

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

Conflits d'intérêts

Honoraires pour conférences

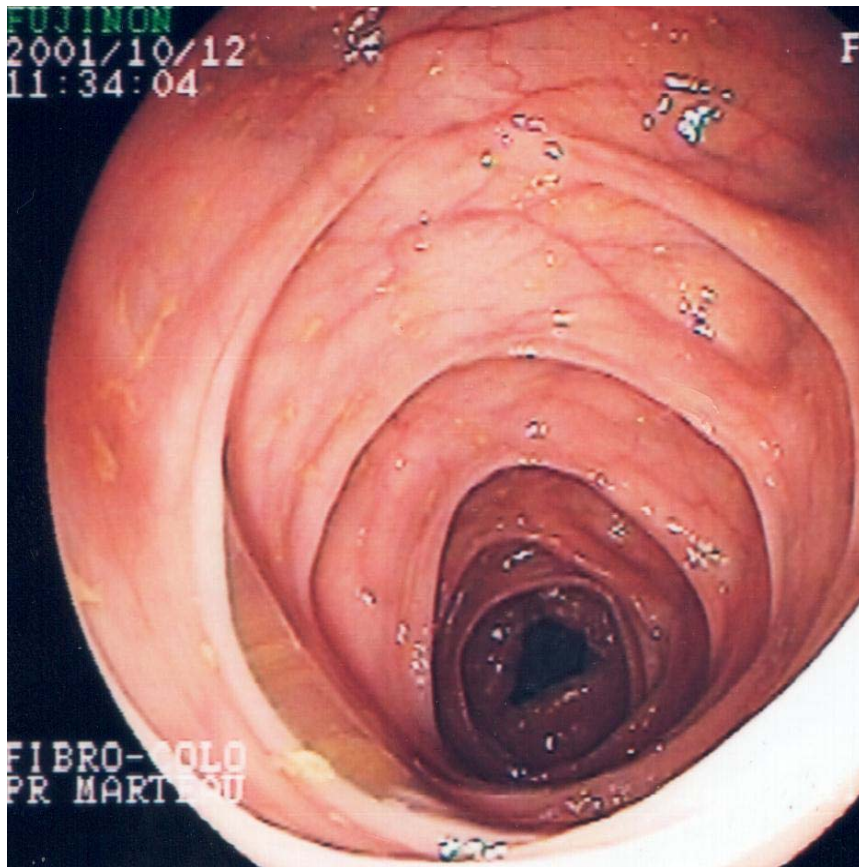
- Abbvie,
- Biocodex,
- Ferring,
- Hospira,
- Mayoly Spindler,
- Merck Médications Familiales,
- Pfizer,
- MSD,
- Takeda,
- Tillots

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

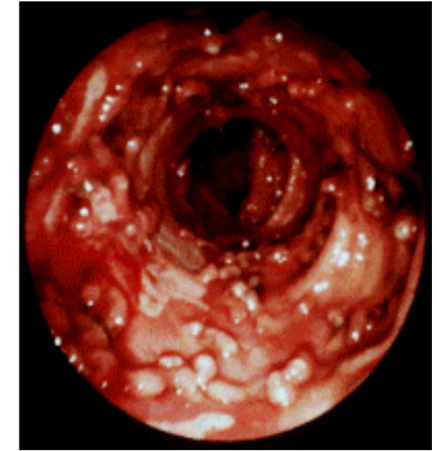
Inflammation intestinale et/ou colique

Lésions

- érythème, œdème
- ulcérations, ...

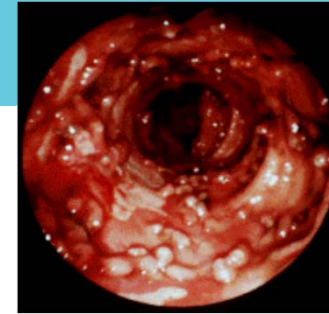
Causes

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

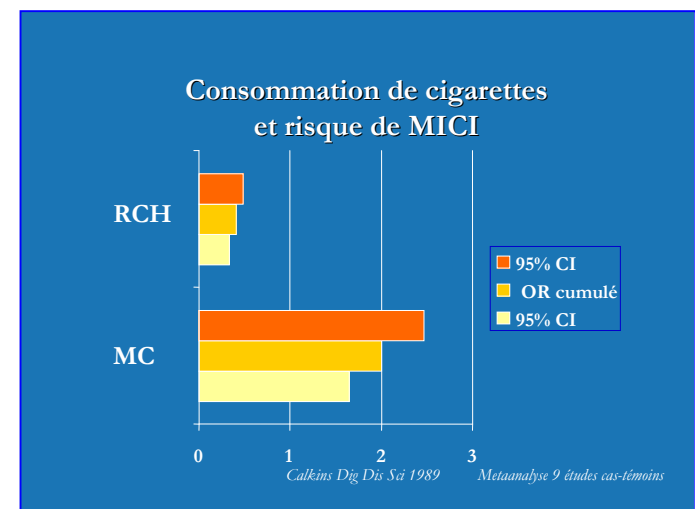
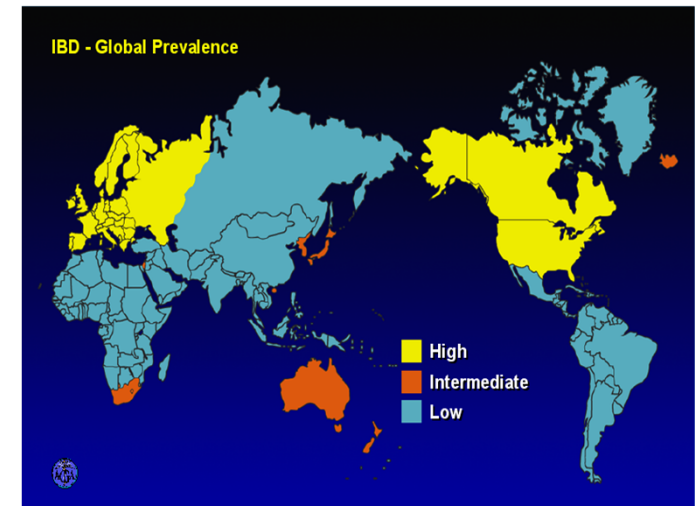


- Rectocolite hémorragique (RCH)
- Maladie de Crohn
- Colites inclassées et indéterminées
- Colites microscopiques (lymphocytaire et collagène)

MICI



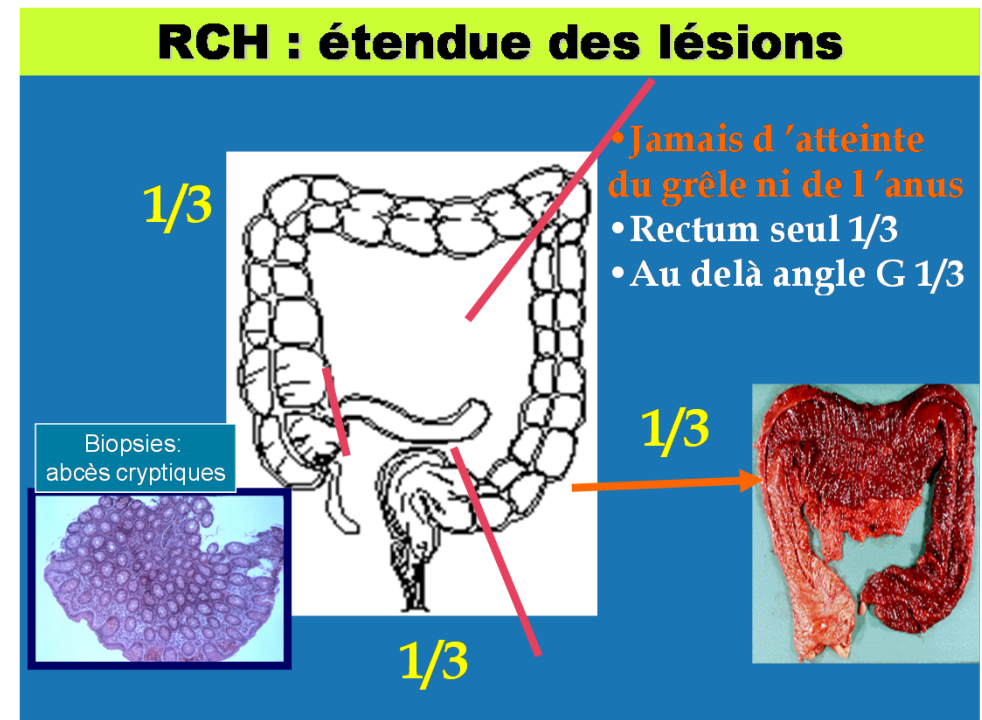
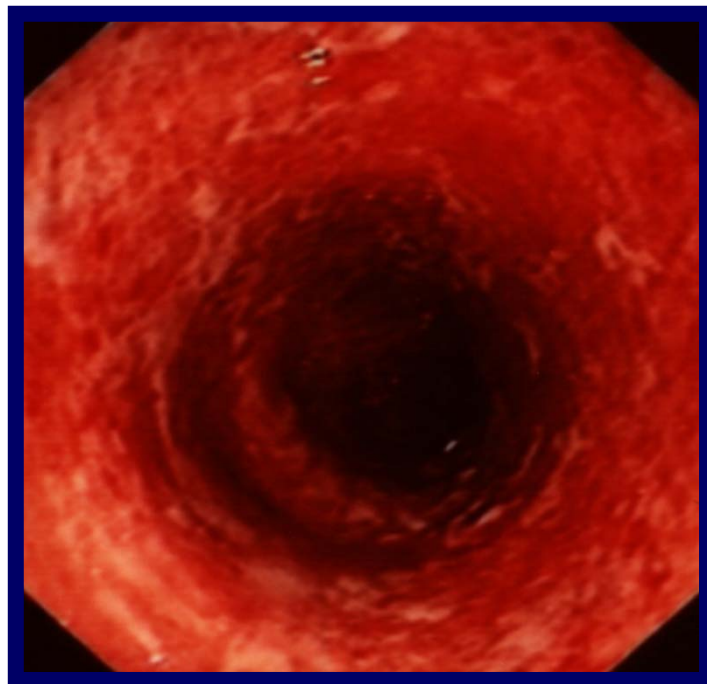
- Inflammation du tube digestif - Chronique
... ALD
- Signes digestifs +/- S. généraux +/- s. extra-digestifs
- Cause indéterminée (facteurs génétiques et d'environnement) ... familles « mixtes »
- Diagnostic : ++ endoscopie et biopsies
- Traitement : anti-inflammatoires «digestifs» et immuno-modulateurs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



RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

« RCH »

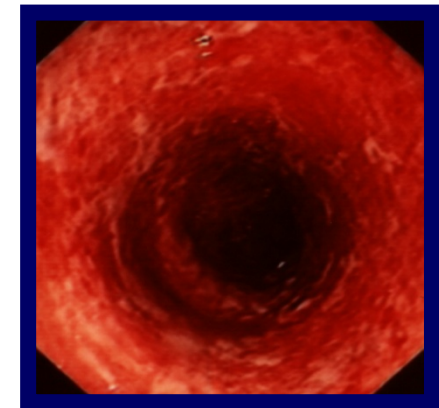
- è MICI
- è Atteignant la muqueuse rectale et éventuellement colique, sans intervalle sain



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)

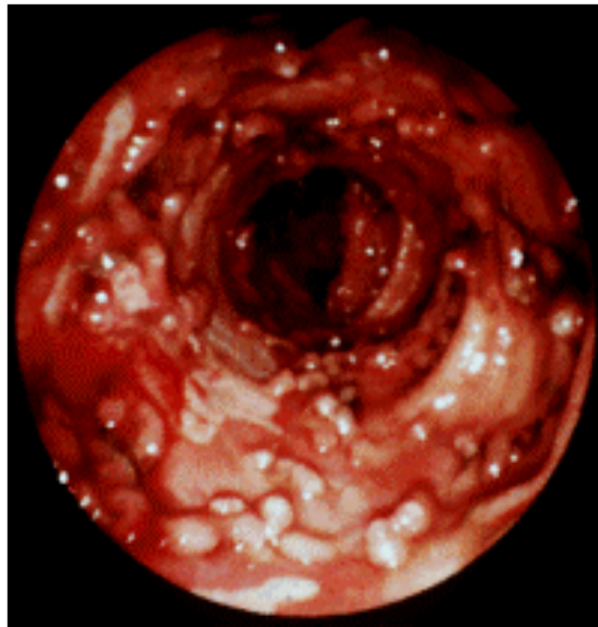
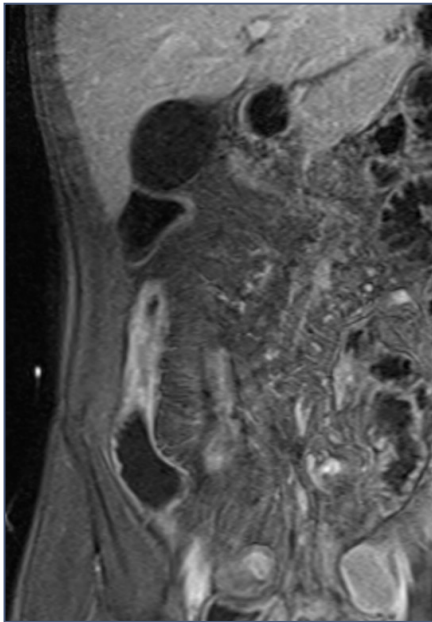


*parfois manifestations extra-
digestives*



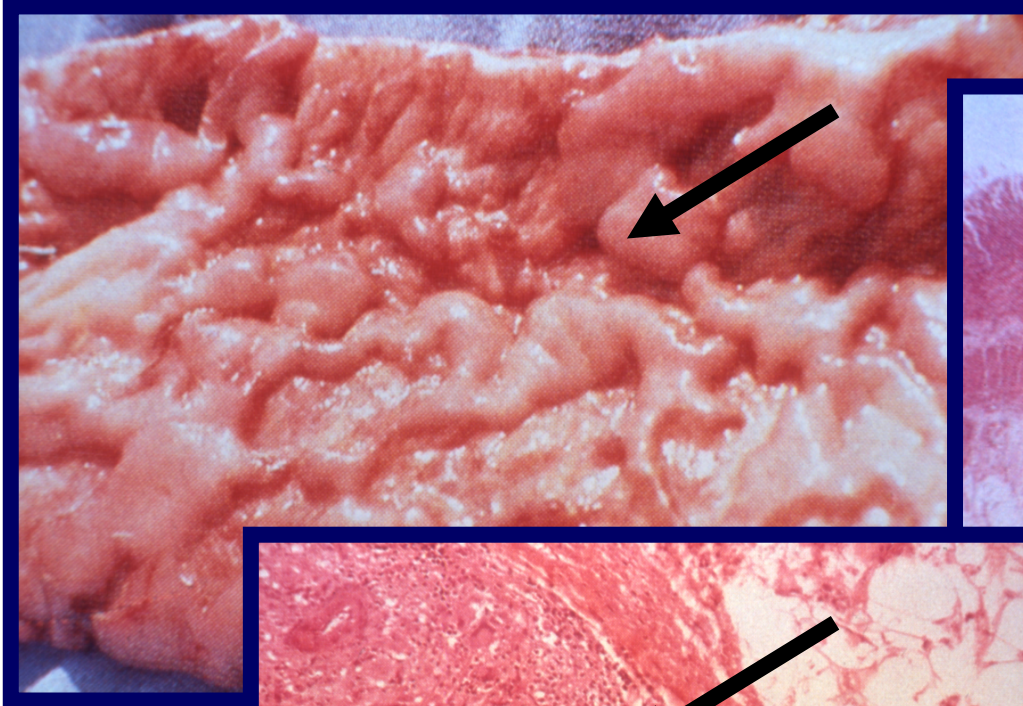
Maladie de Crohn

- 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)

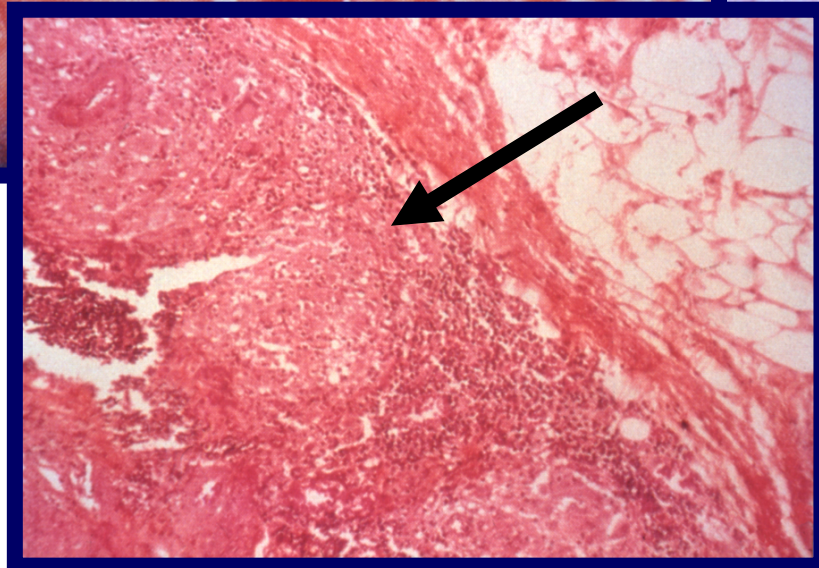
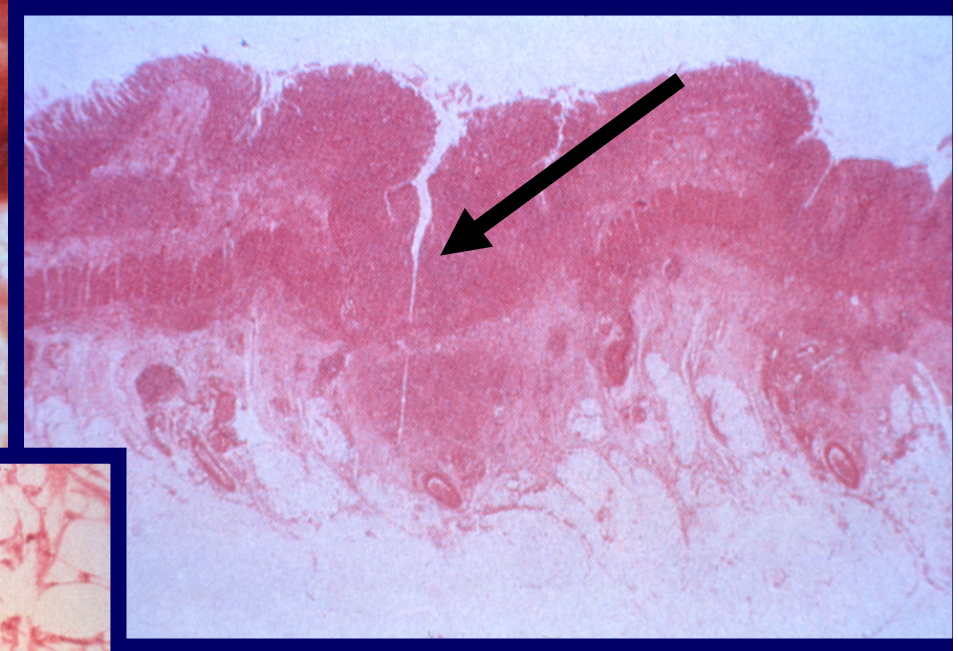


Maladie de Crohn

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

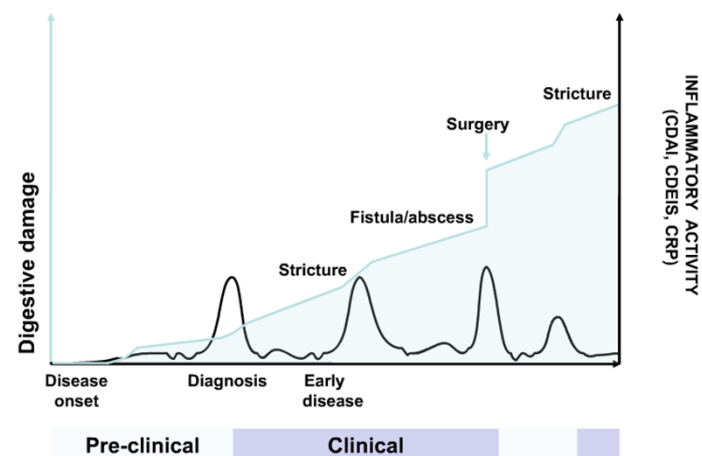
difficile à prévoir initialement (chaque malade a son « profil évolutif »)

Risque d'extension de la colite (30 %)

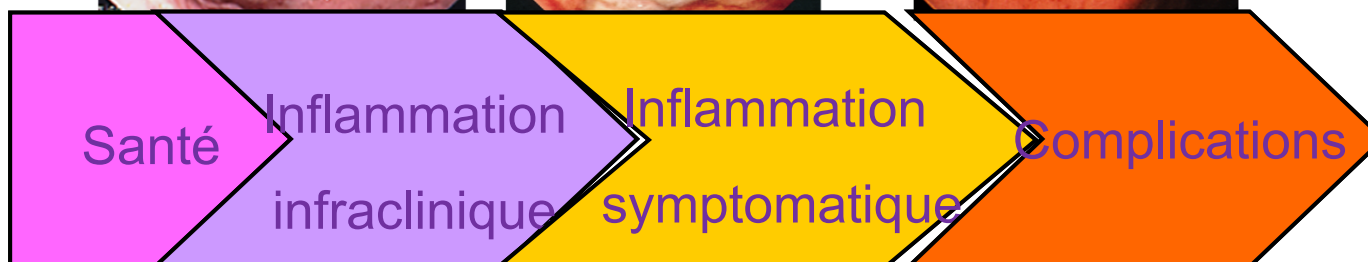
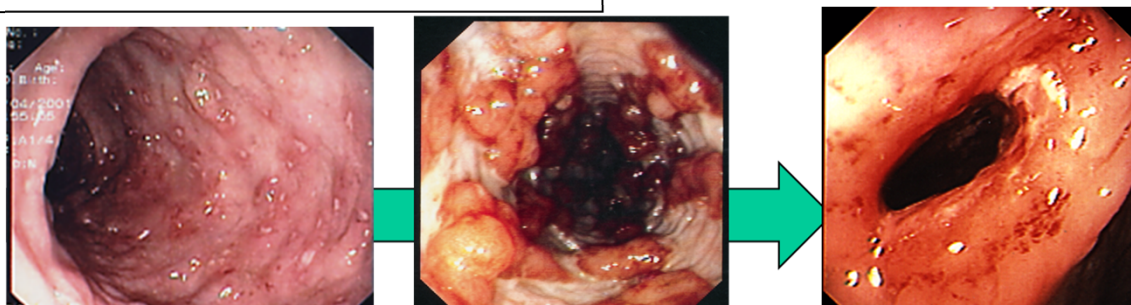
Risque de colite grave (15%)

Risque accru de cancer du côlon

Progression parallèle de l'inflammation et de la "destruction" intestinale au cours des MICI



Pariente B, et al. Inflamm Bowel Dis 2010



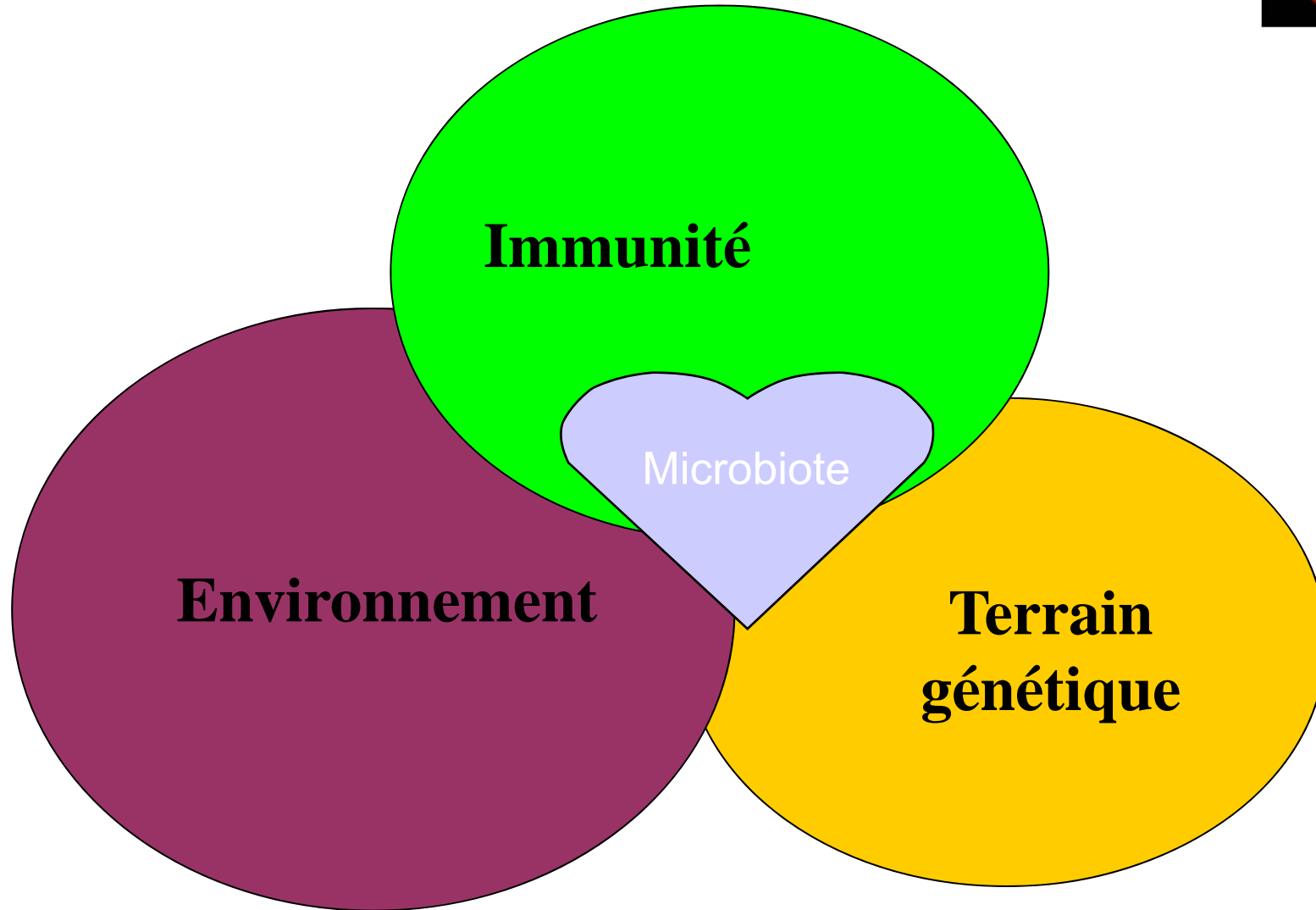
Cancer du côlon et MICI

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

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

MOYENS

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

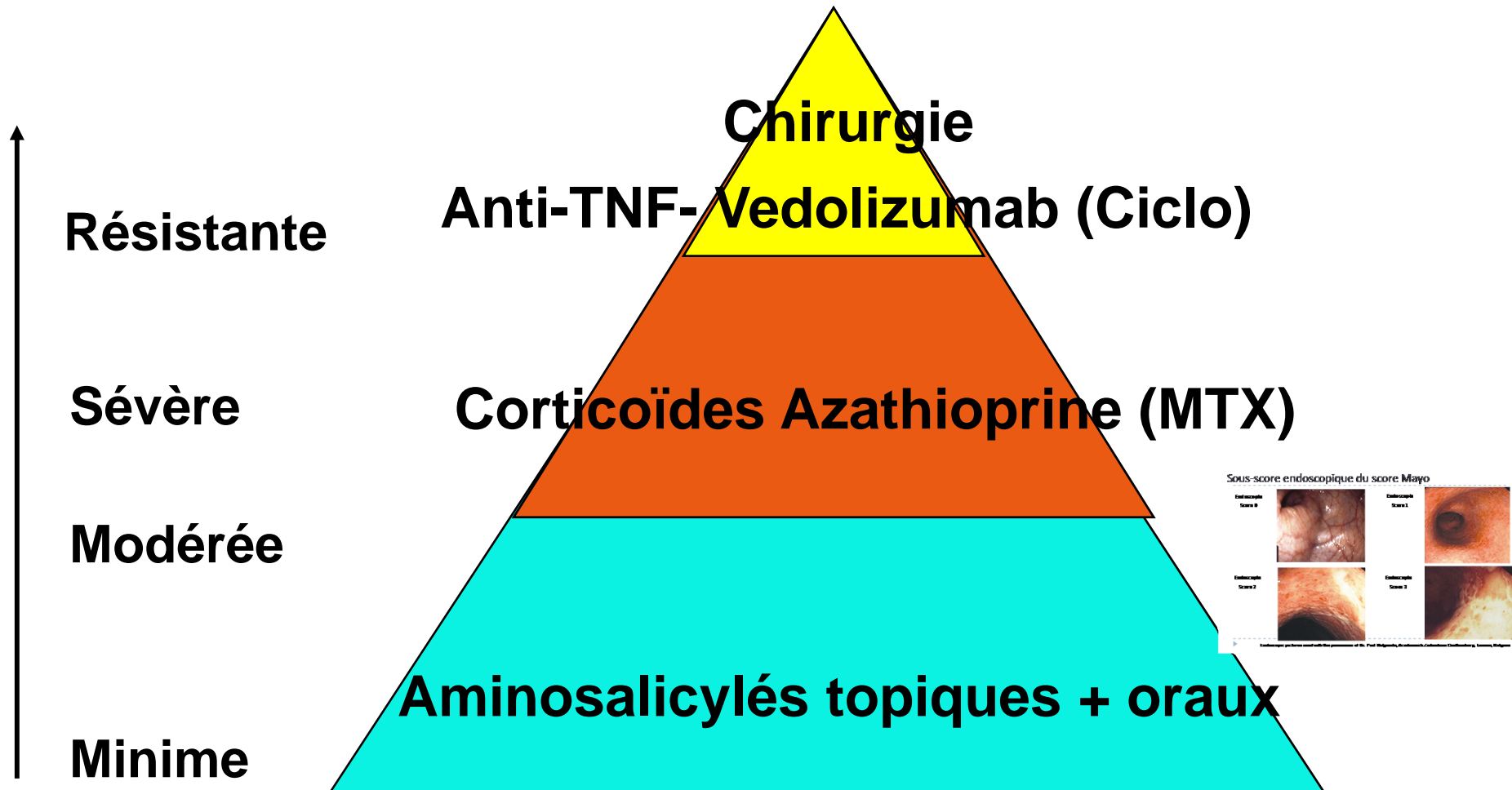
OBJECTIFS
Guérir la « poussée »
Guérir les lésions
Prévenir la rechute
Prévenir le cancer

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



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 budésone
- Azathioprine (6-MP) ou Méthotrexate
- Anti-TNF
- Vedolizumab - Ustekinumab
- Chirurgie

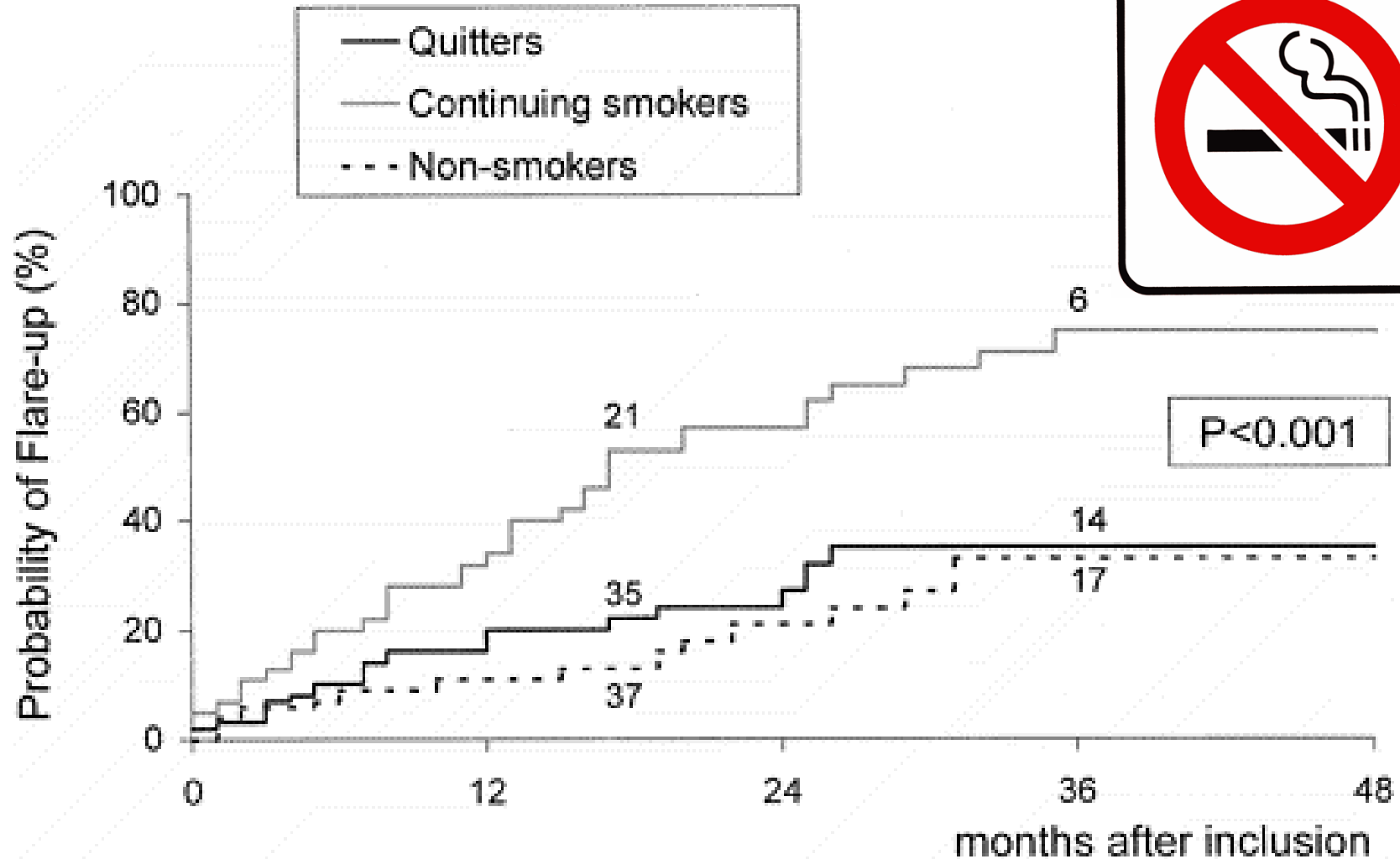
Éléments du choix thérapeutique dans la M. Crohn

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

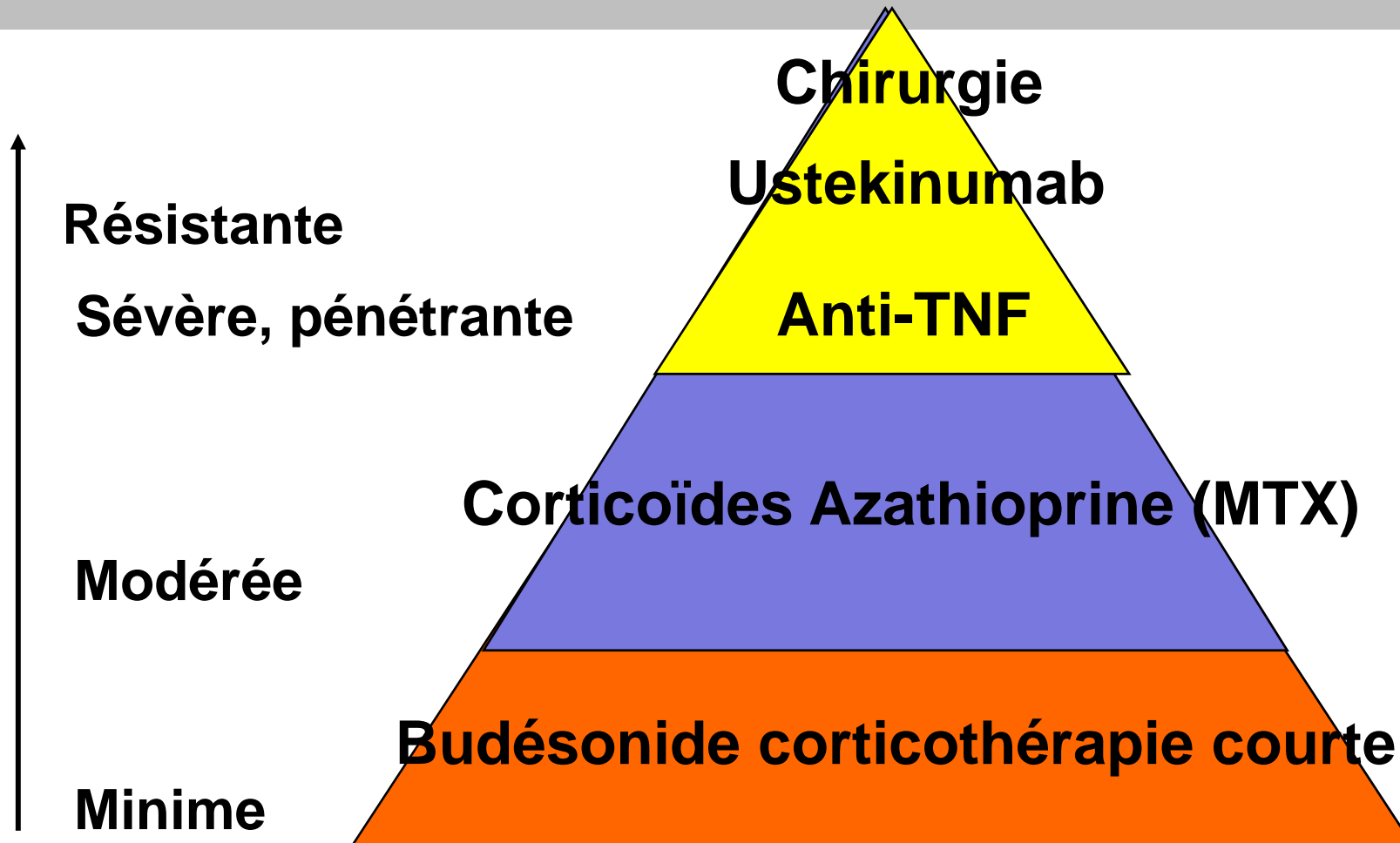
- Sévérité
- (Localisation)
- Historique d'efficacité-tolérance
- Choix du malade

TABAC et maladie de Crohn

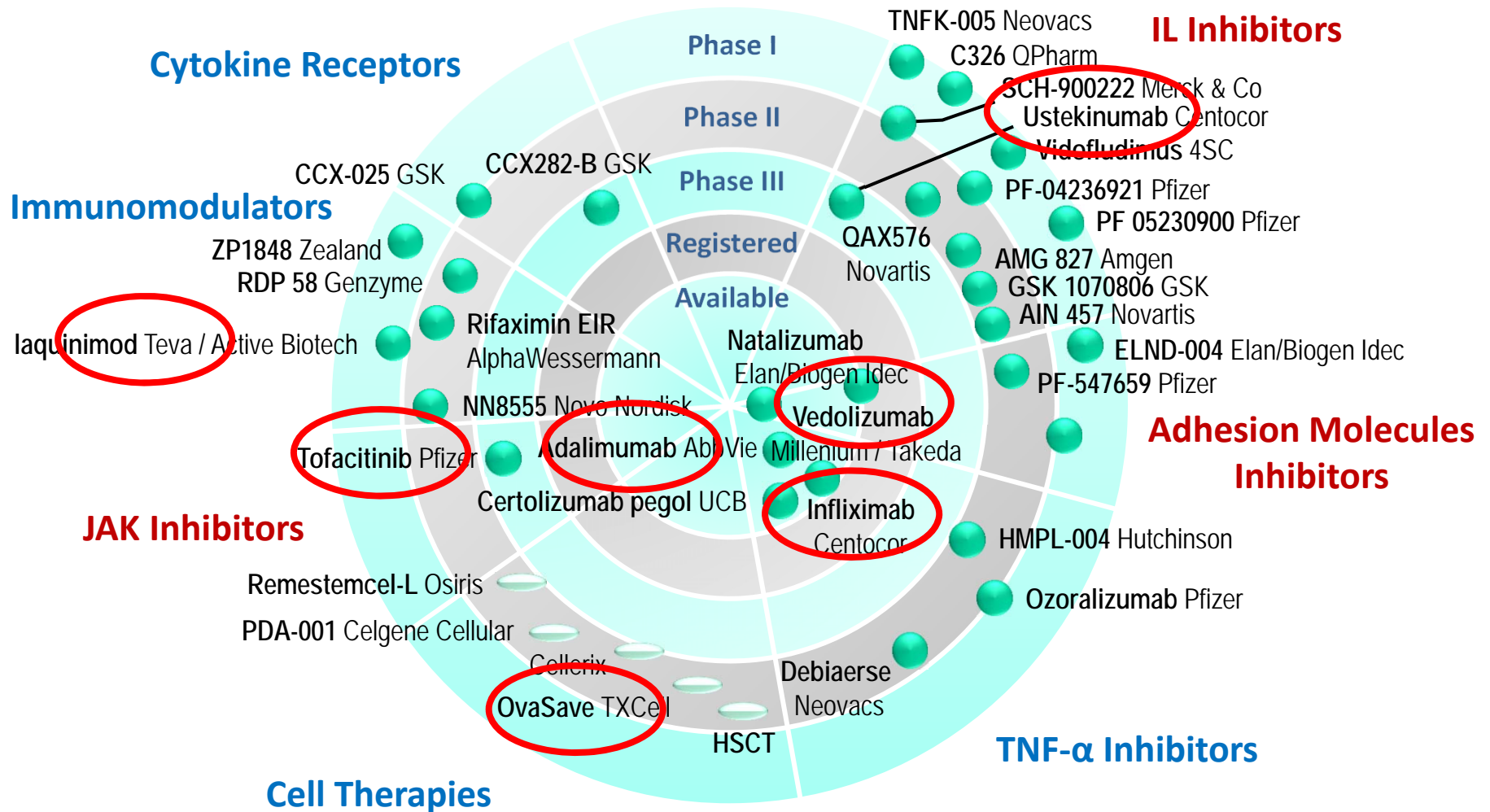
Cosnes J, et al. Gastroenterology 2001;120:1093-9



Traitement de la M. Crohn en 2017



LA GALAXIE THÉRAPEUTIQUE DANS MICI



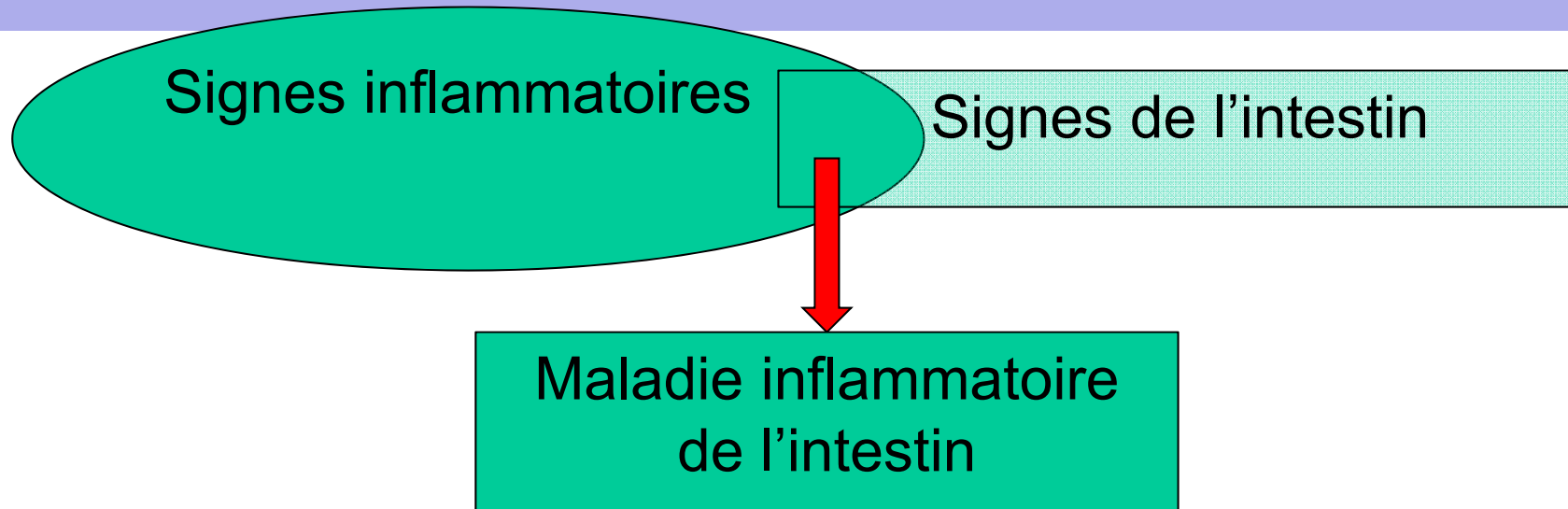
+ fingolimod

Modulation des récepteurs sphingosine 1 et 5Phosphate

MICI et le biologiste en 30 min

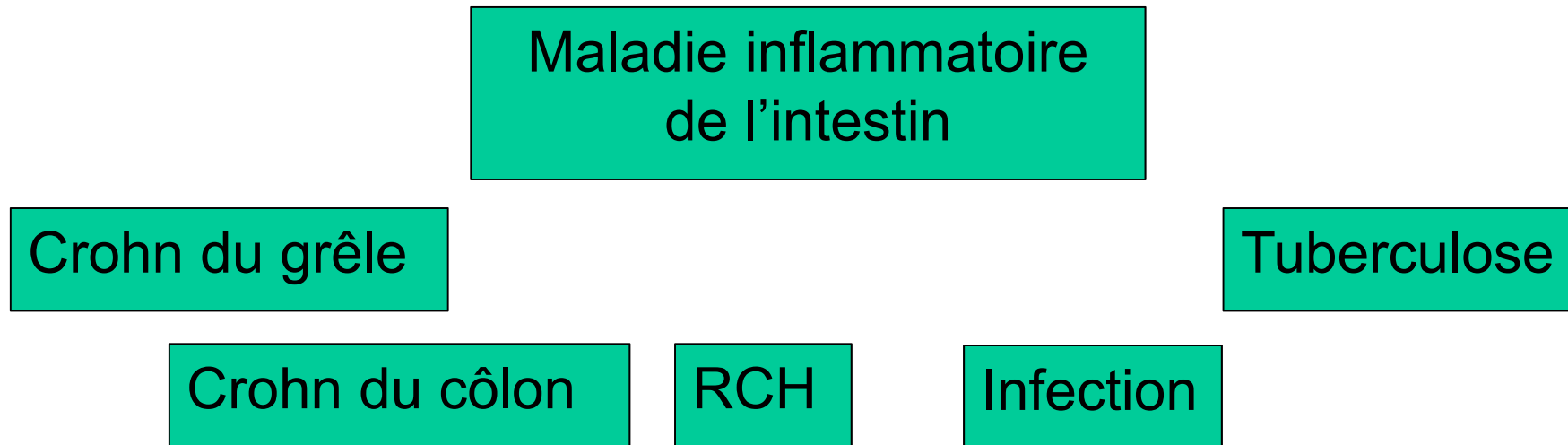
- Les MICI
 - Epidémiologie
 - Présentation clinico-biologique et diagnostic
 - Thérapeutique
- **MICI et le biologiste**
 - Diagnostic positif et différentiel
 - Diagnostic de gravité
 - Diagnostic des complications (cancer)
 - Théragnostics
 - Examens avant traitements (thiopurines, biologiques)
 -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

Objectif : détecter quantifier une inflammation



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

Objectif : différentier des inflammations intestinales



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

Objectif : diagnostic de gravité

- Inflammation
- Exsudation
- Dénutrition
- Carences et leurs complications

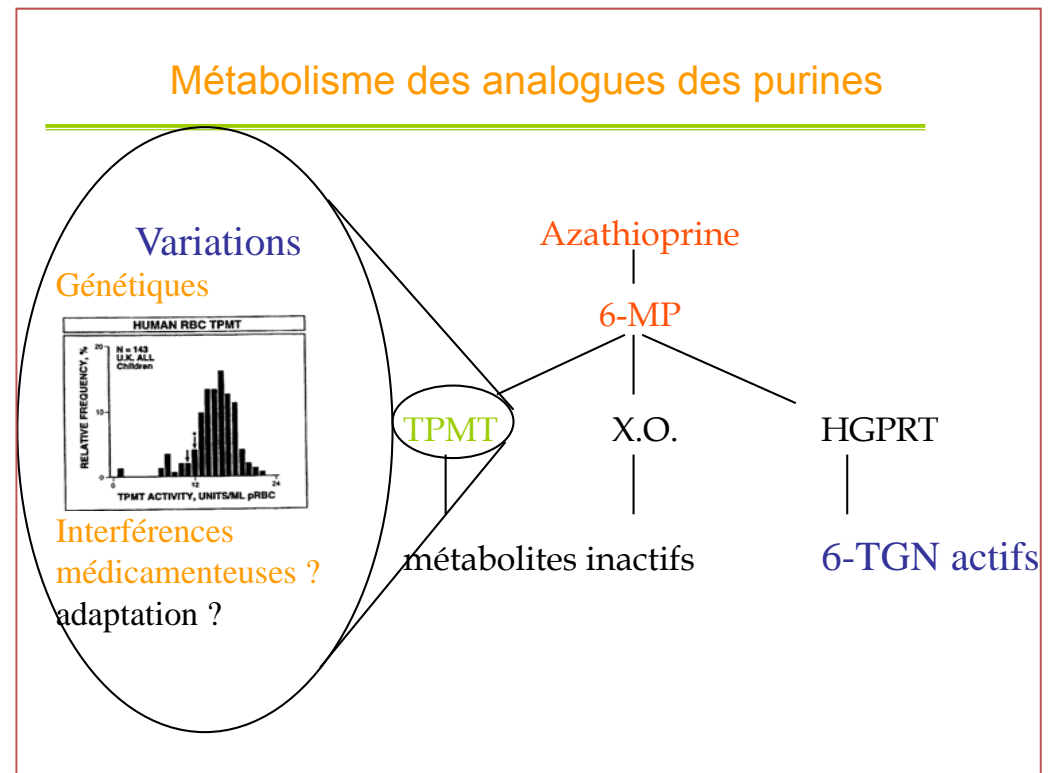
Objectif : théragnostics

- 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 MMR



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 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 (« 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

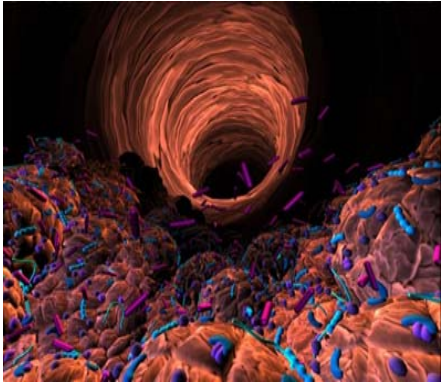
Recommended drug serum trough levels for use in TDM	
Biologic Therapy	Suggested drug serum trough level cut off
Infliximab	≥ 5µg/mL
Adalimumab	≥ 7.5µg/mL
Certolizumab pegol	≥ 20µg/mL
Golimumab	Unknown
Vedolizumab	Unknown
Ustekinumab	Unknown

Faibles concentrations résiduelles

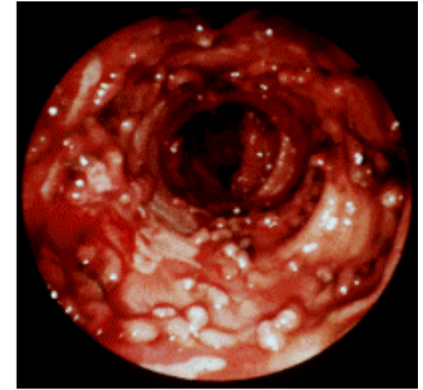
- Dose
- Observance
- Intervalle
- Consommation par inflammation
- ATI
- Perte digestive

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**