dans le groupe AIR et AIA. En cas d'AIR, les restrictions alimentaires et au travail étaient même supérieures. Le maintien d'une AIR à 10 ans est de 74%, mais chute à 46% à 20 ans (transformation en AIA) [167].

Les AIR dans le cadre de la RCH ne sont donc discutées que chez la femme jeune désireuse de grossesse : dans cette population particulière, il a tout d'abord été rapporté que l'AIA entraînait une réduction de la fertilité de 30 à 70% en raison d'adhérences post-opératoires [171]. Le taux de naissances chez les femmes était ainsi nettement diminué en cas de RCH avec AIA par laparoscopie par rapport aux RCH sans AIA et par rapport à la population générale [172]. Mais ces différences sont aujourd'hui remises en question par la chirurgie laparoscopique. Après 5 ans de suivi, la fertilité est identique entre un groupe ayant eu une AIA par coéloscopie, et un groupe contrôle sans chirurgie ($p = 0,397$) [173]. Chez l'homme, le nombre d'enfants chez les patients avec une RCH est le même que dans la population générale, et ce qu'il y ait eu ou non une AIA [172].

L'AIA est donc recommandée dans la majorité des cas, mais elle a également des inconvénients. Tout d'abord, les occlusions intestinales sur brides (2 à 13%), les sténoses anastomotiques (9 à 24%) et les abcès pelviens (5 à 18%) sont relativement fréquents [174]. De plus, les séquelles fonctionnelles des AIA sont fréquentes et invalidantes : diarrhée avec 6-7 selles / 24h, fuites dans 40% des cas, incontinence dans 7% des cas, et des troubles sexuels dans 12% des cas (dysérection, éjaculation rétrograde) [167,174]. Elles conduisent dans 5 à 10 % des cas à l'iléostomie définitive [174]. Ces taux sont cependant issus d'études anciennes, et pourraient être plus faibles aujourd'hui avec l'amélioration des techniques chirurgicales.

Une autre complication, dont le risque de survenue est de 40% à 5 ans, est la pochite aiguë [175,176]. Elle correspond à un épisode unique d'inflammation du réservoir iléal, et est bien contrôlé par l'antibiothérapie dans la majorité des cas [175,176]. Si la pochite persiste, il faut envisager la possibilité d'une maladie de Crohn sous-jacente. Le risque de pochite chronique, définie par une augmentation de la fréquence des selles, des incontinences ou des impériosités, des ténesmes, pendant plus de 4 semaines, est de l'ordre de 10 à 15% [176]. En cas de chronicité, le traitement reste difficile, puisque seulement 70% répondent aux antibiotiques et 77% aux corticoïdes [176].

Enfin, il est important de garder à l'esprit que plus la colectomie est réalisée tardivement au cours de l'hospitalisation, plus sa morbi - mortalité augmente. En effet, parmi les patients hospitalisés entre 1995 et 2005 aux Etats-Unis, le risque de décès après 6 jours d'hospitalisation était 2 fois plus important que si la colectomie était réalisée dans les 3 premiers jours [40]. Une étude indienne ancienne (2005) avait rapporté la même notion, avec une limite fixée à 5 jours [177]. Ces données sont certes anciennes, les techniques chirurgicales ayant évoluées depuis, et le taux de mortalité est désormais très proche de 0, mais il reste primordial de se rappeler que la CAG est une complication potentiellement mortelle influencée par le délai avant chirurgie. Cette notion est également valable pour la morbidité : 51,6% de morbidité si la chirurgie est réalisée à plus de 24h versus 44,5% dans les 24 premières heures ($p = 0,003$) [178] ou, dans une autre étude, 70% (9/13) de complications si réalisée après 7 jours versus 31% avant 7 jours (23/75) ($p = 0,012$) [179]. La durée d'hospitalisation était ainsi le seul facteur associé en multivariée à la morbidité post-opératoire dans une étude américaine (parmi les patients avec des complications post opératoires, la durée avant chirurgie était de 7,4 jours, versus 3,6 jours dans le groupe sans complication chirurgicale, $p = 0,01$) [180]. La durée d'hospitalisation peut être le reflet d'une imprégnation cortisonique plus importante, mais la différence n'était pas significative sur ce facteur ($p = 0,08$) [180]. Les complications rénales (12,9% vs 8,2%, $p = 0,003$) et thromboembolique (6,3% vs 3,9%, $p = 0,035$) sont notamment plus fréquentes en cas de chirurgie tardive, tout comme les complications gastro-intestinales (OR = 1,46, IC95% 1,17 – 1,83) [178]. Ces complications sont particulièrement augmentées en cas de comorbidités (OR = 1,36) et d'âge élevé (si > 71ans, OR = 3,77) [178]. Les complications septiques sont

également plus fréquentes [181]. Il est important de noter que plus le service de chirurgie a une expérience importante, plus la morbi-mortalité diminue [40]. Selon une simulation par modèle de Markov, une prise en charge chirurgicale précoce serait également coût efficace par rapport à une prise en charge médicale classique, avec un même niveau de qualité de vie [182].

L'âge, le sexe, la durée des symptômes, un traitement par ciclosporine, la fréquence pré-opératoire des selles, et la technique de section du rectum n'étaient pas associés à la morbidité post-opératoire [181]. Par ailleurs, un traitement de 2^{ème} ligne par ciclosporine ou infliximab ne semblait pas augmenter le risque de complications post-opératoires à 30 jours par rapport à une colectomie post - corticoïde (27% vs 47% respectivement, $p = 0,22$) [183], résultat confirmé dans une autre étude [184]. Cependant, la durée avant rétablissement de continuité était significativement plus longue lorsque la colectomie était réalisée après échec du traitement de sauvetage (12 mois versus 5 mois en cas de colectomie post-échec des corticoïdes, $p = 0,02$) [183]. Les complications post - rétablissement de continuité étaient également plus nombreuses après échec de la 2^{ème} ligne (32% vs 0%, $p = 0,01$) [183].

Le traitement chirurgical repose donc principalement sur la réalisation d'une AIA en 2 ou 3 temps, qui présente moins de risque de dysplasie que l'AIR, mais avec une morbidité à long terme non négligeable. Tout en acceptant les risques liés aux traitements médicaux pour éviter une stomie, les patients américains considéraient ainsi qu'une AIA était un traitement acceptable en cas de RCH réfractaire au traitement médical [185]. Le délai avant la réalisation de la colectomie est fondamental puisqu'il influence la morbidité du geste. Comme pour les traitements médicaux, identifier des facteurs prédictifs de recours à la chirurgie est donc nécessaire pour guider les médecins et les chirurgiens dans leur décision. Ces facteurs pourront permettre d'identifier dès l'admission les patients à risque d'évolution favorable ou défavorable.

E. Facteurs et scores prédictifs de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG de RCH

1. Facteurs prédictifs de colectomie durant ou à la suite d'une CAG

Dans cette partie, seront détaillées toutes les études dédiées à la recherche de facteurs de risque de colectomie durant ou à la suite d'une CAG. Il s'agit d'études rétrospectives, sauf mention contraire. Le nombre (nb) de patients (pts) dans chaque étude est précisé, ainsi que le jour de recueil des variables (durant l'hospitalisation (H), selon la corticothérapie (CTC), le traitement par IFX ou CsA). Les patients ont tous été traités initialement par corticothérapie intraveineuse. Les tableaux 4 à 7 présentent les études où les variables ont été étudiées, selon la réponse à la corticothérapie, à l'infliximab ou à la ciclosporine. Les études ayant défini l'échec à l'infliximab ou à la ciclosporine comme le recours à la colectomie ont été analysées dans cette partie.

Le tableau 8 représente le nombre d'études où la variable est un facteur de risque, un facteur protecteur, ou un facteur non associé à la colectomie, et ce indépendamment du traitement de 2nd ligne. Dans ce tableau, il n'y a également pas de prise en compte du jour de recueil des variables et du délai avant la réalisation de la colectomie. Le détail est fourni en annexe 13.

Tableau 4 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après traitement par une corticothérapie (CTC) IV.

1 ^{er} auteur / Année de publication (13 études)	Nb de pts	Année de recueil	% de colectomie / délai	% de succès de la CTC	% d'IFX reçu	% de CsA reçu	Jour de recueil des variables	Délai entre recueil des variables et colectomie
Molnar / 2011 [88]	183	1998-2005	24,6% /4,4ans	60,1	0	31	J1 de l'H	52 mois
Deiana / 2016 [86]	86	2008 – 2014	22% durant l'H	34	32	16		Durant l'H
Benazzato / 2004 [186]	67	1996-2001 (prospective)	20% / J16 en médiane	50	0	37		J30
Dinesen / 2010 [15]	186	1950 – 2007	39,8% / 12ans		0			12ans
Corte / 2015 [21]	89	2010 – 2012	24% / 13mois	60	28	13		13mois
Daperno / 2004 [78]	149	1994-2001	16% / J30	75	4	10		49mois
Lee / 2015 [166]	99	1999 – 2005	16% durant l'H	83	0	0		Durant l'H
Jain / 2017 [165]	160	2003 – 2013	11% durant l'H ; 26% / 4,7ans	89 à J7	1,7	3,3		56 mois
Xie / 2018 [187]	92	2012 -2016	40% / 16mois	44	15	1		16 mois
Mokhele / 2017 [188]	98	2003-2013	25%/J15	75				J1 et J3 de l'H
Lindgren / 1998 [189]	97	1988-1993	34% / J30	66	0	0	J3 de l'H	J30
Ho / 2004 [24]	167	1995-2002	40%/ > J15	60	0	13		Durant l'H
Saito / 2014 [128]	88	2010 – 2012	18% /	27	47	25	Début IFX ou CsA	Durant l'H

Tableau 5 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par infliximab en traitement de sauvetage.

1 ^{er} auteur / Année de publication (9 études)	Nb de pts	Année de recueil	% de colectomie / délai	% d'IFX reçu	% de CsA reçu	Jour de recueil des variables	Délai entre recueil des variables et colectomie
Mortensen / 2011 [190]	56	1999 - 2008	30% / 3mois	100	0	J1 de l'H	30 mois
Kohn / 2007 * [39]	83	2000 - 2006	15% / 2mois	100	11		2 mois
Monterubbianesi / 2014 [191]	113	2003 – 2009	26% / 12mois	100	0		26 mois
Choy / 2017 [192]	52	2014 – 2015	15% / 3mois 27% / 12mois	100	0		12 mois
Halpin / 2013 [193]	44	2006 – 2012	34% / 12mois	100	0		Durant l'H et à 12mois
Lees / 2007 [132]	39	2005 – 2006	33% durant l'H	100	0	J1 et J3 de la CTC	Durant l'H
Gibson / 2015 [119]	50	2005 – 2013	30% durant l'H	100	0	Au début de l'IFX	24 mois
Sambuelli / 2012 ** [194]	70	2007 - 2010	31% / 19mois	100	0		19 mois
Sjöberg / 2013 [195]	211	1999 – 2010	29% / 3mois	100	0		3 mois

* Prospective à partir de 2003

** Abstract uniquement

Tableau 6 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par ciclosporine en traitement de sauvetage.

1 ^{er} auteur / Année de publication (5 études)	Nb de pts	Année de recueil	% de colectomie / délai	% d'IFX reçu	% de CsA reçu	Jour de recueil des variables	Délai entre recueil des variables et colectomie
Aceituno / 2008 [196]	72	1998 - 2005	32% / 3mois	0	100	Début de la CsA	3 mois
Cacheux / 2008 [48]	118	1992 – 2004	45% / 6mois	0	100		6 mois
Cheifetz / 2011 [106]	71	1989 – 2003	15% / 1mois 49% / 12mois	0	100		60 mois
Stack / 1998 [197]	22	1992 – 1995	36% / 39mois	0	100		3 mois
Saito / 2012 [73]	52	2004 - 2011	35% / 3mois	0	100		3 mois

Tableau 7 : Caractéristiques des études rapportant les facteurs de risques de colectomie au cours ou à la suite d'une CAG, après échec de la corticothérapie intraveineuse (dans 100% des cas), traitée par ciclosporine ou infliximab en traitement de sauvetage (possible traitement de 3^{ème} ligne).

1 ^{er} auteur / Année de publication (6 études)	Nb de pts	Année de recueil	% de colectomie / délai	% d'IFX reçu	% de CsA reçu	Jour de recueil des variables	Délai entre recueil des variables et colectomie
Ordas / 2017 [92]	377	1989 – 2013	24% / 3mois 37% / 5ans	15	100	J1 de l'H	3 mois
Naves / 2014 [198]	50	2005 – 2011	30% / 3ans	60	40	J3 de la CTC	37 mois
Dean / 2012 [199]	38	2001 – 2010	42% / 3mois	50	50	Début IFX ou CsA	3 et 12 mois
Duijvis / 2016 [107]	55	2000 – 2014	29 à 36% / 3mois	60	40		36 mois
Mocciaro / 2012 [108]	65	1994 - 2003	17% IFX / 1an 48% CsA / 1an	46	54		36 mois
Kim / 2015 [200]	43	1995 - 2012	30% / 12mois	77	23		36 mois

Tableau 8 : Nombre et études où le facteur est prédictif de colectomie, de l'absence de colectomie ou non significatif lors d'une CAG de RCH.

	Nombre et études où le facteur est prédictif de colectomie	Nombre et études où le facteur n'est pas associé à la colectomie	Nombre et études où le facteur est prédictif d'une absence de colectomie
Age élevé au diagnostic	1 : [86]	1 : [188]	1 : [15]
Age élevé à l'admission	7 : [15,73,92,166,194,195,199]	16 : [86,107,128,165,187,188,191,192,197][48,106,119,193,196]	
Sexe féminin		21 : [21,24,48,73,86,92,106,107,119,165,166,187,188,191,193,195–199]	2 : [15,128]
Tabac actif		10 : [24,48,107,165,166,186,188,191,193,198]	
Longue durée de la maladie avant la CAG		13 : [48,73,86,106,107,128,165,166,186,187,191,192,196]	2 : [188,189]
CAG inaugurale		8 : [15,21,24,73,78,188,193,195]	
Exposition antérieure : - aux 5-ASA - aux IS - aux corticoïdes	2 : [86,198] 3 : [165,188,189]	4 : [24,188,192,193] 4 : [21,24,188,192] 7 : [24,48,73,86,192,198]	1 : [193]
Atteinte pancolique	5 : [88,92,108,199,201]	11 : [73,106,107,128,165,186,187,191,195,198,200]	
Score d'activité clinique	4 : [15,73,128,194]	7 : [39,73,107,166,190,191,195]	
Lésions sévères en endoscopie	4 : [21,48,187,191]	5 : [39,73,86,113,119]	
Durée de la poussée avant l'hospitalisation	1 : [195]	1 : [24]	
Fréquence cardiaque élevée	2 : [48,186]	4 : [24,73,166,197]	
Température augmentée	3 : [48,186,189]	5 : [24,73,166,187,188]	
Nombre de selles par jour	3 : [24,73,189]	6 : [39,186–188,190,196]	
Taux sérique de CRP élevé	9 : [48,108,128,186,189–191,193,199]	12 : [24,39,73,86,119,166,187,188,192,195,196,198]	
Albuminémie basse	7 : [24,119,163,188,190,201]	9 : [48,73,86,186,187,192,195,197]	
Hémoglobininémie basse	2 : [86,88]	13 : [24,48,73,119,166,186–188,190,191,195–197]	

Ces données sont à interpréter avec précaution. En effet, la méthodologie des études est très hétérogène, notamment sur la date d'évaluation, les traitements reçus et le nombre de malades inclus. Le nombre médian de patients inclus est de 83 (EI : 52 - 113), ce qui peut sembler relativement faible, même si certaines études n'ont inclus que des patients non répondeurs à la 1^{ère} ligne de traitement. Certaines études mettent en évidence des facteurs très significatifs qui ne le sont pas dans d'autres, avec dans ce cas toujours un doute sur un possible manque de puissance. En ayant bien en tête les limites d'une telle analyse, un âge élevé à l'admission semble associé à la colectomie dans de nombreuses études, notamment celles où un traitement de 2nd ligne est réalisé. De façon attendue, une exposition antérieure aux immunosuppresseurs et/ou aux corticoïdes, reflet d'une maladie ancienne plus sévère, est associée à un sur-risque de colectomie dans un nombre d'étude non négligeable. L'atteinte pancolique avant l'hospitalisation est également fréquemment associée. Les facteurs cliniques, telles que la température, la fréquence cardiaque et le nombre de selles sont eux parfois associés, mais il reste difficile de conclure car ils peuvent varier au cours d'une journée et selon l'interrogatoire du patient (notamment pour les selles, si elles sont fécales ou afécales par exemple). Les facteurs biologiques sériques semblent soit non associés comme le taux de globules blancs, de plaquettes, ou la créatinine, soit fortement associés comme le taux sérique de la CRP ou l'albuminémie. De nombreux facteurs ont cependant été peu étudiés, notamment les surinfections bactériennes (*C. difficile* notamment) et les signes radiologiques.

Prises indépendamment, ces variables ne sont pas suffisantes pour prédire la réalisation d'une colectomie avec une VPP suffisante. Aucun score descriptif de l'activité de la maladie (Score de Truelove, de Lichtiger ou Mayo) ne semble particulièrement prédictif de la réalisation d'une colectomie, d'autant plus qu'ils n'ont pas été créés dans ce sens. Ils évaluent de la même manière une rectite pure, avec de nombreuses évacuations hémorragiques, et une atteinte pancolique, avec des lésions sévères en endoscopies et peu de retentissement biologique. Des scores prédictifs spécifiques ont donc déjà été décrits dans la littérature.

2. Scores associés à l'absence de réponse aux traitements lors d'une CAG

Au total, 8 scores associés à un sur-risque de colectomie (Score de Lennard Jones et al, de Séo et al, de Travis et al, de Lindgren et al, de Ho et al, d'Ananthakrishnan et al, de Choy et al, de Jain et al) [24,165,189,192,201–204] et 1 score associé à l'échec de la corticothérapie (Gibson et al) [84] ont été publiés. Seuls les scores de Lennard Jones et al et de Séo et al peuvent être dit « prédictifs » car ils sont réalisés au début de l'hospitalisation et non après la mise en place du traitement de 1^{ère} ligne.

La 1^{ère} étude a été publiée en 1975 par une équipe londonienne. Elle a inclus rétrospectivement 181 poussées [202] (Annexe 14). Les facteurs à l'admission (J1) associés à un échec de la corticothérapie IV, défini comme la survenue du décès ou la réalisation d'une colectomie, étaient la température, la fréquence cardiaque maximale, le nombre de selle par 24 heures et le taux d'albuminémie [202]. Des tableaux croisés sont présentés dans l'article : par exemple le risque de colectomie durant l'hospitalisation était de 80% en cas de température > 38,0°C et de plus 9 selles par jour à l'admission. Le risque était seulement de 1% en cas de fréquence cardiaque < 89, un taux d'albuminémie > 35g/L, et entre 0 et 5 selles à l'admission. Ce score, étant ancien, il ne correspond plus à nos pratiques actuelles. En effet, aucun traitement médical de 2nd ligne n'était réalisé dans cette étude. Il est donc difficile d'utilisation à l'heure actuelle.

En 1992, la sévérité d'une poussée a été évaluée par l'index de Séo, aussi appelé « Activity Index », mise au point à partir de l'étude de 72 patients [203] (Annexe 15). Cet index est égal à : 60 (si sang dans les selles) + 13 x nombre de selles/j + 0,5 x VS - 4 x Hb - 15 x albuminémie + 200. Un sous-score était défini pour le nombre de selles : 0 point si entre 0 et 3 selles/j, 1 = 4 selles/j, 2 = 5 à 7 selles/j, 3 = plus de 8 selles/j. Le même auteur a par la suite montré qu'un seuil de 200 au début d'une corticothérapie orale pour une activité modérée à sévère était prédictif de colectomie à la 2^{ème} semaine de prise en charge avec une VPN de 89% et une VPP de 83% [205]. Ce score a été utilisé dans l'étude de Jarnerot et al sur l'efficacité

de l'infliximab dans les CAG [113]. L'une de ses principales limites est la complexité de son calcul.

En 1998, le score publié par Lindgren et al a évalué rétrospectivement le risque de colectomie 30 jours après l'échec des corticoïdes, pour 39 poussées sévères [189]. Ce score, aussi appelé « Index de Colite Fulminante » (FCI en anglais), est réalisé au 3^{ème} jour du début du traitement par corticoïdes IV. Sa formule est le « nombre de selles par jour + 0,14 x CRP ». S'il est supérieur à 8,0, le risque de colectomie à J30 était de 72% (versus 16% si ce score est inférieur à 8,0) [189]. Dans une cohorte indépendante, ce score était associé à l'absence de réponse à la ciclosporine en analyse univariée (19,5 versus 11,7, P < 0,01), mais pas en multivariée [196].

Au même moment, le score de Travis, aussi appelé « Critères d'Oxford » a été développé pour prédire le risque de colectomie, à partir de 49 patients évalués prospectivement [204]. Les patients ont été considérés à haut risque de colectomie (85% de colectomie durant l'hospitalisation) lorsqu'au 3^{ème} jour du traitement par corticoïde, ils avaient plus de 8 selles par jour OU entre 3 et 8 selles par jour ET une un taux sérique de CRP supérieur à 45mg/L. Dans une autre étude réalisée après l'arrivée des anti-TNFs (recrutement de 2006 à 2012), le score de Travis était prédictif du risque de colectomie durant l'hospitalisation (si critère présent : 100% de colectomie vs 42,9%) [193]. Il n'était cependant pas associé au risque de colectomie à 1 an [193]. Malgré sa relative ancienneté et ses limites, ce score est régulièrement utilisé en pratique quotidienne.

Après l'arrivée de la ciclosporine, le score de Ho a été développé en 2004 [24] (Annexe 16). Ce dernier, aussi appelé score d'Edimbourg, développé à partir de 167 patients analysés rétrospectivement, avait pour but de prédire l'échec du traitement médical, reposant sur la corticothérapie IV suivi, si nécessaire, du traitement par ciclosporine [24]. L'échec du traitement médical correspondait à la réalisation de la colectomie. Ce score comprend le nombre moyen de selles par jour sur les 3 premiers jours, la dilatation colique > 5,5 cm sur une imagerie, et une albuminémie inférieure à 30 g/L. Trois groupes ont été définis selon le risque d'échec du traitement médical au cours de l'hospitalisation : 11% d'échec lorsque le score est de

0 ou 1, 45% d'échec avec un score de 2 ou 3, et 85% d'échec si le score est supérieur ou égal à 4 [24]. Il est intéressant de noter que le taux de colectomie est important dans la cohorte initiale (40%, dans les 26 premiers jours) et que seulement 13% des patients ont reçu un traitement de 2nd ligne (ciclosporine). Aucun patient n'a reçu d'infliximab. Cette population d'étude est particulière puisque le taux de colectomie est important malgré un taux de succès de la corticothérapie également important.

Le score de Travis et le score de Ho ont été comparés dans une étude anglaise publiée en 2016, réalisée sur 420 patients, dont la date d'apparition de la CAG n'a pas été précisée [206]. Ils sont corrélés avec le risque de colectomie durant l'hospitalisation (pas d'évaluation du risque à plus long terme) : pour le score de Travis, 34% de colectomie dans le groupe à haut risque versus 9,7% dans le groupe à bas risque (OR: 4,8, IC95% 2,8–8,2;) ; pour le score de Ho, 33,1% dans le groupe à haut risque versus 17,0% dans le groupe intermédiaire versus 11,8% dans le groupe à bas risque ($P < 0,0001$). Concernant ces 2 scores, la différence est certes significative, mais la pertinence clinique peut être discutée : en effet, quand le score est élevé, seulement un patient sur 3 sera réellement opéré, et lorsque le score est faible, un patient sur 10 sera également opéré. Ils sont donc faussement inquiétants et faussement rassurants pour le clinicien. Cette étude a également évalué la réponse aux traitements, même si ce n'était pas l'objectif initial de ces scores. Ces derniers sont bien corrélés avec l'échec des corticoïdes, mais moins avec le risque de passage à un traitement médical de seconde ligne.

Plusieurs limites à ces 2 derniers scores apparaissent. Lors de leur élaboration, ces études n'ont inclus que des patients ayant une CAG selon le score de Truelove. Ils ne peuvent donc pas être utilisés pour tous les patients hospitalisés recevant un traitement IV. D'autres critères de gravités, non inclus dans ces scores, ont été décrits dans des études indépendantes, comme un état général altéré, une perte de poids importante, des douleurs abdominales intenses, des lésions sévères en endoscopies ou une albuminémie basse. Ce dernier facteur est ainsi l'un des principaux facteurs associés à la colectomie (Tableau 8 : significativement associé dans 8 études sur 17, soit 44%). Il en est de même pour une infection à *C. difficile* [53]. De plus, ces scores doivent être réalisés à J3 et ne sont donc pas prédictifs dès l'admission aux urgences. Or ce délai de 3 jours est possiblement trop tardif. Une

autre limite est qu'ils sont basés sur le nombre de selles, variable pouvant être faussée, notamment en cas de syndrome rectal. Une fois le score réalisé, le patient est classé dans 2 (Travis) ou 3 (Ho) catégories, et ils sont donc peu discriminants. Également, ils n'avaient pas pour objectif de définir un groupe à faible risque de colectomie. Or cette information pourrait être un élément intéressant pour guider la prise en charge. Enfin, au moment de la création de ces scores, les traitements médicaux antérieurs étaient peu nombreux (seul les 5-ASA sont étudiés par exemple dans l'étude Ho et al), et donc l'histoire de la maladie était différente de celle d'aujourd'hui. Pour toutes ces raisons, des scores plus récents, datant d'après les années 2010, ont été créés.

Un score prédictif de colectomie durant l'hospitalisation a été publié en 2010 [201] (annexe 17). Il s'agit d'une étude américaine, basée sur le codage des hospitalisations, regroupant 15 142 RCH, avec 2,4% de colectomies réalisées. L'anémie (OR = 2,18), la nécessité d'une transfusion sanguine (OR = 2,26), le transfert depuis un autre hôpital (OR = 2,92), et l'admission dans un hôpital universitaire (OR = 1,80) comptent pour un point chacun. La malnutrition (OR = 6,13) et le recours à une nutrition parentérale (OR = 8,68) comptent pour 2 points. Trois groupes ont ensuite été définis selon le score : risque faible de colectomie en cas de score à 0 ou 1 (1,4% de colectomie dans ce groupe), risque intermédiaire si le score est de 2 ou 3 (4,5%), et risque élevé si le score est supérieur ou égal à 4 (15,6%). Une étendue pancolique était également un facteur de risque (OR = 8,51) mais était pris en compte dans un 2^{ème} temps. Il existe plusieurs limites à ce score. Tout d'abord, aucune donnée clinique, biologique et thérapeutique n'était disponible, puisqu'il s'agissait d'une étude basée sur le codage. Le recours à une transfusion sanguine, à une nutrition parentérale ou le transfert dans un autre hôpital peuvent être nécessaires durant toute la durée de l'hospitalisation, le score ne pouvant donc pas être réalisé dès l'admission. Ainsi l'article ne précise pas le moment où le score doit être réalisé. De plus, il ne précise que le risque de colectomie, qui est faible dans cette population d'étude (2,4%), possiblement car les patients déjà opérés pouvaient être comptés plusieurs fois et car il s'agissait de patients ayant une RCH et hospitalisés, et ce quel que soit le motif. Enfin, il n'y a pas de définition précise de l'anémie et de la malnutrition [201].

Récemment, en 2017, à partir de 124 patients, un score prédictif de l'échec de la corticothérapie a été développé par Gibson et al [84]. Dans cette étude, l'albuminémie à l'admission (seuil défini à 30g/L) était plus prédictive de la réponse que le taux sérique de la CRP ou le ratio des taux sériques CRP/albumine (à l'admission également) [84]. Les valeurs obtenues à J3 étaient plus prédictives que les valeurs à J1. Le score le plus associé à un échec de la corticothérapie était le ratio CRP sérique/albuminémie $< 0,85$ à J3 (aire sous la courbe ROC = 0,75). L'ajout de la fréquence des selles à J3 améliorait ce score : si en plus d'un index $> 0,85$, la fréquence des selles était supérieure à 3 par jour, la probabilité d'un échec de la corticothérapie était 3,9 fois plus importante (OR = 3,9, IC95% 2,1-7,2) (VPP = 74%, VPN = 81%). Le ratio des taux sériques CRP/albumine à J3 était également associé à un sur-risque de colectomie à long terme (46% de colectomie à 3 ans si $> 0,85$ versus 25% si $< 0,85$, $p = 0,009$) [84].

Une autre étude publiée en 2018 a également évaluée le ratio CRP sérique/albuminémie au moment de la sortie de l'hôpital, chez des patients ayant reçu l'infliximab pour une CAG (54 patients australiens, avec données recueillies rétrospectivement de 2014 à 2015) [192]. Lorsque ce ratio était supérieur à 0,37, il était associé à un sur-risque de colectomie à 1 an (aire sous la courbe de 0,73) (27% de colectomie à 1 an dans cette étude). Ce résultat suggère que la sortie de l'hôpital ne peut être envisagée que lorsque la rémission complète est obtenue. Il est difficile d'utiliser en pratique le rôle prédictif de ce score puisque la sortie de l'hôpital ne dépend pas uniquement de la biologie du patient. Il est important de noter que ni la CRP seule, ni l'albuminémie seule, ni le ratio des taux sériques CRP/albumine, dosées à l'admission, à l'initiation de l'infliximab, ou 3 jours après l'infliximab n'étaient associés à réalisation de la colectomie [192]. La fiabilité prédictive de ce ratio utilisé seul ne semble donc pas suffisante.

Un index utilisant 4 variables a également été publié en 2017 pour prédire le risque de colectomie durant le suivi (après une durée médiane de suivi de 4,7 ans, 179 patients inclus) [165] (Annexe 18). Sans précision sur le calcul exact du score, 4 variables étaient incluses : l'utilisation de corticoïde durant la 1^{ère} année, la durée de la maladie avant la CAG, le nombre de manifestations extra-intestinales et la réponse au 7^{ème} jour de traitement (ces 2 dernières variables étant très fortement associées au risque de colectomie). Ainsi, le risque de chirurgie était prédit avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 80%, une VPP de 85% et une VPN de 67%

[165]. L'une des principales limites de ce score est sa réalisation au 7^{ème} jour d'hospitalisation.

Ainsi, la RCH est une maladie fréquente et potentiellement invalidante. La CAG, définie par le score de Truelove et Witts modifié et par le Lichtiger index, en est la présentation la plus sévère. Les facteurs recherchés lors du bilan à l'admission permettent d'évaluer la gravité de la poussée, mais pourraient aussi avoir un rôle prédictif de la réponse aux différentes lignes de traitement, et notamment de la colectomie.

Les scores historiques les plus validés sont relativement anciens (Lindgren et al, Travis et al, Ho et al) et ne prennent pas en compte des données biologiques dont le rôle prédictif a récemment été prouvé dans des études indépendantes (les signes endoscopiques ou radiologiques, ou la présence d'une infection à *C. difficile*). Ils ne permettent pas de distinguer un syndrome rectal d'une atteinte colique étendue, dont le rôle prédictif a également été montré. Les scores plus récents sont principalement basés sur les taux sériques de la CRP et l'albuminémie, mais n'évaluent pas le risque de colectomie à moyen terme. Une revue de la littérature avait conclu en 2014 que des nouveaux scores étaient nécessaires pour prédire au mieux le risque de colectomie, mais aussi l'absence de colectomie, grâce à des critères objectifs, pouvant être cliniques, biologiques, endoscopiques ou radiologiques [207].

L'objectif principal de notre étude était ainsi d'élaborer un score actuel réalisé à l'admission des patients ayant une RCH en poussée, et nécessitant un traitement IV en urgence, pour définir un seuil au-delà duquel la probabilité de colectomie durant l'année suivant l'hospitalisation est quasi nulle. Le clinicien pourra alors être guidé dans sa prise en charge. Par exemple, s'il n'existe pas de critères prédictifs de colectomie, il pourra garder une ligne de traitement plus longtemps que prévu. Un relais plus précoce vers une forme orale du traitement ou une sortie anticipée de l'hôpital pourraient également se discuter dans ce cas. Ce score devra également avoir une bonne VPP, pour que, si elle est indiquée, la colectomie soit réalisée le plus précocement possible, diminuant ainsi sa morbi – mortalité.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients répondeurs aux différents types et lignes de traitements, la probabilité de mise sous IMM durant le suivi, et la probabilité de colectomie à plus long terme.

II. Matériels et méthodes

A. Population d'étude

Les patients ont été inclus rétrospectivement à partir de 2 centres hospitaliers universitaires français, l'hôpital St Antoine à Paris et le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen.

Tous les patients consécutifs atteints de RCH ou de colite inclassée avec une poussée de la maladie, nécessitant une hospitalisation et un traitement par corticoïdes intraveineux, ciclosporine, infliximab, golimumab ou adalimumab, ont été inclus. La période d'inclusion était du 1^{er} janvier 2002 au 31 juin 2017 pour l'hôpital Saint – Antoine, et du 1^{er} janvier 2008 au 31 juillet 2017 pour le CHU de Caen. Le diagnostic de RCH et de colite inclassée reposaient respectivement sur les critères diagnostiques de Lennard – Jones et al. et sur la définition usuelle [94,208,209]. Les patients pris en charge initialement dans un autre centre hospitalier, puis transférés dans le centre de référence étaient inclus dans l'étude. Le 1^{er} jour d'hospitalisation pris en compte était alors celui d'admission dans le 1^{er} centre.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une maladie de Crohn, au moment de la CAG ou lors de l'évolution, l'absence de compte rendus d'hospitalisation et l'absence de données biologiques disponibles datant du 1^{er} jour d'hospitalisation.

La sélection des patients a été réalisée de la manière suivante :

- A l'hôpital Saint Antoine, grâce aux mots clés « Truelove » et « Lichtiger », au sein de tous les comptes rendus d'hospitalisation (CRH) et de consultation des patients ayant une MICI, hospitalisés entre 2002 et juin 2017.
- Au CHU de Caen, la recherche a été réalisée par le code PMSI K51.9 de 2008 à 2017 dans les unités d'hospitalisations conventionnelles du service. A partir de cette base de données, les CRH ont été analysés. Les patients avec erreur de codage ont été exclus.

La date d'entrée dans la cohorte était le jour d'admission à l'hôpital et les patients étaient suivis jusqu'à la colectomie, le décès ou le 31 avril 2018, correspondant à la date des dernières nouvelles.

B. Données recueillies

Toutes les informations ont été recueillies par un même médecin de mai à juillet 2017, à partir des CRH électroniques, et ce pour les 2 centres. Les données biologiques ont été obtenues à partir des données des laboratoires d'analyses, et les données radiologiques et endoscopiques à partir des comptes rendus d'exams du service d'origine. Une réévaluation des données à la date des dernières nouvelles a été réalisée en avril 2018.

Lorsqu'un patient a eu plusieurs hospitalisations liées à l'activité de la maladie, la 1^{ère} hospitalisation au cours de laquelle les critères d'inclusion et d'exclusion étaient respectés a été retenue.

Les données recueillies concernaient le terrain : le sexe, la date de naissance, les antécédents/comorbidités (classées selon le score de Charlson (Annexe 19)) [210], le statut tabagique au début de l'hospitalisation, un antécédent d'appendicectomie et de cholangite sclérosante primitive (CSP). Les données concernaient également l'évolution de la maladie inflammatoire à l'admission : la date de diagnostic et le type de MICI, l'étendue de la maladie initiale et la dernière étendue connue avant l'hospitalisation, selon la classification de Montréal (une atteinte dite E1 est limitée au rectum, une atteinte E2 est limitée à l'angle splénique, et une atteinte E3 est au-delà de l'angle gauche (dite colite étendue, ou pancolite) (annexe 20).

Les antécédents de CAG ont également été recueillis, tout comme les traitements antérieurs (5-ASA, thiopurine, méthotrexate, infliximab, adalimumab, golimumab, védolizumab), en précisant les traitements actuels et les traitements arrêtés. Les thiopurines et le méthotrexate ont été regroupés sous la dénomination « immunosuppresseur » (IS). Le terme « d'immunomodulateur » (IMM) regroupe les traitements immunosuppresseurs, mais aussi les anti-TNFs et le védolizumab.

Les données en lien avec la poussée de la maladie entraînant la CAG ont été recueillies : l'hôpital de prise charge, la date d'apparition des symptômes et la prescription d'une corticothérapie orale avant l'hospitalisation. Si oui, la date d'introduction, la posologie, ainsi que la notion de cortico-résistance ou de cortico-

dépendance étaient relevées. Les définitions du consensus ECCO ont été utilisées [211] :

Une cortico-résistance correspondait à une maladie active malgré la prise de prednisolone jusqu'à 0,75 mg/kg/jour sur une période de 4 semaines.

La cortico-dépendance pouvait être :

- i) Soit l'impossibilité de réduire la dose de corticoïde en deçà de 10 mg/j de prednisolone (ou équivalent) dans les 3 mois suivant l'initiation de la corticothérapie, sans récurrence de maladie active
- ii) Soit une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie

La date de début d'hospitalisation et la prise en charge initiale dans un autre hôpital étaient également notées.

Les symptômes à l'entrée ont été répertoriés : le nombre de selles par jour (fécales et afécales), le nombre de selles nocturnes, la présence de sang dans les selles (absent, présent, 100% des cas), la présence d'une incontinence, d'un météorisme, une douleur abdominale à la palpation, l'état général, la taille, le poids (et le pourcentage de perte de poids), la fréquence cardiaque, les manifestations extra digestives (MEI), et le score de Lichtiger. Le score de Truelove a été calculé si toutes les informations étaient disponibles.

Les données biologiques ont ensuite été récupérées : la date de la prise de sang, et les valeurs sériques à l'entrée de la CRP, l'hémoglobine, la créatinine (avec le DFG), les plaquettes, les globules blancs, les polynucléaires neutrophiles, l'hématocrite. Les infections à *C. difficile* toxigènes à l'entrée de l'hospitalisation, ainsi que les autres infections bactériennes ont également été prises en comptes.

Parmi les patients avec recto-sigmoïdoscopie au cours de l'hospitalisation, l'étendue de la maladie, en précisant si la limite supérieure a été vue, le score mayo endoscopique, la présence de lésion en puits, de décollement muqueux, et de musculature à nue ont été recueillis. Le détail de l'UCEIS a aussi été recueilli si les items étaient précisés : la disparition de la trame vasculaire, la présence d'érosions, d'ulcérations superficielles ou profondes, et la présence de sang. Enfin, les signes d'infections à CMV sur les biopsies, correspondant à la présence de cellules à

inclusion, et une charge virale CMV positive (sans valeur seuil précise, donnée obtenue d'après les CRH) ont été notés.

Parmi les patients avec un scanner abdomino-pelvien au cours de l'hospitalisation, les signes radiologiques ont été colligés à partir des comptes rendus radiologiques : l'étendue de la colite, la présence d'ulcère, d'une ascite, d'une perforation, d'une collection ou d'une colectasie. L'absence de description dans le compte rendu était considérée comme donnée manquante et non comme item non présent.

Les données d'évolution au cours de l'hospitalisation ont été répertoriées : la date de fin d'hospitalisation, le nombre de lignes de traitement, et pour chaque ligne : le type de traitement (chirurgie, corticoïde intraveineux, infliximab, adalimumab, golimumab, ciclosporine), la date de début ou de 1^{ère} injection, et les traitements associés (antibiotique et immunosuppresseur). La réponse a été évaluée par le taux sérique de la CRP à J3 du traitement et au moment de la sortie ou du passage à la prochaine ligne, un score de Lichtiger de réévaluation (avec la date) si disponible dans le CRH. Le patient était considéré comme répondeur s'il n'y avait pas de passage à une autre ligne de traitement. Le traitement par infliximab était considéré « optimisé » lorsque le délai entre les 2 premières cures était inférieur à 2 semaines ou lorsque la 1^{ère} injection était à 10mg/kg. Le traitement de sortie était ensuite noté. Les traitements étaient dit associés s'ils étaient prescrits durant et à la sortie de l'hospitalisation.

Puis concernant le suivi, la date de colectomie était recueillie, la date d'introduction des traitements ultérieurs, la rechute à la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie, les nouvelles hospitalisations pour activité de la maladie durant le suivi. La date des dernières nouvelles, ainsi que le traitement à ce moment-là ont également été obtenues.

La Commission nationale de l'information et des libertés (CNIL) a donné son accord pour l'utilisation des données recueillies.

C. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était la réalisation d'une colectomie durant la 1^{ère} année suivant l'admission pour CAG.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La réponse aux différentes lignes de traitements durant la CAG
- La date d'introduction des nouveaux traitements après la CAG
- Le taux de colectomie à 3 et 5 ans

D. Analyse statistique

Les données sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane +/- 1^{er} et 3^{ème} interquartile (IQ) pour les données quantitatives.

Les variables quantitatives étaient comparées par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney et les variables qualitatives par un test du Chi-2 ou de Fisher, si approprié.

L'incidence cumulée de colectomie et d'exposition aux traitements selon le délai après hospitalisation ont été estimées. Un modèle de Cox a été réalisé afin d'étudier la relation entre le risque de colectomie à 1 an et les variables d'intérêt. Les variables associées significativement à la survenue d'une colectomie à 1 an avec un $p < 0,10$ en analyse univariée et comportant peu de données manquantes (moins de 10%) étaient incluses dans un modèle de Cox multivariée.

Un score prédictif de colectomie à 1 an a été construit à partir des variables d'intérêt, avec calcul de sensibilité (se), spécificité (sp), valeur prédictive négative (VPN), valeur prédictive positive (VPP) et les rapports de vraisemblance positif (RV+) et négatif (RV-).

Le niveau de différence statistiquement significatif était défini par un $p < 0,05$ (test bilatéral). Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS version 9,4, SAS Inc, Cary, NC).

III. Résultats

A. Sélection des patients de l'étude

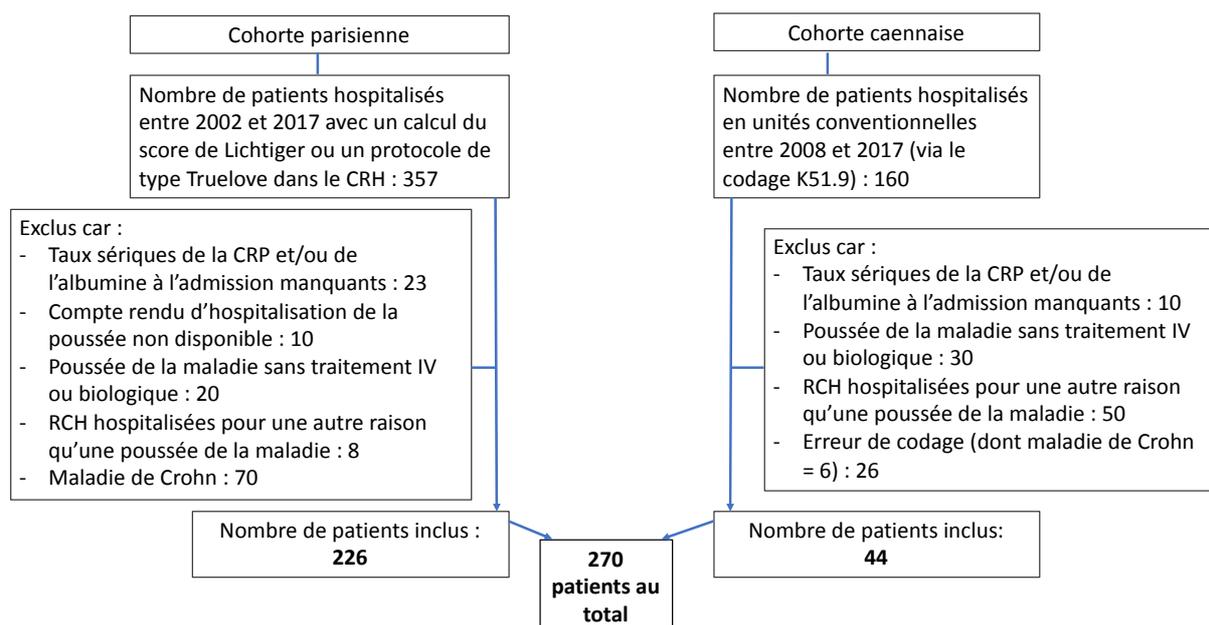
Au sein de l'hôpital St Antoine, parmi les patients suivis pour une RCH (ou une colite inclassée) entre 2002 et 2017, 357 patients ont été hospitalisés et ont eu un protocole de type « Truelove » ou le calcul d'un score de Lichtiger. Après exclusion, 226 patients ont été inclus, soit 63% de l'effectif initial.

Au CHU de Caen, 160 patients, associés au codage K51.9, ont été hospitalisés en service conventionnel entre 2008 et 2017, hors hôpital de jour, et 44 ont été gardés dans l'analyse, soit 27% de l'effectif initial.

Au total, 270 patients ont été inclus, 84% provenant de la cohorte de St – Antoine et 16% de la cohorte caennaise. La date médiane de prise en charge est le 22 octobre 2011 (EI : 26/02/2009 – 03/12/2013). Huit patients (2 dans la cohorte caennaise et 6 dans la cohorte parisienne, 3% de la cohorte finale) ont été transférés d'un autre hôpital aux centres de référence pour la prise en charge de la CAG.

La figure 1 représente l'organigramme de sélection des patients de l'étude dans chaque centre.

Figure 1 : Organigramme de sélection des patients de l'étude.



La seule différence significative entre la population d'étude et les patients exclus pour taux sérique de la CRP ou de l'albumine manquantes concernait la prise en charge initiale dans un autre centre hospitalier (Tableau en annexe 21).

B. Description de la population

La population d'étude était composée d'autant de femmes (50,4%) que d'hommes (49,6%) (Tableau 9). Il s'agissait d'une RCH dans 96,3% des cas et d'une colite inclassée dans 3,7% des cas.

Dans l'ensemble de la population, l'âge médian au diagnostic de la maladie et à l'admission étaient respectivement de 27 ans (EI : 21,0 – 41,0) et de 32 ans (EI : 24,0 – 47,0).

Parmi les traitements antérieurs reçus, 70% et 87% des patients n'avaient respectivement jamais reçu de thiopurines ou d'anti-TNFs. Tous les patients recevant du méthotrexate avaient également reçu une thiopurine avant l'hospitalisation.

Concernant la prise en charge de la poussée avant l'hospitalisation, 45% (121) des patients avaient reçu une corticothérapie orale. La durée médiane des symptômes avant l'hospitalisation était de 31,0 jours (EI : 17,0 – 59,0).

Au début de l'hospitalisation, les patients ayant une CAG selon les critères de Truelove ou l'index de Lichtiger étaient respectivement de 162 (60%) et 164 (61%) patients. Au total, 215 patients (80%) avaient au moins l'un des 2 critères précédents (Annexe 22).

Le taux sérique médian de la CRP à l'admission était de 53,0 mg/L (EI : 18,6 – 110) et 175 patients (65%) avaient un taux supérieur à 30 mg/L. L'albuminémie médiane à l'admission était de 30,7 g/L (EI : 26,3 – 35,2) et 120 patients (44%) avaient une albuminémie inférieure à 30 g/L. Six patients ont eu une infection intestinale autre que par le *C. difficile* (3 infections à *Campylobacter jejuni*, 2 infections à *Klebsiella oxytoca* et 1 infection à *Salmonella*).

Le compte rendu endoscopique était disponible pour 89% des patients (241) et la limite supérieure des lésions a été vue dans 36,6% des cas (83 patients).

Concernant les éléments radiologiques, 26% (70 patients) des patients ont eu un scanner, mettant en évidence une atteinte pancolique dans 69,6% (48) des cas. Seule l'étendue de la colite a pu être analysée, compte tenu d'un taux de données manquantes de plus de 30% pour les autres variables que sont la présence d'une colectasie, d'une ascite, d'une perforation et d'une collection.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

Les résultats sont exprimés en médiane (1^{er} et 3^{ème} interquartile) ou en effectifs (pourcentage).

<i>Variables à l'admission</i>	<i>N totale = 270</i>
<i>Antécédents généraux de la population</i>	
Sexe masculin	134 (49,6)
Antécédent d'insuffisance cardiaque	5 (1,9)
Antécédent de maladie respiratoire	9 (3,3)
Au moins un item du Score de Charlson	41 (15)
Statut tabagique :	
- Jamais fumeur	141(58,0)
- Sevré	79 (32,5)
- Actif	23 (9,5)
Appendicectomie	12 (4,5)
CSP associée	4 (1,5)
RCH	260 (96,3)
<i>Histoire de la maladie avant l'hospitalisation</i>	
Age au diagnostic, en année	27,0 (21,0-41,0)
Age à l'admission, en année	32,0 (24,0-47,0)
Ancienneté de la MICI, en année	2 (0,0 – 7,0)
Étendue de la colite avant l'admission :	
- E1	7 (2,6)
- E2	101 (37,4)
- E3	162 (60,0)
CAG inaugurale	80 (29,6)
Corticothérapie orale dans l'histoire de la maladie avant l'admission	105 (39,6)
Corticothérapie orale ou intraveineuse au début de la maladie	107 (40,8)

<i>Traitements de la maladie avant l'hospitalisation</i>	
5-ASA :	
- Jamais	60 (22,3)
- Arrêtés avant l'admission	77 (28,6)
- A l'admission	132 (49,1)
Thiopurines :	
- Jamais	189 (70,0)
- Arrêtés avant l'admission	40 (14,8)
- A l'admission	41 (15,2)
Méthotrexate :	
- Jamais	263 (97,4)
- Arrêté avant l'admission	3 (1,1)
- A l'admission	4 (1,5)
Anti-TNFs :	
- Jamais	236 (87,4)
- Arrêtés avant l'admission	7 (2,6)
- A l'admission	27 (10)
Védolizumab à l'admission	0 (0)
Exposition antérieure aux anti-TNFs ou aux Immunosuppresseurs	88 (32,6)
<i>Prise en charge de la poussée avant l'hospitalisation</i>	
Corticothérapie PO	121(45,0)
Cortico – résistance	19 (7,0)
Cortico – dépendance	8 (3,0)
Posologie de la corticothérapie à l'admission en mg	50,0 (40,0 – 60,0)
Durée de la corticothérapie PO en jours	18,5 (10,5 – 38,0)
Durée des symptômes en jours	31,0 (17,0 – 59,0)

<i>Facteurs cliniques et biologiques lors de l'entrée à l'hôpital</i>	
Nombre de selles par jour	10,0 (7,0 – 15,0)
Présence de selles nocturnes	131 (91,6)
Rectorragies :	
- Absentes	22 (8,9)
- Présentes	164 (66,4)
- Dans 100% des cas	61 (24,7)
Défense abdominale à la palpation	9 (3,3)
Manifestations extra-intestinales :	31 (11,9)
- Oculaires	2 (0,8)
- Dermatologiques	14 (5,4)
- Rhumatologiques	16 (6,1)
Pourcentage de perte de poids	8,24 (4,8 – 12,5)
Température supérieure à 37,8°C	25 (16)
Fréquence cardiaque en battements / minutes	89,0 (77,0 – 100)
Score de Lichtiger	12,0 (10,0 – 14,0)
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxinogènes	10 (4,3)
Autres infections digestives durant l'hospitalisation	6 (2,4)
Signes d'infections à CMV sur les biopsies	5 (5,8)
Traitement d'une infection contre le CMV	20 (10,6)
Taux sérique de la CRP en mg/L	53,0 (18,6 - 110)
CRP sérique à J3-J4 du début du traitement en mg/L	15,6 (5,00 - 35,6)
Albuminémie en g/L	30,7 (26,3 - 35,2)
Hémoglobine en g/dL	11,6 (10,1 - 13,2)
Créatininémie en $\mu\text{mol/L}$	74,0 (65,0 - 88,0)
Hématocrite en %	35,6 (31,3 - 39,8)
Globules blancs par mm^3	9880 (7560 - 13000)
Polynucléaires neutrophile par mm^3	7330 (4820 - 9900)
Plaquettes en G/L	388 (305 - 479)

<i>Caractéristiques endoscopiques et radiologiques</i>	
Limite supérieure des lésions vues	83 (36,6)
Étendue des lésions :	
- E1	19 (7,9)
- E2	149 (61,8)
- E3	73 (30,3)
Sous-score Mayo endoscopique :	
- Mayo 1	28 (12,0)
- Mayo 2	50 (21,6)
- Mayo 3	154 (66,4)
Lésions muqueuses :	
- Aucune	14 (7,0)
- Érosions	40 (19,9)
- Ulcérations Superficielles	80 (39,8)
- Ulcérations Profondes	67 (33,3)
Scanner réalisé	70 (26,2)
Étendue de la colite au Scanner :	
- E1	0 (0)
- E2	21 (30,4)
- E3	48 (69,6)

A la sortie d'hospitalisation, 90% (242) recevaient un traitement par corticoïdes, 45% (122) une thiopurine, 11% (29) de la ciclosporine, 5% (14) du méthotrexate, 28% (76) de l'infliximab, 3% (8) de l'adalimumab, 1% (2) du golimumab, et 0,4% (1) du védolizumab.

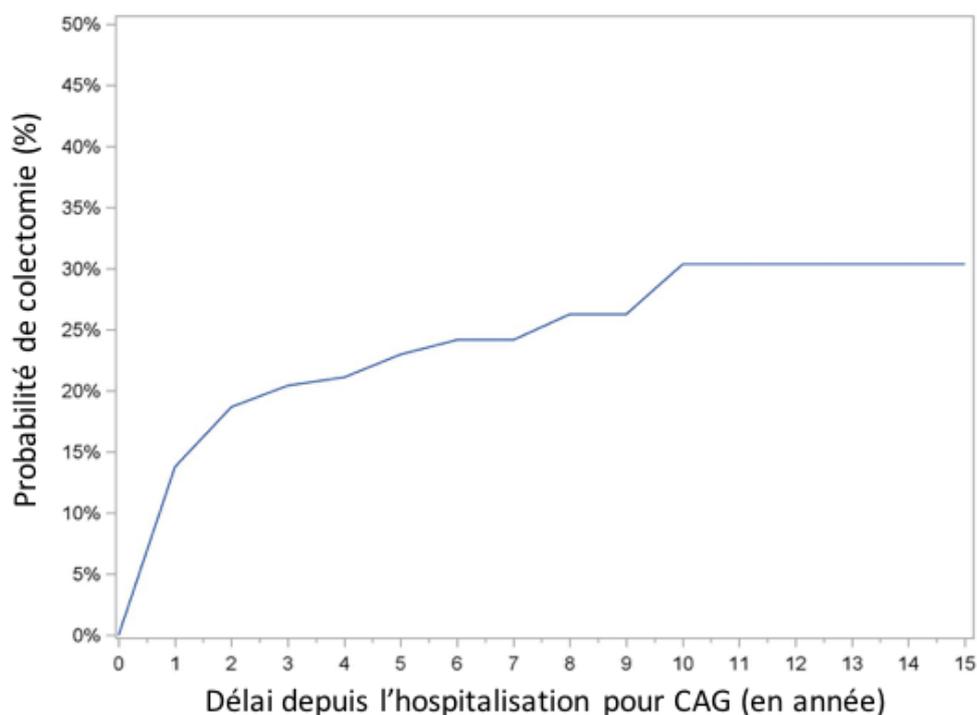
Parmi les 104 patients (38%) ayant des 5-ASA à la sortie, 24 (26%) ont un traitement anti-TNFs associé, 41 (39%) ont un traitement IS associé, et 56 (54%) ont uniquement un traitement par corticoïde PO associé.

D. Évolution après la sortie de l'hospitalisation

La durée médiane de suivi était de 30 mois (EI : 7 – 66). Aucun décès n'est survenu durant l'hospitalisation pour la CAG, et un seul a été recensé durant le suivi (secondaire à un cholangiocarcinome à l'âge de 65 ans). Durant le suivi, 43% (83/192) des patients ont eu une nouvelle hospitalisation pour activité de la maladie dans la 1^{ère} année suivant l'hospitalisation.

Le taux de colectomie à 1 an était de 12,3% (IC95% 8,6 – 16,8) (30 patients), à 3 ans de 17,7% (IC95% 12,9 – 23,0) (40 patients) et à 5 ans de 20,1% (IC95% 14,8 – 26,0) (43 patients) (Figure 3).

Figure 3 : Probabilité d'avoir une colectomie en fonction du délai de suivi.



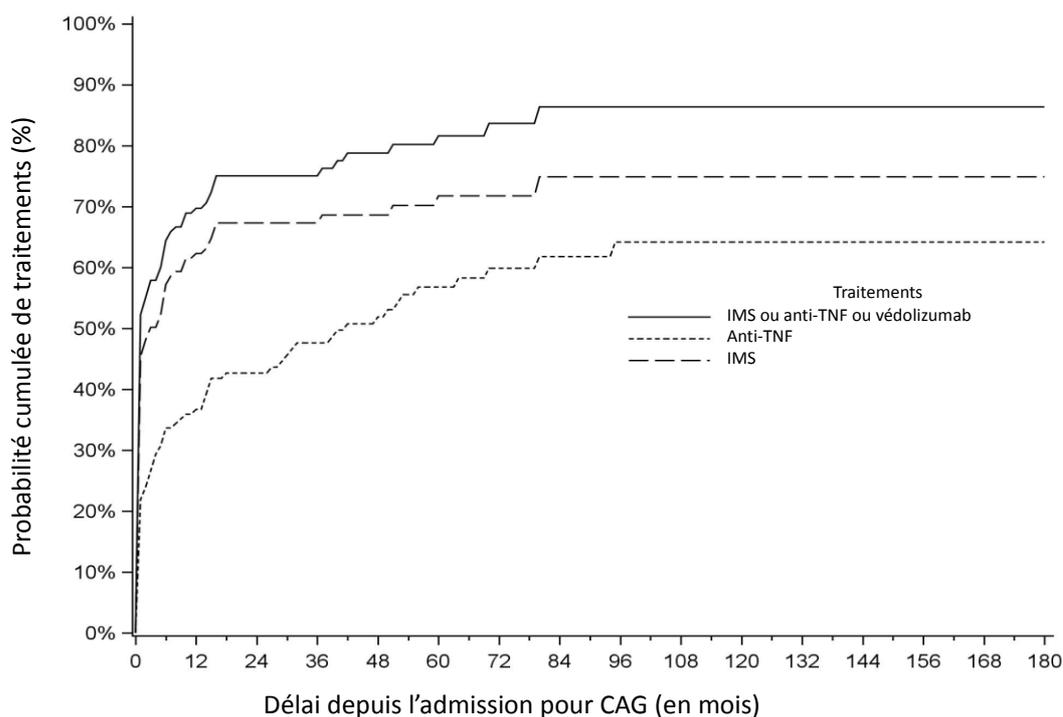
Délai	1an	3ans	5ans	7ans	9ans
Nombre de patients à risque de colectomie	192	126	80	49	25

Enfin, parmi les patients n'ayant pas reçu un traitement IMM avant l'hospitalisation, le risque d'être traité par IS (MTX ou thiopurine) ou par anti-TNFs à 1 an était respectivement de 62% (IC95% 54 – 69) et 37% (IC95% 29 – 44) (Tableau 10 et Figure 4). Au total, 30% (IC95% 24 – 38) des patients n'avaient pas de traitements IS ou anti-TNFs ou védolizumab à 1 an, et 18% (IC95% 12 – 27) à 5 ans (Tableau 10).

Tableau 10 : Probabilité cumulée de recevoir le traitement IS, anti-TNFs ou védolizumab, selon le délai post - CAG.

<i>Délai</i>	<i>IS, % (IC95%)</i>	<i>Anti-TNFs, % (IC95%)</i>	<i>IS ou anti-TNFs ou védolizumab, % (IC95%)</i>
3 mois	50 (42 – 57)	27 (20 – 33)	58 (50 – 65)
6 mois	57 (49 – 64)	34 (26 – 41)	64 (56 – 71)
1 an	62 (54 – 69)	37 (29 – 44)	70 (62 – 76)
3 ans	67 (59 – 74)	48 (39 – 56)	75 (67 – 81)
5 ans	72 (63 – 79)	57 (47 – 65)	82 (73 – 88)

Figure 4 : Probabilité cumulée de recevoir un traitement IS, anti-TNFs ou védolizumab après une hospitalisation pour CAG.



E. Analyse univariée

Trente patients (12,3%) ont eu une colectomie dans l'année suivant l'admission pour CAG. Les tableaux suivants (Tableaux 11 et 12) présentent les résultats de l'analyse univariée selon que le patient ait eu une colectomie ou non à 1 an de la CAG. Les résultats ne sont pas présentés lorsque plus de 30% des données étaient manquantes (sauf pour le pourcentage de perte de poids et les signes d'infections à CMV sur les biopsies, avec respectivement 40% et 68% de données manquantes).

L'âge élevé au diagnostic et à l'admission et une exposition antérieure aux anti-TNFs ou aux immunosuppresseurs étaient associés à un sur – risque de colectomie dans l'année suivant le diagnostic (Tableau 11). A l'inverse, le contexte inaugural de la CAG était le seul facteur associé à un risque diminué de colectomie. La prise en charge de la poussée avant l'hospitalisation n'était pas associée au risque de colectomie à 1 an.

Certains facteurs cliniques à l'entrée à l'hôpital, comme la présence d'une défense abdominale ou le pourcentage de perte de poids, étaient associés à un risque augmenté de colectomie à 1 an.

Parmi les variables biologiques à l'entrée en hospitalisation, les taux sanguins de CRP et d'albumine étaient 2 variables associées à un sur-risque de colectomie à 1 an. La corrélation globale par l'indice de Pearson entre l'albuminémie et la CRP sérique était $r = -0,429$ ($p < 0,001$). En cas de CRP sérique supérieure à 30 mg/L, l'indice de Pearson diminuait à $-0,290$, mais restait significatif ($p < 0,001$). Le ratio CRP sérique / albumine $< 0,85$ n'était pas associé à un sur-risque de colectomie (HR = 2,35, IC95% 0,90 – 6,13, $p = 0,08$), à l'inverse du ratio CRP sérique / albuminémie $< 1,25$ (HR = 3,67, IC95% 1,41 – 9,60, $p = 0,008$).

Les données suivantes ne sont pas détaillées car plus de 30% de données manquantes : l'incontinence fécale, le météorisme abdominal, l'état général, la fréquence cardiaque, la température, la présence de sang dans les selles, et les polynucléaires neutrophiles.

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et biologiques au 1^{er} jour de l'hospitalisation.
En gras, les variables incluses dans l'analyse multivariée.

<i>Variables</i>	<i>Colectomie à 1 an N total = 30</i>	<i>Absence de colectomie à 1 an N total = 240</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Sexe masculin	16 (53,3)	118 (49,2)	0,86 (0,42 - 1,76)	0,68
Score de Charlson, médiane	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	1,18 (0,93 - 1,52)	0,18
Statut tabagique :			ref	
- Jamais fumeur	18 (60,0)	123 (57,7)		
- Sevré	9 (30,0)	70 (32,9)	0,88 (0,39 - 1,96)	
- Actif	3 (10,0)	20 (9,4)	0,95 (0,28 - 3,24)	0,95
Appendicectomie	3 (10)	9 (3,8)	2,70 (0,82 - 8,89)	0,10
CSP associée	1 (3,4)	3 (1,3)	2,57 (0,35 - 18,89)	0,35
Age au diagnostic, années	37,0 (25,0-47,0)	26,0 (21,0-40,0)	1,03 (1,01 - 1,05)	0,0024
Age à l'admission > 50ans	10 (33,3)	49 (20,4)	1,90 (0,89 - 4,06)	0,10
Ancienneté de la MICI, années	2ans (0,0 – 7,0)	2ans (0,0 – 7,0)	0,99 (0,94 – 1,04) *	0,75
Étendue E3 avant l'admission (versus E1 ou E2)	23 (77)	139 (58)	2,21 (0,9 – 5,2)	0,07
CAG inaugurale	4 (13,3)	76 (31,7)	0,35 (0,12 - 0,99)	0,048
Corticothérapie orale dans l'histoire de la maladie	13 (43,3)	92 (39,1)	1,57 (0,76 - 3,23)	0,22
Corticothérapie orale ou IV au début de la maladie	11(36,7)	96 (41,4)	0,90 (0,43 - 1,89)	0,77

<i>Variable</i>	<i>Colectomie à 1 an N total = 30</i>	<i>Absence de colectomie à 1 an N total = 240</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
5-ASA :				
- Jamais	6 (20,0)	54 (22,6)	Ref	
- Arrêté avant l'admission	11 (36,7)	66 (27,6)	1,4 (0,5 – 3,8)	
- A l'admission	13 (43,3)	119 (49,8)	0,9 (0,4 – 2,5)	0,61
Méthotrexate à l'admission :				
- Jamais	29 (96,7)	234 (97,5)	Ref	
- Arrêté avant l'admission	0 (0)	3 (1,2)	0	
- A l'admission	1 (3,3)	3 (1,3)	2,0 (0,3 – 15)	0,78
Expositions antérieures aux anti-TNFs ou aux IS	16 (53,3)	72 (30,0)	2,4 (1,19 – 5,00)	0,01
Corticothérapie PO avant l'hospitalisation	17(56,7)	104(43,5)	1,57 (0,76 - 3,23)	0,22
Cortico – résistance avant l'hospitalisation	1 (3,3)	18 (7,5)	0,43 (0,06 - 3,14)	0,404
Cortico – dépendance avant l'hospitalisation	1 (3,3)	7 (2,9)	1,07 (0,15 - 7,85)	0,94
Posologie de la corticothérapie avant l'hospitalisation en mg	50,0 (30,0 – 60,0)	50,0 (40,0 – 60,0)	0,99 (0,96 - 1,02) *	0,50
Durée de la corticothérapie PO avant hospitalisation en jours	17,0 (11,0-49,5)	20,5 (10,0-37,5)	1,00 (0,99 -1,01) *	0,67
Durée des symptômes avant l'hospitalisation en jours	33,0 (20,0 – 75,0)	31,0 (16,0 – 56,0)	1,00 (0,99 - 1,00) *	0,55
% de perte de poids	13,5 (8,9 – 18,8)	7,55 (4,2 – 11,7)	1,12 (1,05 - 1,19)	0,0003
Nombre de selles par jour	10,0 (7,0 – 15,0)	10,0 (6,0 – 15,0)	1,034 (0,99 - 1,08) *	0,15
Défense abdominale	3 (10,0)	6 (2,5)	4,04 (1,23 - 13,34)	0,02
Score de Lichtiger	12,0 (10,0–15,0)	12,0 (10,0-14,0)	1,07 (0,93 - 1,22) *	0,36

<i>Variable</i>	<i>Colectomie à 1 an N total = 30</i>	<i>Absence de colectomie à 1 an N total = 240</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Rectorragies :				
- Absentes	2 (7,1)	20 (9,1)	Ref	
- Présentes	20 (71,4)	144 (65,8)	1,56 (0,37-6,69)	
- Dans 100% des cas	6 (21,5)	55 (25,1)	1,25 (0,25-6,18)	0,77
MEI :	2 (6,8)	29 (12,5)	0,54 (0,13- 2,28)	0,40
- Dermatologique	1 (3,4)	13 (5,6)	0,75 (0,1-5,5)	0,77
- Rhumatologique	1 (3,4)	15 (6,5)	0,47 (0,06-3,4)	0,46
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxinogènes à l'admission	3 (13,0)	7 (3,4)	3,83 (1,16 - 12,62)	0,0275
Infections autres que par le <i>C. difficile</i>	0 (0)	6 (2,7)		
Taux sérique de la CRP supérieur à 30mg/L	25 (83,3)	150 (62,5)	2,84 (1,09 - 7,43)	0,03
CRP sérique à J3-J4 du début du traitement en mg/L	31,3 (14,0-93,0)	14,0 (4,80-32,8)	1,01 (1,008 – 1,02) *	0,0001
Albuminémie inférieure à 30g/L	20 (66,7)	100 (41,7)	2,60 (1,22 - 5,56)	0,01
Hémoglobinémie en g/dL	10,8 (9,80-12,2)	11,8 (10,2-13,3)	0,88 (0,75 - 1,03) *	0,12
Créatininémie en µmol/L	75,0 (63,0-88,5)	74,0 (65,0-88,0)	0,99 (0,98 - 1,02) *	0,92
Hématocrite en %	34,3 (30,1-37,2)	35,7 (31,8-40,0)	0,96 (0,90 - 1,027) *	0,24
Globules blancs sanguin par mm ³	9320 (7100-13000)	9900 (7600-13000)	1,0 (1,0 – 1,0) **	0,44
Taux de plaquettes en G/L	395 (328-495)	388 (299-479)	1,00 (0,99 - 1,00) ***	0,52

Les résultats sont exprimés en médiane (1^{er} et 3^{ème} interquartile) ou en effectifs (pourcentage). IC95% : intervalle de confiance à 95%.

* = Pour une augmentation d'une unité ; ** = Pour une augmentation de 1000 globules blancs par mm³ ; *** = Pour une augmentation de 10 000 plaquettes

Aucune donnée endoscopique ou radiologique n'était associée à un risque augmenté de colectomie à 1 an (Tableau 12).

Tableau 12 : Signes endoscopiques et radiologiques au cours de l'hospitalisation

<i>Variable</i>	<i>Colectomie à 1 an : N total = 30</i>	<i>Absence de colectomie à 1 an : N total = 240</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Limite supérieure des lésions vues	8 (30,8)	75(37,3)	0,79 (0,34 - 1,82)	0,58
Étendue des lésions :				
- E1	0 (0)	19 (8,9)		
- E2	19 (70,4)	130 (60,7)		
- E3	8 (29,6)	65 (30,4)		
Sous-score Mayo endoscopique :				
- Mayo 1	1 (4,0)	27 (13,1)	Ref	
- Mayo 2	5 (20,0)	45 (21,7)	2,24 (0,26 - 19,15)	
- Mayo 3	19 (76,0)	135 (65,2)	2,95 (0,39 - 22,00)	0,52
Lésions muqueuses :				
- Aucune	1 (4,2)	13 (7,3)	Ref	
- Érosions	3 (13,0)	37 (20,8)	0,69 (0,07 - 6,65)	
- Ulcérations Superficielles	8 (34,8)	72 (40,4)	0,97 (0,12 - 7,78)	
- Ulcérations Profondes	11 (47,8)	56 (31,5)	1,62 (0,21 - 12,55)	0,51
Signes d'infections à CMV sur les biopsies	2 (18,2)	3 (4,0)	4,32 (0,93 - 20,07)	0,06
Scanner réalisé	12 (40,0)	58 (24,5)	2,02 (0,97 - 4,2)	0,06
Étendue de la colite au Scanner :				
- E1	0 (0)	0 (0)		
- E2	1 (8,3)	20 (35,1)	Ref	
- E3	11(91,7)	37 (64,9)	4,90 (0,63 – 38)	0,13

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage). IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Les patients recevant des 5-ASA à la sortie de l'hospitalisation avaient un risque diminué de colectomie à 1 an, contrairement à ceux recevant un traitement par ciclosporine ou méthotrexate (Tableau 13). Les patients ayant eu une colectomie durant l'hospitalisation ont été exclus de cette analyse (n = 13).

Tableau 13 : Traitements à la sortie d'hospitalisation.

<i>Traitement à la sortie d'hospitalisation</i>	<i>Colectomie à 1 an N = 17</i>	<i>Absence de colectomie à 1 an, N = 240</i>	<i>Valeur du p</i>
5-ASA	2 (12)	101 (42,1)	0,01
Corticoïde PO	14 (82)	227 (94,6)	0,08
Thiopurines	6 (35)	116(48,3)	0,29
Ciclosporine	5 (29)	24 (10,0)	0,01
Méthotrexate	6 (35)	8 (3,3)	< 0,001
Infliximab	8 (47)	68 (28,3)	0,10
Adalimumab	1 (6)	7 (2,9)	0,42
Golimumab	0 (0)	2 (0,8)	
Védolizumab	0 (0)	1 (0,4)	

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage).

F. Analyse multivariée

Une analyse multivariée avec les variables suivantes a été réalisée : l'âge supérieur à 50 ans à l'admission, un traitement antérieur par anti-TNFs ou IS, une recherche positive dans les selles du *C. difficile* toxigène, une défense abdominale, un taux sérique de CRP supérieur à 30 mg/L, une albuminémie inférieure à 30 g/L, une colite E3 avant la poussée, et le caractère inaugural de la poussée.

Les facteurs significativement associés à un sur-risque de colectomie à 1 an après analyse multivariée sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Facteurs significatifs lors de l'analyse multivariée.

<i>Variables</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Traitement antérieur par anti-TNFs ou IS	3,86 (1,82 - 8,18)	0,0004
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxigène à l'admission	3,73 (1,11 - 12,55)	0,03
Taux sérique de CRP supérieur à 30mg/L	3,06 (1,11 - 8,43)	0,03
Albuminémie inférieure à 30g/L	2,67 (1,20 - 5,92)	0,01

Aucune donnée n'était manquante pour l'âge supérieur à 50 ans à l'admission, le score de Charlson, un traitement antérieur par anti-TNFs ou IS, le taux sérique de CRP et l'albuminémie, ainsi que le caractère inaugural ou non de la poussée. Concernant la recherche du *C. Difficile* dans les selles, la présence d'une défense abdominale l'étendue avant la poussée, le pourcentage de données manquantes était respectivement de 14,8%, 3,3% et 23,3%.

G. Analyse de sensibilité

Lors de l'analyse de sensibilité, la présence des colites inclassées ne modifiait pas de manière significative les HR (Tableau 15).

Tableau 15 : Résultat de l'analyse multivariée, après exclusion des 10 patients avec une colite inclassée.

<i>Variables</i>	<i>Hazard ratio (IC95%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Traitement antérieur par anti-TNFs ou IS	3,66 (1,72 - 7,76)	0,0007
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxinogène	3,61 (1,08 - 12,16)	0,04
Taux sérique de CRP supérieur à 30mg/L	3,00 (1,08 - 8,28)	0,03
Albuminémie inférieure à 30g/L	2,69 (1,21 - 5,98)	0,01

Parmi les 125 patients ayant une CAG selon les critères de Truelove et avec un statut sur l'opération à 1 an connu, 17 ont eu une colectomie à 1 an (13,6%). Parmi les patients opérés, 83% avaient une CAG selon les critères de Truelove (19/23).

Parmi les 137 patients ayant une CAG selon le score de Lichtiger et avec un statut sur l'opération connu à 1 an, 21 ont eu une colectomie (15%). Parmi les patients opérés, 84% avaient une CAG selon le score de Lichtiger (21/25).

Dans une analyse de sous-groupe selon les centres d'inclusion, les patients avaient une durée des symptômes plus courte avant l'hospitalisation à Caen, recevaient moins de corticoïdes PO avant l'hospitalisation, et avaient un taux sérique de la CRP à l'admission plus élevé (Annexe 23). Le taux de réponse à la corticothérapie et les taux de colectomie étaient similaires entre les 2 cohortes (Annexe 23).

H. Élaboration d'un score prédictif de colectomie dans l'année suivant l'admission pour CAG

A partir des données de l'analyse multivariée, un score a été créé pour évaluer le risque de colectomie à 1 an. D'après le tableau 14, les HR de chaque variable étant relativement proche, **il a été décidé que chaque variable comptait pour un point. Le score créé va donc de 0 à 4** : 15% des patients (n = 41) avaient un score de 0, 34% un score de 1 (n = 91), 42% un score de 2 (n = 113), 9% un score de 3 (n = 24), et 0,3% un score de 4 (n = 1).

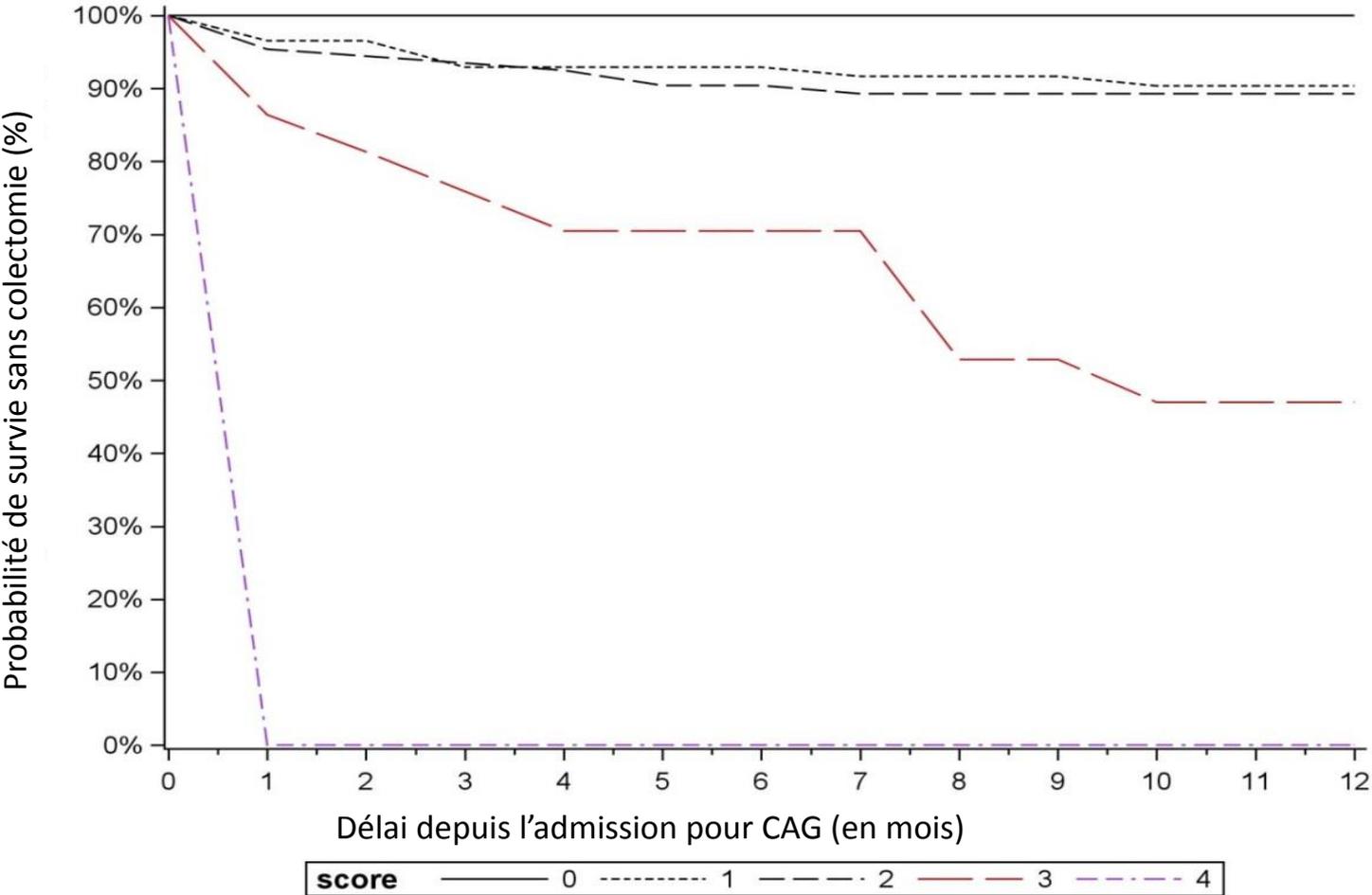
Le risque de colectomie selon le nombre de critères présents a ensuite été évalué (Tableau 16).

Tableau 16 : Taux de colectomie selon le délai après l'admission pour CAG

<i>Délai de suivi après la CAG, en mois</i>	<i>Aucun critère présent, % (IC95%) n = 41</i>	<i>1 Critère présent, % (IC95%) n = 91</i>	<i>2 critères présents, % (IC95%) n = 113</i>	<i>3 critères présents % (IC95%) n = 24</i>	<i>4 critères présents % (IC95%) n = 1</i>
1 mois	0,0 (0,0 – 0,0)	3,4 (0,9 – 8,8)	4,6 (2,3 – 11,0)	13,6 (3,2 – 31,4)	100,0
3 mois	0,0 (0,0 – 0,0)	6,9 (2,8 – 13,6)	6,5 (2,9 – 12,3)	24,1 (8,3 – 44,3)	100,0
6 mois	0,0 (0,0 – 0,0)	6,9 (2,8 – 13,6)	9,5 (4,8 – 16,1)	29,5 (11,4 – 50,4)	100,0
9 mois	0,0 (0,0 – 0,0)	8,1 (3,6 – 15,1)	10,6 (5,6 – 17,4)	45,8 (22,4 – 66,5)	100,0
12 mois	0,0 (0,0 – 0,0)	9,4 (4,3 – 16,7)	10,6 (5,6 – 17,4)	51,2 (26,6 – 71,3)	100,0

A l'inverse, la figure 5 représente la probabilité de **ne pas** avoir de colectomie en fonction du délai après admission pour CAG.

Figure 5 : Probabilité de ne pas avoir de colectomie en fonction du délai après admission pour CAG.



Le tableau 17 représente les performances du score et les compare avec les scores de Lichtiger et de Truelove dans la prédiction de la colectomie à 1 an, via la valeur prédictive négative (VPN), la valeur prédictive positive (VPP), la sensibilité (se), la spécificité (sp), et le rapport de vraisemblance positif (RV+) et négatif (RV-).

Tableau 17 : Performances de notre score et des scores de Lichtiger et de Truelove dans notre population.

	<i>VPN (%)</i> <i>(IC95%)</i>	<i>VPP (%)</i> <i>(IC95%)</i>	<i>Se (%)</i> <i>(IC95%)</i>	<i>Sp (%)</i> <i>(IC95%)</i>	<i>RV +</i>	<i>RV -</i>
Score = 0	87 (82 – 91)			83 (78 – 87)		
Score = 1	88 (82 – 92)	9 (4 – 17)	27 (12 – 46)	65 (59 – 71)	0,77	1,12
Score = 2	88 (82 – 93)	10 (5 – 17)	37 (20 – 56)	58 (51 – 64)	0,88	1,08
Score = 3	92 (88 – 95)	42 (22 – 63)	33 (17 – 53)	94 (90 – 97)	5,50	0,71
Score = 4	89 (85 – 93)	100 (3 – 100)	3 (0 – 17)	100 (98 – 100)		0,97
Score de Lichtiger \geq 10	88 (76 – 99)	13 (8 – 18)	84 (65 – 94)	17 (12- 23)	1,01	0,95
CAG selon les critères de Truelove	94 (87 – 100)	11 (6 – 16)	85 (64 – 95)	26 (20 – 33)	1,15	0,58

Durant l'hospitalisation, lorsqu'aucun item n'était présent à l'admission, la probabilité de colectomie était nulle, correspondant ainsi à une VPN de 100%, puisqu'aucun patient n'a été perdu de vue durant cette intervalle de temps. A l'inverse, le patient qui avait les 4 critères présents à l'admission, a eu une colectomie durant l'hospitalisation. La VPP de colectomie durant l'hospitalisation en cas de score égal à 4 était donc de 100%.

Par ailleurs, ce score était prédictif de la réponse à la corticothérapie intraveineuse, mais pas du risque de nouvelle hospitalisation dans l'année (Tableau 18).

Tableau 18 : Réponse aux différents traitements selon le nombre de critères présents.

	<i>Aucun critère présent : n (%)</i>	<i>1 Critère présent : n (%)</i>	<i>2 critères présents : n (%)</i>	<i>3 critères présents : n (%)</i>	<i>Valeur du « p »</i>
Réponse à la corticothérapie IV	34 (83)	52 (60)	59 (56)	10 (53)	0,017
Réponse à la ciclosporine (1 ^{ère} + 2 nd ligne)	1/1 (100) + 0/0 (100)	2/2 (100) + 9/10 (90)	0/0 (100) + 11/14 (78)	1/2 (50) +1/1 (100)	
Réponse à l'infliximab (1 ^{ère} + 2 nd ligne)	6/6 (100) + 0/0 (100)	3/3 (100) + 20/23 (87)	5/6 (83) + 27/29 (93)	1/1 (100) + 7/7 (100)	
Nouvelle hospitalisation dans l'année	15 (47)	28 (37)	31 (34)	9 (56)	0,34

IV. Discussion

A partir de 270 patients inclus consécutivement, un score prédictif de colectomie dans l'année suivant l'admission pour une CAG chez des patients atteints RCH a été créé. Quatre critères, obtenus à l'admission, ont été retenus avec la même pondération : un traitement antérieur par anti-TNFs ou IS, la présence dans les selles de *C. difficile* toxinogène, un taux sérique de CRP supérieur à 30 mg/L et une albuminémie inférieure à 30 g/L. Lorsque aucun critère n'était présent (15% des patients), le risque de colectomie à 1 an était nul. En cas de score égal à 1 ou 2, la probabilité de colectomie à 1 an était d'environ 10%. Lorsque 3 critères étaient présents (9% des patients), un patient sur 2 a eu une colectomie durant la 1^{ère} année.

En se basant sur les critères énoncés par Mc Ginn et al en 2008, notre score a, dans sa création, des points positifs et négatifs [212].

Concernant les points positifs, toutes les variables précédemment décrites comme significatives dans au moins une étude et accessibles dans les CRH ont été incluses, et ce avec une définition précise. L'évènement d'intérêt (la colectomie) était également clairement défini.

Mais notre score a aussi des points négatifs dans son élaboration. Par exemple, le recueil de l'évènement d'intérêt et des variables a été réalisé par le même investigateur avec un potentiel biais de recueil. Cependant, les variables choisies dans le score sont objectives, puisqu'elles sont basées sur les traitements antérieurs et les critères biologiques et bactériologiques. Comme pour la majorité des études ayant recherchées les facteurs prédictifs de réponse, notre étude est basée sur un recueil rétrospectif. L'avantage est de pouvoir inclure rapidement un nombre important de malades, mais il peut exister un biais de sélection. Tous les patients inclus dans notre étude ont été traités entre 2002 et 2017 à l'hôpital St Antoine, et entre 2008 et 2017 au CHU de Caen. La prise en charge n'ayant pas changée durant ces périodes de temps, nous pouvons considérer que les patients sont homogènes de ce point de vue, d'autant plus que la prise en charge thérapeutique est relativement bien codifiée.

Nous avons également une part non négligeable de données manquantes, notamment en ce qui concerne le score de Lichtiger (61%) et les critères de Truelove (60%). Au total, il est impossible de conclure pour 20% des patients s'ils présentent une CAG selon ces critères historiques. Il semble cependant raisonnable de considérer que c'est le cas car ils ont été hospitalisés en urgence avec la mise en place d'un traitement IV (ou en SC). Aussi, ce choix a été fait car le score de Lichtiger et les critères de Truelove ne sont pas fiables à 100% pour prédire le risque de colectomie. En effet, le score de Lichtiger n'était prédictif de la colectomie que dans 2 études sur 4 dans la littérature (Tableau 8) (Saito et al 2012 et Saito et al 2014 versus Kohn et al 2007, Monterubbianesi et al 2014) [39,73,128,191]. D'autres critères de gravité comme une infection digestive à *C. difficile* ou une albuminémie ne sont pas pris en compte dans ces scores, alors que ces critères sont significativement associés dans plusieurs études [53,132]. Enfin, 5 patients (5/56, 9%) avec le score de Truelove ou de Lichtiger manquant ont eu une colectomie dans l'année suivant leur hospitalisation, témoignant de la sévérité initiale de leur poussée.

A propos des autres données manquantes, la date et le motif de réalisation de l'appendicectomie auraient été intéressants, mais n'ont pas pu être recueillis pour une majorité de patient. En effet, une association semble se dégager en faveur de plus de colectomie à 1 an ($p = 0,10$), association non mise en évidence dans 2 méta-analyses de 2016 [213,214]. Une étude suédoise plus récente de 2017, ayant inclus 63 000 RCH, a apporté une nuance intéressante [215]. Lorsque l'appendicectomie était réalisée pour une appendicite avant l'âge de 20 ans, le risque de colectomie était diminué (par rapport à une population sans appendicectomie) (HR = 0,44, IC95% 0,27–0,72) [215]. Il en était de même lorsque l'appendicectomie était réalisée pour une autre raison que l'appendicite à tout âge avant le diagnostic de la RCH (HR = 0,62, IC95% 0,43–0,90) [215]. A l'inverse, lorsque l'appendicectomie était réalisée pour une appendicite après le diagnostic de la RCH, le risque de colectomie était augmenté (HR = 1,56, IC95% 1,20–2,03) [215].

Par ailleurs, les critères radiologiques, notamment la présence du MT ou l'étendue de la maladie, sont particulièrement manquants, et donc difficilement interprétables. Une relecture de tous les scanners (et non seulement des comptes rendus) aurait été intéressante. Dans tous les cas, il existe un biais de sélection clinique potentiel, puisque ce sont probablement les patients considérés comme les plus graves qui ont

eu une imagerie. Cette notion clinique intuitivement était confirmée dans notre étude puisque parmi les patients ayant eu une colectomie durant la 1^{ère} année, 40% ont eu un scanner, versus 24,5% chez les patients sans colectomie, la différence étant à la limite de la significativité ($p = 0,06$). Ce sont les patients les plus graves qui ont eu une imagerie, et une étude américaine de 2009 avait conclu que le scanner avait une influence mineure sur la décision de réaliser une colectomie ou non [216]. Dans cette étude, sur 92 patients ayant eu une CAG, le taux de scanner réalisé (28%) était similaire à notre étude (26%). Parmi les 32 patients ayant eu une colectomie durant l'hospitalisation, 48% avaient eu un scanner versus 38% des patients sans colectomie ($p = 0,4$), différence non significative expliquant la conclusion des auteurs [216]. Par ailleurs, même si cela va à l'encontre des recommandations actuelles, une imagerie (Scanner ou abdomen sans préparation) n'est pas toujours réalisée lors d'une CAG [30]. Incorporer un item radiologique dans notre score n'aurait donc pas été judicieux, d'autant que la disponibilité de l'imagerie est centre dépendant, et que le praticien peut être rassuré par son examen clinique ou par la biologie, et donc ne pas vouloir réaliser d'imagerie par excès.

Concernant les critères endoscopiques, la principale difficulté est de ne pas savoir la limite supérieure des lésions chez une majorité des patients (64%). Toutes RCH confondues, avec ou sans hospitalisation pour CAG, plus l'atteinte est étendue, plus le risque de colectomie est important (E3 en comparaison à une atteinte E1 : HR = 4,27, E2 en comparaison à une atteinte E1 : HR = 1,67) [217]. Dans le cas des CAG, l'étendue de la colite a été mise en évidence comme un facteur de risque dans une étude sur 3 (5/16, Tableau 8). Ce facteur ne ressort pas dans notre étude, car seulement 19 patients avaient une rectite, avec une limite supérieure visualisée, et aucun n'a eu de colectomie. Il est donc impossible de conclure statistiquement. En pratique courante, la limite supérieure des lésions n'est pas visualisée car la recto-sigmoïdoscopie est réalisée sans anesthésie générale, et donc généralement arrêtée rapidement du fait des douleurs, car la sévérité des lésions peut être évaluée dès le rectum, et car la prudence reste de mise dans ces circonstances. Inclure l'étendue endoscopique des lésions dans le score l'aurait donc probablement rendu difficilement applicable au quotidien. Par ailleurs, il faut bien distinguer l'étendue et la sévérité des lésions. En effet, les lésions sévères sont présentes dès le rectum dans 90% des cas [45] et une recto-sigmoïdoscopie est ainsi dite « suffisante » dans les recommandations actuelles [218]. Le sous - score mayo et la présence de lésions

muqueuses ne sont pas associés à un sur - risque de colectomie dans notre étude, malgré que ces données soient disponibles pour au moins 70% des patients. Les autres critères endoscopiques étant manquants dans plus de 30% des cas (la trame vasculaire, la présence de sang, les lésions en puits, les décollements muqueux notamment), soit car réellement non présents, soit car non décrits sur les comptes rendus, il est difficile de conclure sur ces critères. Le score UCEIS n'a donc pas pu être recalculé, ce qui constitue une limite importante de notre étude. Comme vu dans le tableau 8, 4 études sur 9 avaient mis en évidence un rôle prédictif des lésions sévères en endoscopie. Dans l'une d'entre elles, un UCEIS supérieur ou égal à 7 était prédictif de colectomie durant l'hospitalisation ou le suivi avec une VPP de 80% [187]. L'apport prédictif des scores Mayo, UCEIS, seg-Mayo et seg-UCEIS a été comparé dans une autre étude [46]. Les scores seg-X sont obtenus en additionnant le score du rectum plus le score du sigmoïde. Tous les scores étaient corrélés au risque de colectomie, mais les score UCEIS et seg-UCEIS étaient ceux avec la meilleure corrélation : 0% de colectomie en cas de UCEIS \leq 3 ou seg-UCEIS \leq 4, versus 69% de risque en cas d'UCEIS \geq 7 et 71% de risque en cas de seg-UCEIS \geq 14 [46].

Dans le cadre d'un recueil prospectif des données, d'autres variables auraient pu être recueillies. Par exemple, les valeurs de la calprotectine fécale sont manquantes, car non réalisée en pratique courante lors d'une CAG actuellement. Cependant, si, dans les années à venir, le résultat du dosage venait à être rapidement obtenu, son rôle prédictif pourrait être intéressant [219]. Par exemple, lorsque le dosage est réalisé en moyenne 2 jours après l'admission, le taux de calprotectine fécale est significativement plus élevé en cas de chirurgie réalisée par la suite (1200 vs. 887 $\mu\text{g/g}$; P = 0,04) [219]. Un patient associant à son arrivée une calprotectine fécale supérieure à 1922 $\mu\text{g/g}$, une albuminémie < 34 g/L et un taux sérique de la CRP > 53 mg/dL a ainsi entre 53 et 59% de risque d'avoir une colectomie au cours de son hospitalisation [219]. Une 2^{ème} étude plus récente a montré que le taux de calprotectine fécale était associée à la réponse aux corticoïdes (OR = 2,56; 95% CI, 1,17-3,55) [220]. Il est cependant imparfait puisqu'un patient avec une CAG et un taux bas a eu une colectomie précoce [219]. De plus, au cours de la même journée pour un même patient, le taux de calprotectine fécale peut varier

de manière importante (40% en médiane, EI : 5 – 114%) [221]. Certains auteurs ont montré que la calprotectine fécale était moins précise que la calprotectine sérique pour prédire le risque de colectomie au cours d'une CAG (Aire sous la courbe ROC : 0,58 pour la calprotectine fécale, 0,71 pour la CRP et 0,69 pour la calprotectine sérique) [222]. Cet article est cependant uniquement sous forme d'abstract, et d'autres études sont nécessaires pour déterminer si la calprotectine sérique a une place dans la prise en charge des CAG.

D'autres facteurs prédictifs de l'évolution lors des CAG ont été décrits [207]. D'une part, il s'agit des facteurs histologiques, qui obtenus à partir des biopsies faites en endoscopie, ont été associés dans un score [223]. Ce score, validé dans une 2^{ème} cohorte du même auteur, avait une sensibilité de 86% et une spécificité de 95,2% pour prédire le risque de colectomie (pas de précision sur la VPN et la VPP) [223,224]. Cependant, le délai d'attente pour avoir les résultats histologiques est souvent trop long pour que ce score soit utilisé en pratique courante.

D'autre part, certains facteurs génétiques, comme le statut HLA-DRB*0103, sont associés à un plus grand risque de colectomie (14,1% vs 3,2% en absence de colectomie, $p < 0,01$). La chirurgie serait également réalisée plus tôt en présence de ce génotype (9 mois d'évolution de la maladie vs 5,2 ans, $p = 0,002$) [225]. Un score prédictif de colectomie, basé sur la génétique, a également été développé à partir de 324 patients ayant eu une CAG [226]. Quatre groupes à risque ont été définis, permettant de prédire le recours à la colectomie avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90% (pas de détail sur la VPP et la VPN) [226]. Ce score est intéressant de par sa performance pronostique, mais aucune cohorte de validation n'a à ce jour été publiée. Cette analyse devrait être réalisée dès le diagnostic de la maladie, compte tenu des longs délais d'obtention du résultat. De plus, il est aujourd'hui impossible de considérer uniquement le statut génétique pour la prédiction de l'évolution de la RCH, compte tenu du nombre de gènes importants impliquées (163 loci différents), de leur pénétrance incomplète dans la majorité des cas, et des interactions encore incomplètement comprises avec le microbiote [207,227]. Dans le domaine immunologique, une tendance à plus de colectomie avait été notée en 1996 en présence d'anticorps périphériques anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA), sans confirmation dans les études ultérieures [228]. Dans d'autres domaines comme l'épigénétique, le transcriptome de certains

gènes serait significativement différent entre les répondeurs et les non répondeurs aux corticoïdes IV [229]. Enfin, d'autres études, ont mis en évidence une plus faible α - diversité bactérienne en cas d'absence de réponse aux corticoïdes ($p = 0,013$) [230]. Ces éléments n'ont pas pu être analysés dans notre cohorte, mais pourraient constituer des pistes dans les années à venir, pour la mise en place d'un score.

Ainsi, certains critères n'ont pas été inclus dans notre score, soit par manque de données, soit car non réalisés en pratique quotidienne, mais aussi par choix. Par exemple, notre score ne comporte pas d'item lié aux antécédents du patients, notamment car le score de Charlson n'était pas associé à un sur-risque de colectomie à 1 an ($p = 0,18$). Les scores précédents (score de Lindgren et al, Travis et al, et Ho et al) n'ont également pas inclus de critères liés au terrain [24,189,204]. Il est ainsi important de distinguer 3 conditions qui amènent à la colectomie : les facteurs liés au terrain (âge, antécédent), liés à l'histoire antérieure de la maladie et ceux liés à la sévérité de la poussée, cliniques ou biologiques. Par exemple, la présence d'une défense abdominale était significativement associée en univariée dans notre étude, mais pas en multivariée, expliquant qu'elle ne soit pas incluse dans le calcul du score.

Concernant notre population, le choix d'inclure tous les patients nécessitant une corticothérapie IV ou un traitement en SC en urgence a été fait. Ce traitement sous cutanée concerne l'adalimumab (3 patients en 1^{ère} ligne et 2 patients en 2^{ème} ligne) et le golimumab (1 patient en 2^{ème} ligne). Ces patients avaient tous une CAG selon les critères de Truelove ou de Lichtiger, et étaient tous précédemment traités par un autre anti-TNFs. L'adalimumab peut être efficace lors des CAG puisque 66% des patients ont répondu. La proportion de patients avec ce traitement de 1^{ère} ligne est cependant très faible (1,1%), et il est impossible de recommander son utilisation dans cette indication. Au total, 93,7% des patients ont reçu des corticoïdes en 1^{ère} ligne, soit un taux similaire à une récente étude anglaise (entre 94 et 96%) [42].

Concernant les autres critères de sélection, les patients avec un taux sérique de CRP ou d'albumine manquant ont été exclus, car ce sont des facteurs de risques majeurs de colectomie dans les études précédentes (Tableau 8). Ces patients ne sont pas statistiquement différents de notre population d'étude, hormis pour le taux de prise en charge initiale dans un autre hôpital, ce qui semble logique, et pour

l'albuminémie, mais elle n'était disponible que pour 5 patients (patients exclus car CRP sérique manquante) (Annexe 21). Nos résultats ne sont donc pas faussés par ces exclusions. A l'inverse, les colites ayant une forme RCH like, restant inclassées à la date des dernières nouvelles, ont été conservées dans l'analyse. Comme nous l'avons vu dans l'analyse de sensibilité, elles ne modifient pas les HR calculés (Tableau 15). Notre score pourrait ainsi être utilisé pour les colites inclassées, même si des études complémentaires sont nécessaires puisqu'il s'agit d'un sous-groupe de 10 patients uniquement. Le taux de colites inclassées incluses dans la cohorte (3,7%) est cohérent avec la littérature, puisqu'environ 5% des colites sont inclassées au début de leur prise en charge et que 50 à 80% sont ensuite reclassées en RCH [231,232].

Enfin, notre étude est basée sur 2 cohortes, permettant de ne pas être dépendant des pratiques d'un seul centre et d'avoir une population plus représentative au niveau national. La prise en charge avant l'hospitalisation semble différente, puisque les patients parisiens recevaient plus de corticothérapie per os ($p = 0,01$), ce qui peut expliquer une CRP sérique plus basse à l'arrivée ($p = 0,005$), et ont une durée des symptômes plus longs ($p = 0,004$). Ces différences peuvent s'expliquer par des pratiques médicales différentes et/ou par la possibilité de consultation d'urgence quotidiennement à l'hôpital St-Antoine. Ensuite, le score de Lichtiger ($p = 0,46$) et le nombre de selles par jour ($p = 0,50$) sont identiques entre les 2 cohortes ($p = 0,46$), suggérant que la sévérité des symptômes à l'entrée en hospitalisation est identique. Une fois en milieu hospitalier, le taux de réponse à la corticothérapie IV ($p = 0,56$), le taux de colectomie à 3 mois ($p = 0,73$) et à 1 an ($p = 0,43$) sont similaires, témoignant d'une prise en charge équivalente.

Concernant les caractéristiques de notre population, elles sont comparables aux récentes cohortes rapportées dans la littérature. En comparaison avec une étude indienne de 2017, dont le système de santé est certes différent, l'âge moyen au moment de la CAG est similaire (32 ans dans notre étude, versus 35 ans dans l'étude hongroise), le pourcentage d'hommes (49,6 versus 53%), et le taux de fumeurs actifs également (9,5% versus 6,7%) [165]. Le taux d'appendicectomie (4,5%) est identique à celui observé dans les études précédentes (entre 4 et 7%) [213,214]. Notre population est légèrement différente sur les manifestations extra intestinales (12% dans notre étude versus 30% dans l'étude indienne), le taux de

corticothérapie avant l'hospitalisation (40% versus 63%), le contexte inaugural (30% versus 12%) et le taux d'IMM (33% versus 18%) [165]. Le pourcentage de patients ayant une étendue pancolique (60%) est situé entre celui de l'étude de Williams et al (43%) et celui de Deiana et al (84%) [86,134]. Les taux sériques de la CRP (53 mg/L), de l'hémoglobine (11,6 g/dL) et de l'albumine (30,7 g/L) sont similaires avec l'étude de Williams et al (respectivement : entre 50 et 65 mg/L, entre 12 et 13 g/dL, et 33 g/L) [134]. Le sous score mayo endoscopique dit « sévère » était également identique (66,4% versus 70%) [134]. En ce qui concerne les infections bactériennes autres que le *C. difficile*, elles sont rares dans notre étude (2,4%), tout en étant cohérentes avec une large étude américaine récente (2,5% d'infections mises en évidence par culture) [233]. *Campylobacter jejuni* était le germe le plus fréquent dans notre étude, comme dans 2 études européennes [234,235]. Aucun patient ayant une surinfection autre que par le *C. difficile* n'a eu de colectomie, ce qui semble plutôt être un facteur de bon pronostic, sans qu'il soit possible de conclure d'un point de vue statistique. Des résultats similaires étaient obtenus dans l'étude américaine : les patients infectés étaient plus en rémission clinique à 1 an (89%) que les patients avec une infection à *C. difficile* (55%), et que ceux sans infection documentée (63%) ($p < 0,04$) [233]. Le taux d'hospitalisation et de colectomie n'était pas plus élevé en cas de surinfection autre que par le *C. difficile* par rapport aux MICI sans *C. difficile* [233].

En ce qui concerne la prise en charge de nos patients, la durée médiane d'hospitalisation dans notre étude est de 10 jours, et est donc cohérente avec les études précédentes (13 jours dans l'étude de Ho et al en 2009) [24]. Comme dans la plupart des études précédentes (cf Tableau 4 et Annexe 8) et dans une méta-analyse de 2007, environ 6 patients sur 10 ont répondu à la corticothérapie IV (Figure 2) [76]. La 2^{ème} ligne de traitement était débutée environ 6 jours après le début de la 1^{ère} ligne et ce délai n'influence pas le risque de colectomie dans notre cohorte ($p = 0,50$). Cette notion est discordante dans la littérature. Dans une 1^{ère} étude, le délai entre la corticothérapie IV et l'infliximab était significativement associé en univariée mais pas en multivariée [119]. Dans une 2^{ème} étude, le risque de colectomie était augmenté si l'infliximab était débuté entre 5 et 8 jours après le début de la corticothérapie (OR = 3,3, IC95% 1,1 – 9,8), mais pas après 8 jours, ce qui semble étonnant [195]. Enfin, ce délai n'était pas associé à un sur-risque de

colectomie en cas de traitement par ciclosporine dans 3 études [48,106,197], ni après traitement médical de 2nd ligne de manière générale [199].

Dans notre étude, les taux de réponse en 2^{ème} ligne sont nettement meilleurs que ceux obtenus dans les autres études non randomisées : 85% des patients ont répondu à la ciclosporine et 91% à l'infliximab, versus respectivement 55% et 75% dans la littérature, d'après une méta-analyse de 2016 ayant inclus les études non randomisées [135]. Une des explications pourrait être qu'une part importante (25%) a bénéficié d'une augmentation des doses ou d'un rapprochement des injections d'infliximab durant la CAG, stratégie d'optimisation dont l'intérêt est désormais suggérée par plusieurs études [121]. La date médiane de prise en charge de la CAG est effet relativement récente (octobre 2011). Par ailleurs, nous pouvons remarquer que ces taux de réponse sont proches de ceux obtenus à J7 dans l'étude randomisée de Laharie et al comparant la ciclosporine à l'infliximab et de ceux de Lichtiger et al de 1994 qui a étudié la ciclosporine uniquement [18,133]. Ces taux de réponse important expliquent en partie que le pourcentage de patients ayant eu une colectomie durant l'hospitalisation est plus faible que dans les études datant d'après 1999 (date de mise sur le marché de l'infliximab) (4,8% dans notre étude versus entre 11 et 25%) [86,165,188]. Mais, pour comparer les taux de colectomie, il est important de prendre en compte les études ayant inclus tous les patients ayant une CAG (Tableau 4), et non avec celles ayant inclus que des patients en échec de la 1^{ère} ligne (Tableau 5, 6 et 7). Trois études uniquement répondent à ces critères de date et de population. Dans l'étude italienne de Deiana et al, les patients avaient été précédemment plus exposés aux immunomodulateurs (55% versus 30% dans notre étude) [86]. Or le risque de colectomie est environ 4 fois plus important en cas d'exposition antérieure (Tableau 14). De plus, les lésions endoscopiques avant l'hospitalisation étaient plus étendues (atteinte pancolique dans 84% des cas versus 60% dans notre cas) [86]. Les 2 autres études ont été réalisées dans des pays en développement (Inde et Afrique du Sud) avec un système de santé différent du nôtre, rendant difficile toutes comparaisons directes [165,188].

Concernant le délai avant la réalisation de la colectomie, il est relativement long dans notre étude (15 jours) par rapport à ce qui pourrait être recommandé pour diminuer la morbi-mortalité. Les complications post-opératoires n'ont cependant pas été recensées dans notre étude.

Le taux de colectomie à 1 an (12,3%) est plus faible que dans l'étude chinoise de Xie et al de 2018 (40% à 16 mois), où le système de santé est là aussi différent. Il est également plus faible que dans l'étude anglaise de Corte et al de 2015, sans explication évidente (24% à 13 mois) [21,187]. Notre taux (12,3%) est cependant cohérent avec d'autres études récentes : 12% dans l'étude de Jain et al en 2017, 14% dans l'étude de Aratari et al en 2008 [25,165]. La diminution du taux de colectomie à court terme mais pas à 1 an dans une population ayant pu recevoir un protocole optimisé d'infliximab est en accord avec une méta – analyse présentée au congrès ECCO cette année [122].

Enfin, après une CAG, la probabilité d'avoir un traitement par IMM à 1 an est de 70%. Aucune des études décrites précédemment n'a rapporté cette notion. Ce taux élevé montre l'importance d'une poussée sévère dans l'histoire d'une RCH. Il est d'autant plus important que ces traitements sont associés à des complications non négligeables, notamment cancéreuses [236,237] et à un risque de colectomie augmenté en cas de nouvelle CAG (HR = 3,86, Tableau 14).

A la suite de l'analyse de notre population et de la réponse aux traitements, 4 items particulièrement associés au risque de colectomie à 1 an ont été mis en évidence. Tout d'abord, les taux sanguins de CRP et d'albumine ont été retenus, et ce de manière cohérente avec la littérature puisque ce sont les 2 facteurs les plus associés à la colectomie (Tableau 8). Le taux sérique de la CRP est également incluse dans le score de Lindgren (pas de seuil défini), dans le score de Travis (seuil à 45 mg/L à J3) et dans les critères de Truelove (seuil à 30 mg/L) [14,189,204]. De son côté, le taux d'albuminémie a été inclus dans le score de Ho, avec un seuil à 30 g/L, seuil aussi rapporté par Gibson et al [24,84]. Ces 2 facteurs sont un reflet de l'inflammation, qui est donc surreprésentée dans notre score. Il existait d'ailleurs une corrélation relativement forte entre ces 2 facteurs (indice de Pearson $r = -0,429$), qui diminuait pour les valeurs importantes (parmi les patients ayant un taux sérique de CRP > 30mg/L, l'indice de Pearson diminuait à $-0,290$). L'albuminémie est aussi le reflet de la perte de poids, item associé à un sur-risque de colectomie, non inclus dans l'analyse multivariée car le pourcentage de données manquantes était important (40%). Dans notre étude, le ratio des taux sériques CRP / Albumine à J1 était significativement associé au risque de colectomie en retenant le seuil de 1,25 ($p = 0,008$). Ce seuil n'était pas significatif dans l'étude de Gibson et al et dans celle de

Choy et al [84,192]. Ce ratio apporte cependant moins d'informations que les items pris isolément, et il a donc été décidé de ne pas l'inclure dans le score.

Contrairement aux scores prédictifs précédents, la notion d'infection à *C. difficile* a pu être incluse. Il est intéressant de prendre en compte cet item car c'est un facteur de risque reconnu de colectomie toute activité de la maladie confondue [53]. En effet, le risque de colectomie en cas de RCH surinfectée, par rapport aux RCH sans surinfection, est particulièrement augmentée à 1 an, d'après une méta – analyse de 2017 (OR: 2,96; 95% CI: 1,19–7,34) [57]. Ce facteur est très discriminant puisque présent uniquement chez 4,3% des patients, mais compte tenu de son rôle prédictif important, il a semblé nécessaire de le prendre en compte. Le résultat de la recherche des toxines du *C. difficile* pouvant être obtenu dans la journée, cet item n'empêche pas la réalisation du score dès le 1^{er} jour d'hospitalisation [50]. Ce rôle prédictif n'avait pas été mis en évidence dans les précédents scores, soit car non étudié, soit par manque d'évènement, soit car le risque de colectomie en cas d'infection ne serait pas augmenté à court terme, comme cela est suggéré par la même méta – analyse (OR : 1.20; IC95% 0.39–3.76) [57].

Enfin, les traitements antérieurs par thiopurine, méthotrexate ou anti-TNFs ont été retenus. Ce critère est le seul à refléter la sévérité antérieure de la maladie. Comme vu dans le tableau 8, il a déjà été montré qu'un antécédent d'exposition aux thiopurines était associé à la colectomie [86,198]. Aucune étude n'a étudié l'impact d'un traitement antérieur par anti-TNFs car le recul n'était pas suffisant.

A partir de ces 4 variables, un score de probabilité de colectomie à 1 an a pu être mis au point. Ce délai a été choisi car aucun des scores précédents n'étaient prédictifs de la colectomie à moyen terme. De plus, il permet de prendre en compte des éventuelles cortico-résistances ou cortico-dépendances post - CAG, influençant l'évolution de la maladie. Enfin, le nombre d'évènements à 3 mois était insuffisant, justifiant une évaluation à plus long terme. L'analyse de la figure 3 confirme l'intérêt de ce délai de 1 an puisqu'elle montre que la pente de la courbe était particulièrement élevée lors de la 1^{ère} année. La pente était ensuite en baisse progressive durant les années suivantes.

Il est difficile de comparer notre score avec les précédents scores de Lindgren et al, Travis et al, ou Ho et al, car, du fait d'une absence de précision dans les CRH, le nombre de selles à J3 de la corticothérapie IV était inconnu dans une large majorité

des cas [24,189,204]. Le seul score avec comparaison possible, car réalisé également à J1, était le score de Lennard-Jones, mais il est très ancien (1975) [202]. La qualité des scores est généralement jugée selon la VPP, car elle correspond à la probabilité de colectomie en cas de score positif. Mais dans notre cas, l'objectif était également d'avoir une bonne VPN. En cas de score égal à 0 (aucun item présent), aucun patient n'a eu de colectomie à 1 an (VPN = 100% durant l'hospitalisation et 87% à 1 an). La VPN est également bonne pour les scores 1, 2, 3 et 4. En cas de score égal à 3, un patient sur 2 a eu une colectomie (VPP = 42%), ce qui est nettement mieux que le score de Lichtiger ou les critères de Truelove dans notre population d'étude. Les caractéristiques de notre score peuvent être comparées avec celles des précédents scores, issues des études initiales (Score de Lennard – Jones, de Séo, de Travis, de Lindgren, et de Ho) (Annexes 24). Notre score a une meilleure VPN (entre 87 et 92%) mais la VPP (entre 9 et 100%) est plus hétérogène, puisque, pour les autres scores, elle était située entre 70 et 85%. La sensibilité (entre 3 et 33%) et la spécificité (entre 58 et 100%) de notre score sont également plus faibles (Détails en annexe 24). Pour le score égal à 3, la spécificité et le RV+ sont satisfaisants.

Par rapport aux précédents scores, notre calcul est plus simple (hormis pour le score de Travis et al), car chaque variable compte pour un point. Les variables sont au nombre de 4, donc moins que pour les scores de Séo et al et de Ho et al [24,203]. Il est facile de s'en rappeler grâce à l'acronyme PACC (« Previous » traitements, Albuminémie, C reactive protein (taux sérique), *C. difficile* (infection)). Le risque de se tromper au moment de son calcul est faible, et son utilisation en pratique courante n'en sera que plus simple, avec une bonne reproductibilité. Un autre avantage consiste en sa mise en place dès le 1^{er} jour d'hospitalisation, alors que les autres scores plus récents doivent être réalisés à J3. Ce délai peut être d'autant plus important que la morbi-mortalité de la chirurgie augmente avec le délai de réalisation et pourra guider le clinicien dès le début de l'hospitalisation.

L'une des limites importantes actuelles est l'absence de cohorte de validation [212,238,239]. Comme attendu, les performances du score sont bonnes dans notre étude puisqu'elles sont issues de la cohorte initiale. Des cohortes de validation sont donc nécessaires. Pour les autres scores, la cohorte de validation la plus aboutie est probablement celle publiée par Lynch et al en 2016, détaillée dans l'introduction

(Partie I. E. 2) [206]. En effet, il s'agit d'une étude prospective, réalisée dans 198 centres du Royaume-Uni, sur une période de 1 an, avec 420 patients inclus. Les performances des scores étaient plus faibles dans la cohorte de validation, que ce soit pour le score de Ho et al ou de Travis et al [206]. Pour que notre score soit validé, une cohorte de validation de cette envergure est nécessaire. En effet, si on se réfère aux critères publiés par Mc Ginn et al en 2000, il existe 4 niveaux de validation des scores [238]. Le niveau 4 correspond à un score dérivé mais non validé, ou alors validé uniquement par des techniques statistiques ou à l'aide de banque de données rétrospectives. Ainsi, même si notre cohorte avait été séparée en 2 groupes (par exemple, cohorte de dérivation parisienne, puis de validation caennaise, ou 2 cohortes égales tirées au hasard), le niveau de preuve serait resté faible, au prix d'une perte de puissance. L'utilisation d'une technique de biostatistique est informative et permet de conforter les résultats, sans cependant en augmenter le niveau de preuve. Lorsque la validation a été effectuée dans une petite cohorte prospective, le niveau de validation est de 3. A partir du niveau 2, le score a été validé dans une large cohorte multicentrique incluant tous types de patients et de cliniciens, ou dans plusieurs petites cohortes indépendantes. Enfin, le niveau 1 est atteint lorsqu'une étude prospective dans une population différente, avec une analyse d'impact a été réalisée, démontrant le bénéfice clinique que peut espérer le clinicien [238]. Idéalement, le clinicien relevant le critère de jugement principal doit être différent de celui ayant recueilli les données [238]. Dans le cadre de notre score, ce critère semble difficilement réalisable. Ainsi, il faudrait réaliser une 1^{ère} étude avec une large cohorte de validation indépendante multicentrique ayant un suivi de tous les patients d'au moins 1 an. Les données permettant le calcul des scores de Ho et el et de Travis et al pour faire une comparaison devrait également être recueillies. Puis dans un 2^{ème} temps, après avoir été utilisé en pratique quotidienne, une évaluation du score pourra être faite pour savoir s'il modifie ou non la prise en charge : par exemple, moins de passage à un traitement de 2nd ligne, moins de surveillance, ou une sortie plus rapide de l'hôpital en cas d'absence de facteur prédictif, le médecin étant rassuré compte tenu du risque très faible de colectomie ; ou alors un recours à la colectomie plus rapide en présence de 3 ou 4 facteurs de risque, permettant ainsi de diminuer la morbidité post-opératoire.

V. Conclusion

Les colites aiguës graves représentent un événement majeur dans l'histoire naturelle d'une rectocolite hémorragique. Elles ne sont aujourd'hui généralement plus mortelles, sauf chez les seniors, mais constituent des facteurs de risques majeurs d'évolution vers la colectomie ou l'utilisation des immunomodulateurs. Une large cohorte bicentrique représentative de la prise en charge actuelle des CAG a été analysée. De nombreuses variables ont été recueillies, avec parfois un pourcentage de données manquantes important, rendant leur interprétation difficile (signes radiologiques et endoscopiques notamment).

Quatre variables importantes prédictives de la réalisation d'une colectomie dans l'année suivant l'hospitalisation pour une CAG ont été identifiées : les traitements antérieurs par IS ou anti-TNFs, l'albuminémie, le taux sérique de la CRP, et la présence d'une infection à *C. difficile* toxinogène à l'admission. Ces items ont été regroupés dans un score, caractérisé par une très bonne valeur VPN. Celle-ci pourrait permettre de rassurer le clinicien dans sa prise en charge, et ainsi de modifier ses pratiques. En présence de 3 ou 4 critères, le risque de colectomie est élevé, et celle-ci pourrait donc être envisagée plus rapidement qu'actuellement. Une cohorte de validation reste nécessaire pour évaluer son intérêt. Ce score sera d'autant plus important si la prise en charge des CAG et les profils de population changent peu dans les années à venir. Par exemple, le tofacitinib, un anti-JAK (Janus Kinase) a récemment été développé et est sur le point d'obtenir l'AMM dans la RCH modérée à sévère. Son efficacité relativement rapide de 2 semaines peut en faire un candidat potentiel pour le traitement des RCH en poussée sévère (étude OCTAVE 1) [240,241]. De nombreuses études sont encore nécessaires pour préciser sa place, et donc modifier la prise en charge des CAG. Notre score a ainsi des beaux jours devant lui. A nous de les provoquer.

VI. Bibliographie

1. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;13(1):13–27.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013 Feb;45(2):89–94.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
4. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1713–25.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42.
6. Kirchgesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(1):37–49.
7. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239–54.
8. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):645–59.
9. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzing M. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1261–8.
10. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost Analysis and Cost Determinants in a European Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort With 10 Years of Follow-up Evaluation. *Gastroenterology*. 2006 Sep;131(3):719–28.
11. Chaudhary MA, Fan T. Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute Exacerbations of Ulcerative Colitis in the Netherlands. *Biol Ther*. 2013 Jun;3(1):45–60.
12. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769–84.
13. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041.
14. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1986;27(10):1210–1212.
15. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):431–7.
16. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763–86.
17. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;19(11):1247–52.
18. 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 Jun 30;330(26):1841–5.
19. Cesarini M, Collins GS, Rönnblom A, Santos A, Wang LM, Sjöberg D, et al.

- Predicting the Individual Risk of Acute Severe Colitis at Diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2016 Sep 19;jjw159.
20. Golovics P, Lakatos I, Mandel M. Does hospitalization predict the disease course in ulcerative colitis? Prevalence and predictors of hospitalization and re-hospitalization in ulcerative colitis in a population-based inception cohort (2000-2012). *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2018 Aug 9];24(3). Available from: <http://www.jgld.ro/wp/archive/y2015/n3/a5>
 21. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association Between the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) and Outcomes in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2015 May 1;9(5):376–81.
 22. Caprilli R, Latella G, Vernia P, Frieri G. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1258–62.
 23. Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, Beltrami M, Politi P, Bonanomi A, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1272–7.
 24. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 May;19(10):1079–87.
 25. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis*. 2008 Oct;40(10):821–6.
 26. Clemente V, Aratari A, Papi C, Vernia P. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed? *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):371–5.
 27. Prendergast TM, Marini CP, D'Angelo AJ, Sher ME, Cohen JR. Surgical patients with pseudomembranous colitis: factors affecting prognosis. *Surgery*. 1994 Oct;116(4):768–74; discussion 774-775.
 28. Gan S. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2363–71.
 29. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985 Apr;7(2):137–43.
 30. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;13(11):654–64.
 31. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(10):953–62.
 32. Bryant RV, Jairath V, Curry N, Travis SPL. Thrombosis in inflammatory bowel disease: Are we tailoring prophylaxis to those most at risk? *J Crohns Colitis*. 2014 Feb;8(2):166–71.
 33. Murthy SK, Nguyen GC. Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: An Epidemiological Review. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):713–8.
 34. Griffiths BJ, Curry N, Desborough MJ. Evaluation of Global Coagulation Profiles in Patients With Acute Severe Colitis: Implications for Thromboprophylaxis. *AGA abstract* 2015.
 35. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*.

2014 Mar;146(3):835-848.e6.

36. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501–23.
37. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 1974 Jun 1;1(7866):1067–70.
38. Arts J, D’Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D’Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):73–78.
39. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up: INFLIXIMAB IN SEVERE REFRACTORY ULCERATIVE COLITIS. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 21;26(5):747–56.
40. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of Hospital Volume on Postoperative Morbidity and Mortality Following a Colectomy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):680-687.e1.
41. Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J*. 1967 Jul 22;3(5559):193–5.
42. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes JM, Arnott IDR. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):935–45.
43. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNF α antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):574–81.
44. Laharie D. Quelle place pour la ciclosporine en 2016 ? La Lettre de l’Hépatogastroentérologue • Vol XIX - n° 4 - juillet-août 2016.
45. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. *Dig Dis Sci*. 1994;39(7):1550–1557.
46. Fernandes SR, Santos P, Miguel Moura C, Marques da Costa P, Carvalho JR, Isabel Valente A, et al. The use of a segmental endoscopic score may improve the prediction of clinical outcome in acute severe ulcerative colitis. *Rev Española Enfermedades Dig [Internet]*. 2016 [cited 2017 Jun 19];108. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=683768746237-413277198164>
47. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012 Apr;61(4):535–42.
48. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive Factors of Response to Cyclosporine in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103(3):637–42.
49. Sokol H, Lalande V, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Rajca S, et al. Clostridium difficile infection in acute flares of inflammatory bowel disease: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2017 Jun;49(6):643–6.
50. Recommandation HAS. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à Clostridium difficile. 2016.
51. Fujitani S, George WL, Murthy AR. Comparison of Clinical Severity Score Indices for Clostridium difficile Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Mar;32(03):220–8.
52. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P, et al. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: A retrospective assessment. *Dig Liver Dis*. 2014

Dec;46(12):1086–92.

53. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008 Feb 1;57(2):205–10.
54. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Feb;36(02):132–41.
55. Gu YB, Zhang MC, Sun J, Lv KZ, Zhong J. Risk factors and clinical outcome of *Clostridium difficile* infection in patients with IBD: A single-center retrospective study of 260 cases in China. *J Dig Dis*. 2017 Apr;18(4):207–11.
56. Ananthakrishnan AN, Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic risk factors for *Clostridium difficile* infection in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):522–30.
57. Law CCY, Tariq R, Khanna S, Murthy S, McCurdy JD. Systematic review with meta-analysis: the impact of *Clostridium difficile* infection on the short- and long-term risks of colectomy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1011–20.
58. Navaneethan U. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: Understanding the evolving relationship. *World J Gastroenterol*. 2010;16(39):4892.
59. Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis*. 2015 Jul;19(4):339–49.
60. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* - associated diarrhoea in adults. Cochrane IBD Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2018 Aug 9]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004610.pub5>
61. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2008 Oct;43(10):735–40.
62. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies: *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Dec;13(12):1516–21.
63. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip J-M, et al. Cytomegalovirus Load in Inflamed Intestinal Tissue Is Predictive of Resistance to Immunosuppressive Therapy in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):2001–8.
64. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus Is Frequently Reactivated and Disappears Without Antiviral Agents in Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102(2):331–7.
65. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut*. 1986 Dec;27(12):1419–25.
66. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, Waterman M, Bar-Gil Shitrit A, Boysen T, et al. Impact of Infliximab and Cyclosporine on the Risk of Colectomy in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis Complicated by Cytomegalovirus? A Multicenter Retrospective Study: *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jun;1.
67. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, DeBose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus Infection in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1059–65.
68. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of Antiviral Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease and a Positive Intestinal

- Biopsy for Cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):949–55.
69. Lee H-S, Park SH, Kim S-H, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis: *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):912–8.
 70. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):725–33.
 71. Kim YS, Kim Y-H, Kim JS, Jeong SY, Park SJ, Cheon JH, et al. Long-Term Outcomes of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicenter Study. *Gut Liver*. 2014 Nov 23;8(6):643–7.
 72. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 7;13(5):754–60.
 73. Saito K, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Sazuka S, Sato T, et al. Predictive factors of response to intravenous ciclosporin in severe ulcerative colitis: the development of a novel prediction formula. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):744–54.
 74. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNF α therapy. *J Clin Virol*. 2008 Oct;43(2):180–3.
 75. Pariente B. Prise en charge d'une colite aiguë grave. [cited 2017 Jun 19]; Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2017/prise-en-charge-dune-colite-aigue-grave/>
 76. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):103–10.
 77. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(3):273–280.
 78. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2004 Jan;36(1):21–8.
 79. Har-Noy O, Kim B, Haiat R, Engel T, Ungar B, Eliakim R, et al. Combination of Corticosteroids with 5-Aminosalicylic Acids Compared to Corticosteroids Alone for Hospitalized Patients with Active Ulcerative Colitis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016 Oct;18(10):613–8.
 80. Lla J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Gordillo J, Mañosa M, Maisterra S, et al. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. *Dig Liver Dis*. 2016 Jun;48(6):608–12.
 81. Han W, Xu J-M, Hu N-Z, Mei Q, Liu M-W. Early predictors of responses and clinical outcomes of corticosteroid treatment for severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Apr;49(4):424–33.
 82. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, et al. Severe Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study of Outcomes and Predictors of Response. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2282–91.
 83. Jeon HH. Clinical outcomes and predictive factors in oral corticosteroid-refractory active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(2):265.
 84. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, et al. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;1.
 85. Bernal I, Mañosa M, Domènech E, Garcia-Planella E, Navarro M, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Predictors of Clinical Response to Systemic Steroids in Active Ulcerative Colitis. *Dig*

Dis Sci. 2006 Aug;51(8):1434–8.

86. Deiana S, Bagnoli S, Manetti N, Caini S, Giannotta M, Scaringi S, et al. Outcome of acute severe ulcerative colitis in patients previously exposed to immunosuppressive therapy. *Dig Liver Dis*. 2016 Dec;48(12):1432–7.
87. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008 Mar 1;57(3):331–8.
88. Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2011 Dec;20(4):359–63.
89. D’Haens G, Lemmens L, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P, Vandeputte L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1323–9.
90. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse Events Associated With the Use of Cyclosporine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):937–43.
91. 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.
92. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989–2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2017 Nov;112(11):1709–18.
93. Patel P, Yarur A, Dalal S, Sakuraba A, Rubin DT, Hanauer SB, et al. Clinical Response and Complications are not Associated with Drug Levels in Patients with Severe Ulcerative Colitis on IV Cyclosporine Induction Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 May 18;24(6):1291–7.
94. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991–1030.
95. Agarwal SK, Bhowmik D, Mahajan S, Bagchi S. Impact of type of calcineurin inhibitor on post-transplant tuberculosis: Single-center study from India. *Transpl Infect Dis*. 2017 Feb;19(1):e12626.
96. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2):209–17.
97. Bellia G, Colombo D, Chimenti S, Grossi P, Marchesoni A, Bardazzi F, et al. Prevalence of acute and chronic viral seropositivity and characteristics of disease in patients with psoriatic arthritis treated with cyclosporine: a post hoc analysis from a sex point of view on the observational study of infectious events in psoriasis complicated by active psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Dec;1.
98. Guebre F, Pouteil-Noble C. Effet des immunosuppresseurs sur les lipides. *Néphrologie*. Vol. 21 n° 7. 2000;369–72.
99. Weber A, Fein F, Koch S, Dupont-Gossart A-C, Manton G, Heyd B, et al. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (neoral). *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Dec;12(12):1131–5.
100. Okafor PN, Farraye FA, Okafor AT, Erim DO. Cost-effectiveness of Prophylaxis Against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with Crohn’s Disease. *Dig Dis Sci*. 2015 Dec;60(12):3743–55.

101. Okafor PN, Nunes DP, Farraye FA. Pneumocystis Jiroveci Pneumonia in Inflammatory Bowel Disease: When Should Prophylaxis be Considered? *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1764–71.
102. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of Colectomy During Long-term Follow-up After Cyclosporine-Induced Remission of Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;4(6):760–5.
103. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C, Angelberger S, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):398–404.
104. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):79–84.
105. Miyake N. Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):254.
106. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al. Cyclosporine is Safe and Effective in Patients With Severe Ulcerative Colitis: *J Clin Gastroenterol*. 2011 Feb;45(2):107–12.
107. Duijvis NW, ten Hove AS, Ponsioen CIJ, van den Brink GR, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Cyclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2016 Jul;10(7):821–7.
108. Mocchiari F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, et al. Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):681–6.
109. Huamán Ríos JW, Casellas Jordá F, Malagelada Benaprés JR. Predictive factors of poor response to intravenous cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2009 Mar;101(3):163–71.
110. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soulé JC, Lerebours E, Lémann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci*. 1996 Dec;41(12):2471–6.
111. McCormack G, McCormick PA, Hyland JM, O'Donoghue DP. Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis: is it worth the effort? *Dis Colon Rectum*. 2002 Sep;45(9):1200–5.
112. Rowe FA, Walker JH, Karp LC, Vasilias EA, Plevy SE, Targan SR. Factors predictive of response to cyclosporin treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2000–8.
113. J?rnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karl?n P, Gr?nn? C, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805–11.
114. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(11):1167–71.
115. Kedia S, Ahuja V, Makharia GK. Golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Oct 2;9(10):1273–82.
116. Harkin G, Keogh Á, Slattery E. The Effect of Biosimilars [Inflixtra®] in the Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 27;11(11):1400–1.
117. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250–60.
118. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With

- Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1296-1307.e5.
119. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An Accelerated Infliximab Induction Regimen Reduces the Need for Early Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):330-335.e1.
 120. Govani shail M, Waljee akbar K. Accelerated Dosing of Infliximab Prevents Colectomy Within 90 Days in Only Half of Patients With Severe Ulcerative Colitis. AGA abstract. 2016;
 121. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):617–30.
 122. Choy MC, Seah D. Infliximab salvage therapy in acute severe ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Abstract Journal of Crohn's and colitis*. 2018 Jan;
 123. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1409–22.
 124. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1075–86.
 125. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):350-355.e2.
 126. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018 May 25;12(6):662–9.
 127. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):297–308.
 128. Saito E, Nagahori M, Fujii T, Ohtsuka K, Watanabe M. Efficacy of Salvage Therapy and Its Effect on Operative Outcomes in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2014;89(1):55–60.
 129. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;55(S3):S60–74.
 130. Florholmen J, Øverland G, Olsen T, Rismo R, Cui G, Christiansen I, et al. Short-and Long-Term Clinical Outcomes of Infliximab in Fulminant Ulcerative Colitis. *Ulcers*. 2011;2011:1–7.
 131. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study: Infliximab after ciclosporin failure in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(2):275–83.
 132. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: INFLIXIMAB AS RESCUE THERAPY IN ACUTE SEVERE UC. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 21;26(3):411–9.
 133. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9857):1909–1915.
 134. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a

- mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):15–24.
135. Narula N, Marshall JK, Colombel J-F, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtaadir 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 Apr;111(4):477–91.
 136. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018 Feb;67(2):237–43.
 137. E.M. Song, S.-H. Lee, K. Chang. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018 Jan;S182.
 138. Löwenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, van den Brink GR, Fockens P, D'Haens GRAM. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;26(11):1240–6.
 139. Ribaldone DG, Dileo I, Pellicano R, Resegotti A, Fagoonee S, Venero M, et al. Severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy. *Ir J Med Sci* 1971 -. 2018 May;187(2):385–92.
 140. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010 Jan 1;59(01):49–54.
 141. Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):293.
 142. Daniel F, Lorient M-A, Seksik P, Cosnes J, Gornet J-M, Lémann M, et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine a in patients with steroid resistant ulcerative colitis: *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jan;13(1):19–23.
 143. Narula N, Fine M, Colombel J-F, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1683–94.
 144. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):661–73.
 145. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Jan;89(1):43–6.
 146. 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(9):971–974.
 147. Gupta V, Rodrigues R, Nguyen D, Sauk J, Khalili H, Yajnik V, et al. Adjuvant use of antibiotics with corticosteroids in inflammatory bowel disease exacerbations requiring hospitalisation: a retrospective cohort study and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):52–60.
 148. 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 May;27(5):481–5.
 149. González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabré E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993 Feb;88(2):227–32.
 150. Seo M, Okada M, Yao T, Furukawa H, Matake H. The role of total parenteral nutrition

- in the management of patients with acute attacks of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Oct;29(3):270–5.
151. Singh S, Proudfoot JA, Dulai PS, Jairath V, Fumery M, Xu R, et al. No Benefit of Concomitant 5-Aminosalicylates in Patients With Ulcerative Colitis Escalated to Biologic Therapy: Pooled Analysis of Individual Participant Data From Clinical Trials. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1197–205.
 152. Doherty GA, Cheifetz AS. Management of acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;3(4):395–405.
 153. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2617–2625.
 154. Edmonds CJ, Pilcher D. Electrical potential difference and sodium and potassium fluxes across rectal mucosa in ulcerative colitis. *Gut*. 1973 Oct;14(10):784–9.
 155. Barkas F, Liberopoulos E, Kei A, Elisaf M. Electrolyte and acid-base disorders in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):23–8.
 156. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, deBruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):996–1006.
 157. Niewiadomski O, Studd C, Hair C, Wilson J, Ding NS, Heerasing N, et al. Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: Disease course and predictors of severity: Inflammatory bowel disease in biologics era. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;30(9):1346–53.
 158. Abou Khalil M, Boutros M, Nedjar H, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky C-A, et al. Incidence Rates and Predictors of Colectomy for Ulcerative Colitis in the Era of Biologics: Results from a Provincial Database. *J Gastrointest Surg*. 2018 Jan;22(1):124–32.
 159. Kin C, Kate Bundorf M. As Infliximab Use for Ulcerative Colitis Has Increased, so Has the Rate of Surgical Resection. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017 May 8 [cited 2017 Jun 19]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-017-3431-0>
 160. Al-Darmaki A, Hubbard J, Seow CH, Leung Y, Novak K, Shaheen AA, et al. Clinical Predictors of the Risk of Early Colectomy in Ulcerative Colitis: A Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug;23(8):1272–7.
 161. Ananthkrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis: *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Feb;15(2):176–81.
 162. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in an Unselected European Cohort Followed for 10 Years. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):507–15.
 163. Reich KM, Chang H-J, Rezaie A, Wang H, Goodman KJ, Kaplan GG, et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(6):629–38.
 164. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing Colectomy Rates for Ulcerative Colitis: A Population-Based Time Trend Study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1879–87.
 165. Jain S, Kedia S, Sethi T, Bopanna S, Yadav DP, Goyal S, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with acute severe colitis: A northern Indian cohort study: Acute severe colitis: Long-term outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;33(3):615–22.
 166. Lee H-S, Yang S-K, Soh JS, Lee S, Bae JH, Lee HJ, et al. Short- and Long-Term

- Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis in Korea: The 1999–2005 Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1825–31.
167. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2009 Dec 10;97(1):65–9.
 168. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, Andersson RE, Myrelid P. Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;15(7):1055-1060.e2.
 169. Uzzan M, Kirchgesner J, Oubaya N, Amiot A, Gornet J-M, Seksik P, et al. Risk of Rectal Neoplasia after Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug;11(8):930–5.
 170. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649–70.
 171. Olsen, Joelsson, Laurberg, Oresland. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999 Apr;86(4):493–5.
 172. Pachler FR, Brandsborg SB, Laurberg S. Paradoxical Impact of Ileal Pouch-Anal Anastomosis on Male and Female Fertility in Patients With Ulcerative Colitis: *Dis Colon Rectum*. 2017 Jun;60(6):603–7.
 173. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A Total Laparoscopic Approach Reduces the Infertility Rate After Ileal Pouch-Anal Anastomosis: A 2-Center Study. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):275–82.
 174. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):669–677.
 175. Lepistö A, Luukkonen P, Järvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. *Dis Colon Rectum*. 2002 Oct;45(10):1289-94.
 176. Segal JP, Ding NS, Worley G, McLaughlin S, Preston S, Faiz OD, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):581–92.
 177. Pal S, Sahni P, Pande GK, Acharya SK, Chattopadhyay TK. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Aug 12];5(1). Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-5-39>
 178. Leeds IL, Truta B, Parian AM, Chen SY, Efron JE, Gearhart SL, et al. Early Surgical Intervention for Acute Ulcerative Colitis Is Associated with Improved Postoperative Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2017 Oct;21(10):1675–82.
 179. Saha SK, Panwar R, Kumar A, Pal S, Ahuja V, Dash NR, et al. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Jan;33(1):79–82.
 180. Coakley BA, Telem D, Nguyen S, Dallas K, Divino CM. Prolonged preoperative hospitalization correlates with worse outcomes after colectomy for acute fulminant ulcerative colitis. *Surgery*. 2013 Feb;153(2):242–8.
 181. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010 Mar;97(3):404–9.
 182. Park KT, Tsai R, Perez F, Cipriano LE, Bass D, Garber AM. Cost-Effectiveness of Early Colectomy With Ileal Pouch-Anal Anastomosis Versus Standard Medical Therapy in Severe Ulcerative Colitis: *Ann Surg*. 2012 Jul;256(1):117–24.

183. Powar MP, Martin P, Croft AR, Walsh A, Petersen D, Stevenson ARL, et al. Surgical outcomes in steroid refractory acute severe ulcerative colitis: the impact of rescue therapy: Surgical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2013 Mar;15(3):374–9.
184. Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J. Rescue Therapy with Cyclosporine or Infliximab is not Associated with an Increased Risk for Postoperative Complications in Patients Hospitalized for Severe Steroid-refractory Ulcerative Colitis: *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jan;20(1):14–20.
185. Bewtra M, Kilambi V, Fairchild AO, Siegel CA, Lewis JD, Johnson FR. Patient Preferences for Surgical Versus Medical Therapy for Ulcerative Colitis: *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jan;20(1):103–14.
186. Benazzato L, D’Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angriman I, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis.* 2004 Jul;36(7):461–6.
187. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep.* 2018 Feb 1;6(1):38–44.
188. Mokhele NN, Thomson SR, Watermeyer GA. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir.* 2017 Sep;55(3):20–6.
189. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjäodahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Oct;10(10):831–5.
190. Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, Svenningsen L, Thorsgaard N, Christensen LA, et al. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis.* 2011 Feb;5(1):28–33.
191. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, Daperno M, Biancone L, Cappello M, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: Early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis.* 2014 Aug;8(8):852–8.
192. Choy MC, Seah D, Gorelik A, An Y-K, Chen C-Y, Macrae FA, et al. Predicting response after infliximab salvage in acute severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;33(7):1347–52.
193. Halpin SJ. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: A single-centre experience. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):1091.
194. Sambuelli alicia, Gil AH, Negreira SM. Predictive Factors for Colectomy in Severe Corticosteroid (CS) Refractory Ulcerative Colitis (UC) Treated With Infliximab (IFX). AGA abstract 2012.
195. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, Benoni C, Almer S, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(4):377–87.
196. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domènech E, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: Predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort: *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Mar;14(3):347–52.
197. Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporin for severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Oct;12(10):973–8.
198. Naves JE, Llaó J, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Mañosa M, Lobatón T, et al. Long-term Comparative Efficacy of Cyclosporine- or Infliximab-based Strategies for the Management of Steroid-refractory Ulcerative Colitis Attacks: *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Aug;20(8):1375–81.
199. Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: A retrospective analysis: Cyclosporine or infliximab for colitis. *J*

- Gastroenterol Hepatol. 2012 Mar;27(3):487–92.
200. Kim EH, Kim DH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, et al. Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study. *Gut Liver* [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2018 Aug 12];9(5). Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl14120>
 201. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations: *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1532–40.
 202. Lennard-Jones JE, Parrish JA, Misiewicz JJ, Ritchie J, Swarbrick ET, Williams C. Prospective study of outpatients with extensive colitis. *The Lancet*. 1974;303(7866):1065–1067.
 203. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992 Aug;87(8):971–6.
 204. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996 Jun;38(6):905–10.
 205. Seo M, Okada M, Yao T, Matake H, Maeda K. Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol*. 2002 Jan;37(1):29–34.
 206. Lynch RW, Churchhouse AMD, Protheroe A, Arnott IDR, the UK IBD Audit Steering Group. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(11):1132–41.
 207. Ventham NT, Kalla R, Kennedy NA, Satsangi J, Arnott ID. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 3;9(4):405–15.
 208. Lennard Jones J-E. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(suppl 170), 2–6.
 209. Beaugerie L. Colites inclassées. *Hepato Gastro* 2015. 22 : 677-686.
 210. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol*. 2000 Oct;29(5):891–8.
 211. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965–90.
 212. McGinn T, Jervis R, Wisnivesky J, Keitz S, Wyer PC, for the Evidence-based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for Teachers of Evidence-based Medicine: Clinical Prediction Rules (CPRs) and Estimating Pretest Probability. *J Gen Intern Med*. 2008 Aug;23(8):1261–8.
 213. Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation and appendectomy and ulcerative colitis. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 13];108. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=683764741230-413274198160>
 214. Parian A, Limketkai B, Koh J, Brant SR, Bitton A, Cho JH, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1390–7.
 215. Myrelid P, Landerholm K, Nordenvall C, Pinkney TD, Andersson RE. Appendectomy and the Risk of Colectomy in Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1311–9.
 216. da Luz Moreira A, Vogel JD, Baker M, Mor I, Zhang R, Fazio V. Does CT Influence the Decision to Perform Colectomy in Patients with Severe Ulcerative Colitis? *J Gastrointest Surg*. 2009 Mar;13(3):504–7.
 217. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the

- epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Oct;46(8):748–57.
218. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Dec;7(12):982–1018.
219. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal Calprotectin Predicts the Clinical Course of Acute Severe Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):673–8.
220. Xie T, Zhao C, Ding C, Zhang T, Dai X, Lv T, et al. Fecal calprotectin as an alternative to ulcerative colitis endoscopic index of severity to predict the response to corticosteroids of acute severe ulcerative colitis: A prospective observational study. *Dig Liver Dis.* 2017 Sep;49(9):984–90.
221. Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High Within-day Variability of Fecal Calprotectin Levels in Patients with Active Ulcerative Colitis: What Is the Best Timing for Stool Sampling? *Inflamm Bowel Dis.* 2015 May;21(5):1072–6.
222. Hare NC, Kennedy NA, Kingstone K, Arnott ID, Shand AG, Palmer KR, et al. PTH-082 Serum Calprotectin: A Novel Biomarker to Predict Outcome in Acute Severe Ulcerative Colitis? *Gut.* 2013 Jun;62(Suppl 1):A244.2-A245.
223. Tanaka M, Saito H, Kusumi T, Shimoyama T, Fukuda S, Morita T, et al. Biopsy pathology predicts patients with ulcerative colitis subsequently requiring surgery. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Feb;37(2):200–5.
224. M. T, T. K, N. O, T. N, Y. I, Y. H, et al. Validity of Simple Mucosal Biopsy Criteria Combined with Endoscopy Predicting Patients with Ulcerative Colitis Ultimately Requiring Surgery: A Multicenter Study. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jan;38(6):594–8.
225. Ahmad T, Armuzzi A, Neville M, Bunce M, Ling K-L, Welsh KI, et al. The contribution of human leucocyte antigen complex genes to disease phenotype in ulcerative colitis. *Tissue Antigens.* 2003 Dec;62(6):527–35.
226. Haritunians T, Taylor KD, Targan SR, Dubinsky M, Ippoliti A, Kwon S, et al. Genetic predictors of medically refractory ulcerative colitis: *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Nov;16(11):1830–40.
227. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
228. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1996 May;71(5):431–6.
229. Kabakchiev B, Turner D, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Crandall W, et al. Gene Expression Changes Associated with Resistance to Intravenous Corticosteroid Therapy in Children with Severe Ulcerative Colitis. *Dalmasso G, editor. PLoS ONE.* 2010 Sep 30;5(9):e13085.
230. Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis: *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Oct;18(10):1799–808.
231. Zhou N, Chen W, Chen S, Xu C, Li Y. Inflammatory bowel disease unclassified. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011 Apr;12(4):280–6.
232. Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA, Girelli CM, Radaelli F, Rivolta R, et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. *GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali). Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Aug;11(8):909–13.
233. Hanada Y, Khanna S, Loftus EV, Raffals LE, Pardi DS. Non-*Clostridium difficile*

- Bacterial Infections Are Rare in Patients With Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;16(4):528–33.
234. Navarro-Llavat M, Doménech E, Bernal I, Sánchez-Delgado J, Manterola JM, Garcia-Planella E, et al. Prospective, Observational, Cross-Sectional Study of Intestinal Infections among Acutely Active Inflammatory Bowel Disease Patients. *Digestion*. 2009;80(1):25–9.
235. Antonelli E, Baldoni M, Giovenali P, Villanacci V, Essatari M, Bassotti G. Intestinal superinfections in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):154–9.
236. Beaugerie L, Carrat F, Colombel J-F, Bouvier A-M, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1416–23.
237. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1679.
238. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):79–84.
239. van Hoorn R, Tummers M, Booth A, Gerhardus A, Rehfues E, Hind D, et al. The development of CHAMP: a checklist for the appraisal of moderators and predictors. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Aug 14];17(1). Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-017-0451-0>
240. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):616–24.
241. Peyrin-Biroulet L. Les nouvelles molécules orales dans les MICI. *Post'U*. 2018;
242. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625–9.
243. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, et al. Predictive Factors for the Response of Ulcerative Colitis Patients during the Acute-Phase Treatment. *Digestion*. 1990;46(2):107–13.
244. <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/rectocolite-hemorragique/chirurgie-de-la-rch/>.
245. AFA. <https://www.afa.asso.fr/article/mediatheque/fiches-thematiques/chirurgie.html>.
246. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998 Jul;43(1):29–32.

VII. Annexes

Annexe 1 : Score de Truelove et Witts [211]

Table 1.3 Disease activity in ulcerative colitis, adapted from Truelove and Witts.

	Mild	Moderate 'in between mild and severe'	Severe
Bloody stools/day	<4	4 or more <i>if</i>	≥ 6 <i>and</i>
Pulse	<90 bpm	≤ 90 bpm	>90 bpm <i>or</i>
Temperature	<37.5 °C	≤ 37.8 °C	>37.8 °C <i>or</i>
Haemoglobin	>11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	<10.5 g/dL <i>or</i>
ESR or CRP	Normal	≤ 30 mm/h or ≤ 30 mg/L	>30 mm/h <i>or</i> >30 mg/L

The value of the different indices for the purpose of clinical trials is beyond the scope of the Consensus, but has been reviewed elsewhere. ECCO recognises the need to validate clinical and endoscopic scoring systems.

Source: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis

Annexe 2 : Clinical Activity Index ou Score de Truelove modifié ou Index de Lichtiger [18]

Table 1. Clinical-Activity Index for the Evaluation of Patients with Ulcerative Colitis.*

SYMPTOM	SCORE
Diarrhea (no. of daily stools)	
0-2	0
3 or 4	1
5 or 6	2
7-9	3
10	4
Nocturnal diarrhea	
No	0
Yes	1
Visible blood in stool (% of movements)	
0	0
<50	1
≥50	2
100	3
Fecal incontinence	
No	0
Yes	1
Abdominal pain or cramping	
None	0
Mild	1
Moderate	2
Severe	3
General well-being	
Perfect	0
Very good	1
Good	2
Average	3
Poor	4
Terrible	5
Abdominal tenderness	
None	0
Mild and localized	1
Mild to moderate and diffuse	2
Severe or rebound	3
Need for antidiarrheal drugs	
No	0
Yes	1

*The maximal score is 21. A score of less than 10 on two consecutive days was considered to indicate a clinical response.

Annexe 3 : Disease Activity Index ou Score Mayo [242]

**Table 1. Scoring System for Assessment of
Ulcerative Colitis Activity.**

Stool frequency*
0 = Normal no. of stools for this patient
1 = 1–2 stools more than normal
2 = 3–4 stools more than normal
3 = 5 or more stools more than normal
Rectal bleeding†
0 = No blood seen
1 = Streaks of blood with stool less than half the time
2 = Obvious blood with stool most of the time
3 = Blood alone passed
Findings of flexible proctosigmoidoscopy
0 = Normal or inactive disease
1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)
2 = Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)
3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)
Physician's global assessment‡
0 = Normal
1 = Mild disease
2 = Moderate disease
3 = Severe disease

*Each patient served as his or her own control to establish the degree of abnormality of the stool frequency.

†The daily bleeding score represented the most severe bleeding of the day.

‡The physician's global assessment acknowledged the three other criteria, the patient's daily record of abdominal discomfort and general sense of well-being, and other observations, such as physical findings and the patient's performance status.

Annexe 4 : Mégacôlon toxique (exemple radiologique) :



Annexe 5 : Lésions sévères en endoscopies [75]

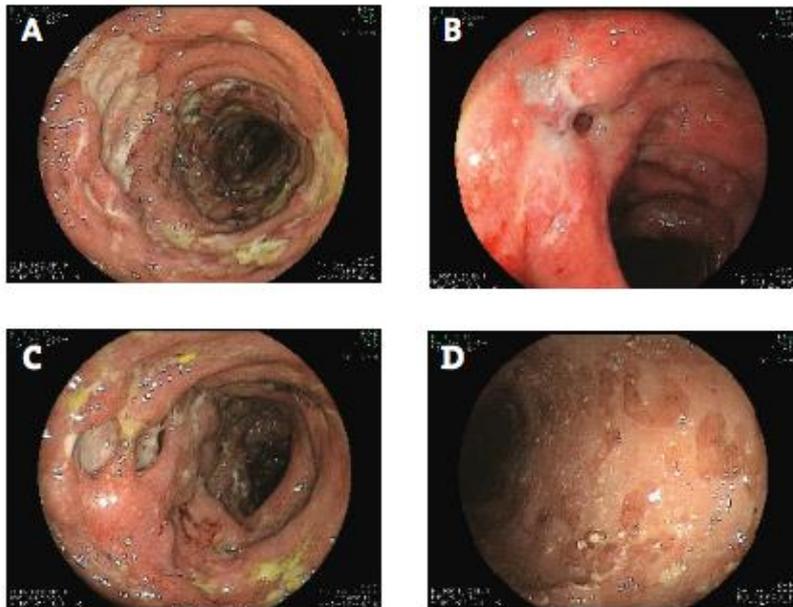


Figure 1.
Lésions endoscopiques
dans les CAG

- A. ulcération creusante
- B. ulcération en puits
- C. décollement muqueux
- D. abrasion muqueuse

Annexe 6 : UCEIS [47]

Table 6 UCEIS descriptors and definitions

Descriptor (score most severe lesions)	Likert scale anchor points	Definition
Vascular pattern	Normal (1)	Normal vascular pattern with arborisation of capillaries clearly defined, or with blurring or patchy loss of capillary margins
	Patchy obliteration (2)	Patchy obliteration of vascular pattern
	Obliterated (3)	Complete obliteration of vascular pattern
Bleeding	None (1)	No visible blood
	Mucosal (2)	Some spots or streaks of coagulated blood on the surface of the mucosa ahead of the scope, which can be washed away
	Luminal mild (3)	Some free liquid blood in the lumen
	Luminal moderate or severe (4)	Frank blood in the lumen ahead of endoscope or visible oozing from mucosa after washing intraluminal blood, or visible oozing from a haemorrhagic mucosa
Erosions and ulcers	None (1)	Normal mucosa, no visible erosions or ulcers
	Erosions (2)	Tiny (≤ 5 mm) defects in the mucosa, of a white or yellow colour with a flat edge
	Superficial ulcer (3)	Larger (>5 mm) defects in the mucosa, which are discrete fibrin-covered ulcers in comparison with erosions, but remain superficial
	Deep ulcer (4)	Deeper excavated defects in the mucosa, with a slightly raised edge

Annexe 7 : Cellules à inclusion virales, témoin d'un effet cyto-pathogène du CMV
[65] :

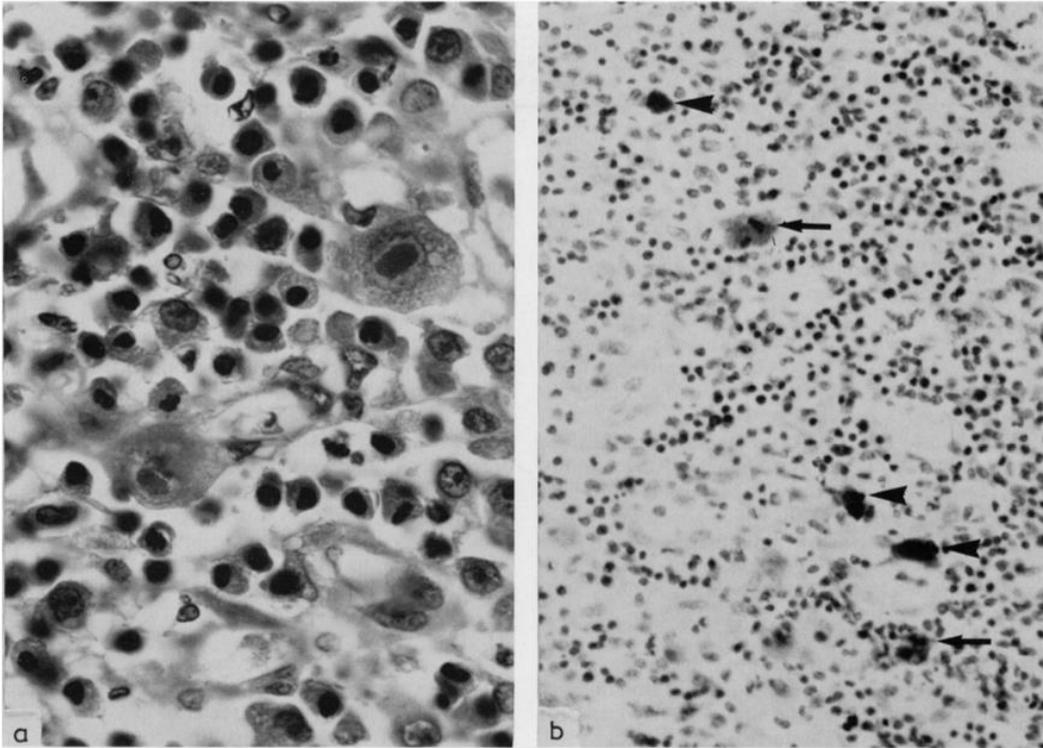


Fig. 1 (a) Cytomegalovirus containing cells with large intranuclear inclusions and swollen cytoplasm (case 12). Haematoxylin and eosin. (b) Cytomegalovirus antigen demonstrated by immunoperoxidase technique (case 12). Two cells with intranuclear inclusions (arrows) and three without inclusions (arrowheads) are shown.

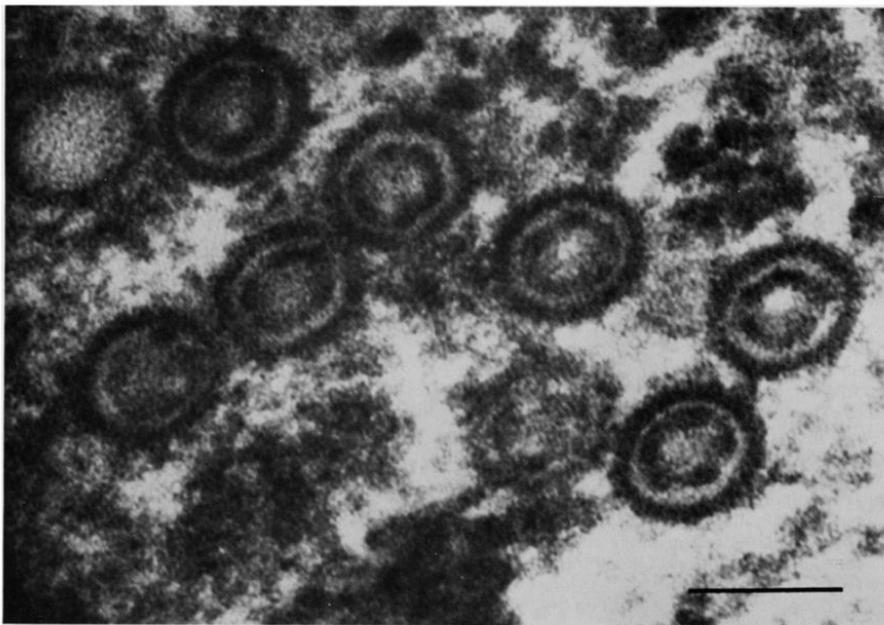


Fig. 2 Electron micrograph showing cytomegalovirus virions in the nucleus of an endothelial cell (case 17). Bar marker represents 100 nM.

Annexe 8 : Facteurs prédictifs de la réponse aux corticoïdes IV lors des CAG de RCH

Toutes les études suivantes sont rétrospectives, dédiées à la recherche de facteurs prédictifs de la réponse à la corticothérapie intraveineuse, avec des patients ayant une activité modérée à sévère, et ayant nécessité une hospitalisation.

1 ^{er} auteur / Année de publication	Nom bre de CAG	Année de recueil	% de colectomie / délai	% de réussite de la CTC	% d'IFX reçu	% de CsA reçu	Jour d'évaluation
Carbonnel / 2000 [77]	85	1990 – 1997	35% / 1mois	48	0	15	J1
Corte/ 2015 [21]	89	2010–2012	24%/14mois	60	28	13	J1
Kumar/2004[17]	55	2001-2003	14%	82			J1
Han / 2014 [81]	62	2007-2012	19%/ 1an	77% à J7	14	11	J3
Daperno / 2004 [78]	149	1994-2001	16% / J30	75	4	10	J1
Llao / 2016 [80]	62	2005-2011	6,5%/ 18mois	50% à J7	27	21	J1
Har-noy / 2016* [79]	209	2002-2014		69	5,2% si CTC + 5-ASA 18,9% si CTC seul		J1
Molnar / 2011 [88]	183	1998-2005	24,6%/ 10ans	60,1	0	31	J1
Jeon / 2013 [83]	67	1996-2010	10%/J15	84	4	1	J1
Lynch/2013*[42]	984	2010	16%/H	58,5	9	13	J1
Bernal / 2006 [85]	39	2000-2002	8% / 15mois	62	5	33	J1 et J3
Deiana / 2016 [86]	86	2008 – 2014	22% durant l'H	34	32	16	J1
Oshitano / 1990 [243]	26	1983 - 1988			0	0	
Turner / 2008** [87]	99	1991 – 2000	42% durant l'H 58% à 1an	53	0	6	J3 et J5
Turner / 2010** [82]	128	2006 – 2008	8% durant l'H	71	26	1	J3
Gibson / 2017 [84]	124	2010 – 2014	18% / J30	50	44	0	J1

* Études non dédiées à la recherche de facteurs de risques

** Études pédiatriques, dont celle de 2010 qui est une étude prospective

Il est difficile de conclure sur les facteurs liés au terrain ou à la maladie qui pourraient être associés au risque d'échec des corticoïdes IV :

- Un âge élevé au diagnostic était un facteur protecteur dans une étude (OR = 0,93, IC95% 0,89 – 0,97, [21]), significatif en univariée (27ans dans le groupe échec vs 40), mais non significatif (NS) en MV dans une étude [17]) et NS dans 4 études [42,80,83,84] (Dans ces 4 dernières études, pas de précision s'il s'agit de l'âge au diagnostic ou à l'inclusion). Dans une population pédiatrique, l'âge était un facteur de risque d'échec ($p = 0,003$)[82].
- Le sexe dans 9 études [17,21,79–84] et le tabac dans 4 études [79–81,85] n'étaient pas associés au risque d'échec du traitement.
- L'origine ethnique, ainsi qu'un antécédent familial de MICI n'étaient pas associés à l'échec du traitement dans une population pédiatrique [82].

L'histoire de la maladie avant la poussée pourrait être associée à la réponse à la corticothérapie :

- Un antécédent de CAG dans les 6 derniers mois multipliait pas 2 le risque d'échec des corticoïdes (RR = 2,11, IC 95% : 1,06 – 4,20, [77]). Une exposition antérieure dans l'année aux corticoïdes (dose cumulée sur l'année : 1,25 g en cas de réponse vs 2,5 g, $p < 0,001$) était également un facteur de risque [78].
- Les 5-ASA avant l'hospitalisation [79–81,84], l'étendue de la maladie dans 5 études [17,79–81,83] et ($p = 0,05$ en UV, NS en MV [85]), la durée de la maladie avant la poussée dans 6 études [17,42,80,81,83,85] n'étaient pas associés au risque d'échec de la corticothérapie.
- L'exposition antérieure à des thiopurines était significative dans 1 étude (OR = 0,27, IC 95% = 0,09 – 0,82, $p = 0,02$ [86]) mais NS dans 4 études [79–81,84].
- Que la poussée soit inaugurale ou une récurrence, le risque de colectomie était identique dans 4 études [21,81,83,84] et significatif en UV, mais pas en MV dans une étude [42]. Chez les enfants, la durée de la maladie était associée ($p = 0,019$) [82].
- La durée de la poussée était NS dans 2 études [17,81], mais significative dans 1 étude (69% d'échec si durée supérieure à 6 semaines vs 35% en cas de de poussée < 6 semaines) [77].

Les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques sont régulièrement associées au risque d'échec des corticoïdes :

- L'échec de la corticothérapie orale était un facteur de risque d'échec de la corticothérapie intraveineuse dans 2 études (OR = 7,8, IC 95% 1,5 – 41, p = 0,017,[80]) (OR = 10 : 3,11 – 33, [79]).

- L'activité de la maladie à l'admission, évaluée par le score de Truelove (OR = 3,7, IC95% 1,5 – 9,0, [21], et 64% d'échec si critères de Truelove présents vs 32% [77]), le score de Lichtiger (15 dans le groupe échec vs 13,5, [17]), ou le score mayo partiel supérieur à 6,5 à J3 (OR = 6,38, [81]) était associée au risque d'échec des corticoïdes. Chez les enfants, le score de PUCAL (OR= 5,2), le score de Travis et al (OR = 4,9), le score de Lindgren et al (OR = 1,2) et le score de Séo et al (1,5) étaient tous les 4 significativement associés à l'échec des corticoïdes IV lorsqu'ils sont réalisés au 3^{ème} jour de traitement [82].

- Un nombre de selle important par jour à l'entrée était un facteur de risque dans 3 études (OR = 1,3, IC95% 1,1 – 1,6, [21]), (86% de non réponse si entre 9 et 12 selles (versus 49% si moins de 9 selles) (p < 0,001) [78]), 49% de réponse si plus de 12 selles par jour, versus 60% si entre 9 et 11 selles par jour, et 64% si 6-8 selles par jours [42], mais était non significatif dans 4 études [17,79,81,85]. La présence de sang dans les selles était significative à J3 dans 2 études (93% en cas d'échec vs 35%) [81,85], et significative en UV mais pas en MV dans une autre étude [77]. Dans une population pédiatrique, avoir plus de 2 selles nocturnes au 3^{ème} jour (OR = 3.2, IC95% 1.6 to 6.6) était un facteur de risque en multivariée [82,87]. Le nombre de selles par 24h à J3 (>8 : OR = 4,2) et la quantité de sang dans les selles (OR = 3,5 si abondant) étaient associés en uni-variés mais pas en multivariés [82,87].

- D'autres facteurs cliniques semblent beaucoup plus discordants : la température à l'entrée était NS dans 6 études [17,42,79–81,87], mais significative dans 1 étude (>37,5 : 61% d'échec vs 24%, [78]. La fréquence cardiaque à l'entrée n'était pas associée dans 4 études [17,77,79,81], mais était significative dans 2 études (FC > 90 : 78% vs 50% [78] et 66% vs 55% [42]. La douleur abdominale était significative dans une étude (71% vs 40%, [81]), mais NS dans deux autres études [79,87].

- Contrairement à l'hématocrite (facteur d'échec si < 36%, OR = 3,03, IC95%1,59 – 5,79, p = 0,001, [88]), le taux sanguin de plaquettes [17,81,82,87], de globules blancs [17], de potassium [17], et l'IMC [79] étaient non significatifs.

- Les données sont discordantes à propos de l'albuminémie, le taux sérique de la CRP et l'hémoglobine : le taux sérique de la CRP était NS dans 7 études [42,77,79–81,83,85], mais significative dans 3 études (52 mg/L en cas d'échec vs 15 mg/L, [17]), (60 mg/L vs 26 mg/L, [78]), (68 mg/L vs 30,3 mg/L, $p = 0,0017$ à J1, et 43,5 mg/L vs 15 mg/L, $p < 0,001$, à J3, [84]). Dans l'étude pédiatrique, le taux sérique de la CRP à J3 était également prédictive du risque de d'échec de la corticothérapie (OR = 2.4, IC95% 1.01 to 5.8, $p = 0.049$), tout comme le taux sérique de la CRP à J5 [82,87]). Concernant l'albuminémie, elle n'était pas associée dans 7 études [77,79,81–83,85,87], mais l'était dans 3 études (22 g/L en cas d'échec vs 29 g/L, [17]), (si < 30 g/L : 53% d'échec vs 39% d'échec si ≥ 30 g/L, $p = 0,001$, [42]), (à J1 : 27 g/L en cas d'échec vs 31,5 g/L, $p < 0,0001$; et à J3 : 25 g/L vs 28 g/L, $p < 0,0001$, [84]). L'hémoglobine était NS dans 6 études [77,79–82,87], mais significative dans 3 études (7,3 g/dL vs 10,4 g/dL [17]) (si $< 11,8$ g/dL : OR = 2,45 (IC95% 1,3 – 4,63, $p = 0,006$, [88]) (si > 11 g/dL à J1 : 27% d'échec vs 68% (OR = 0,16, [83]).

- La présence d'un MT (23% d'échec des corticoïdes vs 0%, $p < 0,001$, [78]), (70% d'échec vs 22%, [17]), tout comme la présence de gaz dans l'intestin grêle (67% dans le groupe échec vs 15%, $p = 0,05$) et d'un niveau air – liquide (100% vs 54, $p = 0,02$) [78] sont des facteurs de risques à rechercher à l'imagerie.

- 4 études ont mis en évidence que des lésions sévères en endoscopies étaient prédictives de l'échec des corticoïdes IV : 72% de lésions sévères échec vs 40% [77], comme la perte de la muqueuse à l'endoscopie (35% vs 6%, $p < 0,001$, [78]), la présence d'ulcération profonde (91% en cas d'échec vs 34%, [78]) et (43% d'échec vs 10% [81]), et un score UCEIS supérieur ou égal à 5 à l'admission d'une CAG (50% d'échec des corticoïdes versus 27% en cas d'UCEIS < 5 , $p = 0,037$, [21]).

Concernant la rapidité de réponse à la corticothérapie, elle était plus rapide (dans les 10 premiers jours vs après 10 jours) en cas d'âge à l'admission plus faible (33 ans vs 53 ans, $p = 0,011$), d'albuminémie à l'admission plus haute (31,6 vs 29,3, $p = 0,023$), et de dose cumulée de corticoïde sur l'année plus faible (1,01 g vs 1,96 g, $p = 0,019$) [78,243]. Lors d'une pancolite, la réponse à la corticothérapie serait plus longue que lors d'une atteinte gauche (26,2journs +/-5,7 vs 14,0 +/- 5,5, $p < 0,05$) [243]. La présence de lésions polypoïdes serait également associée à une réponse plus lente (28,2 jours +/-6,5 vs 14,9 jours +/- 4,5, $p < 0,05$) [243]. Aucun critère

endoscopique et radiologique prédictif de la rapidité de la réponse n'a cependant été mis en évidence dans une étude plus récente [78].

Enfin, la réponse aux corticoïdes n'était pas influencée par la prescription de thiopurines durant l'hospitalisation [79].

Au total, les scores de gravités (Truelove, Mayo, Lichtiger), la présence d'un MT ou de lésions sévères en endoscopie, et l'échec des corticoïdes PO avant la poussée semblent être associés à l'échec des corticoïdes IV. Certains facteurs comme le sexe, le tabac, l'extension de la maladie, la durée de la maladie avant la poussée, et le fait que ce soit une 1^{ère} poussée ou une récurrence ne sont pas associés à la réponse dans plusieurs études. Les facteurs biologiques et cliniques sont discordants dans la littérature.

Annexe 9 : Facteurs prédictifs de réponses à la ciclosporine lors d'une CAG

Toutes les études résumées dans le tableau suivant sont rétrospectives, dédiées à l'étude de facteurs de risques, et incluaient des patients ayant une CAG en échec de la corticothérapie intraveineuse. Les données ont été recueillies au début du traitement par ciclosporine pour toutes les études et sont donc comparables.

1 ^{er} auteur / Année de publication	Année de recueil	Nombre de poussées	% de colectomie / délai	Posologie de la CsA
Carbonnel / 1996 [110]	1991 – 1994	32	37% / 30jours	3,21mg/kg
Mccormack / 2002 [111]		46	21% / 6,6jours en médiane 59% / 22mois en médiane	4mg/kg
Huaman Rios / 2009 [109]	2000 – 2006	41		4mg/kg
Rowe / 2000 [112]		36	30% durant l'hospitalisation 66% / 9mois	2,5mg/kg
Van assche / 2003* [91]	1996 - 2002	73	13,1% à 4mg/kg/j / 14j 8,6%% à 2mg/kg/j / 14j	4 et 2mg/kg/j

* Etude randomisée prospective comparant 2mg/kg vs 4mg/kg en intraveineux

Concernant les facteurs cliniques associés, un âge jeune était significativement associé dans une étude (30ans vs 40ans pour les non répondeurs, $p = 0,008$, en multivariée : $p = 0,02$, [109]), mais pas dans 3 autres études [91,110,111]. Le tabagisme actif était associé à une moins bonne réponse dans la seule étude ayant analysé ce paramètre (OR = 0.06; 95% CI : 0.008–0.407) [91]. Une maladie étendue était prédictive d'une bonne réponse en univariée (9/11 vs 1/11, $p = 0,04$), mais pas en multivariée [109] et également pas dans une autre étude [91]. Il n'y avait également pas plus de répondeurs en fonction du sexe [109,111], du nombre antérieur de poussée [110], de la dose de la corticothérapie associée [110],

de la durée de la maladie [109,110,112], ou de la poussée [110,112]. Une meilleure réponse était obtenue chez les patients non précédemment traités par ciclosporine (1/19 vs 4/8, $p = 0,01$, en MV : $p = 0,05$) [109].

Concernant les facteurs cliniques, une réponse initiale était plus fréquente en cas de fréquence cardiaque basse (91/min vs 105/min en cas de colectomie précoce) [112]. Il en était de même pour la réponse soutenue (88 /min vs 98 /min, $p = 0,041$) [112]. Cependant, ce critère n'était pas associé dans une autre étude [110]. Une température non augmentée était associée à une réponse soutenue à long terme ($p = 0,049$) [112], mais pas à une réponse précoce [109,112]. Le nombre de selles par jour [109,110] n'était pas prédictif de la réponse, tout comme les critères de Truelove [109].

Concernant les facteurs biologiques, l'albuminémie n'était pas prédictive de la réponse dans 3 études [109–111], mais l'était dans une étude (34 g/L en cas de réponse soutenue vs 30g/L chez les non répondeurs, $p = 0,04$, [112]). Une réponse soutenue à la ciclosporine était également plus souvent obtenue en cas de globules blancs bas (11,1 /mm³ vs 13,9 /mm³ toutes colectomies confondues, $p = 0,038$), facteur non mis en évidence dans une autre étude [109]. Mais le seul facteur associé à une réponse précoce et soutenue en multivarié était le nombre de polynucléaires (13 000 en cas de réponses initiales, 9000 en cas de réponses soutenue, 22 000 en cas de colectomie, $p = 0,0046$). Par ailleurs, le taux sérique de la CRP [109–111] et l'hémoglobininémie [109–111], n'étaient pas associées à une réponse, à l'inverse d'un taux de plaquettes bas (334 ($\times 10^9$) vs 472 ($\times 10^9$), $p = 0,01$, en MV : $p = 0,03$) [109]. Les lésions endoscopiques ne sont également pas prédictives de la réponse [110]. Enfin, le repos digestif [110], la dose de la ciclosporine et la ciclosporinémie [110], et l'administration concomitante de corticoïde ou d'azathioprine n'étaient pas associés à une meilleure réponse.

Annexe 10 : Facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab lors d'une CAG

Le sexe, l'extension de la maladie et le statut tabagique n'étaient pas associés à la réponse dans les 2 études [131,132]. Dans la 1^{ère} étude, l'âge au moment de la poussée, le nombre de poussée antérieure, la durée de la maladie, un traitement antérieur par 5-ASA ou thiopurine, un score de Lichtiger élevé, une longue durée entre le début des corticoïdes et de la ciclosporine ou entre la ciclosporine et l'infliximab n'étaient pas associés à une réponse à l'infliximab [131]. Dans la 2^{ème} étude, le nombre de selles, le taux sérique de la CRP, la calprotectine fécale, l'âge au diagnostic, à l'admission et à J3 n'étaient également pas prédictifs de la réponse [132].

Dans le cas particulier des CAG chez l'enfant, ce qui ne correspond pas à notre population d'étude, les facteurs prédictifs d'absence de réponse à l'infliximab étaient la durée de la maladie (0,5 mois chez les non répondeurs vs 5,4 mois, $p = 0,015$), une maladie plus active selon le score de PUCAI à l'admission ($p = 0,02$) et au 3^{ème} jour de la corticothérapie ($p = 0,04$) [82].

Annexe 11 : Proposition d'algorithme de prise en charge des CAG cortico-résistante, à partir de l'étude de Ribaldone et al. [139]

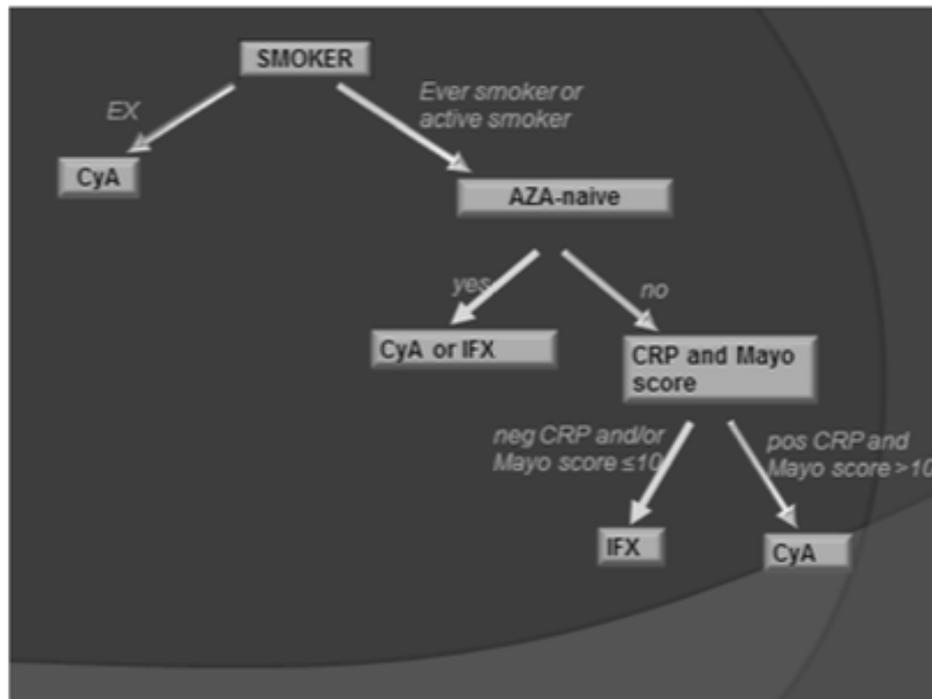
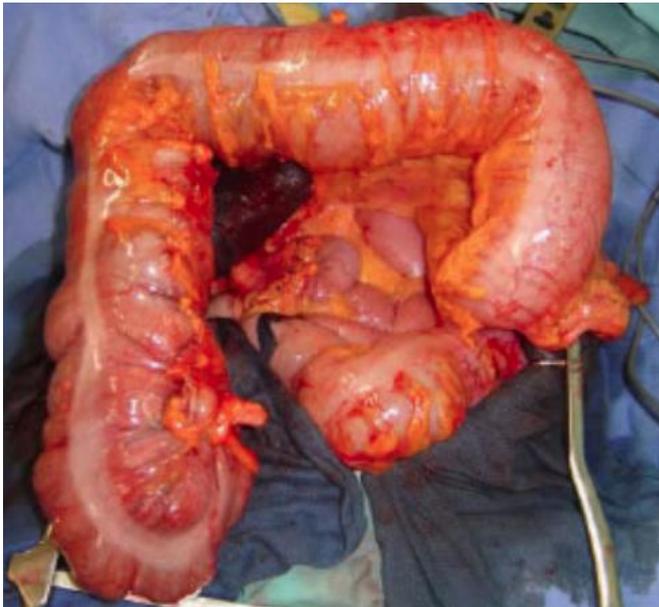


Fig. 6 Proposed treatment algorithm to be validated in larger, prospective studies

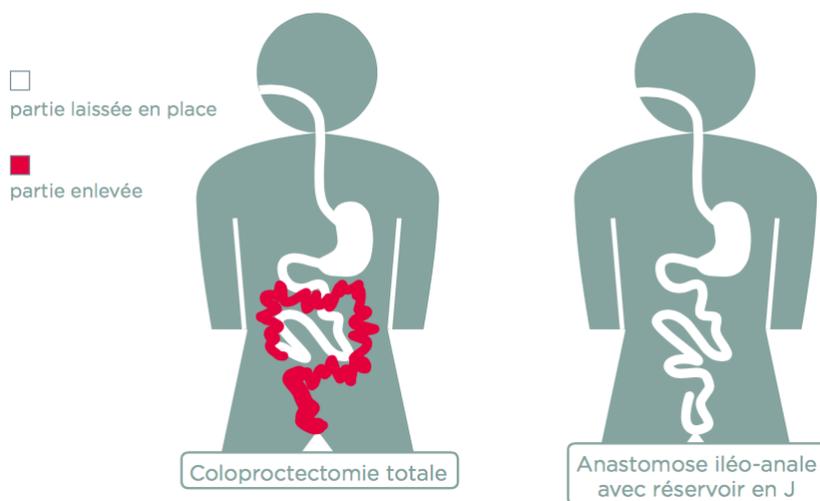
Cet arbre a le mérite d'exister mais il semble difficilement applicable dans l'immédiat : il a été créé à partir d'un faible nombre de malades, avec des différences significatives sur le tabac, ou le score mayo, qui ne sont pas mises en évidence dans d'autres études [190,193]. De plus, dans cet arbre, la ciclosporine serait possible en cas de patients déjà exposés à l'azathioprine, entraînant, un sur-risque de colectomie [102,106]. Cette étude était donc très intéressante dans sa construction, mais ses facteurs doivent être confirmés dans d'autres études pour choisir avec plus de certitudes entre ces 2 traitements.

Annexe 12 : Traitement chirurgical au cours de la RCH :

Colectomie subtotale [244] :



Anastomose iléo - anale [245] :



Annexe 13 : Facteurs prédictifs de colectomie durant ou à la suite d'une CAG.

Les facteurs prédictifs de colectomie durant ou à la suite d'une CAG sont détaillées par la suite. Lorsqu'il n'y a pas de précision sur la date de recueil de la variable, il s'agit par défaut du début de l'hospitalisation. Lorsqu'il s'agit d'un jour particulier en rapport avec le début d'un traitement de 2nd ligne, celui-ci est précisé.

Aucune caractéristique liée au terrain ne semble associée de manière évidente au risque de colectomie :

- Un âge élevé au diagnostic était un facteur protecteur dans 1 étude (OR 0,89, IC95% 0,83–0,96, [15], un facteur de risque dans une étude (OR = 5,31, IC95% 1,46–19,2, [86]) et un facteur NS dans 1 étude [188].
- Par ailleurs, l'âge à l'admission n'était pas associé dans 11 études [24,86,107,128,165,187,188,191,192,197]. Cependant, ce facteur était faiblement associé à la colectomie dans 7 études : dans 2 études sans traitement médical de 2nd ligne (OR = 1,09, IC95% 1,01 – 1,16) [15], (39 ans dans le groupe colectomie vs 29 ans, $p = 0,016$, [166]), dans 2 études où les patients recevaient de la ciclosporine en traitement de sauvetage (âge > 50 ans : OR = 1,08; IC95% 1,00–3,24; $P=0,049$, [92]) (et 34 ans dans le groupe non colectomie vs 51 ans, $p = 0,000$, [73]), dans 2 études avec l'infliximab (HR = 3,15, IC95% 1,37 - 7,26, $p = 0,007$, [194]), (si > 50 ans : OR = 2,7, IC95% 1,2 – 6,0, [195]), et dans une étude avec un traitement de sauvetage, quel qu'il soit (OR = 1,04 (IC95% 1,002 – 1,076, [199])). Cependant, un âge élevé au début d'un traitement de 2nd ligne n'était pas associé dans 5 études [48,106,119,193,196].
- Être une femme était un facteur protecteur dans 2 études (OR = 0,37, 95%CI 0,013–0,99, $p = 0,05$, [15]) (44% de patients non opérés étaient des femmes vs 12,5 des patients opérés, $p = 0,018$, [128]) mais 21 études étaient NS [21,24,48,73,86,92,106,107,119,165,166,187,188,191,193,195–199].
- Le tabagisme était non associé à la chirurgie dans 10 études [24,48,107,165,166,186,188,191,193,198].
- Aucune origine ethnique n'était associée à la colectomie dans une étude africaine [188].

Le risque de colectomie pourrait également être lié à l'histoire antérieure de la RCH avant la CAG :

- Deux études sont en faveur d'une longue durée de la maladie comme facteur protecteur : 2,7 ans vs 8,1 ans [189], 16 mois vs 41 mois [188], mais 13 études étaient non significatives [48,73,86,106,107,128,165,166,186,187,191,192,196]. Une étude, ne comprenant que des patients sous infliximab, a mis en évidence qu'une courte durée de la maladie était un facteur de risque en univariée, mais pas en multivariée (46% de colectomie si moins de 1 an versus 12% si plus de 1 an, $p < 0,001$) [119].
- Que la poussée soit une poussée inaugurale ou au cours du suivi, le taux de colectomie était le même dans 8 études [15,21,24,73,78,188,193,195].
- L'exposition antérieure aux 5-ASA ne modifiait pas ce risque dans 4 études, que les patients soient traités par anti-TNFs ou non durant la CAG [24,188,192,193]
- L'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs était un facteur de risque dans 2 études (OR = 5,16, IC95% 1,34 – 19,8, [86]), dont une avec uniquement des patients nécessitant un traitement médical de sauvetage (47% d'exposé en cas de colectomie vs 17% en cas d'absence de colectomie, $p = 0,004$ en multivarié, [198]), mais était un facteur indépendant dans 4 études [21,24,188,192]. Parmi des patients traités par anti-TNFs, un traitement par thiopurine à l'admission était un facteur protecteur dans une étude (0% dans le groupe colectomie vs 40% en absence de colectomie, $p = 0,04$, [193]).
- Une corticothérapie antérieure était un facteur de risque de colectomie dans 3 études (70% de colectomie vs 42% [189], 60% vs 34% [188], et 90% vs 59%, [165]) mais 5 études étaient NS [24,48,73,86,198] (quel que soit la dose ou la durée de la corticothérapie). Avoir une corticothérapie orale avant la corticothérapie intraveineuse n'était pas un facteur de risque chez des patients ayant eu une thérapie de sauvetage [192,198]. L'utilisation de corticoïde durant la 1^{ère} année de la RCH était un facteur de risque de colectomie durant l'hospitalisation pour CAG (89% vs 60%, $p = 0,01$) mais pas après 4,7 ans de suivi [165].

Les caractéristiques de la poussée, au début de l'hospitalisation, sont également associées au risque de colectomie dans plusieurs études :

- Une atteinte pancolique, sans réelle précision dans les études si il s'agit de l'atteinte avant hospitalisation ou au moment de la CAG, était un facteur de risque

majeur dans 2 études (OR = 3,18 [88] et pancolite vs rectite OR = 8,51 [201]). Ce facteur était cependant NS dans 3 études ($p = 0,05$ en univariée, mais $p = 0,55$ MV[186]) (que ce soit durant l'hospitalisation ou à plus long terme, [165,187]). Concernant les études ayant précisées le traitement médical de 2nd ligne, une maladie peu étendue était associée à une absence de colectomie dans 1 étude (OR = 0,35, IC95% 0,12–0,98, [199]), et dans le même sens, une maladie étendue était un facteur de risque dans 2 études (OR 5,5; IC95% 1,57–19,01, [108]), dont une spécifique de la ciclosporine (27% de colectomie à 3 mois en cas de maladie étendue vs 13% en cas d'atteinte du côlon gauche, $p = 0,01$, [92]). Cependant ce facteur n'était pas mis en évidence dans toutes les études avec traitement médical de 2nd ligne [73,106,107,128,191,195,198,200].

- Le score de Truelove était corrélé au risque de colectomie dans une étude (8,5% de colectomie si un critère présent (en plus du critère obligatoire), 31% si 2 critères présents, et 48% si 3 critères ou plus) [15]. A l'inverse, le nombre de critères en plus de la présence de selles sanglantes n'était pas prédictif dans une autre étude [166]. Le score mayo [107,190], le SCCAI [190], le score de Lichtiger à l'entrée[39] n'étaient pas prédictifs dans d'autres études. Au début de l'infliximab, le score mayo était prédictif de la colectomie dans une étude (HR = 3,85, IC95% 1,43 to 10,41, $p = 0,008$) [194], tout comme une maladie dite « sévère » (31% des patients non opérés vs 87,5% des patients opérés, $p < 0,01$, [128]) et un score de Lichtiger élevé au début d'un traitement médical de 2nd ligne (14,1 en cas colectomie vs 11,5 en absence de colectomie, $p = 0,003$) [73]). Le score de Lichtiger à l'initiation de la ciclosporine n'était pas associé au risque de colectomie dans une étude, mais l'était à J3 du début de ce traitement (13,1 dans le groupe colectomie, versus 10,8 en cas de réponse, $p = 0,003$, [73]). La sévérité de la poussée avant l'infliximab en 2^{ème} ligne [195], également défini par le score de Lichtiger [191] n'était pas prédictive dans une autre étude.

- Les caractéristiques endoscopiques n'étaient pas associées dans 3 études (la présence d'ulcère profond [86], comme le score Mayo endoscopique [119], ou la présence de lésions sévères [39]). A l'inverse du score mayo endoscopique, l'UCEIS était significatif dans une étude chinoise (UCEIS médian de 4,49 en absence de colectomie, versus 6,24 dans le groupe colectomie, $p < 0,001$, [187]). Un UCEIS supérieur ou égal à 5 était également prédictif de colectomie à 14 mois (33% vs 9%, $p = 0,012$) [21]). Dans une population recevant l'infliximab en 2^{ème} ligne, ce facteur

n'était pas significatif, mais la puissance pouvait être insuffisante [113]. A l'inverse, dans une étude italienne avec 113 patients traités par IFX, les lésions sévères en endoscopies étaient prédictives de colectomie durant le suivi (RR = 5,13, IC95% 1,55 – 16,96, [191]). En ce qui concerne la ciclosporine, la présence d'au moins une lésion sévère en endoscopie (ulcères, ulcération étendue, large décollement muqueux) 2 jours avant l'initiation de ce traitement était associée à un plus grand risque de colectomie dans une étude (HR = 2,38, IC95% 1,80–3,14, [48]), risque cependant non mis en évidence dans une autre étude [73].

- La durée de la poussée avant l'hospitalisation n'était pas associée au risque de colectomie dans 1 étude [24] mais l'était dans une population recevant l'infliximab en 2^{ème} ligne (si poussée avant l'admission entre 3 et 12 semaines (comparé à une poussée de moins de 3 semaines) : OR = 2,1, IC95% 1,0 – 4,5, [195]). La durée de la corticothérapie avant l'hospitalisation n'était pas associée au risque de colectomie dans cette même étude [195].

- Avoir des manifestations extra-intestinales serait un facteur protecteur de colectomie à long terme (73% des non opérés en ont aucune vs 45% des patients opérés, p = 0,001) mais pas à court terme dans une étude [165].

Les facteurs cliniques sont globalement discordants dans la littérature :

- Une fréquence cardiaque élevée à J1 était un facteur de risque dans une étude (93 /min vs 84 /min [186]) mais était NS dans 2 autres études à J1 [166] et dans une autre à J3 [24]. La fréquence cardiaque au début de la ciclosporine était prédictive de colectomie dans une étude (HR = 1,86, IC95% : 1,45–2,38, [48]), mais était NS dans 2 études ([73,197]).

- La température était NS dans 4 études ([24,166,187,188]), à l'inverse de 2 études significative (T > 38 °C à J1, OR = 8,6, [186]), et (37,4 °C à J2 dans le groupe colectomie vs 36,9 °C, p = 0,012, [189]). Une température > 37,5°C au début de la ciclosporine était prédictive de colectomie dans une étude (HR = 1,94, IC95% 1,51–2,49, [48]), mais était NS dans une autre [73].

- Le nombre de selles par jour était NS dans 6 études ([39,186–188,190,196]), mais 2 études étaient significatives à J1 (7,9 vs 4,4 (OR = 0,79, [24]) et à J3 (risque de colectomie plus important si supérieur à 4 par jour, risque aussi exprimé sous cette forme : 6,8 selles/jour en cas de colectomie, vs 3,6, P < 0,0001, [189]). La fréquence des selles au 3^{ème} de la ciclosporine était également prédictive du risque de

colectomie (10,9 en cas de colectomie vs 7,0 chez les répondeurs, $p = 0,04$, [73]). Le pourcentage de rectorragies au 2^{ème} jour (83% vs 42%, $p = 0,0003$) était également prédictif de colectomie [189].

A propos des facteurs biologiques, certains sont fréquemment associés dans les études :

- Tout d'abord, le taux sérique de la CRP était NS dans 8 études ([24,39,86,119,166,187,188,192]), mais l'était dans 3 études à J1 : CRP à 97mg/L, 56 mg/L, et 163 mg/L dans le groupe colectomie versus respectivement 48 mg/L, 26 mg/L et 71 mg/L en absence de colectomie dans les études respectives [186,190,193]. Le risque de colectomie était augmenté à 3 mois en cas de CRP sérique supérieure à 3 à l'admission (RR = 2,15, IC95% 1,05 – 4,36) mais pas à 1 an [191]. Si la CRP est évaluée à J3, le risque de colectomie est plus important (36,3 mg/L dans le groupe colectomie vs 18,0 mg/L, $p = 0,007$, [189]). Un taux sérique de CRP > 45 mg/L au début de la ciclosporine était également prédictive de colectomie (HR = 1,70, IC95% 1,34–2,16, [48]). Dans le même sens, un taux sérique de la CRP augmenté au début du traitement médical de 2nd ligne était un facteur de risque dans 3 études (OR = 2,9; 95% CI: 1,18–8,28, [108]), (76 mg/L dans le groupe colectomie vs 40 mg/L en absence de colectomie, $p = 0,015$, [128]), et (OR = 1,01, IC95% 1,004–1,018 [199]). Dans une autre étude, ce facteur était prédictif de colectomie en univariée ($p = 0,012$), mais pas en multivariée[196]). Enfin, toujours en cas de traitement de 2nd ligne, ce facteur n'était pas associé dans 3 études [73,195,198].

- L'albuminémie était significative dans 3 études à J1 (31 g/L vs 34 g/L, OR = 1,1, [24]) (si < 30 g/L à J1: 66% de colectomie vs 22,6%, [132]) (29,5 g/L vs 26 g/L, $p = 0,048$, [166]), et à J3 (26 g/L vs 34 g/L [188]) mais NS dans 4 études ([86,186,187,192]). La malnutrition au cours de l'hospitalisation était également un facteur de risque de colectomie dans une autre étude (OR = 6,13, IC95% 4,64–8,10, [201]). Une hypoalbuminémie au début de l'infliximab, et non à l'admission, était prédictive de colectomie dans 2 études (HR = 3,15, IC95% 1,15 - 8,62, $p=0,0026$, [190]) (54% de colectomie si 22 g/L versus 8% si > 22 g/L, $p < 0,01$, HR = 0,84, IC95% 0,75–0,95, [119]). Un taux d'albuminémie inférieur à 27 g/L était associé en univariée (HR = 2,0, IC95% 1,2 – 3,4) mais pas en multivariée dans une 3^{ème} étude [195]. Avant traitement de sauvetage (infliximab ou ciclosporine), ce facteur de risque

était également mis en évidence (36 g/L d'abuminémie dans le groupe non - opéré vs 31 g/L dans le groupe opéré, $p = 0,014$, [128]). L'albuminémie au début de la ciclosporine n'était pas associée à la colectomie dans 3 études [48,73,195,197].

- L'hémoglobinémie à l'entrée était NS dans 13 études [24,48,73,119,166,186–188,190,191,195–197], mais 2 études étaient significatives : si $< 11,8$ g/dL : OR = 2,45 [88], si < 11 g/dL : OR = 4,26 [86].

- Une hématicrite inférieure à 36% à l'admission était un facteur de risque dans une étude (OR = 3,03, IC95% 1,59 – 5,79, [88]), à l'inverse de la créatinine à l'entrée qui n'était pas associée au risque [190].

- Le taux de globules blancs, que ce soit au début de l'hospitalisation [187], ou au début de la ciclosporine n'était également pas prédictif de la colectomie [48,73,196,197].

- Le taux de plaquettes était significatif dans une étude (373 000 dans le groupe répondeur vs 288 000 dans le groupe colectomie, $p = 0,011$, [73]), mais pas dans 3 autres [48,187,197].

- La dilatation colique à l'introduction de la ciclosporine n'était pas significative dans 2 études [73,196].

Annexe 14 : Score de Lennard Jones [202] :

Assessment of severity in colitis: A preliminary study

Number of Bowel Actions	Body Temperature	
	< 38°C	> 38°C
0-5	4 (56) ¹	38 (8)
6-8	9 (43)	60 (5)
> 9	34 (32)	80 (5)

Table V *The estimated percentage of patients failing to respond to medical treatment in an attack of colitis correlated with the maximum temperature and the observed bowel frequency during the first 24 hours in hospital*

¹Figures in brackets show the actual number of cases in each group. Only cases with information on both attributes are included.

Bowel Actions per 24 Hours	Serum Albumin (g/l)	Pulse Rate	
		< 89	> 90
0-5	< 30	11 (7) ¹	47 (8)
	30-35	5 (18)	13 (11)
	> 35	1 (23)	6 (9)
6-9	< 30	16 (5)	58 (12)
	30-35	8 (19)	27 (12)
	> 35	3 (13)	22 (1)
> 9	< 30	32 (8)	62 (12)
	30-35	14 (8)	44 (10)
	> 35	7 (1)	22 (3)

Table VI *Estimated percentage of patients failing to respond to medical treatment classified by frequency of bowel movements on day of admission, serum albumin, and pulse rate on first day after admission*

¹Figures in brackets show the actual number of cases in each group. Missing values have been estimated by the method of Buck (1960).

Annexe 15 : Activity Index ou Index de Séo [246] :

Table 2 Scoring system for the complex integrated disease activity index (Seo et al')

<i>Variable</i>	<i>Score</i>	<i>Weighting</i>
Bloody stool		×60
Little or none	0	
Present	1	
Bowel movements/day		×13
≤4	1	
5–7	2	
≥8	3	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)		×0.5
Haemoglobin (g/dl)		× -4
Albumin (g/dl)		× -15
Constant		200

The final score is the total of the resulting values in the right hand column.

Annexe 16 : Score de Ho [24] :

Variables	Score
Mean stool frequency	
<4	0
$4 \leq 6$	1
$6 \leq 9$	2
>9	4
Colonic dilatation	4
Hypoalbuminemia	
< 30 g/L	1

Overall risk score = [score attributable to mean stool frequency (0,1,2 or 4)] + [presence of colonic dilatation (0 or 4)] + [presence of hypoalbuminemia (0 or 1)]. Minimum score = 0, maximum score = 9.

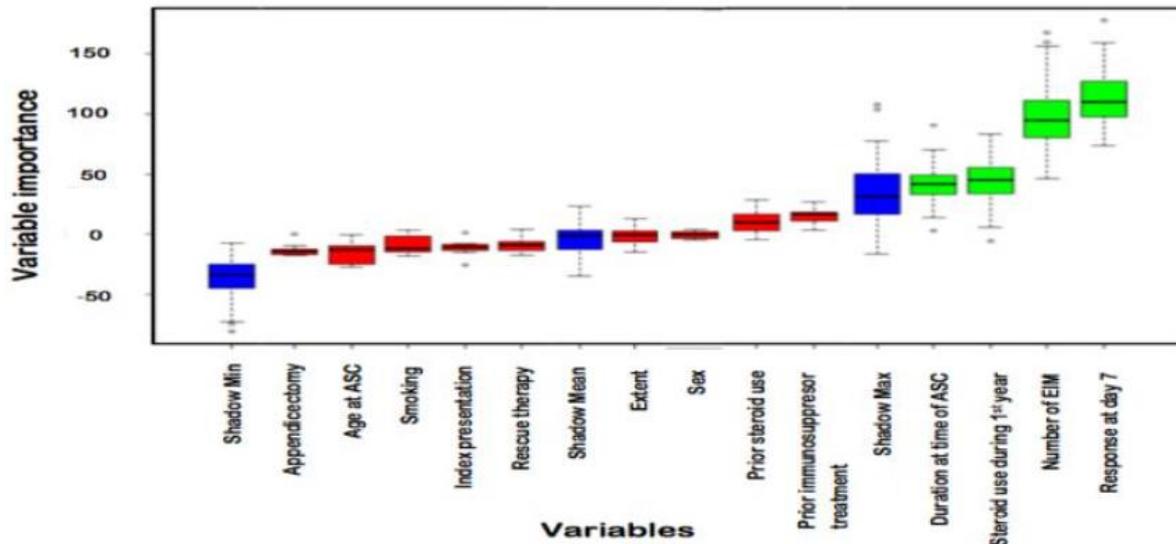
Annexe 17 : Score de Ananthakrishnan et al [201] :

Characteristic	Points
Anemia	1
Requirement for blood transfusion	1
Malnutrition	2
Total parenteral nutrition	2
Transfer from outside hospital	1
Admission to teaching hospital	1
Total	0–8

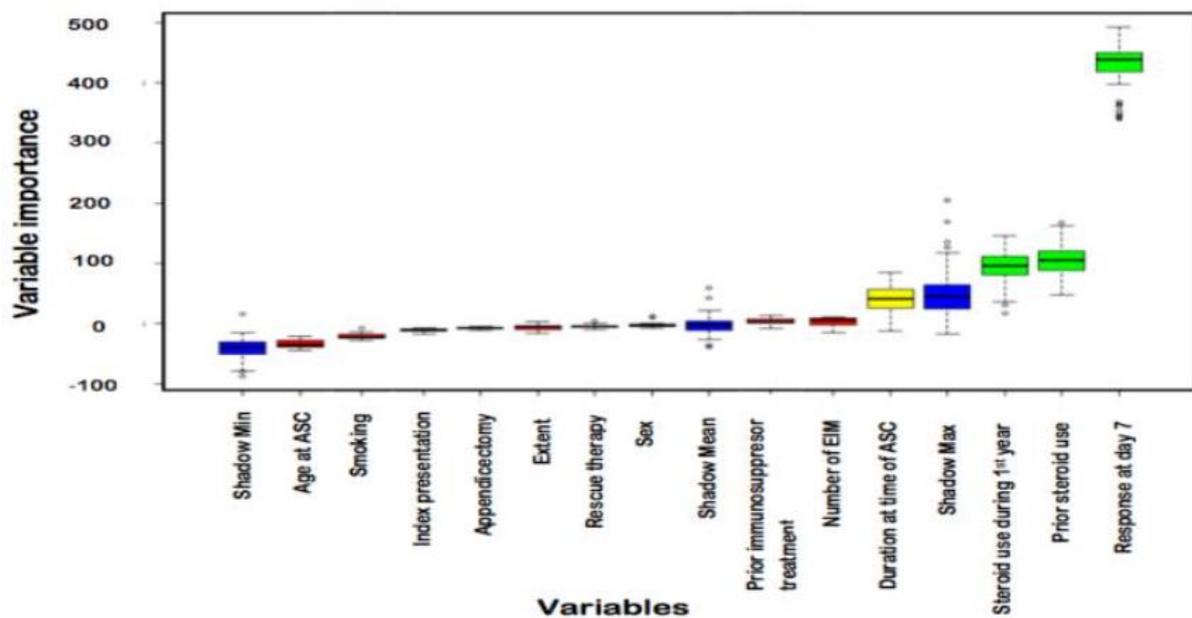
Risk strata were defined as low (0–1), intermediate (2–3), and high (≥ 4) odds of colectomy during the index hospitalization based on the cumulative risk score.

Annexe 18 : Score de Jain et al [165] :

A) Multivariate feature selection for prediction of colectomy in follow-up using the Boruta algorithm.



B) Multivariate feature selection for prediction of steroid dependence in follow-up using the Boruta algorithm.



Annexe 19 : Score des comorbidités de Charlson [132] :

- 1- Infarctus du myocarde
- 2 - Insuffisance cardiaque congestive
- 3- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- 4 - Accident vasculaire cérébral
- 5 - Démence
- 6 - Maladie pulmonaire chronique
- 7 – Problème articulaire, rhumatisme
- 8 - Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
- 9 – Hépatopathie d'importance faible
- 10 - Diabète
- 11 - Hémiplégie (vasculaire et autres)
- 12 - Insuffisance rénale modérée à terminale (créat> 30 mg/L)
- 13 - Diabète compliqué
- 14 - Tumeur solide
- 15 - Leucémie
- 16 - Lymphome
- 17 - Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
- 18 - Tumeur solide métastatique
- 19 - Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Annexe 20 : Classification de Montréal [211] :

Table 1.2 Distribution of ulcerative colitis (from¹⁶).

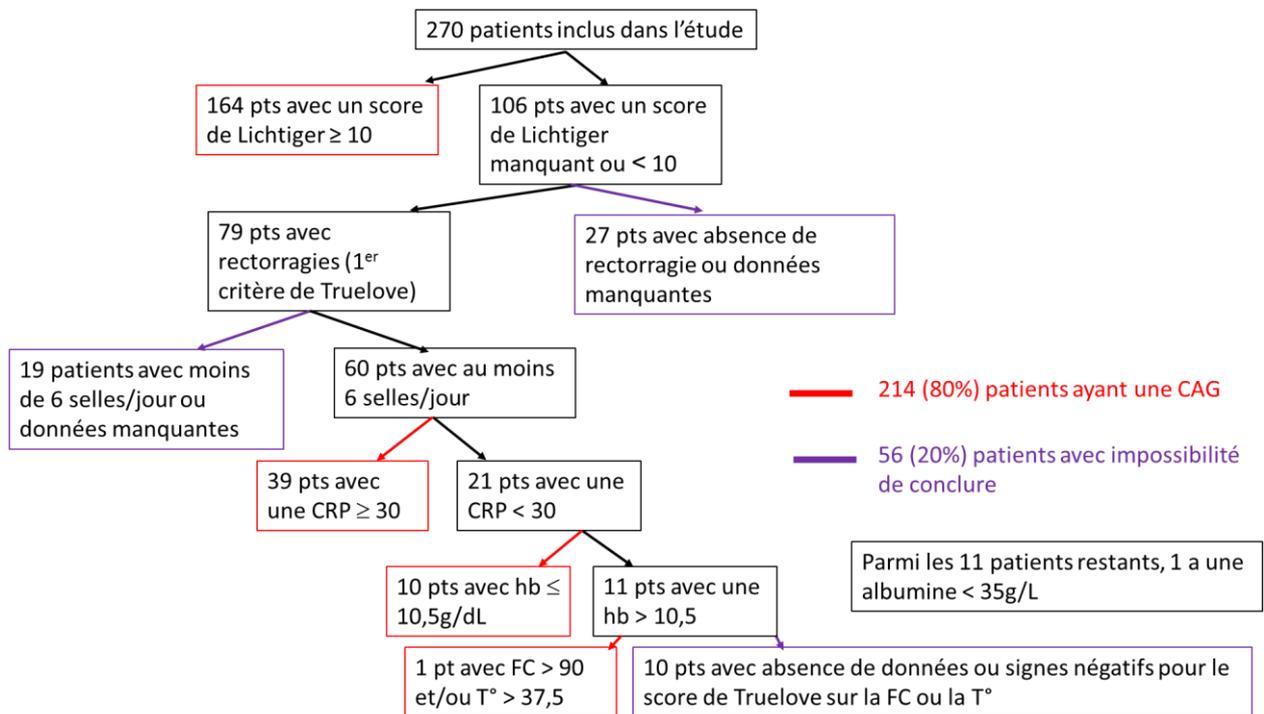
Term	Distribution	Description
E1	Proctitis	involvement limited to the rectum (ie proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2	Left-sided	involvement limited to the proportion of the colon distal to the splenic flexure (analogous to 'distal' colitis)
E3	Extensive	involvement extends proximal to the splenic flexure, including pancolitis

Annexe 21 : Caractéristiques des patients exclus pour albumine ou CRP sériques manquantes.

Variables	Population d'étude : n = 270 (%)	Population exclue : n = 33 (%)	Valeur du « p »
Age à l'admission en année	32.0 (24-47)	31 (22-40)	0.08
Age à l'admission supérieure à 50ans	211 (78,1)	29 (87,9)	0.19
Antécédent d'insuffisance cardiaque	5 (1.9)	0	
Antécédent d'insuffisance respiratoire	9 (3.3)	0	
Étendue de la MICI avant l'hospitalisation :			
- E1	7(2.6)	2(6.3)	
- E2	101(37.4)	10(31.3)	
- E3	162(60.0)	20(62.5)	0.44
Traitement antérieur par thiopurines	81 (30,0)	7 (21,2)	0.29
Traitement antérieur par anti-TNFs	34 (12,6)	2 (6,1)	0.27
Corticothérapie avant l'hospitalisation	121 (45.0)	12 (36.4)	0.36
Prise en charge initiale dans un autre hôpital	8 (3)	18 (54)	< 0.001
Score de Lichtiger	12 (10-14)	11.5 (10-12)	0.25
Défense abdominale à la palpation	9 (3.3)	1 (3.0)	
Pourcentage de perte de poids	8.2 (5-12)	6.8 (5 – 10)	0.28
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxigène au début de l'hospitalisation	10 (4.3)	0	
CRP sérique en mg/L	53 (19-110)	92 (34-135)	0.22
Albuminémie en g/L	30.7 (26– 36)	25.6 (25-26)	0.004*
Hémoglobine en g/dL	11.6 (10-13)	11.7 (10-14)	0.64

* 5 valeurs d'albuminémie dans le groupe « CRP ou albumine manquante »

Annexe 22 : Patients ayant une CAG selon le score de Lichtiger ou les critères de Truelove.



Pts : patients, Pt : patient, Hb : hémoglobine, T°C : Température en degré Celsius, FC : Fréquence cardiaque.

Annexe 23 : Caractéristiques des populations caennaises et parisiennes.

Variable	Cohorte de l'hôpital St-Antoine (N = 226)	Cohorte du CHU de Caen (N = 44)	Valeur du « p »
Age à l'admission en année	32 (24-45)	38 (24 – 58)	0,10
Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou anti-TNFs	76 (33)	12 (27)	0,41
Délai avant hospitalisation (en jours)	31 (17 - 61)	10 (20 – 40)	0,004
Corticothérapie avant l'hospitalisation	109 (48)	12 (28)	0,01
Score de Lichtiger,	12 (10 – 13)	13 (10 – 15)	0,46
Nombre de selles par 24h,	10 (6 – 15)	10 (7 – 14)	0,50
Albuminémie en g/L	31,3 (26,6 – 35,6)	29,5 (24 – 33,2)	0,15
CRP sérique en mg/l	70,1	111,1	0,0005
Présence dans les selles de <i>C. difficile</i> toxinogène à l'admission	10 (5)	0 (0)	
Taux de réponse à la CTC IV	127 (60)	28 (65)	0,56
Taux de colectomie à 3 mois	16/187	2/31	0,73
Taux de colectomie à 1 an	24 (12,6)	3 (8)	0,43

Les résultats sont exprimés en médiane (1^{er} et 3^{ème} interquartile) ou en effectifs (pourcentage). IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Annexe 24 : Comparaison des performances des scores (VPN, VPP, sensibilités, spécificités, et rapport de vraisemblance).

Nom du 1 ^{er} auteur de l'article initial	Limite fixée / critère	% de patients ayant les critères (n)	VPN (%)	VPP (%)	Se (%)	Sp (%)	RV + (%)	RV - (%)
Lennard – Jones [202]	≥ 9 selles ET > 38,0°C	3 (5)	77**	80*	11**	99**	11**	0,89**
Séo [203]	> 200	23 (29)	89*	83*	71***	94***	11,8***	0,3***
Travis [204]	Présent	28 (14)	91**	85* ou 71**	77**	94**	12,8**	0,24**
Lindgren [189]	> 8	42 (18)	84**	72**	76**	81**	4,0**	0,3**
Ho [24]	0 – 1 2 – 3 ≥ 4	42 34 23		11* 43* 85*				
Score de notre étude	0	15 (41)	87			83		
	1	34 (91)	88	9	27	65	0,77	1,12
	2	42 (113)	88	10	37	58	0,88	1,08
	3	9 (24)	92	42	33	94	5,50	0,71
	4	0,3 (1)	89	100	3	100		0,97

* Valeurs décrites dans l'étude initiale

** Les chiffres sont recalculés à partir des données fournies dans l'étude initiale

*** Valeurs obtenues dans une cohorte de validation du même auteur

Détail des performances des scores

a) Score de Lennard – Jones [202] : Réalisé à partir du tableau V de l'étude, parmi les patients en échec du traitement médical, correspondant au décès ou à la colectomie.

	Au moins 9 selles et 38°C	Signes absents	Total
Colectomie	4	33	37 ; Se = 11%
Absence de colectomie	1	111	112 ; Sp = 99%
Total	5 ; VPP = 80%	144 ; VPN = 77%	149 ; RV+ = 11 ; RV- = 0,89

b) Score de Travis [204] : 51 CAG et 49 patients inclus. Score calculé à partir des 49 patients. L'étude avance le chiffre de 85% de VPP, sans pouvoir le calculer à partir des données qu'ils fournissent.

	Plus de 8 selles par jour ou 3 à 8 selles et CRP > 45mg/L	Signes absents	Total
Colectomie	10	3	13 ; Se = 77%
Absence de colectomie	4	32	34 ; Sp = 94%
Total	14 ; VPP = 71%	35 ; VPN = 91%	RV+ = 12,8 ; RV- = 0,24

c) Score de Lindgren [189] : Score réalisé à partir de 43 patients, alors que l'étude a inclus 97 patients

	Score > 8	Score < 8	Total
Colectomie	13	4	17 ; Se = 76%
Absence de colectomie	5	21	26 ; Sp = 81%
Total	18 ; VPP = 72%	25 ; VPN = 84%	43 ; RV+ = 4 ; RV- = 0,30

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

Development of a predictive score at hospital admission of colectomy within one year in patients with acute severe ulcerative colitis

ABSTRACT

Introduction

Definition criteria of acute severe ulcerative colitis (ASUC) are well established, as well as the treatment strategy after hospital admission. In contrast, there are few data regarding predictors of colectomy at hospital admission.

Methods

All consecutive patients with ASUC treated with intravenous treatment and hospitalized in two French hospitals between 2002 and 2017 were included. Patients were followed until occurrence of colectomy or loss of follow-up. Cox survival analysis was performed and the independent risk factors identified by multivariate analysis were used to build a predictive score of colectomy.

Results

A total of 270 patients with ASUC were included with a median follow-up of 30 months (interquartile range [IQR] 7 – 6.6) and the cumulative risk of colectomy at one year was 12.3% (IQR: 8.6 – 16.8). By multivariate analysis, previous treatment by anti-TNFs or thiopurines (Hazard ratio (HR): 3.86; CI 95% 1.82-8.18), presence of *Clostridium difficile* infection (HR: 3.73; CI95% 1.11-12.55), CRP level above 30mg/l (HR: 3.06; CI95% 1.11-8.43), and albumin level below 30 g/l (HR: 2.67; CI95% 1.20-5.92) were associated with an increased risk of colectomy within one year after admission. Based on a score included these four predictors, the cumulative risk of colectomy within one year was 0,0%, 9.4%, 10.6%, 51,2% and 100% in patients with a score of 0, 1, 2, 3 and 4 items respectively.

Conclusion

Four predictors of colectomy within one year were identified. A score combining these predictors was highly predictive of the risk magnitude of colectomy within one year after admission. These findings need to be validated in a replicative cohort.

Key words: Ulcerative colitis, acute severe colitis, colectomy, predictors

Élaboration d'un score prédictif de la colectomie dans l'année suivant une colite aiguë grave compliquant une rectocolite hémorragique

RESUME :

Introduction

La définition et la prise en charge de la colite aiguë grave (CAG) compliquant la rectocolite hémorragique est aujourd'hui bien connue, mais il existe peu de données sur les facteurs prédictifs à l'admission de la colectomie.

Matériels et méthodes

Tous les patients consécutifs ayant une CAG, recevant un traitement intraveineux et hospitalisés dans 2 centres français entre 2002 et 2017 ont été inclus. La date de censure était la date de colectomie ou des dernières nouvelles. Les facteurs prédictifs indépendants de colectomie ont été obtenus par un modèle de Cox puis ont été utilisés pour construire un score prédictif de colectomie dans l'année suivant la CAG.

Résultats

Nous avons inclus 270 patients avec une durée médiane de suivi de 30 mois (Écart interquartile : 7 – 66) et un taux de colectomie à 1 an de 12,3% (EI : 8,6 – 16,8). Après analyse multivariée, l'exposition antérieure par thiopurines ou anti-TNFs (Hazard Ratio (HR) : 3,86, IC95% 1,82 – 8,18), une infection à *Clostridium difficile* (HR : 3,73, IC95% 1,11 – 12,55), un taux sérique de CRP supérieur à 30 mg/L (HR : 3,06, IC95% 1,11 – 8,43), et une albuminémie inférieure à 30 g/L (HR : 2,67, IC95% 1,20 – 5,92) étaient associés à un risque augmenté de colectomie dans l'année suivant la CAG. A partir d'un score basé sur ces 4 items, le risque de colectomie était de 0,0%, 9,4%, 10,6%, 51,2% et 100%, en présence respectivement de 0, 1, 2, 3, et 4 items.

Conclusion

A partir de cette cohorte, nous avons identifiés 4 facteurs prédictifs de colectomie dans l'année suivant la CAG, pour constituer un score hautement prédictif de colectomie. Ces résultats nécessitent une cohorte de validation.

MOTS CLES : Rectocolite hémorragique, colite aiguë grave, colectomie, facteurs prédictifs