

2.5 - Processus inflammatoires et infectieux

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)



Hôpitaux de Lyon

Dr. Philippe Dominici



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



OBJECTIF

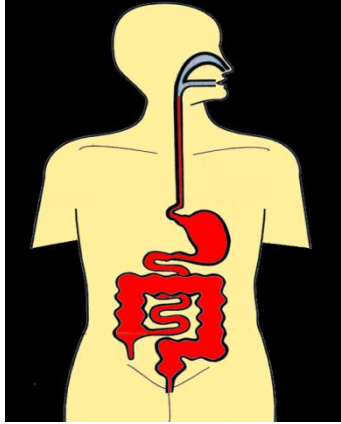
- Connaitre les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et para-cliniques des MICI et connaitre leurs signes de gravité
- Connaitre les grand principes thérapeutiques

PLAN

- Epidémiologie
- Caractéristiques clinique et para-cliniques
- Scores de sévérité
- Traitements

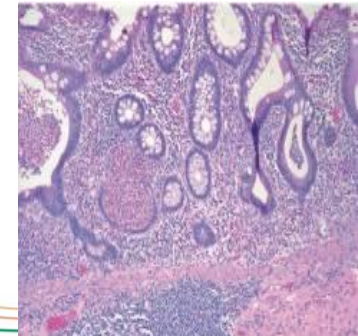
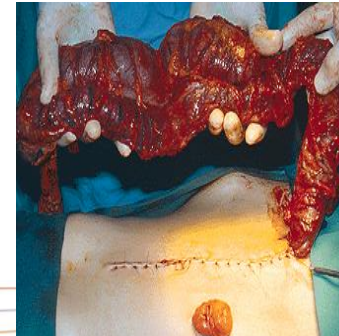
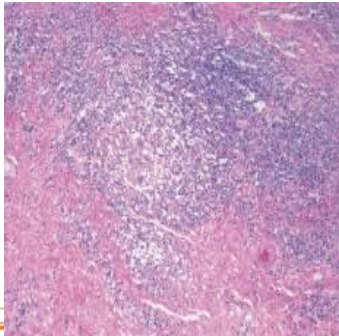
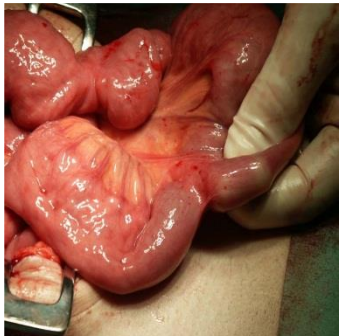
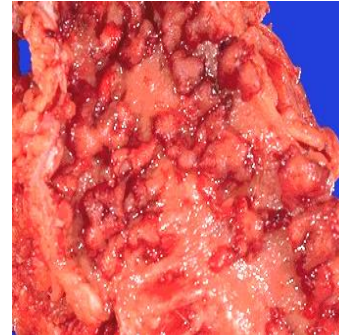
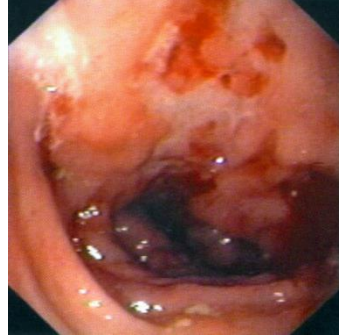
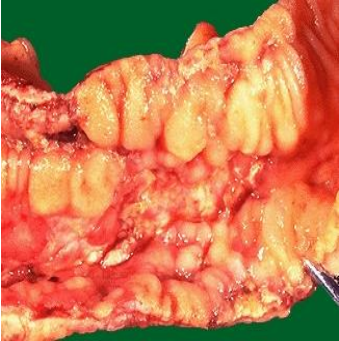
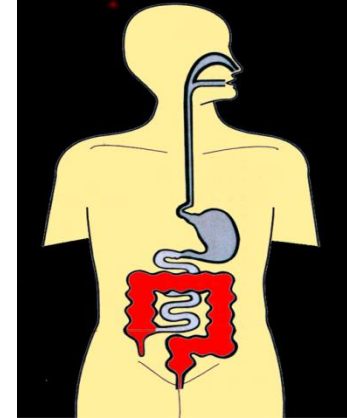
ÉPIDÉMIOLOGIE DES MICI

Maladie de Crohn



- 150 000 patients en France
- 70 000 Rectocolite hémorragique
 - 60 000 maladie de Crohn
 - + des colites indéterminées
- > 3,6 millions de patients MICI dans le monde
 - Augmentation de son incidence

Rectocolite hémorragique



ÉPIDÉMIOLOGIE DES MICI

RCH

Combined Incidence & Prevalence
Ulcerative Colitis (1980-2008)

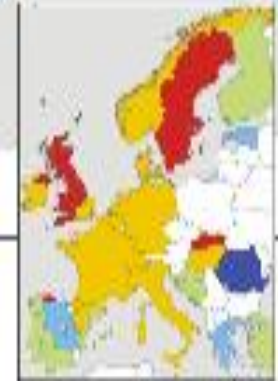
- No Data
- Lowest Rank
- Highest Rank



Crohn

Combined Incidence & Prevalence
Crohn's Disease (1980-2008)

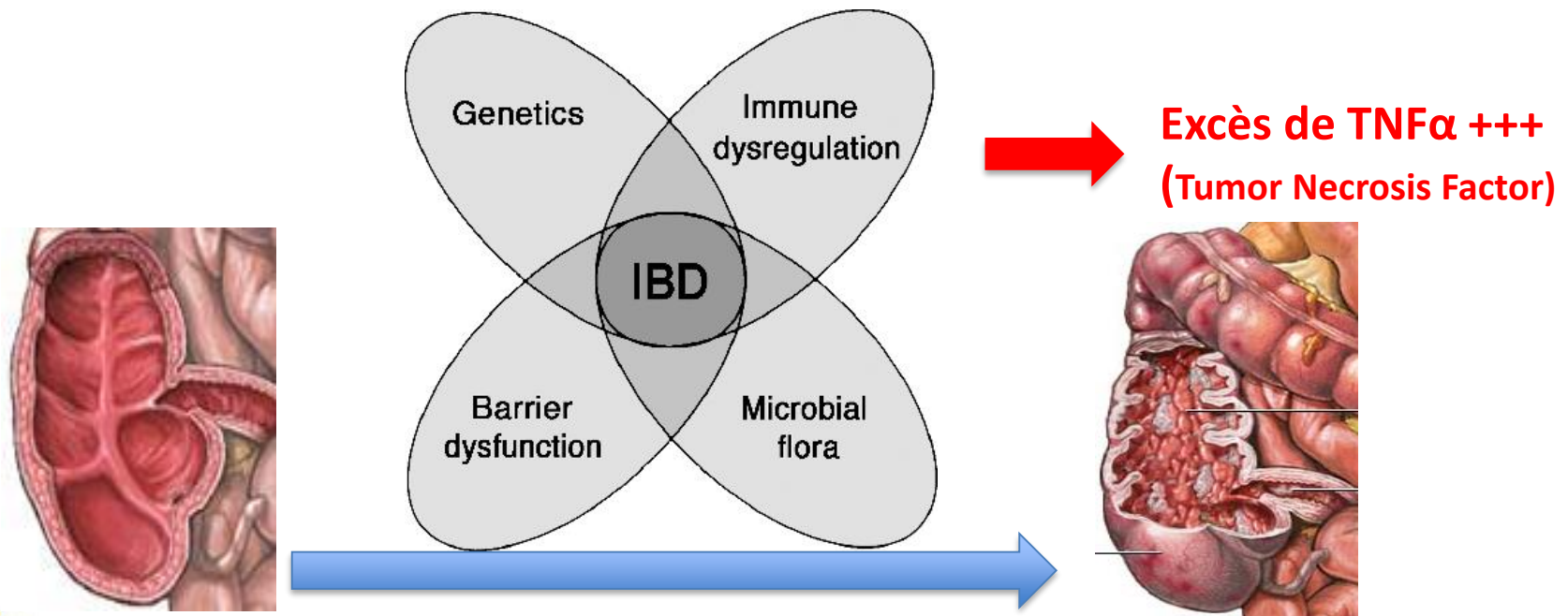
- No Data
- Lowest Rank
- Highest Rank



Molodecky NA, et al. Gastroenterology 2012

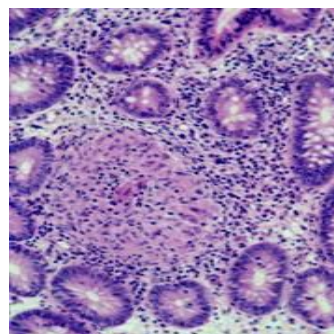
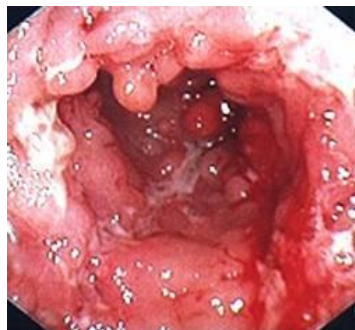
ÉPIDÉMIOLOGIE DES MICI

- Âge jeune au diagnostic (entre 16 et 30 ans)
- + Formes pédiatriques et des sujets âgés
- Fréquence Homme = Femme
- Pas de guérison (si arrêt des traitement → rechute)
- Cause de la maladie ?



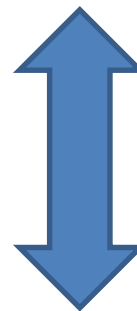
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES

Maladie de Crohn

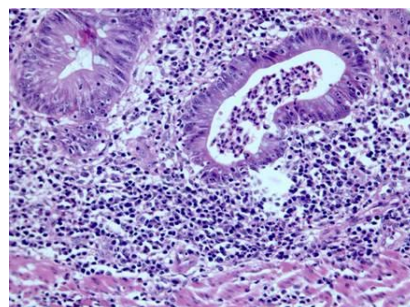


- Totalité tube digestif
- Entire GI tract
- Ileon et colon ++
- Lésions de toute la paroi
- Fistules et sténoses

Colite indéterminée



RCH



- Rectum toujours atteint
- Colon seulement
- Lésions continues,
- Et superficielles
- Surrisque de cancer du colon



PRINCIPALES LOCALISATIONS DES LÉSIONS DIGESTIVES

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Crohn's Disease

Ulcerative colitis

Colon = 20 %

Pancolite = 20 %

Colon + ileon = 50 %

Colite distale = 30 %

Iléon = 30 %

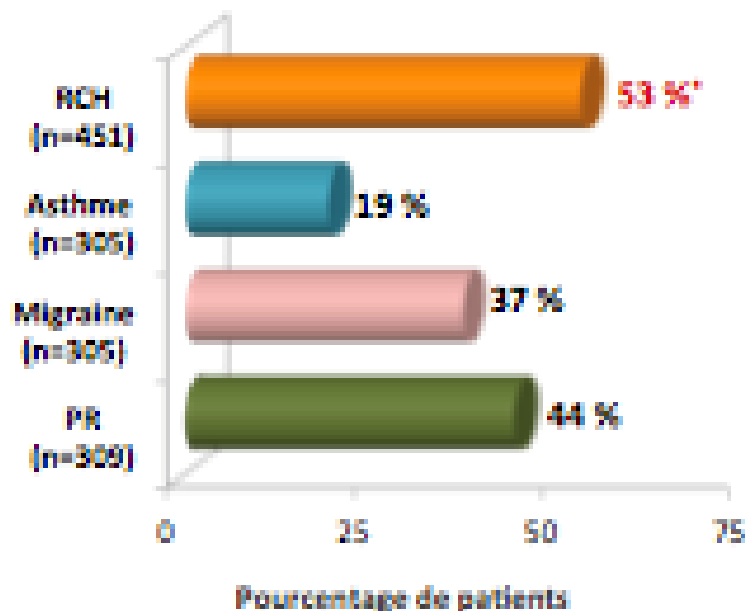
Anus et périnée = 10 %

Rectite = 45 %

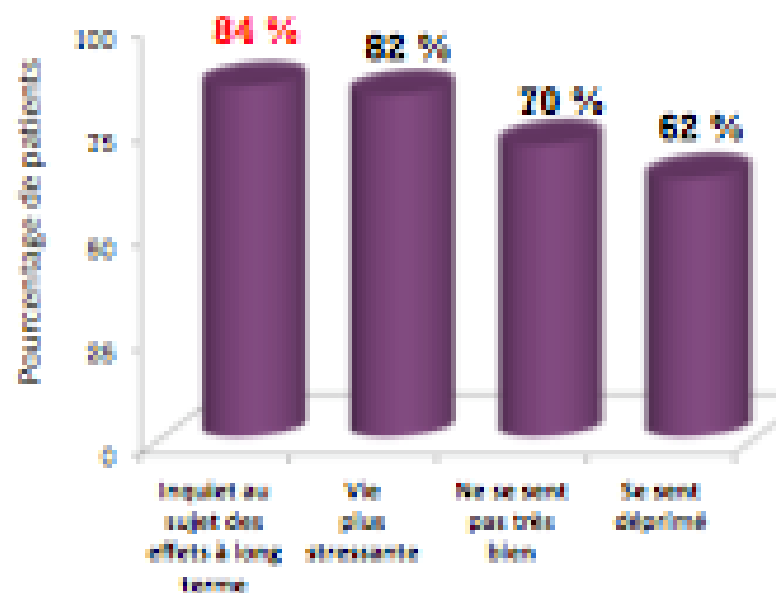


Impact sur la vie des patients de la RCH

Proportion de patients qui pensent que la maladie impacte leur vie



Impact psychologique de la RCH**



*p<0,05 vs autres pathologies chroniques

**pour les 3 autres pathologies, données significativement inférieures

SYMPTÔMES

- **Manifestations digestives :**
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhée chronique, rectorragies, émissions glaires et sang
 - Amaigrissement, asthénie, fièvre
- **Manifestations extradiigestives :**
 - Articulaires (Spondyloarthrite des grosses et/ou petites articulations)
 - Cutanées (pyoderma gangrenosum, érythème noueux)
 - Oculaires (uvéite)
 - Foie (cholangite sclérosante primitive)





LÉSIONS DE L'ANUS ET DU PÉRINÉ MALADIE DE CROHN

Maladie de Crohn avec lésions péri-anales

Fistule (orifice)

Anus

Abcès





INDEX D'HARVEY BRADSHAW (HBI) = SÉVÉRITÉ D'UNE POUSSÉE DE LA MALADIE DE CROHN

Bien être général

- Bon = 0
- Moyen = 1
- Médiocre = 2
- Mauvais = 3
- Très mauvais = 4

Douleurs abdominales

- Absentes = 0
- Faibles = 1
- Moyennes = 2
- Intenses = 3

Selles liquides : Nombre/jour

Masse abdominale

- Absente = 0
- Douteuse = 1
- Certaine = 2
- Certaine avec défense = 3

Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale :

1 point par item présent

Score (= somme)

30

**Maladie
active
très
sévère**

12

**Maladie
active**

4

**Maladie
inactive**

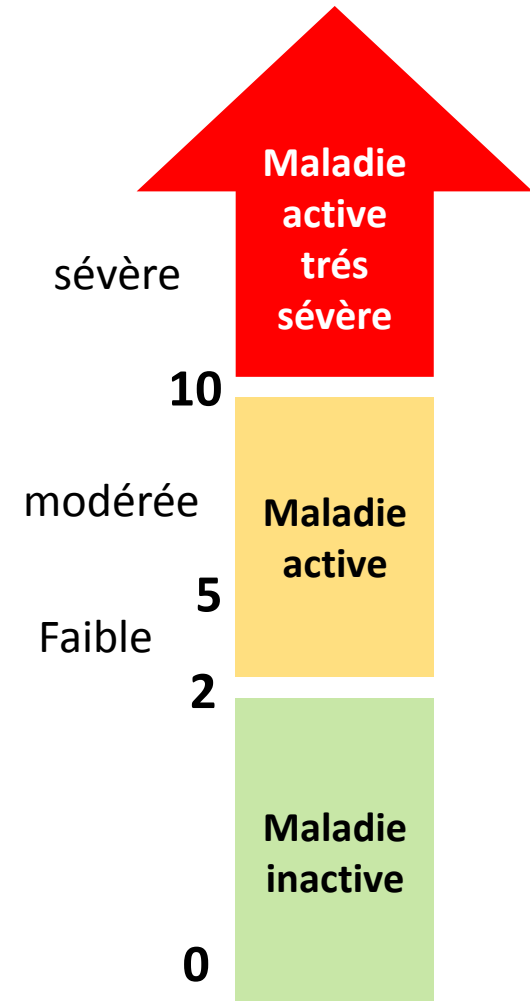
0

SCORE MAYO = SÉVÉRITÉ D'UNE POUSSÉE DE RCH

Date [_ / _ / _] Initiales patient [_] [_] / [_] [_]

Mayo-score
UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index)
 (À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	[_]
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions	[_]
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	[_]
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	[_]
Total Score		[_]



Colite aigue grave



Truelove and Witts score

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

	Mild	Moderate 'in between mild and severe'	Severe
Bloody stools/day	<4	4 or more <i>if</i>	≥ 6 <i>and</i>
Pulse	<90 bpm	≤ 90 bpm	>90 bpm <i>or</i>
Temperature	<37.5 °C	≤ 37.8 °C	>37.8 °C <i>or</i>
Haemoglobin	>11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	<10.5 g/dL <i>or</i>
ESR or CRP	<20 mm/h Normal	≤ 30 mm/h ≤ 30 mg/L	>30 mm/h <i>or</i> >30 mg/L

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

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

SCORE DE LICHTIGER

	Date :		
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0	
	3-4	1	
	5-6	2	
	7-9	3	
	10 et plus	4	
Selles nocturnes	Non	0	
	Oui	1	
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0	
	< 50%	1	
	≥ 50%	2	
Incontinence fécale	Non	0	
	Oui	1	
Douleurs abdominales	Aucune	0	
	Légères	1	
	Moyennes	2	
	Intenses	3	
Etat général	Parfait	0	
	Très bon	1	
	Bon	2	
	Moyen	3	
	Mauvais	4	
	Très Mauvais	5	
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0	
	Légère et localisée	1	
	Moyenne et diffuse	2	
	Importante	3	
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0	
	Oui	1	

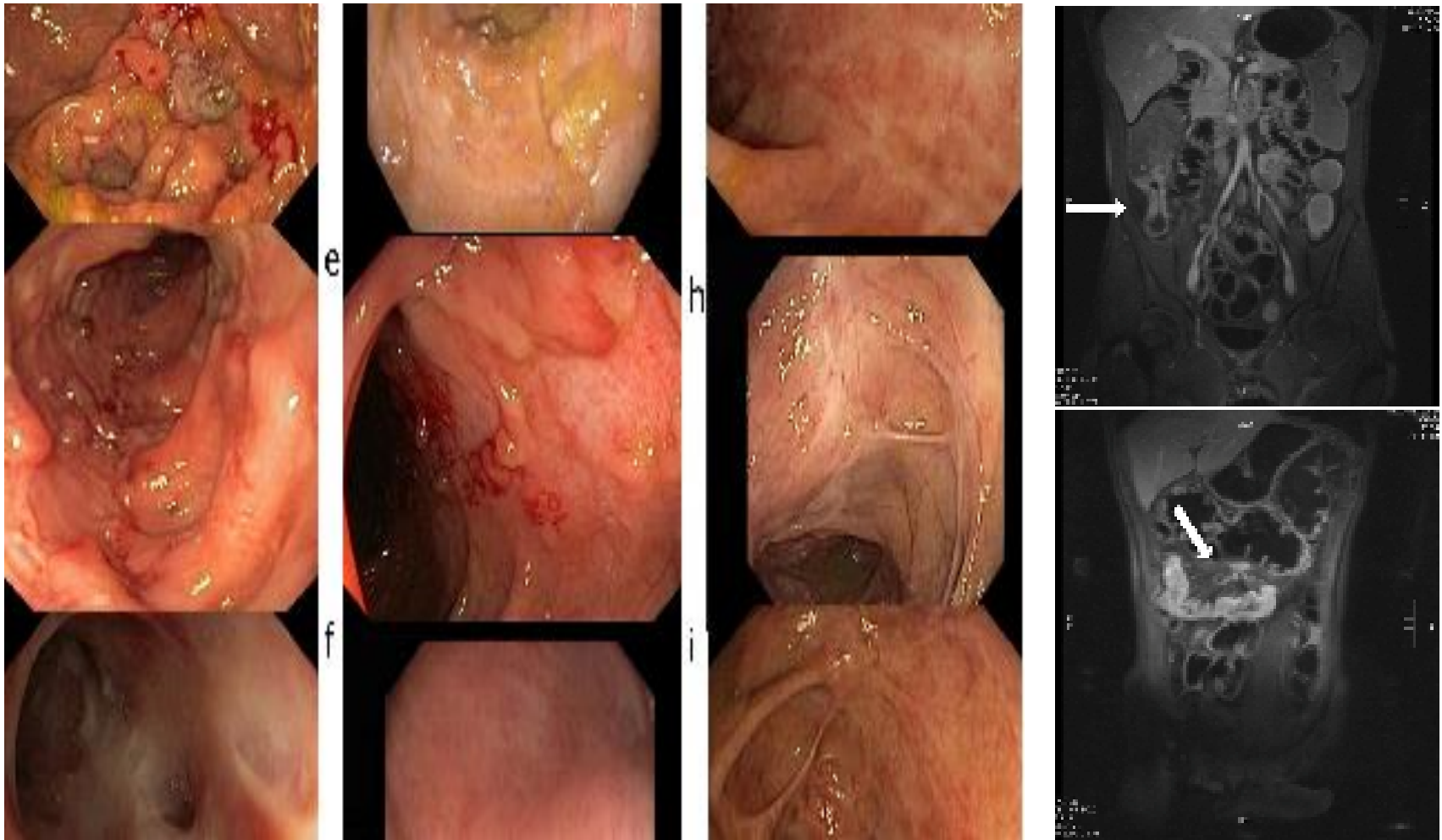
**Colite sévère si
Score > 10**

Lichtiger et al NEJM 1994

Activité de la maladie de Crohn

Activité de la maladie	<ul style="list-style-type: none">• Maladie en permanence active : 1 %• Rémission prolongée spontanée : 10 %• Alternance de poussées et de rémissions : 89 %
Hospitalisations	<ul style="list-style-type: none">• Durée moyenne de séjour : 8 à 9 jours• Taux annuel d'hospitalisations : 20 %• La majorité des hospitalisations ont lieu la 1^{ère} année suivant le diagnostic
Chirurgie	Environ 50 % des patients à 10 ans
Récidive post-opératoire	1/3 des patients à 5 ans, 50 % des patients à 10 ans

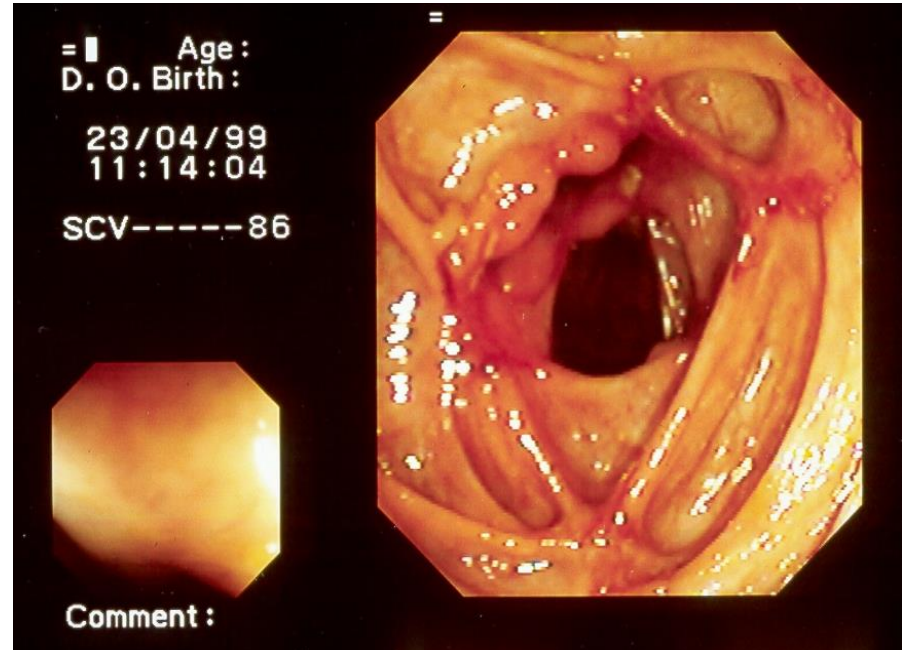
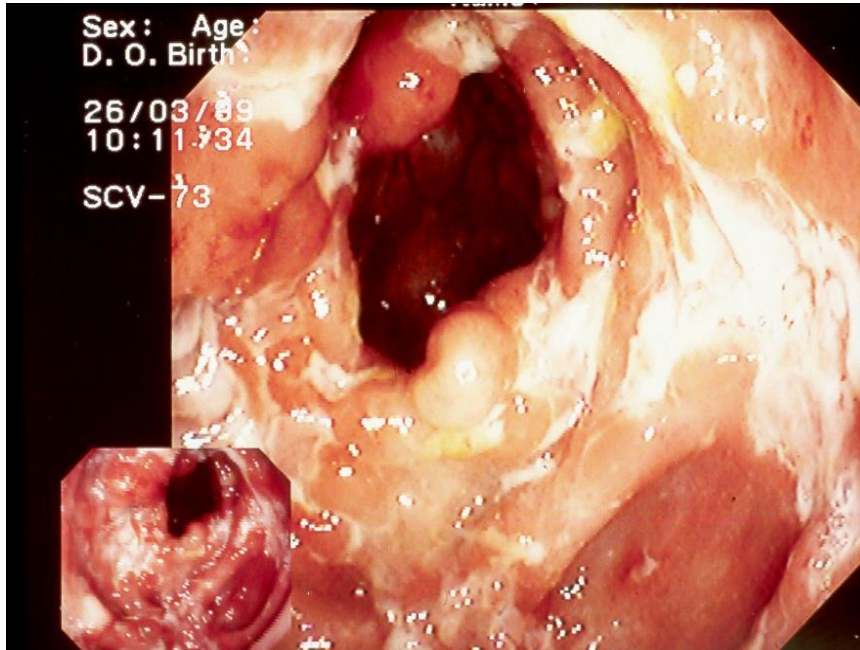
ASPECT DES LÉSIONS INTESTINALES À LA COLOSCOPIE





DOUBLE OBJECTIFS DES TRAITEMENTS :

- Rémission des symptômes
- Cicatrisation des lésions intestinales



Réduction du risque de rechute, réduction des complications (abcès, fistule, sténose), réduction du risque de chirurgie, réduction du risque d'hospitalisations

MOYENS POUR QUANTIFIER ET SURVEILLER L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE DE CROHN?

- Symptômes, endoscopie, imagerie (écho, IRM), et biomarqueurs,

Dié [. / . / .]

Recueil du CDAI
(A remplir sur le bulletin à partir de la fiche d'auto-évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

• **Calcul du CDAI**: les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. **Nombre de selles liquides ou très molles** : [.] [.] [.] [.] x 2 = [.] [.] [.] [.]

2. **Douleurs abdominales** : [.] [.] x 5 = [.] [.] [.] [.]
(Douleurs > 30 minutes / 2 semaines / 1 semaine)

3. **Bien-être général** : [.] [.] x 7 = [.] [.] [.] [.]
(Bonne / Moyenne / Mauvaise / Très mauvaise)

4. **Autres éléments liés à la maladie** : [.] x 20 = [.] [.] [.] [.]
Compter 1 point (cinq catégories d'éléments présents et/ou partiellement présents)
- Anémie, anémie -> Hémoglobine, hémocrit, hématocrite, hématocrite ou per rectal
- Hés, uddie -> auto-fécal
- Rythme irrégulier, pondérale précaire, -> Biais > 30°C dans la dernière semaine
- Inertie adhésive

5. **Prise d'anti-diarrhéiques** : [.] x 4 = [.] [.] [.] [.]
(0 = non, 1 = oui)

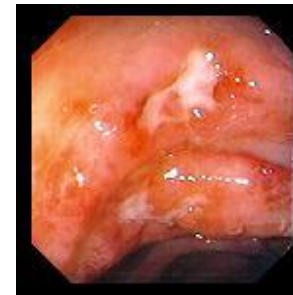
6. **Masse abdominale** : [.] x 10 = [.] [.] [.] [.]
(0 = normale, 1 = modérée, 2 = sévère)

7. **Hématochite** : Hématochite = [.] [.] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hématurie : 47 - 100 = [.] [.] [.] [.] x 6 = [.] [.] [.] [.]
Fécaloche : 102 - 100 = [.] [.] [.] [.]

8. **Poids** : Poids théorique¹ [.] [.] [.] [.] - Poids actuel [.] [.] [.] [.] x 100 = [.] [.] [.] [.] x 1 = [.] [.] [.] [.]
Poids théorique² [.] [.] [.] [.]

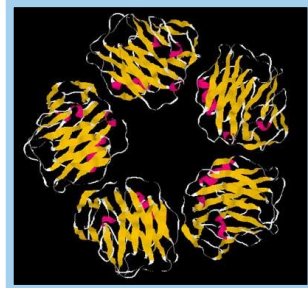
TOTAL CDAI = [.] [.] [.] [.]

1. Les chiffres sont toujours arrondis à l'entier supérieur. 2. Les chiffres sont arrondis à l'entier inférieur.

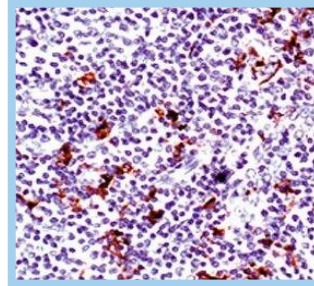


Endoscopie

Symptômes



CRP



Calprotectine



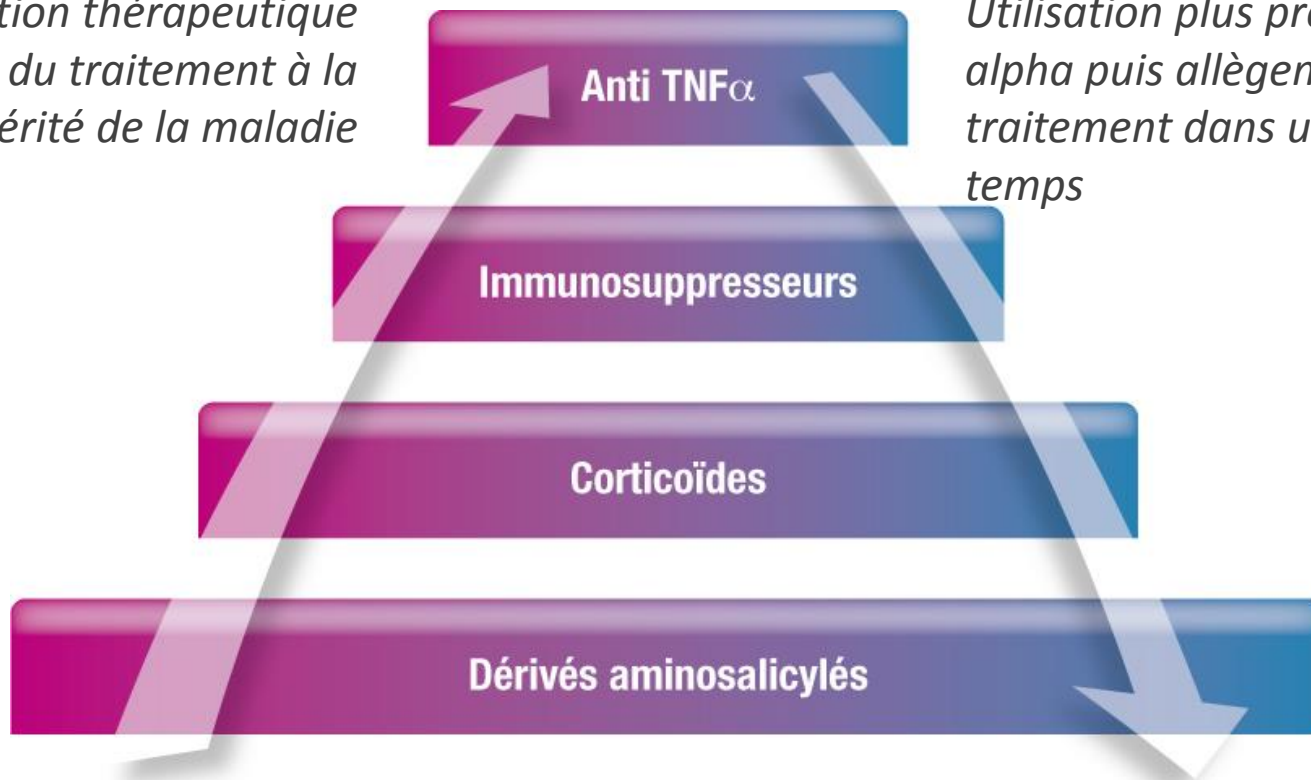
Imagerie

Stratégie progressive

Adaptation thérapeutique progressive du traitement à la sévérité de la maladie

Stratégie Fort d'emblée

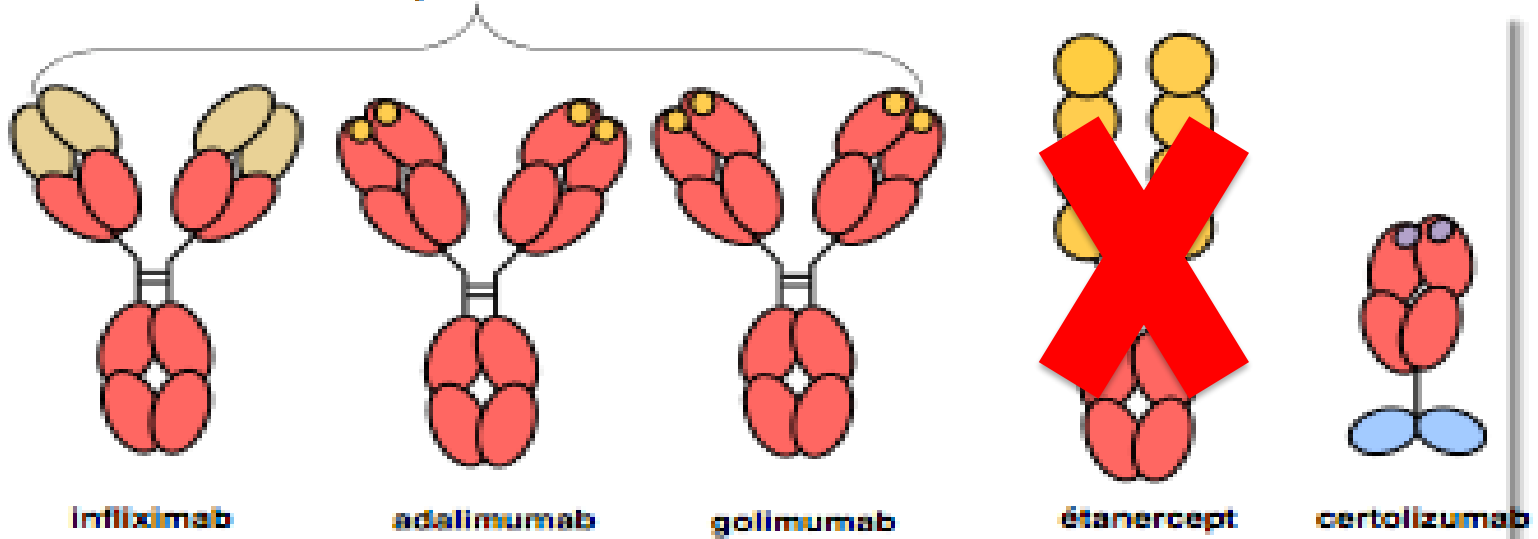
Utilisation plus précoce anti-TNF alpha puis allègement du traitement dans un deuxième temps



3 ANTI-TNF EFFICACES DANS LES MICI

Les anticorps dirigés contre les cytokines: inhibiteurs du TNF- α

Les anticorps monoclonaux



Remicade®
IgG₁ isotype
75% human

Humira®
IgG₁ isotype
100% humain

SIMPONI®
IgG₁ isotype
100% humain

Cimzia®
IgG₄ isotype
95% human

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

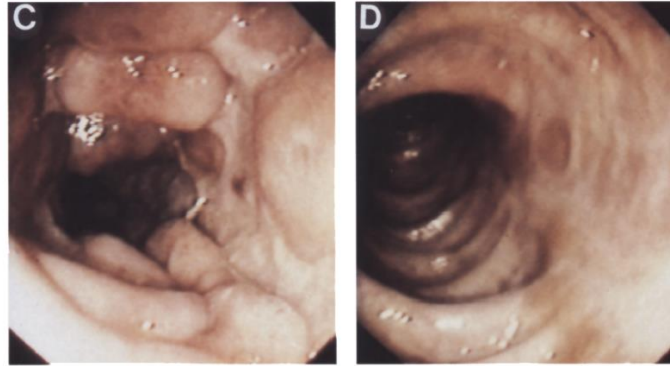
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spinocellulaire ou basocellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

LES MESURES RECOMMANDEES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
FIEVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

EFFICACITÉ DES ANTI-TNFA DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

1995



Infliximab

2009



Adalimumab

EFFETS INDÉSIRABLES

➤ **Réactions a l'injection** : Infliximab ++

➤ **Immunogénicité** : Ac anti TNF :

- ✓ Infliximab ++
- ✓ L'association d'immunosuppresseur et les perfusions programmées
↳ le risque de développement d'Ac

➤ **Infections** :

- ✓ Tuberculose: Infliximab : 0,05/100 patient / année
- ✓ Infection opportunistes: Histoplasmoses , pneumocystoses
- ✓ Hépatite B: risque de réactivation virale => traitement antiviral 2 à 4 semaines avant et jusqu'à l'arrêt du traitement

Comment prévenir le risque d'infection opportuniste ?

- Avant la mise sous anti-TNF :
 - Interrogatoire exhaustif
 - Examen clinique complet
 - Screening pour la tuberculose
 - Bilan biologique et vaccinations
 - Information du malade

J'ai une infection, de la fièvre ou des frissons.



Je NE FAIS PAS mon injection.



Je consulte mon médecin IMMÉDIATEMENT.

Je prends le traitement que mon médecin
vient de me prescrire durant toute la durée prescrite.

Je ne recommence mes injections que lorsque mon infection est traitée
et avec l'accord de mon médecin.

Université Claude Bernard Lyon 1



Réalisation technique : **Service ICAP - Université Claude Bernard Lyon 1**
Soutien financier : **Région Rhône-Alpes** dans le cadre de l'**UNR-RA**

