

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et manifestations extra- intestinales

Pr Vered Abitbol

Service de gastroentérologie

Hôpital Cochin

MICI

- ◆ **Maladie évoluant tout au long de la vie**
 - Poussées entrecoupées de périodes de rémission
 - Ou mode continu
- ◆ **2 entités anatomo-cliniques principales**
 - Maladie de Crohn : **MC**
 - Rectocolite hémorragique : **RCH**
- ◆ **5 -10% colites inclassées**

MICI : Maladies multifactorielles

- ❑ Age : jeune
- ❑ Étiologie inconnue
- ❑ Répartition géographique hétérogène
- ❑ Plus fréquentes chez caucasien
- ❑ Augmentation séculaire d'incidence
- ❑ Plus fréquentes en ville qu'à la campagne

2. Prévalence des MICI dans le monde

Europe:
1,4 million
(120.000 en France)

Etats-Unis:
2,2 millions



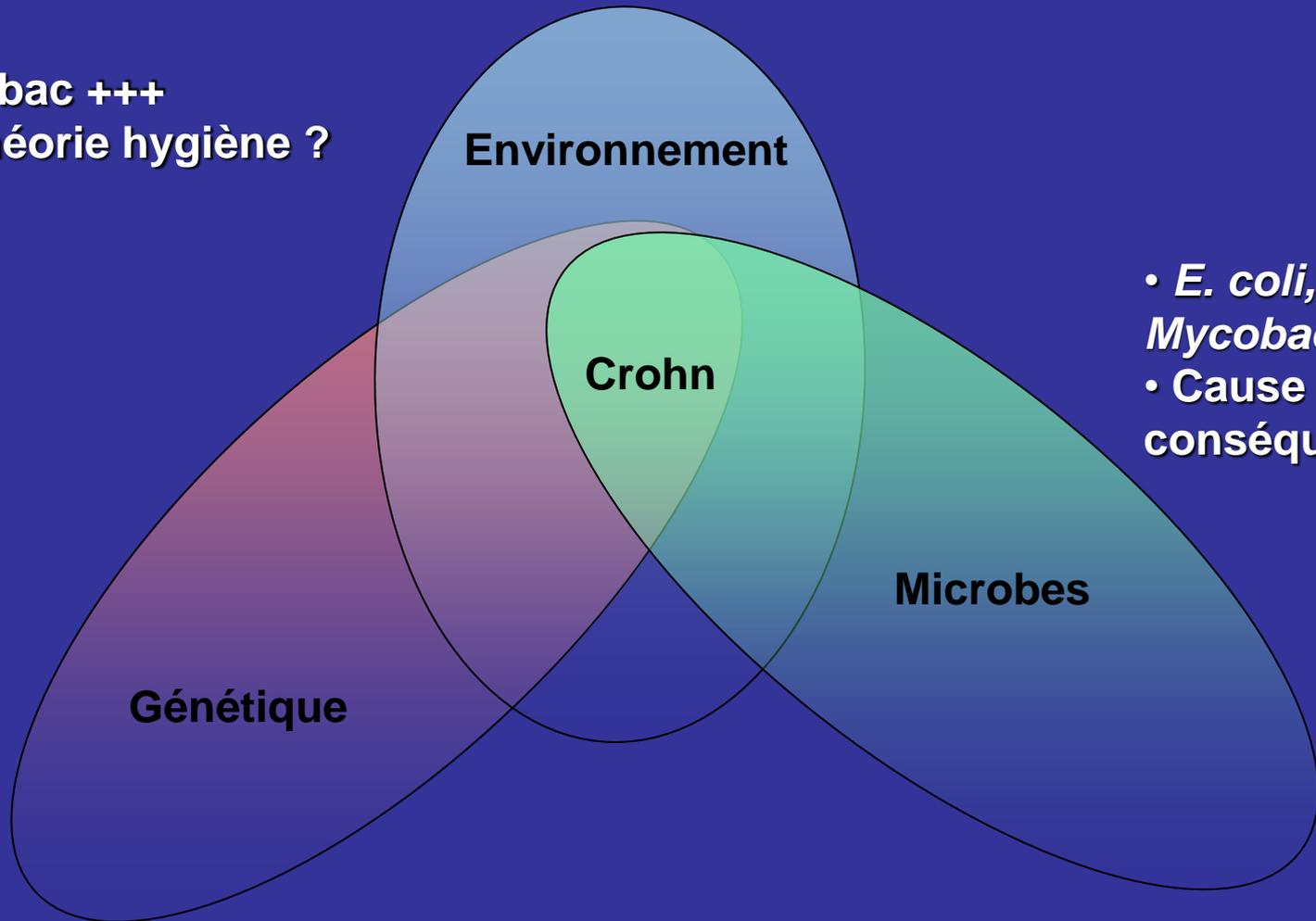
Incidence of IBD and abdominal tuberculosis in immigrants from Bangladesh living in London

(UK) (*Am J Gastro* 2004;99:1749)

	1981-1989	1997-2001	SIR
UC	2.4	8.2	2.1 (0.9-3.9)
CD	2.3	7.3	2.5 (1.2-4.6)
TB	7.4	2.5	0.22 (0.1-0.5)

La maladie de Crohn est d'étiologie inconnue, multifactorielle: dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement prédisposés

- Tabac +++
- Théorie hygiène ?



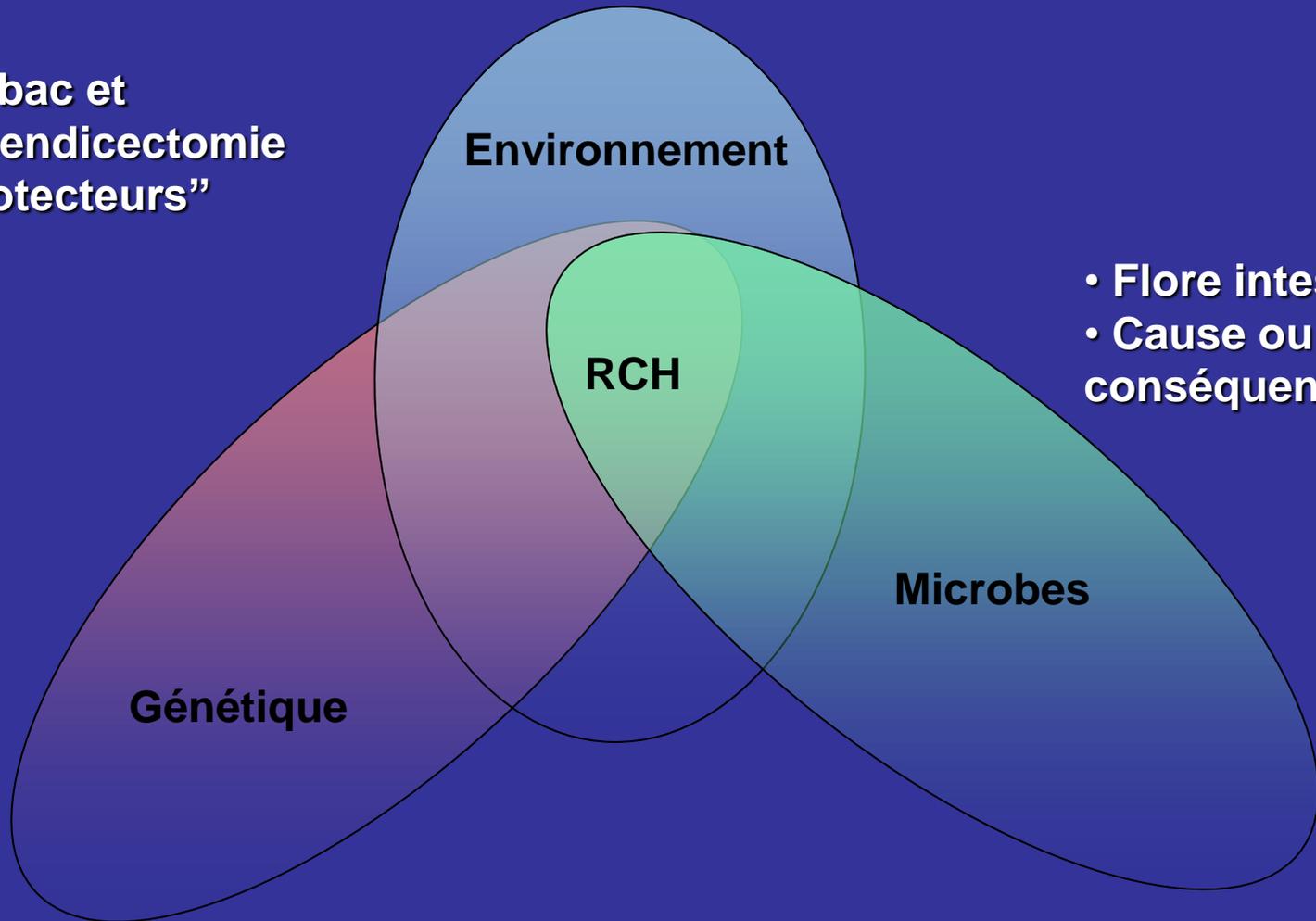
- *E. coli*,
Mycobacter...
- Cause ou
conséquence ?

- 2001: mutations du gène *NOD2/CARD15*
- 30 loci de susceptibilité identifiés à ce jour

La RCH est d'étiologie inconnue, multifactorielle:

dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement prédisposés

- Tabac et appendicectomie "protecteurs"



- Flore intestinale
- Cause ou conséquence ?

- 2006: mutations du gène *IL-23R*
- D'autres loci de susceptibilité ont été identifiés (HLA classe II...)

Maladie de Crohn : atteinte possible de la bouche à l'anus



Aphtes buccaux



Macrochéillite

Lésions ano-périnéales
présentes chez 10-15 % des
patients au diagnostic (anus
« Crohnien » avec orifice
fistuleux)



CROHN

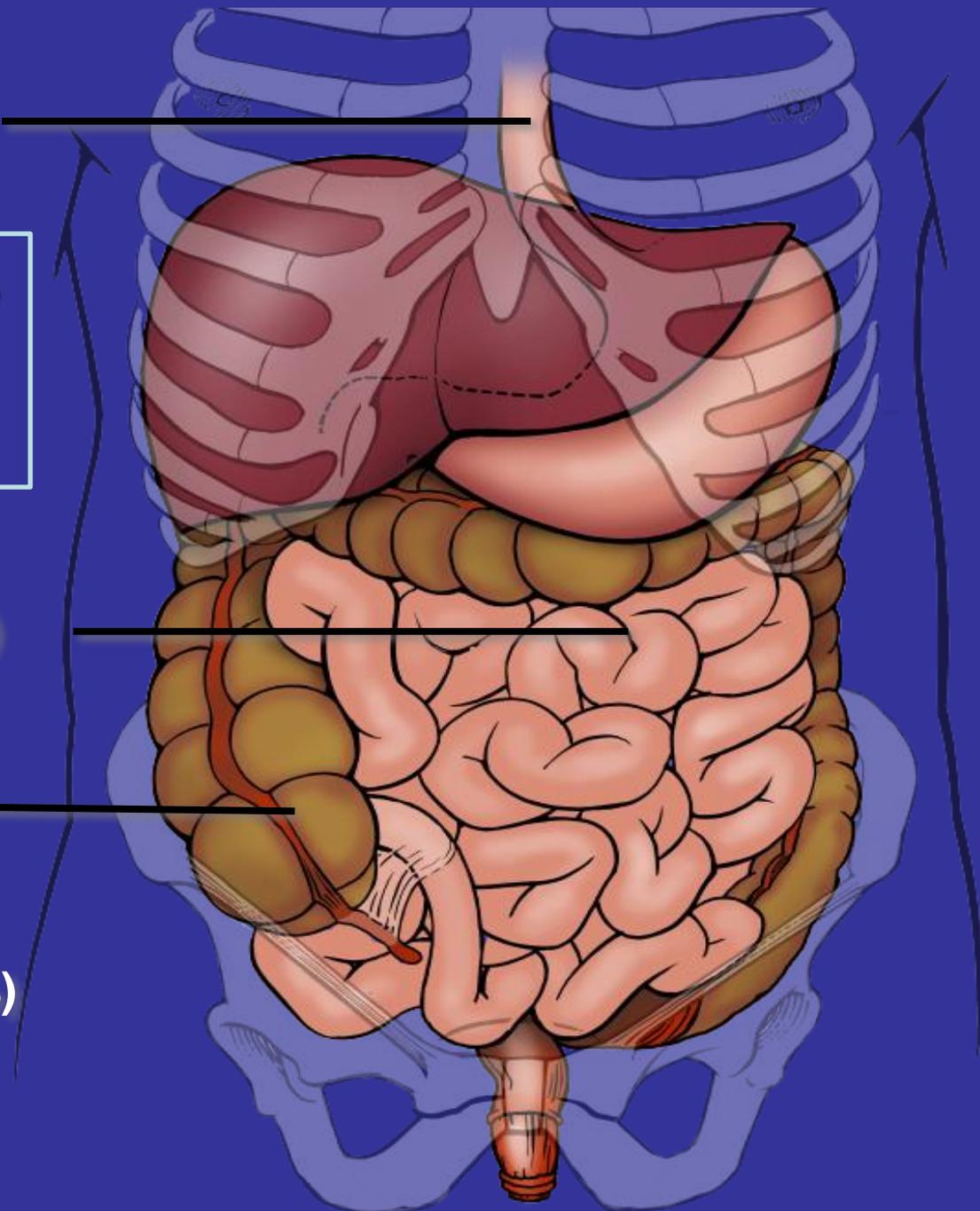
Tube digestif haut (< 5 %)

Localisation de l'atteinte intestinale au diagnostic

Intestin grêle seul (30 %)

Côlon seul (40 %)

Intestin grêle et côlon (30 %)

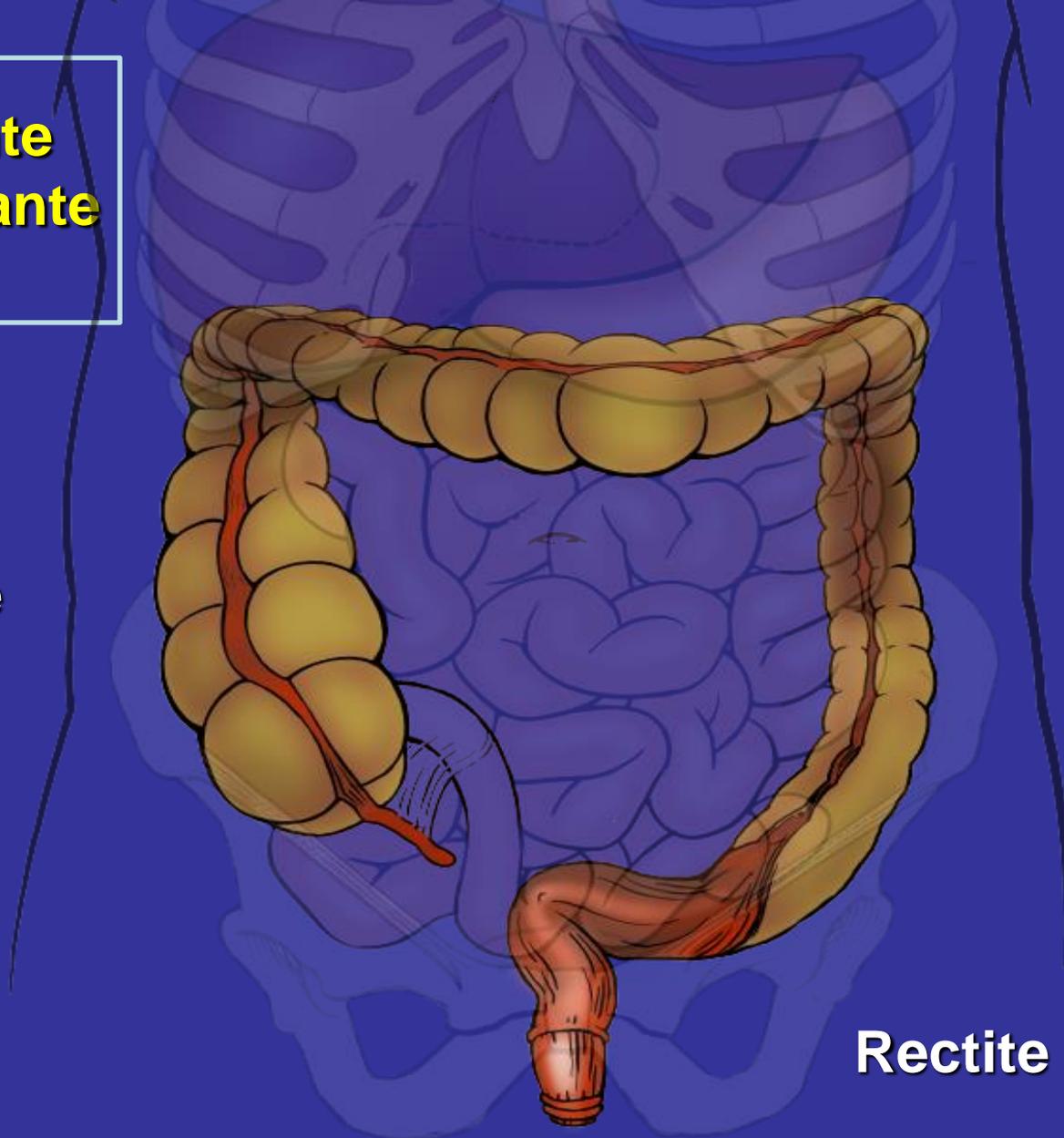


**RCH : atteinte
rectale constante**

**Pancolite
(30 %)**

**Colite
Gauche
(20 %)**

Rectite (50 %)



Caractéristiques lésionnelles



RCH



MC

Caractéristiques lésionnelles	RCH	MC
Topographie	<ul style="list-style-type: none">• Rectum \pm côlon	<ul style="list-style-type: none">• Tout le tractus digestif
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">• Atteinte transmurale

CLINIQUE : Les signes intestinaux (1)

SYMPTÔMES	RCH	MC
Troubles du transit	<ul style="list-style-type: none">• Diarrhées fréquentes• Syndrome dysentérique• Syndrome rectal	<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée
Rectorragies	<ul style="list-style-type: none">• Très fréquentes• Parfois associées à l'émission de pus, glaire ou mucus	<ul style="list-style-type: none">• Rares
Lésions anales	<ul style="list-style-type: none">• conséquence des diarrhées	<ul style="list-style-type: none">• Fissure, fistule, abcès

CLINIQUE : Les signes intestinaux (2)

SYMPTÔMES	RCH	MC
Douleurs	<ul style="list-style-type: none">• Fréquentes :<ul style="list-style-type: none">▪ Ténésme rectal▪ Épreinte▪ Faux besoins▪ Coliques	<ul style="list-style-type: none">• Douleurs abdominales fréquentes : localisées au niveau de l'hypochondre droit et en péri ombilical
Complications	<ul style="list-style-type: none">• Colite grave avec risque de perforation	<ul style="list-style-type: none">• abcès, fistule, sténose
État général	<ul style="list-style-type: none">• Asthénie, anorexie, amaigrissement et fièvre• Retard staturo-pondéral chez l'enfant	

Maladie de Crohn : confirmation diagnostique

Lésions spécifiques endoscopiques



Ulcérations
aphtoïdes



Ulcérations
en carte de
géographie



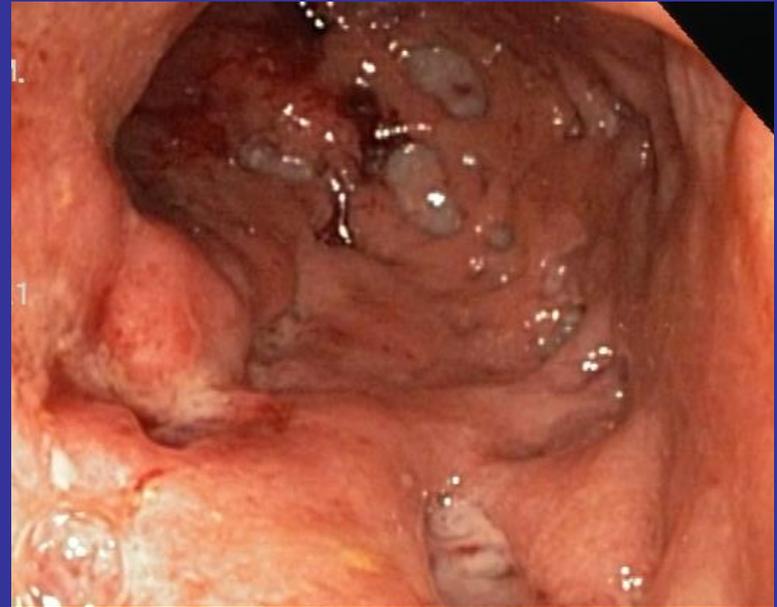
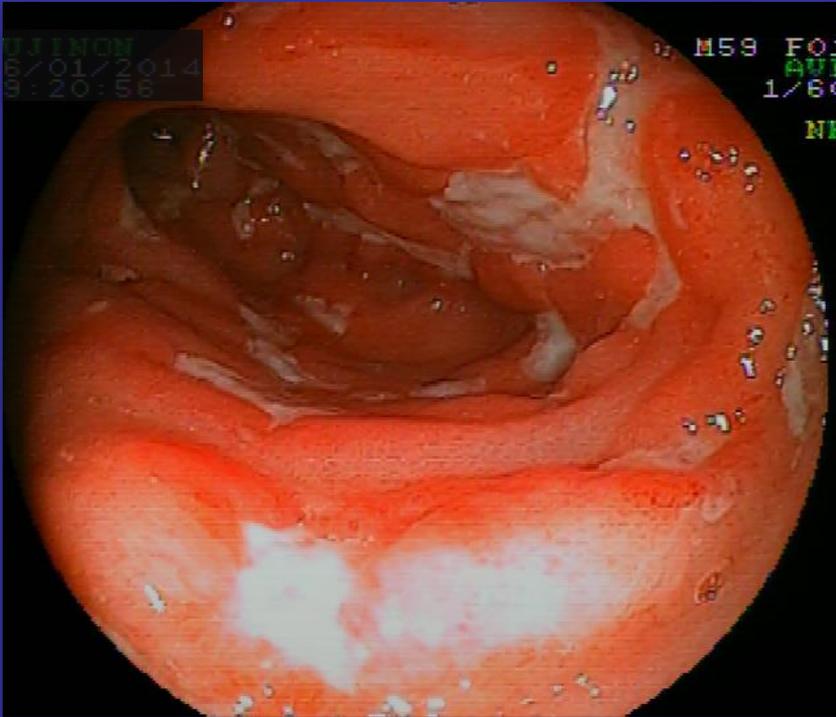
Ulcérations
longitudinales



Pseudo-
polypes

Lésions délimitant des îlots de muqueuse
saine (aspect de pavage)

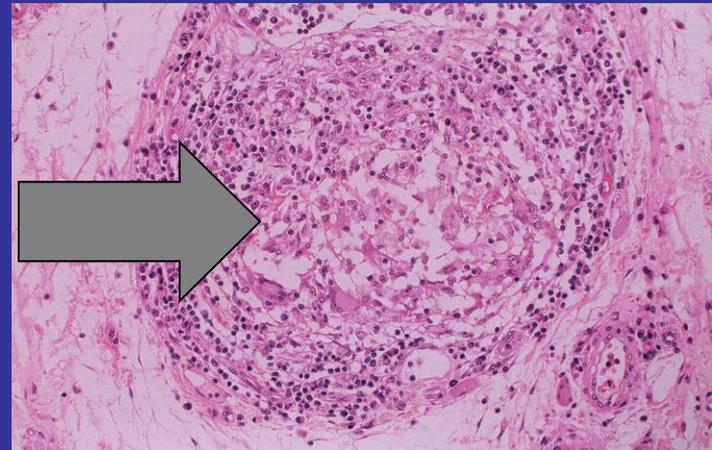
Iléo-coloscopie



Confirmation diagnostique: Biopsies endoscopiques, pièce opératoire

Aspect histologique:

- Ulcérations superficielles ou profondes pénétrant la musculuse et pouvant aller jusqu'à une atteinte transmurale
 - Aspect de scléro-lipomatose des mésos
 - Conservation de la mucosécrétion à distance des ulcérations
 - Fissures en zigzag
 - Hypertrophie ganglionnaire
 - Sténose, abcès, fistule (complications)
-
- Spécifiques:
**granulomes épithéloïdes et
gigantocellulaires** (30-50 % des cas)
possibles tout le long du tube digestif



RCH : circonstances diagnostiques

Poussée légère à modérée

Manifestations digestives sont souvent au premier plan (rectorragies)

Formes distales:

- Rectorragies \pm glaires, faux besoins, qqes évacuations afécales diurnes
- Constipation possible
- Evacuations afécales nombreuses, fréquentes, diurnes et nocturnes, syndrome rectal (épreintes, ténésme)

Formes pancoliques:

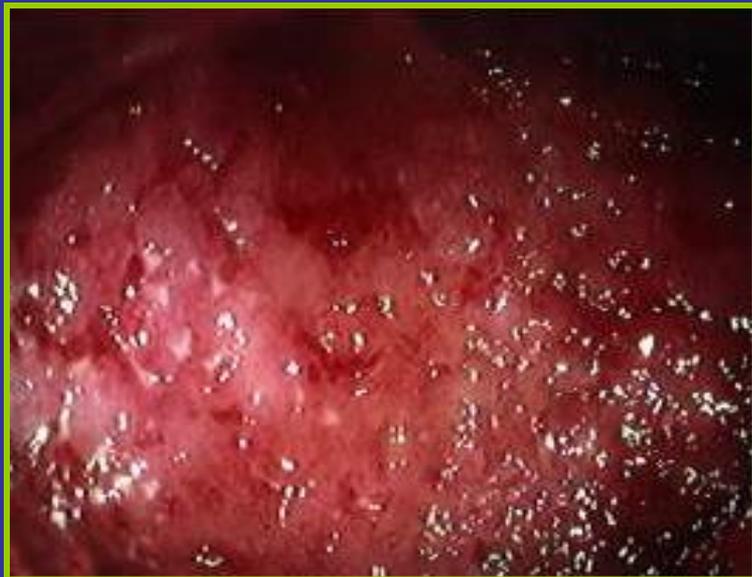
- Douleurs abdominales peu intenses, précédant qqes évacuations afécales
- Douleurs de la fosse iliaque gauche et/ou diarrhée glairo-sanglante afécale (syndrome dysentérique), signes généraux (asthénie, fièvre)

Biologie peu contributive dans les formes légères à modérées (anémie, V.S.)

Confirmation diagnostique: Poussée légère à modérée



Poussée légère



Poussée modérée

Confirmation diagnostique RCH : Biopsies endoscopiques, pièce opératoire

Aspect histologique:

- Ulcération superficielles = atteinte sous-muqueuse mais musculuse respectée
 - Absence de mucosécrétion à distance des ulcérations
 - Déformation importante des glandes, abcès cryptiques, infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion
 - Pas d'argument en faveur d'une maladie de Crohn (pas de granulomes épithéliogigantocellulaires, ni fissure, ni fistule, ni hypertrophie gglionnaire)
- Lésions non spécifiques

Circonstances diagnostiques: Poussée sévère (colite aiguë grave)

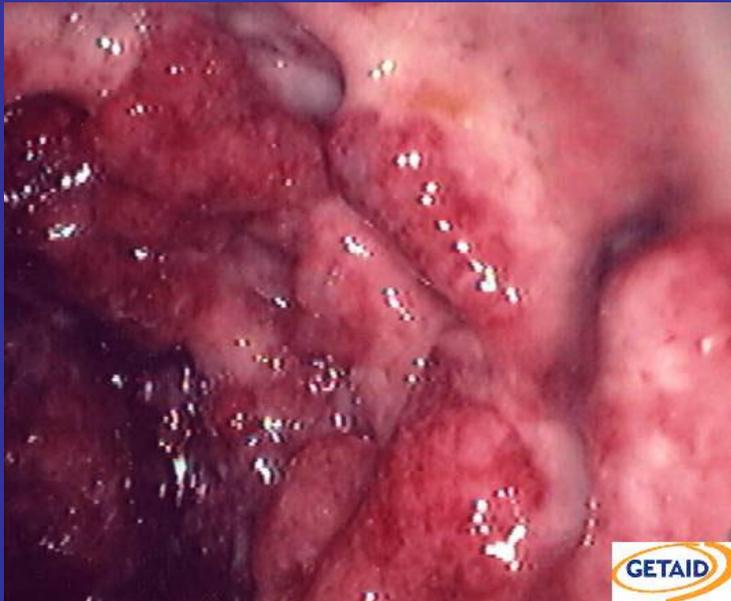
- Une poussée sévère (colite aiguë grave) survient dans 10-15 % cas et peut être inaugurale, révéler la maladie
- Critères cliniques et biologiques de gravité (Truelove et Witts, 1955):

Critère	Définition
Nombre d'évacuations sanglantes par jour	> 5
Température corporelle vespérale	$\geq 37^{\circ} 5$ C les 4 derniers jours ou $\geq 37^{\circ} 8$ C au moins 2 des 4 derniers jours
Fréquence cardiaque	≥ 90 /min.
Hémoglobinémie	< 75 % de la normale ($\leq 10,5$ g/dL)
Vitesse de sédimentation à la première heure	> 30 mm

- Autres critères biologiques de gravité: hypoalbuminémie < 35 g/L, hypocholestérolémie

Circonstances diagnostiques: Poussée sévère (colite aiguë grave)

- Recto-sigmoïdoscopie prudente (risque de perforation) par un endoscopiste expérimenté
- Peut aider à la prise en charge/décision thérapeutique
- Signes endoscopiques de gravité:

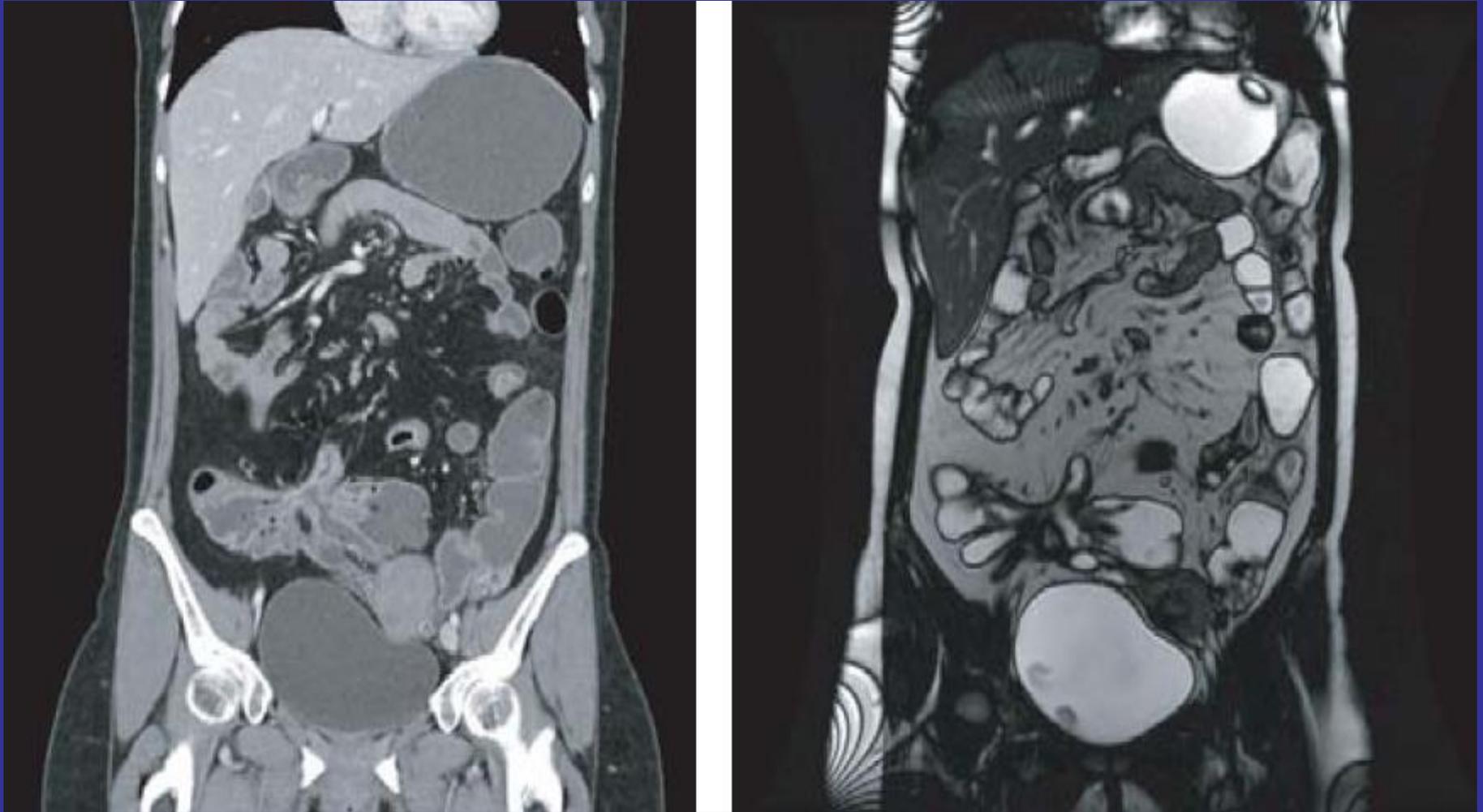


Ulcérations profondes



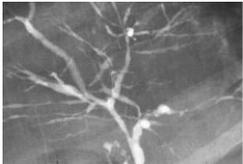
**Ulcérations en puits,
décollements muqueux**

Recent imaging to explore the SB in IBD



CT-based (left) and MRI-based (right) enterography showing an ileocaecal-sigmoid fistula in patient with Crohn's disease

Plus de 25% des MICI développent des signes extra intestinaux

MANIFESTATIONS	Signes extra intestinaux
<p>Rhumatologie</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Arthrites périphériques• Rhumatismes axiaux
<p>Cutanées</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Érythème noueux• Pyoderma gangrenosum• Aftose buccale
<p>Ophthalmologiques</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Iritis• Épisclérite• Uvéites
<p>Hépatiques et biliaires</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Stéatose• Lithiase biliaire• Cholangite sclérosante primitive (CSP)

Atteintes ostéo-articulaires

- 15 à 30%
- Atteinte périphérique: arthralgies, arthrites
- Atteinte axiale: spondylarthrite ankylosante
- Manifestations osseuses:
 - ostéoporose
 - ostéonécrose
 - carence en vitamine D

Atteinte articulaire périphérique

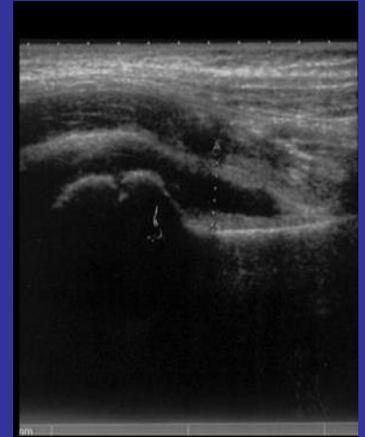
- La plus fréquente (10-20%)
- Evolution parallèle de l'atteinte intestinale
- Arthralgies+++, peu de gonflement (arthrite)
- Genoux, chevilles, poignets

- HLAB27 négatif
- Pas de lésions radiographiques osseuses

- Savoir repérer
 - gonflement
 - atteinte de l'articulation de la hanche

Signes de sévérité des atteintes articulaires au cours des MICI

- Atteinte de l'articulation coxofémorale
- Douleur aine, boiterie
- Urgence
 - faire échographie ou IRM Hanche
 - Adresser au rhumatologue
 - Ponction +infiltration (corticoïdes)
 - Indication/modification du tt immunosuppresseur

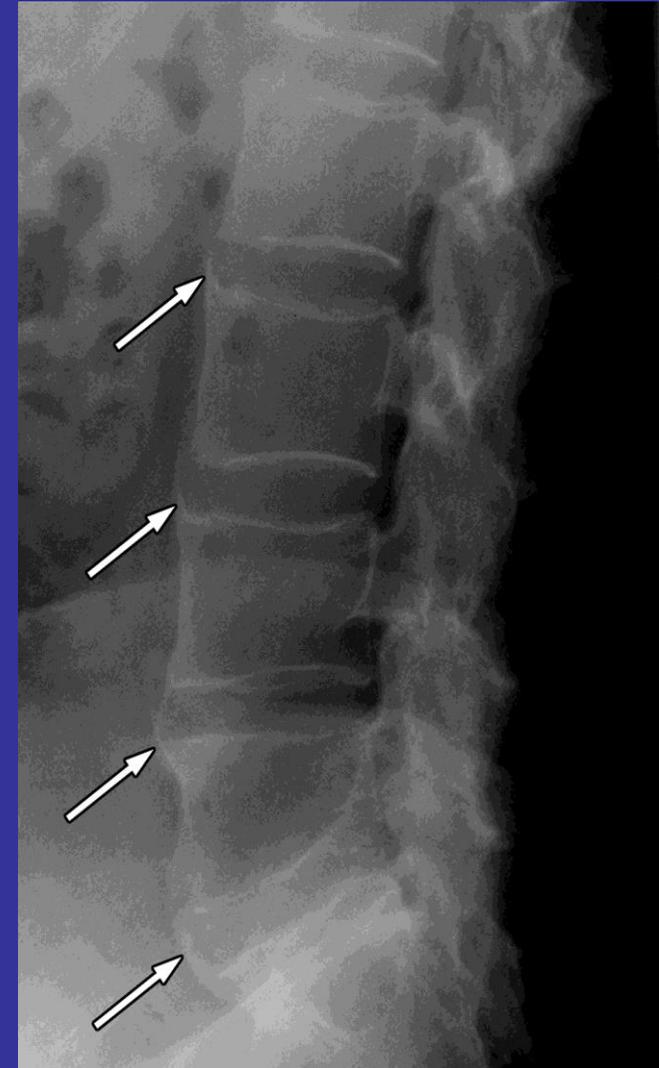


Atteinte articulaire axiale: Spondylarthrite ankylosante

- 8-10%
- Evolution indépendante de l'atteinte intestinale
- HLA B 27% 50 à 75%
- Peut précéder l'atteinte digestive (de près de 20 ans)
- Douleurs rachidiennes et fessalgies

- Sévérité: atteinte radiographique (rachis)

Lésions radiographiques de l'atteinte articulaire axiale



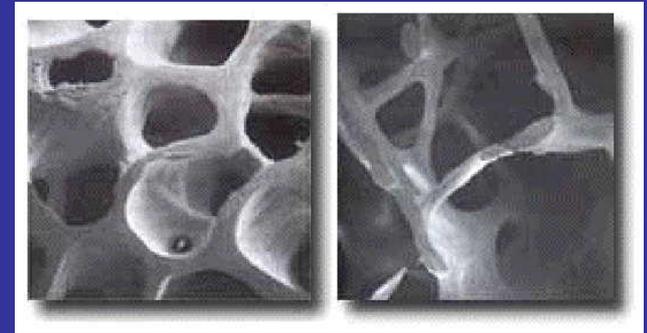
Risque osseux des MICI

- Risque ostéoporose+++ : 10-20%
- Risque de fracture mal évalué

Etzelet al. Inflammatory Bowel disease 2011

- Origine multifactorielle:

- âge, ménopause,
- corticothérapie+++
- inflammation
- poids faible
- degré résection intestinale
- carence en vitamine D (60%)



Suibhne TN et al. J Crohns Colitis 2012.

- Efficacité des antiTNF sur perte osseuse des SpA

Briot et al. Ann Rheum Dis 2005

Manifestations cutanées

- 2 à 75% pour la RCH, et de 4 à 85% pour la MC.
- Peuvent précéder la MICI
 - Érythème noueux
 - Pyoderma gangrenosum
 - SD de sweet (exceptionnel)
 - Stomatite Aphteuse récurrente

Erythème noueux

- Le plus fréquent des manifestations cutanées
- Sexe ratio F/H est de 5.
- précède rarement le diagnostic de colite.
- Evolution avec les poussées digestives (mais pas constant), souvent associé avec manifestations articulaires .



Pyoderma gangrenosum

- Clinique

- Ulcère nécrotique avec bourrelet périphérique inflammatoire et clapiers purulents
- 4 formes cliniques décrites :
 - **Ulcérée** : forme la plus classique
 - **Pustuleuse**
 - Bulleuse
 - Végétante
- Unique, multiple
- Localisation périlstomiale
- Pathergie : réponse exagérée aux traumatismes
- > Retentissement fonctionnel



Pyoderma gangrenosum

- Epidémiologie

- 2^e manifestation après l'érythème noueux en terme de fréquence
- 0,7 à 3 % des MICI, Crohn avec atteinte colique ou iléo-colique +++
- MICI : 1^{re} étiologie des PG (20 à 30 % des cas) :

MICI à rechercher systématiquement en cas de

- PG associé à ATCD familiaux de MICI ou signes digestifs ou lésions aphtoïdes ou anopérinéales évocatrices de MICI
- PG récidivant sans atteinte hémato ni rhumato

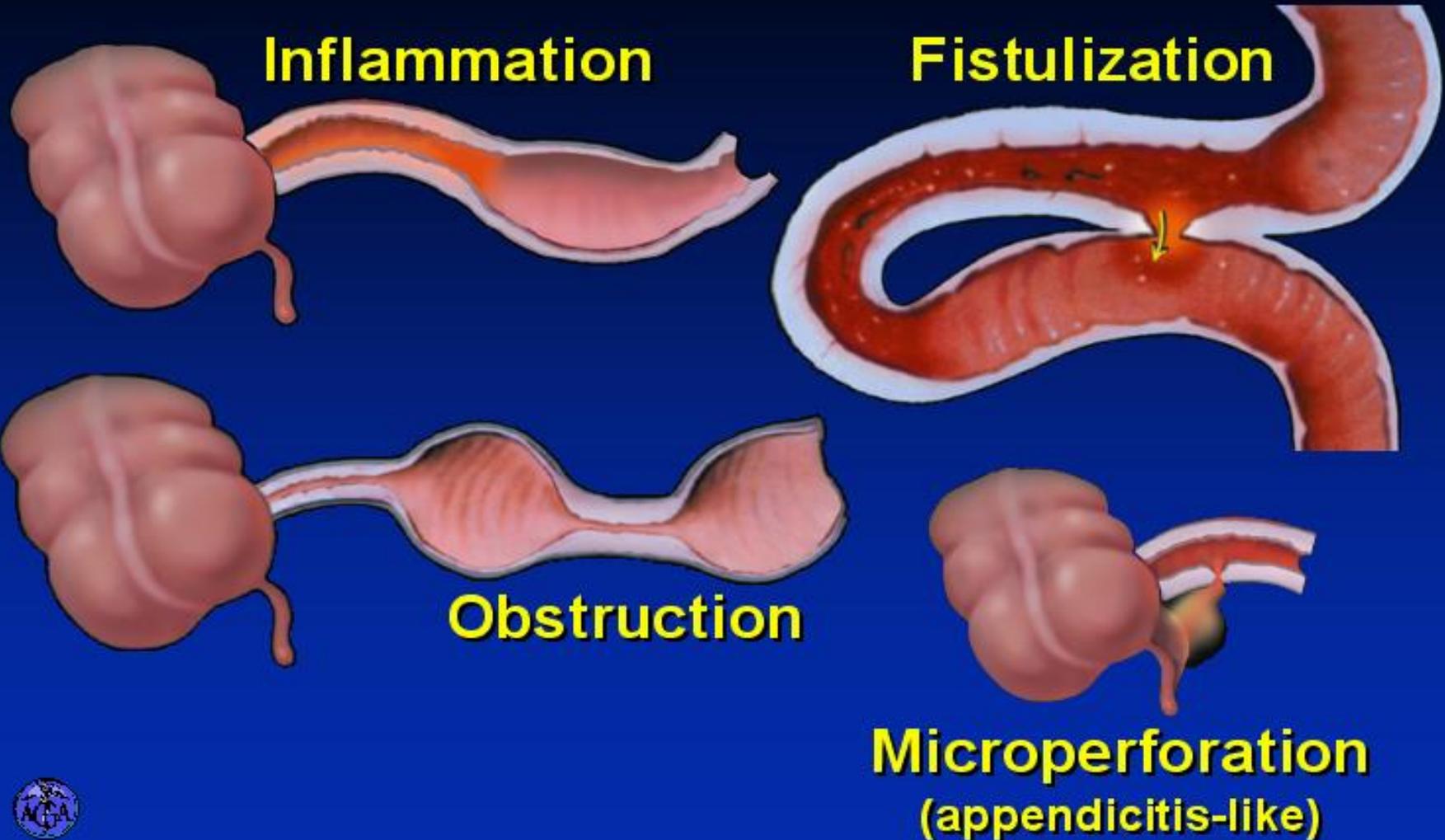
- Parfois inaugural
- MICI le plus souvent en poussée (67 et 80% des cas dans 2 séries prospectives) mais peut être dissocié



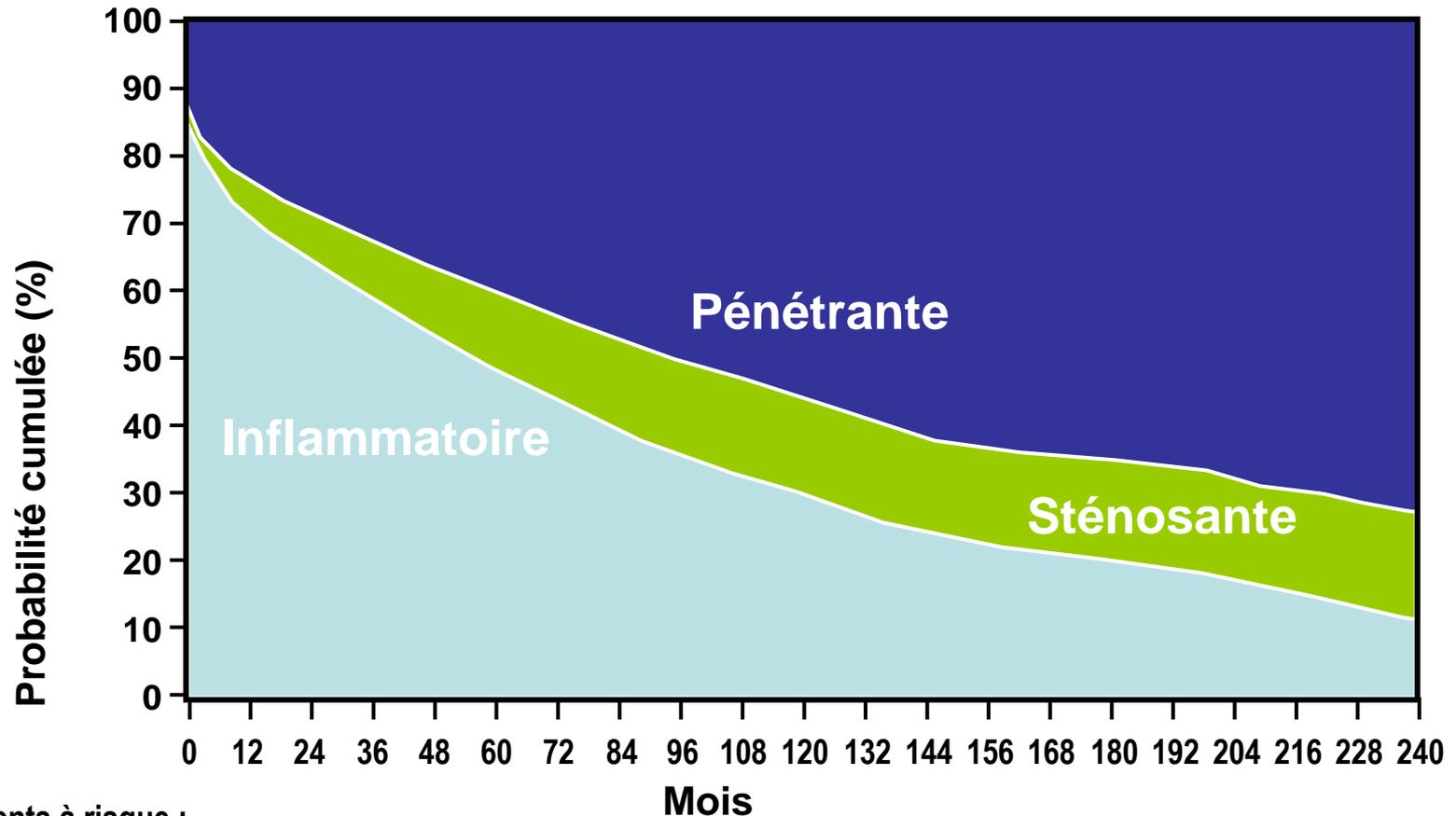
Evolution de la maladie de Crohn

- Evolution chronique, imprévisible
- Poussées entrecoupées de rémissions
- Rémission clinique prolongée observée dans seulement 10 % des cas
- Colite aiguë grave survient dans 5-10 % des cas
- Complications abcès fistules sténoses
- Chirurgie abdominale majeure (résection intestinale) chez un patient sur 2 après 10 ans d'évolution
- Hospitalisations fréquentes (taux annuel de 20 %)

Crohn's : A progressive disease



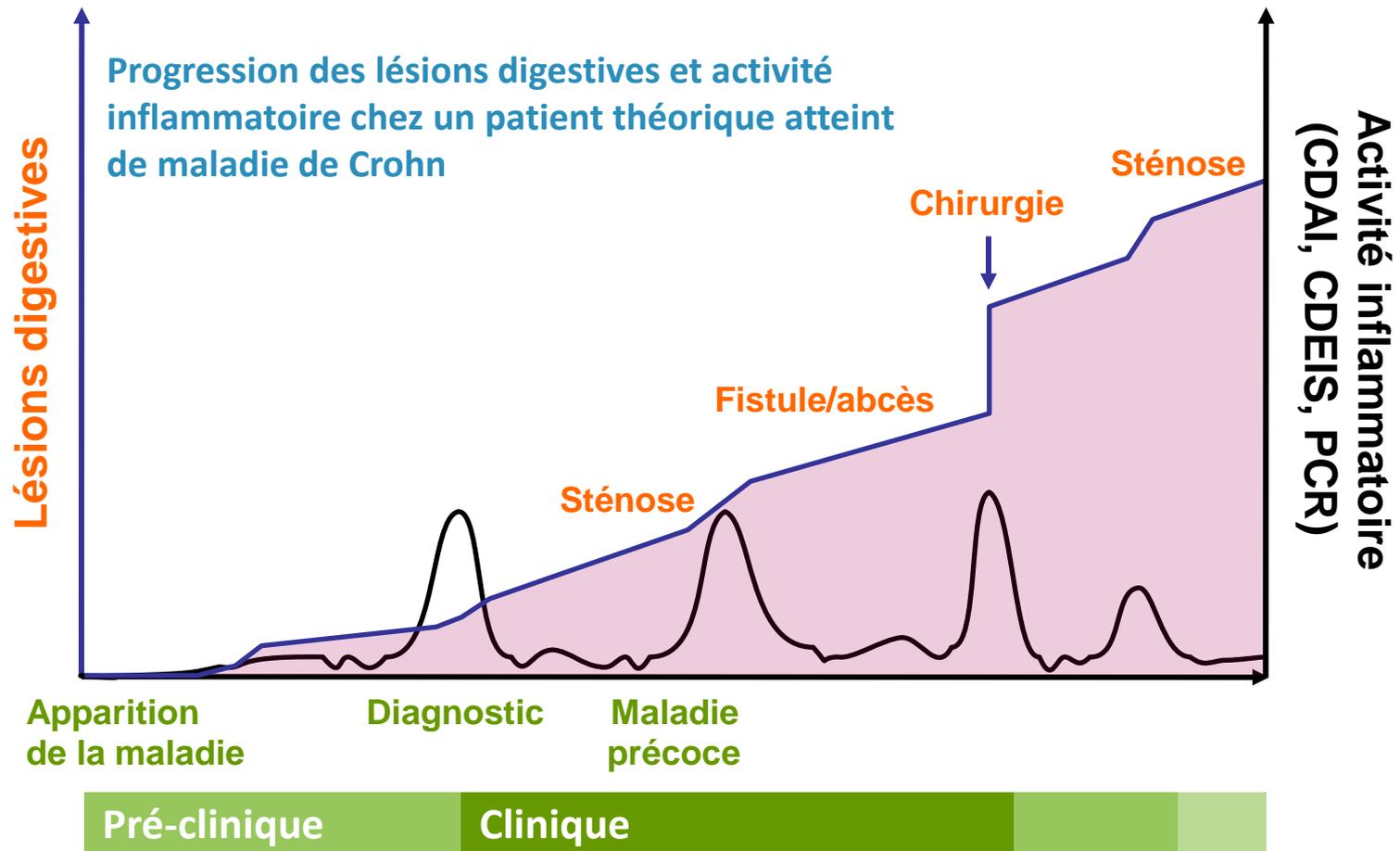
Évolution à long terme de la MC



Patients à risque :

n = 2 002 552 229 95 37

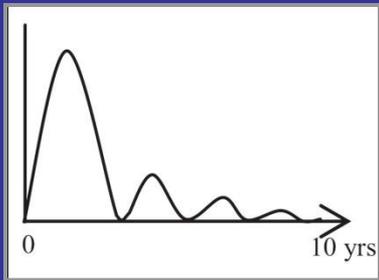
L'inflammation est persistante et les lésions tissulaires qui en résultent s'accumulent



CDAI : *Crohn's disease activity index*, indice d'activité de la maladie de Crohn ; CDEIS : *Crohn's disease endoscopic index of severity*, indice de gravité endoscopique de la maladie de Crohn ; PCR : protéine C réactive

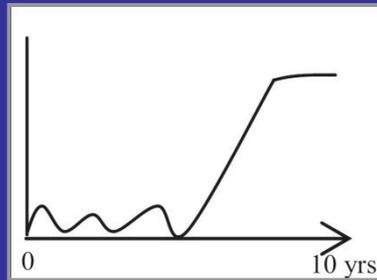
Profil évolutif de la maladie de Crohn

Cohorte d'inclusion danoise (IBSEN study), n=197/237, suivi 10 ans



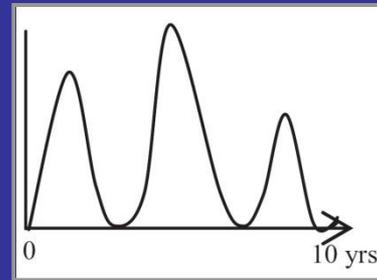
**amélioration
rapide**

43%



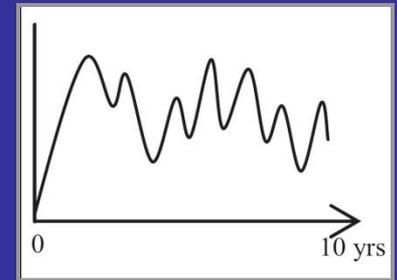
**aggravation
tardive**

3%



**chronique
intermittente**

32%



**chronique
continue**

19%

Facteurs de mauvais pronostic dans la maladie de Crohn

Localisation de l'atteinte

- Atteinte extensive de l'intestin grêle¹
- Atteinte sévère de l'appareil digestif haut¹⁻⁴
- Atteinte rectale³
- Lésions périanales^{5,6}
- Atteinte sténosante / pénétrante précoce^{1,2,6}
- Ulcérations profondes⁷

Facteurs de risque

- Tabagisme¹
- Sujet jeune au moment du diagnostic^{1,2}
- Profil génétique et sérologique (pour identifier les patients à risque à l'avenir ?)

Crohn : Complications évolutives à long terme

- Risque de **cancer colorectal** multiplié par 1,5-2 fois / pop. gale
→ Facteurs de risque: atteinte au-delà de l'angle colique gauche et durée d'évolution > 8-10 ans



- Surveillance régulière par coloscopie avec biopsies systématiques
- Risque de **cancer du grêle** multiplié par 20-30 fois / pop. gale
- **Mortalité** légèrement augmentée, principalement liée aux cancers et pathologies digestifs et pulmonaires

Evolution de la RCH

- Evolution imprévisible, avec des poussées entrecoupées de rémissions
- Rémission clinique prolongée observée dans seulement 10 % des cas
- Colite aiguë grave survient dans 10-15 % des cas (colectomie précoce dans 20 % des cas et mortalité < 1 %)
- Risque d'extension vers une pancolite = 20 % après 10 ans d'évolution
- Taux de colectomie est de 10 % après 10 ans et 30 % après 30 ans

Complications évolutives à long terme

- **Cancer colorectal**

- Risque cumulé de 2 % à 30 ans; risque augmenté de 1,5-3 fois / pop. gale

- Facteurs de risque:

- Etendue de l'atteinte (pancolite > colite gauche) +++

- Risque non augmenté dans rectite*

- Durée d'évolution de la colite +++

- ATCD familiaux de cancer colorectal ++

- Cholangite sclérosante primitive ++

- Activité de la maladie



- Surveillance régulière par coloscopie avec biopsies étagées systématiques et colorations (pancolite, durée évolution > 8 ans)

- **Espérance de vie proche de celle de la pop. gale**

Complications évolutives extra-intestinales

- **Anémie fréquente (9-74 %)**

- supplémentation vitaminique (vit B12 et folates), fer intra-veineux

- **Complications urologiques (atteinte iléale)**

- Uropathie obstructive (plus fréquente à droite)

- Lithiase urinaire oxalique (après résection iléon)

- fistules iléo-vésicales (infections urinaires à répétition)

- **Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires**

- risque multiplié par 3 par rapport à pop. gale

- héparinothérapie lors des poussées sévères, hospitalisations

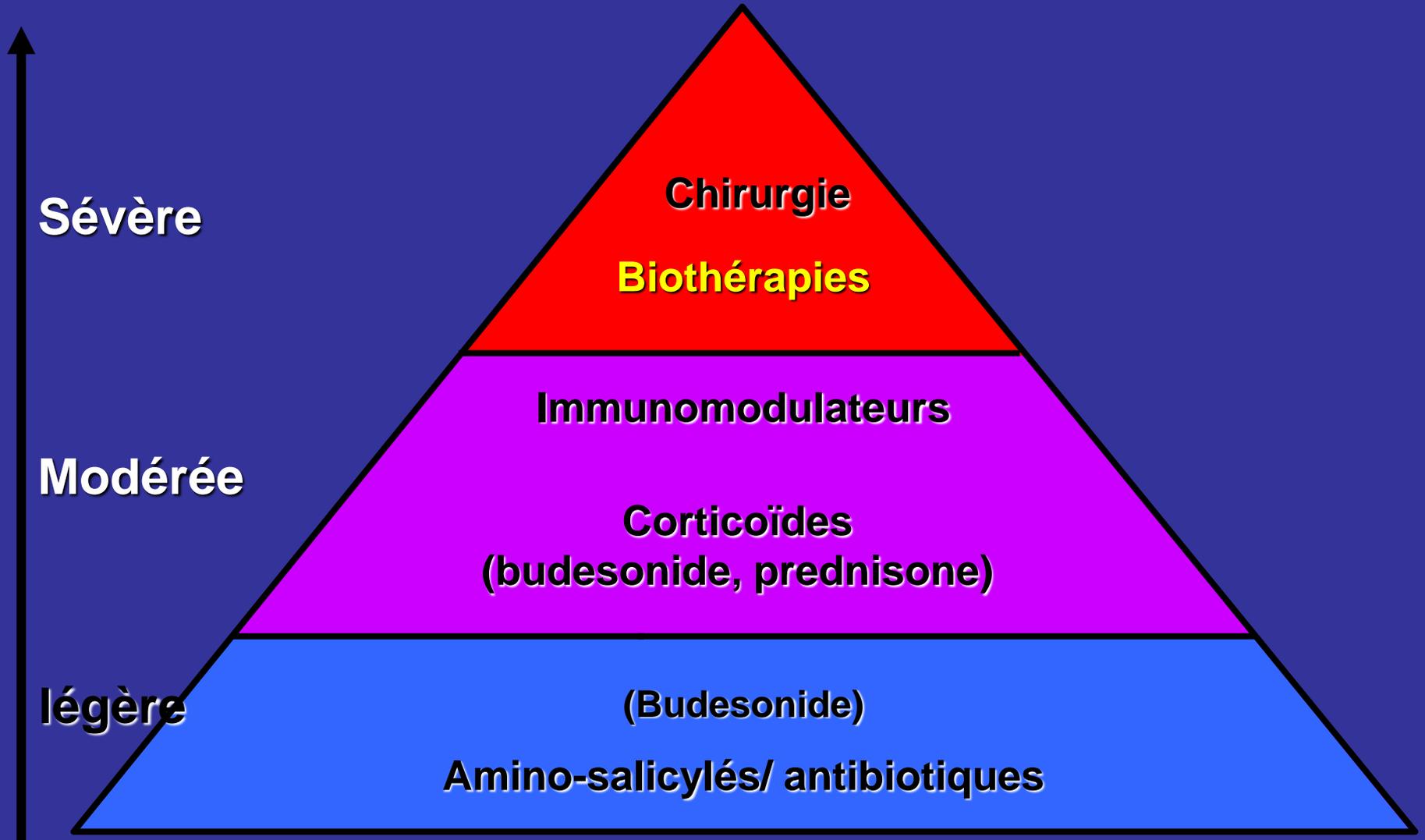
Principes du traitement

- Non curatif
- Traitement d'induction puis traitement de maintenance de la remission
- Objectif: remission clinique; cicatrisation muqueuse
- Anticipation et prévention des complications
- Amélioration de la qualité de vie

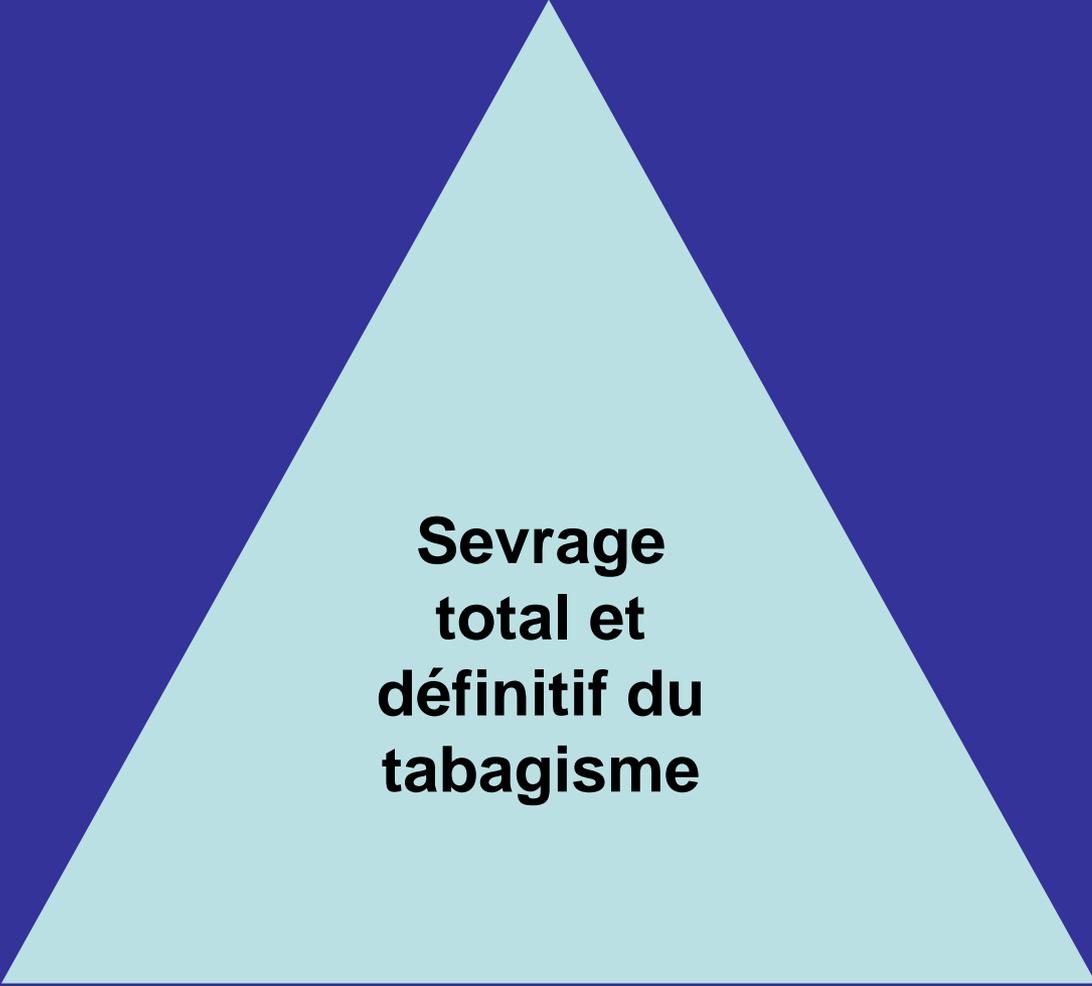
Classes thérapeutiques dans les MICI

traitements		RCH	MC
Anti-inflammatoires	SZP,5-ASA	++	+/-
	Systemic steroids	+++	+++
	Topic oral steroids (budesonide)	-	++
Immunosuppresseurs	Azathioprine, 6-Mercaptopurine	+++	+++
	Methotrexate	+/-	++
	Cyclosporine	++	+/-
Biothérapies: - Anti-TNF	Infliximab	+++	+++
	Adalimumab	+++	+++
	Golimumab	+++	
- Anti-intégrines	Vedolizumab	+++	+++
- Anti-IL12-IL23	Ustekinumab	essais+	+++
- Anti JAK	Tofacitinib	AMM	

Traitement des MICI



Traitement médical de la maladie de Crohn: escalade thérapeutique progressive



**Sevrage
total et
définitif du
tabagisme**

Chirurgie

**Biothérapies (anti-TNF:
infliximab, adalimumab,
vedolizumab)**

**Immunosuppresseurs
(azathioprine, 6-
mercaptopurine, méthotrexate)**

**Corticoïdes d'action
systémique ou locale; nutrition
entérale chez l'enfant**

**Aminosalicylés oraux
(mésalazine, olsalazine,
sulfasalazine)**

Antibiothérapie par métronidazole ou ciprofloxacine pour les fistules anales complexes, abcès

Traitements médicaux de la RCH: escalade thérapeutique progressive

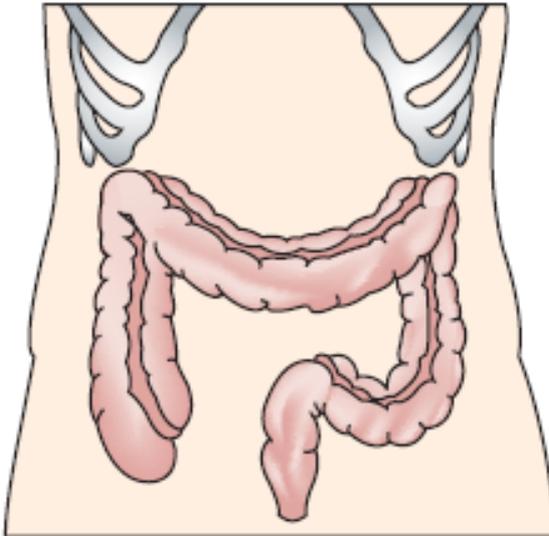


- **Chirurgie** → « guérison »
- **Biothérapies** :
 - Anti-intégrines : vedolizumab
 - Anti-TNF :
infliximab, adalimumab, golimumab
- **Immunosuppresseurs** :
 - attaque: ciclosporine
 - ttt de fond: azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate
- **Corticoïdes** d'action systémique ou locale
- **Aminosalicylés** oraux et locaux (mésalazine, olsalazine, sulfasalazine)

RCH : traitement par paliers

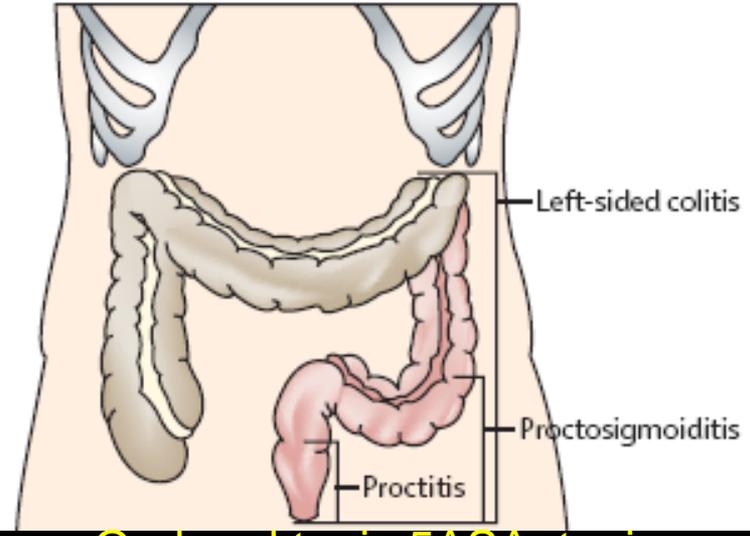
Induction

Pancolitis/right-sided colitis



5ASA, prednisolone
antiTNF, ciclosporin
Surgery

Left-sided colitis/proctitis



Oral and topic 5ASA, topic
steroids, prednisolone
antiTNF, ciclosporin
Surgery

Remission

5ASA

Azathioprine, mercaptopurine, Infliximab

Maintenance

Baumgart CD
& Sandborn B.

Lancet 2007;369:1641