

# LE BIOLOGISTE et les MALADIES INFLAMMATOIRES CRYPTOGENETIQUES DE L'INTESTIN

**Pr Philippe Marteau**

Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06  
INSERM- Laboratoire des Biomolécules 75012 Paris  
Pole Digestif, Hôpital Saint Antoine, APHP  
[philippe.marteau@aphp.fr](mailto:philippe.marteau@aphp.fr)

# Conflits d'intérêts

## Honoraires pour conférences

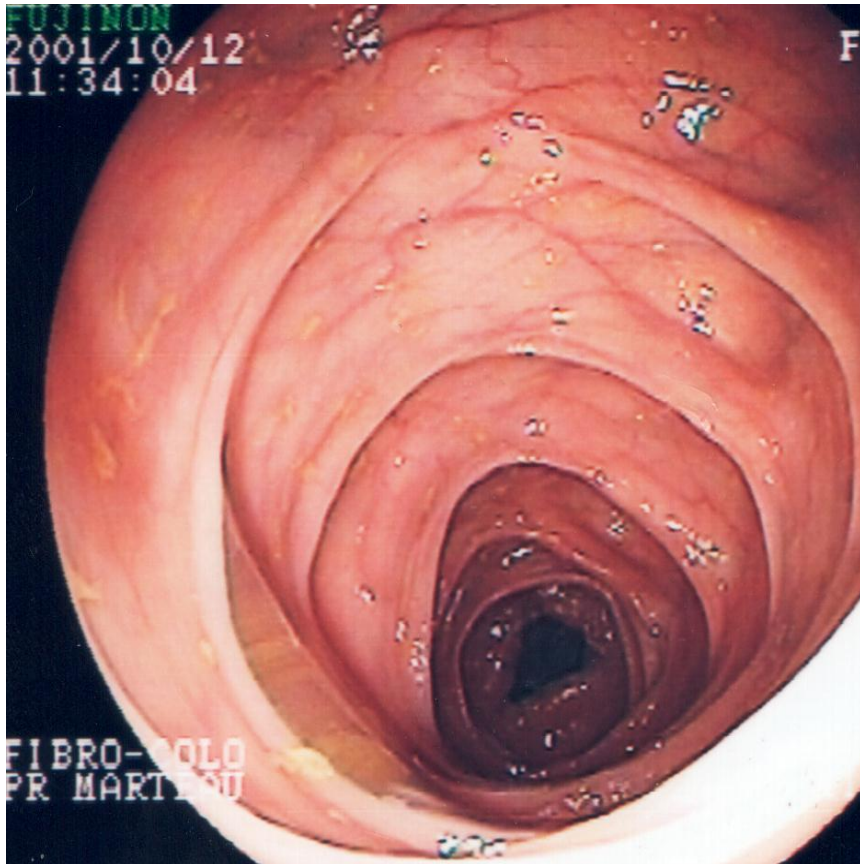
- Abbvie,
- Biocodex,
- Ferring,
- Hospira,
- Mayoly Spindler,
- Merck Médications Familiales,
- Pfizer,
- MSD,
- Takeda,
- Tillots

# MICI et le biologiste en 30 min

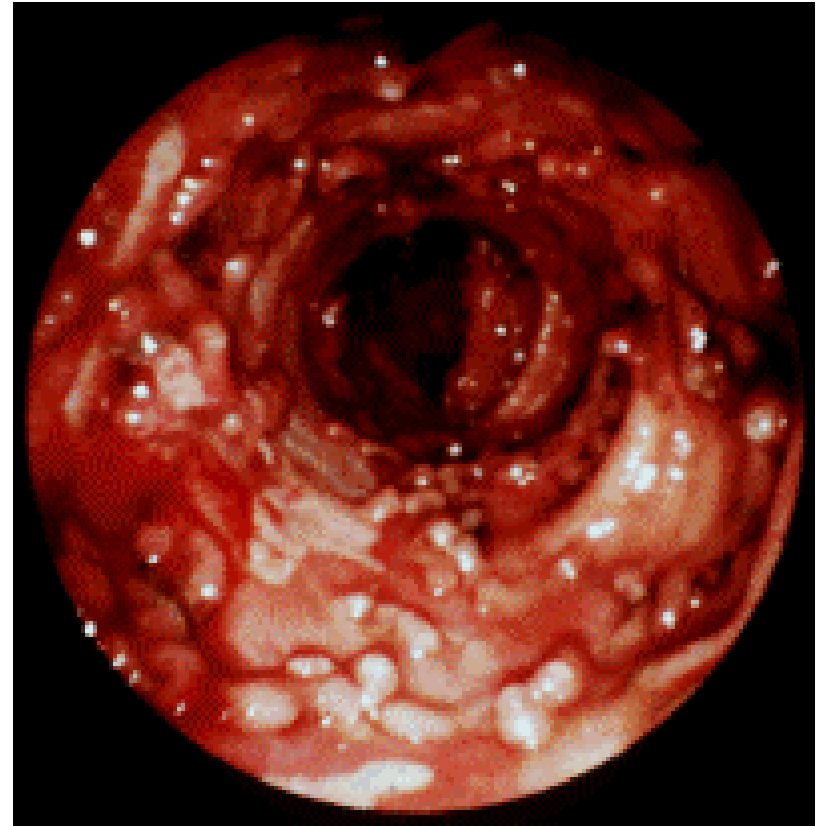
- **Les MICI**
  - Epidémiologie
  - Présentation clinico-biologique et diagnostic
  - Thérapeutique
- **MICI et le biologiste**
  - Diagnostic positif et différentiel
  - Diagnostic de gravité
  - Diagnostic des complications (cancer)
  - Théragnostics
  - Examens avant traitements (thiopurines, biologiques)
  - Therapeutic drug monitoring

# ***Colites et entérites***

**Colon normal**



**Colon enflammé**



# ***Colites et entérites***

Inflammation intestinale et/ou colique

## Lésions

- érythème, œdème
- ulcérations, ...

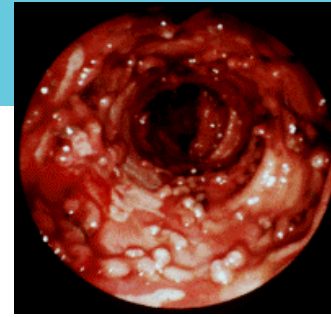
## Causes

- Infections (bactéries, parasites, virus)
- Toxiques (médicaments, ...)
- Radiations
- Cryptogénétiques = MICI

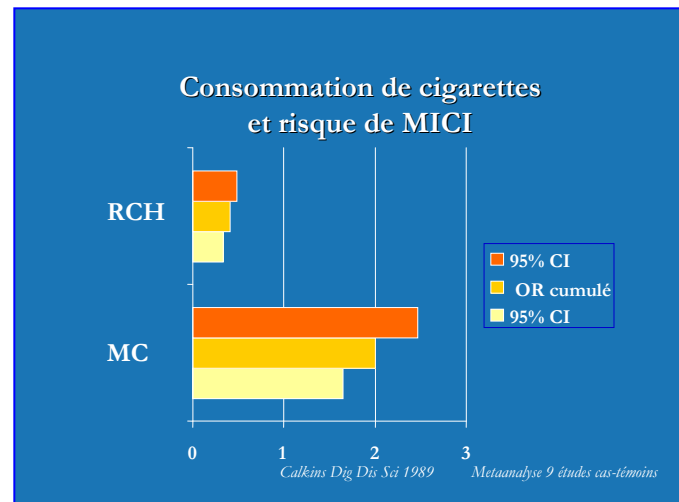
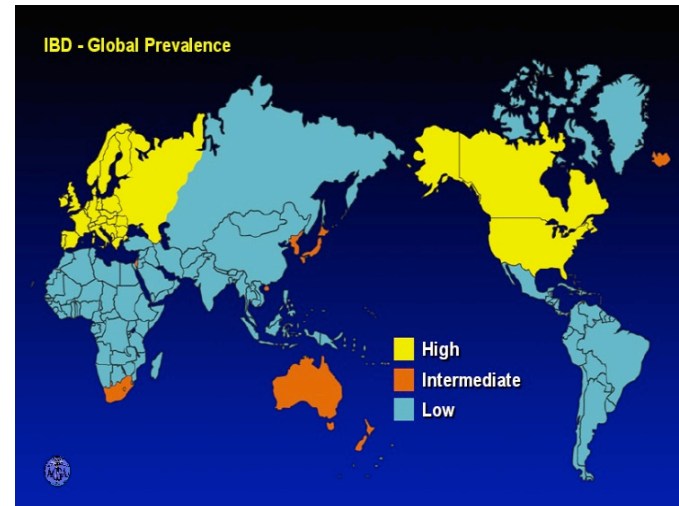


- **Rectocolite hémorragique (RCH)**
- **Maladie de Crohn**
- **Colites inclassées et indéterminées**
- **Colites microscopiques (lymphocytaire et collagène)**

# MICI



- Inflammation du tube digestif - Chronique ... ALD
- Signes digestifs +/- S. généraux +/- s. extra-digestifs
- Cause indéterminée (facteurs génétiques et d'environnement) ... familles « mixtes »
- Diagnostic : ++ endoscopie et biopsies
- Traitement : anti-inflammatoires «digestifs» et immuno-modulateurs
- Risque accru de cancers en site inflammatoire si maladie ancienne
- Risque de MICI > 1/1000

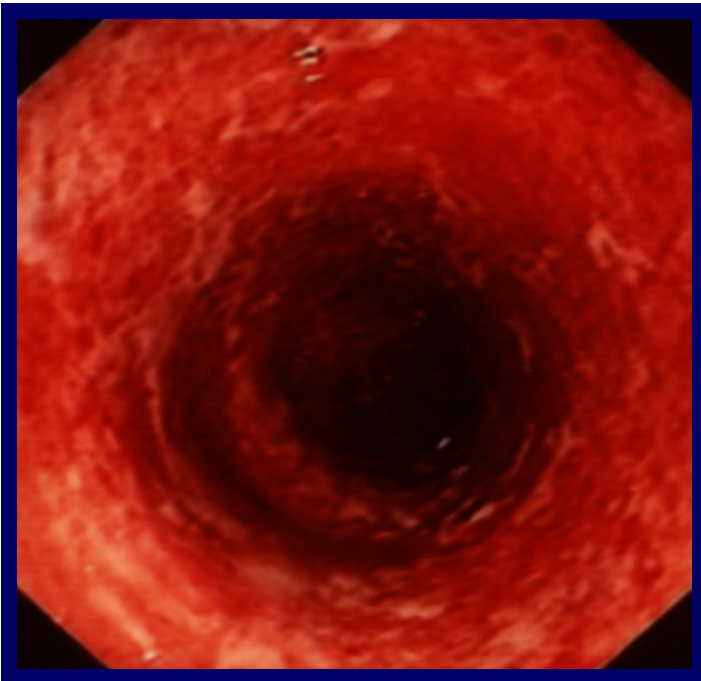


# RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

## « RCH »

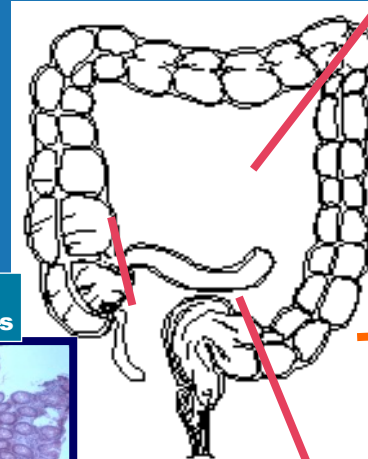
➔ MICI

➔ Atteignant la muqueuse rectale et éventuellement colique, sans intervalle sain

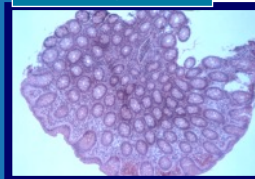


### RCH : étendue des lésions

1/3



Biopsies:  
abcès cryptiques



1/3

- Jamais d'atteinte du grêle ni de l'anus
- Rectum seul 1/3
- Au delà angle G 1/3

1/3

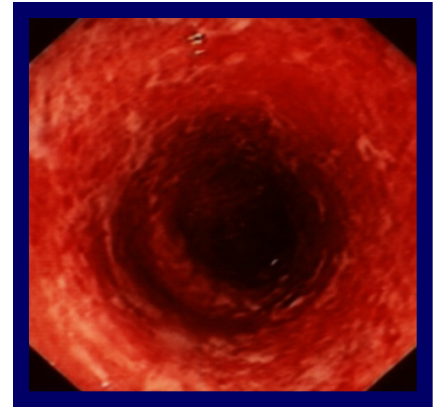




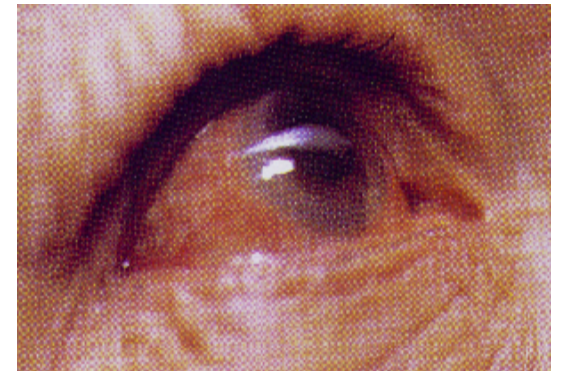
# Signes cliniques de la RCH

Dépendent de l'étendue des lésions et de la sévérité

- Rectorragies, glaires, ténesme
- Troubles du transit
- Signes généraux, douleurs abdominales
- Parfois s. extra-digestifs (pas s. de gravité)



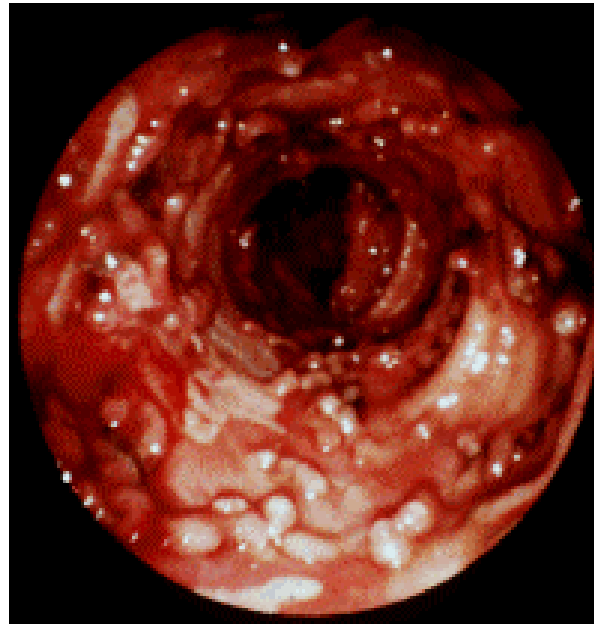
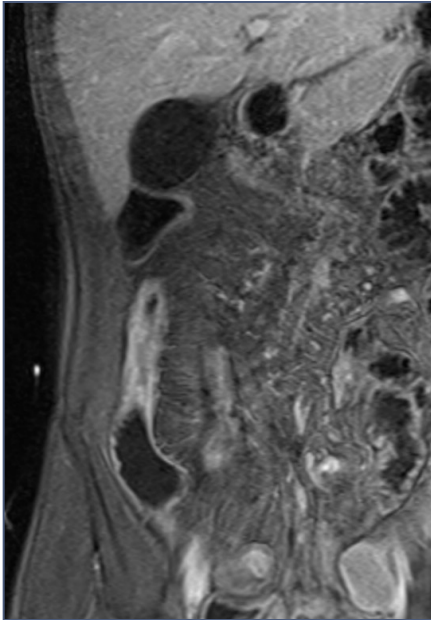
*parfois manifestations extra-  
digestives*



# ***Maladie de Crohn***

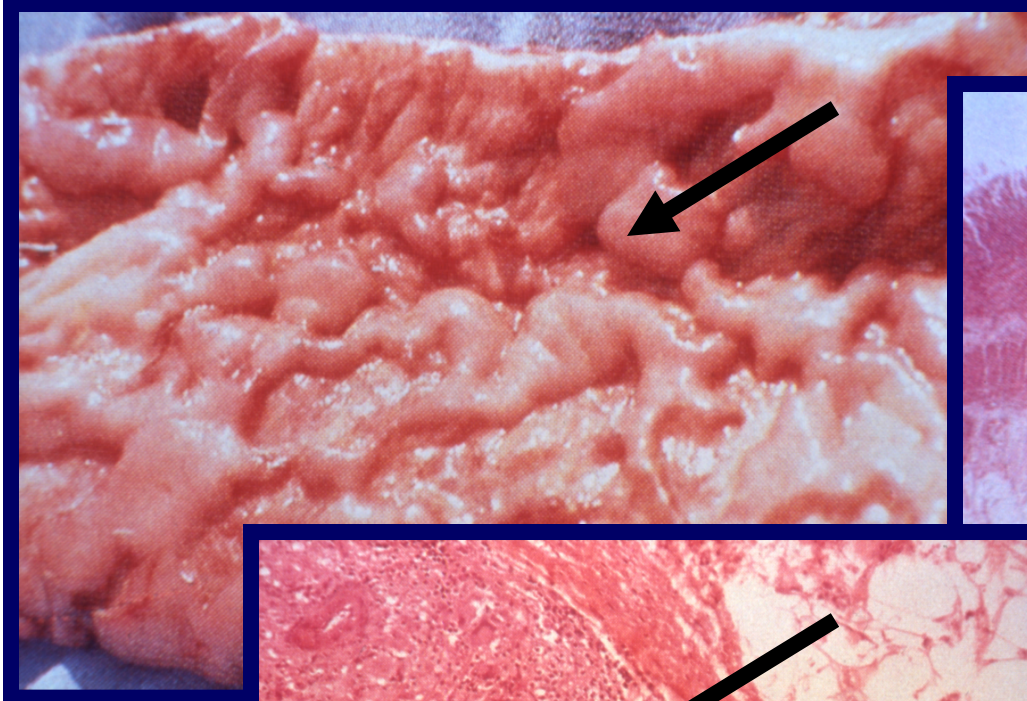
⇒ MICI

➔ Atteignant n'importe quelle zone du tube digestif mais  
prédilection pour l'iléon terminal (2/3), le côlon (2/3) et l'anus (1/4)

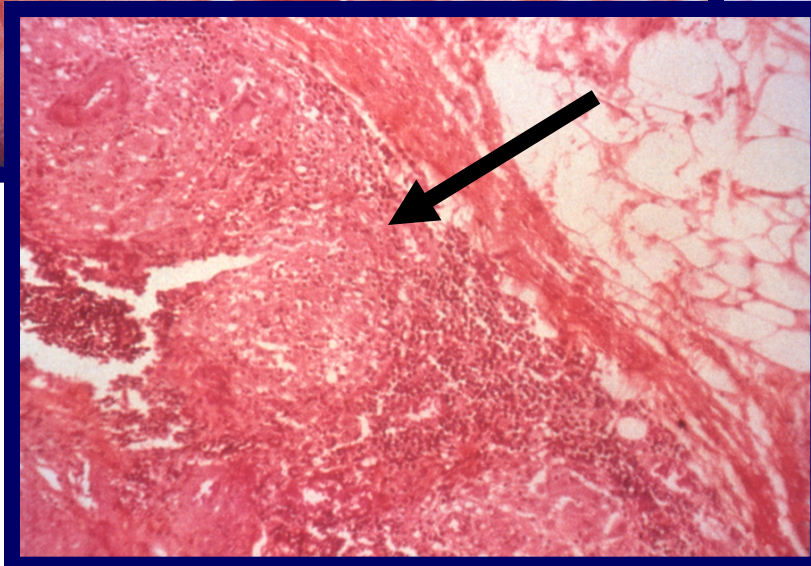
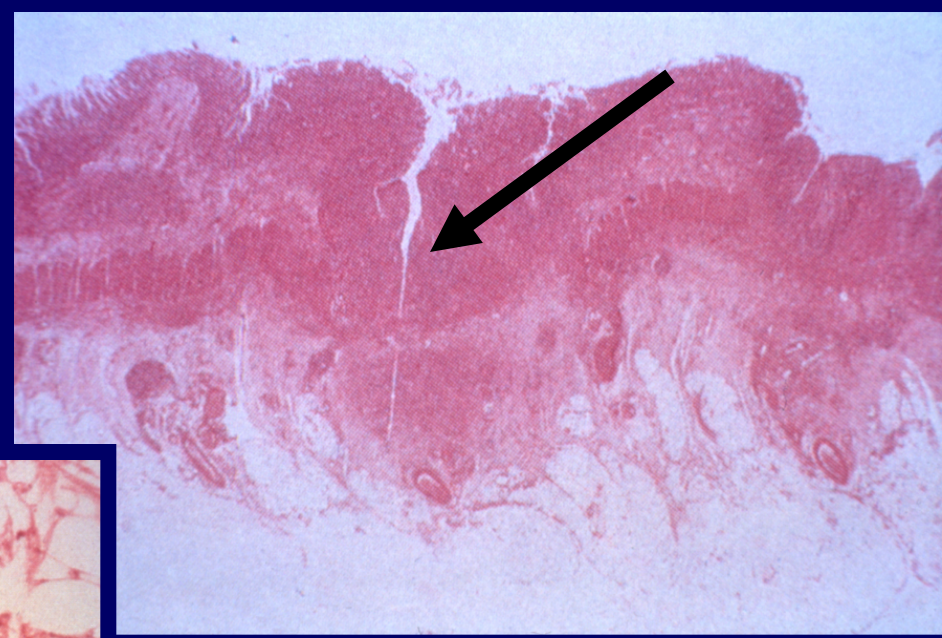


# ***Maladie de Crohn***

**Ulcérations souvent creusantes**



**Pièce opératoire**



**Granulome  
tuberculoïde +++  
très évocateur mais  
30 % (seulement)**

# ***Maladie de Crohn: signes***

Variet en fonction du site atteint et de la sévérité

# Histoire évolutive des MICI

## ***RCH : évolution, pronostic***

### Risque de rechute

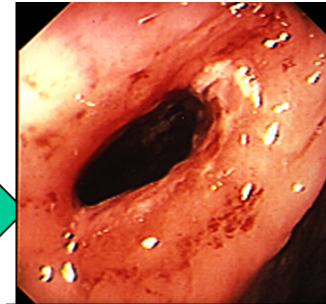
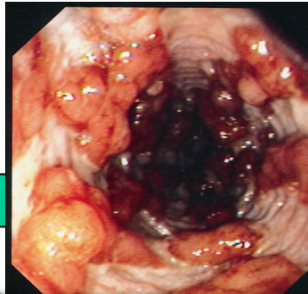
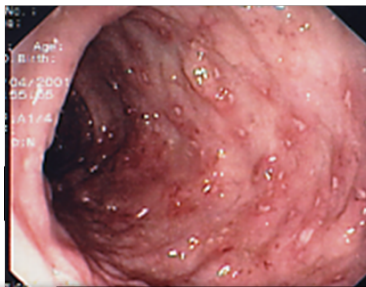
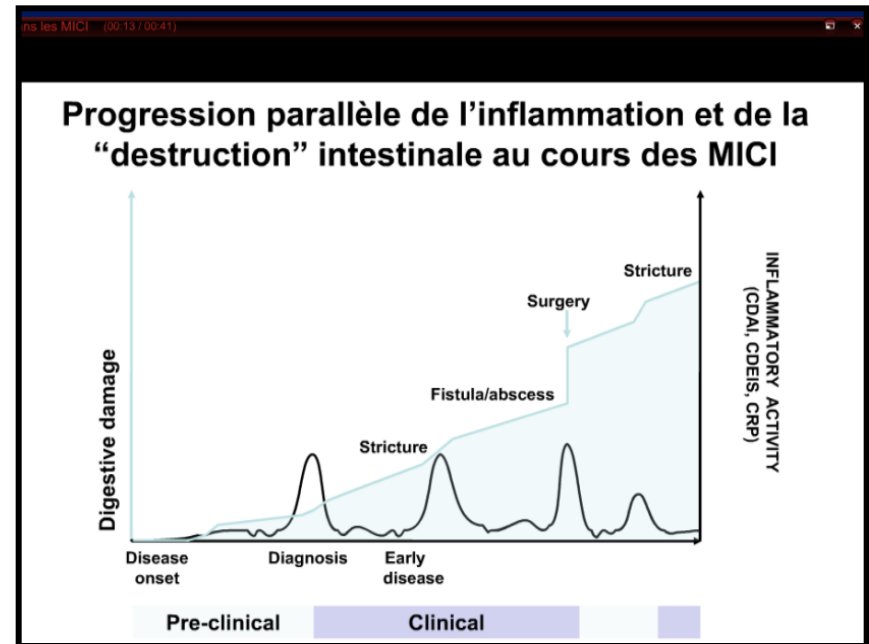
95 % à 20 ans

difficile à prévoir initialement (chaque malade a son « profil évolutif »)

### Risque d'extension de la colite (30 %)

### Risque de colite grave (15%)

### Risque accru de cancer du côlon



Santé

Inflammation  
infraclinique

Inflammation  
symptomatique

Complications

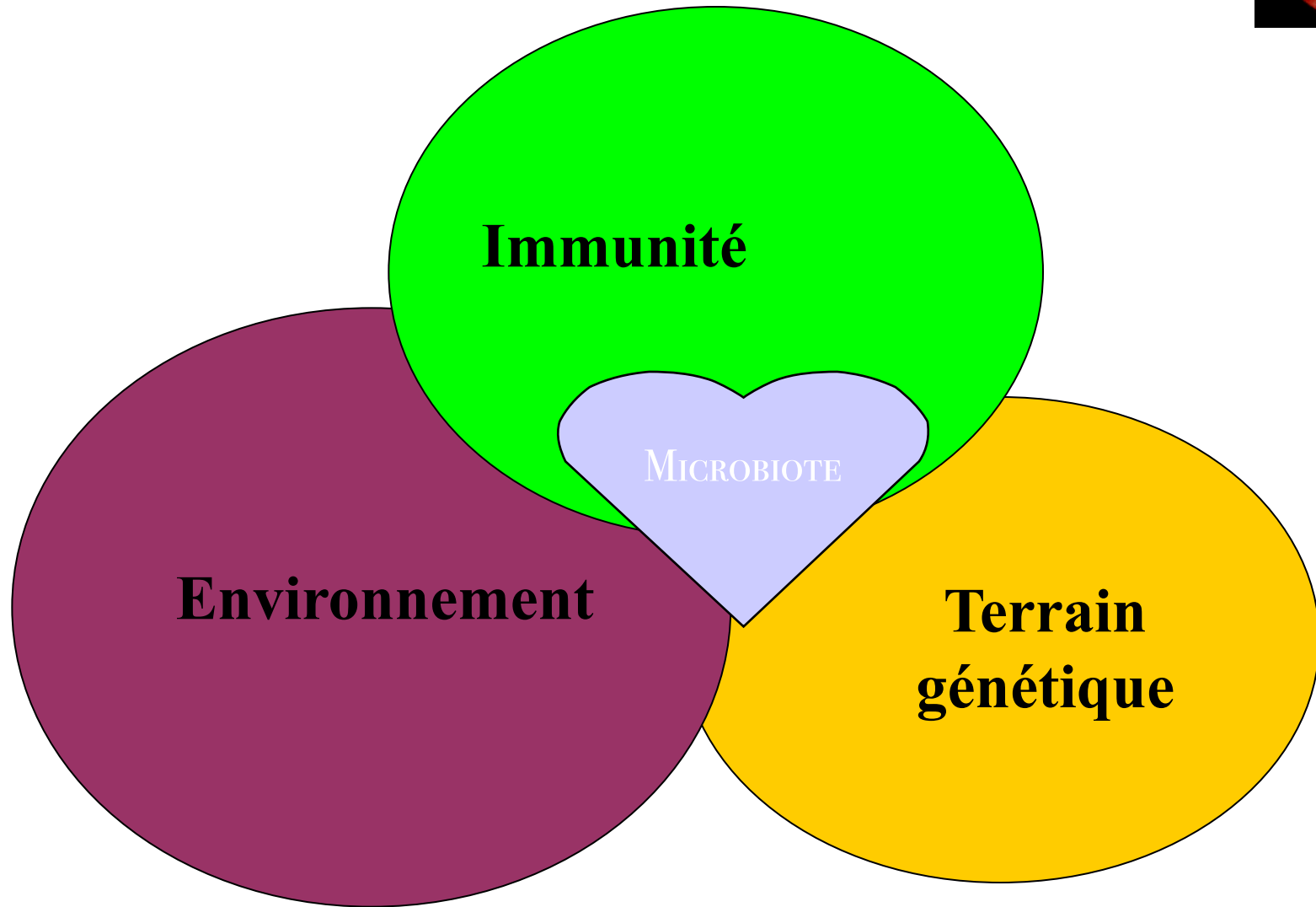
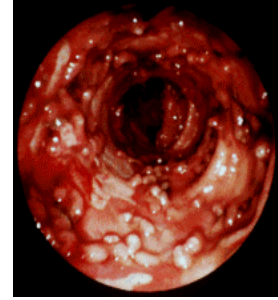
# *Cancer du côlon et MICI*

## **Risque**

- **accru si MICI étendue et ancienne (à partir de 8 ans)**
- **multiplié par 2 au moins dans ce cas**

**SURVEILLANCE HISTO-ENDOSCOPIQUE**

# Pathogénie des MICI





# ***TRAITEMENT des MICI***

## **BUTS**

- ➔ **Obtenir une mortalité nulle**
- ➔ **Assurer une vie la meilleure possible**

## **MOYENS**

- ➔ **Traitement médical de la poussée et traitement « d'entretien » (prévention des rechutes)**
- ➔ **Chirurgie**

# Traitement de la rectocolite

## hémorragique (RCH)... en

2017

### Possibilités thérapeutiques dans la RCH

- Aminosalicylés
- Corticothérapie
- Azathioprine (6-MP) (ou Méthotrexate)
- Anti-TNF
- Vedolizumab
- Chirurgie

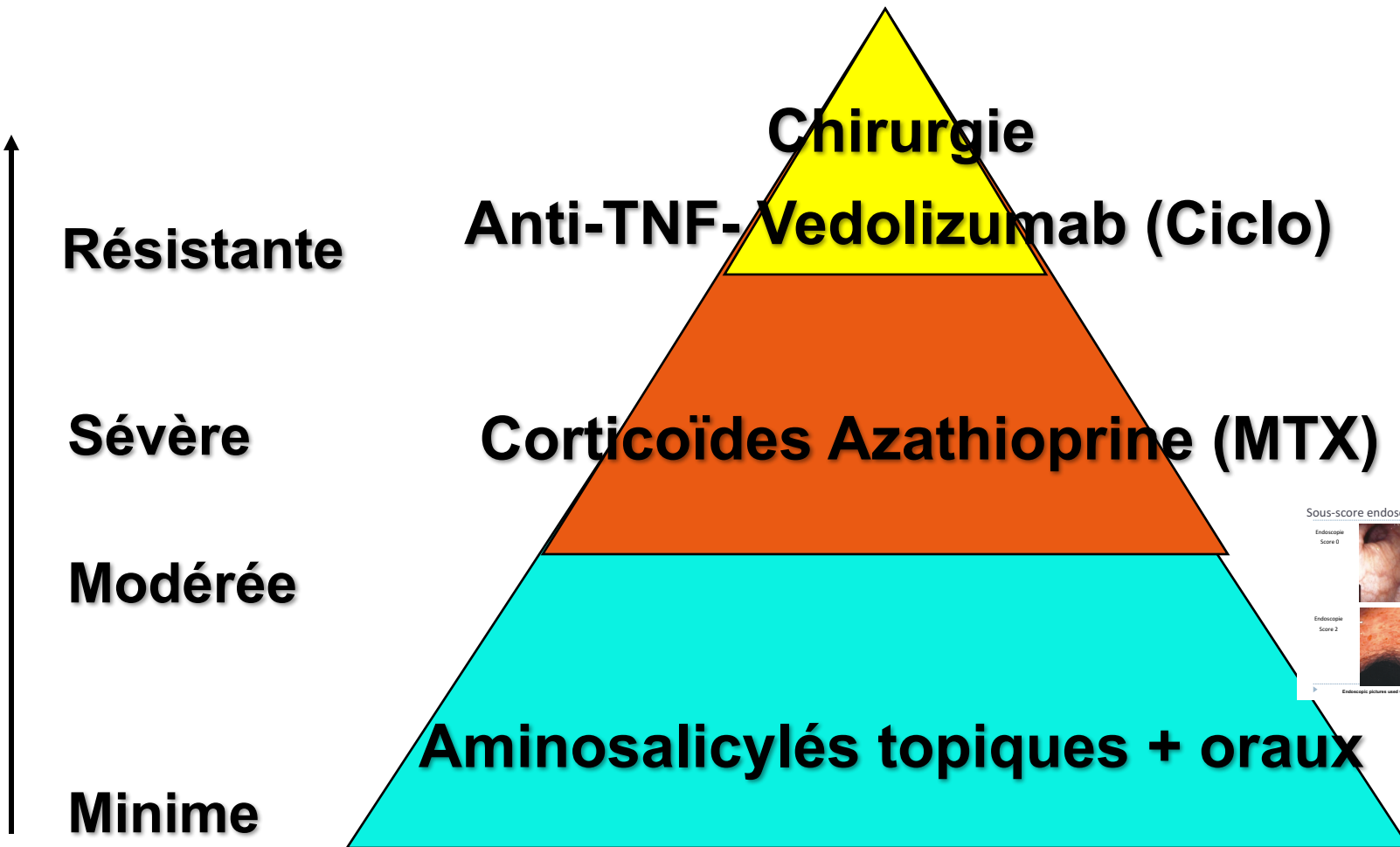
**OBJECTIFS**  
*Guérir la « poussée »*  
*Guérir les lésions*  
*Prévenir la rechute*  
*Prévenir le cancer*

### Éléments du choix thérapeutique dans la RCH

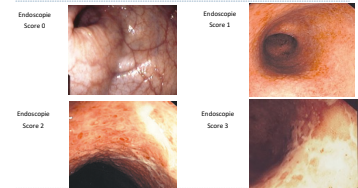
- Sévérité
- (Localisation)
- Historique d'efficacité-tolérance
- Choix du malade

**OBJECTIFS**  
*Guérir la « poussée »*  
*Guérir les lésions*  
*Prévenir la rechute*  
*Prévenir le cancer*

# Traitement de la RCH en 2017



Sous-score endoscopique du score Mayo



Endoscopic pictures used with the permission of Dr. Paul Rutgeerts, Academisch Ziekhuis Gasthuisberg, Leuven, Belgium

# Traitement de la maladie de Crohn (MC)... en 2017

## Possibilités thérapeutiques dans la M. Crohn

**OBJECTIFS**  
*Guérir la « poussée »*  
*Guérir les lésions*  
*Prévenir la rechute*  
*Prévenir le cancer*

- Aminosalicylés
- Corticothérapie dont budesonide
- Azathioprine (6-MP) ou Méthotrexate
- Anti-TNF
- Vedolizumab - Ustekinumab
- Chirurgie

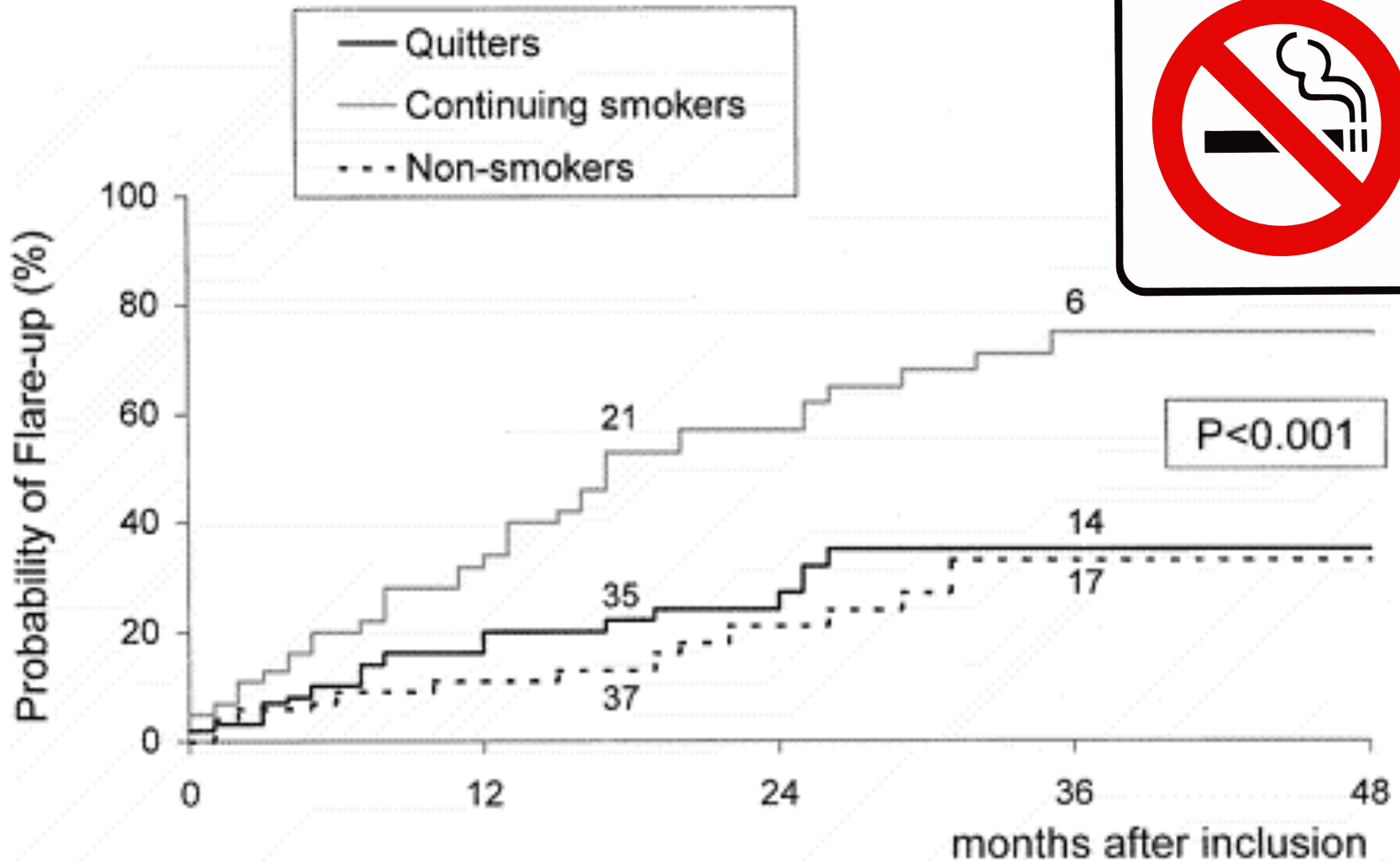
## Éléments du choix thérapeutique dans la M. Crohn

**OBJECTIFS**  
*Guérir la « poussée »*  
*Guérir les lésions*  
*Prévenir la rechute*  
*Prévenir le cancer*

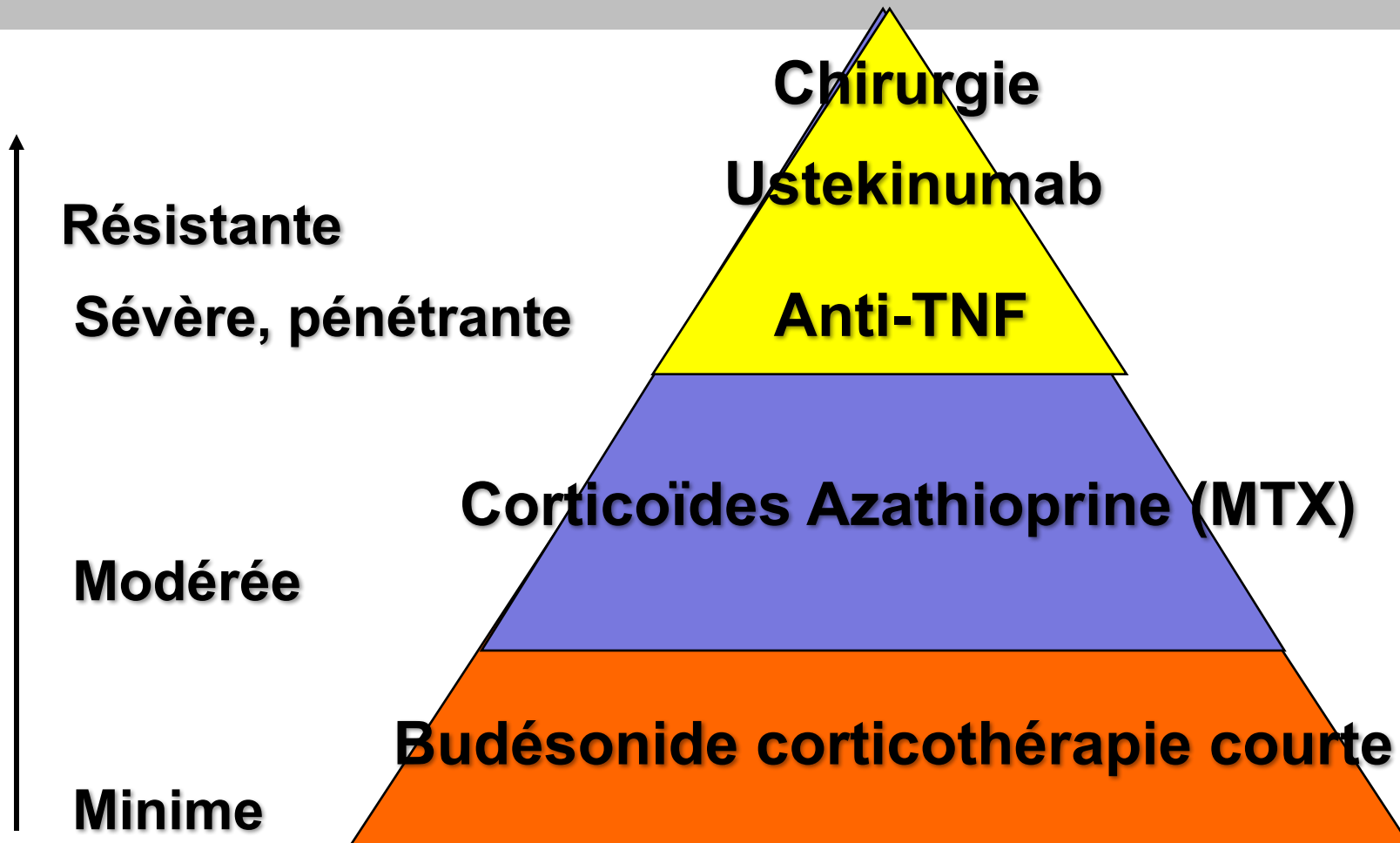
- Sévérité
- (Localisation)
- Historique d'efficacité-tolérance
- Choix du malade

# TABAC et maladie de Crohn

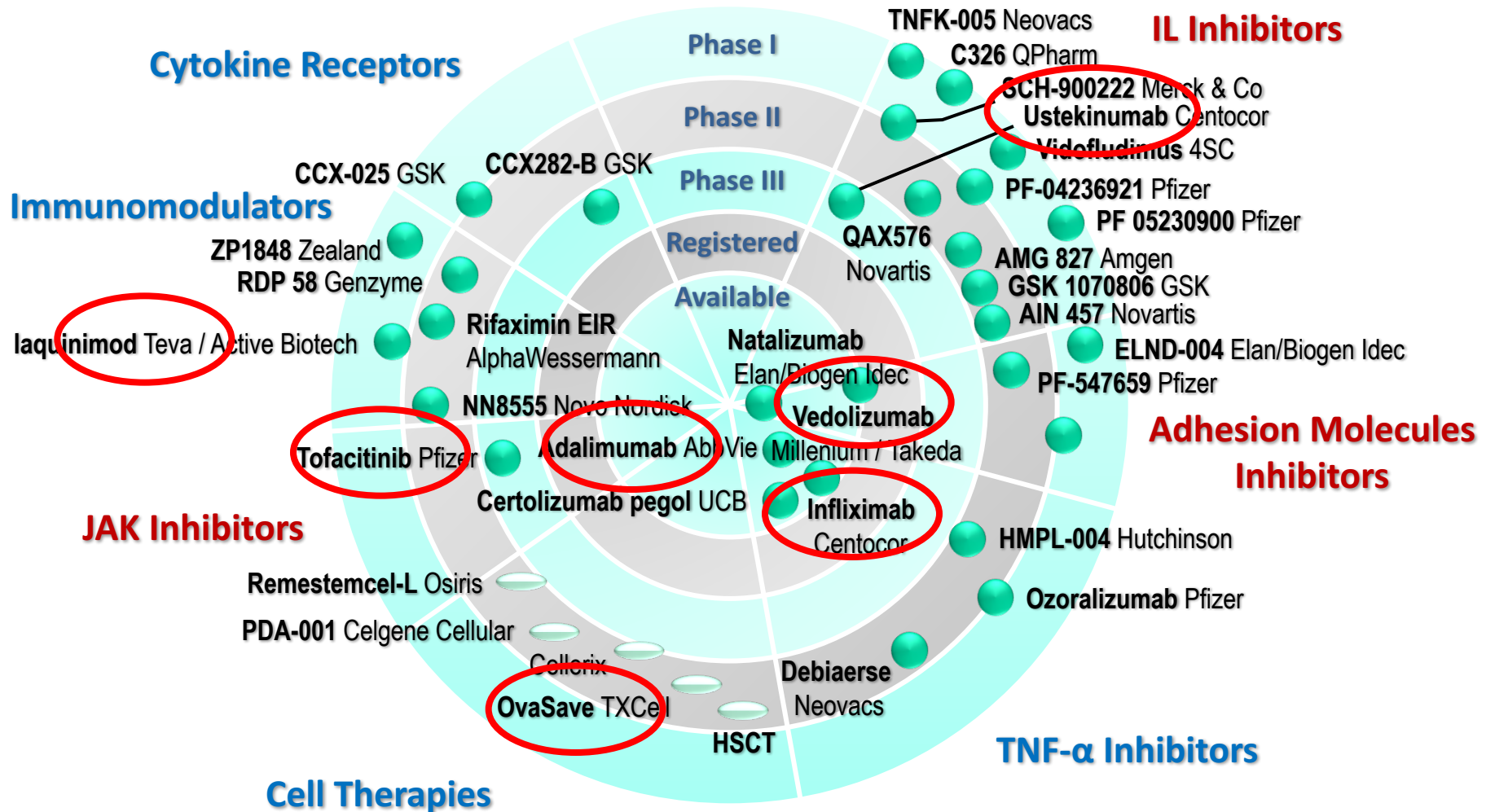
*Cosnes J, et al. Gastroenterology 2001;120:1093-9*



# Traitement de la M. Crohn en 2017



# LA GALAXIE THÉRAPEUTIQUE DANS MICI



+ fingolimod

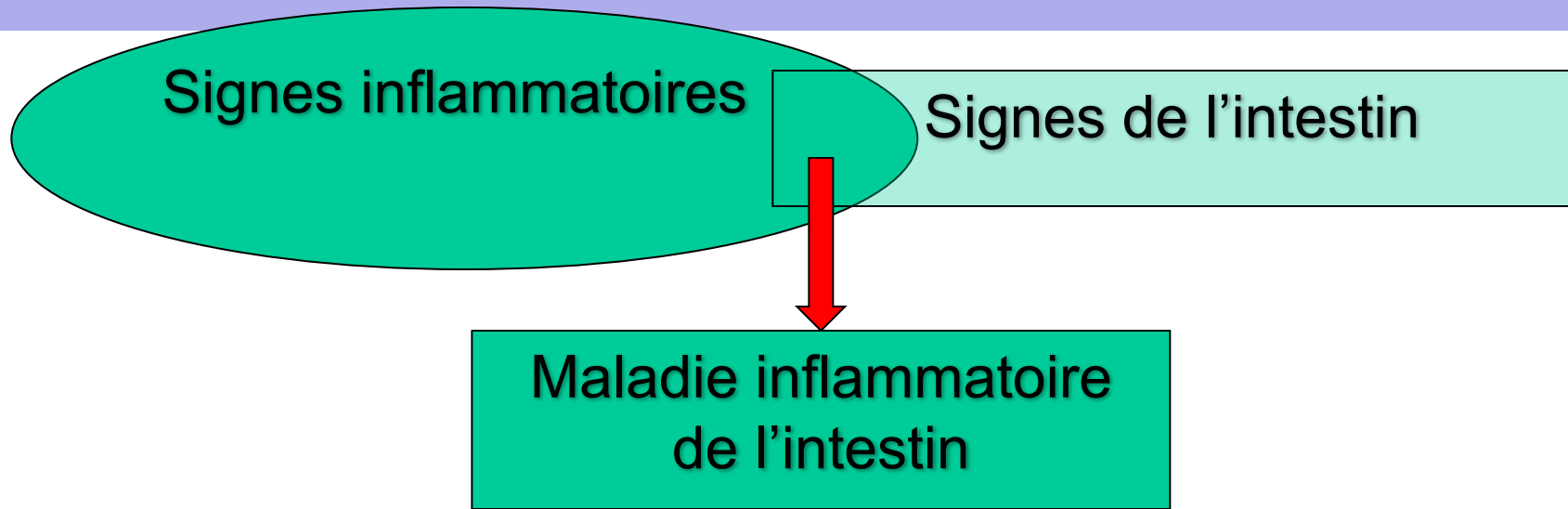
Modulation des récepteurs sphingosine 1 et 5Phosphate

# MICI et le biologiste en 30 min

- Les MICI
  - Epidémiologie
  - Présentation clinico-biologique et diagnostic
  - Thérapeutique
- **MICI et le biologiste**
  - Diagnostic positif et différentiel
  - Diagnostic de gravité
  - Diagnostic des complications (cancer)
  - Théragnostics
  - Examens avant traitements (thiopurines, biologiques)
  - Therapeutic drug monitoring

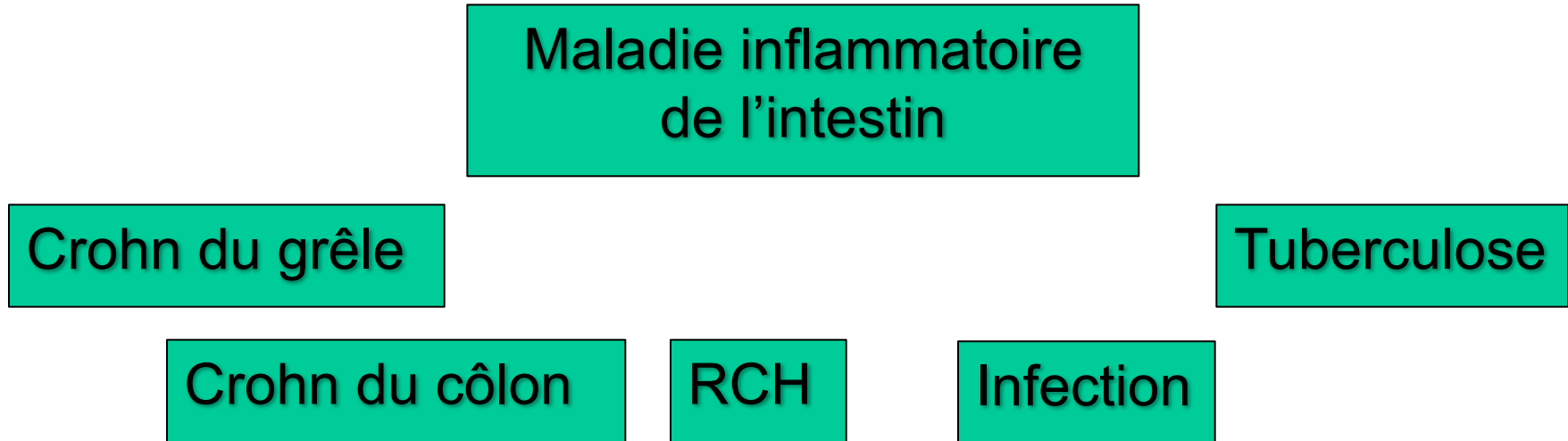


# Objectif : détecter quantifier une inflammation



- Marqueurs sanguins classiques : CRP
- Marqueurs fécaux : calprotectine (lactoferrine)

# Objectif : différencier des inflammations intestinales



- Marqueurs sanguins : ASCA, ANCA autres Ompc, ...
- Marqueurs fécaux : pathogènes (...)

# Objectif : diagnostic de gravité

- Inflammation
- Exsudation
- Dénutrition
- Carences et leurs complications

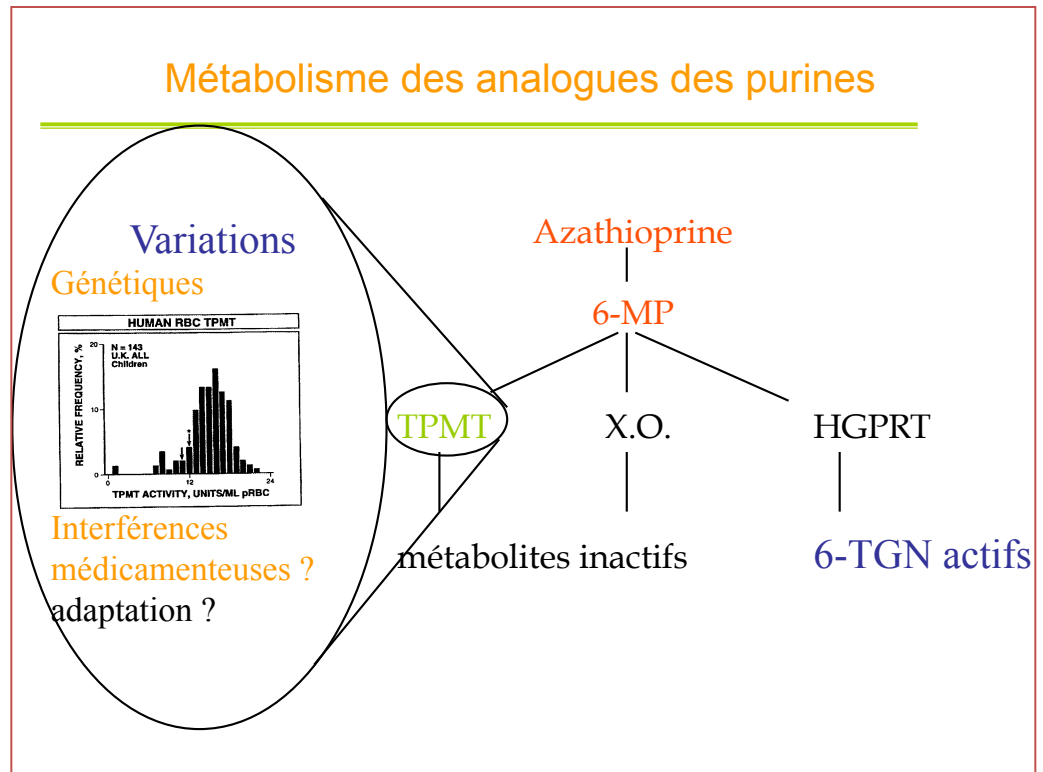
## Objectif : théragnostics

- Génétique des MICI = 0 (sauf formes sévères précoces)
- Avant analogues des purines dépister risque de TPMT basse (*cf plus loin*)
- Microbiote des MICI = 0 (piste ++)
- Futur

# Dosages des dérivés des thiopurines

- TPMT avant de traiter

- 6TGN
- 6 MMRP



# Suivi biologique analogues des purines et méthotrexate

- dosage hebdomadaire pendant 1 mois de l'hémogramme, des plaquettes et des transaminases
- Puis tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois par la suite
- peau ... en parler, lymphomes avec analogues des purines
- frottis du col de l'utérus chez la femme
- Dosages 6TGN et 6MMPR ??

# Dosages thérapeutiques au cours des MICI

## Recommandations AGA 2017

- > **AGA Recommendation 3:** In adult patients with IBD being started on thiopurines, the AGA suggests routine thiopurine methyltransferase (TPMT) testing (enzymatic activity or genotype) to guide thiopurine dosing (Conditional recommendation, Low quality evidence)
  - > **AGA Recommendation 4:** In adult patients treated with thiopurines with active IBD or adverse effects thought to be due to thiopurine toxicity, the AGA suggests reactive thiopurine metabolite monitoring to guide treatment changes (Conditional recommendation, Very low quality evidence)
  - > **AGA Recommendation 5:** In adult patients with quiescent IBD treated with thiopurines, the AGA suggests against routine thiopurine metabolite monitoring (Conditional recommendation, Very low quality evidence)
  - > Use of TDM in conjunction with non-TNF targeting therapies such as vedolizumab (VDZ) & UST was not discussed
  - > Presenter (Siddharth Singh) noted that he expects the guidelines to be updated within 3-5 years to reflect additional evidence for the use of TDM-based treatment strategies in IBD
-

# Dosages thérapeutiques au cours des MICI

## Recommandations AGA 2017

- > **AGA Recommendation 1:** In adults with active IBD treated with anti-TNF agents, the AGA suggests reactive TDM to guide treatment changes (Conditional recommendation, Very low quality of evidence)
- > **AGA Recommendation 2:** In adult patients with quiescent IBD treated with anti-TNF agents, the AGA recommends that routine proactive TDM only be used in the setting of clinical research (No recommendation, Knowledge gap)
- > **AGA Recommendation 3:** In adult patients with IBD being started on thiopurines, the AGA suggests routine thiopurine methyltransferase (TPMT) testing (enzymatic activity or genotype) to guide thiopurine dosing (Conditional recommendation, Low quality evidence)
- > **AGA Recommendation 4:** In adult patients treated with thiopurines with active IBD or adverse effects thought to be due to thiopurine toxicity, the AGA suggests reactive thiopurine metabolite monitoring to guide treatment changes (Conditional recommendation, Very low quality evidence)
- > **AGA Recommendation 5:** In adult patients with quiescent IBD treated with thiopurines, the AGA suggests against routine thiopurine metabolite monitoring (Conditional recommendation, Very low quality evidence)
- > Use of TDM in conjunction with non-TNF targeting therapies such as vedolizumab (VDZ) & UST was not discussed
- > Presenter (Siddharth Sigh) noted that he expects the guidelines to be updated within 3-5 years to reflect additional evidence for the use of TDM-based treatment strategies in IBD



# Dosages (« PK »)

- Résiduelles IFX ou autres ADA
- Cible thérapeutique
- Pour améliorer quoi ?
  - Tolérance
  - Coût
  - Efficacité
  - Décision thérapeutique (dose, rythme d'administration, ajout IS, changement)
- Indications 2017: Proactives (systématiques) ou réactives en cas de perte de réponse

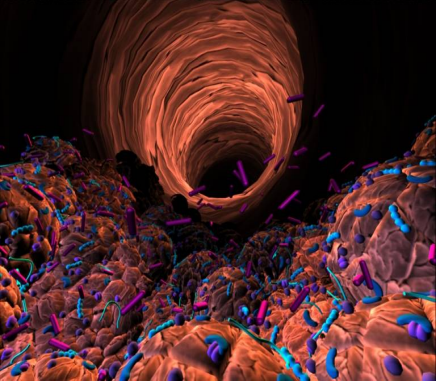
| Recommended drug serum trough levels for use in TDM |   |
|---|---|
| Biologic Therapy                                    | Suggested drug serum trough level cut off |
| Infliximab  | ≥ 5µg/mL                                  |
| Adalimumab  | ≥ 7.5µg/mL                                |
| Certolizumab pegol                                  | ≥ 20µg/mL                                 |
| Golimumab   | Unknown                                   |
| Vedolizumab   | Unknown                                   |
| Ustekinumab   | Unknown                                   |

# Faibles concentrations résiduelles

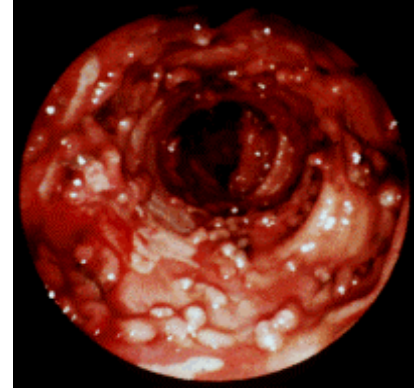
- Dose
- Observance
- Intervalle
- Consommation par inflammation
- ATI
- Perte digestive

# En résumé pour le biologiste

- Biologie usuelle
- Vitamine D
- CRP ceux qui ne montent pas
- Calprotectine fécale
- Selles autres
- Quantiféron
- Sérologies et pourquoi
- Suivi biologique « tight control »
- Théragnostics actuels
- Microbiote



# CONCLUSIONS



- Cause inconnue ... recherche
- Traitements suspensifs, beaucoup de biothérapies
- Suivi biologique de la maladie, de la tolérance des traitements, des dosages thérapeutiques...
- Evolution rapide des pratiques