



HAL
open science

Performances diagnostiques de la CRP, de l'albuminémie, de l'endoscopie et du scanner dans l'évaluation des ulcérations creusantes au cours de la rectocolite hémorragique

Anne Le Chevillier

► **To cite this version:**

Anne Le Chevillier. Performances diagnostiques de la CRP, de l'albuminémie, de l'endoscopie et du scanner dans l'évaluation des ulcérations creusantes au cours de la rectocolite hémorragique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02492712

HAL Id: dumas-02492712

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492712>

Submitted on 27 Feb 2020

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT EN MEDECINE
Spécialité HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 octobre 2019 par

Anne LE CHEVILLIER

Née le 14 janvier 1992 à Rouen

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA CRP, DE L'ALBUMINEMIE,
DE L'ENDOSCOPIE ET DU SCANNER DANS L'EVALUATION DES ULCERATIONS
CREUSANTES AU COURS DE LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Pauline RIVIERE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Frank ZERBIB	Président du jury
Monsieur le Professeur David LAHARIE	Juge
Madame le Docteur Anne RULLIER	Juge
Monsieur le Docteur Bruno LAPUYADE	Juge
Monsieur le Professeur Quentin DENOST	Juge

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Xavier ROBLIN

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	3
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	4
I. INTRODUCTION	5
II. GENERALITES SUR LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	6
1) Epidémiologie	6
2) Physiopathologie et facteurs favorisants	7
3) Diagnostic	9
4) Evaluation de la gravité d'une poussée	12
5) Traitement (hors colite aigue grave).....	14
6) Surveillance et dépistage	18
III. LA POUSSEE SEVERE DE RCH	20
1) Définition et épidémiologie.....	20
2) Bilan initial	21
3) Prise en charge médicale.....	28
4) Prise en charge chirurgicale.....	30
IV. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	31
V. PATIENTS ET METHODES	34
VI. RESULTATS	41
VII. DISCUSSION.....	51
VIII. CONCLUSION	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXE - Le Serment d'Hippocrate	65

LISTE DES ABBREVIATIONS

5-ASA : 5-Amino-Salicylé

AIA : Anastomose Iléo-Anale

AIR : Anastomose Iléo-Rectale

CAG : Colite Aiguë Grave

CCR : Cancer Colo-Rectal

CMV : CytoMégaloVirus

CPT : Colo-Proctectomie Totale

CST : Colectomie Sub-Totale

CRP : C-Réactive Protéine

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

RCH : Rectocolite Hémorragique

SEG : Signe Endoscopique de Gravité

TDM : TomoDensitoMétrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

UC : Ulcération Creusante

UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

VPP : Valeur Prédicative Positive

VPN : Valeur Prédicative Négative

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Taux d'incidence de la RCH dans le monde en 2012	6
Figure 2 - Classification de Montréal de la RCH	9
Figure 3 - Aspects endoscopiques de la RCH en poussée.....	11
Figure 4 - Aspect histologique de la RCH	12
Figure 5 - Algorithme de prise en charge de la RCH non sévère	17
Figure 6 - Aspects tomодensitométriques de CAG sur RCH	24
Figure 7 - Signes endoscopiques de gravité dans la CAG sur RCH.	25
Figure 8 - Sous-score Mayo endoscopique de la RCH	26
Figure 9 - Classification des ulcérations coliques dans notre étude	37
Figure 10 - Flowchart de l'étude	41
Figure 11 - Performances diagnostiques des examens biochimiques, endoscopiques et scanographiques pour les ulcérations creusantes dans la RCH.....	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Score Mayo ou UC-DAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index)	13
Tableau 2 - Score de Lichtiger	22
Tableau 3 - Score UCEIS	27
Tableau 4 - Caractéristiques de la population	44
Tableau 5 - Comparaison des deux groupes sur les paramètres clinico-biologiques	46
Tableau 6 - Comparaison des deux groupes sur les paramètres endoscopiques et scanographiques	48

I. INTRODUCTION

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), au même titre que la maladie de Crohn (MC).

Elle se caractérise par une inflammation de la muqueuse atteignant constamment le rectum dès la ligne pectinée et s'étendant de manière continue plus ou moins haut vers le cæcum en respectant l'intestin grêle (1).

Elle évolue de manière intermittente, alternant des phases de poussée et des phases de rémission plus ou moins longues, et altère la qualité de vie des patients (2).

La poussée sévère de RCH est plus communément appelée la colite aiguë grave (CAG). Elle met en jeu le pronostic vital du patient et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale urgente en milieu hospitalier spécialisé (3).

Dans ce contexte, l'échec du traitement médical et le recours à la colectomie subsistent dans 20 à 30 % des cas, et la morbi-mortalité post-opératoire dépend du délai de prise en charge chirurgicale (4). Il faut donc savoir anticiper l'échec du traitement médical pour proposer la colectomie au moment opportun.

La prise en charge actuelle de la CAG repose encore essentiellement sur l'évaluation clinique du patient. Toutefois, certains examens complémentaires – qu'ils soient biologiques, radiologiques ou endoscopiques – peuvent guider la prise en charge en étant prédicteurs du succès ou de l'échec du traitement médical.

Par exemple, les ulcérations creusantes visualisées en rectosigmoïdoscopie sont corrélées à la gravité de la CAG et pourraient prédire un recours plus fréquent à la colectomie. Toutefois, la réalisation d'une endoscopie digestive basse demeure inconfortable pour le patient en période de poussée inflammatoire sévère.

C'est pourquoi nous avons mené cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques isolées puis combinées du taux sérique de C-réactive protéine (CRP), de l'albuminémie, de l'endoscopie et du scanner pour identifier les ulcérations creusantes au cours de la RCH.

II. GENERALITES SUR LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

1) Epidémiologie

A l'échelle mondiale, on observe une prévalence et une incidence des MICI plus importantes dans les pays industrialisés par rapport aux pays en voie de développement (5,6). Il existe un gradient Nord-Sud de la maladie qui suggère le rôle de facteurs environnementaux en lien avec un mode de vie « occidental » (7–9).

Ainsi, la RCH est plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord, mais son incidence tend à augmenter dans les pays en cours d'occidentalisation, comme en Asie du Sud-Est ou en Afrique du Sud par exemple (8,10).

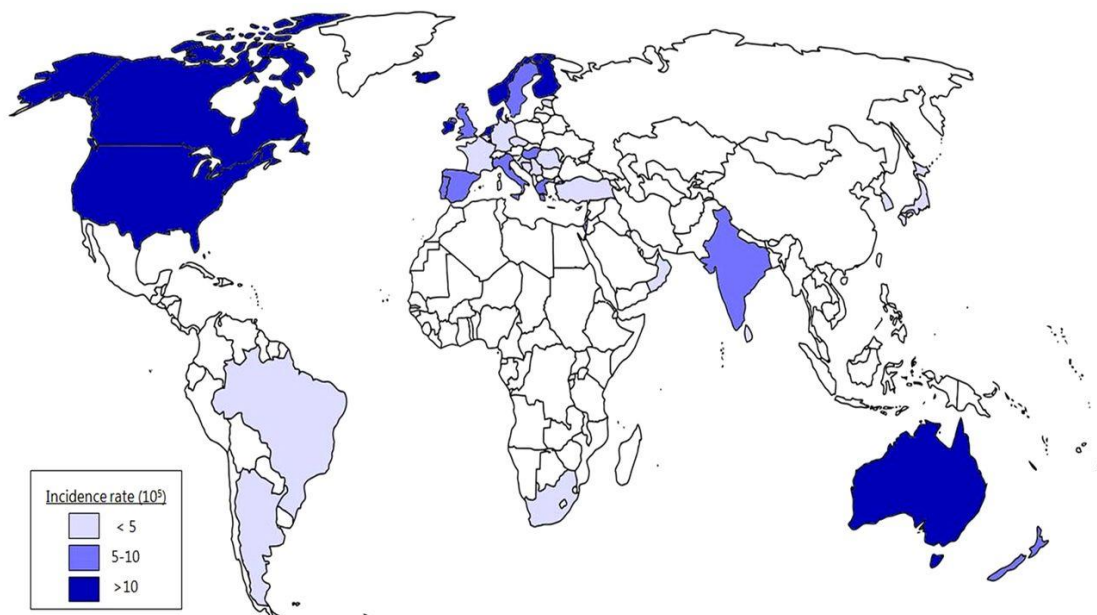


Figure 1 - Taux d'incidence de la RCH dans le monde en 2012
selon Ng SC et al. Gut. 2013 (11)

Le gradient Nord-Sud est également observé à l'échelle de l'Europe. Pour la RCH, les plus fortes incidences ont été enregistrées en Scandinavie et en Islande (24,5 pour 100.000 habitants) et les plus faibles dans le sud du Portugal (1,6 pour 100.000 habitants). Les taux d'incidence dans les centres d'Europe du Nord apparaissent 40 % plus élevés que dans les centres du Sud (12).

Dans la plupart des régions d'Europe, la RCH est plus fréquente que la MC, à l'exception de certains pays comme la France.

En effet, la France se différencie du reste de l'Europe par une incidence plus faible de la RCH – de 7,2 pour 100.000 habitants – et il n'existe pas de gradient Nord-Sud contrairement à la MC (13). De plus, l'incidence de la RCH en France tend à diminuer, tandis que celle de la MC tend à augmenter (14).

Selon les données du registre français EPIMAD, on observe pour la RCH une prédominance masculine et un âge médian au diagnostic de 30 à 40 ans (15).

2) Physiopathologie et facteurs favorisants

La pathogénèse exacte des MICI demeure encore inconnue. On pense actuellement qu'elle résulte d'une activation inappropriée du système immunitaire gastro-intestinal vis-à-vis du microbiote, chez des sujets génétiquement susceptibles et sous l'influence de facteurs environnementaux.

a) Facteurs génétiques

L'existence d'antécédents familiaux de MICI est l'un des principaux facteurs de risque de développer une MICI, ce qui suggère une part de génétique dans la genèse de ces maladies (16,17).

Néanmoins, cette prédisposition familiale est moins importante pour la RCH que pour la MC et seulement 8 à 14 % des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH (18,19). La maladie se déclare de manière significativement plus précoce chez ces patients (20).

Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes n'est que de 6 % à 13 % (21,22), ce qui suggère une importante part environnementale dans la physiopathologie de la RCH.

Le polymorphisme génétique associé aux MICI joue un rôle principalement dans le maintien de la barrière épithéliale, l'immunité innée et adaptative et l'autophagie. Une cinquantaine de variants à risque ont été identifiés dans la RCH, dont une vingtaine communs à la MC (23,24).

b) Rôle du microbiote

Le microbiote est sous la double influence de la génétique de l'hôte et de facteurs d'environnement.

De nombreux polymorphismes génétiques associés aux MICI sont impliqués dans la reconnaissance ou la réponse aux micro-organismes (25).

Au cours des MICI, on observe une altération de la diversité de la flore intestinale, appelée dysbiose, avec notamment une augmentation des bactéries pro-inflammatoires (26) et une diminution des bactéries anti-inflammatoires (27–29).

Des études complémentaires restent à mener afin de préciser le lien entre la dysbiose et l'inflammation colique.

c) Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été identifiés comme protecteurs dans la RCH :

- Le tabagisme actif a un effet protecteur mais qui semble seulement suspensif (30,31). Parmi les patients atteints de RCH, la maladie semble moins sévère chez les fumeurs.
- L'appendicectomie pour appendicite aiguë est également protectrice lorsqu'elle est réalisée avant l'âge de 20 ans (32–34).
- D'autres travaux suggèrent le rôle protecteur de l'allaitement maternel (35), l'infection à *Helicobacter pylori*, la vitamine D (36).

D'autres facteurs environnementaux sont associés à un risque accru de développer la maladie :

- Certains médicaments comme les AINS (37), la contraception orale (38).
- La prise d'antibiotiques dans l'enfance est un facteur de risque de MC mais pas de RCH dans les pays industrialisés (39,40) et semble même être un facteur protecteur dans les pays en voie de développement (41,42).
- Le haut niveau socio-économique, notamment accès à l'hygiène (43), l'environnement urbain (44), la pollution atmosphérique,
- Les infections gastrointestinales (45,46).
- Le rôle du stress et des événements de vie dans la survenue des MICI n'a pas été démontré (47–49).

3) Diagnostic

a) Présentation clinique

La présentation clinique dépend de l'extension de la maladie. Celle-ci est définie selon la classification de Montréal (1) :

- Le stade E1 correspond à la proctite – inflammation limitée au rectum. La symptomatologie est dominée par le syndrome rectal avec ténésmes, urgences défécatrices, émissions de glaires et rectorragies.
- Le stade E2 correspond à la colite gauche – inflammation étendue au colon gauche en aval de l'angle colique gauche. Les patients présentent également des épisodes de diarrhée plus ou moins sanglante, et de douleurs abdominales.
- Le stade E3 correspond à la colite extensive – inflammation étendue en amont de l'angle colique gauche – et à la pancolite. Dans ce cas, les symptômes peuvent être encore plus prononcés et invalidants pour le patient.

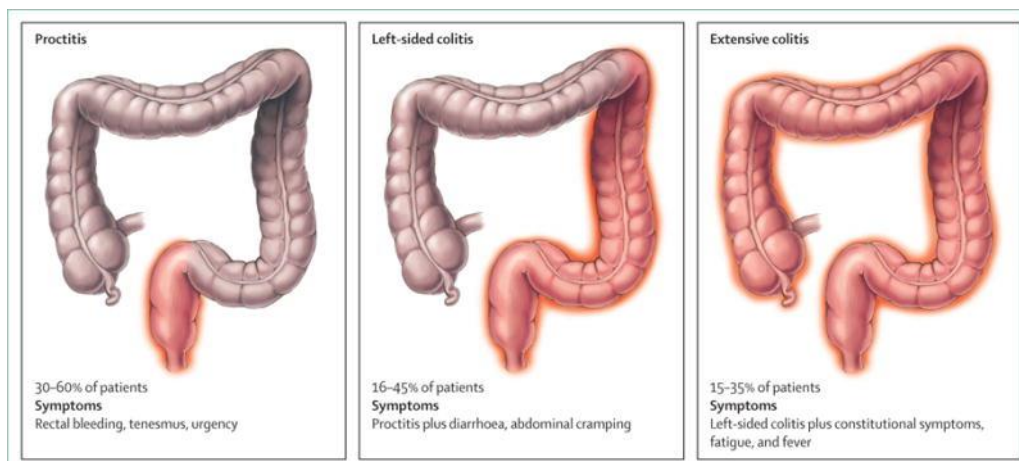


Figure 2 - Classification de Montréal de la RCH

Le symptôme le plus fréquemment décrit est la présence de sang dans les selles (90 % des cas tous stades confondus). Le diagnostic de RCH doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée de plus de 15 jours et devant tout syndrome dysentérique (évacuations afécales, glaireuses et/ou hémorragiques).

Des manifestations extra-digestives peuvent s'associer à la RCH chez environ 35 % des patients (50) :

- Certaines évoluent parallèlement à la maladie digestive comme les arthrites périphériques, l'érythème noueux, les aphtes, l'épisclérite.

- D'autres sont indépendantes de l'évolution de la RCH comme la cholangite sclérosante primitive (CSP), les spondylarthropathies, l'uvéite ou le pyoderma gangrenosum.

Enfin, en phase de poussée, les patients atteints de RCH sont plus exposés au risque d'accident thrombo-embolique que le reste de la population (51).

b) Examens complémentaires

Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments comprenant la présentation clinique, l'évolution des symptômes dans le temps, les facteurs de risque du patient (notamment les antécédents familiaux), mais également les résultats des examens biologiques, endoscopiques et histologiques.

Le bilan biologique initial doit comprendre une numération formule sanguine, une protéine C-réactive (CRP), un ionogramme sanguin et une albuminémie afin d'objectiver un syndrome inflammatoire, une anémie souvent mixte – inflammatoire et par carence martiale –, des troubles ioniques en lien avec la diarrhée, une dénutrition.

Un examen microbiologique des selles avec recherche de toxines de *Clostridium difficile* doit être réalisé afin d'éliminer une infection digestive.

La coloscopie totale avec cathétérisme de l'iléon terminal et réalisation de biopsies étagées en zones saines et pathologiques est indispensable pour le diagnostic positif et le diagnostic différentiel avec la MC.

L'aspect typique est celui d'une atteinte débutant dès la ligne pectinée, rétrograde et continue, s'étendant au maximum jusqu'au caecum, avec une délimitation nette entre la muqueuse inflammatoire et la muqueuse saine (52). L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire caecal péri-appendiculaire est classique (53). L'iléon terminal est habituellement indemne et le rectum peut parfois être moins sévèrement atteint que les segments d'amont.

La muqueuse inflammatoire est érythémateuse, granitée, friable, et saigne facilement au contact. On peut observer une disparition de sa trame vasculaire, possiblement des érosions, voire des ulcérations, et la présence de sang dans la lumière en fonction de la gravité de la poussée.

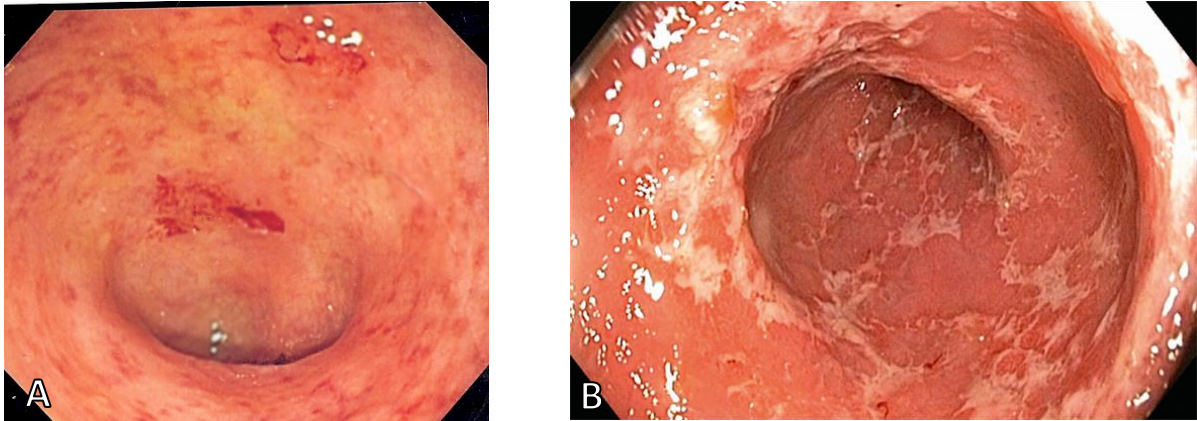


Figure 3 - Aspects endoscopiques de la RCH en poussée
 A) Erythème et disparition de la trame vasculaire. B) Ulcérations superficielles.

Dans les maladies d'évolution longue, on peut également observer une perte des haustrations coliques, un rétrécissement luminal et des pseudo-polypes, témoins de l'inflammation passée.

Des biopsies étagées doivent être réalisées pour le diagnostic : au moins deux biopsies à cinq niveaux différents, y compris en muqueuse macroscopiquement saine, incluant le rectum et l'iléon terminal (52).

Une fibroscopie œso-gastro-duodénale doit être réalisée en cas de symptômes digestifs hauts associés afin d'éliminer une MC.

c) Histologie

Le diagnostic histologique de la RCH repose essentiellement sur

- Une distorsion architecturale diffuse des cryptes (qui peut manquer à la phase initiale),
- Et un infiltrat inflammatoire transmuqueux diffus (54). Le signe le plus précoce est l'infiltrat lympho-plasmocytaire à la partie profonde du chorion appelé plasmocytose basale. Celle-ci peut éventuellement être retrouvée dans la MC mais très rarement dans les colites non MICI, ce qui lui confère la plus grande valeur prédictive positive (55).

D'autres signes moins spécifiques de colite chronique peuvent être présents comme

- L'atrophie et la diminution de la densité des cryptes,
- La perte de la muco-sécrétion,
- L'épaississement de la *muscularis mucosae*,

- Les pseudo-polypes inflammatoires, c'est-à-dire des reliefs muqueux composés de tissu de granulation ou de tissu conjonctif et recouverts d'un épithélium glandulaire normal ou subnormal (56).

Enfin, des signes d'inflammation active peuvent être observés comme

- L'infiltration transmuqueuse par des polynucléaires et des mastocytes,
- Les micro-abcès cryptiques, définis par la présence de polynucléaires neutrophiles au sein de la lumière des cryptes,
- Les ulcérations qui correspondent à des zones plus ou moins étendues de perte de substance muqueuse pouvant s'étendre plus ou moins profondément dans la paroi digestive.

Contrairement à la MC, l'atteinte colique dans la RCH n'est pas transmurale mais limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse, et on ne retrouve pas de granulome.

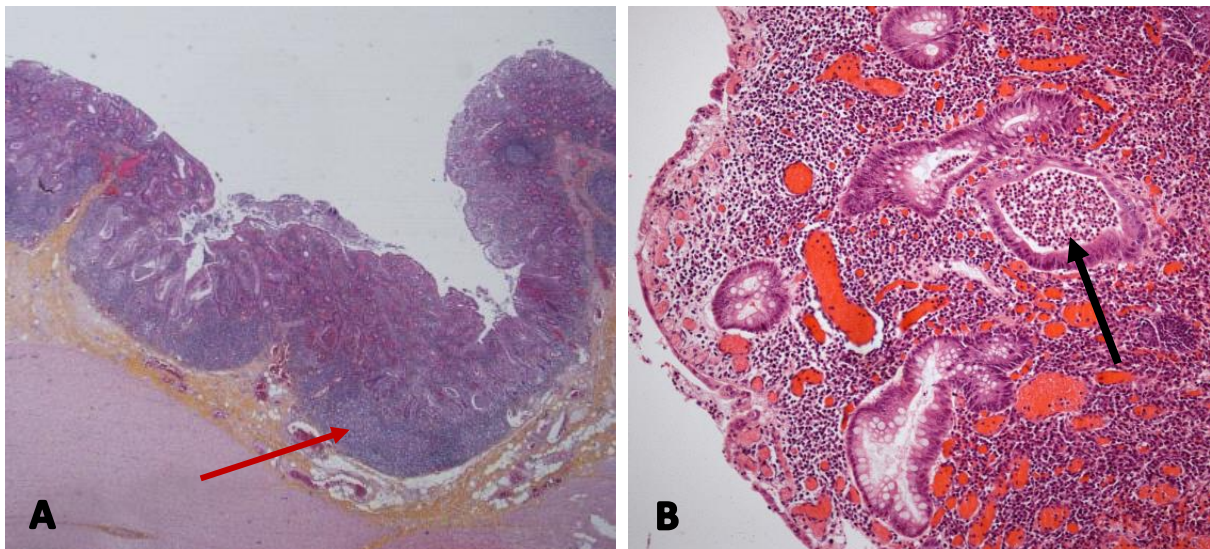


Figure 4 - Aspect histologique de la RCH
 A) Plasmocytose basale (flèche rouge). B) Distorsion des cryptes et micro-abcès (flèche noire).

4) Evaluation de la gravité d'une poussée

La classification de la RCH en fonction de l'activité de la maladie est fondamentale car elle va influencer la prise en charge du patient. La sévérité de l'inflammation va déterminer la nécessité d'un traitement et ses modalités (médicale orale, intra-veineuse, ou chirurgicale).

Parmi les éléments cliniques, la fréquence des selles, la présence de sang dans les selles, la température corporelle et la fréquence cardiaque sont corrélés à la gravité de la maladie. Plusieurs indices cliniques ont été proposés sans être conformément validés (52). Les plus largement utilisés en pratique sont les critères de Truelove et Witts modifiés qui permettent d'identifier les patients ayant une poussée sévère (cf. III. 1) et le score de la Mayo Clinic permettant de quantifier l'activité de la RCH (57).

Tableau 1 - Score Mayo ou UC-DAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index)

Fréquence des selles	0	Normale
	1	1 à 2 selles en plus du nombre habituel
	2	3 à 4 selles en plus du nombre habituel
	3	≥ 5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0	Absent
	1	< 50 % des émissions
	2	> 50 % des émissions
	3	Sang pur par l'anus
Appréciation globale de la gravité	0	Quiescente
	1	Activité légère
	2	Activité modérée
	3	Maladie sévère
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoidoscopie)	0	Normal ou maladie inactive
	1	Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité)
	2	Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions)
	3	Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

Score ≤ 2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5 : activité faible

Score compris entre 6 et 10 : activité modérée

Score ≥ 11 : activité sévère

Le score Mayo partiel est la somme des trois premiers items uniquement :

Score ≤ 1 : rémission

Score compris entre 2 et 4 : activité faible

Score entre 5 et 6 : activité modérée

Score entre 7 et 9 : activité sévère

Les marqueurs biologiques ont été largement étudiés avec des résultats variables. La CRP est moins informative au cours de la RCH que dans la MC. Une élévation de la CRP chez un patient atteint de RCH constitue un marqueur de sévérité de la poussée (58,59).

L'endoscopie est essentielle pour évaluer l'activité de la RCH puisque la cicatrisation muqueuse est associée à l'augmentation du taux de rémission et à la diminution du risque de colectomie (60). Les scores les plus utilisés sont le sous-score endoscopique de la Mayo Clinic et l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS, cf. III.2.d.).

Plusieurs études ont montré que **la calprotectine fécale** est bien corrélée à l'activité endoscopique de la maladie et permet de discriminer les RCH inactives, légères, modérées et sévères, mais ce marqueur n'est pas couramment utilisé en pratique clinique du fait de son coût et de son accessibilité (61,62).

Histologiquement, plusieurs indices ont été développés pour évaluer la gravité de la maladie, comme les indices de Geboes, de Riley ou de Nancy dont la bonne reproductibilité a été démontrée (63,64). Ces scores sont bien corrélés au sous-score Mayo endoscopique et à l'UCEIS dans les cas extrêmes (maladie quiescente et poussée sévère) mais s'avèrent décevant dans les cas intermédiaires (65,66). Ils ne sont pas utiles pour évaluer la gravité d'une poussée. En revanche ils pourraient être intéressants en cas de maladie quiescente, en vue d'un allègement thérapeutique, pour évaluer le risque de rechute : c'est la notion de « mucosal healing » histologique.

5) Traitement (hors colite aigue grave)

Le but du traitement de la RCH est d'induire et de maintenir la rémission sans corticoïdes.

La rémission est définie par :

- La résolution des symptômes cliniques – c'est-à-dire moins de trois selles par jour, sans saignement – qui est gage de qualité de vie pour le patient,
- Et la cicatrisation muqueuse endoscopique – ou « mucosal healing » – définie par un sous-score Mayo endoscopique égal à 0 ou 1 (67), et qui améliore la rémission clinique à long terme, diminue le risque de colectomie et limite l'utilisation des corticoïdes (60).

a) Traitement médical

Il faut différencier :

- Le traitement d'induction visant à rapidement freiner l'inflammation muqueuse et soulager les symptômes du patient,
- Du traitement d'entretien qui a pour objectifs à long terme la prévention des rechutes, des hospitalisations, du handicap, de la colectomie et du cancer colo-rectal dont l'inflammation chronique fait le lit.

L'arsenal thérapeutique actuel comprend :

- Les 5-amino-salicylés (ou 5-ASA),
- Les corticoïdes systémiques,
- Les immunosuppresseurs dits « classiques » : les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) et le méthotrexate,
- Les anti-TNF α : infliximab, adalimumab et golimumab,
- Une anti-intégrine : le vedolizumab,
- Un inhibiteur d'interleukine : l'ustekinumab,
- Et un inhibiteur de janus-kinase (anti-JAK) : le tofacitinib.

Le choix du traitement dépend de la sévérité, de l'extension et de l'évolution de la maladie, c'est-à-dire de la fréquence des poussées, de la réponse aux traitements antérieurs, des effets indésirables des traitements et des manifestations extra-digestives. Il faut également prendre en compte l'âge et les comorbidités du patient ainsi que ses projets de vie, notamment de grossesse chez la femme.

Les 5-ASA en suppositoires constituent le traitement privilégié des proctites, en induction et en maintenance. Ils peuvent être administrés sous forme de lavements en cas de sigmoïdite associée, et sous forme orale dans les colites plus étendues, à la fois en traitement d'induction puis d'entretien de la RCH légère à modérée.

Les corticoïdes oraux sont utilisés en induction dans les poussées légères à modérées non répondeuses aux 5-ASA. Du fait de leurs nombreux effets indésirables au long cours, ils ne sauraient être utilisés comme traitement de maintenance et doivent être rapidement relayés par un aminosalicylé, un immunosuppresseur ou une biothérapie (68).

- En cas de réponse à la corticothérapie, le relai par 5-ASA doit être privilégié.
- La cortico-dépendance est définie selon le consensus ECCO comme un échec de diminution des doses de prednisolone en-deçà de 10 mg par jour dans les 3 mois suivant l'introduction des corticoïdes, ou une rechute dans les 3 mois suivant leur arrêt (69).

Dans ce cas, le traitement de maintenance est un immunosuppresseur – généralement l’azathioprine – puis, en cas d’échec ou d’intolérance, un anti-TNF α .

- La cortico-résistance est définie par une maladie active malgré un traitement par prednisolone d'au moins 0,75 mg/kg/j depuis 2 à 4 semaines (69).

Une amélioration rapide est alors nécessaire et l’instauration d’un traitement par ciclosporine orale ou par un anti-TNF α s’impose, en mono ou en combothérapie avec un immunosuppresseur.

L’efficacité du traitement de fond doit être évaluée trois à quatre semaines après son introduction ou après toute modification posologique. En cas de succès, le traitement de maintenance est poursuivi au long cours. Dans le cas contraire, les doses de médicament et le rythme d’administration peuvent être optimisés.

En cas de non-réponse primaire aux anti-TNF α – c’est-à-dire en l’absence de bénéfice clinique à l’issue du traitement d’induction (30 % des cas) – il convient de changer de classe pharmacologique.

En cas de non-réponse secondaire aux anti-TNF α – c’est-à-dire si réapparition de signes cliniques pendant la phase d’entretien chez un patient ayant initialement répondu au traitement (10 % par an) – le dosage sanguin du médicament et des anticorps anti-médicaments peut parfois se révéler utile. On pourra en fonction optimiser ou changer le traitement, au sein de la même classe pharmacologique ou non.

⁽¹⁾vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication

⁽²⁾AAA : Anticorps Anti Anti-TNF α

⁽³⁾Selon définition de l'ECCO : RCH active même après traitement par corticoïdes \geq 0,75mg/kg/jour pendant 4 semaines

*Absence de consensus

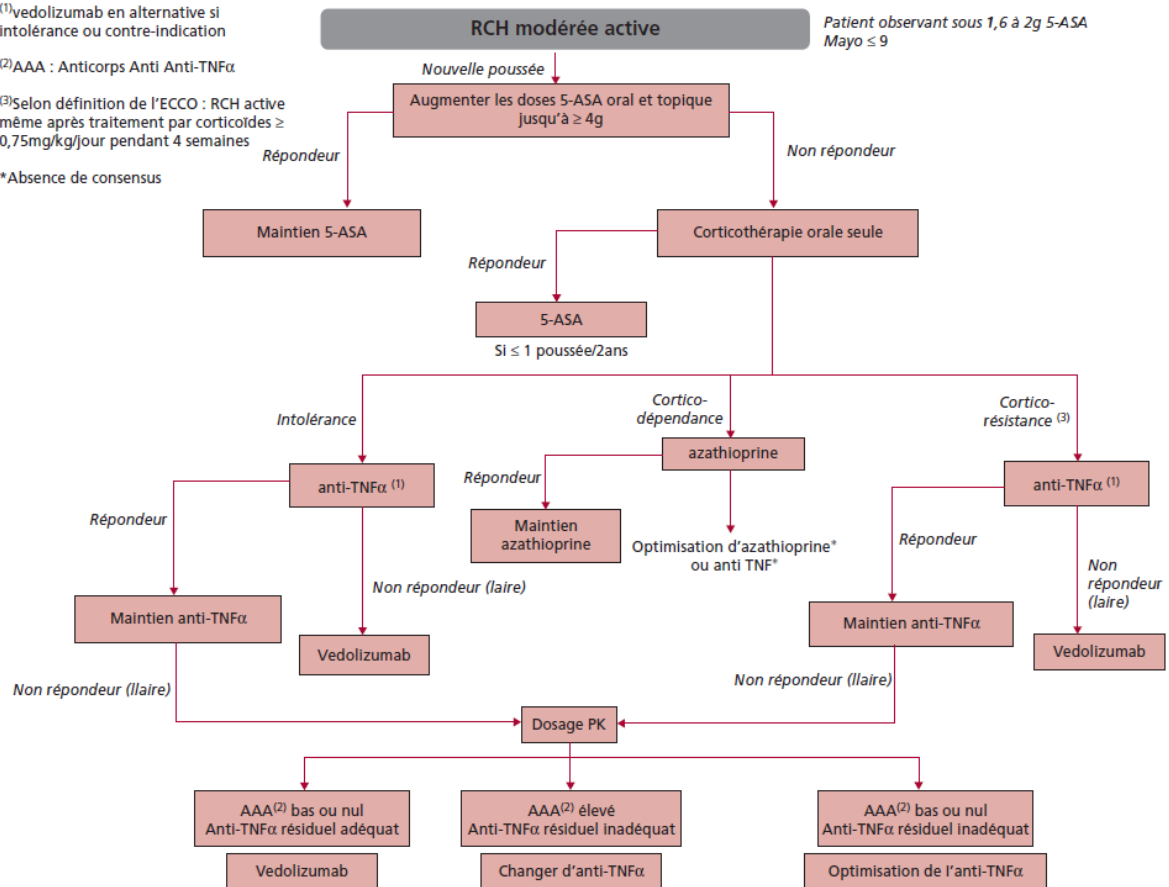


Figure 5 - Algorithme de prise en charge de la RCH non sévère selon Peyrin-Biroulet et al. Hépatogastro Oncol Dig. 2016 (70)

b) Chirurgie

Il existe trois indications à la colectomie dans la RCH :

- La colite aiguë grave compliquée ou non répondeuse au traitement médical (cf. III.4.),
- La maladie réfractaire au traitement médical,
- La dysplasie et/ou le cancer colorectal.

En cas de RCH réfractaire – c'est-à-dire chroniquement active malgré le traitement médical optimisé – la colectomie peut être envisagée pour améliorer la qualité de vie du patient. La coloproctectomie totale (CPT) avec anastomose iléo-anale (AIA) et réservoir iléal en J constitue l'intervention de référence de la RCH. Toutefois, elle occasionne des séquelles fonctionnelles à type de diarrhée chronique et troubles de la continence, qui aboutissent dans 5 à 10 % des cas à une iléostomie définitive, et expose les malades au risque de pochite – c'est-à-dire d'inflammation du réservoir iléal – dans 30 à 50 % des cas à 5 ans (71).

La CPT est classiquement réalisée en deux temps au cours des RCH réfractaires non graves : la CPT proprement-dite avec AIA protégée par une iléostomie d'amont, puis la fermeture de cette dernière dans un second temps.

Néanmoins, l'état général du patient doit être pris en compte car il influence le taux de complications post-opératoires mais aussi la stratégie chirurgicale (72). Ainsi, le chirurgien et le gastroentérologue doivent travailler conjointement à optimiser l'état général du patient avant la chirurgie, notamment par le sevrage des corticoïdes et le support nutritionnel si besoin. En cas de corticothérapie supérieure à 20 mg de prednisolone par jour pendant plus de 6 semaines avant la chirurgie, une stratégie en trois temps est recommandée : colectomie subtotale (CST) avec iléo-sigmoïdostomie, proctectomie complémentaire avec AIA protégée, et rétablissement de la continuité iléale (73).

L'effet des biothérapies sur l'évolution post-opératoire reste encore débattu (74,75).

La contre-indication principale à l'AIA est l'insuffisance sphinctérienne anale. En cas d'insuffisance sphinctérienne, une anastomose iléo-rectale (AIR) sera proposée pour améliorer le résultat fonctionnel à condition que le rectum puisse être conservé (absence de rectite, de microrectie, de dysplasie ou de cancer). Dans le cas contraire, une iléostomie définitive est envisagée.

Par ailleurs, l'AIA par laparotomie est associée à une diminution de la fertilité féminine dans 30 à 70 % des cas en raison d'adhérences post-opératoires. L'AIR est donc souvent discutée chez la femme jeune désireuse de grossesse (76,77). Néanmoins, il semble que l'abord laparoscopique permette de préserver la fertilité et il doit donc être privilégié chez la femme jeune (78,79).

Il est à noter que la conservation du rectum expose à un risque persistant de dysplasie et de cancer. Le rectum restant devra donc être surveillé à vie par rectosigmoïdoscopie.

6) Surveillance et dépistage

Du fait de l'inflammation colique chronique, les patients atteints de RCH ont un risque accru de cancer colorectal (CCR) par rapport à la population générale. Ce risque est corrélé à la durée et à l'extension de la maladie.

Dans une méta-analyse de 2001 incluant 116 études, le risque cumulatif de CCR était de 2 % à 10 ans, 8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans d'évolution de la maladie (80). Les patients atteints de colite extensive (E3 selon la classification de Montréal) avaient un risque supérieur de

CCR par rapport aux patients présentant une colite gauche (E2 selon Montréal). Les patients atteints de proctite seule (E1 selon Montréal) avaient un risque de CCR similaire à celui de la population générale.

Les principaux facteurs de risque de CCR chez les patients atteints de RCH sont :

- L'association à la cholangite sclérosante primitive (CSP),
- L'antécédent personnel de dysplasie colique,

- L'extension macro ou microscopique de la maladie au-delà de l'angle gauche (1 point),
- La persistance d'une inflammation macro ou microscopique malgré le traitement (1 point),
- La présence de pseudo-polypes et/ou de sténose colique (1 point),
- Les antécédents familiaux de CCR au 1er degré avant 50 ans (1 point).

C'est en fonction de ces éléments que le patient doit être surveillé par des coloscopies régulières.

Selon les recommandations ECCO (81), une coloscopie totale doit être réalisée chez les patients atteints de RCH gauche ou extensive (E2 ou E3 selon Montréal) à partir de 6 à 8 ans d'évolution de la maladie. La SFED recommande la réalisation de coloscopies de surveillance :

- Tous les 3 à 4 ans en cas de risque faible (c'est-à-dire ≤ 2 points)
- Tous les 1 à 2 ans en cas de risque élevé (c'est-à-dire 3 ou 4 points).

La coloscopie doit être annuelle en cas d'antécédent personnel de dysplasie ou de CSP.

La dysplasie colique associée aux MICI est typiquement multifocale, plane ou discrètement surélevée, plus discrète que les aspects polypoïdes des adénomes précurseurs des CCR sporadiques. Il convient par conséquent d'optimiser au maximum le dépistage. Pour cela, la coloscopie doit être réalisée idéalement en période de rémission (afin de s'affranchir de la composante inflammatoire), après réalisation d'une préparation colique optimale fractionnée, avec un système haute définition.

La chromo-endoscopie à l'indigo carmin avec réalisation de biopsies ciblées sur les lésions visibles augmente le taux de détection de la dysplasie et doit être privilégiée (82–84). Actuellement, l'utilisation des colorations virtuelles type NBI ne peut être recommandée. En cas d'utilisation de lumière blanche, des biopsies systématiques tous les 10cm doivent être réalisées en plus des biopsies ciblées de toute lésion visible.

III. LA POUSSEE SEVERE DE RCH

1) Définition et épidémiologie

La poussée sévère de RCH, également appelée colite aiguë grave (CAG), est définie selon les critères de Truelove et Witts, établis en 1955 par l'équipe d'Oxford (85) et modifiés en 1974 (86), à savoir :

- L'émission de plus de 6 selles sanglantes par jour
- Associée à au moins un signe clinique ou biologique de retentissement systémique parmi :
 - Une fréquence cardiaque ≥ 90 battements par minute,
 - Une température corporelle $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$,
 - Un taux d'hémoglobine ≤ 10.5 g/dl,
 - Un taux d'albumine ≤ 35 g/l,
 - Ou bien un syndrome inflammatoire défini par une CRP ≥ 30 mg/l ou une vitesse de sédimentation ≥ 30 mm/h.

Elle survient en moyenne chez 15 à 25 % des patients atteints de RCH au cours de l'évolution de leur maladie (87) et elle est un mode d'entrée dans la maladie dans 15 à 35 % des cas (52,88).

C'est une urgence médico-chirurgicale qui nécessite une prise en charge hospitalière en milieu spécialisé (centre tertiaire).

En effet, malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, il persiste un taux de mortalité actuel de l'ordre de 1-3 % (89–91) contre un peu plus de 30 % dans les années 1950 avant l'avènement de la corticothérapie (86). Les patients de plus de 60 ans et/ou présentant des comorbidités représentent une population à plus haut risque de mortalité (92).

Le pronostic vital du patient est engagé en cas de complication telle que :

- Le mégacôlon toxique ou colectasie (diamètre colique > 6 cm) pouvant aboutir à la perforation colique,
- L'abcès intra-abdominal et le sepsis sévère,
- L'hémorragie digestive sévère et le choc hémorragique.

2) Bilan initial

a) Clinique

L'évaluation clinique du patient est primordiale, à l'admission puis au moins quotidiennement.

L'examen abdominal et des paramètres vitaux doit rechercher des signes de gravité tels qu'une fièvre, une tachycardie, une défaillance hémodynamique, une distension abdominale majeure, des signes d'irritation péritonéale (défense, contracture). L'importance du saignement digestif doit également être précisée, de même que la perte de poids du patient.

Le score de Lichtiger, créé dans les années 1990 (93), permet une évaluation clinique quotidienne et facilement reproductible du patient. Il permet de surveiller son évolution clinique sous traitement.

Il comprend 8 items qui, additionnés, donnent un score final compris entre 0 et 21.

La CAG est définie par un score supérieur à 10. La réponse au traitement médical est définie par un score de Lichtiger inférieur à 10 pendant deux jours consécutifs, avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial.

Tableau 2 - Score de Lichtiger

		Score
Nombre de selles/24h	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Selles nocturnes	Non	0
	Oui	1
Rectorragies visibles (% du nombre de selles)	0	0
	< 50 %	1
	> 50 %	2
	100 %	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleur abdominale	Non	0
	Minime	1
	Modérée	2
	Sévère	3
Etat général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très mauvais	5
Tension abdominale	Non	0
	Minime, localisée	1
	Minime à modérée, diffuse	2
	Sévère	3
Traitement antidiarrhéique	Non	0
	Oui	1
Total		/21

b) Biologique et microbiologique

Le bilan biologique à l'admission du patient doit systématiquement comprendre :

- Une numération-formule sanguine à la recherche d'une hyperleucocytose, d'une thrombocytose, d'une anémie,
- Un dosage de la CRP qui est corrélé à la gravité clinique (58,59),

- Un ionogramme sanguin, avec urémie, créatininémie, à la recherche de troubles hydroélectrolytiques,
- Une albuminémie à la recherche d'une dénutrition. L'hypoalbuminémie est associée à un risque majoré de colectomie et de mauvaise réponse au traitement médical (94).

Comme lors de toute poussée de RCH, il est nécessaire d'éliminer une surinfection digestive associée par la réalisation de coprocultures avec recherche de toxines de *Clostridium difficile*. En effet, la surinfection à *C. difficile* peut être associée lors d'une poussée de RCH et engendre alors un risque accru de colectomie et de mortalité (95,96). En cas de confirmation, un traitement par vancomycine orale doit être débuté (97).

Enfin, des hémocultures doivent être réalisées en cas de fièvre.

c) Imagerie

Tout patient admis en hospitalisation pour CAG doit bénéficier d'une imagerie abdominale précoce afin de ne pas méconnaître une colectasie (diamètre colique > 6cm), une perforation digestive ou un abcès intra-abdominal qui contre-indiqueraient la réalisation d'une rectosigmoïdoscopie et nécessiteraient une prise en charge chirurgicale d'emblée.

L'examen de référence est la tomодensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé. En l'absence de disponibilité de la TDM, des clichés radiographiques standards de face (abdomen sans préparation), centrés sur les coupes diaphragmatiques peuvent être utiles pour éliminer un pneumopéritoine ou une colectasie.

La TDM abdomino-pelvienne retrouve typiquement un épaississement diffus, symétrique et continu de la paroi rectale et colique adjacente. La paroi peut prendre le contraste de manière homogène ou stratifiée – signe du halo – avec une couche intermédiaire plus hypodense en lien avec un œdème sous-muqueux traduisant une inflammation active. A l'inverse, une prise de contraste homogène semble plutôt traduire des lésions fibreuses inactives ou chroniques (98).

Le colon inflammatoire peut prendre un aspect « tubulisé » correspondant à la disparition de ses haustrations. Un défaut pariétal peut traduire la présence d'ulcérations muqueuses profondes. La pneumatose pariétale est un signe de souffrance colique traduisant un aspect pré-perforatif.

Sur le plan extra-luminal, le mésorectum et le mésocolon sont fréquemment le siège d'une hyperhémie, et parfois d'adénomégalies loco-régionales ou d'un épanchement localisé péri-colique.

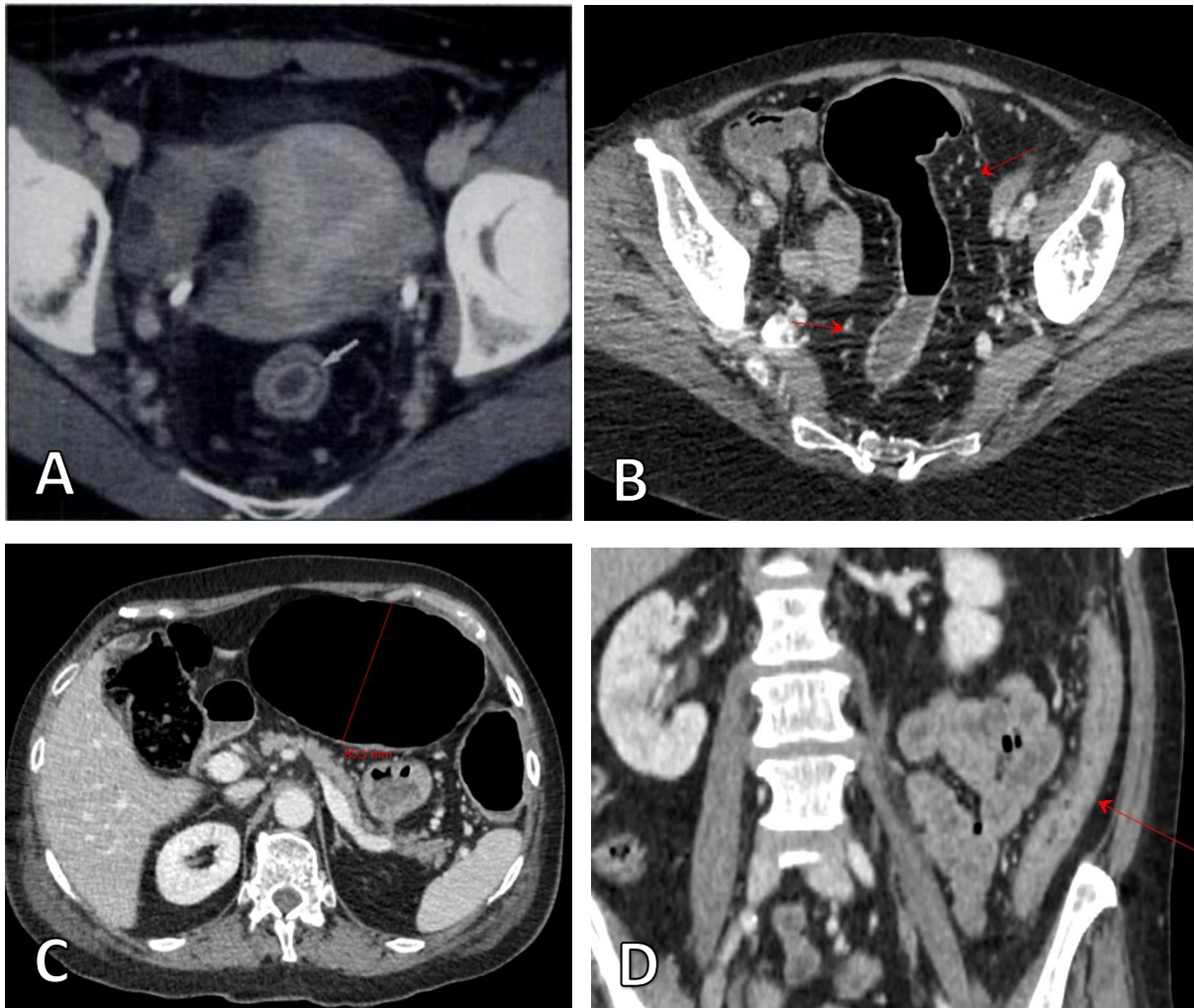


Figure 6 - Aspects tomodensitométriques de CAG sur RCH

A) Epaissement rectal avec signe du halo. B) Hyperhémie péri-sigmoïdienne.

C) Colectasie transverse. D) Disparition des haustrations coliques, aspect de colon gauche « tubulisé ».

d) Endoscopie

Une rectosigmoïdoscopie souple sans préparation doit être réalisée précocement, en l'absence de contre-indication scanographique (colectasie, perforation), en limitant l'insufflation, de préférence sous CO₂.

La coloscopie totale n'est pas recommandée lors de la poussée sévère du fait du risque élevé de perforation. De plus, il a été montré que 90 % des lésions les plus sévères siégeaient dans le rectosigmoïde et donc restaient accessibles à la coloscopie courte (52).

L'intérêt de l'examen endoscopique à ce stade est double :

- D'une part, il permet la réalisation de biopsies à la recherche d'une surinfection à cytomégalovirus (CMV), qui est associée à une moindre réponse à la corticothérapie et nécessite un traitement spécifique (99).
- D'autre part, il recherche des signes de gravité que sont : les ulcérations creusantes, les ulcérations en puits, les décollements muqueux et la mise à nu de la musculuse. La présence d'un de ces signes témoigne d'une colite sévère car chacun d'eux a été corrélé à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculuse sur l'examen anatomopathologique de pièces de colectomie (100). Selon des séries rétrospectives, ils seraient prédictifs de l'évolution cortico-réfractaire de la CAG (101).

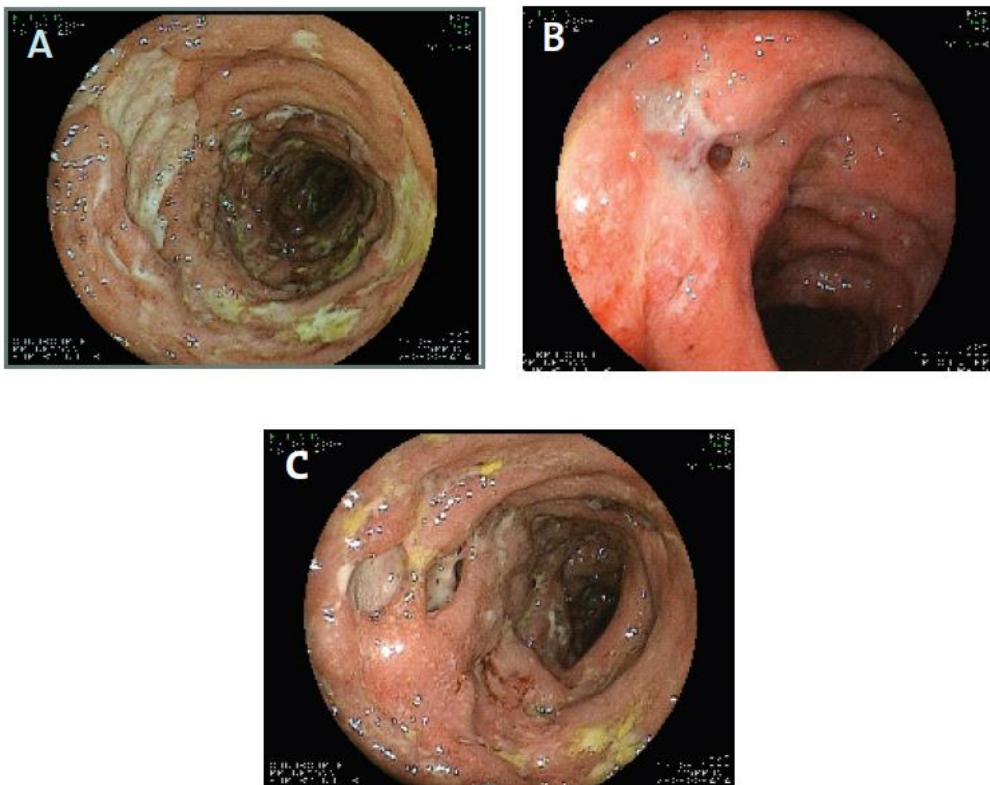


Figure 7 - Signes endoscopiques de gravité dans la CAG sur RCH.

A) Ulcération profonde mettant à nu la musculuse. B) Ulcération en puit. C) Décollements muqueux.

Deux scores sont fréquemment utilisés pour évaluer l'activité endoscopique de la RCH : le sous-score endoscopique de la Mayo clinic et l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).

Le score de Mayo est largement utilisé depuis la fin des années 1980, en pratique clinique comme dans les essais thérapeutiques. Il est noté de 0 (absence de lésion) à 3 (lésions sévères). Il n'a jamais été validé.





<p>0. Normal ou RCH inactive</p>	
<p>1. Anomalie minime ou légère (érythème, réduction du réseau vasculaire, légère friabilité)</p>	
<p>2. Anomalie modérée : (érythème marqué, absence de réseau vasculaire, friabilité, érosions)</p>	
<p>3. Anomalie sévère (saignement spontanés, ulcérations)</p>	

Figure 8 - Sous-score Mayo endoscopique de la RCH

Le score UCEIS a été développé et validé par un consortium international en 2012 (102). Il repose sur les trois lésions élémentaires de la RCH qui sont les plus reproductibles : la visibilité de la trame vasculaire, le saignement et les ulcérations, avec un total noté de 0 à 8. Il est fortement corrélé aux symptômes rapportés par le patient (103), à l'échec de la corticothérapie et au risque de colectomie (104). Lorsqu'il est supérieur ou égal à 7, la quasi-totalité des patients nécessite un traitement de seconde ligne, voire une colectomie pour 80 % d'entre eux (105).

Tableau 3 - Score UCEIS

Trame vasculaire	0 : normale	<i>Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible</i>
	1 : disparition partielle	<i>Disparition partielle de la trame vasculaire</i>
	2 : disparition	<i>Disparition complète de la trame vasculaire</i>
Saignement	0 : aucun	<i>Absence de sang visible</i>
	1 : muqueux	<i>Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie</i>
	2 : luminal, discret	<i>Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière</i>
	3 : luminal modéré ou sévère	<i>Présence nette de sang frais dans la lumière ou suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage</i>
Erosions et ulcères	0 : aucune	<i>Absence d'ulcération visible</i>
	1 : érosions	<i>Ulcérations planes (≤ 5 mm) à fond blanc ou jaune</i>
	2 : ulcérations superficielles	<i>Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux</i>
	3 : ulcérations profondes	<i>Ulcérations creusantes, à bords surélevés</i>

e) Bilan pré-thérapeutique

Dès l'admission du patient, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé afin d'anticiper un éventuel traitement de seconde ligne :

- Pour les anti-TNF : radiographie pulmonaire et IDR à la tuberculine ou Quantiféron, sérologies VIH et VHB +/- VHC, CMV, EBV.
- Pour la ciclosporine : cholestérolémie et magnésémie.

3) Prise en charge médicale

a) Traitement de première ligne

La prise en charge initiale de la CAG repose sur :

- L'hospitalisation du patient en milieu spécialisé,
- L'hydratation correcte par voie intra-veineuse,
- La correction d'éventuels troubles hydroélectrolytiques et/ou d'une éventuelle anémie,
- La prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse par un traitement anticoagulant, idéalement une héparine de bas poids moléculaire,
- Et la corticothérapie par voie intra-veineuse qui est le pilier du traitement médical. C'est le « régime de Truelove ».

Les corticostéroïdes sont le plus communément administrés sous la forme de méthylprednisolone ou équivalent par voie intra-veineuse à la dose de 0,8 mg/kg/24h ou 60 mg/24h (52). L'administration de doses plus élevées n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure, tandis que des doses inférieures sont moins efficaces (106). La durée du traitement doit être limitée car son extension à plus de 7 à 10 jours n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (107).

La réponse à la corticothérapie est d'environ 60 à 70 % (107). Elle est évaluée au troisième jour par l'évolution du score de Lichtiger – qui doit être inférieur à 10 – mais également grâce à la CRP. En effet, au troisième jour, 85 % des patients avec plus de 8 selles par jour, ou une fréquence des selles comprise entre 3 et 8 par jour avec une CRP > 45 mg/l, nécessitent une colectomie (108). Ces éléments définissent les critères d'Oxford.

Une alternative à la corticothérapie est l'administration de ciclosporine en monothérapie à la dose initiale de 2 mg/kg/jour (puis ajustement à la concentration sérique). Elle peut être utile en cas de CAG chez un patient susceptible de présenter une psychose cortico-induite, une ostéoporose sévère ou un diabète mal contrôlé (109).

L'infliximab n'a jamais été comparé à la corticothérapie intra-veineuse dans cette situation.

b) Traitement de seconde ligne (ou « thérapie de sauvetage »)

En cas de cortico-résistance à J3, plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées :

- La ciclosporine : elle est débutée à la dose de 2 mg/kg/jour en administration continue par voie intra-veineuse, puis sa dose est adaptée en fonction de la ciclosporinémie. Dès l'obtention d'une réponse, un relai précoce par voie orale est effectué pour une durée totale de trois mois. Un traitement immunosuppresseur par thiopurine doit être initié parallèlement au relai oral, car la ciclosporine constitue un traitement d'attaque maintenu dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur.
- L'infliximab : il est administré à la dose de 5 mg/kg en une fois par voie intra-veineuse (110). En cas de réponse, le schéma d'induction est poursuivi selon le rythme S0, S2, S6 qui est corrélé à de meilleurs taux de réponse que la perfusion unique (89), puis il est poursuivi en traitement d'entretien toutes les 8 semaines.
- La colectomie doit également être considérée à ce stade.

Historiquement, la ciclosporine était le traitement médical utilisé dans les CAG cortico-résistantes. Cependant, deux essais contrôlés randomisés ont comparé la ciclosporine à l'infliximab dans cette indication sans mettre en évidence de différence significative concernant les taux de réponse clinique, les taux de colectomie ni la tolérance au traitement (111,112).

Ainsi la ciclosporine reste indiquée chez les sujets jeunes, ayant une maladie récente et surtout naïfs d'immunosuppresseurs (113). Dans les autres cas, en particulier chez les patients résistants ou intolérants aux thiopurines, un traitement par infliximab doit être préféré du fait de sa facilité d'utilisation et de son profil de tolérance. La ciclosporine doit également être évitée en cas d'hypocholestérolémie ou d'hypomagnésémie du fait d'un risque accru d'effets secondaires neurologiques.

Le taux d'échec de la thérapie de sauvetage demeure cependant élevé, de 54 à 60 % (112).

En cas d'échec après 4 à 7 jours de traitement médical de seconde ligne, la colectomie est recommandée, bien qu'un traitement médical de troisième ligne puisse être proposé dans certains centres experts (114).

4) Prise en charge chirurgicale

Le taux de colectomie initiale chez les patients admis pour CAG demeure de 15-20 %. Cette chirurgie est grevée d'une mortalité globale de 5 % à un mois (4).

La chirurgie ne doit pas être envisagée comme le dernier recours en cas d'échec des traitements médicamenteux, mais comme une option thérapeutique se discutant à chaque étape de la prise en charge. Il s'agit du traitement historique qui a permis de réduire la mortalité de la CAG, à condition d'être proposé à temps. En effet, l'augmentation de la durée d'hospitalisation préopératoire majore la morbi-mortalité postopératoire, jusqu'à trois fois plus importante après 14 jours (91,115).

La morbi-mortalité est d'autant plus importante chez les patients âgés de plus de 60 ans et/ou présentant des comorbidités, ce qui incite à envisager la colectomie plus précocement chez ce type de patients (115).

Les formes compliquées de CAG imposent quant à elles la colectomie d'emblée en urgence en cas de colectasie, de perforation, d'abcès ou d'hémorragie digestive massive.

L'intervention de choix en urgence est la colectomie subtotalaire avec iléo-sigmoïdostomie, réalisée de préférence par laparoscopie au sein d'équipes entraînées (116).

Cette intervention a pour avantages :

- De limiter le risque de complications postopératoires : elle est associée à une moindre morbi-mortalité que la colo-proctectomie totale d'emblée (117),
- Et de disposer d'un délai avant de définir le mode de rétablissement de la continuité digestive, avec conservation ou non du rectum. Dans cet intervalle, l'analyse histologique de la pièce de colectomie pourra aider à distinguer une RCH d'une MC pour laquelle le rectum sera conservé.

Le rétablissement de la continuité est envisagé deux à trois mois après la colectomie subtotalaire. Dans la RCH, l'anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir iléal en J protégé par une iléostomie temporaire est l'intervention de référence.

IV. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La prise en charge actuelle de la CAG est basée sur l'évolution des symptômes cliniques du patient. Ainsi, la réponse au traitement médical est appréciée par le score de Lichtiger.

Néanmoins, des examens complémentaires pourraient aider à anticiper l'échec du traitement médical afin de ne pas proposer la colectomie trop tardivement. Pour cela, plusieurs séries ont évalué la valeur prédictive d'examens complémentaires comme la CRP, l'albuminémie et la rectosigmoïdoscopie.

Dans les années 1980, l'équipe de Buckell et al a montré que les complications de la CAG étaient corrélées à la profondeur des ulcérations constatées sur les pièces de colectomie de 40 patients opérés en urgence (118). La colectasie survenait chez 12 % des patients avec des ulcérations limitées à la sous-muqueuse contre 75 % des patients avec des ulcérations étendues à la musculuse. La perforation colique survenait chez 66 % des patients avec des ulcérations semblant perforer entièrement le muscle à l'examen histologique. Les deux décès de l'étude concernaient des patients avec ce type d'ulcérations.

De ce fait, on peut se demander :

- Peut-on prédire les ulcérations creusantes coliques par des examens indirects ?
- A l'inverse, les ulcérations creusantes identifiées par l'endoscopie ou l'imagerie sont-elles confirmées par l'histologie ?

En 1994, l'équipe française de Carbonnel et al a démontré que la rectosigmoïdoscopie était un examen fiable et sûr pour évaluer la sévérité des lésions coliques et prédire la colectomie dans une série de 85 cas de CAG (100).

- Quarante-trois patients sur 46 (93 %) avec des lésions endoscopiques sévères – c'est-à-dire des ulcérations creusantes et/ou des ulcérations en puits avec mise à nu de la musculuse – étaient colectomisés.
- Vingt-neuf patients sur 39 (74 %) avec des lésions endoscopiques modérées obtenaient une rémission clinique avec un traitement médical seul et évitaient la chirurgie. Parmi les 10 autres patients avec des lésions initialement modérées, 6 bénéficiaient d'une seconde évaluation endoscopique après échec de la corticothérapie et l'on retrouvait dans 100 % des cas une aggravation des lésions endoscopiques qui apparaissaient sévères.
- Parmi les 49 patients colectomisés avec le diagnostic final de lésions endoscopiques sévères, 47 (96 %) présentaient des ulcérations creusantes sur l'analyse histologique de la pièce de colectomie.

En somme, la valeur prédictive positive de la rectosigmoïdoscopie pour les lésions sévères était de 98 %.

Par la suite, deux autres études rétrospectives ont suggéré que les signes endoscopiques de gravité décrits par Carbonnel et al étaient associés à une évolution cortico-résistante de la CAG (101), à l'échec de la ciclosporine et au recours à la colectomie (119).

Cette hypothèse n'a cependant pas été confirmée par deux essais contrôlés randomisés, dans lesquels l'évolution sous placebo ou infliximab pour l'un, et sous ciclosporine ou infliximab pour l'autre, était indépendante de l'existence de ces signes endoscopiques (110).

Dans les études prospectives de Travis en 1996 (108) et Cacheux en 2008 (119), la CRP, lorsqu'elle est supérieure à 45 mg/l après trois jours de corticothérapie, est prédictive de colectomie. Elle est également corrélée au score de Lichtiger (58).

Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt pronostique de l'hypoalbuminémie. Au moment du diagnostic de la RCH, elle est associée à un risque accru de recours à la corticothérapie, aux thiopurines et aux anti-TNF (120). Lors d'une poussée sévère, elle est corrélée au risque de colectomie (94,121).

Ainsi, le ratio CRP/albumine à J3 est prédictif de l'évolution cortico-réfractaire de la CAG, et il est d'autant plus spécifique lorsqu'il est associé à la fréquence des selles à J3 (122).

Par conséquent, il est légitime de se demander si ces deux examens biologiques simples pourraient prédire la présence d'ulcérations creusantes et ainsi se substituer à la rectosigmoïdoscopie qui est un examen contraignant pour le patient, souvent douloureux en contexte de CAG, et non dénué de complications – bien que le risque de perforation soit très faible.

Enfin, quelle est la place de l'imagerie en coupe ? Dans l'étude de Da Luz Moreira en 2009 (123) puis celle de Mege en 2017 (124), aucun critère scanographique ne prédisait l'évolution péjorative de la CAG. L'intérêt du scanner semblait limité à la recherche de complication (colectasie, perforation) et n'influçait pas la prise en charge de la CAG non compliquée.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les performances respectives et combinées du taux sérique de CRP, de l'albuminémie, de l'endoscopie et du scanner pour identifier les ulcérations creusantes au cours de la rectocolite hémorragique.

V. PATIENTS ET METHODES

1. Population

Nous avons conduit une étude d'association au sein d'une cohorte rétrospective, monocentrique, incluant consécutivement tous les patients ayant été opérés (colectomie totale ou subtotale) pour RCH au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2012 et le 28 février 2019.

La date d'inclusion correspondait à la date de la colectomie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age de plus de 15 ans,
- Diagnostic de RCH ou de colite indéterminée selon les critères usuels du consensus ECCO (69),
- Extension de la maladie en amont de la charnière recto-sigmoïdienne (> 18 cm de la ligne pectinée), correspondant à un phénotype E2 ou E3 selon la classification de Montréal,
- Réalisation, au cours des 3 mois précédant l'inclusion, d'une endoscopie digestive basse (rectosigmoïdoscopie ou coloscopie longue) et/ou d'un scanner abdomino-pelvien,
- Colectomie totale ou subtotale, réalisée au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2012 et le 28 février 2019, quel qu'en soit le motif : colite aiguë grave définie selon les critères de Truelove et Witts, maladie réfractaire au traitement médical, dysplasie ou cancer colo-rectal,
- Obtention du compte-rendu et des lames d'anatomopathologie de la pièce de colectomie.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Colectomie pour maladie de Crohn ou pour autre cause de colite,
- Colectomie hors centre,
- Absence d'évaluation endoscopique et tomodensitométrie au cours des trois mois précédant l'inclusion.

2. Colectomie

Le geste chirurgical dépendait de l'indication.

La plupart des patients, opérés pour CAG, bénéficiaient d'une stratégie opératoire en trois temps comprenant :

- Une colectomie subtotale laissant en place le rectum et une partie du colon sigmoïde, avec confection d'une iléo-sigmoïdostomie transitoire,
- Une proctectomie complémentaire à distance - généralement 3 à 4 mois après - avec confection d'une anastomose iléo-anale avec réservoir en J, protégée par une iléostomie d'amont,
- Et une fermeture de l'iléostomie de protection avec rétablissement de la continuité dans un troisième temps.

Certains patients opérés pour maladie réfractaire ou complication néoplasique pouvaient bénéficier d'une colo-proctectomie totale d'emblée. Une iléostomie définitive pouvait aussi être une issue. Enfin, quelques patients bénéficiaient d'une anastomose iléo-rectale.

La voie d'abord laparoscopique était privilégiée.

Les différents opérateurs étaient tous des chirurgiens digestifs expérimentés, exerçant en centre expert dans un service spécialisé de chirurgie colorectale.

3. Analyse anatomopathologique des pièces de colectomie

Prise en charge d'une pièce de colectomie

Chaque pièce de colectomie était immergée dans le formol tamponné au bloc opératoire, puis adressée dans le service de pathologie du CHU de Bordeaux.

Dès sa réception au laboratoire, la pièce était conditionnée pour optimiser sa fixation. A ce stade, les angles et les segments coliques n'étaient plus individualisables. La pièce était ouverte longitudinalement sur son versant anti-mésentérique et son contenu était vidé. Ceci permettait de décrire les lésions muqueuses et pariétales. La réalisation de photographies n'était pas systématique.

Après un délai de fixation de 48 à 72h, la pièce était échantillonnée de façon représentative en incluant des prélèvements pariétaux systématiques des différentes portions coliques (iléon terminal, appendice, colon droit, colon transverse, colon gauche) et des zones les plus pathologiques. Un schéma résumait parfois cet échantillonnage. En moyenne, une dizaine de blocs était confectionnée pour une colectomie subtotale.

Les coupes de chacun des blocs étaient colorées à l'Hématéine-Eosine-Safran (HES) avant analyse au microscope optique. A l'issue de cette analyse, le compte-rendu anatomopathologique était rédigé puis validé et adressé aux cliniciens. Sauf indication spécifique du pathologiste, le reste de la pièce opératoire (non sélectionné lors de l'échantillonnage) était détruit (déchets type DASRI). En revanche, blocs et lames étaient archivés (la durée de conservation réglementaire étant de 38 ans).

Recueil de données anatomopathologiques

Les données macroscopiques de la pièce (sa longueur, son diamètre, la présence d'ulcérations, abcès, sténose, perforation, pseudo-polypes) ont été récupérées à partir des comptes-rendus anatomopathologiques.

Les données microscopiques d'intérêt (ulcérations superficielles et creusantes, pseudo-polypes, perforation, micro-abcès, dysplasie, cancer) ont été recueillies après relecture des lames archivées, en aveugle, par deux pathologistes distincts (Dr A. Rullier et Dr M. Marty). Un consensus était trouvé pour les cas discordants à l'issue d'une troisième relecture (Dr A. Rullier) qui permettait de trancher.

Concernant la présence d'ulcérations sur la pièce de colectomie, trois types de lésions ont été définies :

- Ulcération de type 1 : ulcération limitée à la portion superficielle de la sous-muqueuse,
- Ulcération de type 2 : ulcération étendue à toute l'épaisseur de la sous-muqueuse, dont le fond inflammatoire (polynucléaires) est posé sur le muscle sans atteinte de celui-ci,
- Ulcération de type 3 : ulcération atteignant la musculature ou atrophie de la musculature visible de façon punctiforme ou plus large.

Les ulcérations de type 2 et 3 correspondaient aux ulcérations creusantes (UC).

Les lésions les plus sévères étaient retenues pour chaque pièce opératoire.

Les malades étaient classés en deux groupes selon qu'au moins une ulcération creusante avait été mise en évidence sur la pièce de colectomie :

- Présence : groupe UC+
- Absence : groupe UC-

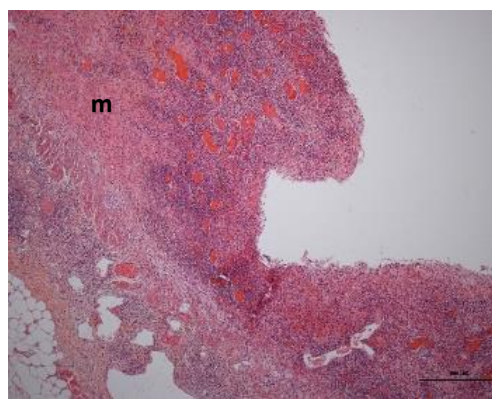
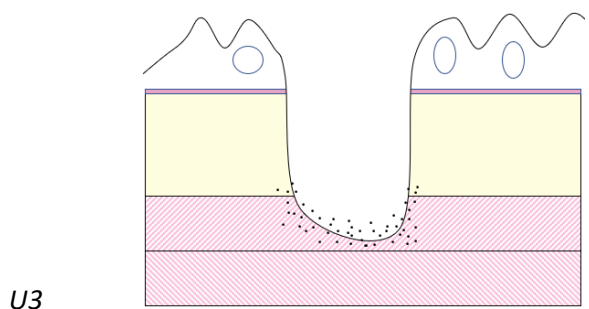
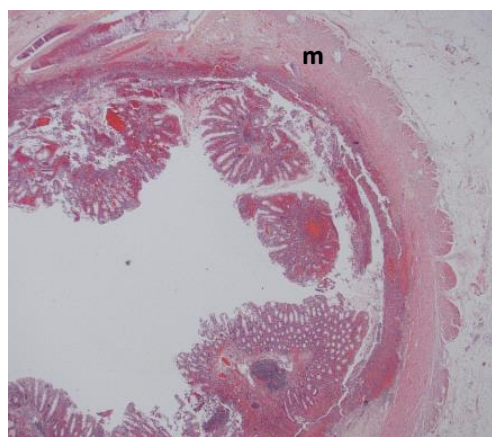
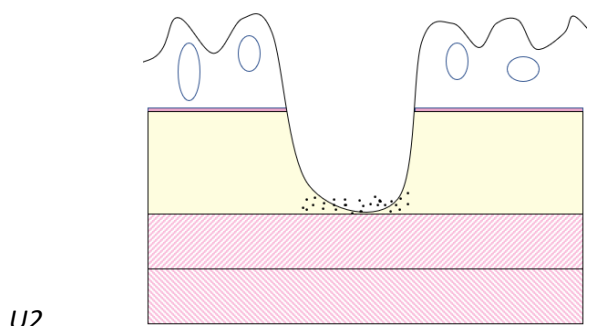
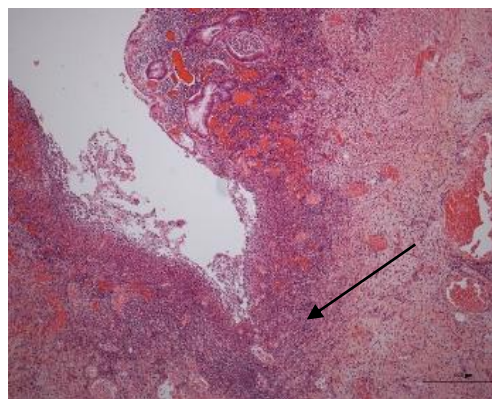
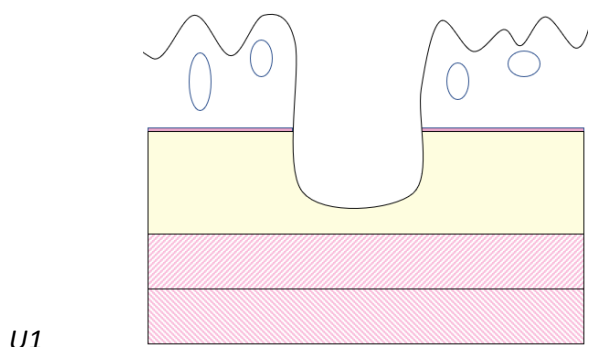
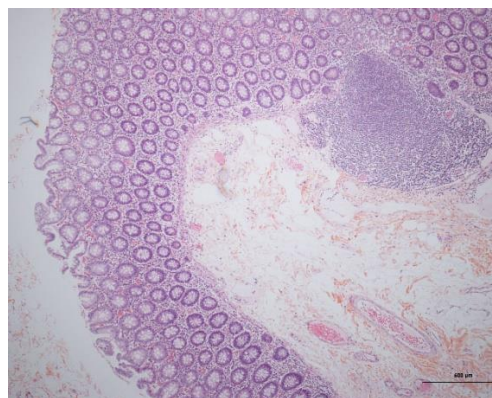
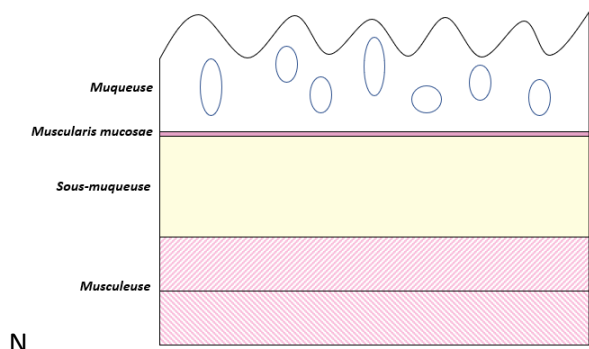


Figure 9 - Classification des ulcérations coliques dans notre étude
 N) muqueuse normale. U1) ulcération de type 1. U2) ulcération de type 2. U3) ulcération de type 3.
 Les points noirs correspondent à l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles. m = couche musculaire.

4. Analyse du rectum en rectoscopie

Chez les patients colectomisés pour CAG, l'intervention de référence était la colectomie subtotale. Ainsi, le rectum et une partie du colon sigmoïde étaient laissés en place et ne pouvaient être analysés en histologie.

Afin de ne pas méconnaître la présence d'ulcérations creusantes dans le rectum, nous avons relu les comptes-rendus des endoscopies basses réalisées au plus proche de la colectomie pour chaque patient.

Les conditions nécessaires à l'analyse de la rectosigmoïdoscopie étaient : la visualisation du rectum et du colon sigmoïde, la disponibilité du compte-rendu et la mention des signes endoscopiques de gravité définis par la présence d'ulcérations creusantes et/ou d'ulcérations en puits avec mise à nu de la musculature comme décrits dans l'étude de Carbonnel et al de 1994 (100).

En cas de présence d'au moins une ulcération creusante rectale en rectosigmoïdoscopie, le patient était classé dans le groupe UC+.

Au total :

- Le groupe UC+ était constitué des patients présentant au moins une ulcération colique de type 2 ou 3 en histologie et des patients présentant au moins une ulcération creusante rectale en rectoscopie,
- Dans le groupe UC-, les patients ne présentaient aucune ulcération creusante colique en histologie ni aucune ulcération creusante rectale en rectoscopie.

5. Paramètres étudiés

Nous avons recueilli rétrospectivement les données à partir de l'analyse des dossiers informatiques des patients (logiciel DXcare). Les caractéristiques cliniques, biologiques, endoscopiques et tomodensitométriques recueillies étaient collectées avant la date d'inclusion. En cas d'examens multiples, l'examen réalisé le plus à proximité de la date d'inclusion était retenu.

La date d'inclusion correspondait à la date de la colectomie, tandis que la date d'admission correspondait à la date du premier jour d'hospitalisation au CHU de Bordeaux pour la poussée de RCH ayant conduit à la colectomie.

Sur le plan clinique, les paramètres étudiés étaient : le sexe, l'âge, la durée d'évolution et l'étendue de la maladie, les antécédents de CAG antérieure, le tabagisme actif, les traitements reçus antérieurement ou en cours, l'IMC, la perte de poids, la présence de critères de Truelove et Witts, le score de Lichtiger, les douleurs abdominales.

Les paramètres biologiques recueillis étaient les suivants : l'hémoglobininémie la plus récente avant toute éventuelle transfusion, la CRP, et l'albuminémie avant toute perfusion d'albumine ou mise en place d'une nutrition parentérale.

Sur le plan endoscopique, la sévérité de la maladie était cotée prospectivement selon le score UCEIS (102) et le sous-score endoscopique de la Mayo clinic (57). Ces scores pouvaient être obtenus directement à partir du compte-rendu endoscopique ou bien calculés a posteriori à partir de la description des lésions dans le compte-rendu.

Le scanner abdomino-pelvien était réalisé avec injection de produit de contraste iodé, par acquisition hélicoïdale à la phase veineuse (entre 70 et 90 secondes après l'injection), en coupes fines sur l'abdomen et le pelvis, au cours des trois mois avant l'inclusion.

La relecture de tous les examens scanographiques était réalisée a posteriori sous la supervision d'un médecin radiologue spécialisé en imagerie digestive au sein du CHU de Bordeaux (Dr B. Lapuyade).

Le colon était analysé segment par segment afin de rechercher : un épaissement pariétal (>5mm), une prise de contraste pariétale stratifiée, une disparition des haustrations coliques, la présence d'ulcérations creusantes. Sur le plan extra-luminal, on relevait la présence : d'une hyperhémie et/ou d'adénopathies du mésocolon et/ou du mésorectum, ainsi que la présence d'un épanchement. Enfin, on recherchait la présence de signes de complication : abcès, sténose, syndrome occlusif, colectasie, pneumatose pariétale, aéroportie, pneumopéritoine.

Les critères de gravité tomodynamométriques étaient définis par la présence formelle d'ulcérations creusantes, ou au moins l'un des critères de gravité sus-cités.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le Dr P. Rivière à l'aide du logiciel R.

Dans un premier temps, nous avons comparé les données cliniques, biologiques, endoscopiques et tomodynamométriques des patients des deux groupes UC+ et UC-. Le test

du χ^2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test de Student pour comparer les médianes des variables quantitatives.

Dans un second temps, nous avons étudié les performances diagnostiques (sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives) respectives puis combinées des données biologiques, endoscopiques et tomodensitométriques des patients pour la détection des ulcérations creusantes.

Les valeurs seuils des variables quantitatives étaient déterminées grâce à l'utilisation d'une courbe ROC.

Le seuil de significativité de 5 % ($p < 0.05$) était retenu.

VI. RESULTATS

1) Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 28 février 2019, 61 patients suivis pour une MICI ont été colectomisés au CHU de Bordeaux. Parmi eux, 12 patients ont été exclus de notre étude : 9 étaient atteints de maladie de Crohn (qu'elle eut été diagnostiquée avant ou après la colectomie) et 3 patients atteints de RCH n'avaient pas eu d'évaluation endoscopique ni tomographique dans les trois mois précédant la colectomie.

Nous avons donc inclus dans notre étude les 49 patients restants.

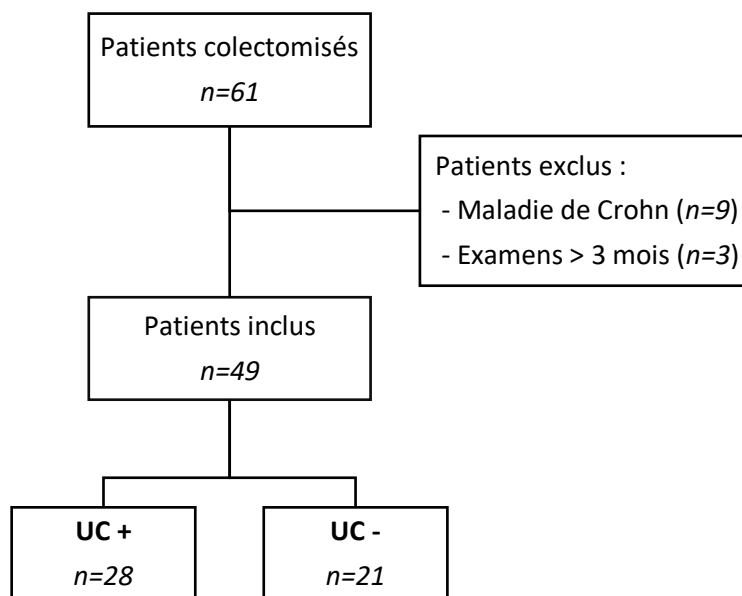


Figure 10 - Flowchart de l'étude

L'âge médian à l'inclusion était de 41 [IQR : 24 ; 57] ans. Vingt-sept patients (55 %) étaient des femmes.

La durée médiane d'évolution de la RCH à l'inclusion était de 28 [IQR : 3 ; 78] mois. Cinq patients ont été colectomisés dans la première année d'évolution de la maladie, dont 4 patients dans les trois premiers mois après le diagnostic. Quarante patients (83 %)

présentaient une colite extensive au-delà de l'angle colique gauche (E3 selon la classification de Montréal).

L'indication de la colectomie était principalement la colite aiguë grave dans 41 cas (84 %), la maladie réfractaire dans 6 cas (12 %), la survenue de dysplasie ou de CCR dans 2 cas (4 %). Douze patients (25 %) avaient déjà présenté un épisode antérieur de CAG.

Durant l'hospitalisation ayant conduit à la colectomie, une corticothérapie intra-veineuse avait été initiée chez 33 patients (67 %), un traitement par infliximab chez 22 patients (45 %) et un traitement par ciclosporine chez 11 patients (22 %).

Un patient inclus dans notre étude est décédé 223 jours après une colectomie subtotale pour CAG, dans les suites d'un tableau de défaillance multiviscérale en lien avec un sepsis réfractaire en milieu réanimatoire.

2) Colectomie

Lors du premier temps opératoire :

- 44 patients (90 %) ont bénéficié d'une colectomie subtotale avec iléo-sigmoïdostomie temporaire,
- 4 patients ont bénéficié d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale d'emblée (aucun cas de CAG, 3 cas de maladie réfractaire et 1 cas de dysplasie),
- 1 patient (opéré pour dysplasie) a bénéficié d'une anastomose iléo-rectale d'emblée.

En cas de colectomie subtotale avec iléo-sigmoïdostomie, le délai médian avant le deuxième temps opératoire était de 109 [IQR : 91 ; 131] jours :

- 34 patients (77 %) ont bénéficié d'une AIA,
- 4 patients d'une AIR ou iléo-sigmoïdienne,
- 4 patients d'une iléostomie définitive,
- 1 patient demeurait encore en attente d'un rétablissement de continuité à la fin de l'étude et 1 patient est décédé entre les deux temps chirurgicaux.

3) Constitution des groupes UC+ et UC-

Relecture anatomopathologique des pièces de colectomie

La longueur médiane des pièces de colectomie était de 60 [IQR : 52 ; 79] cm.

Après relecture des lames issues des 49 pièces, il est apparu que :

- 7 pièces (14 %) ne présentaient aucune ulcération (dont 3 cas de CAG),
- 19 pièces (39 %) présentaient des ulcérations exclusivement superficielles (de type 1),
- Et 23 pièces (47 %) présentaient des ulcérations creusantes (de type 2 et/ou 3), dont 22 cas de CAG.

La localisation des UC sur la pièce a pu être déterminée dans 19 cas sur 23. Les UC étaient présentes dans le colon proximal chez 8 patients (42 %), dans le colon distal chez 15 patients (79 %) et sur les deux sites chez 4 patients (21 %).

Analyse des comptes-rendus d'endoscopie basse

Quarante-huit patients ont bénéficié d'un examen endoscopique moins de trois mois avant la colectomie, pour la plupart d'une rectosigmoïdoscopie dans 88 % des cas. La progression médiane était de 27.5 [IQR 25.0 ; 33.8] cm à partir de la marge anale. Six patients ont bénéficié d'une coloscopie totale sous anesthésie générale dont deux cas de CAG.

Parmi les 26 patients ne présentant aucune ulcération creusante en anatomopathologie, 5 patients présentaient des ulcérations creusantes au niveau du rectum en rectosigmoïdoscopie.

En définitive, le groupe UC- comprenait 21 patients et le groupe UC+ comprenait 28 patients (23 patients avec des ulcérations creusantes coliques en histologie + 5 patients avec des ulcérations creusantes rectales à la rectosigmoïdoscopie).

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'histoire de la maladie inflammatoire intestinale, de traitements reçus et de chirurgie. Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le *tableau 5*.

Tableau 4 - Caractéristiques de la population

	Population totale <i>n=49</i>	UC - <i>n=21</i>	UC + <i>n=28</i>	<i>p</i>
Sexe féminin	27 (55.1)	12 (57.1)	15 (53.6)	1.000
Age	41.0 [24.0, 57.0]	30.0 [23.0, 57.0]	46.5 [26.3, 58.0]	0.486
Durée d'évolution de la maladie (mois)	28.0 [3.0, 78.0]	40.0 [13.0, 71.0]	21.0 [3.0, 81.8]	0.564
E3 selon Montréal	40 (83.3)	18 (85.7)	22 (81.5)	1.000
Antécédent de CAG	12 (24.5)	4 (19.0)	8 (28.6)	0.666
Antécédent de tabagisme	17 (44.7)	6 (40.0)	11 (47.8)	0.888
Traitements reçus avant admission				
5-ASA	35 (71.4)	16 (76.2)	19 (67.9)	0.749
Corticoïdes	39 (79.6)	18 (85.7)	21 (75.0)	0.574
Thiopurine	24 (49.0)	10 (47.6)	14 (50.0)	1.000
Infliximab	18 (36.7)	10 (47.6)	8 (28.6)	0.285
Adalimumab	8 (16.3)	4 (19.0)	4 (14.3)	0.956
Vedolizumab	7 (14.3)	4 (19.0)	3 (10.7)	0.680
Traitements en cours à l'admission				
5-ASA	16 (32.7)	4 (19.0)	12 (42.9)	0.147
Corticoïdes	24 (49.0)	10 (47.6)	14 (50.0)	1.000
Thiopurine	6 (12.2)	2 (9.5)	4 (14.3)	0.950
Méthotrexate	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1.000
Infliximab	11 (22.4)	6 (28.6)	5 (17.9)	0.587
Adalimumab	4 (8.2)	2 (9.5)	2 (7.1)	1.000
Vedolizumab	1 (2.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0.884
Critères de Truelove et Witts présents à l'admission	42 (85.7)	17 (81.0)	25 (89.3)	0.680
IMC à l'admission (kg/m ²)	21.5 [19.4, 23.9]	21.6 [19.6, 23.9]	21.5 [19.3, 23.7]	0.904
Tabagisme actif à l'admission	2 (5.4)	1 (6.2)	1 (4.8)	1.000
Traitements instaurés en cours d'hospitalisation				
Corticoïdes IV	33 (67.3)	11 (52.4)	22 (78.6)	0.104
Infliximab	22 (44.9)	9 (42.9)	13 (46.4)	1.000
Ciclosporine	11 (22.4)	7 (33.3)	4 (14.3)	0.217
Nutrition entérale	6 (12.2)	4 (19.0)	2 (7.1)	0.414
Nutrition parentérale	14 (28.6)	5 (23.8)	9 (32.1)	0.749

	Population totale <i>n</i> =49	UC - <i>n</i> =21	UC + <i>n</i> =28	<i>p</i>
Chirurgie				
Délai depuis l'admission (jours)	21.0 [7.0, 34.0]	32.0 [7.0, 43.0]	14.5 [7.5, 29.0]	0.095
Indication chirurgicale :				0.386
CAG	41 (83.7)	16 (76.2)	25 (89.3)	
Maladie réfractaire	6 (12.2)	3 (14.3)	3 (10.7)	
Dysplasie	1 (2.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	
Cancer	1 (2.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	
Proctectomie d'emblée	4 (8.2)	3 (14.3)	1 (3.6)	0.407
Iléo-sigmoïdostomie	44 (89.8)	17 (81.0)	27 (96.4)	0.196
Délai entre les 2 premiers temps chirurgicaux (jours)	109.0 [91.0, 130.8]	103.0 [91.0, 112.0]	114.0 [91.0, 134.0]	0.281
Anastomose :				0.821
Iléostomie définitive	4 (8.5)	1 (4.8)	3 (11.5)	
AIA	38 (80.9)	18 (85.7)	20 (76.9)	
AIR	3 (6.4)	1 (4.8)	2 (7.7)	
AIS	2 (4.3)	1 (4.8)	1 (3.8)	
Histologie				
Longueur de la pièce (cm)	60.0 [52.0, 79.0]	52.0 [45.0, 75.0]	65.0 [60.0, 80.0]	0.014
Limite proximale inflammatoire	6 (12.5)	2 (10.0)	4 (14.3)	1.000
Micro-abcès	30 (61.2)	13 (61.9)	17 (60.7)	1.000
Pseudo-polypes	24 (49.0)	7 (33.3)	17 (60.7)	0.108

(%) ; [intervalle interquartile]

4) Comparaison des deux groupes

a) Paramètres clinico-biologiques

Score de Lichtiger : Le score de Lichtiger médian était de 13 [IQR : 11 ; 17] à l'admission contre 11 [IQR : 10 ; 14] à l'inclusion. On n'observait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ni à l'admission ($p=0.943$) ni à l'inclusion ($p=0.051$).

Douleurs abdominales : il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, que ce soit à l'admission ou à l'inclusion.

Perte de poids : les patients UC+ avaient statistiquement perdu plus de poids entre l'admission et l'inclusion par rapport aux patients UC- ($p=0.040$).

Biologie : Le dosage médian de CRP était de 54.9 [IQR : 12.5 ; 118.3] mg/l et il existait une différence statistiquement significative entre les deux groupes UC+ et UC- avec des valeurs médianes respectives de 98.9 [IQR : 42.4 ; 155.3] mg/l et 17.5 [IQR : 5.2 ; 53.5] mg/l, $p < 0.001$.

De même, l'albuminémie était significativement plus basse dans le groupe UC+ (26.3 [IQR : 23.6 ; 30.7] g/l) que dans le groupe UC- (30.9 [IQR : 28.1 ; 35.2] g/l), $p = 0.009$.

L'hémoglobémie était relativement basse dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre les deux ($p = 0.271$).

Tableau 5 - Comparaison des deux groupes sur les paramètres clinico-biologiques

	UC -	UC +	p
Clinique			
Douleurs abdominales à l'admission	6 (30.0)	16 (61.5)	0.068
Score de Lichtiger à l'admission	12.0 [11.0, 16.0]	13.0 [11.0, 17.0]	0.943
Score de Lichtiger à l'inclusion	10.0 [8.0, 12.0]	13.5 [11.0, 14.3]	0.051
Perte de poids admission - inclusion	0.0 [-1.0, 1.0]	0.2 [0.0, 2.70]	0.040
Biologie (à l'inclusion)			
CRP (mg/l)	17.5 [5.2, 53.5]	98.9 [42.4, 155.3]	<0.001
Hémoglobine (g/dl)	10.6 [9.1, 12.3]	10.0 [8.6, 11.0]	0.271
Albuminémie (g/l)	30.9 [28.1, 35.2]	26.3 [23.6, 30.7]	0.009

b) Endoscopie

Sous-score Mayo : 39 patients (83 %) avaient un sous-score Mayo endoscopique à 3/3. L'analyse statistique ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0.119$).

Score UCEIS : le score UCEIS total était obtenu ou a pu être calculé dans 36 cas sur 48 (75 % des examens). Le score médian était de 6 dans les deux groupes ($p = 0.212$). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les sous-scores « trame vasculaire » et « sang ». En revanche, le sous-score « ulcère » était significativement plus élevé dans le groupe UC+ avec un score égal à 3/3 chez 22 patients (82 %) contre 6 patients UC- (30 %), $p = 0.004$.

Signes endoscopiques de gravité : 29 patients sur 48 (60.4 %) présentaient des signes endoscopiques de gravité selon la définition de Carbonnel et al : 27 cas d'ulcérations de type U3 selon l'UCEIS, 1 cas de décollements muqueux sans ulcération profonde, et 1 cas de SEG non spécifié. Il existait une différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les SEG : 22 patients UC+ (82 %) contre 7 patients UC- (33 %), $p=0.002$.

Ulcerations creusantes coliques : les patients UC+ présentaient significativement plus d'ulcérations creusantes dans le colon (rectum exclus) que les patients UC- : 17 patients UC+ (74 %) contre 5 patients UC- (5 %), $p=0.004$.

c) Tomodensitométrie

Quarante-trois patients ont bénéficié d'un scanner injecté dans les trois mois précédant la colectomie.

Complications : 8 patients (19 %) présentaient une ou plusieurs complications à l'imagerie : 4 cas de colectasie, 3 cas de sténose(s), 1 cas de perforation et 1 cas d'abcès du muscle psoas. Ces deux derniers patients appartenaient au groupe UC+. Néanmoins, on ne notait pas de différence significative entre les deux groupes pour les complications scanographiques ($p=0.658$).

Signes pariétaux : on ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes d'épaississement pariétal, de prise de contraste, de disparition des haustrations et d'ulcérations coliques en TDM, que ce soit sur le colon distal (rectosigmoïde et colon gauche) ou sur le colon proximal (colon transverse et colon droit).

En considérant l'intégralité du cadre colique, 4 patients UC- (25 %) présentaient des ulcérations contre 10 patients UC+ (39 %), ce qui n'était pas significatif ($p=0.574$).

Le diamètre colique maximal mesuré tout segment confondu était de 50.5 [IQR : 44.3 ; 60.0] mm, sans différence statistique entre les deux groupes ($p=0.399$).

Signes extra-pariétaux : on n'observait pas de différence significative entre les deux groupes en termes d'hyperhémie des mésos, d'adénomégalies et d'épanchement (respectivement $p=0.428$, $p=0.065$ et $p=0.527$).

Tableau 6 - Comparaison des deux groupes sur les paramètres endoscopiques et scanographiques

	UC -	UC +	p
Endoscopie			
Sous-score Mayo endoscopique			0.119
1	2 (9.5)	0 (0.0)	
2	4 (19.0)	2 (7.7)	
3	15 (71.4)	24 (92.3)	
Sous-score UCEIS : disparition complète de la trame vasculaire	16 (100.0)	19 (100.0)	NA
Sous-score UCEIS : sang			0.235
0	2 (11.8)	5 (27.8)	
1	5 (29.4)	5 (27.8)	
2	5 (29.4)	1 (5.6)	
3	5 (29.4)	7 (38.9)	
Sous-score UCEIS : ulcères			0.004
0	2 (10.0)	1 (3.7)	
1	2 (10.0)	0 (0.0)	
2	10 (50.0)	4 (14.8)	
3	6 (30.0)	22 (81.5)	
Score UCEIS total	6.0 [5.0, 7.0]	6.0 [5.0, 8.0]	0.212
Ulcérations creusantes coliques	5 (25.0)	17 (73.9)	0.004
Signes endoscopiques de gravité	7 (33.3)	22 (81.5)	0.002
Imagerie			
Délai avant la chirurgie (jours)	7.0 [4.8, 12.0]	6.0 [2.0, 19.5]	0.640
Diamètre colique maximal (mm)	51.5 [42.8, 57.3]	50.5 [45.0, 65.5]	0.399
Épaisseur pariétale maximale (mm)	10.0 [8.0, 12.3]	9.0 [7.3, 10.0]	0.219
Colon distal			
<i>Épaississement pariétal</i>	16 (100.0)	25 (96.2)	1.000
<i>Contraste stratifié</i>	12 (75.0)	14 (53.8)	0.297
<i>Disparition des haustrations</i>	15 (93.8)	23 (88.5)	0.979
<i>Ulcérations</i>	3 (18.8)	9 (34.6)	0.451
Colon proximal			
<i>Épaississement pariétal</i>	13 (81.2)	16 (61.5)	0.318
<i>Contraste stratifié</i>	10 (62.5)	12 (46.2)	0.476
<i>Disparition des haustrations</i>	6 (37.5)	8 (30.8)	0.911
<i>Ulcérations</i>	1 (6.2)	2 (7.7)	1.000
Ulcérations (tous segments)	4 (25.0)	10 (38.5)	0.574
Hyperhémie des mésos	16 (100.0)	23 (88.5)	0.428
Adénomégalies	16 (100.0)	19 (73.1)	0.065
Epanchement	5 (31.2)	12 (46.2)	0.527
Complications scanographiques	2 (12.5)	6 (23.1)	0.658

5) Performances diagnostiques des examens

a) Biochimie

CRP : A partir de la courbe ROC, on obtenait un seuil très spécifique de CRP à 100 mg/l et un second plus sensible mais moins spécifique à 50 mg/l.

- Lorsque la CRP était supérieure à 100 mg/l, la probabilité d'avoir des ulcérations creusantes était de 100 %, et en l'absence d'ulcérations creusantes, la CRP était inférieure à 100 mg/l dans 100 % des cas.
- Au seuil de 50 mg/l, la sensibilité était de 68 % et la spécificité de 70 %.

Albumine : A partir de la courbe ROC, on trouvait un seuil équilibré entre sensibilité et spécificité à 26 g/l pour lequel la spécificité était de 89 % et la VPP de 86 %.

Ratio CRP/albumine : En combinant CRP et albumine, on optimisait les performances diagnostiques des tests biochimiques. Lorsque le ratio CRP/albumine était supérieur à 2.5, la sensibilité était de 59 %, la spécificité de 89 %, la VPP de 89 % et la VPN de 59 %.

b) Endoscopie

Signes endoscopiques de gravité : Les patients UC+ présentaient des signes endoscopiques de gravité dans 81 % des cas ; IC 95 % [0.62-0.94]. A l'inverse, en l'absence de signes endoscopiques de gravité, 74 % des patients ne présentaient effectivement pas d'UC en histologie ; IC 95 % [0.49-0.91]. La spécificité des SEG était de 67 % ; IC 95 % [0.43-0.85].

Ulcérations creusantes : En ne considérant que les ulcérations profondes en endoscopie (de type U3 selon l'UCEIS), la sensibilité pour la détection des ulcérations creusantes tout segment confondu était de 81 % et la spécificité de 73 %.

- **Ulcérations creusantes coliques** : Lorsque l'on excluait les ulcérations profondes rectales visualisées en endoscopie (le rectum n'étant pas analysé en histologie), la sensibilité diminuait logiquement à 74 %. La spécificité était de 75 %, la VPP de 77 % et la VPN de 71 %.
- **Ulcérations creusantes distales** : Lorsque l'on comparait les ulcérations profondes coliques constatées en endoscopie à la moitié distale de la pièce de colectomie (ce qui correspondait anatomiquement à la même portion de colon), la sensibilité de l'endoscopie pour les ulcérations creusantes était de 81 % et la spécificité de 50 %.

c) Scanner

La détection des ulcérations creusantes par le TDM s'est avérée peu performante, que ce soit sur l'ensemble du cadre colique, sur le colon distal ou sur le colon proximal, avec notamment des sensibilités (respectivement 0.38, 0.15 et 0.12) et des VPN (0.43, 0.08 et 0.56) très faibles.

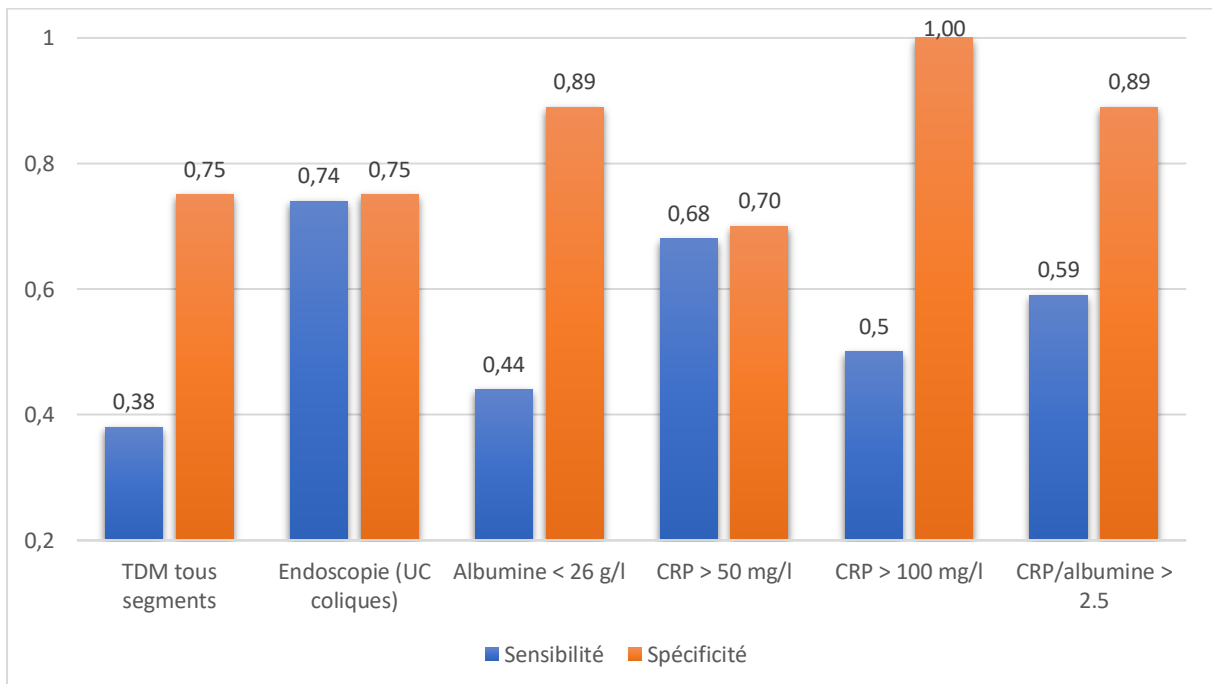


Figure 11 - Performances diagnostiques des examens biochimiques, endoscopiques et scanographiques pour les ulcérations creusantes dans la RCH.

VII. DISCUSSION

Dans notre série rétrospective de 49 malades atteints de RCH ayant été colectomisés, la perte de poids, la CRP, l'albuminémie et les signes endoscopiques de gravité – notamment les ulcérations creusantes coliques en rectosigmoïdoscopie – étaient corrélés à la présence d'ulcérations creusantes sur la pièce opératoire.

Les performances diagnostiques du ratio CRP/albumine ont été confirmées avec en particulier une bonne spécificité pour les ulcérations creusantes lorsque le ratio est supérieur à 2.5. Les signes endoscopiques de gravité apparaissaient moins performants que la biochimie, et le scanner quant à lui ne semblait apporter aucune plus-value pour la détection des ulcérations creusantes.

De nombreuses études ont montré l'intérêt de la CRP et de l'albuminémie dans la CAG pour prédire l'échec de la corticothérapie et le risque de colectomie (108,125). Ces deux variables font partie des critères de Truelove et Witts pour apprécier la gravité d'une poussée de RCH. Chez nos patients, tous colectomisés, la CRP était effectivement élevée (avec une médiane > 50 mg/l) et l'albuminémie effectivement basse (médiane < 30 g/l), ce qui concorde avec la littérature. Notre étude montre que ces deux paramètres biochimiques sont corrélés à la présence d'ulcérations creusantes en histologie.

Avec le seuil de CRP > 100 mg/l, on ne comptait aucun patient UC- ; la spécificité et la VPP de la CRP pour les UC étaient de 100 %. On pourrait ainsi imaginer se passer de rectosigmoïdoscopie en cas de CRP > 100 mg/l chez les patients admis pour CAG. La spécificité et la VPP de l'albumine sont également très bonnes en cas de taux < 26 g/l. En dehors de ces extrêmes, on peut utiliser le ratio CRP/albumine. Dans la littérature, il prédit la cortico-résistance de la CAG lorsqu'il est supérieur à 0.85 à J3 avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 76 %. Lorsqu'il est combiné à la fréquence des selles à J3, la spécificité passe à 83 % (122). Dans notre étude, il est discriminant lorsqu'il est supérieur à 2.5 : il traduit la présence d'UC dans 89 % des cas.

Sur le plan physiopathologique, l'hypoalbuminémie est tout d'abord la traduction des lésions anatomiques qui sont responsables d'une colopathie exsudative en cas de RCH grave. De plus, l'inflammation accrue (donc la CRP élevée) augmente le taux de la fraction catabolique de l'albumine ainsi que son transfert hors du compartiment vasculaire (126). L'albuminémie est déterminante dans la clairance de l'infliximab sérique – sa demi-vie est diminuée en cas d'hypoalbuminémie – et donc dans la réponse au traitement de sauvetage (127).

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre l'intensité des signes cliniques selon le score de Lichtiger et la présence d'ulcérations

creusantes, bien que nos résultats tendent à la significativité ($p=0.051$). Il est possible que le nombre de sujets ait été insuffisant pour obtenir la puissance nécessaire.

Notre travail confirme les résultats de Carbonnel et al quant à la corrélation entre signes endoscopiques de gravité et présence d'ulcérations creusantes sur la pièce opératoire. A notre connaissance, cette comparaison n'avait pas été réalisée depuis plus de vingt ans. La sensibilité des SEG est moindre ici que dans l'étude de 1994 (81 % contre 98 %) mais la VPN est meilleure (74 % contre 66 %).

Dans notre étude, seul un patient avec des SEG (sur 29 patients au total) présentait des décollements muqueux sans ulcération profonde en endoscopie (c'est-à-dire U3 selon l'UCEIS). Ainsi, ce sont principalement les ulcérations U3 qui étaient corrélées aux UC histologiques. Dans la mesure où le score UCEIS était coté prospectivement à la fois sur les ulcérations rectales et coliques, et où les ulcérations rectales apparaissaient dans la définition du groupe UC+, le sous-score U de l'UCEIS n'était pas interprétable. En revanche, on peut conclure à une corrélation entre les ulcérations creusantes coliques en endoscopie et en histologie. Les performances diagnostiques de l'endoscopie pour la détection des UC coliques sont néanmoins modestes (sensibilité de 74 % et VPN de 71 %), ce qui renforce l'intérêt potentiel des examens biochimiques pour prédire les UC.

Comme dans la littérature, les performances diagnostiques du scanner pour les UC sont décevantes (123,124). La visualisation des UC en scanner est subjective, opérateur-dépendante, et rendue difficile par l'absence de préparation en contexte de CAG. La paroi colique n'est pas toujours épaissie, la lumière pas forcément distendue, les haustrations coliques et les diverticules peuvent être pris pour des ulcérations. Enfin la présence de selles complique l'interprétation en comparaison avec l'étude de l'intestin grêle.

La principale force de notre étude tient à l'homogénéité des pratiques réalisées en centre expert. En effet, tous les patients inclus ont été pris en charge au CHU de Bordeaux, dans deux services spécialisés de gastroentérologie et de chirurgie colorectale coopérant étroitement, et durant une période correspondant à des pratiques similaires. Tous les patients admis pour CAG ont bénéficié d'une rectosigmoidoscopie et d'un TDM à l'admission, d'un protocole de Truelove et d'une surveillance clinico-biologique standardisés ayant conduit à une prise en charge chirurgicale unifiée. Le traitement des pièces de colectomie était également standardisé en service de pathologie.

Un screening des infections a été réalisé chez tous les patients à l'admission pour CAG (coprocultures avec recherche de toxines de *Clostridium difficile*, biopsies rectales à la recherche de CMV, hémocultures en cas de fièvre, imagerie abdominale et souvent également pulmonaire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique avant anti-TNF). Les valeurs

de CRP reflètent donc exactement l'inflammation en lien avec la poussée de RCH. De même, la valeur d'albuminémie retenue devait précéder toute perfusion d'albumine ou l'initiation d'une nutrition parentérale. Les dosages retenus étaient ceux obtenus au plus proche de la chirurgie pour refléter au mieux l'aspect histologique du colon.

Le critère de jugement principal – les ulcérations creusantes – est robuste : il est pertinent pour évaluer la gravité de la RCH, validé par la littérature (118) et reproductible grâce à une définition précise des UC décrite dans la méthodologie. La lecture histologique a été menée en aveugle par deux pathologistes distincts et spécialisés. Le fait d'inclure dans la définition du groupe UC+ la présence d'ulcérations creusantes rectales en endoscopique a permis de s'affranchir de l'absence du rectum sur les pièces de colectomie.

L'intégralité des images des scanners abdomino-pelviens a été relue par un radiologue expert.

Les critères endoscopiques de gravité choisis – ulcérations creusantes, ulcérations en puits avec mise à nu de la musculuse – ont été validés par la littérature (100).

Néanmoins, notre étude comprend plusieurs limites.

Tout d'abord, le recrutement des patients en centre expert peut avoir constitué un biais de sélection.

Sur le plan anatomopathologique, les pièces opératoires n'étaient plus disponibles au moment du recueil. Ainsi, l'analyse macroscopique a été menée rétrospectivement à partir des comptes-rendus réalisés à l'époque de la colectomie. Les lames avaient également été réalisées à l'époque, selon une méthode standardisée mais qui comprenait tout de même quelques irrégularités : par exemple les coupes en zones macroscopiquement saines n'étaient pas systématiquement réalisées. Néanmoins, les lésions les plus graves ayant été retenues pour le critère de jugement, il est peu probable que la composition des groupes ait été influencée.

De même, les lames étaient numérotées selon leur localisation sur la pièce de colectomie. La plupart du temps, un schéma (archivé dans le service de pathologie) permettait de situer chaque lame sur la pièce, mais il manquait parfois. De plus, les segments coliques étaient difficilement individualisables après fixation de la pièce, les angles étant gommés. Ainsi, la localisation des ulcérations était parfois difficile à préciser. C'est pourquoi nous nous sommes contentés de différencier le colon proximal du colon distal (chacun correspondant à la moitié proximale et à la moitié distale de la pièce).

Sur le plan endoscopique, les scores UCEIS et Mayo n'étaient pas toujours clairement explicités dans les comptes-rendus, notamment lorsque les examens avaient été réalisés hors centre. Nous ne disposons pas de photographies pour nous aider. Néanmoins, les signes endoscopiques de gravité étaient toujours décrits et le sous-score U de l'UCEIS pouvait en être déduit dans la grande majorité des cas (47 cas sur 48).

VIII. CONCLUSION

Notre étude confirme les performances diagnostiques de l'endoscopie pour la détection des ulcérations creusantes dans la RCH avec une sensibilité de 74 % et une spécificité de 75 %. Cependant, la CRP et l'albuminémie présentent des performances diagnostiques similaires, voire supérieures, tout en étant plus aisées de réalisation, moins coûteuses, et surtout moins pénibles pour le patient en période de poussée sévère.

En pratique, nous proposons de sursoir à l'endoscopie lorsque la CRP est supérieure à 100 mg/l – et ce d'autant plus si l'albuminémie est inférieure à 26 g/l – car alors 100 % des patients présentent des ulcérations creusantes. En cas de CRP inférieure à 50 mg/l et d'albuminémie supérieure à 26 g/l, la rectosigmoïdoscopie demeure nécessaire pour évaluer la gravité endoscopique. Dans les cas intermédiaires, nous proposons d'utiliser le ratio CRP/albumine qui, lorsqu'il est supérieur à 2.5, est fortement associé aux ulcérations creusantes. Comme déjà démontré dans la littérature, il pourra être combiné à la fréquence des selles pour être plus performant.

Bien évidemment, ces hypothèses devront être confirmées par des études supplémentaires, prospectives, et de plus grande envergure. Demeure la question des biopsies rectales à la recherche d'inclusions à CMV : le diagnostic de surinfection à CMV peut-il être porté sans rectosigmoïdoscopie ?

Enfin, nous ne recommandons pas la réalisation d'une imagerie en coupe de manière systématique en cas de CAG car le scanner n'est pas performant pour la détection des ulcérations creusantes et l'évaluation de la gravité de la poussée inflammatoire. Son utilisation doit se limiter à la suspicion de complication, c'est-à-dire en cas de fièvre, de douleurs abdominales importantes, de distension abdominale majeure ou de signes péritonéaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
2. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*. sept 2007;1(1):10-20.
3. 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*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
4. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV, Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. août 2013;19(9):2001-10.
5. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2010;16(9):1550-6.
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.
7. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. sept 2008;57(9):1185-91.
8. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. déc 2008;103(12):3167-82.
9. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. déc 2011;5(6):566-9.
10. 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*. janv 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
11. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. avr 2013;62(4):630-49.
12. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. nov 1996;39(5):690-7.

13. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2006;12(3):218-26.
14. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* juin 2004;53(6):843-8.
15. 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* févr 2013;45(2):89-94.
16. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 10 janv 1991;324(2):84-8.
17. Orholm M, Fonager K, Sørensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* nov 1999;94(11):3236-8.
18. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* nov 2014;8(11):1480-97.
19. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol.* avr 2015;110(4):564-71.
20. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease among Relatives of Patients with Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1 janv 1987;22(2):214-8.
21. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1 juill 1988;29(7):990-6.
22. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* oct 2000;35(10):1075-81.
23. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, McGovern DPB, Wu J, Annese V, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet.* févr 2009;41(2):216-20.
24. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* mars 2011;43(3):246-52.
25. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018;67(1):108-19.
26. Coutinho CMLM, Coutinho-Silva R, Zinkevich V, Pearce CB, Ojcius DM, Beech I. Sulphate-reducing bacteria from ulcerative colitis patients induce apoptosis of gastrointestinal epithelial cells. *Microb Pathog.* nov 2017;112:126-34.

27. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* août 2009;15(8):1183-9.
28. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2013;38(2):151-61.
29. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* août 2014;63(8):1275-83.
30. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* nov 2006;81(11):1462-71.
31. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* juill 2001;96(7):2113-6.
32. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* janv 2000;95(1):171-6.
33. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):808-14.
34. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol.* févr 2016;111(2):163-9.
35. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* nov 2004;80(5):1342-52.
36. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1499-509.
37. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 mars 2012;156(5):350-9.
38. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* sept 2008;103(9):2394-400.
39. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* janv 2011;60(1):49-54.
40. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* nov 2014;109(11):1728-38.
41. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* juill 2015;64(7):1063-71.

42. Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, Butcher R, Samuel D, Alrubaie A, et al. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case-Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2015;13(8):1453-1463.e1.
43. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol.* déc 2010;45(12):1464-71.
44. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 24 mai 2012;12:51.
45. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* mai 2006;130(6):1588-94.
46. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* août 2009;137(2):495-501.
47. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2005;11(6):600-8.
48. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* janv 2007;102(1):122-31.
49. Heikkilä K, Madsen IEH, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, et al. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PloS One.* 2014;9(2):e88711.
50. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14 déc 2005;11(46):7227-36.
51. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 20 févr 2010;375(9715):657-63.
52. 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.* 1 juin 2017;11(6):649-70.
53. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol.* août 1997;92(8):1275-9.
54. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* nov 2013;7(10):827-51.

55. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol.* avr 1994;29(4):318-32.
56. Dukes CE. The surgical pathology of ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1954;12.
57. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 24 déc 1987;317(26):1625-9.
58. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* sept 2007;52(9):2063-8.
59. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* août 2005;11(8):707-12.
60. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016;14(9):1245-1255.e8.
61. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2013;19(2):332-41.
62. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2009;15(12):1851-8.
63. Bressenot A, Salleron J, Bastien C, Danese S, Boulagnon-Rombi C, Peyrin-Biroulet L. Comparing histological activity indexes in UC. *Gut.* sept 2015;64(9):1412-8.
64. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut.* 2017;66(1):43-9.
65. Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, Sagaert X, Geboes K, Ferrante M, et al. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2013;19(6):1194-201.
66. Irani NR, Wang LM, Collins GS, Keshav S, Travis SPL. Correlation Between Endoscopic and Histological Activity in Ulcerative Colitis Using Validated Indices. *J Crohns Colitis.* 9 nov 2018;12(10):1151-7.
67. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* nov 2012;61(11):1619-35.
68. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* mai 2015;148(5):1035-1058.e3.

69. 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*. déc 2012;6(10):965-90.
70. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 : Consensus National Français. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 janv 2016;23(1):32-42.
71. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. sept 2006;40(8):669-77.
72. Gu J, Stocchi L, Remzi F, Kiran RP. Factors associated with postoperative morbidity, reoperation and readmission rates after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. sept 2013;15(9):1123-9.
73. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. janv 2015;9(1):4-25.
74. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 févr 2010;31(4):486-92.
75. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud J-C, Birnbaum D, Cougard P-A, Barthet M, et al. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc*. août 2010;24(8):1866-71.
76. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. avr 1999;86(4):493-5.
77. Mortier P-E, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris J-C, Quandalle P, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*. avr 2006;30(4):594-7.
78. Bartels SAL, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg*. déc 2012;256(6):1045-8.
79. 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*. août 2013;258(2):275-82.
80. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. avr 2001;48(4):526-35.
81. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. févr 2013;7(1):1-33.
82. Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, Gimeno-García AZ, Vera MI, Marín-Garbríel JC, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut*. 2018;67(1):70-8.

83. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, et al. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1122-30.
84. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy*. déc 2005;37(12):1186-92.
85. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 29 oct 1955;2(4947):1041-8.
86. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 1 juin 1974;1(7866):1067-70.
87. Edwards FC, Truelove SC. THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS. *Gut*. déc 1963;4:299-315.
88. 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*. oct 2010;4(4):431-7.
89. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 sept 2007;26(5):747-56.
90. 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*. mars 2004;10(2):73-8.
91. 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*. mars 2008;134(3):680-7.
92. 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*. oct 2013;38(8):935-45.
93. 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*. 30 juin 1994;330(26):1841-5.
94. 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*. 15 mai 2004;19(10):1079-87.
95. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. févr 2008;57(2):205-10.
96. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. juin 2008;103(6):1443-50.
97. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, Hirsch J, Ippoliti A, McGovern D, et al. Antibiotics for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2014;58(9):5054-9.

98. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol.* 21 janv 2016;22(3):917-32.
99. 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.* avr 2016;22(4):912-8.
100. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci.* juill 1994;39(7):1550-7.
101. Carbonnel F, Gargouri D, Lémann 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.* mars 2000;14(3):273-9.
102. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology.* nov 2013;145(5):987-95.
103. Travis SPL, Schnell D, Feagan BG, Abreu MT, Altman DG, Hanauer SB, et al. The Impact of Clinical Information on the Assessment of Endoscopic Activity: Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index Of Severity [UCEIS]. *J Crohns Colitis.* août 2015;9(8):607-16.
104. 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.* févr 2018;6(1):38-44.
105. 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.* mai 2015;9(5):376-81.
106. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* févr 1990;12(1):40-1.
107. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2007;5(1):103-10.
108. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* juin 1996;38(6):905-10.
109. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* mai 2001;120(6):1323-9.
110. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* juin 2005;128(7):1805-11.
111. 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.

112. 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. *Lancet Lond Engl.* 1 déc 2012;380(9857):1909-15.
113. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2006;4(6):760-5.
114. Reinisch W, Van Assche G, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S, et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J Crohns Colitis.* mars 2012;6(2):248-58.
115. de Silva S, Ma C, Proulx M-C, Crespin M, Kaplan BS, Hubbard J, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2011;9(11):972-80.
116. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery.* mai 2007;141(5):640-4.
117. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg.* sept 2003;197(3):379-85.
118. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology.* juill 1980;79(1):19-25.
119. 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.* mars 2008;103(3):637-42.
120. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang Y-X. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 7 déc 2017;23(45):8008-16.
121. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 août 2007;26(3):411-9.
122. 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.* 2018;52(6):e48-52.
123. 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 Off J Soc Surg Aliment Tract.* mars 2009;13(3):504-7.
124. Mege D, Monsinjon M, Zappa M, Stefanescu C, Treton X, Maggiori L, et al. Is abdominal CT useful for the management of patients with severe acute colitis complicating inflammatory bowel disease? A study in 54 consecutive patients. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* avr 2017;19(4):O97-102.

125. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 1998;10(10):831-5.
126. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* déc 2004;17(6):432-7.
127. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2012;91(4):635-46.

ANNEXE - Le Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Texte révisé par l'Ordre des Médecins, 2012

ABSTRACT

Introduction

Deep ulcerations (DU) in ulcerative colitis (UC) is a commonly used severity criterion. The aim of this study was to evaluate the diagnostic performances of C-reactive protein (CRP), albuminemia, endoscopy and computed tomography (CT) to identify DU.

Methods

In this retrospective study we included consecutively every patient who had a colectomy due to UC in Bordeaux University Hospital Center between January 2012 and February 2019. All operative specimens were studied by two different pathologists. Thus, patients were classified in two different groups: DU+ when they had histological colonic DU or rectal DU during a colonoscopy; DU- when they had no DU. We used electronic medical records to assess patients clinical, biochemical, endoscopic and CT data.

Results

Forty-nine patients who had colectomy were included: 41 had acute severe ulcerative colitis, 6 had treatment-refractory disease and 2 had dysplasia or colorectal cancer. There were 28 patients in DU+ group and 21 patients in DU- group. CRP was significantly higher when patients had DU (98.9 [IQR: 42.4; 155.3] mg/l) than when they did not (17.5 [IQR: 5.2; 53.5] mg/l) ($p < 0.001$). When CRP was over 100 mg/l its specificity and positive predictive value (PPV) to detect DU were 100 %. Albuminemia was significantly lower when patients had DU (26.3 [IQR: 23.6; 30.7] g/l) than when they did not (30.9 [IQR: 28.1; 35.2] g/l) ($p = 0.009$). When albuminemia was under 26 g/l its specificity and PPV were 89 % and 86 %. When CRP/albuminemia ratio was higher than 2.5, it had a sensitivity of 59 %, a specificity of 89 %, a PPV of 89 %. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of endoscopy to identify colonic DU were 74 %, 75 %, 77 % and 71 %.

Conclusion

CRP and albuminemia are the most accurate tests to identify DU in UC, especially when CRP is over 100 mg/l. If we could confirm those results in a prospective cohort, some hospitalized patients for UC could avoid colonoscopy to identify DU.

RESUME :

Introduction

Les ulcérations creusantes (UC) colorectales au cours de la colite aiguë grave (CAG) de rectocolite hémorragique (RCH) sont un critère de gravité. L'objectif était d'évaluer les performances de la C-réactive protéine (CRP), de l'albuminémie, de l'endoscopie et du scanner pour identifier les UC.

Patients et Méthodes

Dans cette étude rétrospective, les patients opérés pour RCH au CHU de Bordeaux entre Janvier 2012 et Février 2019 étaient inclus consécutivement. Les pièces de colectomie étaient relues en aveugle par deux médecins pathologistes. Les patients étaient classés en deux groupes : UC+ en cas d'UC colique en histologie ou d'UC rectale en endoscopie ; UC- en l'absence d'UC. Les données analysées étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers informatisés.

Résultats

Parmi les 49 patients analysables, 41 ont été colectomisés pour CAG, 6 pour maladie réfractaire et 2 pour dysplasie ou cancer. Vingt-huit malades étaient classés UC+ et 21 UC-. La CRP était plus élevée dans le groupe UC+ (98.9 [IQR : 42.4 ; 155.3] mg/l) que dans le groupe UC- (17.5 [IQR : 5.2 ; 53.5] mg/l) ($p < 0.001$). Au seuil de 100 mg/l, sa spécificité et sa VPP pour les UC étaient de 100 %. L'albuminémie était plus basse dans le groupe UC+ (26.3 [IQR : 23.6 ; 30.7] g/l) que dans le groupe UC- (30.9 [IQR : 28.1 ; 35.2] g/l) ($p = 0.009$). Au seuil de 26 g/l, sa spécificité et sa VPP pour les UC étaient de 89 % et 86 %. Le ratio CRP/albumine supérieur à 2,5 avait une sensibilité de 59 %, une spécificité de 89 %, une VPP de 89 %. Les sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'endoscopie pour détecter des UC coliques étaient respectivement de 74 %, 75 %, 77 % et 71 %.

Conclusion

La CRP et l'albuminémie sont les tests les plus performants pour identifier les UC chez malades atteints de RCH, notamment la CRP au seuil de 100 mg/L. Si ces résultats étaient confirmés dans une cohorte de validation, ils pourraient permettre d'éviter de rechercher des UC en endoscopie chez des malades admis pour CAG.

TITRE EN ANGLAIS : Diagnostic performances of CRP, albuminemia, endoscopy and computed tomography to identify deep ulcerations in ulcerative colitis

MOTS CLES : rectocolite hémorragique, maladie inflammatoire intestinale, anatomie pathologique, chirurgie, endoscopie, CRP, albumine

DISCIPLINE : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive du CHU de Bordeaux, Hôpital Haut Lévêque, avenue de Magellan, 33 600 Pessac

Université de Bordeaux – U.F.R. des Sciences Médicales