Atelier MICI
Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

Dr J. JEZEQUEL
Service d'Hépato-Gastroentérologie

CHRU BREST
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

Introduction

- La prise en charge des patients atteints de MICI a formidablement évolué ces 15 dernières années
- Même si ces maladies sont rares, le rôle du médecin traitant reste central dans le parcours de soins du patient suspect ou atteint de MICI.
- Les symptômes ne sont pas spécifiques et parfois difficiles à distinguer de troubles fonctionnels.
- Le diagnostic est souvent établi des mois ou années après le début des symptômes.

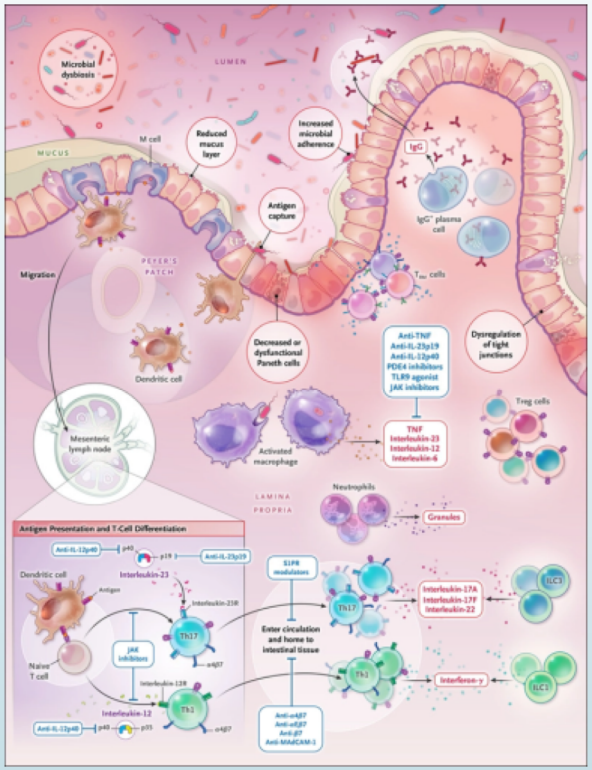
Objectifs pédagogiques

- Cet atelier a pour objectif de transmettre les notions récentes et les outils nécessaires à tout médecin non spécialiste des pathologies digestives.
  - Détection, suivi et prévention pour les patients MICI
  - Nouveaux outils diagnostiques : Marqueurs de l'inflammation, IRM, Echographie, Videocapsule
  - Nouvelles classes thérapeutiques (Biothérapies, « Petites molécules »), algorithmes de traitement, rôle du médecin traitant
  - Nouveaux objectifs thérapeutiques (Cicatrisation muqueuse, Cicatrisation Histologique, Treat to Target)
  - Facteurs de risque, Prévention

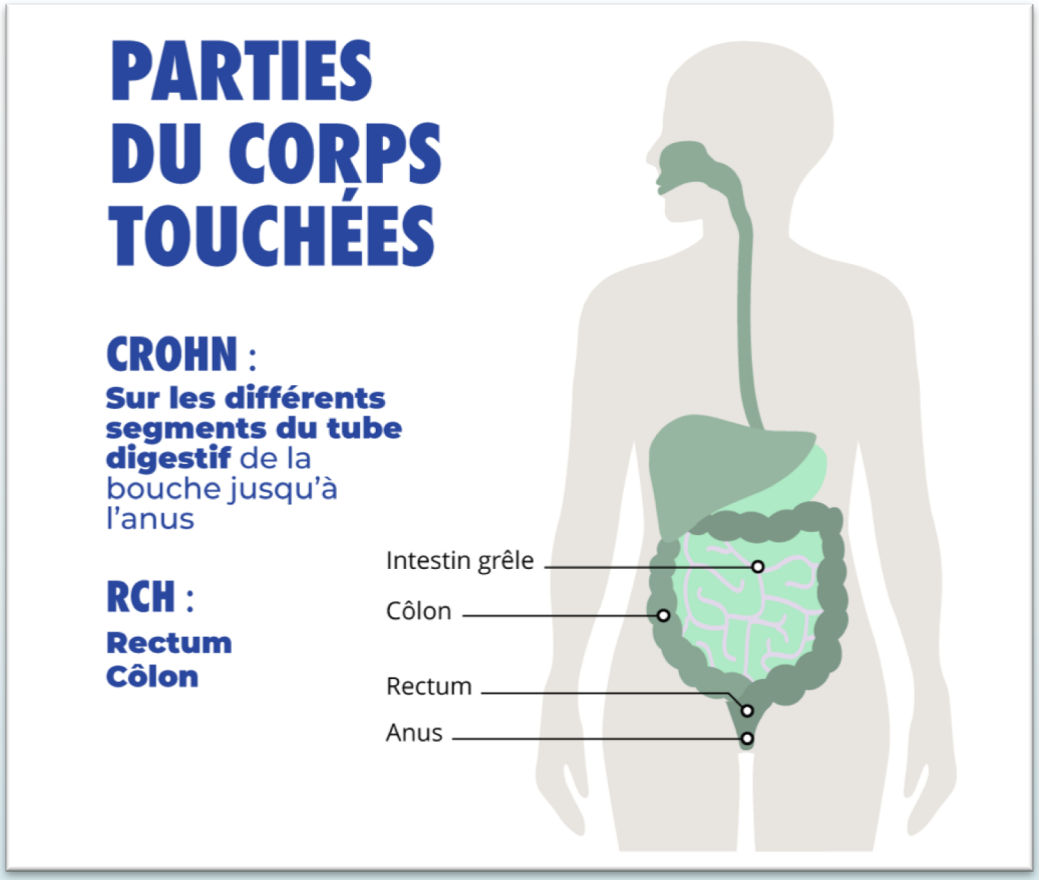
Rappels

Qu'est-ce qu'une MICI ?

- Maladies Chroniques, auto-immunes, évolutives, touchant le tube digestif
- Les MICI se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Cette inflammation incontrôlée est responsable de lésions tissulaires et de la chronicité de la maladie.



Qu'est-ce qu'une MICI ?



- Regroupent la **maladie de Crohn,** la **Rectocolite Hémorragique** et les MICI inclassées/colites indéterminées
- Se caractérisent par **une inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie du tube digestif.**
- Evoluent par **poussées inflammatoires de durée et de fréquence variables** selon les patients, qui alternent avec des **phases de rémission**.
- **Le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes, âgés de 20 à 30 ans** mais peuvent survenir à tout âge
- A distinguer des maladies aigues (Gastroentérite, colites ou iléites infectieuses…), de l'intestin irritable et autres troubles fonctionnels intestinaux.

Quels sont les symptômes?

SYMPTÔMES

Inflammation du tube digestif provoquant :

- **Douleurs abdominales**
- **Diarrhées** (Entre 4 et 20 selles par jour)
- **Impériosité des selles**
- **Perte d'appétit et amaigrissement**
- **Grande fatigue**
- **Fièvre**

Alternance entre phase de poussée **(crise)** et de rémission

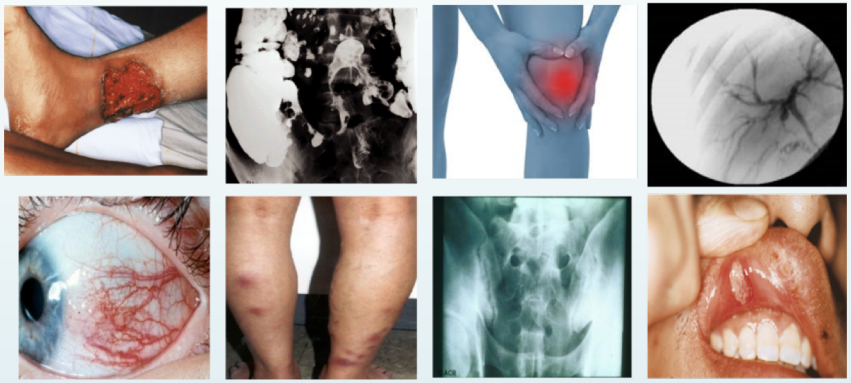
SYMPTÔMES EXTRA DIGESTIFS

L'inflammmation peut se localiser en dehors de l'intestin et provoquer des manifestations rhumatismales, oculaires et/ou cutanées

- **Douleurs abdominales et diarrhées**, deux symptômes typiques
- **Sang dans les selles**, faux besoins, envies impérieuses
- Fatigue, Anorexie, Amaigrissement, Dénutrition, Retard de croissance, Anémie
- Pseudo appendicite
- Fièvre
- atteinte de la région anale (fissure, fistules, abcès) pour la M.C.
- Ces symptômes font peser sur la maladie un certain tabou.

Manifestations extra-intestinales

- Les MEI sont fréquentes et polymorphes: touchent environ **1 patient sur 2**
- Impact significatif sur la qualité de vie
- **Dans 25% des cas, la 1ère MEI peut précéder le diagnostic de MICI**
- Les manifestations sont principalement:
  - **ostéoarticulaires** (spondylarthrites axiales et périphériques): 25 à 30% des patients
  - **cutanéo-muqueuses**
    - aphtes 20%
    - érythème noueux 6 à 15%
    - pyoderma gangrenosum 2 à 5%
    - psoriasis
    - Sd de Sweet



  - **Ophtalmologiques** (Uveite, Episclérite et Sclérite)
  - Hépato-biliaires
  - Pancréatiques
  - Plus rarement :
  - Broncho-pulmonaires
  - Cardiovasculaires ...

Epidémiologie des MICI

Données générales

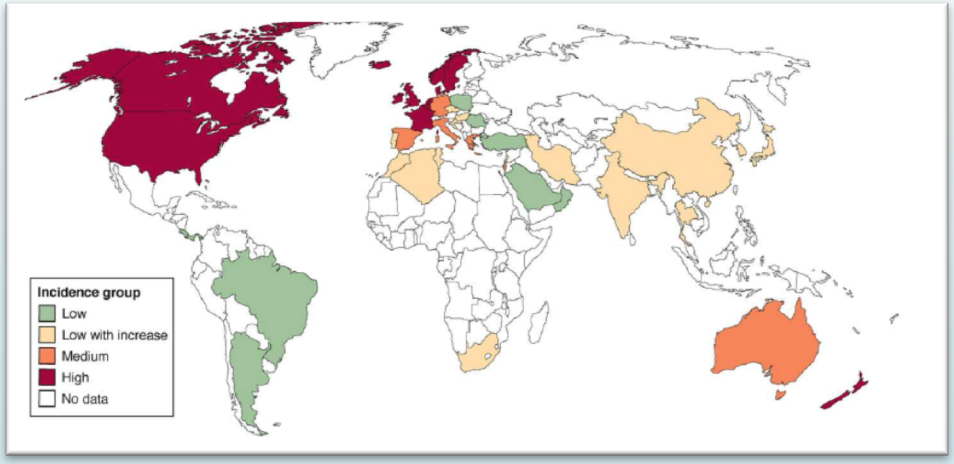
- La maladie peut survenir à tout âge, mais les MICI touchent plus volontiers les sujets jeunes:
  - entre 20 et 30 ans pour la MC,
  - 30 à 40 ans pour la RCH, mais avec un 2ème pic d'incidence entre 50 et 60 ans.
  - Chez l'adulte jeune, la MC est plus étendue que chez les sujets de plus de 60 ans au diagnostic.
  - 15% des cas concernent des enfants

Données générales

- La maladie peut survenir à tout âge, mais les MICI touchent plus volontiers les sujets jeunes:
  - entre 20 et 30 ans pour la MC,
  - 30 à 40 ans pour la RCH, mais avec un 2ème pic d'incidence entre 50 et 60 ans.
  - Chez l'adulte jeune, la MC est plus étendue que chez les sujets de plus de 60 ans au diagnostic.
  - 15% des cas concernent des enfants
- La MC prédomine chez les femmes de façon claire notamment entre 20 et 40 ans
- La RCH est plus fréquente chez l'homme, après 30 ans.

Données générales

- Présentes dans le monde entier (6 -7 M de patients dont 2,5 M en Europe)
- Initialement décrites aux USA et en Europe du Nord
- Plus fréquentes dans les pays du Nord et industrialisés
  - Gradient Nord > Sud : des facteurs ethniques et/ou géographiques (ensoleillement, industrialisation, agents infectieux…) influent probablement sur la fréquence et la répartition de ces maladies.
- RCH > Crohn (sauf en France)
- Touchent principalement les Caucasiens

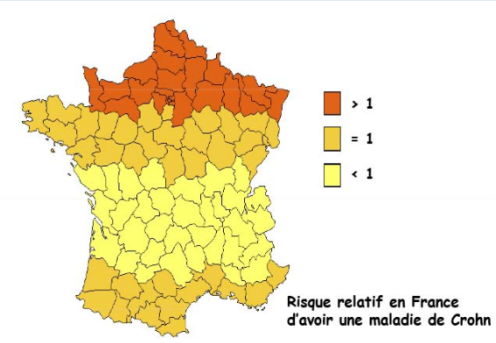


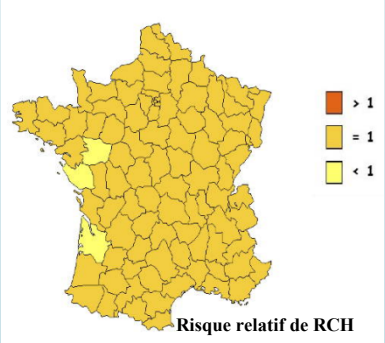
Molodecky NA et al. Gastroenterology 2012 ; 142 : 46-54

Les MICI en France

- SNIIRAM 2017 : 226600 patients MICI (60% MC / 40% RCH)
    - 55% Femmes
        - Ratio **femmes**/hommes **Crohn** : 1,2
        - Ratio femmes/**hommes** pour la **RCH** : 0,7
    - Age moyen 49 ans
    - **L'âge moyen de diagnostic:**
        - Crohn 32 ans
        - RCH 41 ans.
- Incidence:
    - RCH 5 à 10 nvx cas /100 000 habitants par an
    - Crohn 5 à 10 nvx cas /100 000 habitants par an

- Registre EPIMAD: entre 1988 et 2014, la maladie a touché **des sujets de plus en plus jeunes**, avec une augmentation importante de l'incidence chez les adolescents (+ 126% pour la MC et +156% la RCH).





Les MICI en Bretagne

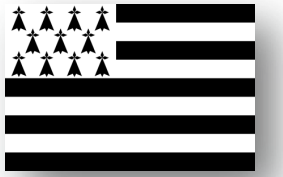


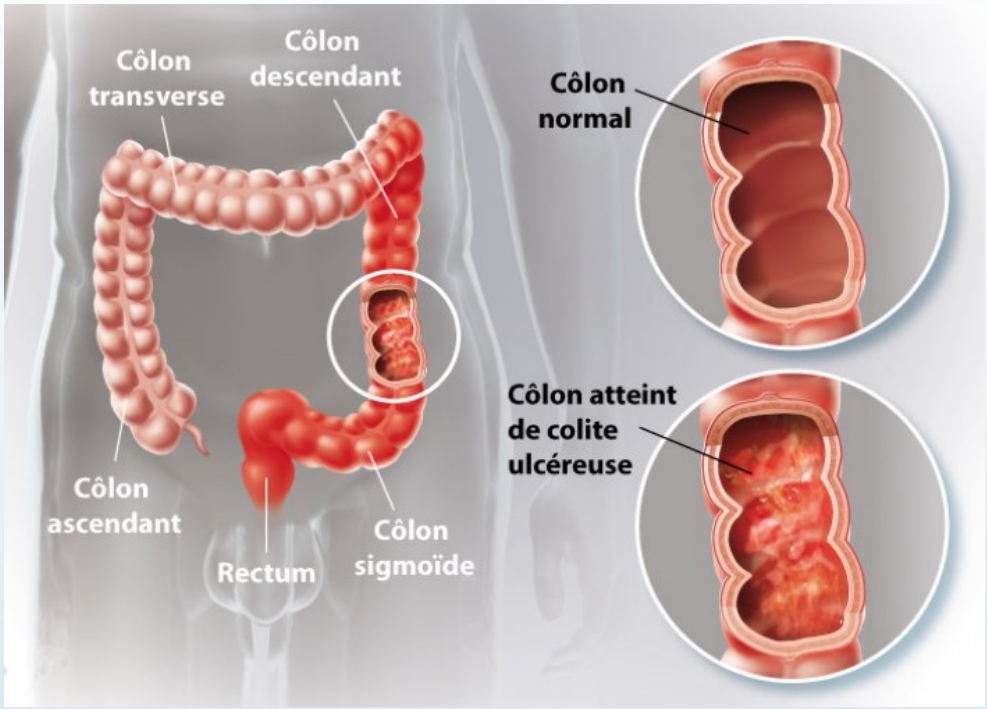
Tableau 2. Effectifs, taux bruts et standardisés des personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales par région en 2017

	Hommes			Femmes			Total		
	Effectif	Taux brut	Taux standardisé	Effectif	Taux brut	Taux standardisé	Effectif	Taux brut	Taux standardisé
Auvergne-Rhône-Alpes	11 200	3,51‰	3,59‰	13 200	3,58‰	3,58‰	24 400	3,55‰	3,59‰
Bourgogne-Franche-Comté	4 100	3,77‰	3,75‰	5 100	4,00‰	3,97‰	9 200	3,90‰	3,87‰
Bretagne	4 300	3,49‰	3,54‰	5 200	3,59‰	3,57‰	9 600	3,54‰	3,56‰
Centre-Val de Loire	4 000	3,95‰	3,99‰	5 200	4,38‰	4,36‰	9 100	4,18‰	4,20‰
Corse	500	4,41‰	4,17‰	600	4,33‰	4,10‰	1 100	4,37‰	4,14‰
Grand Est	9 800	4,53‰	4,56‰	12 000	4,83‰	4,77‰	21 700	4,69‰	4,68‰
Guadeloupe	200	1,48‰	1,53‰	400	1,92‰	1,88‰	600	1,73‰	1,74‰
Guyane	< 100	1,10‰	1,47‰	200	1,63‰	2,09‰	300	1,39‰	1,82‰
Hauts-de-France	12 700	5,10‰	5,28‰	15 000	5,31‰	5,32‰	27 700	5,21‰	5,30‰
Ile-de-France	19 700	3,85‰	4,02‰	22 400	3,81‰	3,86‰	42 100	3,83‰	3,93‰
Martinique	300	2,07‰	2,07‰	400	2,30‰	2,23‰	700	2,20‰	2,17‰
Mayotte	< 100	0,38‰	0,54‰	< 100	0,32‰	0,37‰	< 100	0,35‰	0,44‰
Normandie	5 400	4,07‰	4,13‰	7 000	4,56‰	4,55‰	12 400	4,33‰	4,36‰
Nouvelle Aquitaine	7 700	3,47‰	3,45‰	9 800	3,70‰	3,63‰	17 500	3,60‰	3,55‰
Occitanie	8 400	3,71‰	3,72‰	10 000	3,79‰	3,73‰	18 400	3,75‰	3,73‰
Pays de la Loire	5 000	3,33‰	3,43‰	6 000	3,52‰	3,53‰	11 000	3,43‰	3,49‰
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8 400	4,14‰	4,14‰	10 000	4,15‰	4,08‰	18 500	4,14‰	4,11‰
Réunion	800	2,01‰	2,29‰	900	2,05‰	2,17‰	1 700	2,03‰	2,23‰

Source : SNIIRAM/SNDS / Régime Général + Sections Locales Mutualistes

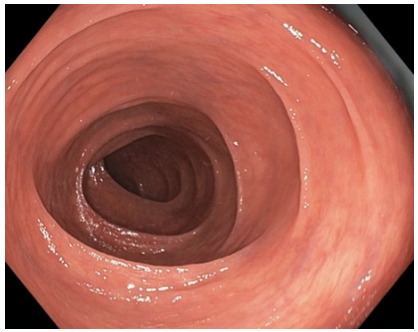
Description clinique des MICI

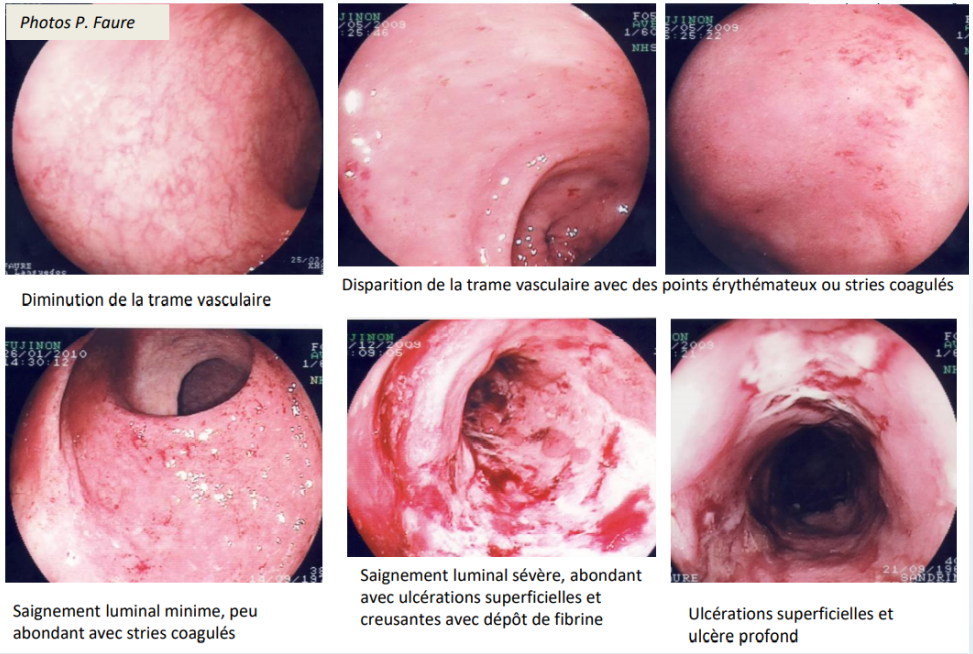
Rectocolite Hémorragique (RCUH)



- Inflammation chronique évolutive **débutant au niveau du rectum et s'étendant de façon ascendante** sur une partie ou la totalité du colon.
- **Le rectum est systématiquement atteint**
- Ne touche **jamais l'intestin grêle**
- Contrairement à la maladie de Crohn les lésions de la RCUH s'étendent **de manière continue**, sans intervalle de muqueuse saine
- Les manifestations cliniques principales de la RCUH sont la **douleur abdominale et la diarrhée muco-sanglante**.
- Les lésions n'atteignent que les couches superficielles de la paroi, la muqueuse et la sous-muqueuse, expliquant la rareté des fistules et sténoses/rétrécissements
- Débute dans 10 à 20 % des cas de façon « aiguë », du jour au lendemain

Lésions de la rectocolite hémorragique





Diminution de la trame vasculaire

Disparition de la trame vasculaire avec des points érythémateux ou stries coagulés

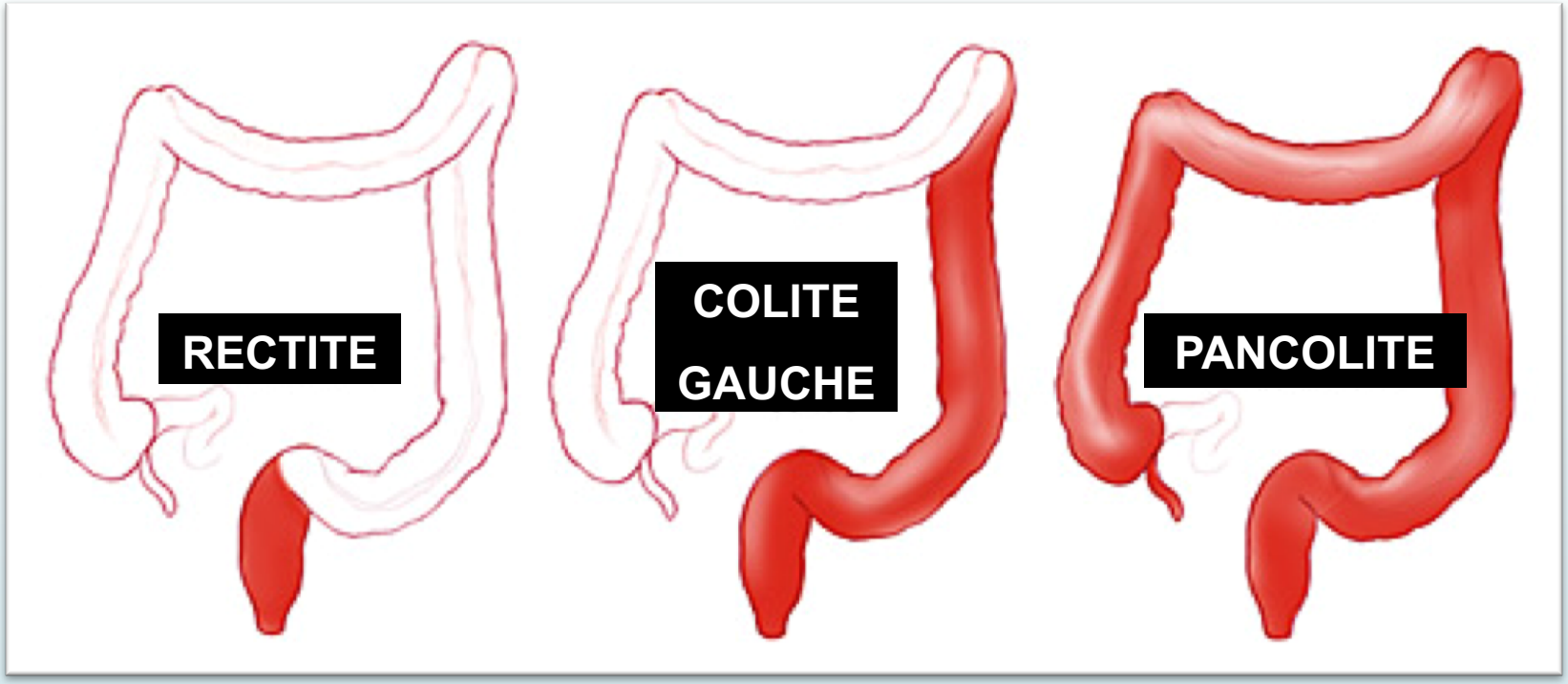
Saignement luminal minime, peu abondant avec stries coagulés

Saignement luminal sévère, abondant avec ulcérations superficielles et creusantes avec dépôt de fibrine

Ulcérations superficielles et ulcère profond

- Erythème, rougeur de la muqueuse
- Fragilité muqueuse
- Pertes de substance de forme et de profondeur variables
  - Érosions
  - Ulcérations
  - Ulcères
- Cicatrices, Pseudopolypes
- Pas de fistules

Extension de la rectocolite hémorragique



1/3 1/3 1/3

Classification de Montreal: E1, E2, E3

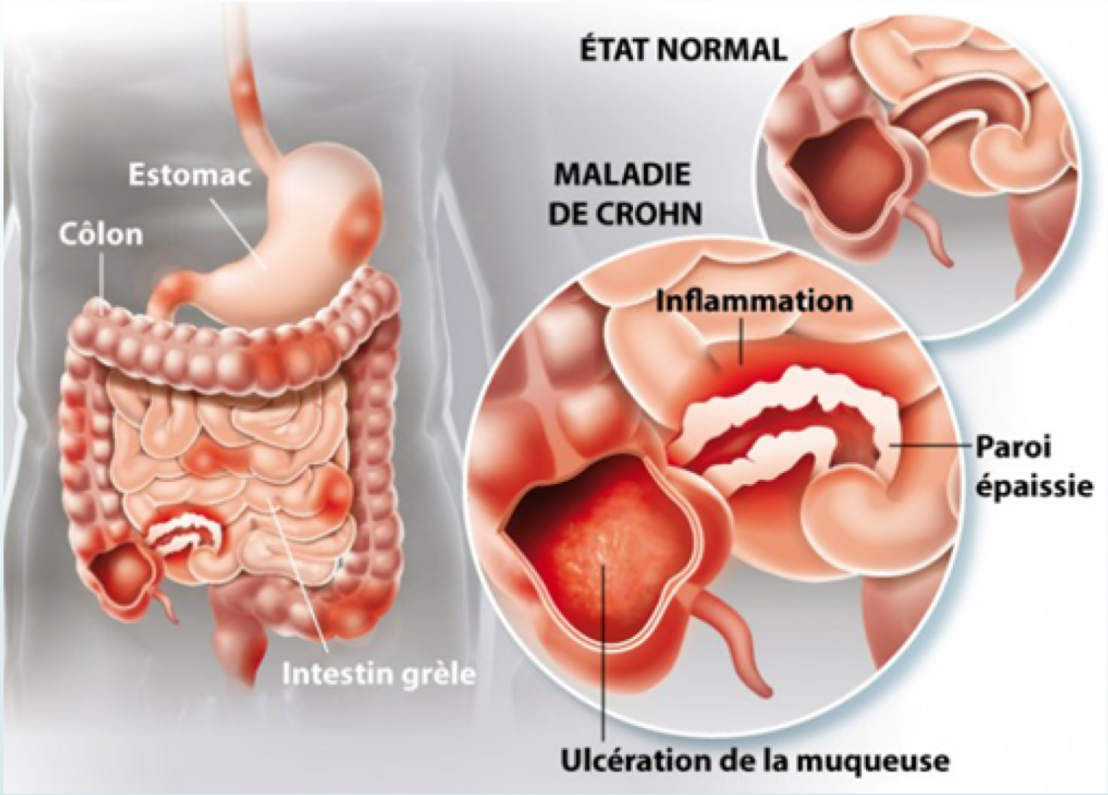
Formes cliniques de la RCH

Formes légères (60 %)

Formes modérées (25%)

Formes sévères (15%)

Maladie de Crohn

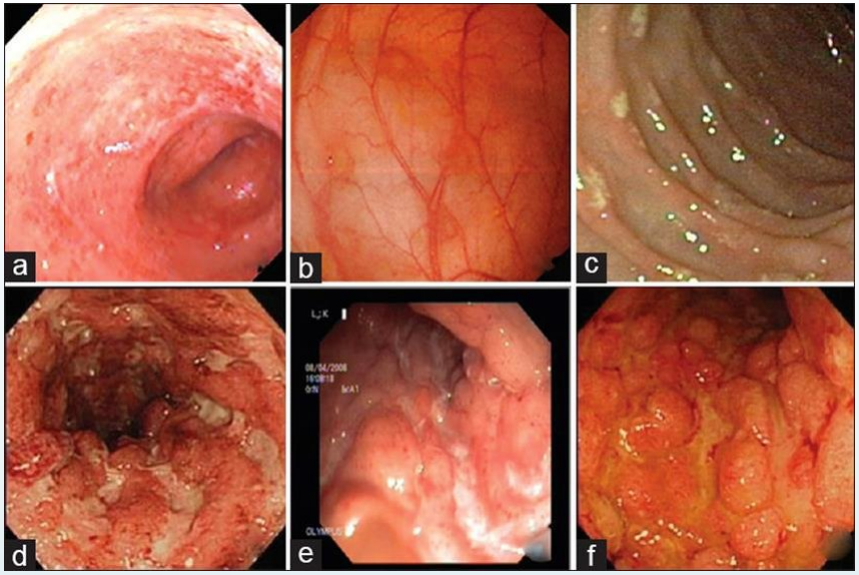


- Maladie décrite en 1932 par le Docteur Burill Crohn (entérite régionale)
- Affection inflammatoire chronique **pouvant toucher tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus**
- Iléon, côlon et anus les plus fréquemment atteints.
- Le processus inflammatoire est **souvent discontinu**, des segments d'intestin normaux séparant des segments atteints
- Ulcérations accompagnées d'un processus inflammatoire qui **s'étend à toutes les couches de la paroi intestinale (inflammation transmurale)** et entraîne un épaississement pariétal.
- **Formes sténosantes, fistulisantes, abcédées**

Lésions de la maladie de Crohn ?

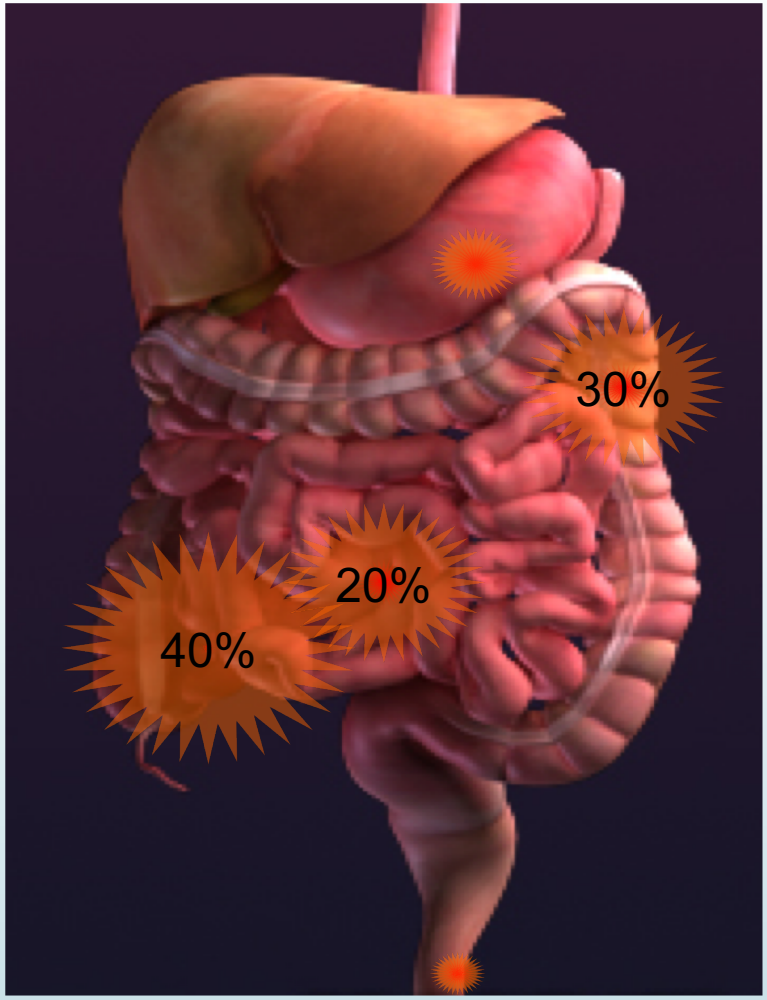
Lésions segmentaires séparées par des zones saines.

- Erythème/rougeur muqueuse
- Pertes de substance de forme et de profondeur variables *(aphtes, érosions, ulcérations, ulcères)*
- Epaississement de la paroi *(inflammation)*
- Rétrécissements/sténoses *(fibrose cicatricielle)*
- Pseudopolypes
- Fissures, Fistules
- Abcès



Localisations de la maladie de Crohn

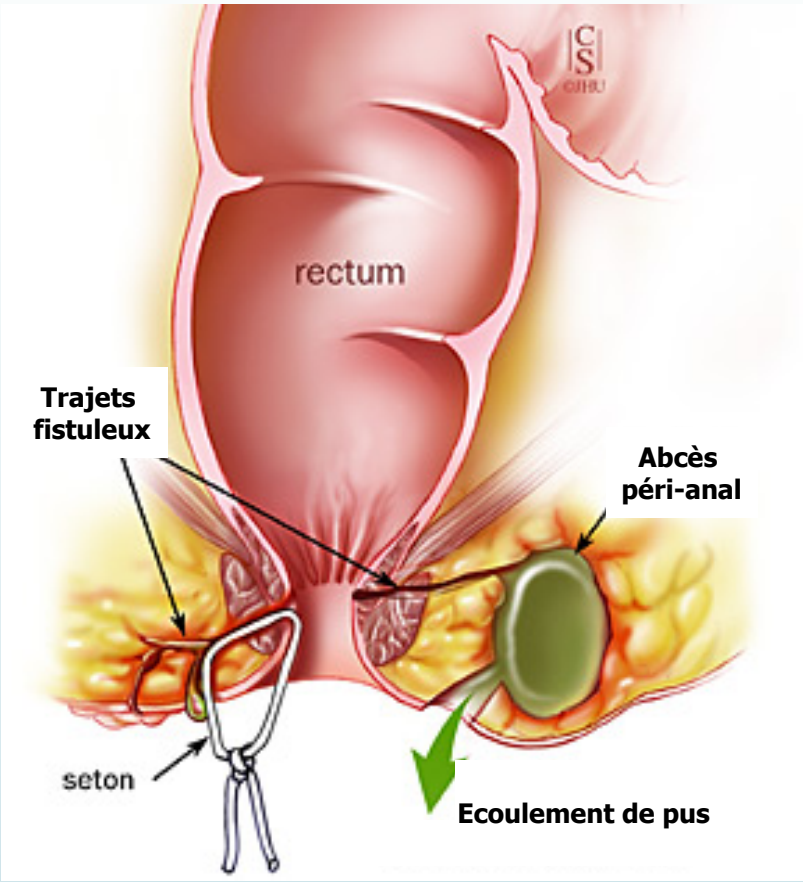
- Iléo-colique : 40 %
- Colique : 30 %
- Iléale : 20 %
- Diffuse : 8 %
- Autres : 2 %



Classification de Montreal:
L1 Iléal
L2 colique
L3 iléo-colique
L4 tube digestif haut isolé

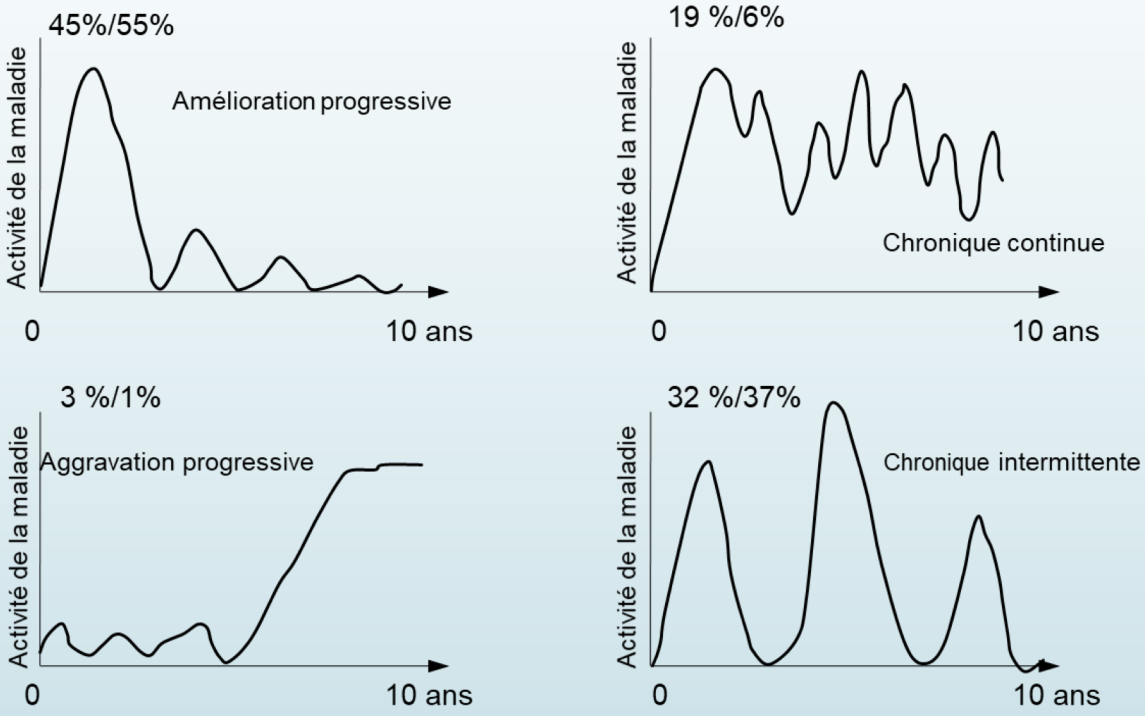
Les formes cliniques anopérinéales de la maladie de Crohn

- **21 % des patients après 15 ans d'évolution (surtout en cas d'atteinte digestive basse)**
  - Fissures douloureuses ou non
  - Ulcères creusants et délabrants
  - Suppuration anopérinéale
  - Abcès
  - Fistules
  - Pseudomarisques inflammatoires
  - Sténoses canalaires fibreuses
- Conséquences:
  - Altération de la qualité de vie
  - Chirurgie
  - Séquelles sphinctériennes



Profils évolutifs des MICI

- Evolution par poussées entrecoupées de périodes de rémission
- **Evolution de la MC/RCH sur 10 ans : cohorte Danoise IBSEN**



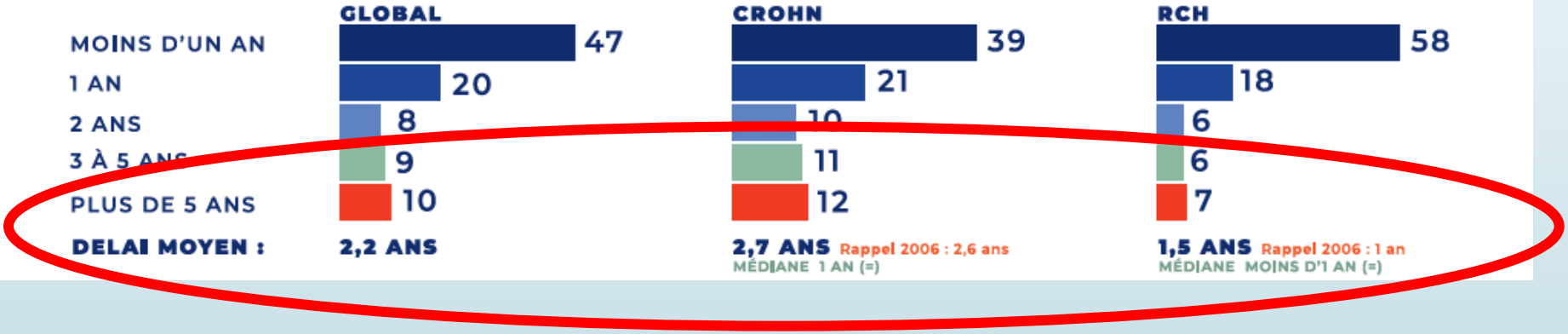
Solberg, Clin Gastroenterol Hepatol 2007.

UN DÉLAI DIAGNOSTIQUE ENCORE ASSEZ LONG

Par rapport à 2006, nous nous attendions à une amélioration du délai diagnostique, or celui-ci semble inchangé. La plupart des patients attendent un an et plus entre les premiers symptômes et le diagnostic (délai médian de 1 an pour la maladie de Crohn et de moins d'1 an dans la RCH). Il n'en reste pas moins que 32% de malades de Crohn attendent entre 2 et 5 ans contre 19% dans la RCH.

Le délai entre les premiers signes de la maladie et le diagnostic n'a pas été posé directement aux interviewés. Il s'agit d'une reconstruction réalisée à l'aide de deux questions : l'âge déclaré du patient lors des premiers signes ainsi que l'âge déclaré au moment du diagnostic. Le delai moyen reconstruit est donc à analyser avec précaution.

Quel âge aviez-vous lorsque les premiers signes / symptômes de votre maladie se sont manifestés ?
Quel âge aviez-vous lorsqu'un médecin a établi le diagnostic de votre maladie ?



Cas N°1

- Jeune homme de 37 ans
- Pas d'ATCD, Tabac 20 P.A sevré depuis 6 mois
- Prise de contact, muté dans la région
- Vous signale des douleurs abdominales depuis plusieurs années, évoluant par périodes sur plusieurs semaines avec des selles fréquentes (4 à 6 par jour), parfois la nuit, souvent glairo-sanglantes. N'a jamais consulté jusque là car n'avait pas le temps et que « ça passe au bout d'un certain temps ».

Cas N°1

- Jeune homme de 37 ans
- Pas d'ATCD, Tabac 20 P.A sevré depuis 6 mois
- Prise de contact, muté dans la région
- Vous signale des douleurs abdominales depuis plusieurs années, évoluant par périodes sur plusieurs semaines avec des selles fréquentes (4 à 6 par jour), parfois la nuit, souvent glairo-sanglantes. N'a jamais consulté jusque là car n'avait pas le temps et que « ça passe au bout d'un certain temps ».

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

Cas N°1

- MICI?
- Trouble fonctionnel intestinal?
- Maladie Coeliaque?
- Colite infectieuse ou autre?
- Cancer?

Cas N°1

- MICI?
- Trouble fonctionnel intestinal?
- Maladie Coeliaque?
- Colite infectieuse ou autre?
- Cancer?

Symptômes digestifs peu spécifiques

Notion de Chronicité

Comment avancer?

Signes d'Alarme/ Red Flags

Signes cliniques d'alarme devant un trouble digestif chronique:

- Anémie
- Fièvre
- Altération de l'état général
- Amaigrissement
- Diarrhées continues
- Rectorragies, Méléna
- Masse palpable ou au TR
- ATCD familiaux de cancer digestif, de MICI ou de M. Coeliaque
- Installation des symptômes après 50 ans

Cas N°1

- Quelles hypothèses en présence de Signes d'alarme/Red Flags?
  - Cancer?
  - MICI? Colite Infectieuse ou autre?
  - M. Coeliaque?…

Cas N°1

- Quelles hypothèses en présence de Signes d'alarme/Red Flags?
  - Cancer?
  - MICI? Colite Infectieuse ou autre?
  - M. Coeliaque?…

- En l'absence de Signes d'alarme /Red Flags?

Être certain de ne pas passer à côté… d'une MICI, d'un cancer…

Comment faire?

Cas N°1

- Signes d'alarme/Red Flags : Bilan biologique et consultation de Gastroentérologie pour explorations endoscopiques…

- Pas de signes d'alarme/Pas de Red Flags cliniques :
  - Rechercher des signes d'alarme biologiques:
    - NFS, Ferritine, CRP ou VS
    - Calprotectine si < 45 ans ou contexte évocateur
    - FIT Test si > 50 ans?
  - Bilan étiologique de débrouillage:
    - TSH
    - Sérologie Coeliaque (IgA anti-Transglutaminase + Dosage pondéral IgA)
    - Coproculture et/ou Parasitologie des selles (x3) selon contexte et durée

Vasant DH, et al. Gut 2021/ BSG guidelines on the management of irritable bowel syndrome

Calprotectine fécale

- Protéine produite par les PNN+++ et Monocytes, libérée en grande quantité dans les selles lorsqu'une réaction inflammatoire se produit dans le tube digestif.
- Stable 7 jours à température ambiante. Une petite quantité de selles est suffisante pour l'analyse (20g). Méthode ELISA
- Le taux de CF est indépendant de l'alimentation (pas de diète spéciale avant le prélèvement).

Calprotectine fécale

- Outil **simple et non invasif** dans l'évaluation et la stratification du risque des patients présentant des symptômes digestifs chroniques.
- **S'élève**, principalement, dans les atteintes du tube digestif associées à des **lésions muqueuses**, notamment avec des ulcérations
- Une CF **dans la norme ne permet pas d'exclure une atteinte néoplasique** du tube digestif et n'a aucun rôle dans le dépistage des polypes colorectaux
- **Faux négatifs en cas de neutropénie**.
- Faux positifs sous AINS, Aspirine…
- Permet de discriminer avec une **bonne sensibilité et spécificité** la présence de lésions muqueuses du tube digestif d'un syndrome fonctionnel

Calprotectine fécale

- Une calprotectine **supérieure à 150** milligrammes par kilogramme de selles (mg/kg) indique:
  - un **processus inflammatoire** dans le tube digestif (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, etc.), sans préciser sa localisation ou sa cause.
  - Non spécifique des MICI: peut également signaler **une infection intestinale bactérienne ou parasitaire** ou encore un **cancer**.
  - Le taux de CF **est corrélé au degré d'atteinte de la muqueuse en cas de MICI** et peut donc être utilisé en suivi.
  - Une calprotectine élevée **doit être suivie d'explorations endoscopiques** pour déterminer la cause de l'inflammation.
  - Permet de prioriser les indications de coloscopie pour troubles digestifs

Calprotectine fécale

- **Un taux de calprotectine inférieur à 50 mg/kg** indique que les symptômes intestinaux sont probablement dus à une atteinte intestinale plus bénigne comme le syndrome du côlon irritable ou une infection virale, ce qui **permet d'éviter la coloscopie dans la majorité des cas.**
- Une CF normale doit, cependant, être **considérée avec prudence en présence de symptômes ou signes d'alarme**. Des investigations supplémentaires, notamment endoscopiques, doivent alors être proposées.
- Méta-analyse: CF pour distinguer une MICI d'une atteinte fonctionnelle
  - **sensibilité 93%, spécificité 96%** en population adulte
  - Réduit le nombre de coloscopies nécessaires de 67%
  - sensibilité 92% et spécificité 76% en population pédiatrique.

Van Rheenen PF et al. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. BMJ 2010

Calprotectine fécale

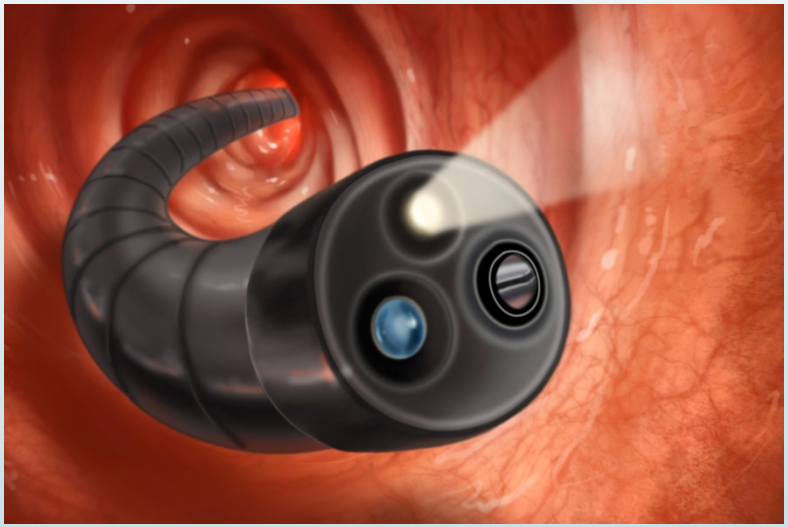
- Principal inconvénient: pas encore remboursée…
  Environ 60 euros

Outils diagnostics

- Le diagnostic des MICI repose sur l'association de critères cliniques, endoscopiques, biologiques et d'imagerie médicale.
- Pas d'examen 100% spécifique
- Diagnostic parfois difficile, long
- Ecarter les causes infectieuses qui peuvent mimer une MICI

Examens endoscopiques

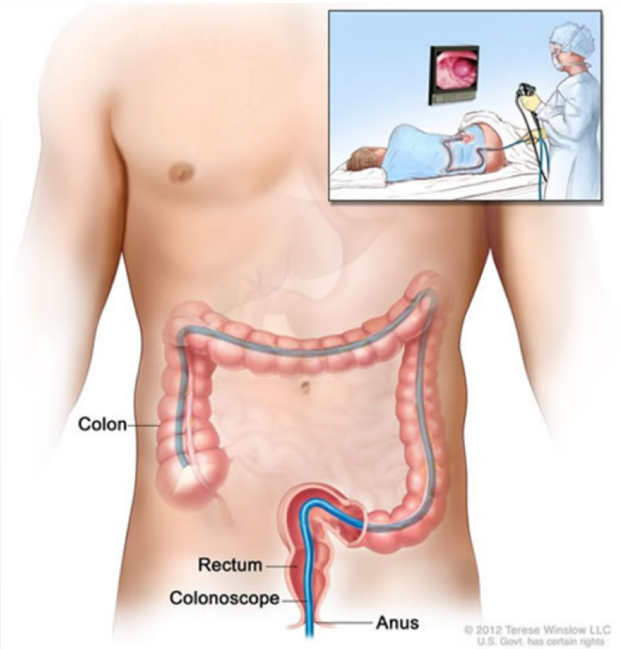
- Examens de première ligne
  - Permettent d'évaluer l'extension et la sévérité des atteintes:
    - colorectales, iléales par **Coloscopie**
    - oeso-gastro-duodénales par **Fibroscopie/Gastroscopie**
    - De l'intestin grêle par **Vidéocapsule endoscopique ou Entéroscopie**
  - Permettent de réaliser des biopsies

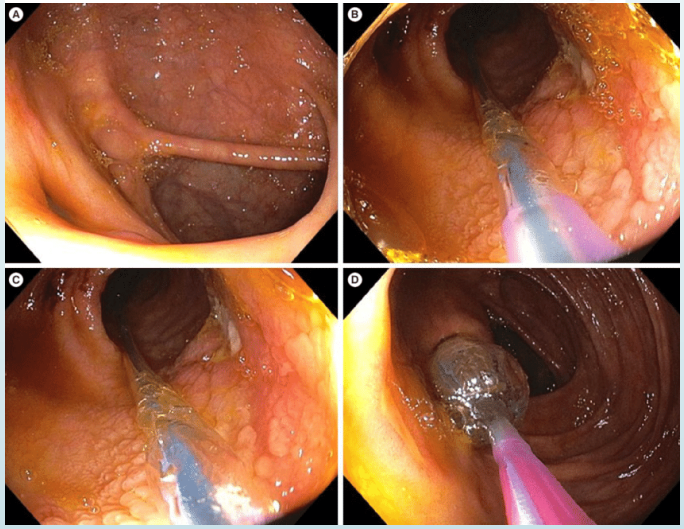


Coloscopie

- Coloscopie totale Sous anesthésie générale
  - Après préparation intestinale
  - Visualisation Colon + Iléon terminal
- Rectoscopie sans AG (RCUH+++)
- Diagnostic, sévérité/extension et surveillance

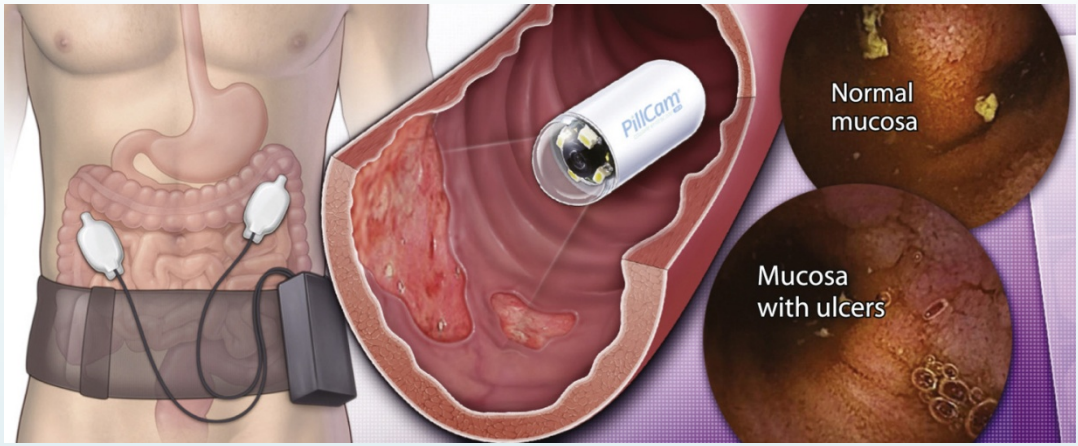
- Traitement des rétrécissements/sténoses courtes par dilatation

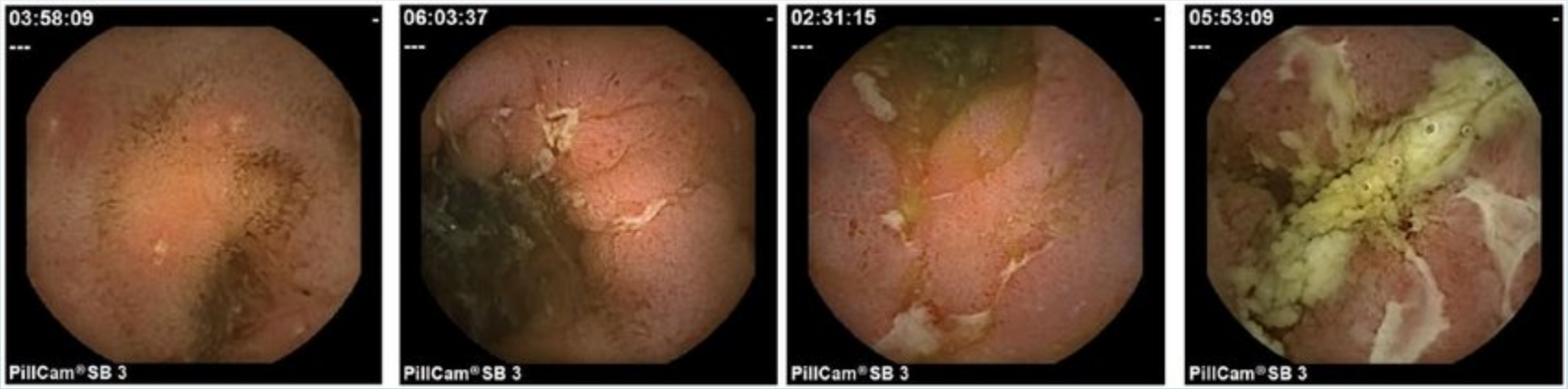




Vidéocapsule Endoscopique

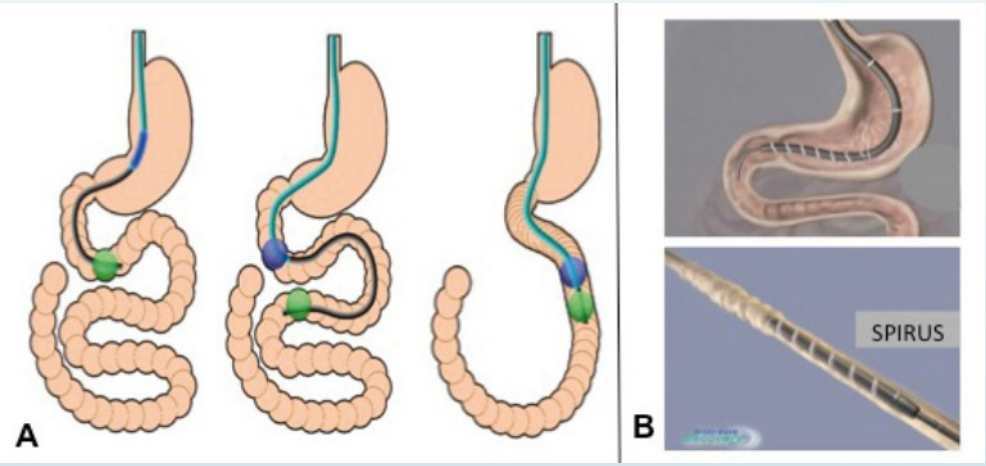
- Après avoir éliminé un rétrécissement intestinal (risque d'occlusion)
- Si les autres examens n'ont pas permis de faire le diagnostic (Endoscopies + IRM)
- Ne permet pas de faire des biopsies

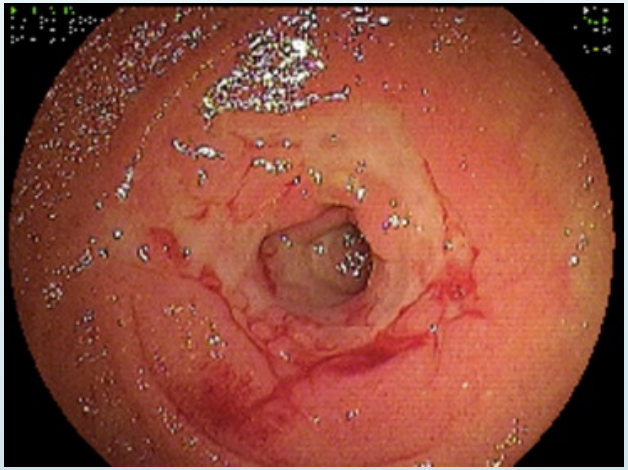




Entéroscopie

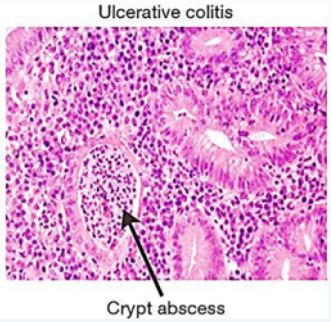
- Examen de l'intestin grêle « profond »
- Essentiellement en cas de diagnostic difficile, pour biopsies, après IRM et/ou Vidéocapsule

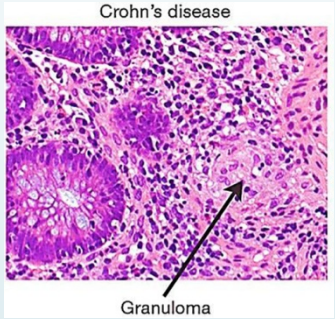


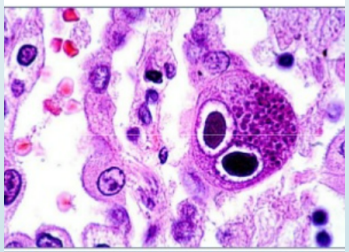


Biopsies Anatomopathologie

- Réalisées lors de l'endoscopie
- Indispensables au diagnostic
  - Inflammation chronique parfois peu spécifique
  - Lésions plus typiques pas toujours présentes:
    - RCUH: Abcès cryptiques
    - Crohn: Granulome +++ (40%) rarement mis en évidence lors de la première poussée.
- Notion de colites indéterminées (10 à 20% des MICI coliques)
- Permet également de rechercher des surinfections sous traitement (CMV, Clostridium difficile)





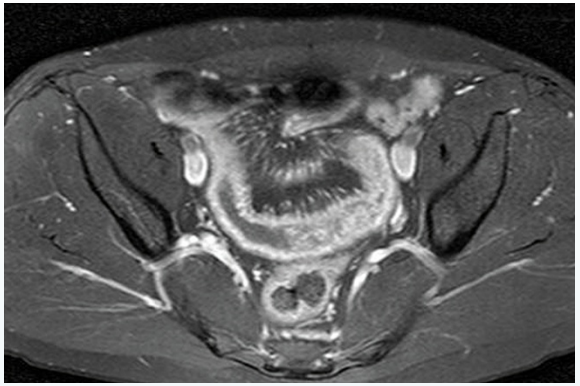


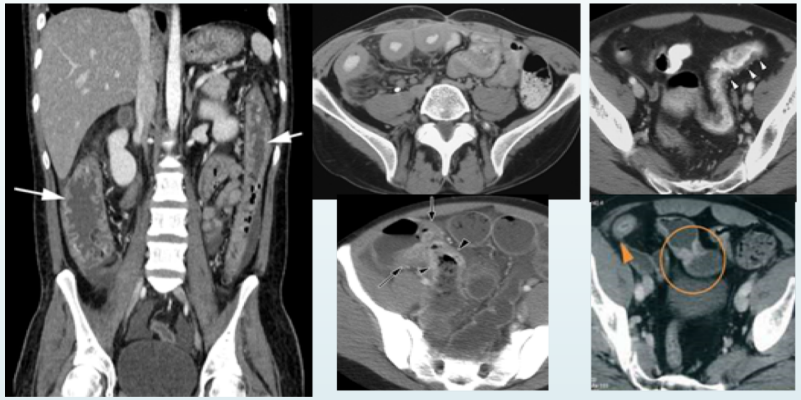
Inclusions nucléaires en « œil de hibou »

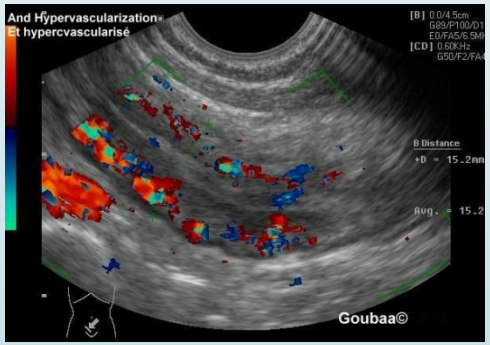
Analyses biologiques

- Recherche d'inflammation:
  - Numération, CRP (RCH +/-; Crohn ++)
  - Dans les selles: Calprotectine fécale
    - Outil diagnostic (TFI vs MICI)
    - Outil de surveillance, ajustement des traitements
    - Non remboursée
- Anticorps ANCA/ASCA pour différencier MC de RCUH
- Bilan de carences: anémie, Fer, B12, B9, vit D, Protéines…
- Analyses microbiologiques des selles (coprocultures, parasitologie des selles, Toxines de Clostridium difficile…)
- Sérologies (Quantiféron, Hépatites, VIH, CMV, EBV…) en préthérapeutique

Examens Radiologiques







- Entéro IRM: Extension de la MC sur l'intestin grêle et recherche de complications (sténoses, fistules, abcès)
- IRM pelvienne (fistules, abcès…): Recherche de complications et bilan d'extension
- Entéro-scanner: Idem entéro IRM mais irradiant
- Scanner: irradiant, avec modération
- Echographie +++

Cas N°1

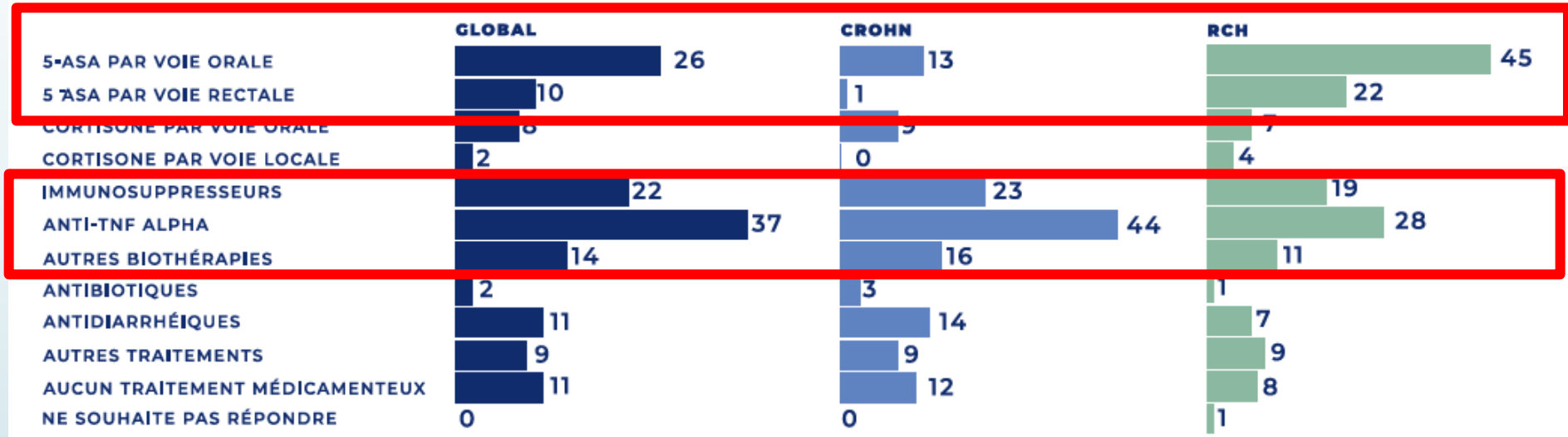
- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour certificat de sport
- Va très bien, n'a pas revu son gastro depuis 2 ans, « n'a pas le temps » et vous demande une nouvelle fois de renouveler son traitement par Pentasa ®.
- Que faire? Que conseiller?

Intérêts de la surveillance des patients MICI asymptomatiques

- Limiter les risques liés aux traitements
- Limiter la destruction intestinale
- Prévention et dépistage du cancer

DES TRAITEMENTS CONTRAIGNANTS ?

Plus de la moitié des patients sont sous biothérapies au moment où ils répondent au questionnaire, particulièrement les malades de Crohn. Ces traitements semblent être actuellement des traitements de « routine » dans les MICI.



Surveillance d'une MICI sous Aminosalicylés (4 et 5ASA)

- Dérivés amino-salicylés (ASA) : agents anti-inflammatoires agissant au contact de la muqueuse intestinale.
  - Spécialités disponibles :
    - sulfasalazine (Salazopyrine®)
    - mesalazine (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®)
    - olsalazine (Dipentum®)
    - acide para aminosalicylique (Quadrasa®)

Surveillance d'une MICI sous 5 ASA

- Indication
  - Rectocolite hémorragique :
    - Traitement oral :
      - **Traitement d'induction des poussées d'intensité faible à modérée (4 g/jour, pendant 4 à 8 semaines)**
      - Traitement d'entretien en prévention des rechutes (2 g/jour)
      - Traitement en **chimio-prévention du cancer colo-rectal 2g/jr** (efficacité probable)
    - Traitement local :
      - Rectite : suppositoires (1 g/j)
      - Recto-sigmoïdite (lavements 1g/j) ;
      - Atteinte plus étendue : en association avec la voie orale

Surveillance d'une MICI sous 5 ASA

- Indication
  - Maladie de Crohn :
    - Traitement oral :
      - Traitement d'induction des **poussées d'intensité minime et de localisation colique** (**efficacité controversée**)
      - **Prévention de la récidive postopératoire en l'absence de facteurs de risque (efficacité faible)**
      - Traitement prolongé en **chimio-prévention du cancer colo-rectal en cas de colite étendue** (efficacité probable)
    - Traitement local : traitement complémentaire des formes distales et réfractaires.

Surveillance d'une MICI sous 5 ASA

- Contre-indications et précautions d'emploi
  - **Insuffisance rénale sévère**
  - **Doses élevées (>3 g/j) pendant la grossesse**
  - Pour la sulfasalazine seulement :
    - interactions médicamenteuses possibles (antivitamine K, sulfamides hypoglycémiants, digoxine) ;
    - possible carence en folates à surveiller.

Surveillance d'une MICI sous 5 ASA

- Effets indésirables
  - **Néphropathies interstitielles** (rares <1/500) dose et durée dépendantes pouvant conduire à une insuffisance rénale
  - Alopécie (rare et modérée)
  - Exceptionnellement : myocardite, péricardite ou pneumopathie, pancréatite aiguë « immuno-allergique » ; ces manifestations imposent l'arrêt définitif de tout traitement de la classe thérapeutique incluant les topiques
  - Troubles digestifs divers

- Cas particulier de la sulfasalazine contenant de la sulfapyridine (sulfamide) :
  - anorexie, nausées, éruption cutanée voire nécrolyse épidermique toxique, cytolyse,
  - cytopénie, oligospermie, contre-indication en cas déficit en G6PD et d'hypersensibilité aux sulfamides.

Surveillance d'une MICI sous 5 ASA

- Surveillance
  - **Bilan biologique initial : créatininémie et clairance, protéinurie des 24h**
  - **Contrôle semestriel** de la créatininémie et de la protéinurie (traitement d'entretien)
  - Surveillance du taux de folates chez les malades sous sulfasalazine.

Ressources

https://www.getaid.org

GETAID

Groupe d'étude Thérapeutique
des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

RECHERCHE EXTRANET

ACCUEIL GETAID COMPOSITION PARTENAIRES CONTACT

- Présentation
- Commission Éducation >
  - Fiches médicaments
  - Recommandations
  - Scores
  - Formations
  - Comptes-rendus standardisés MICI
  - Congrès
- Commission Scientifique >
- Statuts
- Communication

Commission Éducation

La commission Education-Formation – EduCom – a un rôle d'éducation et de valorisation des activités du GETAID. Parmi les missions de l'EduCom ont déjà été listés la rédaction des SOPs, l'actualisation des fiches thérapeutiques, …

- Fiches médicament
- Recommandations
- Scores
- Formations
- C-R. standardisés MICI

Com

La commission Scientifique – SciCom – est impliquée dans chacun des projets, actuels ou futurs. Son avis est requis pour chaque nouvelle idée. Son aval est nécessaire avant de passer aux étapes suivantes.

https://www.getaid.org/category/commission-education

Quelles sont les complications des MICI?

Quelles sont les principales complications des MICI?

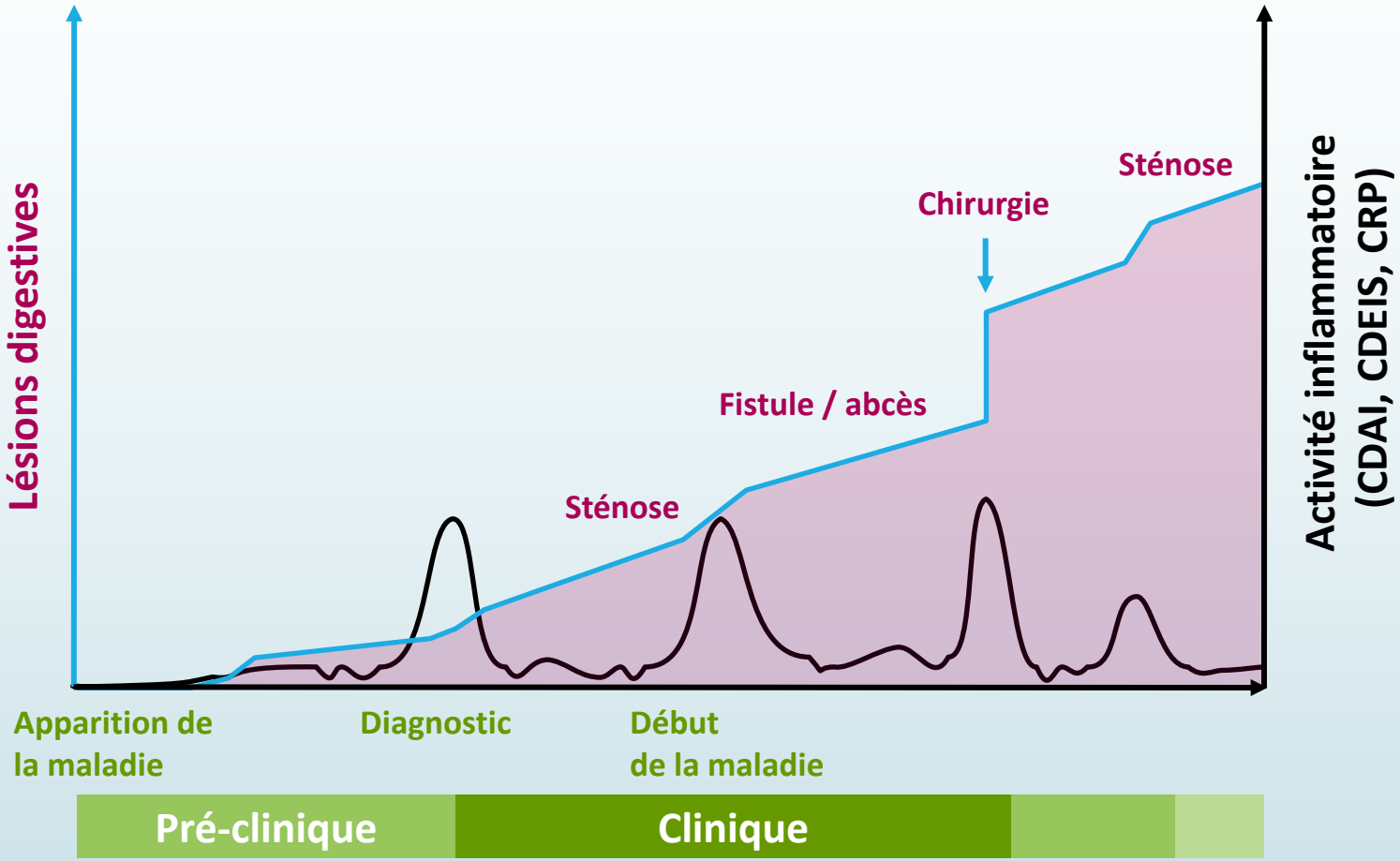
- Risques liés aux traitements
- Risque de poussée sévère
- La destruction intestinale:
  - Au fil des poussées l'intestin est détérioré par l'inflammation et les séquelles fibreuses.
  - La chirurgie peut également détériorer la fonction de l'intestin suite aux résections.
- Risques nutritionnels et carences, Ostéoporose
- Risque néoplasique
- Un sur-risque « cardiovasculaire »:
  - de thromboses/caillots: Phlébites, Embolies pulmonaires.
  - de maladie ischémique (Maladie coronarienne, AVC, AOMI)

Poussées sévères

- **Concerne 20% des patients atteints de MICI**
- leur intensité peut imposer:
  - l'hospitalisation,
  - l'arrêt de l'alimentation (repos digestif), une nutrition artificielle
  - un traitement par perfusion pendant quelques jours (corticoïdes, biothérapie…).
- En cas de complication grave de la poussée une chirurgie urgente peut être décidée (péritonite, abcès, colite aigue grave…)
- Ces poussées peuvent se compliquer de thromboses (Phlébites, Embolies pulmonaires, Thrombophlébites cérébrales…)
- **Les stratégies actuelles de traitement au long cours et de surveillance ont montré un effet en diminuant la fréquence des poussées sévères et des hospitalisations.**

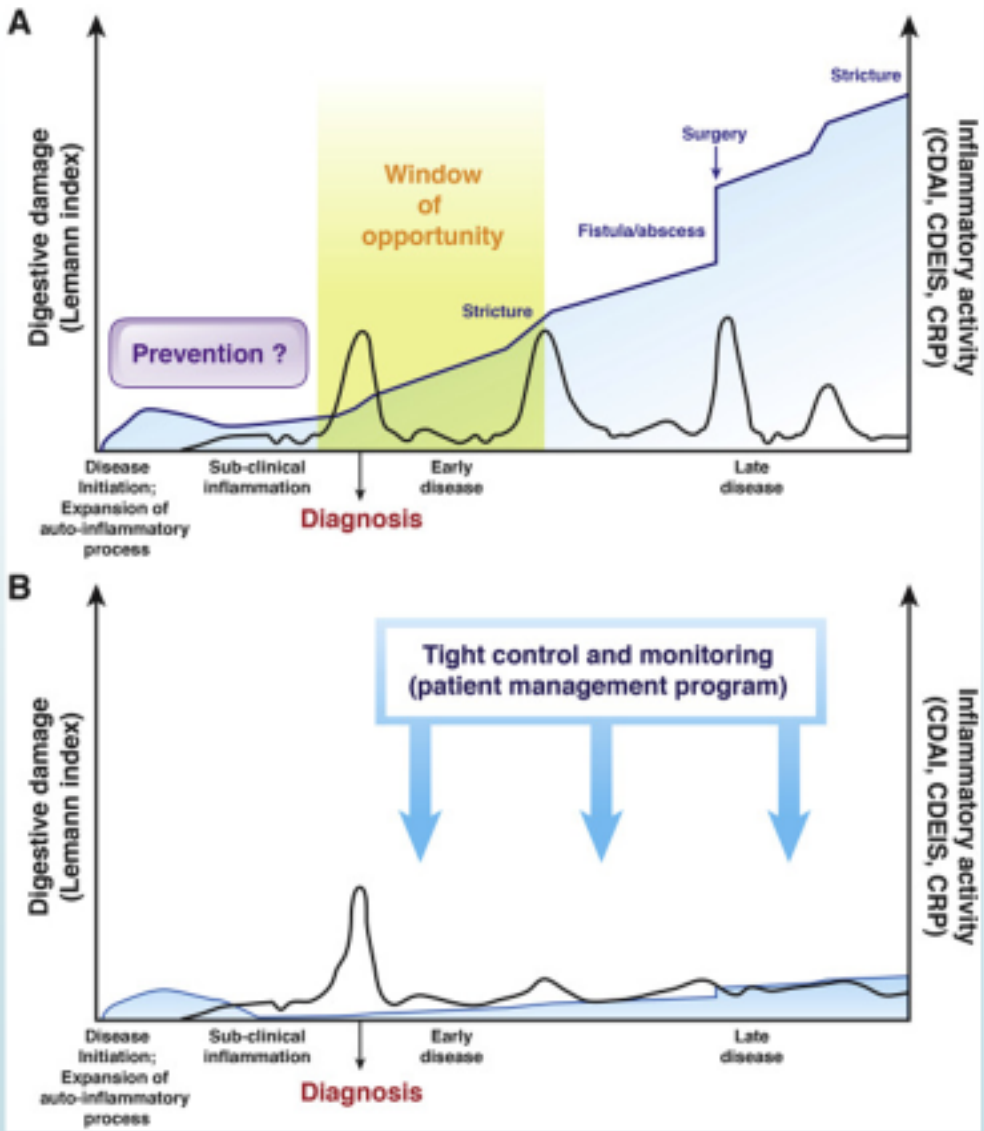
Destruction intestinale, exemple de la maladie de Crohn

Progression des lésions digestives et de l'activité inflammatoire chez un patient théorique atteint de maladie de Crohn



Pariente B, *et al. Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22

Destruction intestinale, exemple de la maladie de Crohn



J.F Colombel Gastroenterology 2017

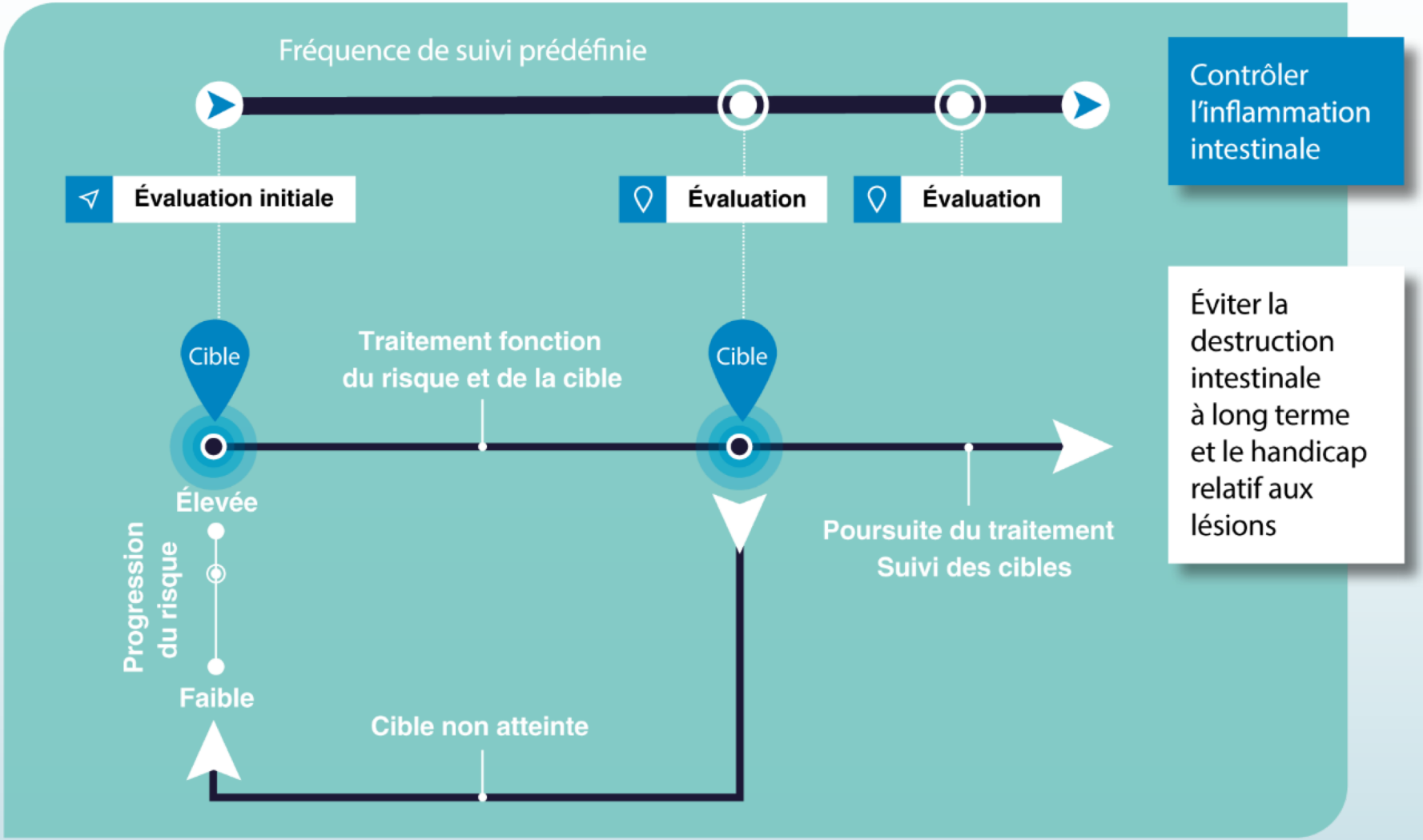
Stratégies « Treat to target »

- **Le concept de « Treat-to-target » (traiter en se fixant une cible)** est apparu initialement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).
- Il a permis d'améliorer le devenir des patients et d'éviter la destruction articulaire.
- Il a été adapté aux MICI en raison de certaines analogies avec la PR.

Stratégies « Treat to target »

- **Le principe:**
  - **Une évaluation initiale** de la maladie visant à identifier les facteurs de risque de progression et les enjeux du traitement afin de se fixer des objectifs thérapeutiques adaptés (target).
  - **Un suivi régulier** (monitoring) de l'activité clinique de la maladie et des marqueurs objectifs de l'inflammation (endoscopie, marqueurs biologiques) dont la valeur pronostique est démontrée.
  - **Une adaptation du traitement** jusqu'à ce que les objectifs thérapeutiques soient atteints.
  - **Avec pour objectifs de réduire le nombre de poussées, d'éviter la destruction intestinale et la chirurgie et de limiter au maximum le handicap fonctionnel .**

Stratégies « Treat to target »



Stratégies « Treat to target »

- **De nouveaux objectifs**
  - **La rémission clinique, objectif principal et incontestable du traitement, mais désormais insuffisante**.
    - Malgré un traitement efficace qui pourrait garantir la rémission clinique, un degré **d'inflammation infraclinique** peut persister dans la muqueuse intestinale, contribuant à un **risque de rechute et de complications**.
  - **La rémission profonde avec la cicatrisation muqueuse endoscopique**. Il a été démontré que l'atteinte de cet objectif est associée à de meilleurs résultats : **incidence plus faible des rechutes, des hospitalisations et du recours à la chirurgie**.
  - **La rémission profonde histologique** devient un nouvel objectif des essais thérapeutiques mais n'a pas encore démontré de supériorité par rapport à la rémission profonde

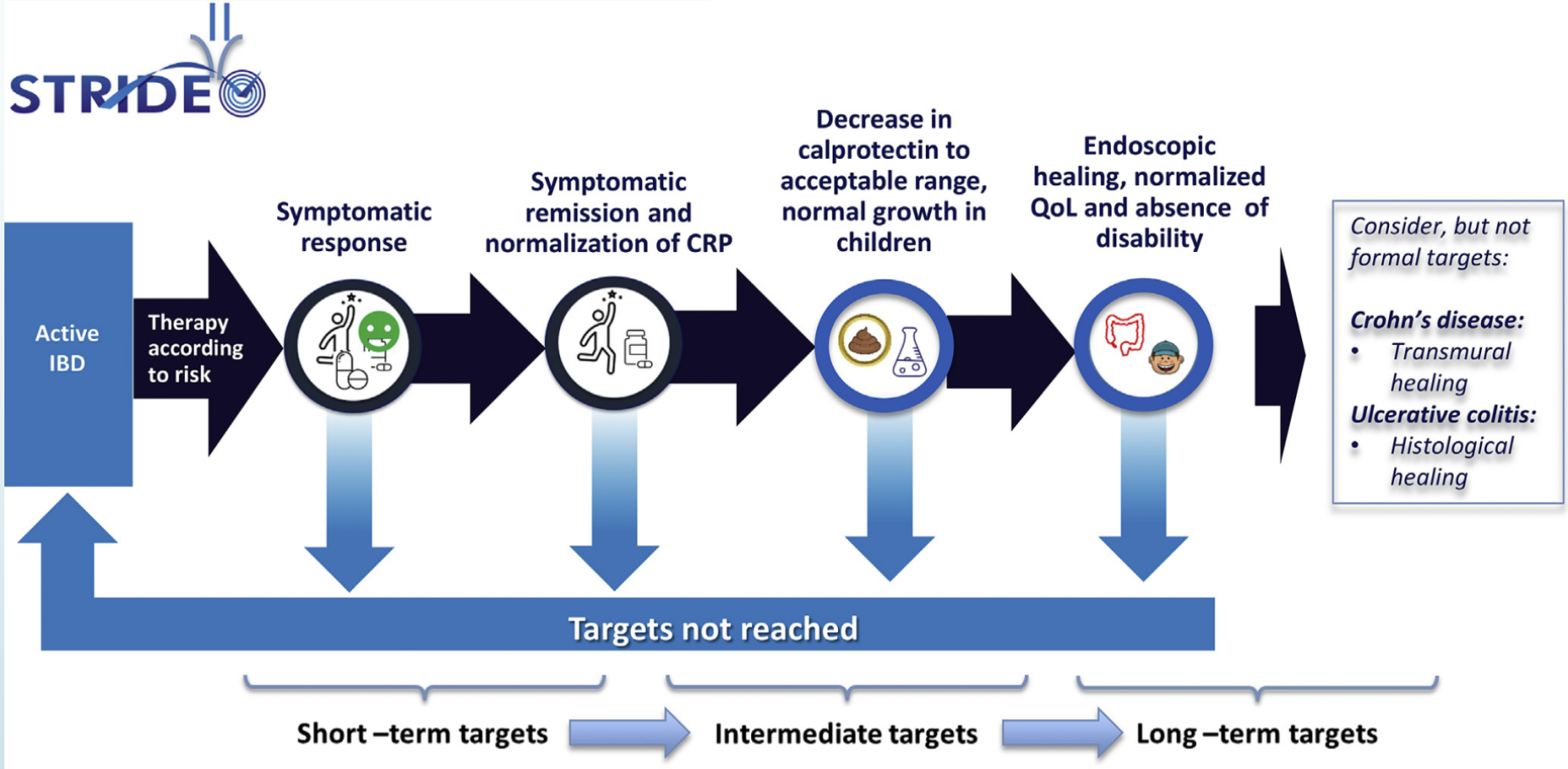
Stratégies « Treat to target »

- Le suivi évolutif de la maladie et la décision d'optimiser ou de modifier un traitement **ne peuvent être fondés uniquement sur la clinique**, peu sensible et peu spécifique
  - Une activité endoscopique persiste chez certains patients en rémission clinique.
  - Des manifestations apparentées à des troubles fonctionnels intestinaux ou des rectorragies demeurent chez environ un tiers des malades qui présentent pourtant une cicatrisation endoscopique.
- **Obtenir une cicatrisation muqueuse de l'intestin constitue désormais un des objectifs principaux** du traitement, en plus de la rémission clinique.
- Aussi, **l'utilisation plus large de marqueurs biologiques** non invasifs (**calprotectine fécale** par exemple) qui ont montré une excellente valeur pronostique et une **bonne corrélation avec l'endoscopie** s'avère pertinente pour le suivi régulier des patients. Ceci **permet de limiter le nombre d'explorations endoscopiques** nécessaires au suivi.

Gastroenterology 2021;160:1570–1583

STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD

Dan Turner,[1,*] **Amanda Ricciuto**,[2,*] **Ayanna Lewis**,[3,*] **Ferdinando D'Amico**,[4,*] **Jasbir Dhaliwal**,[5,*] Anne M. Griffiths,[2] Dominik Bettenworth,[6] William J. Sandborn,[7] Bruce E. Sands,[8] Walter Reinisch,[9] Jürgen Schölmerich,[10] Willem Bemelman,[11] Silvio Danese,[4] Jean Yves Mary,[12] David Rubin,[13] Jean-Frederic Colombel,[14] Laurent Peyrin-Biroulet,[15] Iris Dotan,[16] Maria T. Abreu,[3] and Axel Dignass,[17] on behalf of the International Organization for the Study of IBD



Les MICI favorisent-elles le cancer ?

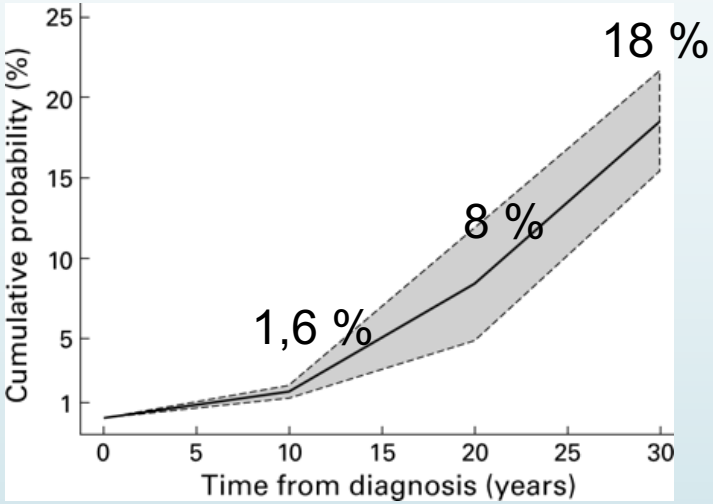
- **Pas de sur-risque global de cancer par rapport à la population générale (tous types confondus)**
- Mais certains types de cancers sont plus fréquents en proportion chez les patients atteints de MICI
- Les MICI sont en outre associées à un **risque accru de cancer colorectal**, notamment lorsque des lésions sont présentes au niveau du côlon et étendues.
  - Par rapport à la population générale, ce risque est multiplié par 2 à 2,5 après 10 ans d'évolution de la maladie et jusqu'à 5 après 30 ans d'évolution.
  - Ce sur-risque **dépend de l'étendue de la maladie, de la sévérité de l'inflammation, du temps d'inflammation cumulé par le passé, et il augmente avec l'âge et les ATCD familiaux**
  - Certains patients sont à **très haut risque du fait d'une cholangite** (inflammation des vois biliaires) associée à la MICI

Les MICI favorisent-elles le cancer ?

- **Risque de cancer colorectal dans la RCH**

Risque moyen en population Française: 3 à 4%

Risque de cancer colorectal



Facteurs de risque

- Ancienneté de la MICI
- Etendue de la MICI (Proctite < RCH étendue)
- Association à une cholangite sclérosante
- Jeune âge au diagnostic
- Antécédents familiaux de CCR

Dépistage/Prévention du cancer colorectal dans les MICI

- **Dépistage**: coloscopie permettant de dépister l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses avec **chromoendoscopie ou échantillonnage biopsique**, notamment **après 8 à 10 ans d'évolution**. Le rythme est adapté à chaque situation.
- **Prévention?**
  - Traitement actif de l'inflammation: **cicatrisation muqueuse**
  - **Les 5-ASA** réduisent l'incidence du cancer colo rectal chez les malades atteints de RCH et devrait être considérés pour tous les malades avec RCH → Traitement au long cours à dose d'entretien
  - **Hygiène de vie: Arrêt du tabac, alimentation…**

Pathologies associées aux MICI

- Sur-risque vasculaire: Données SNIIRAM 2004-2013

	Population générale	MICI
AVC	0,53%	1,1%
Artériopathie	0,8%	1,2%
Maladie Coronaire	1,7%	3,1%
FDR HTA	1,8%	2,7%
FDR Diabète	3,3%	5%
		RCH 14,2% MC 8,8%

Cas N°1

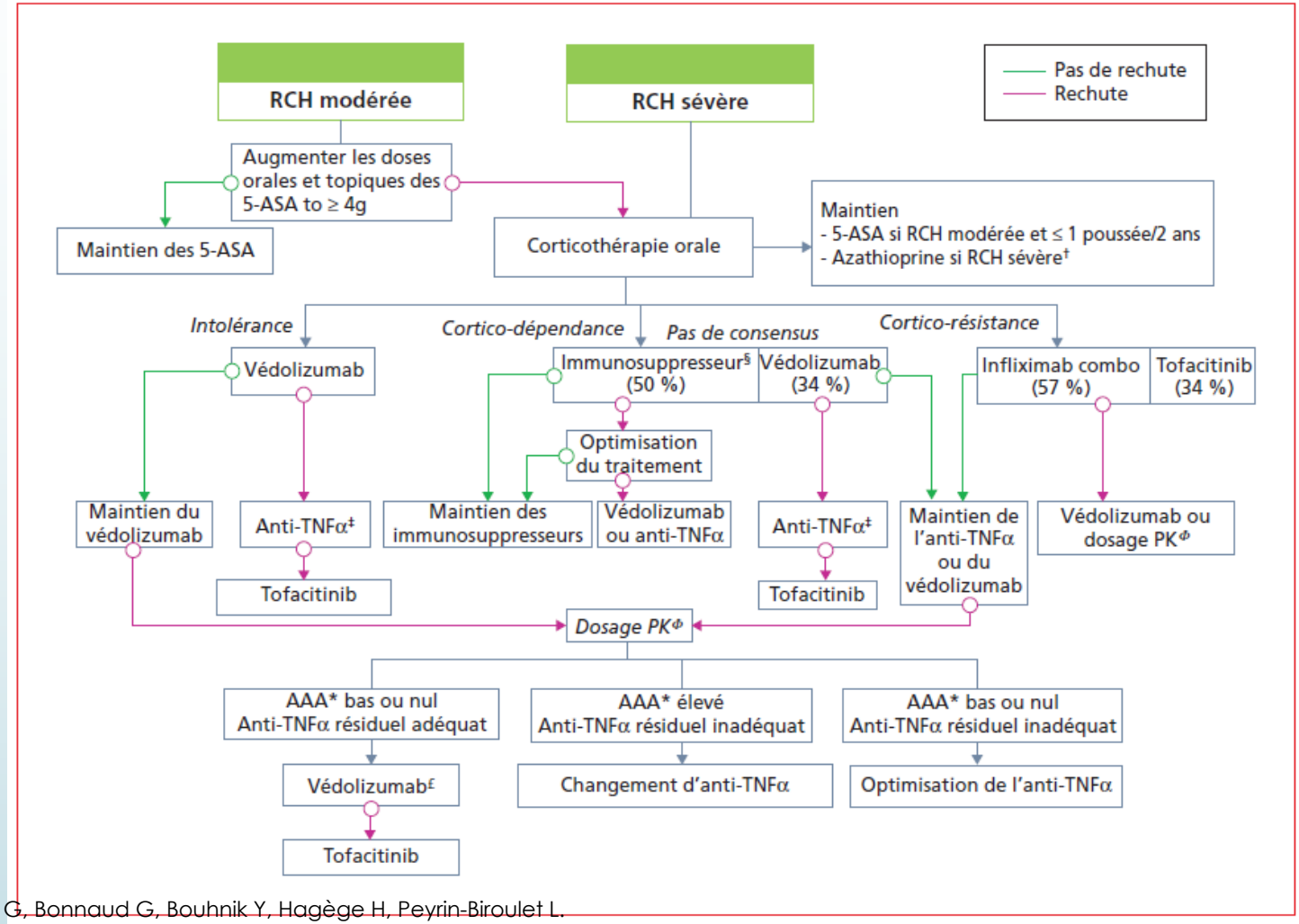
- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour certificat de sport
- Va très bien, n'a pas revu son gastro, « n'a pas le temps » et vous demande de renouveler son traitement par Pentasa.
- Que faire? Que conseiller?
  - Biologie de surveillance avec Créatininémie et Protéinurie
  - Reprise de surveillance avec son Gastroentérologue:
    - objectifs atteints?
    - Dépistage de dysplasie par coloscopie?

Cas N°1

- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour poussée non sévère:
  - 3 selles par jour
  - Pas de selles ni de douleurs la nuit,
  - pas de sang dans les selles

Quelle est votre prise en charge?

Que faire en cas de poussée de RCH sous 5 ASA?



Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L.
Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 441-477.

Cas N°1

- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour poussée non sévère:
  - 3 selles par jour
  - Pas de selles ni de douleurs la nuit,
  - pas de sang dans les selles

Quelle est votre prise en charge?

- Augmenter le 5 ASA oral à 4g/jour pendant 8 semaines +/- suppositoire ou lavement 5ASA
- Biologie: Créatinine, NFS, Ferritine…
- Prendre RDV avec le Gastroentérologue pour décider de la CAT pour la suite (retour à 2g/jr? Corticoïdes…)

Cas N°1

- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour poussée:
  - Se sent mal
  - 10-12 selles par jour, dont 1 à 2 la nuit
  - Sang à chaque selle
  - Douleurs abdominales
  - Fosse iliaque gauche douloureuse à la palpation

Cas N°1

- Patient a été diagnostiqué RCH (pancolite peu sévère), sous 5 ASA 2g/jr au long cours depuis 8 ans
- Revient pour poussée:
  - Se sent mal
  - 10-12 selles par jour, dont 1 à 2 la nuit
  - Sang à chaque selle
  - Douleurs abdominales
  - Fosse iliaque gauche douloureuse à la palpation
- Comment appréciez vous la sévérité de cette poussée?
- Quelle conduite à tenir?

Evaluation de la gravité

Tableau 1. Classification de la sévérité de la colite ulcéreuse (CU) selon le score de Truelove/Witts modifié[15]
Score maximum de 21 points. Score > 10 durant deux jours consécutifs : colite sévère nécessitant une hospitalisation.

Variable	0	1	2	3	4	5
Selles/24 h	0-2	3-4	5-6	7-9	> 10	
Diarrhées nocturnes	Non	Oui				
Sang visible dans les selles (%)	0	< 50%	> 50%	100%		
Incontinence fécale	Non	Oui				
Crampes/douleurs abdominales	Aucune	Légères	Modérées	Sévères		
Sensation de bien-être	Parfait	Très bon	Bon	Moyen	Mauvais	Très mauvais
Douleur à la palpation abdominale	Aucune	Légère et localisée	Légère à modérée et diffuse	Sévère ou rebond		
Consommation d'antidiarrhéiques	Non	Oui				

Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 180-5

Critères d'hospitalisation

Digestive and Liver Disease 52 (2020) 420–426

Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld

Alimentary Tract

The management of emergency hospital visits for inflammatory bowel diseases: A French national expert consensus report

Xavier Hébuterne [a,*], Laurent Peyrin-Biroulet [b], Pierre Hausfater [c]

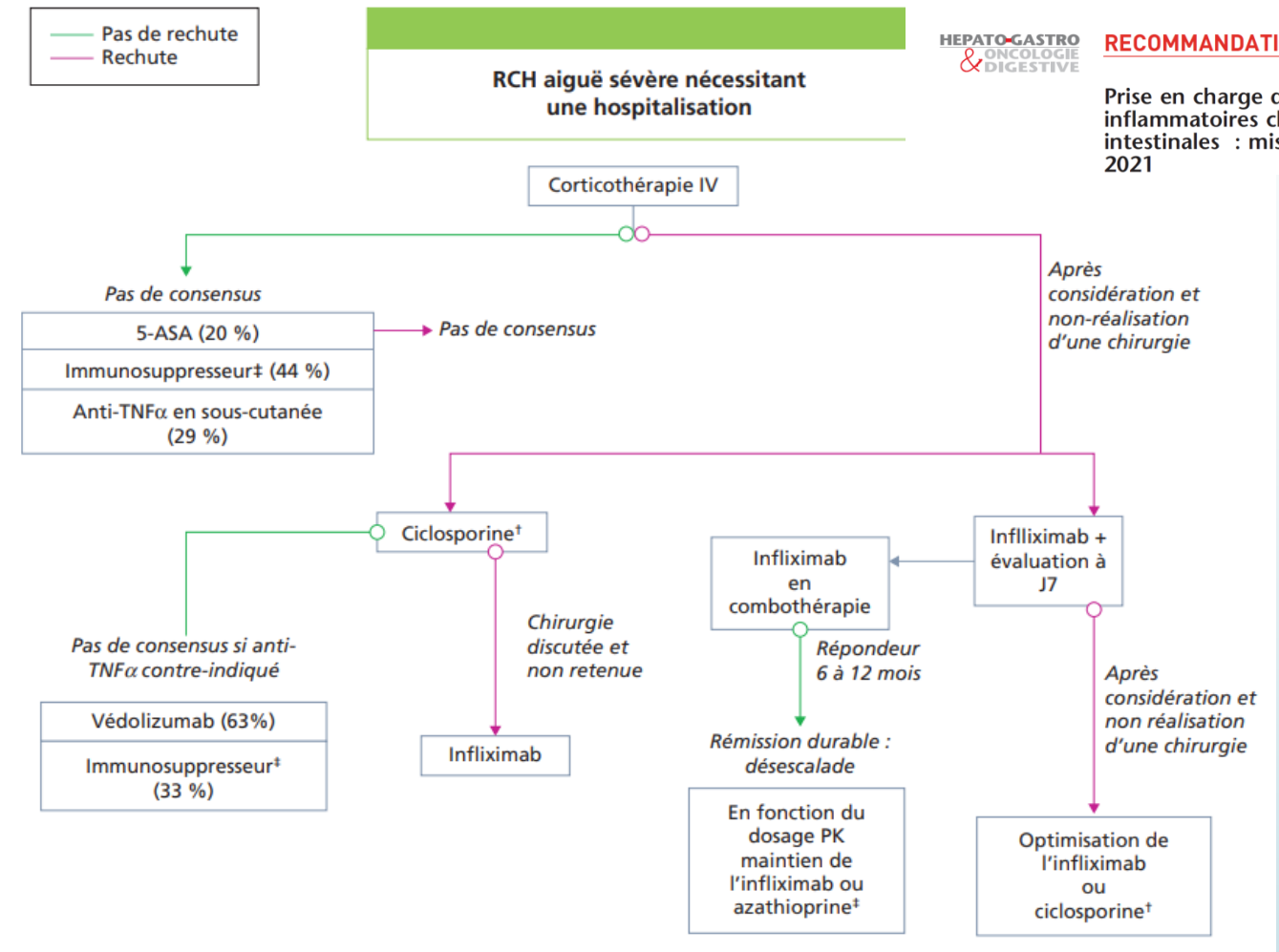
[a] Service de Gastro-entérologie et Nutrition Clinique, CHU de Nice et Université de Nice Sophia-Antipolis, Nice, France
[b] Service d'hépato-gastroentérologie, CHRU Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre, France
[c] Service d'accueil des urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Sorbonne Universités GRC-14 BIOSFAST et INSERM UMR-S 1166, Paris, France

Liste finale des critères retenus

Critères d'hospitalisation immédiate	
Critères cliniques	- Ventre suspect - Titration morphinique - Fièvre - Vomissements - Signes cliniques et biologiques de déshydratation - Résection intestinale au cours des 30 derniers jours - Abcès anopérinéal - Syndrome occlusif - Instabilité hémodynamique
Critères biologiques	- Hémoglobine < 9 g/dL ou diminution ≥ 2 g/dL - Insuffisance rénale aiguë
Critères pour un scanner en urgence	
Critères cliniques	- Ventre suspect - Résection intestinale au cours des 30 derniers jours - Syndrome occlusif
Critères biologiques	- CRP très élevée

JFHOD 2020 - D'après Hébuterne X et al., abstr. CO.117, actualisé

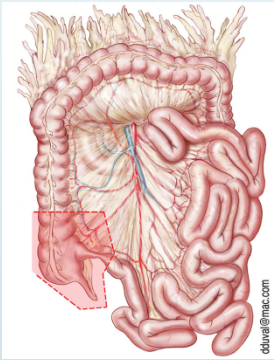
Traitement d'une poussée sévère de RCUH



Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L.
Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 441-477.

Cas N°2

- Femme de 58 ans
- Diagnostic de Crohn iléal à 25 ans sur tableau appendiculaire → résection iléo-coecale
- Fumeuse active depuis ses 16 ans, > 40 P.A
- Suivie quelques années puis abandon de suivi car « allait bien », a déménagé et ne voulait plus de coloscopies



Cas N°2

- Femme de 58 ans
- Diagnostic de Crohn iléal à 25 ans sur tableau appendiculaire → résection iléo-coecale
- Fumeuse active depuis ses 16 ans, > 40 P.A
- Suivie quelques années puis abandon de suivi car « allait bien », a déménagé et ne voulait plus de coloscopies

- Elle se plaint simplement d'une asthénie et l'examen clinique retrouve une légère sensibilité en FID
  - Que proposez vous à cette patiente?

Risque de récidive post opératoire dans la M. de Crohn

- **7 patients sur 10 seront opérés** au cours de leur vie
- le risque cumulé de première résection intestinale à 1 an, 10 ans et 20 ans est de l'ordre de 17%, 46% et 64% respectivement.
- la récidive de la maladie est la règle après la chirurgie et le taux de rechute nécessitant un deuxième geste d'exérèse est de l'ordre de 25 à 60% à 10 ans
- L'avènement des biothérapies et l'utilisation des traitements immunosuppresseurs tendent ces dernières années à diminuer le recours à la chirurgie
- L'objectif des nouvelles prises en charge est donc « l'épargne intestinale » en évitant les chirurgies itératives, notamment chez les sujets à risque

Buisson A, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012
Trnka YM, Ann Surg 1982
Michelassi F, Ann Surg 1991

Risque de récidive post opératoire dans la M. de Crohn

- Facteurs de risque de première chirurgie(ECCO):
  - le tabagisme
  - Formes pédiatriques et jeunes
  - Atteintes jéjunales et iléales
  - un phénotype pénétrant (abcès et/ou fistule)

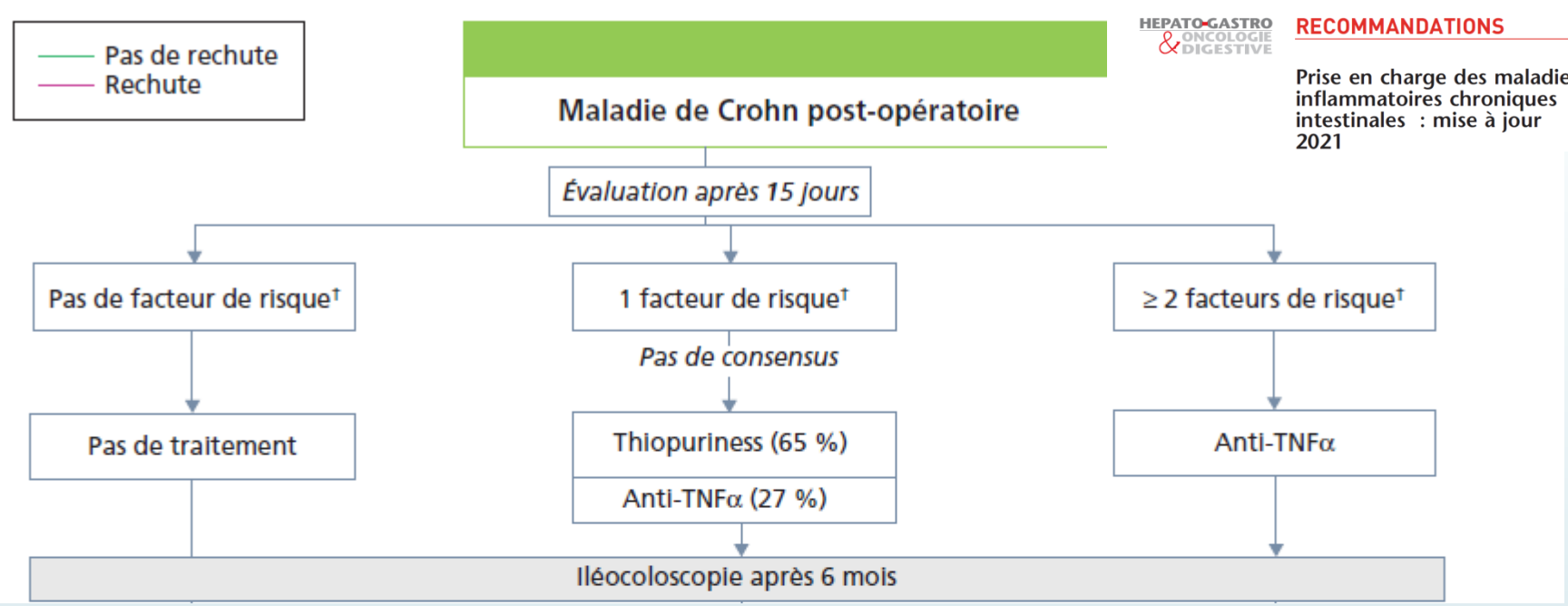
ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease 2018

Risque de récidive post opératoire dans la M. de Crohn

- Facteurs de récidive post opératoire (ECCO):
  - le tabagisme
  - un antécédent de résection intestinale antérieure (chirurgies multiples)
  - l'absence de traitement prophylactique
  - un phénotype pénétrant au moment de la chirurgie (abcès et/ou fistule),
  - une atteinte ano-périnéale
  - Présence de granulomes sur la pièce opératoire
  - Plexite myentérique sur la pièce opératoire

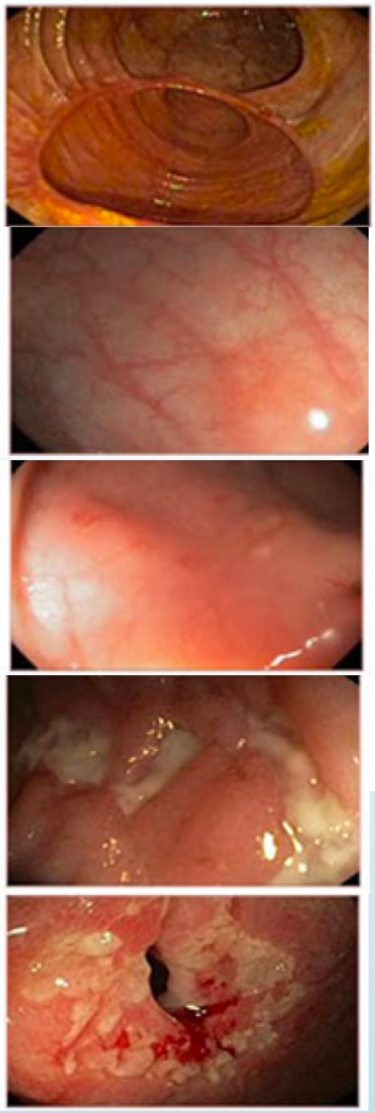
ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease 2018

Prévention de la récidive post opératoire dans la M. de Crohn



Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L.
Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 441-477.

Evaluation post opératoire dans la M. de Crohn

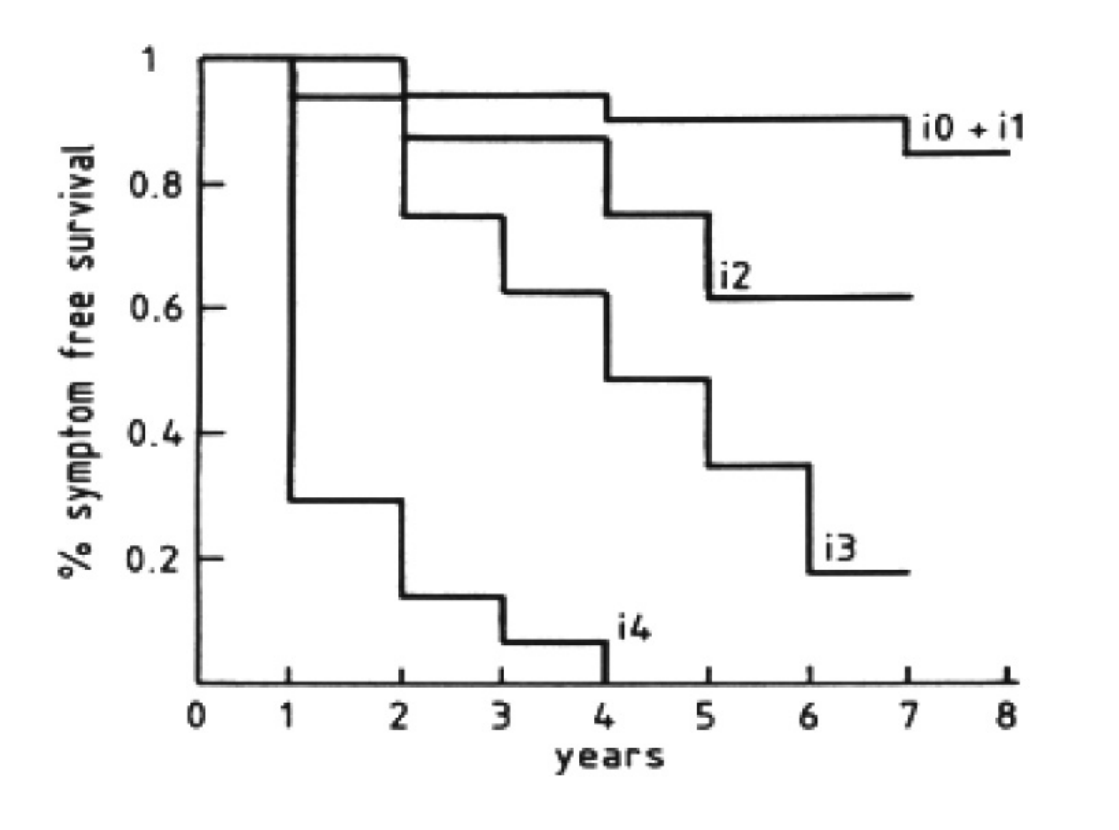


Coloscopie à 6mois: SCORE DE RUTGEERTS

Stade i0	Absence de lésions
Stade i1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (≤ 5)
Stade i2	> 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale ou ulcération plus large ou limitée à l'anastomose (sur moins d'1 cm de long)
Stade i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i4	Iléite diffuse avec ulcérations creusantes et/ou sténose

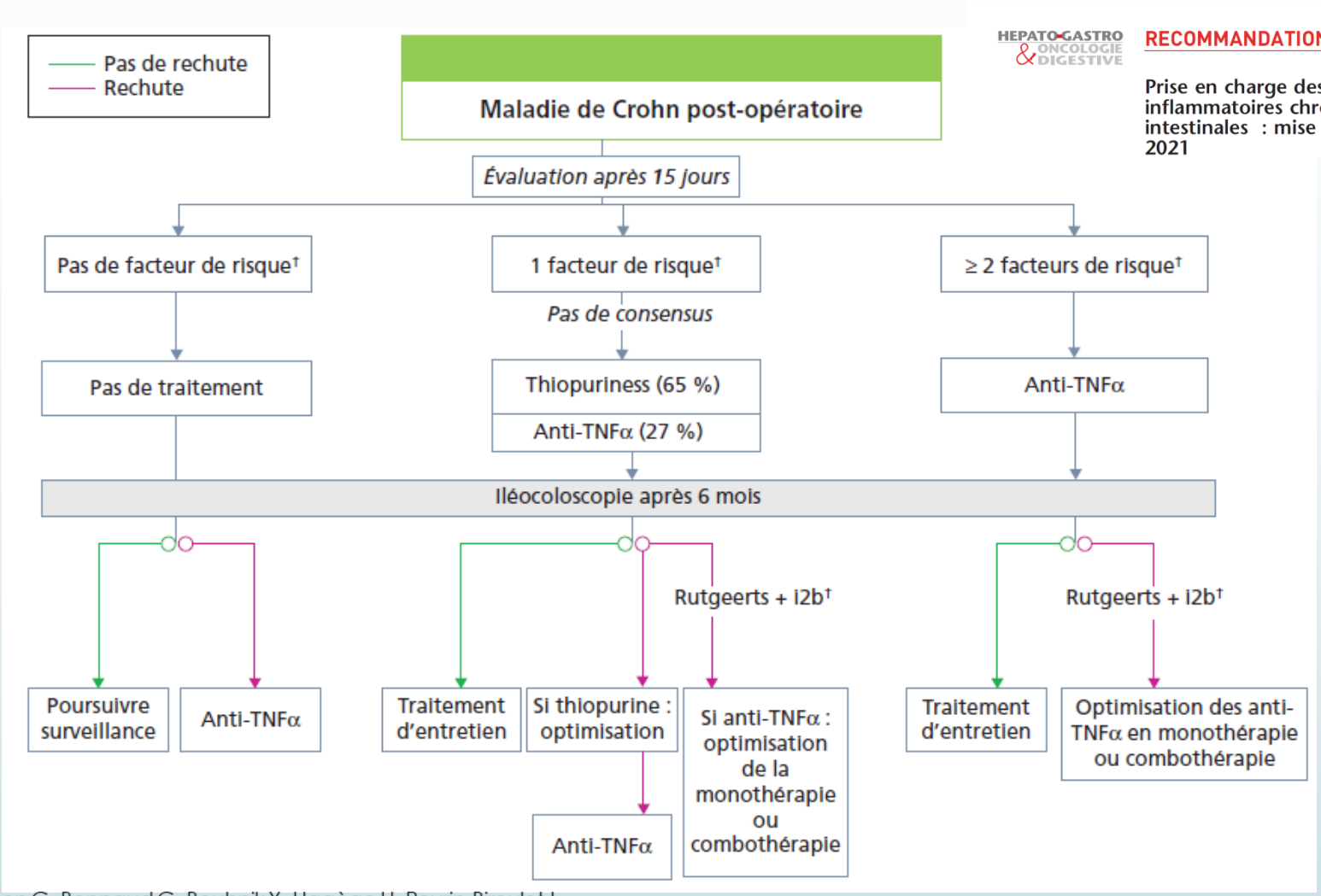
Rutgeerts P et al. Predictabiliy of the post-operative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990

Risque de récidive post opératoire dans la M. de Crohn



Rutgeerts P et al. Predictabiliy of the post-operative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990

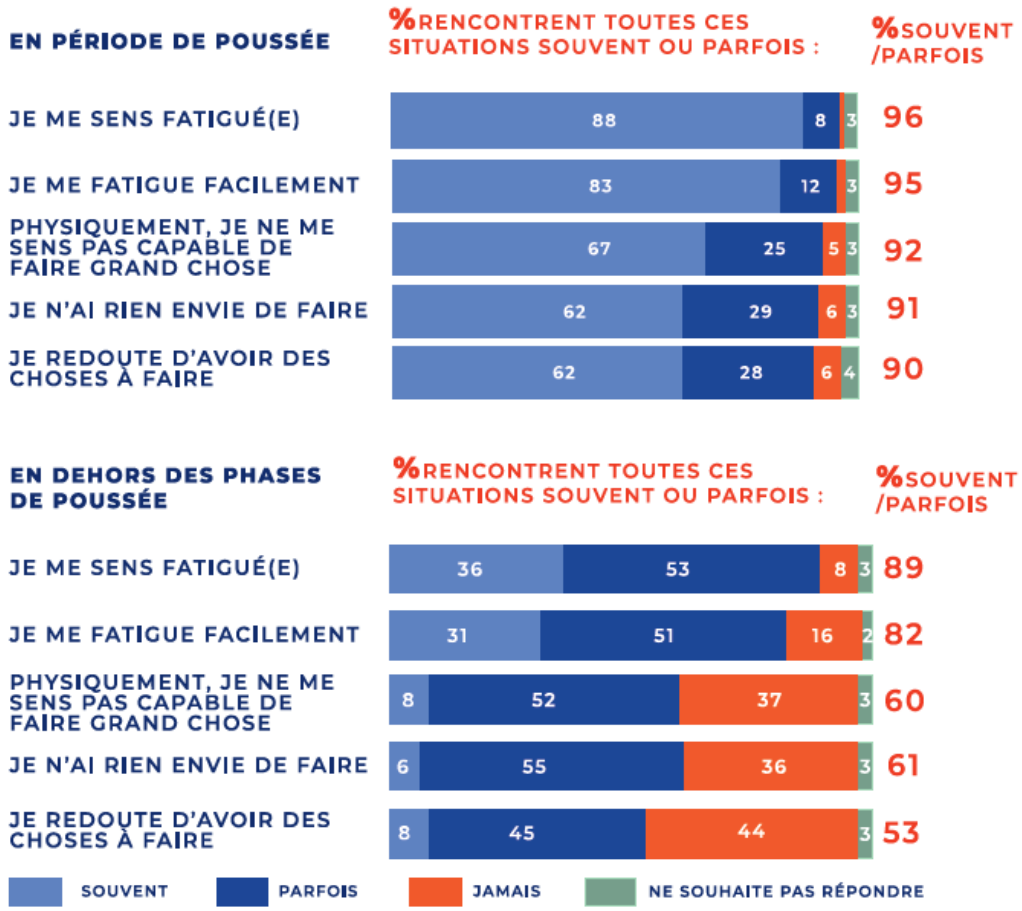
Risque de récidive post opératoire dans la M. de Crohn

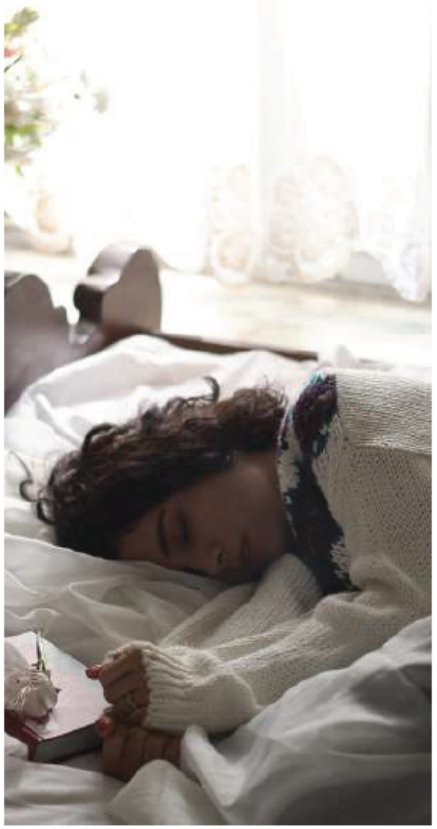


Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L.
Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 441-477.

Asthénie et MICI

AU QUOTIDIEN, LA FATIGUE EST TRÈS PRÉSENTE DANS LA VIE DES MALADES. PARTICULIÈREMENT DANS LES PÉRIODES DE POUSSÉES, MAIS PAS SEULEMENT.





COMMENT PRÉVENIR LA FATIGUE ?

Ces mesures n'ont pas été validées au cours des MICI mais sont des conseils de bon sens qui découlent de recommandations établies dans le cadre d'autres pathologies chroniques comme le cancer.

PRIORISER :

- Fixer des priorités journalières et hebdomadaires.
- Garder l'énergie pour ce qui tient à cœur.
- Faire la part des choses entre ce qui est accessoire et ce qui est nécessaire.
- Donner la priorité aux activités qui font plaisir.
- Faire une liste la veille au soir pour le lendemain de ce qui doit être fait.

S'ADAPTER A SA FATIGUE :

- Tenir compte de son rythme personnel et des moments de la journée où l'énergie ou la fatigue sont les plus présentes.
- Prévoir des moments de repos dans la journée ou dans la semaine (sieste).
- Anticiper les moments de fatigue et prévoir des moments de repos après.

DÉLÉGUER :

- Certaines tâches (cuisine, courses, ménage, etc.) à l'entourage ou aux professionnels d'aide à domicile.
- Impliquer davantage les conjoints, amis, les membres de la famille.
- Organiser la garde des enfants.

FAVORISER LE CÔTÉ RÉPARATEUR DU SOMMEIL :

- Respecter son rythme (ne pas louper le « train »)
- Adapter l'obscurité de sa chambre (volet, rideaux, écrans, veilleuses)
- Eteindre le portable
- Limiter l'utilisation des écrans avant de dormir
- Eviter les excitants le soir (alcool, café, thé, cola)
- Eviter une activité physique trop soutenue après 20h

Il n'y a pas d'étude au cours des MICI permettant de dire qu'une activité physique régulière aggrave ou au contraire améliore la fatigue.

Mais si on regarde les nombreuses études réalisées dans le cadre des cancers et les recommandations internationales qui en découlent, il apparait que faire du sport est un facteur bénéfique notamment sur la fatigue.

On peut donc suggérer qu'au cours des MICI, un exercice physique régulier et adapté à ses capacités puisse, sur le moyen et long terme, améliorer les scores de fatigue. Des études sont en cours pour l'évaluer au cours des MICI.

réf. n°15

GÉRER SA FATIGUE : LES 10 COMMANDEMENTS

1. Mettre la maladie en rémission
2. Sevrer en corticoïdes
3. Arrêter de fumer
4. Manger normalement et diversifié
5. Corriger l'anémie
6. Corriger les carences identifiées
7. Evaluer (uniquement avec le praticien) l'intérêt d'une baisse des doses de médicaments, de leur interruption ou de leur changement
8. Prendre en charge spécifiquement les problèmes psychologiques (coaching santé, traitements médicamenteux, psychothérapie)
9. Eviter la désocialisation : limiter les hospitalisations, travailler, sortir, aimer
10. Faire du sport : n'importe lequel mais régulièrement, en reprenant progressivement, sans chercher la performance

Tabac

- Le tabac a des **effets opposés dans la maladie de Crohn et dans la Rectocolite Hémorragique**.
- Le risque de développer une rectocolite hémorragique est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs et la maladie est souvent moins sévère chez ces derniers.
  - La nicotine a été initialement considérée comme le facteur bénéfique du tabagisme sur l'inflammation, mais les essais thérapeutiques n'ont pas été concluants.
  - Cependant **le tabac aggrave la situation en augmentant le risque de comorbidités et le risque de CCR déjà élevé dans la RCH**
- A l'inverse, **le risque de développer une maladie de Crohn est deux fois plus élevé chez les fumeurs** et de plus:
  - L'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère (poussées, recours aux traitements corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux interventions chirurgicales).
  - Les **récidives post-opératoires sont plus fréquentes**.
  - **Le sevrage est bénéfique dès la fin de la première année**, avec une diminution du nombre des rechutes, du recours à la chirurgie et aux traitements immunosuppresseurs.

Cas N°2

- Que proposez vous à cette patiente?
  - Biologie pour :
    - Recherche de carences: NFS, Ferritine, B9, B12, Albumine, TP…
    - Evaluation de l'état inflammatoire: CRP? Calprotectine fécale?
    - TSH…
  - Reprise de suivi avec un gastroentérologue: bilan d'évaluation à la recherche d'une évolution infraclinique, de complications, de séquelles…
  - Aborder le sevrage tabagique

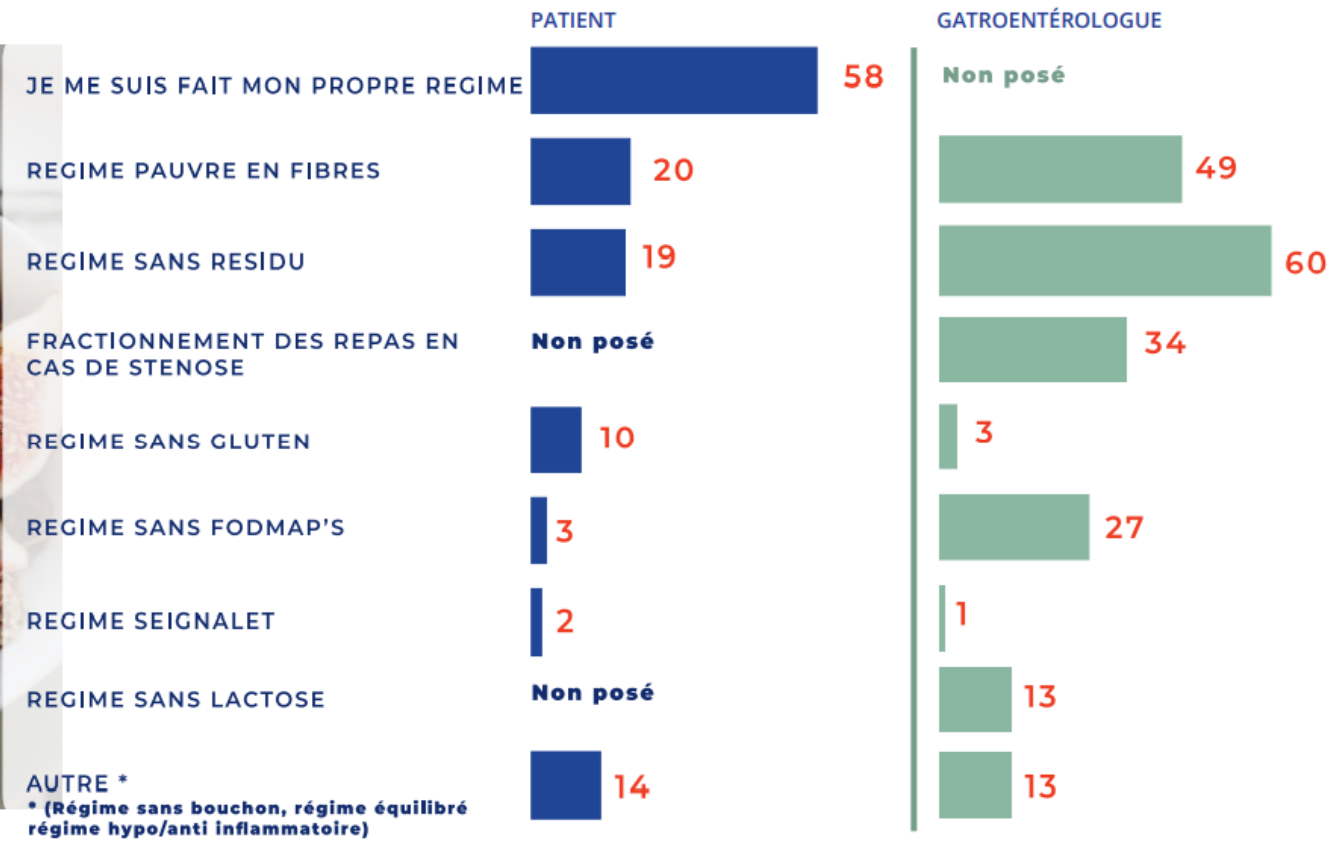
Cas N°2

- Femme de 58 ans
- Diagnostic de Crohn iléal à 25 ans sur tableau appendiculaire → résection iléo-coecale
- Fumeuse active depuis ses 16 ans, > 40 P.A
- Suivie quelques années puis abandon de suivi car « allait bien », a déménagé et ne voulait plus de coloscopies

- En discutant elle vous apprend qu'elle ne s'alimente plus que de féculents et de viande blanche….
  - Que faire?

Régimes restrictifs et MICI

ALORS QUE LES PATIENTS ONT MAJORITAIREMENT TENDANCE À COMPOSER EUX-MÊMES LEUR PROPRE RÉGIME, LES GASTROENTÉROLOGUES RECOMMANDENT LE PLUS SOUVENT LES RÉGIMES PAUVRES EN FIBRE OU SANS RÉSIDU.



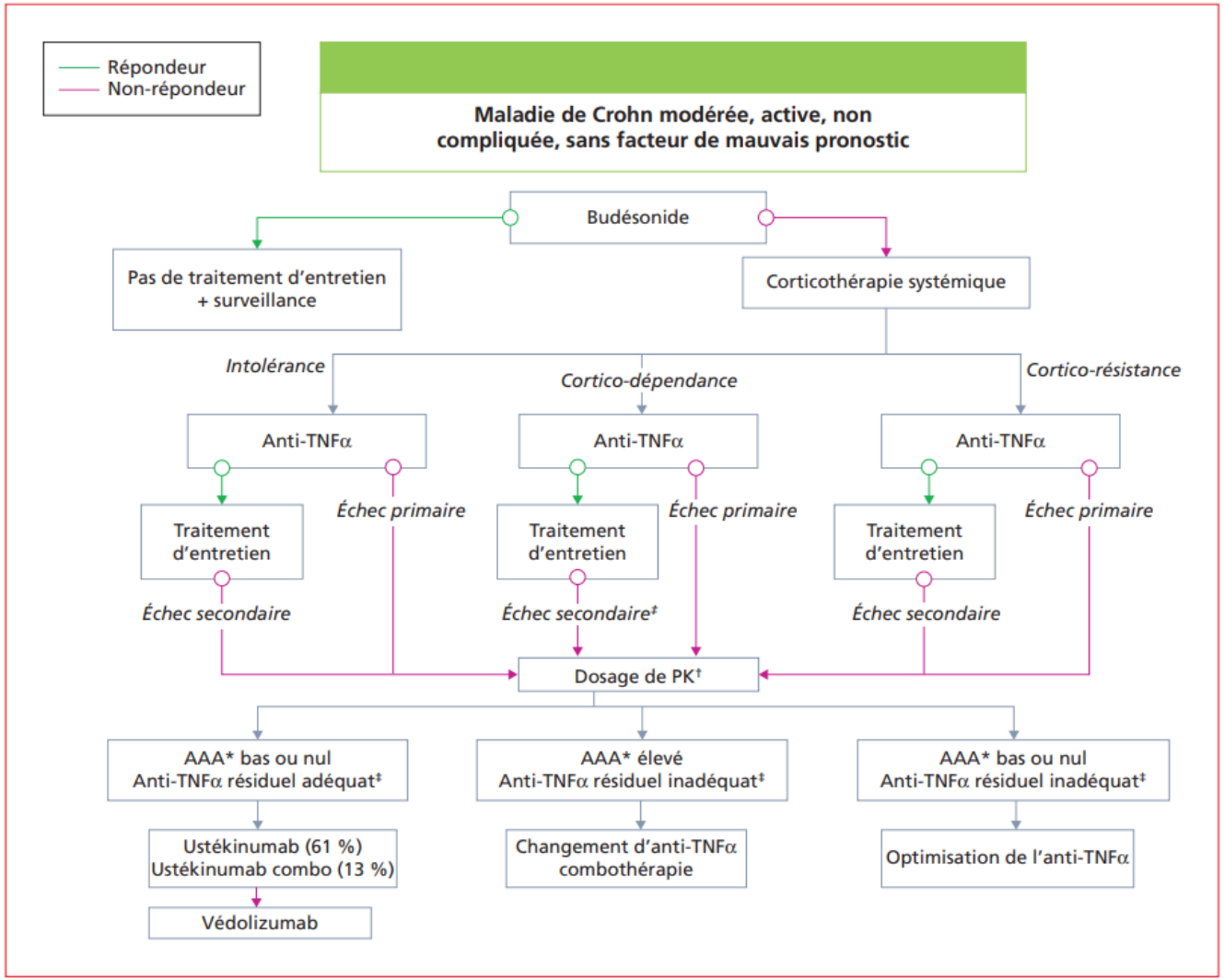
Régimes restrictifs et MICI

- Les régimes restrictifs au long cours sont en général délétères dans les MICI et responsables de dénutrition ou de malnutrition
- Le régime sans résidus ou pauvre en fibres peut permettre de diminuer les symptômes lors des poussées, mais ne doit pas être maintenu au-delà
- La diminution de charge en Lactose peut permettre de diminuer les symptômes lors des poussées. Il est parfois nécessaire de la maintenir sur le long cours (intolérance secondaire)
- Le régime sans FODMAPS peut améliorer les symptômes lors des poussées ou pour les patients présentant des troubles fonctionnels « post inflammatoires ».
- Une alimentations équilibrée et variée (PNNS) doit être recommandée aux patients
- Après un régime restrictif prolongé le retour vers un régime « normal » doit être progressif et idéalement accompagné (Diététicienne, Nutritionniste)

Cas N°3

- Jeune femme 28 ans
- Maladie de Crohn modérée active iléocolique et rectale, corticodépendante avec nécessité de débuter un traitement par anti TNF alpha
- Vient vous voir avec un mot de son Gastroentérologue pour vérification et mise à jour des vaccinations.

Cas N°3



Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagège H, Peyrin-Biroulet L.
Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales : mise à jour 2021. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2021 ; 28 : 441-477.

Quels sont les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs utilisés pour les MICI ?

- Méthotrexate
- 6-mercaptopurine (Puri-nethol®) Azathioprine (Imurel®)
- Thérapie anti-TNF
  - Infliximab (Remsima®, Inflectra®, Remicade®, Flixabi®…)
  - Adalimumab (e.a. Humira®, Hulio®, Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®…)
  - Certolizumab (Cimzia®)
  - Golimumab (Simponi®)
- Anti Integrines a4b7: Védolizumab (Entyvio®)
- Anti IL23:Ustekinumab (Stelara®)
- Anti JAK: Tofacitinib (Xeljanz®)
- Corticoïdes

Risques liés aux biothérapies et immunosuppresseurs

- Risque infectieux:
  - bilan pré-thérapeutique exhaustif à la recherche d'infection latente (BK, VHB, VHC, VIH, parasitose…)
  - Vaccination optimale selon le contexte, idéalement pré-thérapeutique
  - Recherche de foyer profond pour la MC (abcès intra-abdominal, LAP)
- Risque néoplasique
- Maladies démyélinisantes (Anti TNF)
- Maladie Lupique (Anti TNF)
- Insuffisance cardiaque (Anti TNF)

Risque infectieux

- Tout patient présentant une MICI doit bénéficier **d'une mise à jour vaccinale, idéalement avant le début du traitement** immunosuppresseur ou immunomodulateur
- En plus des vaccins recommandés dans la population générale, tout patient présentant une MICI **doit se voir proposer d'être vacciné contre le pneumocoque et la grippe.**
- Le **risque de réactivation virale B** chez les patients ayant une MICI et traités par immunosuppresseurs nécessite un contrôle systématique de la sérologie avant mise sous traitement. **En cas de sérologie négative, une vaccination doit être proposée**.
- **Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs.** Leur administration nécessite un **délai minimum de 4 à 6 semaines (selon les vaccins) avant la mise en route** du traitement immunosuppresseur. Chez les patients déjà sous immunosuppresseurs un arrêt de ceux-ci depuis au minimum 3 mois est nécessaire.
- **La sensibilisation du patient à la prévention du risque infectieux est primordiale pour faciliter l'adhésion aux différentes mesures indiquées**

Check list

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

GETAID

SNFGE

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.	☐
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	**Imagerie** si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	**Imagerie** si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
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.	☐
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.	☐
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.	☐
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 spino- ou baso cellulaire et cancer *in situ* du col utérin traité.	☐
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	☐
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).	☐
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	☐

LES MESURES **RECOMMANDÉES**

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.	
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. **Antiviral** oral si herpès récidivant.	
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.	
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	**Sérologie C**	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	
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.	
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	
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.	
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.	
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.	
PNEUMOCYSTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par **co-trimoxazole** si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	

Références :

1. JF Rahier *et al.* European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2009;3(2):47-91
2. Résumé des caractéristiques du produit Rémicade®.
3. Résumé des caractéristiques du produit Humira®.
4. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFFSAPS (juillet 2005).
5. Test de détection de la production d'IFNg pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006.
6. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 Novembre 2009). GETAID/SNFGE.
7. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. 28 Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
8. www.lecrat.org

Avril 2010

Cas N°3

- Jeune femme 28 ans
- Maladie de Crohn modérée active iléocolique et rectale
- A pu mener sa première grossesse sous anti TNF sans problème
- Vient vous voir pour une toux fébrile depuis 48h. Vous diagnostiquez une pneumopathie.
- Elle devait injecter son anti TNF le lendemain. Que lui recommandez vous?

Cas N°3

En cas d'infection, quelques règles simples à retenir

À la moindre infection ou suspicion d'infection (fièvre, frisson, fatigue inhabituelle, plaie, infection urinaire...) ne prenez pas votre traitement et consultez votre médecin [9].

1. J'ai une **infection,** de la **fièvre** ou des **frissons.**
2. Je **ne fais pas** mon injection.
3. Je consulte mon médecin **immédiatement.**
4. Je prends le traitement que mon médecin vient de me prescrire **durant toute la durée recommandée.**
5. Je ne recommence mes injections **que lorsque mon infection est traitée** et avec l'accord de mon médecin.

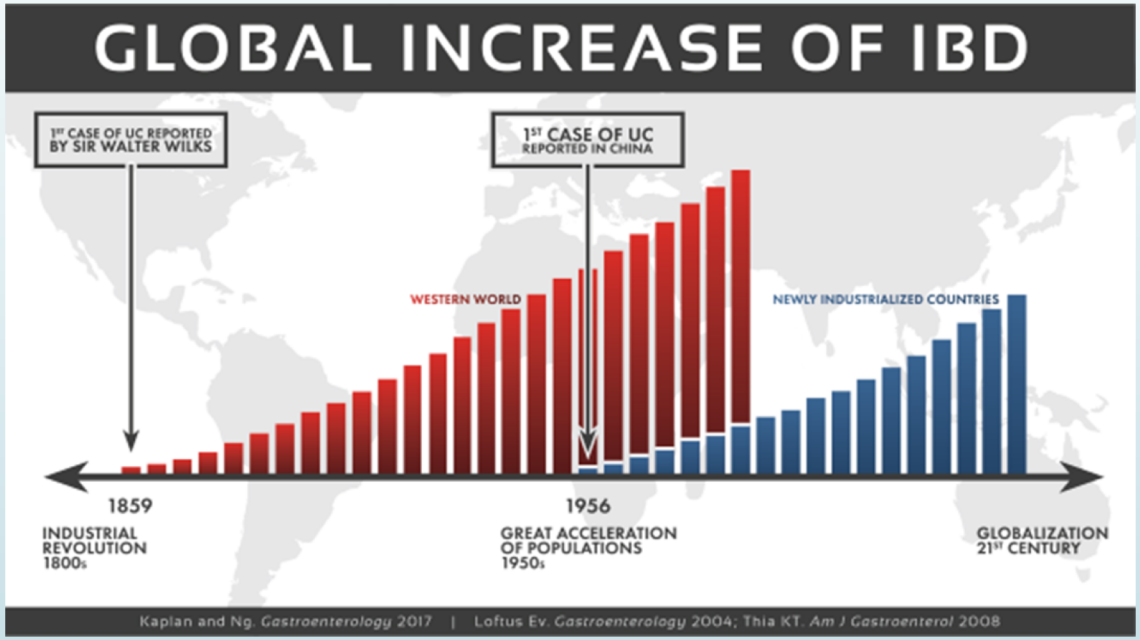
Pour une information complète, veuillez vous reporter à :
www.abbviecare.fr

Cas N°3

- Jeune femme 28 ans
- Maladie de Crohn modérée active iléocolique et rectale
- A pu mener sa première grossesse sous anti TNF sans problème
- Souhaite connaître le risque d'avoir une MICI pour son enfant? Une prévention est elle possible pour son enfant?

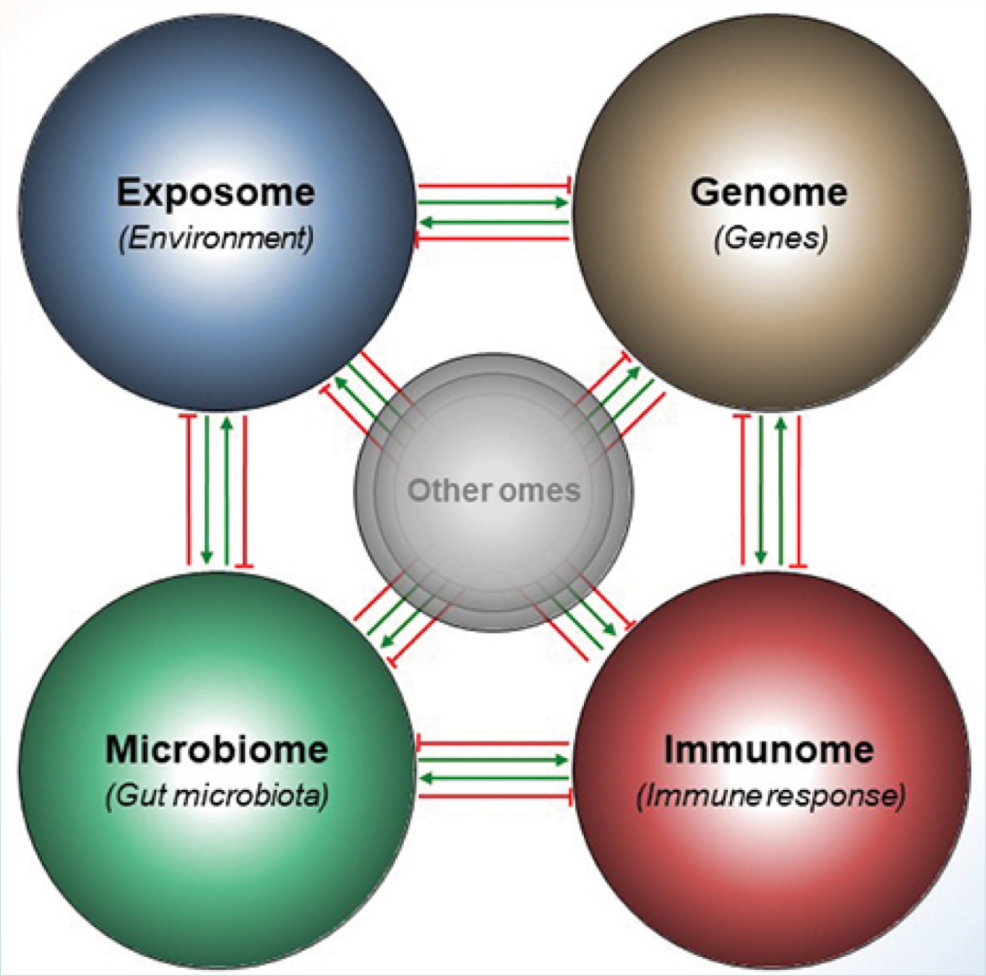
Contexte

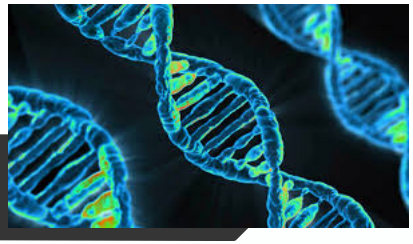
- Plusieurs facteurs de risque de MICI sont suspectés, notamment des facteurs génétiques et environnementaux.
- Le fait que la prévalence de ces maladies augmente très rapidement dans les pays en voie d'industrialisation laisse suspecter un rôle de l'environnement, du mode de vie, et de l'alimentation.



Notion d'interactome

- Maladies multifactorielles: Combinatoire de plusieurs facteurs de risque



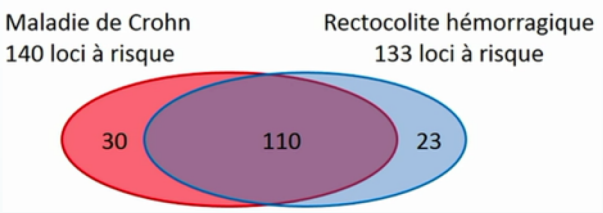


Génétique

- Arguments en faveur d'une prédisposition génétique:
  - Prévalence différente selon les populations: fréquence accrue dans les populations Juives Ashkenazes chez qui elle est de trois à huit fois plus fréquente, suggérant une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques.
  - Risque plus élevé chez les vrais jumeaux que chez les faux jumeaux
  - Concordance des sites lorsque plusieurs membres d'une famille sont atteints
  - 8 à 10% des patients MC ont 1 ou plusieurs parents atteints
  - 6% des patients RCH ont 1 ou plusieurs parents atteints
  - Associations familiales mixtes RCH-MC non rares (partage de FDR génétiques ou environnementaux?)

Binder et al., 2004; Calkins et al., 1986

Génétique



- Plus de 160 gènes de susceptibilité associés aux MICI
- Mutations de NOD2/CARD15: augmentation de la perméabilité intestinale pour MC. Une ou deux mutations sur le gène **NOD2/CARD15** multiplieraient par 40 le risque de développer la maladie de Crohn.
- MICI sont associées à de nombreuses maladies dysimmunitaires ayant une composante génétique prouvée ou supposée (SPA, Eczema, Psoriasis, Cholangite sclérosante, SEP, M Coeliaque…)

- Risque pour les apparentés au 1er degré (/10 pour les générations suivantes):
  - MC 1 à 3% (RR 10-40)
  - RCH 1% (RR 15-20)
  - Si deux parents atteints: 30 à 50% (MC >> RCH)
  - Jumeaux monozygotes: MC 20-62%, RCH 6-19% (si dizygotes = idem 1er degré)

Binder et al., 2004; Calkins et al., 1986

Etiologies, Causes, Facteurs de risque…

Facteurs environnementaux

- Le rôle de l'environnement, du style de vie, dans la survenue des MICI, est soutenu par :
  - La prévalence plus élevée en Europe et en Amérique du Nord.
  - La surincidence dans les pays industrialisés
  - L'augmentation d'incidence de la MC ces 50 dernières années
  - l'augmentation rapide de l'incidence de ces maladies dans les pays en voie d'industrialisation
  - Le doublement de l'incidence dans les populations immigrées ces 10-15 dernières années vers des pays industrialisés
  - Formes « conjugales »
  - Discordances chez les « vrais jumeaux »
- Le tabac et les habitudes alimentaires semblent être les principales causes environnementales en lien avec les MICI
- Probable nécessité de plusieurs facteurs combinés
- Ces facteurs influenceraient un terrain génétique prédisposé

Facteurs environnementaux

- **Facteurs de risque:**
  - **Tabac (MC)**
  - **Contraception orale (MICI)**
  - Vie Urbaine (MC/MICI)
  - Appendicectomie (MC)
  - Amygdalectomie (MC)
  - Consommation de boissons sucrées / sodas (RCH)
  - Déficit en Vitamine D (MICI)

Strength of Epidemiologic Evidence

Nine risk factors (smoking [CD],[6] urban living [CD/IBD],[24,25] appendectomy [CD],[31] tonsillectomy [CD],[35] antibiotics [IBD],[37] oral contraceptives [IBD],[40] soft drinks [UC],[43] vitamin D deficiency [IBD],[52] non-HPL-EHS [IBD][56]) and 7 protective factors (physical activity [CD],[20] breastfeeding [IBD],[21] bed sharing [CD],[23] tea [UC],[43] high folate levels [IBD],[51] high vitamin D levels [CD],[54] *H pylori*[56] [CD/UC/IBD]) showed moderate/high epidemiologic evidence (ie, confidence in the effect estimate) (Table 1).

Eleven additional risk factors (cesarean birth,[26] sucrose,[45] lactose maldigestion,[49] meat,[50] *Campylobacter* species,[56] EHS,[60] intestinal *Helicobacter* species,[60] *M avium paratuberculosis*,[61] B2 *E coli*,[64] cytomegalovirus,[65,66] poliomyelitis vaccination[69]) and 16 protective factors (smoking [UC][6]; access to hot water and personal toilet[23]; farm animals[23]; having more than 2 siblings[23]; home sharing[23]; pets[23]; BMI[29]; appendectomy [UC][32]; fiber[44]; fruits[47]; vegetables[47]; high vitamin A, K, E levels[55]; *F prausnitzii*[68]) showed significant associations, but their credibility was weak (Table 1).

Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses,Daniele Piovani, Gastroenterology 2019

Facteurs environnementaux

- **Facteurs de risque:**
  - **Tabac (MC)**
  - **Contraception orale (MICI)**
  - Vie Urbaine (MC/MICI)
  - Appendicectomie (MC)
  - Amygdalectomie (MC)
  - Consommation de boissons sucrées / sodas (RCH)
  - Déficit en Vitamine D (MICI)
- **Facteurs protecteurs:**
  - **Activité physique (MC)**
  - **Thé (RCH) (polyphénols Thé vert+++)**
  - Tabac (RCH)
  - Allaitement (MICI)
  - Vitamine B9 (MICI)
  - Vitamine D (MC)
  - H pylori (MC, RCH, MICI)
  - Appendicectomie < 20ans (RCH)

Strength of Epidemiologic Evidence

Nine risk factors (smoking [CD],[6] urban living [CD/IBD],[24,25] appendectomy [CD],[31] tonsillectomy [CD],[35] antibiotics [IBD],[37] oral contraceptives [IBD],[40] soft drinks [UC],[43] vitamin D deficiency [IBD],[52] non-HPL-EHS [IBD][56]) and 7 protective factors (physical activity [CD],[20] breastfeeding [IBD],[21] bed sharing [CD],[23] tea [UC],[43] high folate levels [IBD],[51] high vitamin D levels [CD],[54] *H pylori*[56] [CD/UC/IBD]) showed moderate/high epidemiologic evidence (ie, confidence in the effect estimate) (Table 1).

Eleven additional risk factors (cesarean birth,[26] sucrose,[45] lactose maldigestion,[49] meat,[50] *Campylobacter* species,[56] EHS,[60] intestinal *Helicobacter* species,[60] *M avium paratuberculosis*,[61] B2 *E coli*,[64] cytomegalovirus,[65,66] poliomyelitis vaccination[69]) and 16 protective factors (smoking [UC][6]; access to hot water and personal toilet[23]; farm animals[23]; having more than 2 siblings[23]; home sharing[23]; pets[23]; BMI[29]; appendectomy [UC][32]; fiber[44]; fruits[47]; vegetables[47]; high vitamin A, K, E levels[55]; *F prausnitzii*[68]) showed significant associations, but their credibility was weak (Table 1).

Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses,Daniele Piovani, Gastroenterology 2019

Facteurs alimentaires

- Le régime alimentaire « type occidental » est pro-inflammatoire (VS régime méditerranéen)
  - Glucides raffinés, graisses saturées, Protéines animales, Viandes rouges, Aliments transformés Fibres alimentaires (légumes, fruits, céréales complètes)
  - Alimentation souvent transformée, industrialisée:
    - Emulsifiants/Epaississants (carboxymethylcellulose, polysorbate-80)
    - Carraghénanes (épaississant extrait d'algues rouges E407)
    - Additifs: Dioxyde de titane, nanoparticules, sulfites
    - Edulcorants…
  - Alimentation contenant des Xénobiotiques: Antibiotiques, Pesticides
- Ces facteurs pourraient favoriser la présence de bactéries pro-inflammatoires au sein du microbiote intestinal et/ou modifier les fonctionnalités de l'épithélium intestinal, notamment en modulant sa perméabilité et en diminuant la mucosécrétion.
- Des essais thérapeutiques de « Régimes MICI » dans la Maladie de Crohn (Crohn Disease Exclusion Diet) pédiatrique et adulte montrent des résultats intéressants

Levine A, Gastroenterology 2019

Recommandations IOIBD 2020

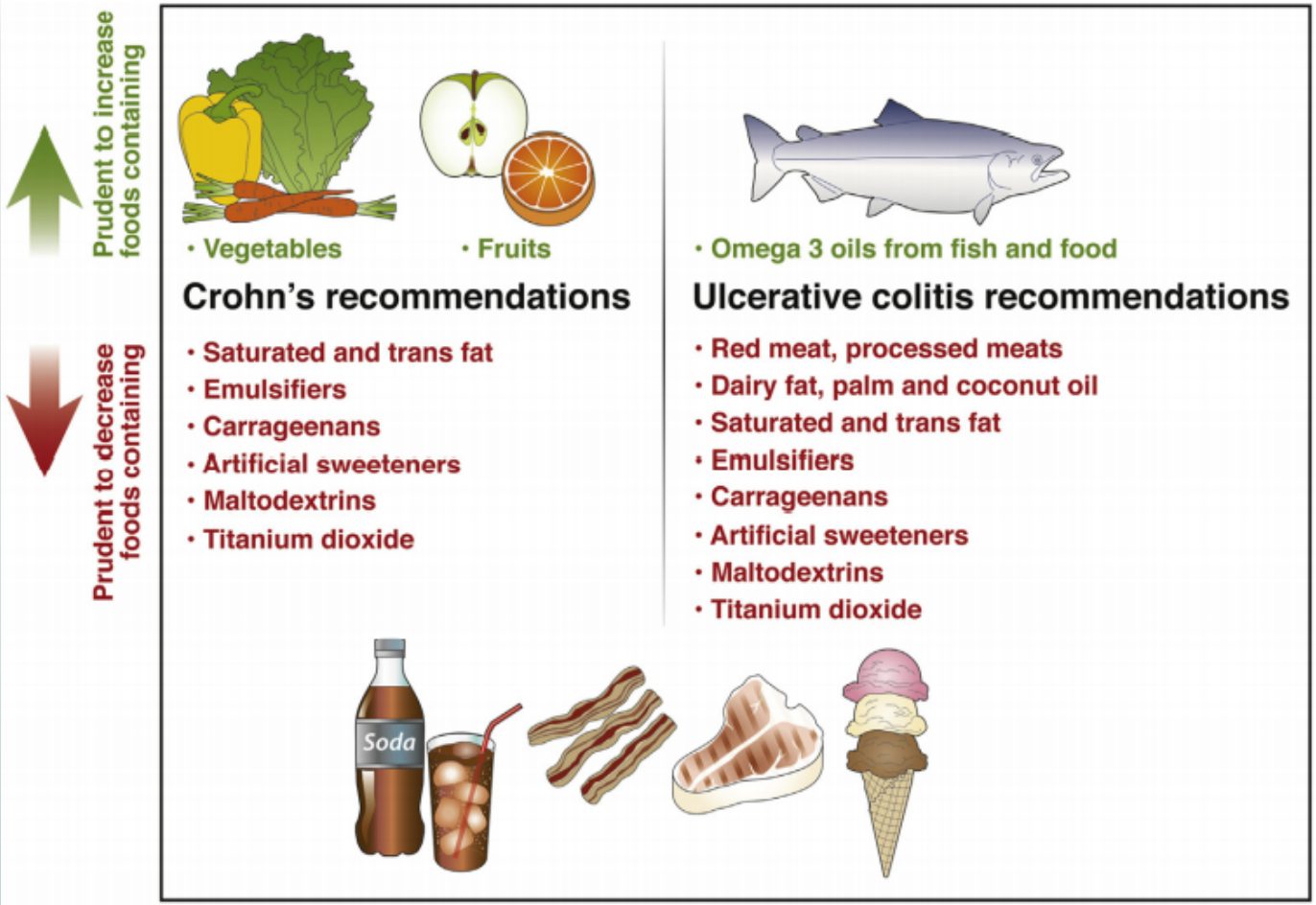
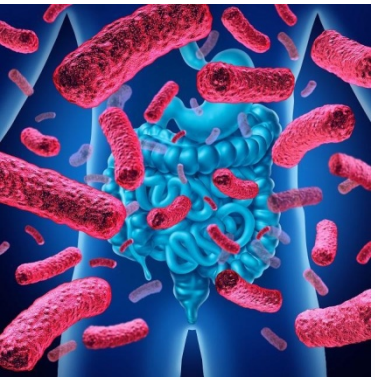


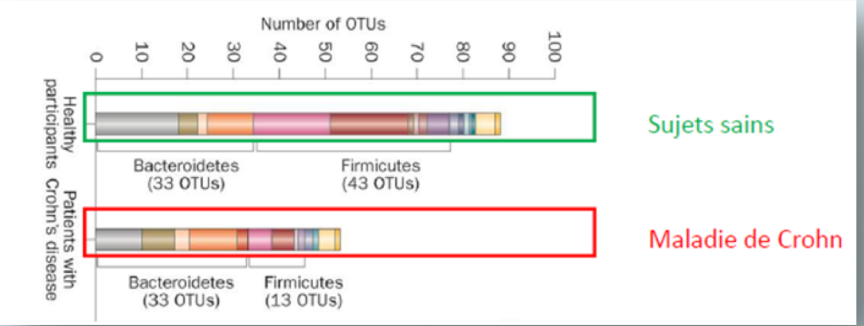
Figure 1. Dietary guidance for patients with inflammatory bowel diseases.

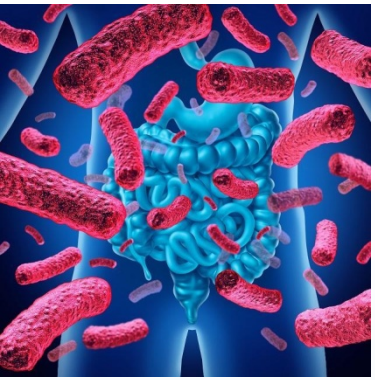
A. Levine et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020



Microbiote intestinal

- Microbiote intestinal = Flore intestinale: ensemble des microorganismes présents dans le système intestinal (10 000 Milliards de bactéries, champignons, virus, 2 kg)
- Une dysbiose est retrouvée chez les malades MICI : elle pourrait favoriser l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation.
- Dysbiose = déséquilibre de la flore intestinale
  - Le microbiote des patients MICI est différent de celui des sujets indemnes
  - Modifications qualitatives et quantitatives du microbiote:
    - Moins de microorganismes
    - Perte de diversité
    - Déséquilibre entre les souches pro et anti-inflammatoires
      - augmentation de E.Coli entero-adhérents et invasifs et Bacteroides Fragilis
      - diminution des Firmicutes (Faecalibacterium Prausnitzii): activité « anti inflammatoire intestinale »

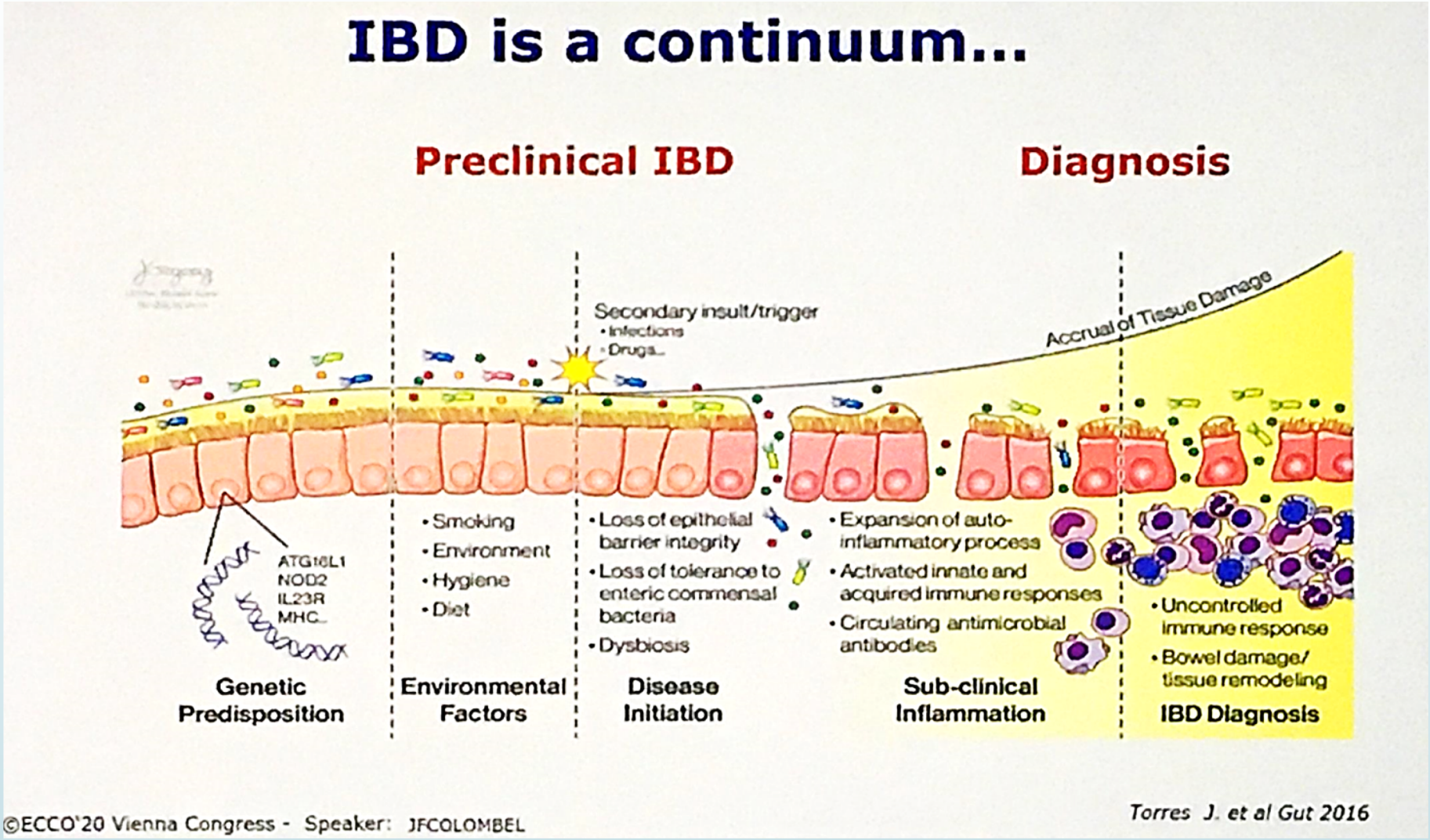




Microbiote intestinal

- Sa composition, sa diversité et sa fonctionnalité dépendent eux-mêmes de facteurs génétiques, environnementaux et alimentaires:
  - Environnemental: traitements antibiotiques répétés, exposition insuffisante aux pathogènes pendant l'enfance, épisodes de gastroentérite infectieuse…
  - Alimentaire: régime gras et sucré, sans fibre, qui limitent les bactéries productrices d'acides gras à courtes chaines bénéfiques pour les muqueuses intestinales
- Effet bénéfique d'un microbiote « sain » sur:
  - La barrière intestinale
  - L'immunomodulation intestinale
  - La modulation inflammatoire
- Aucun complément alimentaire probiotique ni aucune analyse de laboratoire n'a démontré actuellement d'intérêt pour la MC et la RCH
- Intérêt de certaines souches probiotiques dans les « pouchites »
- Recherches en cours sur la transplantation de microbiote intestinal (RCH+++)
- Donc aucune autre recommandation qu'une alimentation variée, équilibrée, non industrielle et riche en fibres.

Peut on prévenir les MICI?



Cas N°3

- Jeune femme 28 ans
- Maladie de Crohn modérée active iléocolique et rectale
- Souhaite connaître le risque d'avoir une MICI pour son enfant? Une prévention est elle possible pour son enfant?

Risque pour les apparentés au 1er degré (/10 pour les générations suivantes):

- MC 1 à 3% (RR 10-40)
- RCH 1% (RR 15-20)
- Si deux parents atteints: 30 à 50% (MC >> RCH)

Prévention: Pas de tabac, vie saine (alimentation, activité physique…)

Messages

- De nouveaux outils peuvent permettre un diagnostic plus précoce des MICI, notamment la Calprotectine fécale
- Un diagnostic plus précoce et une surveillance rapprochée avec des objectifs définis permettent de diminuer les complications et séquelles de la maladie
- La quasi-totalité des patients doit avoir un traitement de fond et une surveillance au long cours
- Le Médecin Traitant a un rôle important dans le diagnostic initial, le dépistage des complications sous traitement, et dans la gestion des facteurs de risque d'aggravation de la maladie (Tabac, Alimentation, observance des traitements et du suivi spécialisé).

Ressources pour les patients et soignants

- www.afa.asso.org
- www.getaid.org
- www.miciconnect.org
- **Application VIK MICI**