

Rappels sur les MICI



Plan:

- I- Introduction
- II- Epidémiologie
- III- Physiopathologie
- IV- Maladie de Crohn
- V- Rectocolite hémorragique
- VI- Histologie
- VII- Manifestations extra-intestinales
- VIII- Résumé rectocolite hémorragique vs maladie de Crohn
- IX- Bibliographie

I. Introduction

2 entités principales : **la maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH)**

Inflammations chroniques du tube digestif :

- exclusivement le rectum et le côlon pour la RCH
- tout le tube digestif, avec une prédilection pour la région iléo-cæcale, pour la MC

Evolution par **poussée/rémission** plus ou moins complète

Manifestations extra digestives dans 50% des cas

II. Épidémiologie (1)

- Augmentation de l'incidence et de la prévalence depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle surtout dans **les pays en voie de développement** (Asie, Afrique et Amérique du Sud)
- Pays avec la plus forte prévalence : nord de l'Europe et Etats-Unis
- **0,3% de la population européenne**. Gradient Nord/Sud et Est/ Ouest

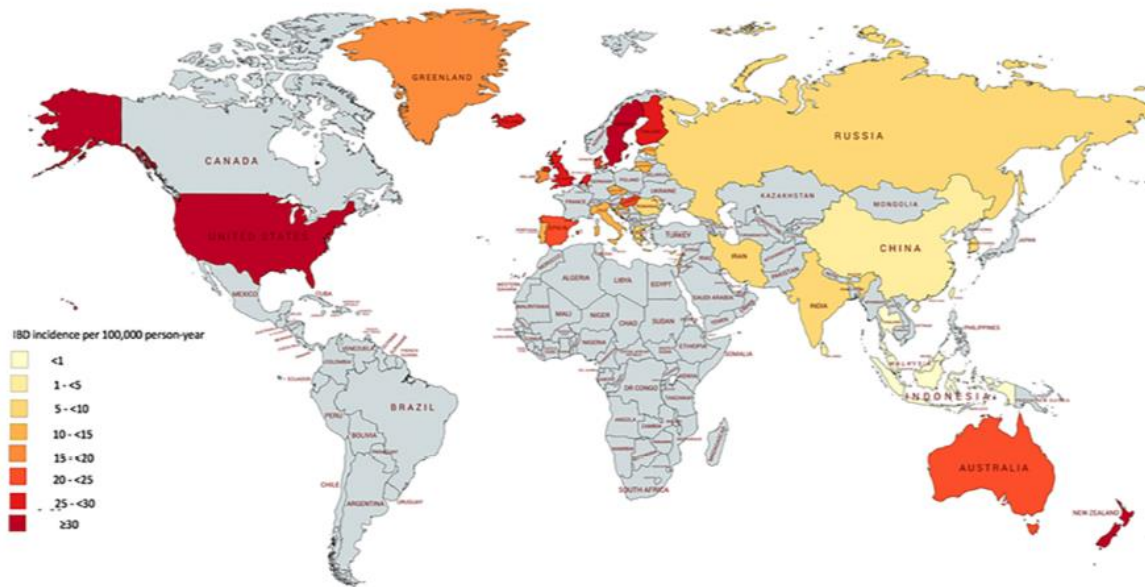


Figure 2 Summary of the latest reported incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) according to population-based studies from 2010 to 2019.^{2,15-22}



Figure 3 Summary of the estimated prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) based on population-based studies from the past ten years.

II. Épidémiologie (2)

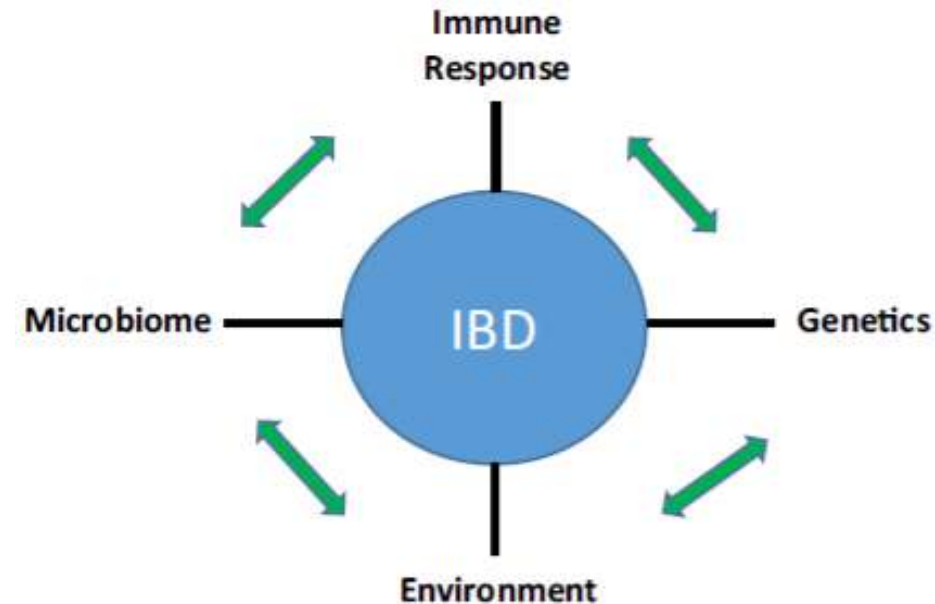
- En France : prévalence d'environ 1/1000. Gradient Nord/Sud
- Adolescents et adultes jeunes +++ **et 2^{ème} pic vers 60 ans**
- **Formes pédiatriques : 10-15%** des cas
- Sex ratio = 1

III. Physiopathologie

Maladies inflammatoires à médiation immune, poly-factorielles :

- susceptibilité génétique : plus de 240 locus de susceptibilité, environ 30 partagés entre la MC et la RCH
(**CARD 15/NOD2** : gène associé à la MC)
- facteurs environnementaux (**tabagisme**, infections bactériennes, alimentation, appendicectomie, stress, médicaments ...)
- anomalie du microbiote : **dysbiose**
- anomalie de la réponse immunitaire innée et adaptative

→ Anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de composants de la flore bactérienne chez des sujets génétiquement prédisposés, influencée par des facteurs environnementaux



IV. Maladie de Crohn (1)

Clinique

Localisations :

- Iléale 30%
- colique 20%
- iléo colique 45%
- digestive haute 5 % (jéjunale, gastrique et œsophagienne)

- Signes cliniques liés à l'atteinte digestive :

Douleurs abdominales, diarrhées chroniques, rectorragies, signes de carence, retard staturo-pondéral chez l'enfant, syndrome de Koenig, occlusion, perforation

Lésions proctologiques : fistules, abcès, fissures, sténoses

- Signes généraux : amaigrissement, asthénie, fièvre

- Manifestations extra intestinales : articulaires, cutanées, oculaires, hépatobiliaire...

→ Impact sur la **qualité de vie +++**



IV. Maladie de Crohn (2)

Bilan initial

Biologique:

- Recherche anémie, carence martiale et vitaminique, syndrome inflammatoire, bilan hépatique et rénal
- Coproculture
- Calprotectine fécale (marqueur d'inflammation digestive, surtout utile pour les diagnostics différentiels et la recherche de récurrence endoscopique)

Endoscopique et radiologique: diagnostic et bilan d'extension

- Iléocoloscopie (avec biopsies étagées)
- Œsogastroduodénoscopie
- EntéroTDM et/ou entéro IRM
- +/- vidéocapsule grêlique

Evaluation de l'activité de la maladie:

Score d'activité clinique (CDAI), endoscopique (CDEIS) et de **qualité de vie** (IBDQ)

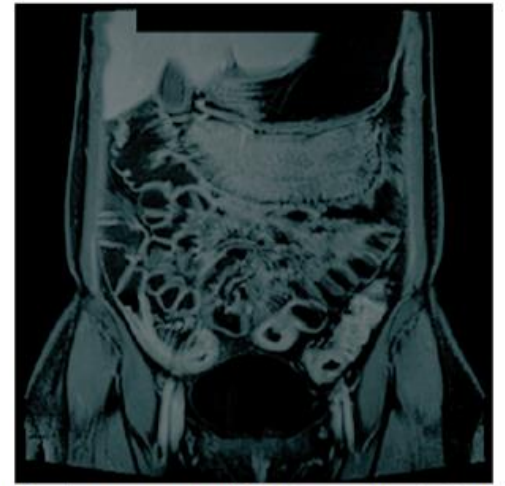


Figure 8. Aspect en entéro-IRM d'une maladie de Crohn iléale

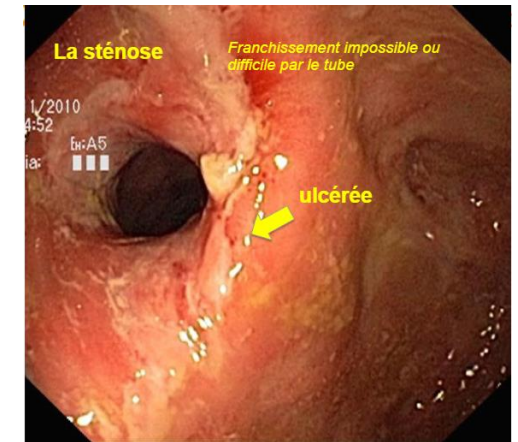


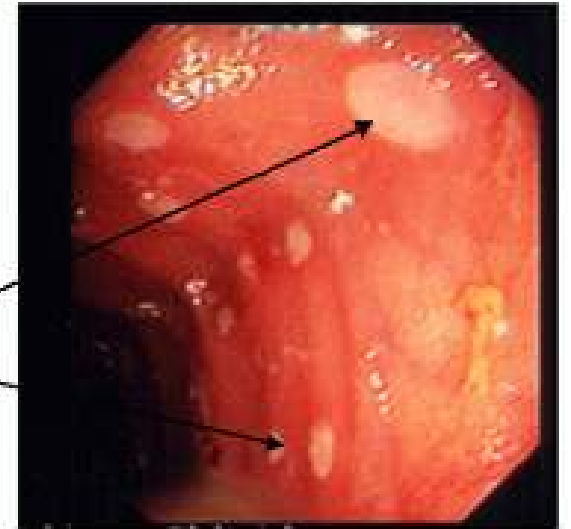
Figure 16. Chirurgie dans la maladie de Crohn : résection iléocœcale.

Images coloscopiques de MC



Ulcérations en carte de géographie

Maladie de Crohn avec
ulcérations
aphtoïdes de
l'iléon

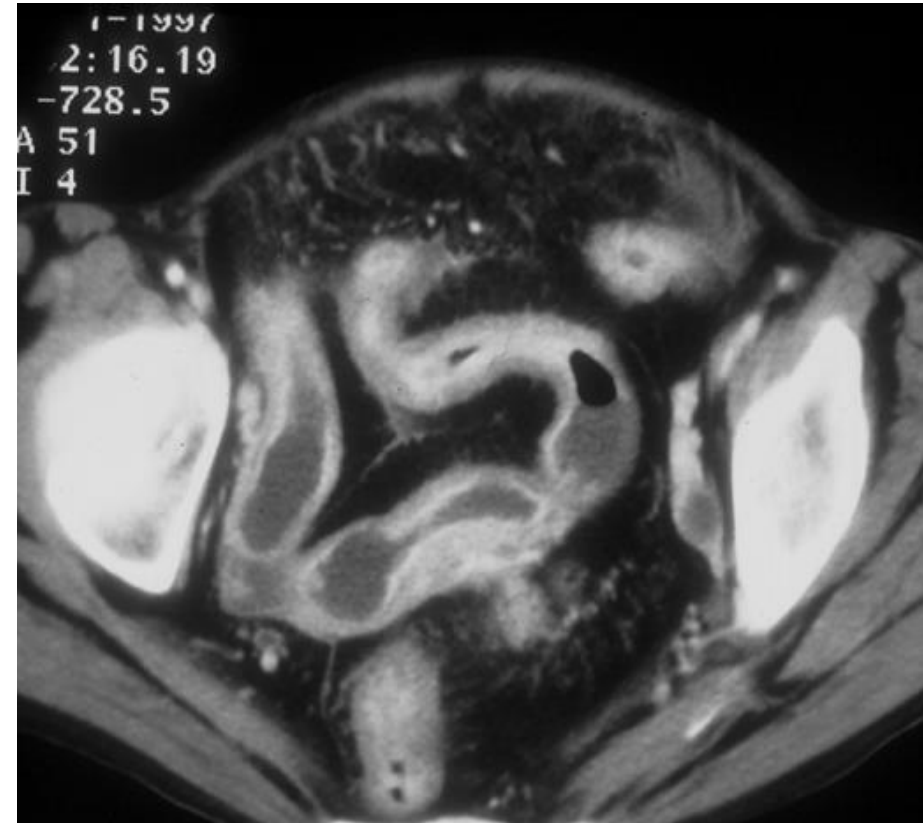
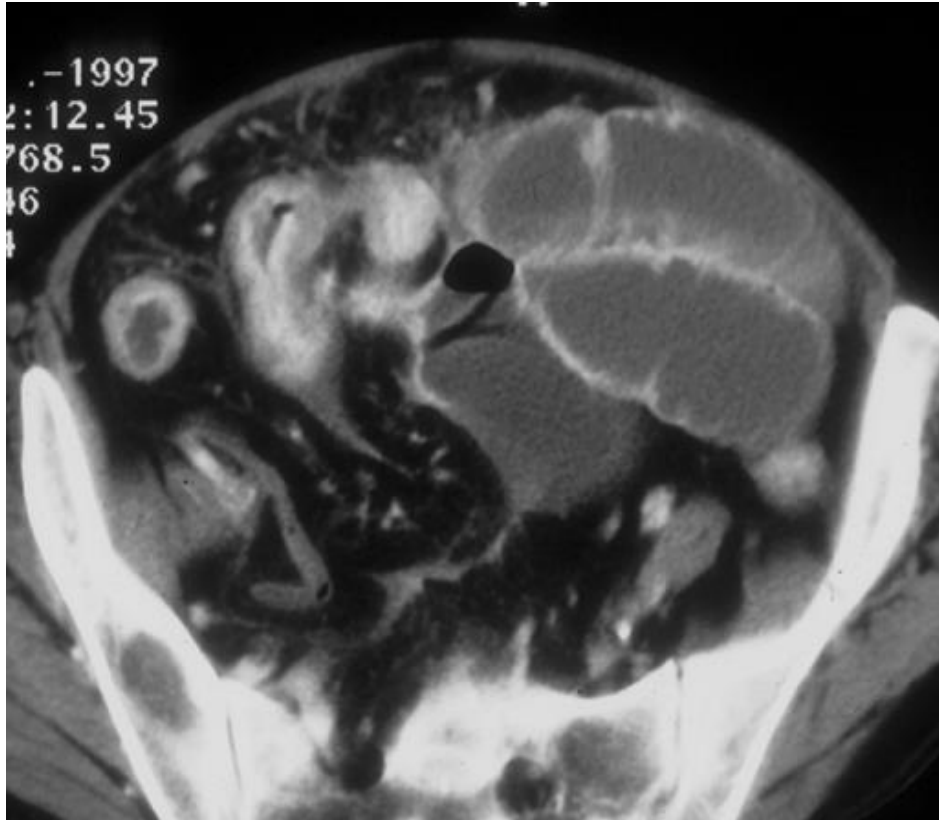


Ulcérations longitudinales,
Muqueuse saine



Fistule

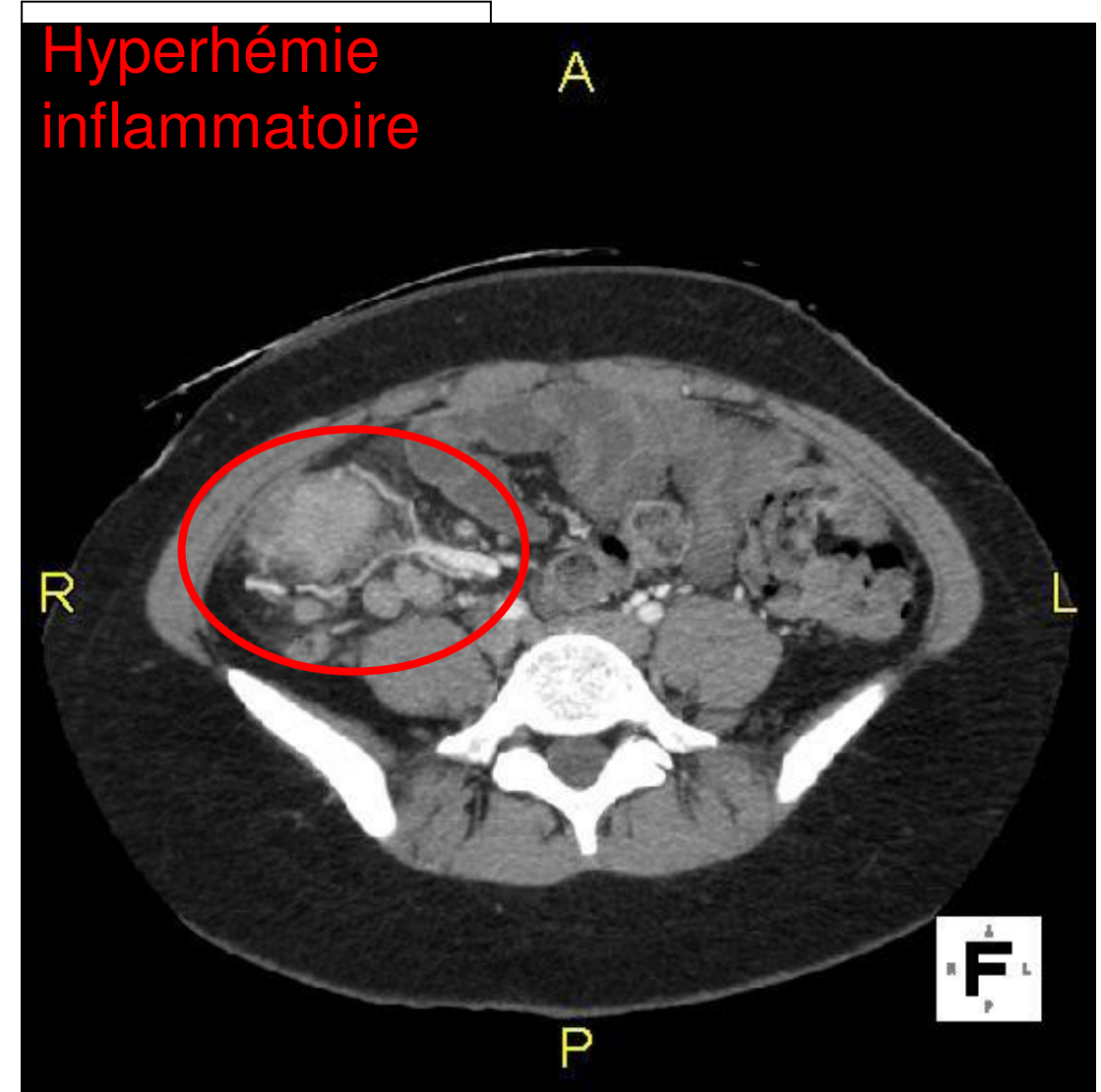
Images scanographiques de MC



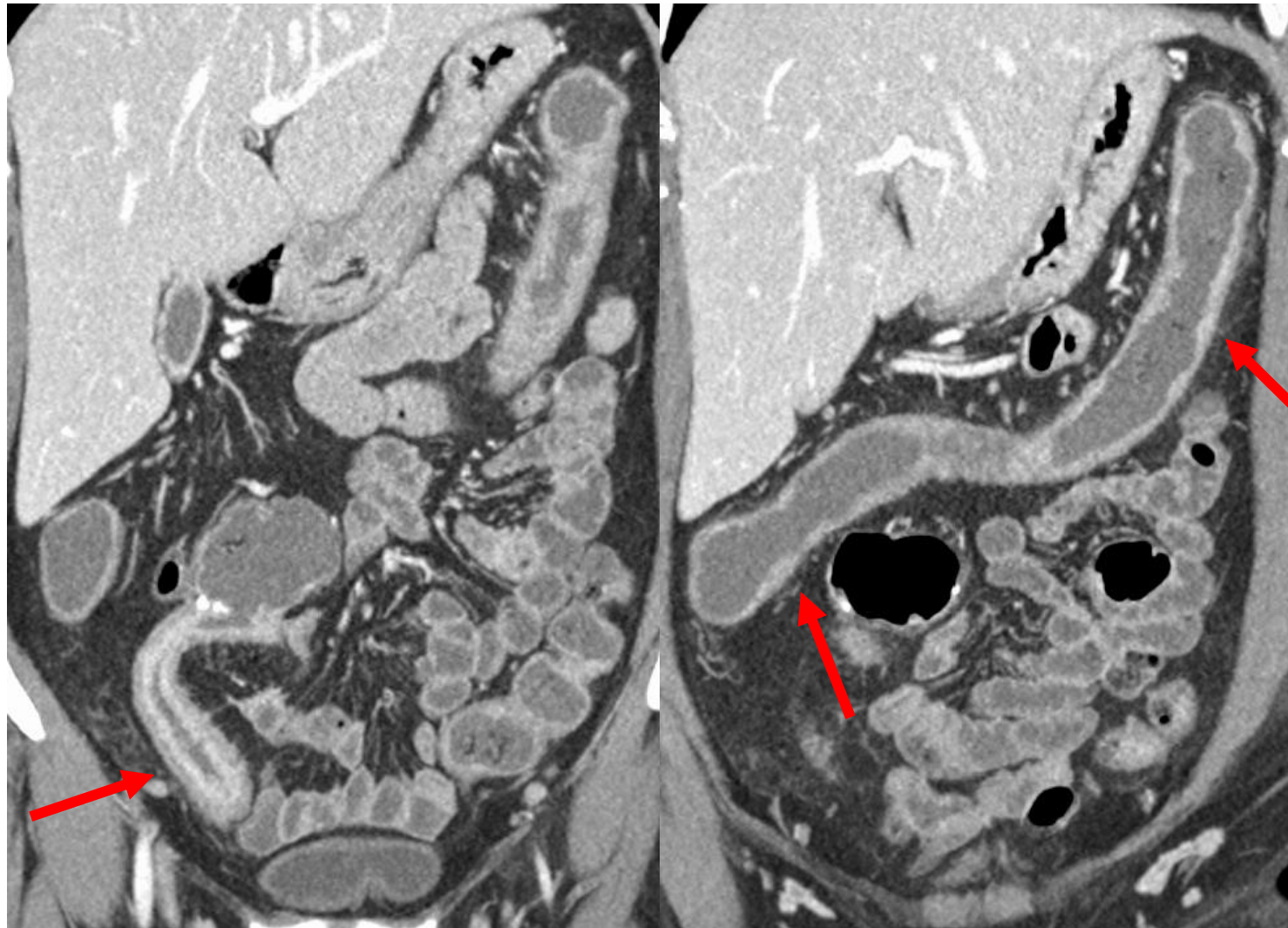
Occlusion grêle

Collection Pr. Grimaud, CHU Nord, Marseille

Images d'enteroscanner de MC



Images d'enteroscanner de MC



Maladie de Crohn iléocolique

Images d'enteroscanner de MC



Fistule iléo-vésicale

Images d'IRM, maladie ano-périnéale



Fistules bilatérales trans-sphinctériennes complexes

Images par vidéocapsules de maladie de Crohn



Polype inflammatoire



Iléite terminale



Ulcération en carte de géographie



Ulcérations linéaires

IV. Maladie de Crohn (3)

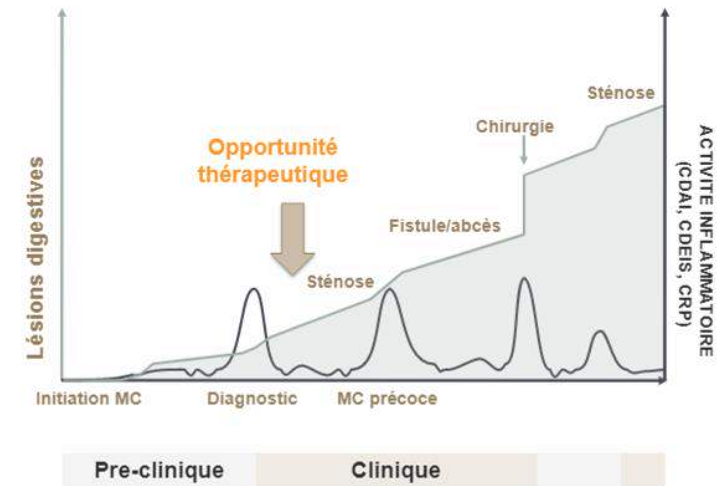
Histoire naturelle

Evolution :

- **Poussées successives avec aggravation progressive** : apparition de fistules, abcès et sténoses
- **50% des patients requièrent une chirurgie** dans les 10 ans suivant le diagnostic

Facteurs pronostiques de maladie de Crohn sévère :

- Âge inférieur à 40 ans au diagnostic, **tabagisme**
- Utilisation précoce de corticoïdes
- Atteinte **pénétrante ou sténosante** et atteinte anopérinéale
- Atteinte iléale et digestive haute
- Ulcérations profondes en endoscopie
- Élévation de la CRP au diagnostic et au cours du suivi



IV. Maladie de Crohn (4)

Traitement (1)

Objectif :

- **Rémission profonde** (clinique et **muqueuse**: endoscopique et à l'imagerie) afin de limiter la destruction du tissu intestinal et de modifier l'évolution de la maladie.
- Retour à une vie normale avec **absence d'handicap fonctionnel**.

Stratégie thérapeutique:

- **Traitement « à la carte »** : en fonction de l'activité de la maladie et des facteurs de risque du patient
- **Introduction précoce des anti-TNF alpha**
- **Combo-thérapie +++** : Anti-TNF alpha et immunosuppresseur (MTX et azathioprine, 6-mercaptopurine): diminue immunisation contre le traitement, mais **risque infectieux et néoplasique**
- **Autres biothérapies**: anti-intégrines (Vedolizumab) et anti-Il12/23 (Ustekinumab) si échec des anti-TNF alpha
- **Chirurgies** des lésions pénétrantes et sténosantes



La stratégie d'un traitement précoce

- Permet d'éviter des complications
- Mais il existe un **risque réel de surtraiter certains patients**

IV. Maladie de Crohn (5)

Traitement (2)

Prise en charges des comorbidités :

- carences
- dénutrition
- état inflammatoire prothrombotique : anticoagulation préventive
- prise en charge de l'ostéoporose
- Vaccinations

Arrêt du tabac +++

IV. Maladie de Crohn (6)

Traitement (3)

Traitement d'induction

Maladie légère à modérée :

Budésonide (**ENTOCORT, MIKICORT**)

Maladie modérée à sévère :

- **Corticoïdes systémiques +/- associés à un immunosuppresseur** (thiopurine ou méthotrexate) : pour une action rapide ou permettre un sevrage des corticoïdes
- **Anti-TNF alpha** (infliximab, adalimumab) : si absence de réponse aux immunosupresseurs ou en première ligne car meilleure efficacité mais **plus de risque d'EI au long court** (lymphome, infections graves)
- **Combothérapie (thiopurine + infliximab)** : si réponse inadéquate à la thérapie conventionnelle
- **Ustekinumab ou vedolizumab** : en deuxième ligne
- **Chirurgie** si résistance au traitement

IV. Maladie de Crohn (7)

Traitement (4)

Traitement d'entretien

- Pas d'indication: chez les patients non corticodépendants avec pathologie légère
- Thiopurine ou méthotrexate : recommandés **chez les patients corticodépendants**
- Si rémission sous anti-TNF : maintenir le traitement en entretien (de même pour vedolizumab et ustékinumab)
- Si rémission sous anti-TNF + immunosuppresseur : **poursuite de l'anti-TNF seul**

Décision d'arrêter ou de poursuivre l'anti-TNF après une rémission au long terme : au cas par cas en fonction du rapport bénéfice risque et après discussion avec le patient

Traitement des manifestations périnéales fistulisantes

- **Anti-TNF alpha:** en première intention (infliximab et si intolérance adalimumab)
- En fonction de la réponse de la maladie périnéale et de la maladie digestive sous jacente : **combothérapie, vedolizumab et ustékinumab**

+ prise en charge chirurgicale

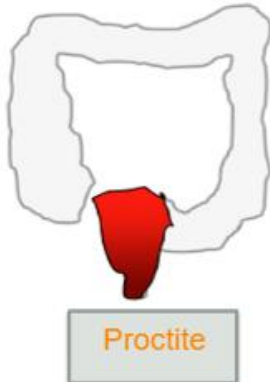
V. Rectocolite hémorragique (1)

Clinique

Localisation de la maladie au diagnostic:

- Rectite seule (atteinte limitée au rectum): 50%
- RCH gauche (atteinte du colon jusqu'à l'angle gauche): 30%
- RCH étendue (dépasse l'angle gauche): 20%

- **Signes cliniques liés à l'atteinte digestive :**
douleurs abdominales, diarrhées glairo-sanglantes, syndrome rectal
- **Signes généraux :** amaigrissement, asthénie, fièvre
- **Manifestations extra-intestinales :** articulaires, cutanées, oculaires, hépatobiliaires...



→ Impact sur la **qualité de vie +++**

V. Rectocolite hémorragique (2)

Bilan initial

Biologie :

- recherche anémie, carence martiale et vitaminique, syndrome inflammatoire, bilan hépatique et fonction rénale
- coproculture avec PCR CMV et recherche de *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* et *E. coli* O157:H7 (diagnostic différentiel)
- calprotectine fécale (pas spécifique)

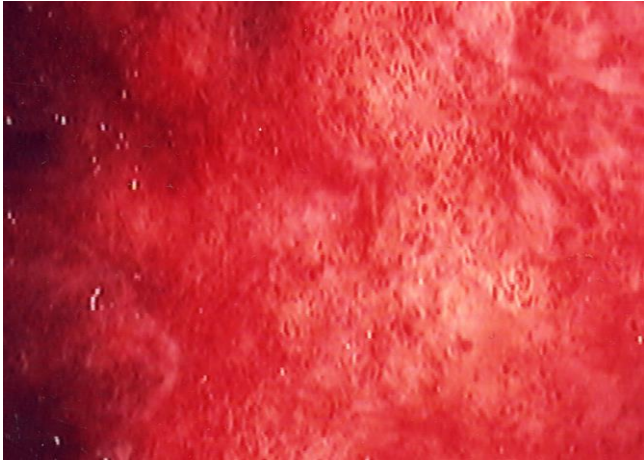
Endoscopie et imagerie :

- Iléocoloscopie avec biopsies étagées
- fibroscopie œsogastroduodénale si signes digestifs hauts
- Entéro IRM et entéro scanner (intérêt dans le suivi ++)

Evaluation de la maladie :

Score d'activité clinique et endoscopique : score Mayo et score de **qualité de vie**

Images endoscopiques de RCH



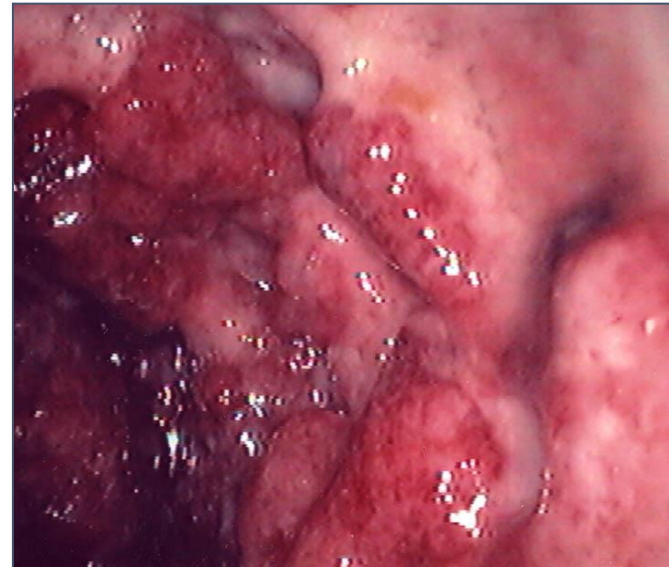
Muqueuse
granitée,
saignements
spontanés



Ulcérations superficielles



Érosions



Ulcérations profondes

V. Rectocolite hémorragique (3)

Histoire naturelle

Evolution :

Début insidieux, révélée par une poussée sévère dans 15% des cas

Poussées entrecoupées de rémissions

Après 10 ans de suivi :

- 50 % de forme légère ou en rémission
- 40% de forme récidivante
- autres: forme continue

Taux de colectomie à 10 ans : 20 à 30%, 40% en cas de la maladie étendue

Facteur de risque de maladie étendue :

Âge jeune au diagnostic, association à une cholangite sclérosante primitive

→ **L'extension de la maladie est un facteur de mauvais pronostic important** : évolution de la maladie, risque de colectomie, risque de cancers colorectaux

V. Rectocolite hémorragique (4)

Traitement :

Objectif :

Rémission clinique et endoscopique prolongée et prévention des rechutes → diminution du nombre d'hospitalisations, de colectomies et de cancers

1. Traitement d'induction:

- Maladie légère à modérée :

5-ASA locale et/ou orale

si échec : corticoïdes locaux ou oraux

si échec : thiopurine (azathioprine et 6-mercaptopurine)

si échec : anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) +/- thiopurine

si échec : vedolizumab ou tofacitinib

- Maladie sévère :

Hospitalisation pour cure de corticoïdes IV

si échec : colectomie ou ciclosporine ou anti-TNF

2. Traitement d'entretien :

- 5-ASA : forme modérée

- Thiopurine ou anti-TNF :

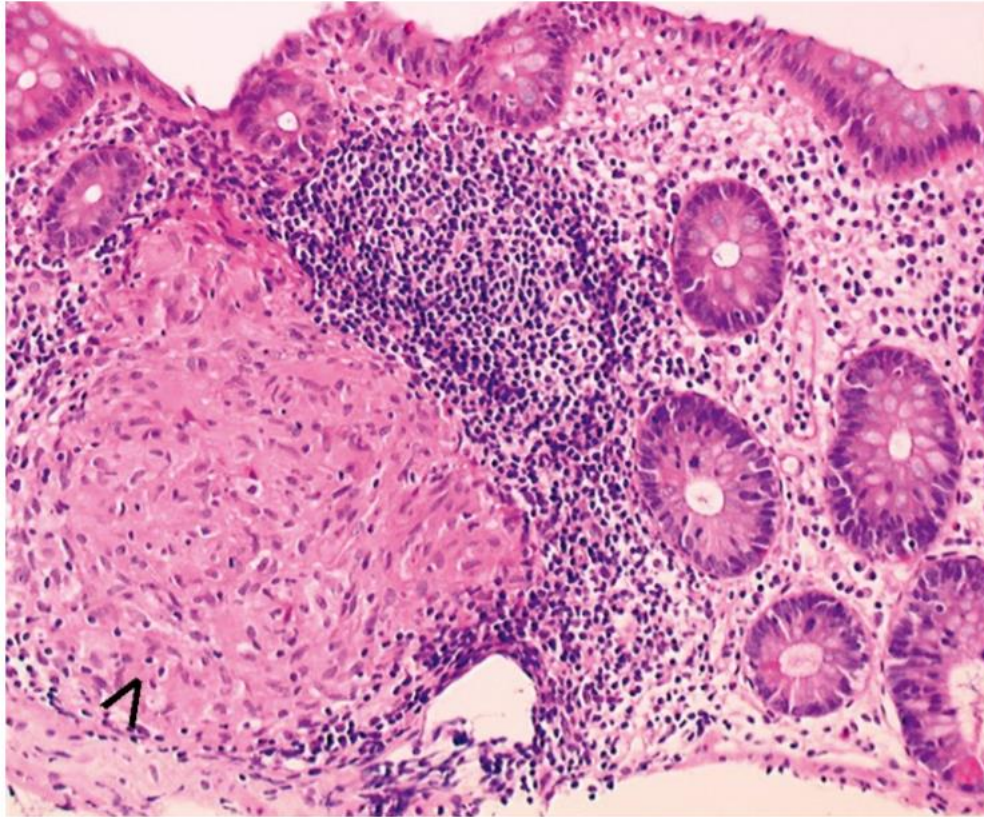
forme sévère

corticodépendance

traitement antérieur par anti-TNF ou ciclosporine

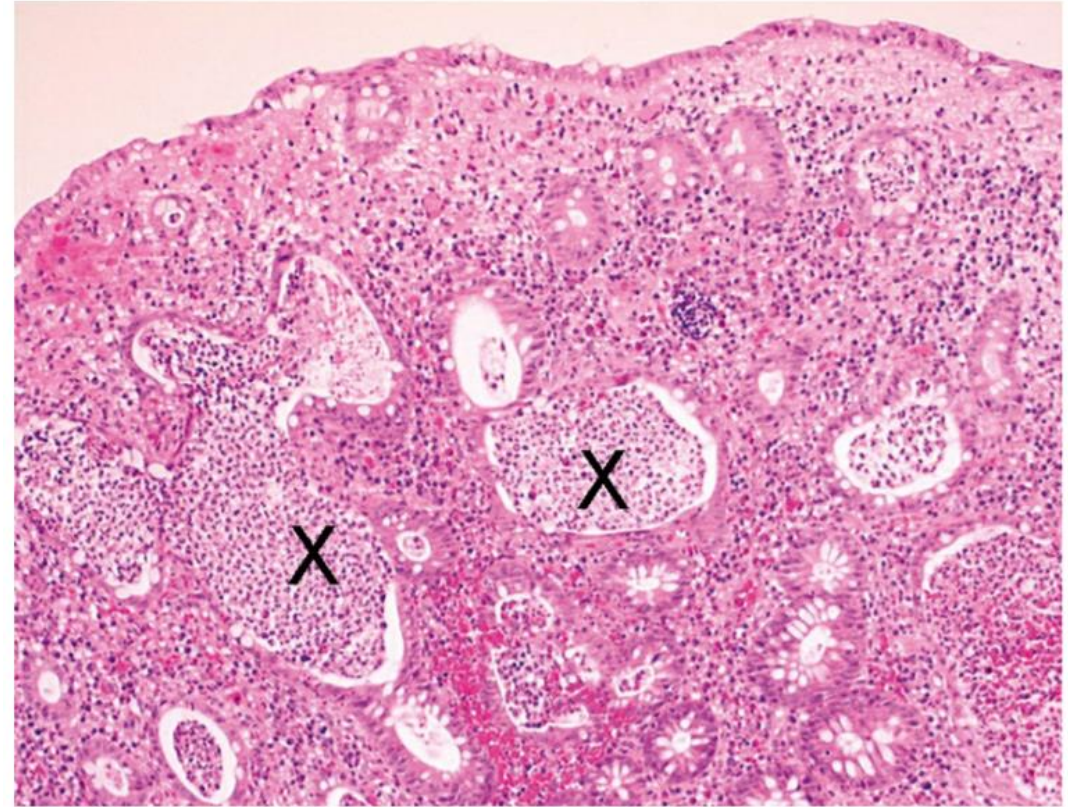
VI. Histologie

Maladie de Crohn



Granulome épithélioïde sans nécrose (flèche)
Infiltrat inflammatoire lymphoïde de la
muqueuse colique

Rectocolite hémorragique



Inflammation de la muqueuse colique à prédominance
plasmocytaire
Anomalie de l'architecture des glandes
Micro-abcès cryptiques (X)

VII. Manifestations extra intestinales (MEI)

- Jusqu'à **50% des patients présentent au moins une MEI**
- Plus fréquentes au cours de la maladie de Crohn, particulièrement la MC colique
- La probabilité de développer une MEI augmente avec la durée d'évolution de la MICI et le fait d'avoir déjà une MEI
- Augmentation importante de la **morbidité et la mortalité** des patients
- Evolution **pas toujours parallèle à l'activité de** MICI sous jacente
- Apparaissent le plus souvent lorsque le diagnostic de MICI est déjà connu mais **parfois avant le diagnostic**
- Les plus fréquentes sont les **manifestations articulaires, dermatologiques et ophtalmologiques et hépatiques**. D'autres organes peuvent être touchés plus rarement (pancréas, poumon, cœur, système vasculaire...)
- **Physiopathologie non connue** : effet directe de l'inflammation intestinale ou conséquence d'un terrain génétique commun conduisant à une réponse dysfonctionnelle du système immunitaire aux stimuli environnementaux ?
- Dans les MEI **évoluant parallèlement à la MICI, le traitement de la MICI** est souvent suffisant
- Dans les MEI **d'évolution indépendante de la MICI, une concertation multidisciplinaire** est nécessaire

Articulaires : les plus fréquentes, environ 40% des MICI

- **Arthrites périphériques**

Habituellement non destructrices et séro-négatives

- **type 1** : pauci-articulaire

< à 5 articulations, souvent les grosses articulations (genoux, hanche), souvent asymétrique

Evolution limitée dans le temps (< 10 semaines) et habituellement parallèle à celle de la MICI

- **type 2** : poly-articulaire

> à 5 articulations, souvent petites articulations (MCP), souvent symétrique

Evolution chronique et indépendante de l'activité de la MICI

- **Spondylarthrite axiale**

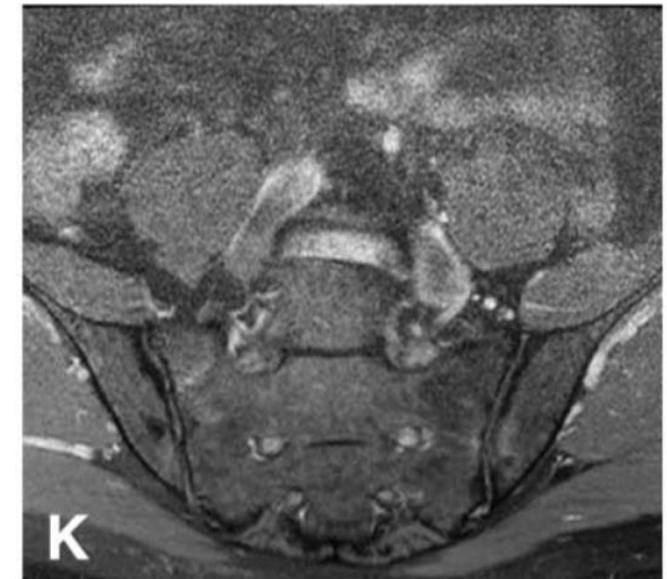
- Spondylarthrite ankylosante (SpA) et sacro-iliite

- Association au HLA B27

- Évolution chronique et indépendante de l'activité de la MICI



Radiographie du rachis: SpA



IRM : Sacro-iliite bilatérale

Dermatologiques : jusqu'à 30% des MICI

- **Erythème noueux**
 - jusqu'à 15% des malades de Crohn et 10% des RCH
 - évolution le plus souvent parallèle à l'activité inflammatoire de la MICI
- **Aphthose buccale**
 - environ 20% des patient atteints de MICI
 - évolution pas toujours parallèle à la MICI
- **Pyoderma gangrenosum (PG)**
 - plus rare et plus sévère
 - ulcère nécrotique avec bourrelet périphérique inflammatoire et clapiers purulents
 - son évolution peut être indépendante de la MICI
- **Le Syndrome de Sweet**
 - MEI cutanée très rare
 - dermatose aiguë fébrile neutrophilique
 - évolution souvent parallèle à la MICI



Erythèmes noueux



Aphthose buccale



PG péristomial

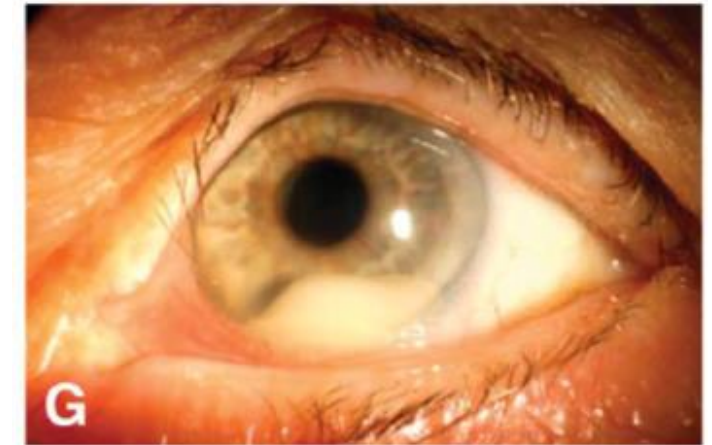
Ophtalmologiques : de 4 à 12% des MICI

Uvéite antérieure et épisclérite sont les plus fréquentes des manifestations

- **L'épisclérite**
 - évolution habituellement parallèle à la MICI sous jacente
 - œil rouge, dilatation des vaisseaux épiscléraux
- **L'uvéite antérieure**
 - évolution indépendant de la MICI
 - risque fonctionnel visuel
 - œil rouge et douloureux, photophobie, flou visuel, BAV (baisse d'acuité visuelle)



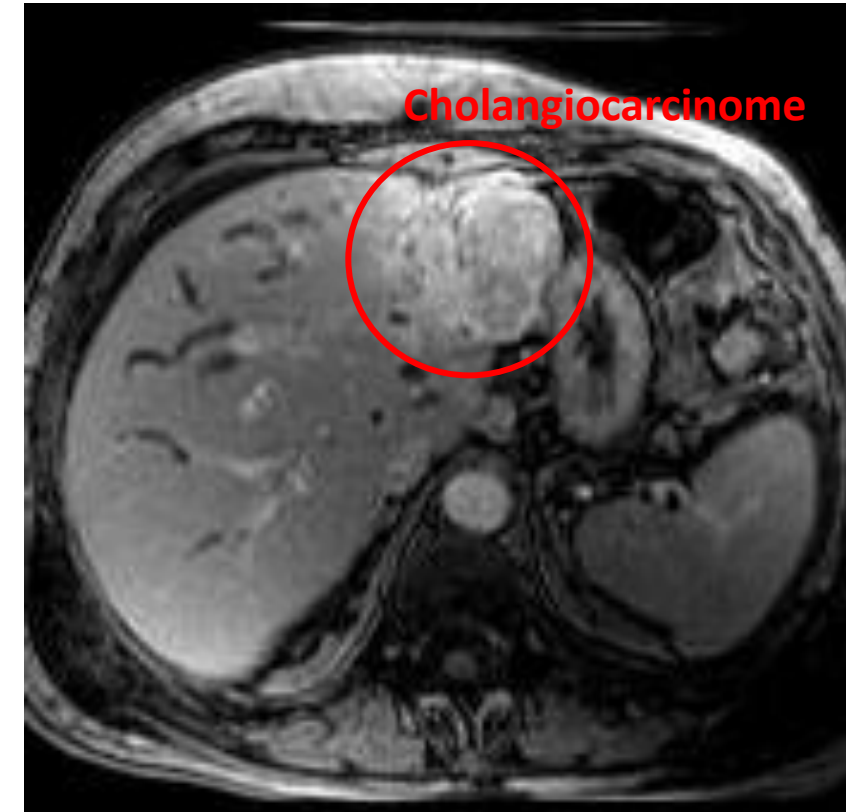
Episclérite



Uvéite

Cholangite sclérosante primitive : environ 4% des MICI

- La plus fréquente des maladies hépatiques associées aux MICI
- **RCH > MC**
- Chez les caucasiens 70 à 80% des patients qui ont une CSP ont une MICI
- Les signes cliniques sont: prurit, douleur abdominale, fièvre et sueurs nocturnes mais le plus souvent asymptomatique
- Diagnostic: IRM (image de sténoses et de dilatations) + élimination des causes de cholangites secondaires
- **Impact pronostic péjoratif +++ :**
 - complications hépatiques: cholestase, stéatorrhée, cholangite, cholécystite, **cholangiocarcinome**
 - risque augmenté de **carcinome colorectal**, ostéoporose, dénutrition
 - fréquente association à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto, maladie coeliaque, DT1)
- Traitement:
 - acide ursodesoxycholique : pas efficace sur l'évolution et augmentation du risque de CCR à haute dose
 - **Transplantation hépatique : seul traitement efficace**



Cholangite sclérosante primitive
compliquée d'un cholangiocarcinome

À côté de ces manifestations extra-intestinales il existe aussi :

- **Les complications extra-intestinales secondaires à la MICI** (dues aux poussées inflammatoires, aux saignements ou une malabsorption intestinale) :
 - Complications thromboemboliques
 - Carences vitaminiques
 - Anémie
 - Neuropathies périphériques
 - Ostéoporose
 - Lithiases rénales et lithiases vésiculaires
 - ...
- **Les effets indésirables des médicaments** prescrits pour la MICI

VIII. Résumé rectocolite hémorragique vs maladie de Crohn

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Prévalence	1/2000 habitants	1/2000 habitants
Âge de survenue	1 ^{er} pic: 20-30 ans 2 ème pic: 60 ans	Survient à tout âge Entre 15 et 30 ans ++
Cas familiaux	10%	15%
Rôle du tabac	protecteur	aggravant
Localisation	Rectum toujours atteint et extension variable au colon Pas de zone saine entre les lésions	Tout le tube digestif peut être atteint (de la bouche à l'anus) Présence de zones saines entre les lésions (atteinte discontinue et transmurale)
Lésions macroscopiques	Muqueuse granuleuse, fragile Pétéchies, saignements Ulcérations	Ulcérations aphtoïdes ou longitudinales, serpigineuses Aspect pavimenteux Sténoses, fistules
Lésions microscopiques	Ulcérations superficielles Perte de la mucosécrétion Abscess cryptiques Inflammation limitée à la muqueuse riche en plasmocytes	Ulcérations profondes avec risque de fistule Granulomes (retrouvés uniquement dans 30% des prélèvements) Inflammation transmurale Hyperplasie lymphoïde folliculaire panpariétale Fibrose

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Complications digestives	Colectasie Méga colon toxique Perforation Hémorragie digestive Sténose Cancers colo-rectaux	Sténose Abscesses Fistules Perforation Cancers colo-rectaux et de l'intestin grêle
Complications extra digestives	Ostéoporose + fractures Anémie Thromboses veineuses profondes	
Manifestations extra intestinales: 50% des patients, plus fréquentes dans la MC	Arthropathie axiale et périphérique Cutanée Uvéite, épisclérite Cholangite sclérosante primitive Mortalité non augmentée	Arthropathie axiale et périphérique Cutanées Uvéite, épisclérite Cholangite sclérosante primitive Mortalité augmentée
Traitements	5-Aminosalcylés locaux et systémiques Corticoïdes, Ciclosporine Azathioprine Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) Vedolizumab Tofacitinib	Corticoïdes locaux (budesonide) et systémiques Azathioprine, méthotrexate Anti-TNF (infliximab, adalimumab) Vedolizumab Ustekinumab

IX. Bibliographie

- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut. oct 2013;62(10):1505-10.
- Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2019;2019:7247238.
- Knox NC, Forbes JD, Peterson C-L, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Am J Gastroenterol. juill 2019;114(7):1051-70.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 31 mai 2001;411(6837):599-603.
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol. janv 2020;145(1):16-27.
- Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. J Gastroenterol Hepatol. 9 oct 2019;
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet Lond Engl. 23 2018;390(10114):2769-78.
- Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. Maladie de Crohn chez l'adulte. EMC-Gastro-entérologie 2016;11(3):1-18 [Article 9-057-G-10].
- Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. Inflamm Bowel Dis. juin 2011;17(6):1415-22.
- Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. EMC-Gastro-entérologie 2012;7(4):1-19 [Article 9-059-A-10].

- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 1 janv 2020;14(1):4-22.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 01 2019;13(2):144-64.
- Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 26 mars 2019;13(3):273-84.
- 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.
- 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.
- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. J Crohns Colitis. 26 avr 2019;13(5):541-54.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. août 2015;21(8):1982-92.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 1 mars 2016;10(3):239-54.
- Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. avr 2019;13(4):307-17.