

Le point de vue du clinicien : place des examens complémentaires dans la prise en charge des MICI, nouveaux traitements

Pr Bruno Bonaz

Clinique Universitaire d ' Hépatogastroentérologie

CHU de Grenoble

Société Française de Radiologie de la Région Rhône-Alpes (SFR-RA) :

Actualités et Progrès en Imagerie Digestive, Challes les Eaux, 8 octobre 2011

Antibiotiques, Probiotiques

Environnement

Mode de vie

- Tabac
- Appendicectomie
- Alimentation
- Stress

Agents infectieux

- Bactérien
- Viral
- Flore intestinale

Génétique

Système pluri-génique
(NOD2-CARD15)

Activation anormale du système immunitaire intestinal
(Cytokines: TNF)

Anti-TNF
(IFX, ADA)

Immunosuppresseurs
(AZA, 6-MP, MTX)

Corticoïdes

Inflammation intestinale chronique

Salicylés

Lésions des muqueuses

Signes cliniques

Cicatrisation de la muqueuse (RCH-MC) – Cicatrisation pariétale (MC)

Caractéristiques lésionnelles

Caractéristiques lésionnelles	RCH	MC
Topographie	<ul style="list-style-type: none"> ● Rectum ± côlon 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tout le tractus digestif : iléon, colon, iléo-colon
Macroscopie	<ul style="list-style-type: none"> ● Continues ● Sans intervalle muqueuse saine ● Symétriques 	<ul style="list-style-type: none"> ● Discontinues ● Asymétriques
Microscopie	<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> ● A t t e i n t e t r a n s m u r a l e → complications
Lésions anales	<ul style="list-style-type: none"> ● Conséquences des diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fissure, fistules, abcès

Signes d'appel

- **Digestifs**

- Douleurs abdominales (diffuses, localisées)
- Diarrhée (glaires, sang)
- Nausées, vomissements
- Complications : occlusion, perforation, abcès....
- Lésions ano-périnéales (LAP)

- **Extra-Digestifs**

- Cutanés, articulaires, oculaires, hépatiques (bio)

- **Généraux**

- Baisse EG (asthénie, anorexie, amaigrissement)
- Fièvre
- Retard de croissance (enfant)

Examens biologiques

Examens biologiques

- Aucun critère biologique spécifique de RCH ou de MC
- Appréciation du retentissement et de l'évolutivité de la MICI
- NFS :
 - Leucocytose; anémie microcytaire (carence martiale) ou macrocytaire (carence Vit B12) ou inflammatoire; thrombocytose,
- CRP : syndrome inflammatoire
- Ionogramme : perturbations hydro-électrolytiques
- Hypoalbuminémie+++
- Dénutrition : albumine, pré-albumine, transferrine, fibronectine
- Coproculture (C. Difficile)
- CMV, EBV : sérologies + PCR sang + PCR CMV biopsies colon
- pANCA (RCH) + ASCA (MC), autres (OMP, cBir, i2.....)
- Calprotectine fécale ++

Endoscopie

Endoscopie

- Recommandations de la SFED (01/2004) : iléo-coloscopie et gastroscopie
- Entérocopie : pas d'indication sauf si suspicion sténose jéjunale
- Biopsies multiples en zones saines et pathologiques
- Permet les diagnostics positif et différentiel
- Confirme une atteinte du grêle, un siège inhabituel (proximal 20%)
- Différencie MC de RCH (90% précision, 4% erreurs, 7% imprécision)

Endoscopie

- Diagnostic : RCH vs MC
- Bilan extension lésions, sévérité/activité lésions
- Recherche de complications : sténoses, fistules, Kc
- Dépistage de dysplasie (coloration + biopsies)
- Diagnostic différentiel : colopathie sur MICI vs MICI évolutive
- Thérapeutique : dilatation d' une sténose (MC)
- Cicatrisation des lésions sous traitement
- Récidive post-opératoire (MC : score de Rutgerts)

Nature des lésions

	RCH	MC
Érythème	+++	+
Effacement des structures vasculaires	++	+/-
Aspect granulaire, friable, hémorragique	++	+/-
Muqueuse boursoufflée	-	++
Pseudo-polypes	++	++
Ulcérations aphtoïdes	-	++
Ulcérations superficielles	+/-	++
Ulcérations creusantes	-	++
Sténoses (cicatricielles, ulcérées)	+/-	++
Fistules	-	++

Topographie des lésions

Atteinte rectale	+++	+
Atteinte continue et symétrique	+++	+/-
Anomalies de la muqueuse environnante	+	-
Intervalle de muqueuse saine	-	++
Ulcérations iléales	-	++

Anatomo-pathologie

Anatomopathologie MC

Inflammation

Distribution

Transmurale
discontinue

Éléments constitutifs de
l'inflammation

Lymphocytes et plasmocytes
Agrégats lymphoïdes
Œdème sous-muqueux
Fibrose
Hyperplasie musculo-nerveuse

Lésions des structures intestinales

Ulcérations
Abscesses cryptiques
Épaississement pariétal
Sténoses
Pseudopolypes

Lésions les plus caractéristiques

Fissures
Granulome épithélio-giganto-cellulaire

Anatomopathologie RCH

- Inflammation homogène, prédominance muqueuse
- Désorganisation architecturale des glandes avec perte de leur mucosécrétion
- Lamina propria œdémateuse + capillaires dilatés+ infiltrat dense allant jusqu' à la musculaire muqueuse
- Infiltration crypte / PNN = cryptite, abcès cryptique
- Anomalie architecture des cryptes (bifides, atrophie)
- Dim. Cell mucus, épithélium surface aplati
- Ulcération, avec parfois atteinte jusqu' à musculuse
- Sous TTT, parfois répartition hétérogène
- Maladie ancienne: inflammation chronique atténuée, inhomogène ("Crohn-like")
- Dysplasie

Imagerie

Rôles

- Orientation diagnostique (avant endoscopie)
- Complément de l'endoscopie (grêle notamment)
- Activité des lésions
- Complications extra-luminales (abcès, fistules, perforation)
- Manifestations extra-intestinales (CSP, lithiases, sacro-iléite) + inflammation mésentérique (ADN, vasa recta, graisse)
- Modulation du traitement
- Réponse au traitement (alternative à l'endoscopie)
- Surveillance post-opératoire (alternative à l'endoscopie)

- **Opacifications digestives**
 - Transit du grêle : ne plus faire (rayonnant)
- **Échographie abdomino-pelvienne ++**
 - Non rayonnant
 - Apport des techniques de contraste (Sonoview)
- **Entéro-scanner-Scanner abdomino-pelvien +**
 - Grêle, complications
 - Rayonnant (éviter sa répétition)
- **IRM +++ non rayonnant**
 - Entéro-IRM, colo-IRM, entéro-colo-IRM
 - Ano-périnéale
 - Biliaire

Ce que l'on attend de ces examens

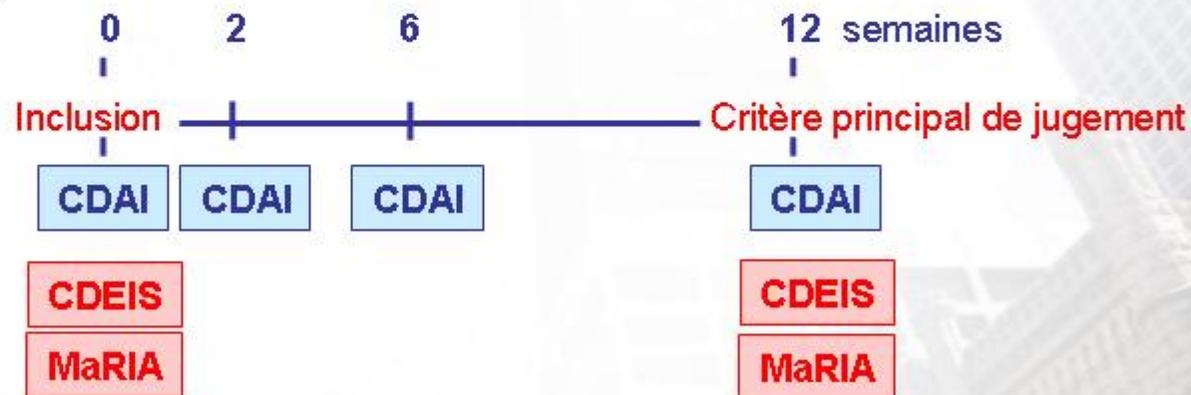
- **Orientation/Diagnostique**
 - Épaississement : mm, étendue, topographie
 - Retentissement d'amont de cet épaississement
 - Épaississement graisse, "creeping fat"
 - Adénopathies loco-régionales
 - Epanchement péritonéal
 - Complications : sténose, fistules, abcès
- **Activité de la maladie**
- **Surveillance sous traitement** (cicatrisation, évolution, complications)
- **Surveillance post-opératoire** (Crohn)

- **Objectif** : évaluer la sensibilité de l'IRM (score MaRIA) dans la détection des modifications inflammatoires au cours de la maladie de Crohn (MC), après mise en route d'un traitement

- **Méthode** : étude prospective, multicentrique

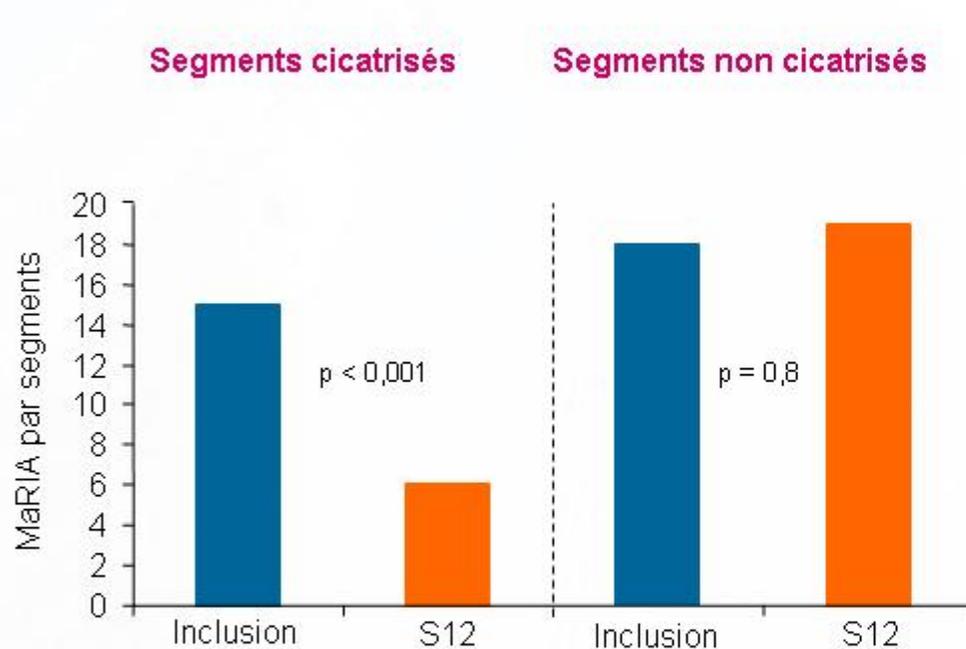
- MC modérée à sévère (CDAI > 220)
- MC endoscopiquement active (CDEIS > 7)
- induction de la rémission par corticoïdes ou adalimumab (ADA) [ouvert]
- schéma de l'étude

MaRIA = Magnetic resonance index of activity = 1,5 fois l'épaisseur pariétale + 0,02 fois la prise de contraste relative + 5 fois l'oedème + 10 fois les ulcérations

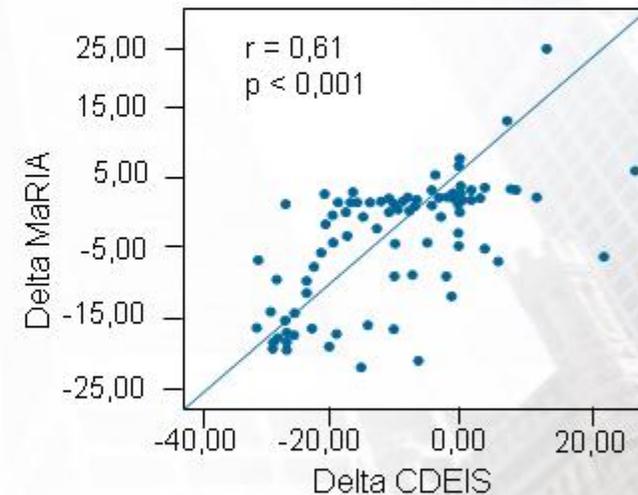


- **Résultats**

- 30 patients inclus : 7 sous corticoïdes (23 %) et 23 sous ADA (77 %)
- traitement associé : aucun = 50 % ; AZA = 47 %
- CDAI moyen : 297 ; CDEIS moyen : 11,6
- MaRIA global : 57,6



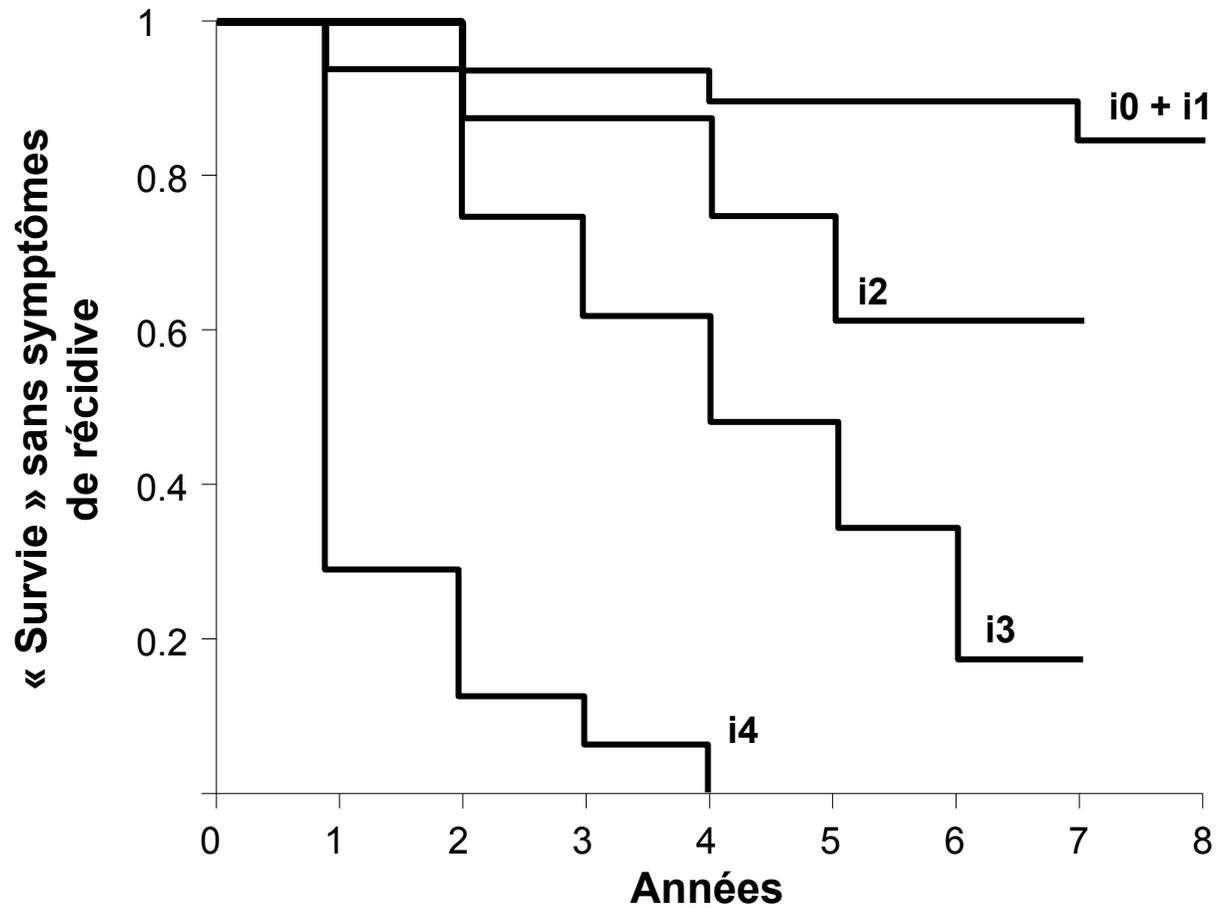
Variations d'activité IRM en fonction de la réponse endoscopique
Corrélation delta MaRIA – delta CDEIS à S12



➔ **Conclusion** - L'IRM est un examen très pertinent pour évaluer la réponse thérapeutique au cours de la maladie de Crohn

Récidive endoscopique post-opératoire

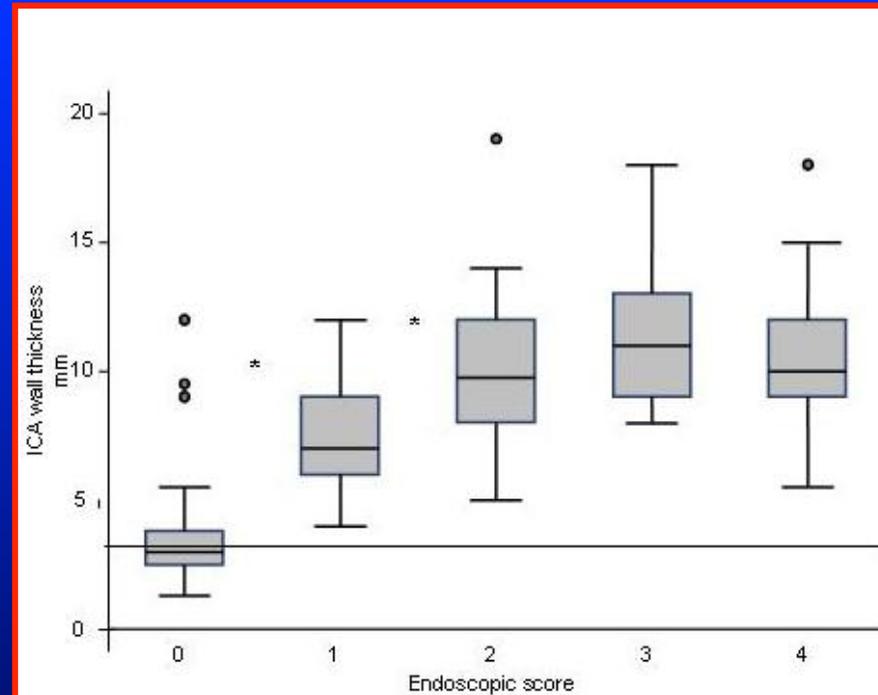
Intérêt prédictif du score de Rutgeerts



Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection

Pallotta *et al.* *BMC Gastroenterology* 2010, 10:69

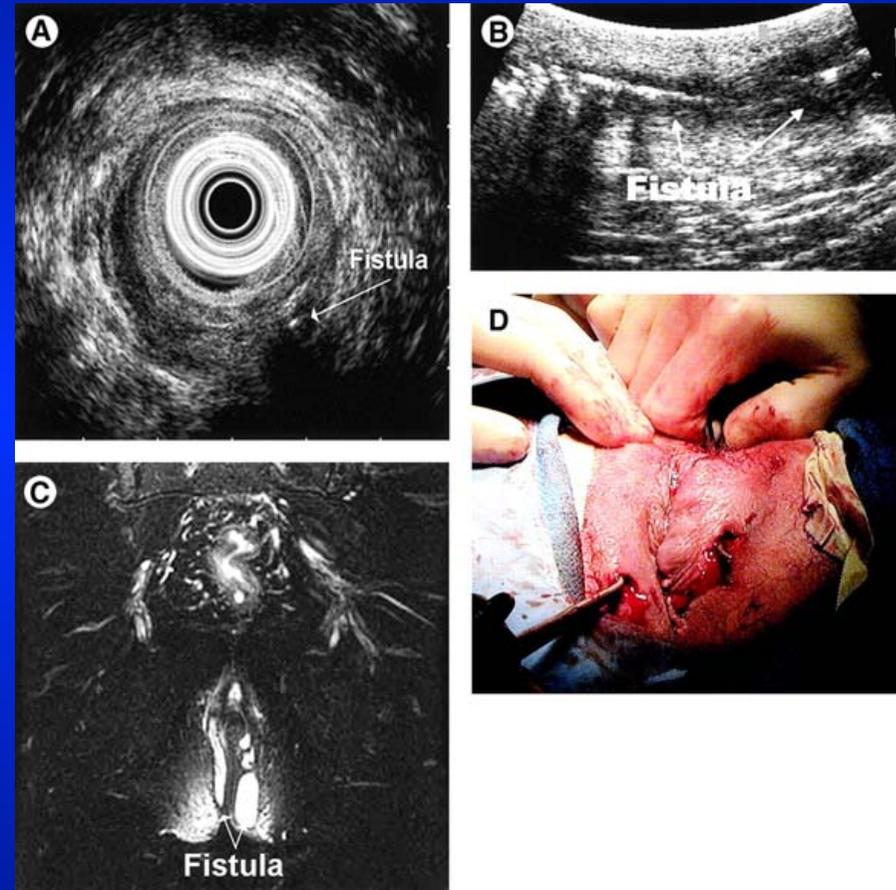
- 58 MC opérés avec à 6 et 12 mois post-op :
 - SICUS (Small intestinal contrast ultrasonography) avec 375 ml solution macrogol per os. Épaississement patho > 3 mm
 - Iléo-colonoscopie (score de Rutgeerts)
 - Épaississement $\geq 3,5$ mm prédictif récurrence chez 100% patients



Crohn ano-périnéal

- IRM, écho-endorectale
- Fistules, abcès
- Exactitude diagnostic des fistules :

Examen sous AG	91%
Écho-endoscopie	91%
IRM	87%
AG + échoendoscopie	100%
AG + IRM	100%



Vidéo-capsule

- Difficulté d'explorer l'intestin grêle
- Limites de l'exploration endoscopique
- Limites de l'exploration radiologique
- Indication validée par l'HAS en 2008
 - « Diagnostic positif de la maladie de Crohn (MC) par la recherche de lésions muqueuses de l'intestin grêle quand les examens morphologiques de l'intestin grêle et endoscopiques digestifs avec biopsies sont négatifs »

Vidéo-capsule

Indications potentielles dans la maladie de Crohn

- **MC suspectée**
 - Diagnostic de nature d' une colite indéterminée
- **MC avéré**
 - Persistance sous traitement d' une évolutivité clinique en l' absence d' évolutivité endoscopique
 - Contrôle de cicatrisation muqueuse avant un éventuel arrêt d' un traitement immunosuppresseur au long cours
 - Récidive après iléo-colectomie droite sur l' iléon pré-anastomotique

Traitement des MICI

Quels objectifs ?

Contrôler les symptômes

Eviter les rechutes

Améliorer la qualité de vie

Limiter la toxicité des traitements

Cicatriser les lésions

Eviter les hospitalisations

Freiner la progression des lésions intestinales

Eviter les complications

Eviter la chirurgie

Prévenir le cancer

Réduire la mortalité

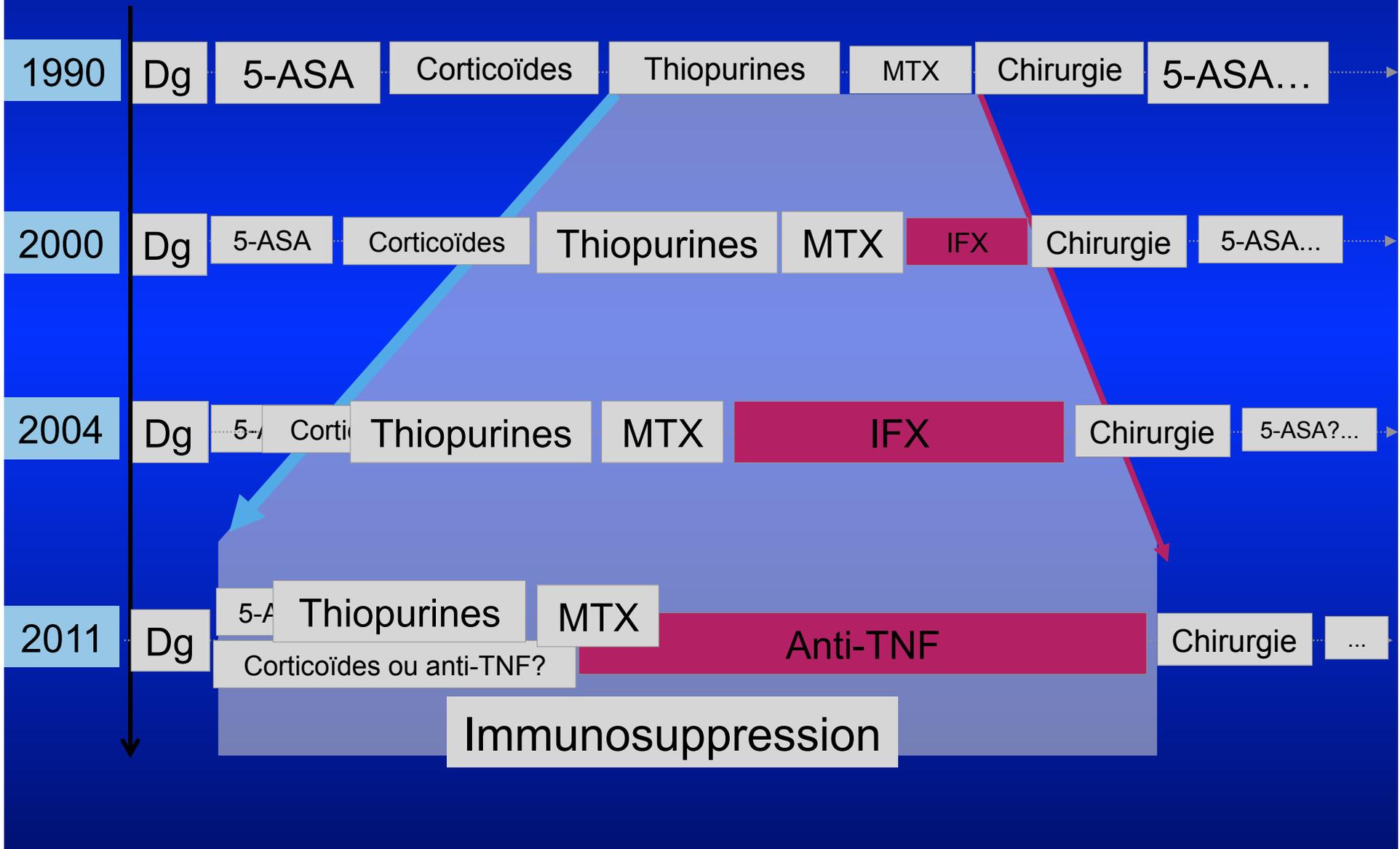
Guérir...

Ne pas oublier que le traitement médical

→ n' est que suspensif

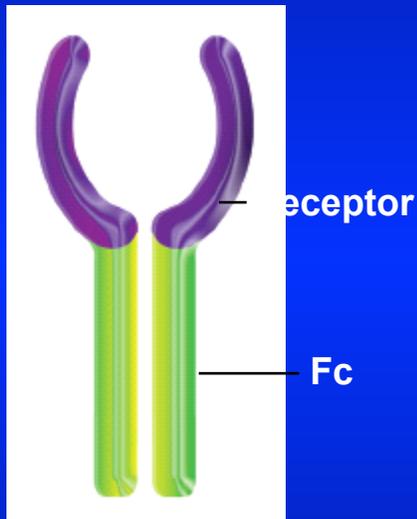
→ ne guérit pas la maladie

Place prise par les anti-TNF aujourd'hui

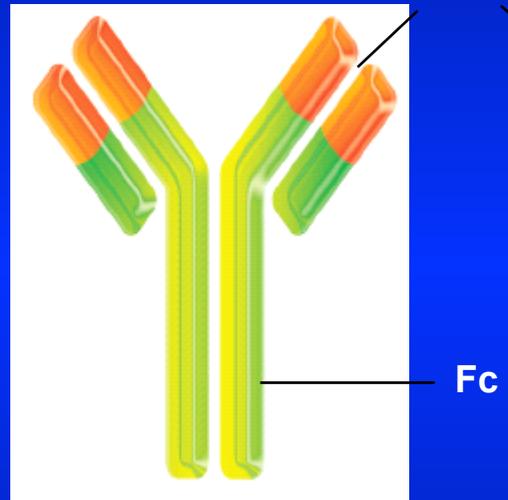


Différent types d'anti-TNFa : Anticorps monoclonaux, protéines de fusion et fragment Fab'

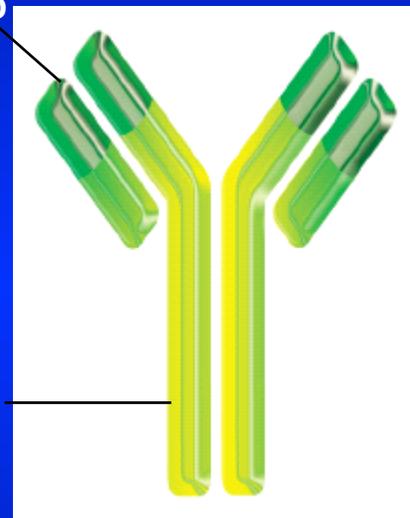
**Etanercept
(Enbrel®)**



**Infliximab
(Remicade®)**



**Adalimumab
(Humira®)**



**Certolizumab
pegol
(Cimzia™)**



Human recombinant
receptor/Fc fusion
protein

Monoclonal
antibody

The first and
only PEGylated
Fc-free
anti TNF



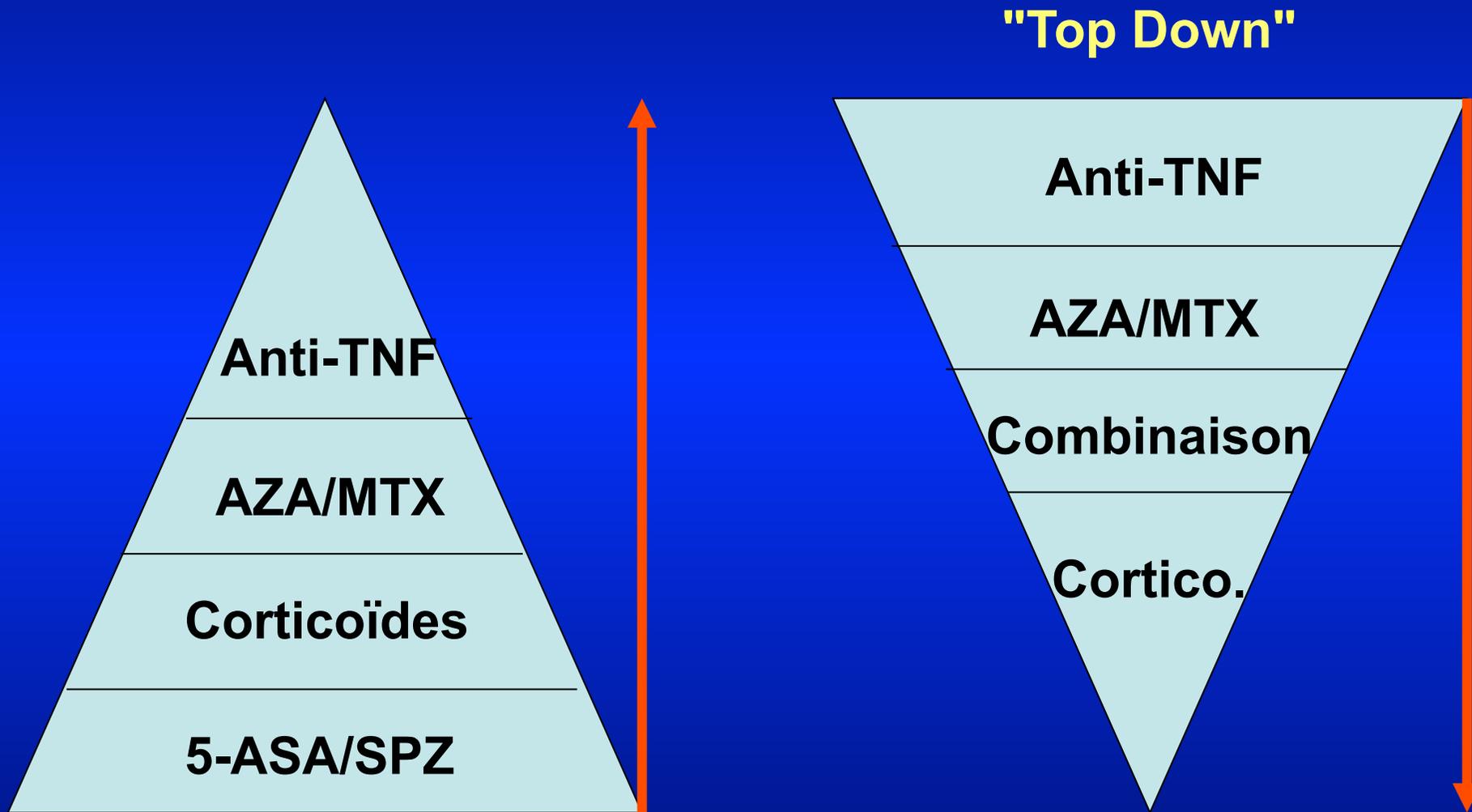
murine



human

Adapted from Hanauer SB. Gastroenterol Disord 2004;4(Suppl. 3):S18-24.

Top down ou Step up ??

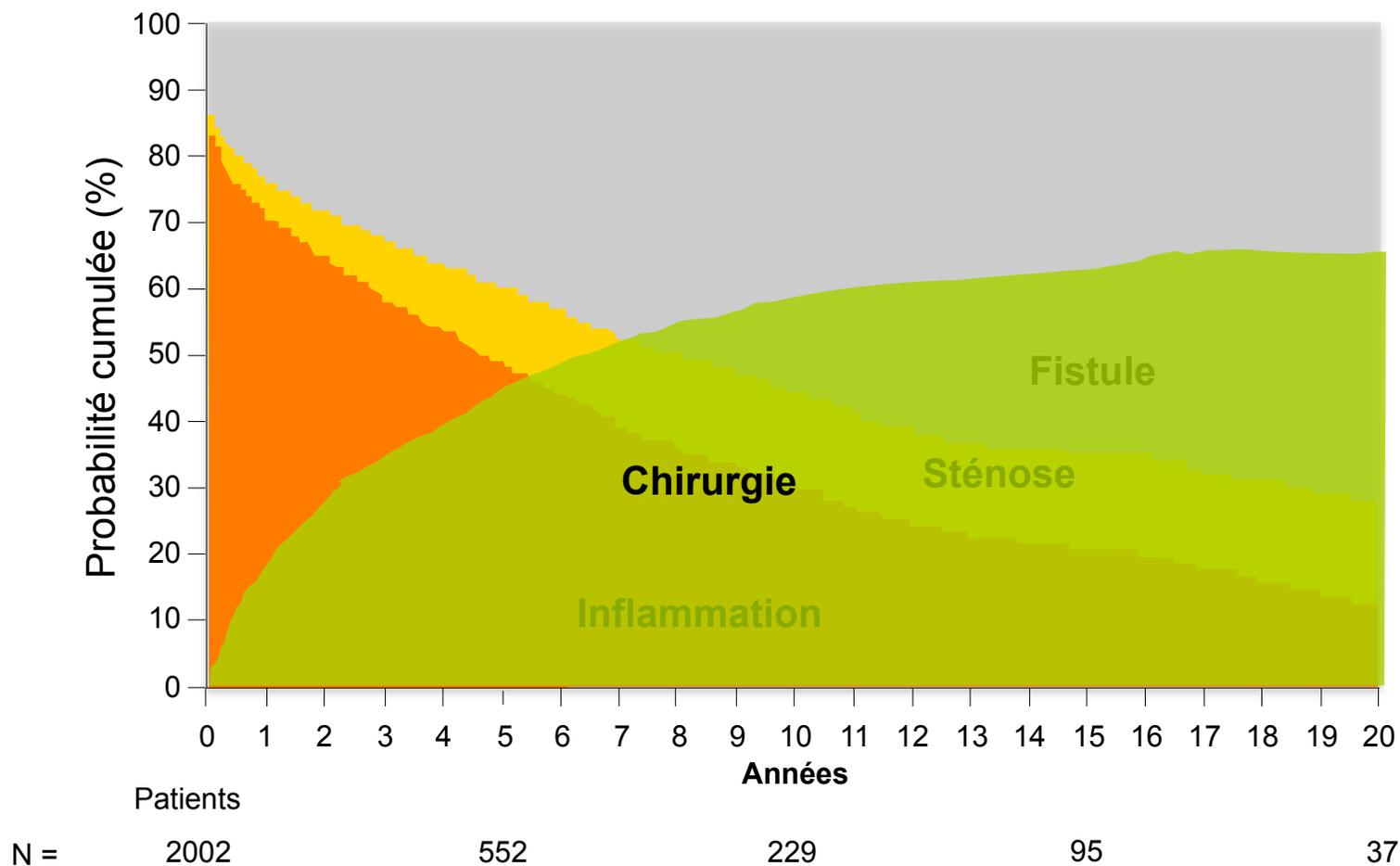


"Step Up"

"Top Down"

Alternative : "Step-Up" rapide

Histoire naturelle de la maladie de Crohn



Predictors of Crohn's Disease

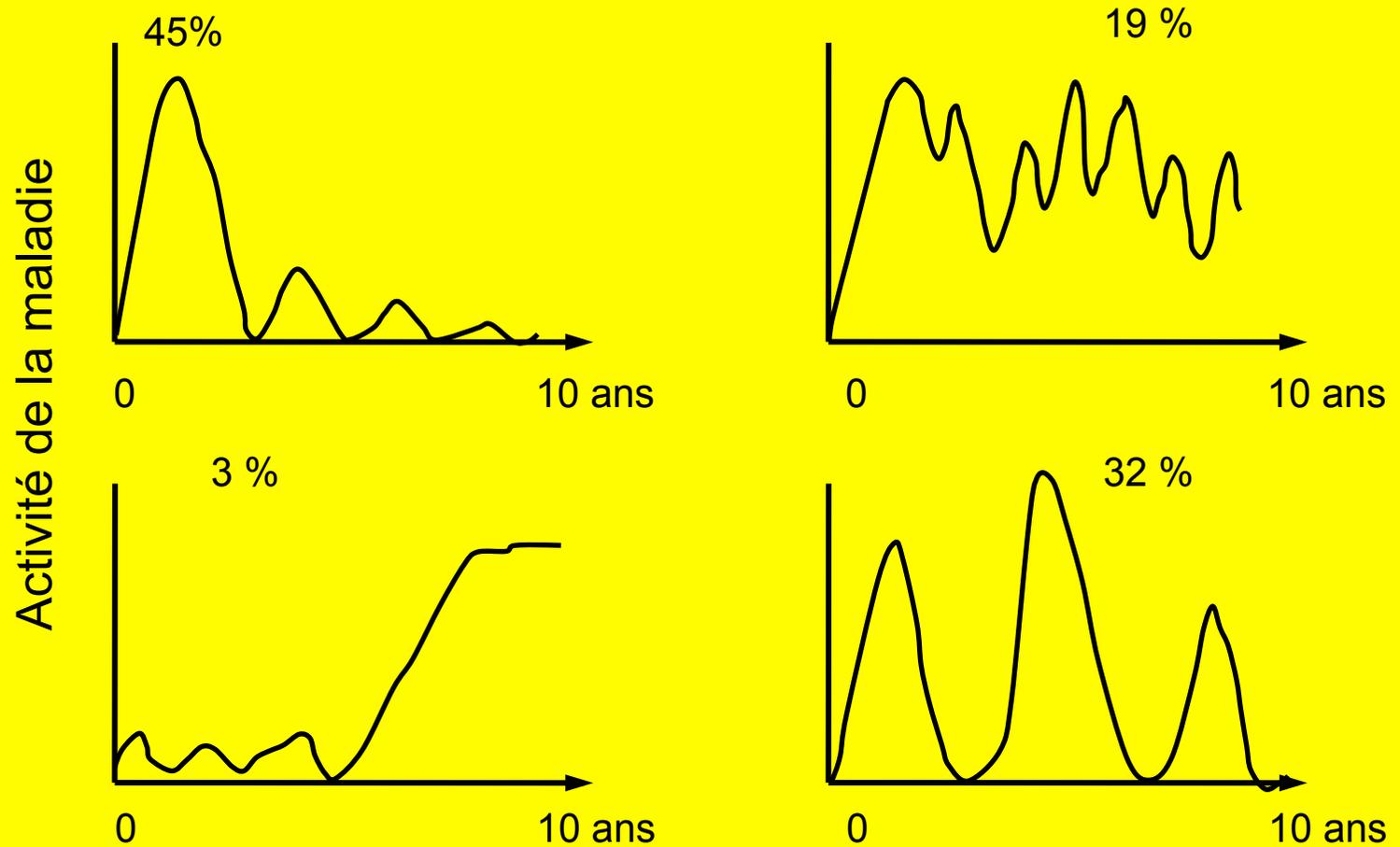
LAURENT BEAUGERIE, PHILIPPE SEKSIK, ISABELLE NION-LARMURIER, JEAN-PIERRE GENDRE, and JACQUES COSNES

Department of Gastroenterology, Saint-Antoine Hospital, and Pierre et Marie Curie University, Paris, France

At diagnosis of Crohn's disease in a referral center, factors predictive of subsequent 5-year disabling course are:

- an age below 40 years,
- the presence of perianal disease, and
- the initial requirement for steroids.

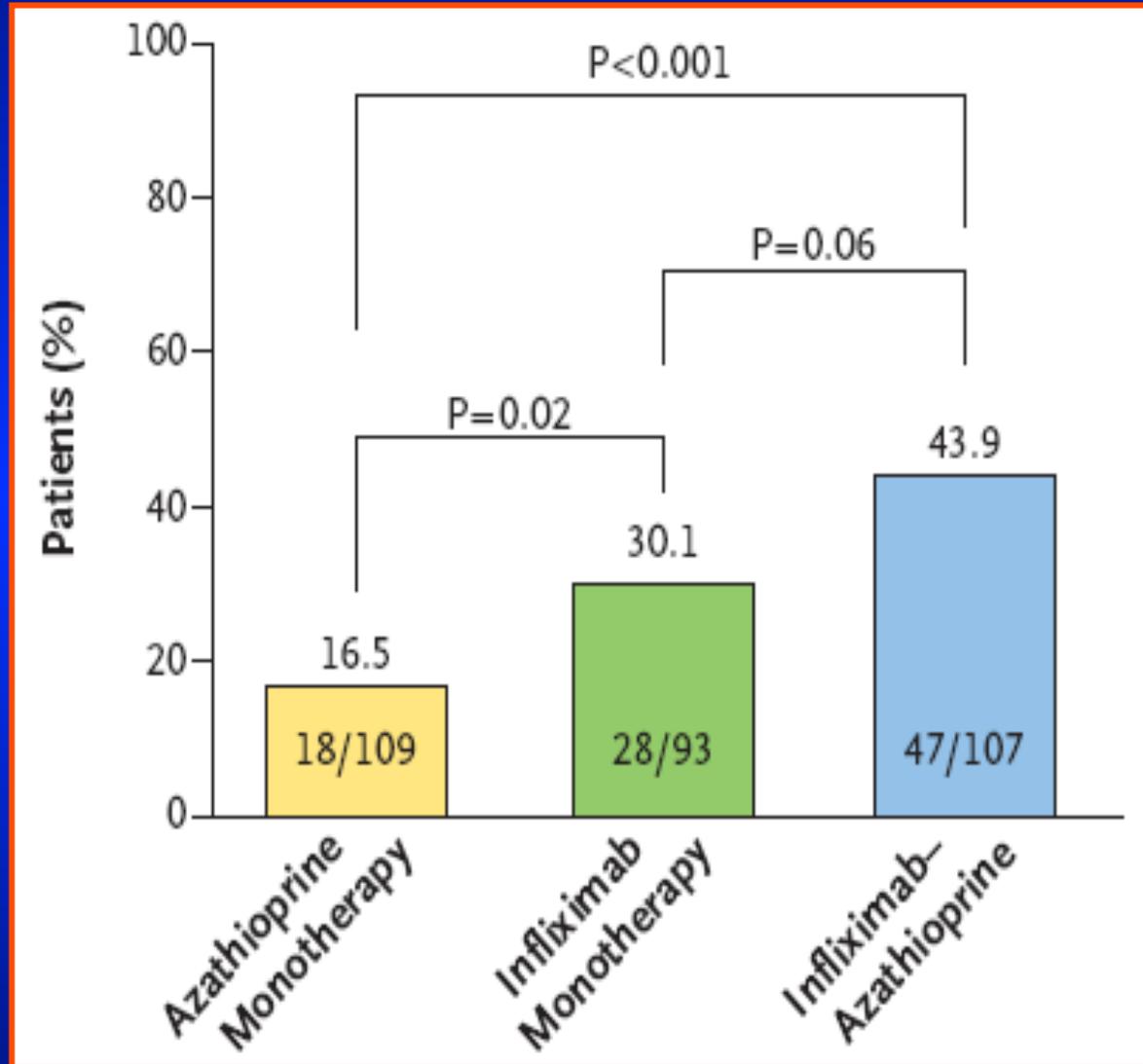
Evolution de la maladie de Crohn sur 10 ans : cohorte IBSEN



Facteurs prédictifs de réponse à l' IFX

- ~ 30% des MC réfractaires sont résistantes au Rémicade
- CRP élevée répondent mieux
- MC non-sténosante et non-pénétrante, colique répondent mieux
- Immunosuppresseurs : combinaison? Suppression ATI?
- Fumeurs répondent moins
- Fistule recto-vaginales/non AP répondent moins bien
- Prédicteurs génétiques : à confirmer

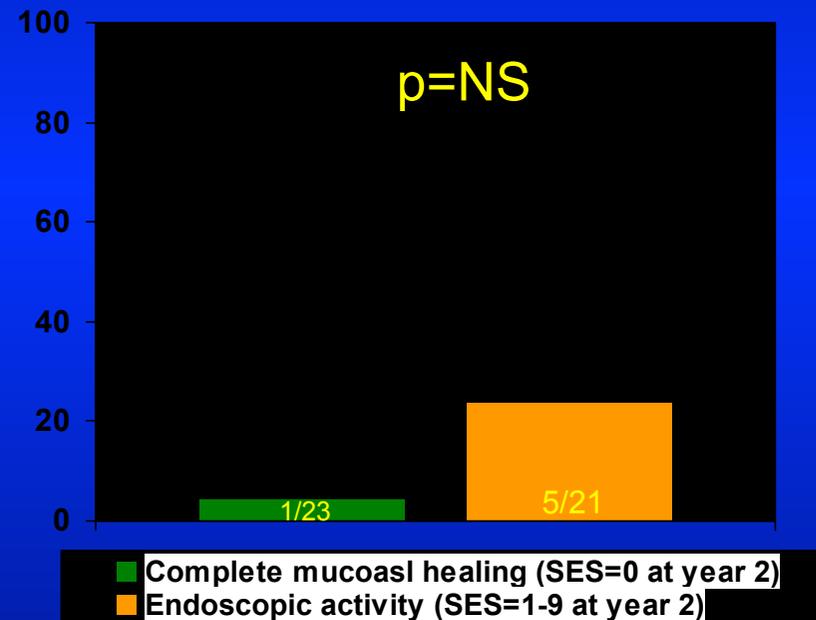
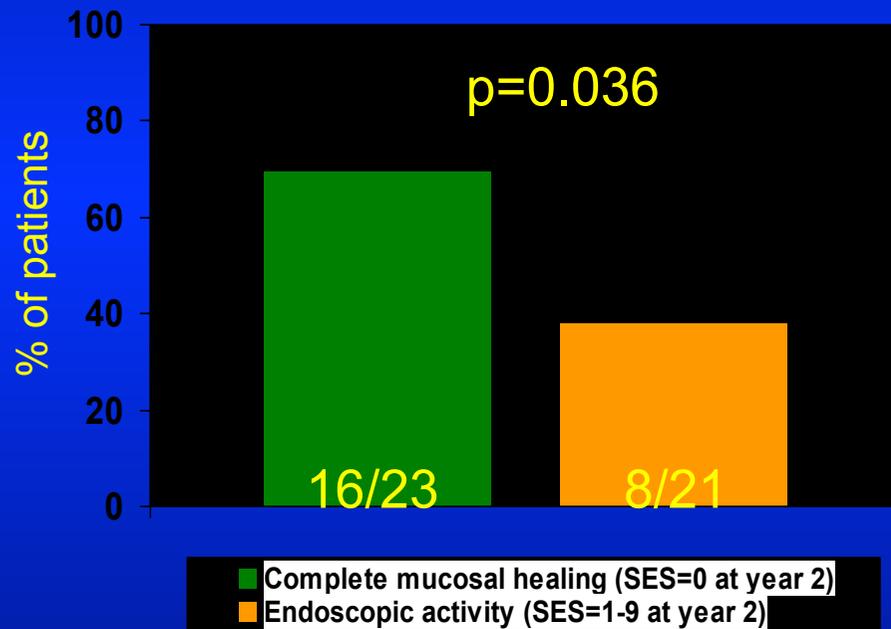
Sonic : cicatrisation de la muqueuse à S26



Mucosal healing at year 2 predicts sustained clinical remission

Clinical remission (CDAI<150, no steroids, no resections) through year 3+4

New or active draining fistula through year 3+ 4

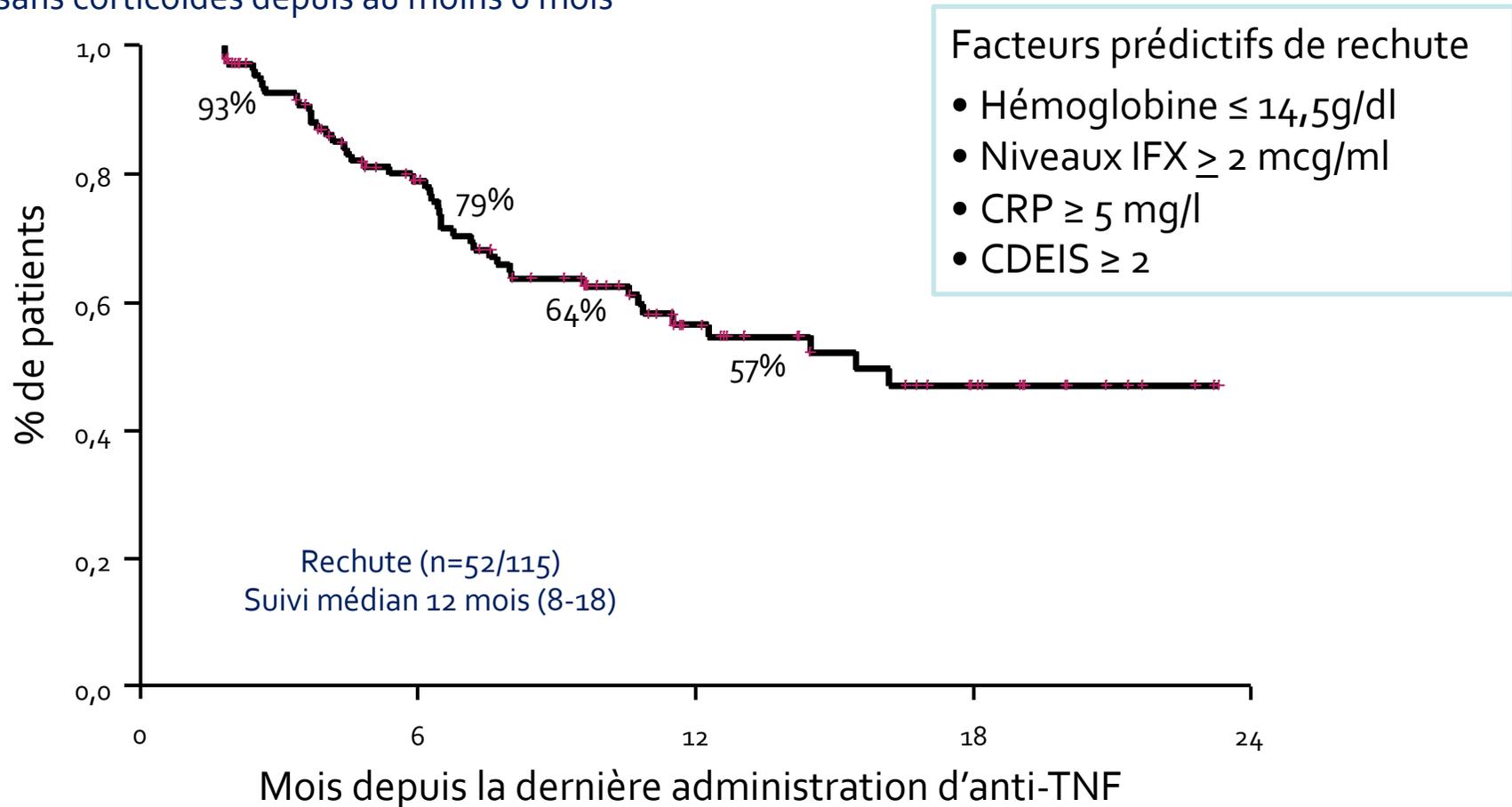


Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis

- Achievement of early mucosal healing (ie, endoscopy subscores of 0 or 1 at week 8) after treatment with IFX:
 - may lead to better long-term clinical outcomes for patients with moderately to severely active UC,
 - was associated with a lower risk of colectomy through 54 weeks of follow-up evaluation and better long-term outcomes related to symptomatic remission, corticosteroid free symptomatic remission and corticosteroid use, and subsequent mucosal healing at weeks 30 and 54

STORI : Identifier les patients ayant un faible risque de rechute après arrêt de l'infliximab

115 patients ayant une maladie de Crohn luminale traités par une association immunosuppresseurs-infliximab pour une durée minimale d'un an et en rémission clinique sans corticoïdes depuis au moins 6 mois



Complications des traitements

- **Infectieuses**

- Corticoïdes (en post-op)
- IFX+AZA+corticoïdes > IFX+AZA > corticoïdes
- Recommandations : vaccinations (grippe, pneumocoque)
- Eviter immunosuppresseurs chez sujets > 60 ans

- **Lymphomes**

- Risque augmenté sous imurel en continu : homme > 60 ans
- Lymphomes T hépato-spléniques : AZA seul, AZA + IFX (ADA). Homme jeune
- IFX?

- **Cancers cutanés non mélanomes**

- AZA, anti-TNF ⇒ consultation dermato

- **Dysplasie du col sous AZA (1 frottis/an)**

- **Auto-immunité/allergie (IFX), réactions cutanées (anti-TNF)**

Ne pas laisser passer le temps de la chirurgie

→ Collaboration médico-chirurgicale

Je vous remercie pour votre attention