

JFHOD

Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive



2015

TFI et MICI

Pr Benoit Coffin
AP-HP Hôpital Louis Mourier
Université Denis Diderot-Paris 7
INSERM U987

- CONFLITS D'INTÉRÊT
 - Laboratoire Mayoly Spindler
 - Laboratoire Mundipharma
 - Laboratoire Almiral

- POINTS FORTS :
- L'association TFI-MICI n'est pas liée au hasard
- L'utilisation des biomarqueurs (CRP, calprotectine fécale) est indispensable pour rechercher une inflammation persistante.
- Malgré les biomarqueurs, chez certains patients il est nécessaire de recourir à des examens morphologique adaptés pour recherche des lésions inflammatoires.
- L'optimisation du traitement de la MICI est logique chez les patients TFI-MICI ayant une inflammation, elle n'est sans doute pas pertinente chez les patients n'ayant pas d'inflammation.
- Le niveau de preuve des traitements habituels des TFI est très faible chez les patients TFI-MICI.
- Une réévaluation régulière clinico-biologique est nécessaire pour détecter une éventuelle rechute de la MICI.

TFI-MICI

- Présence de symptômes fonctionnels digestifs chez des patients atteints de MICI.
- Questions pour la pratique clinique :
 - Ces symptômes sont-ils dus à une inflammation ?
 - Comment traiter ?
 - Optimiser le traitement de la MICI ?
 - Utiliser un traitement des TFI

TFI: un diagnostic basé sur des symptômes (Rome III)

- **Douleurs abdominale chronique ou Inconfort**
au moins 3 jours par mois dans les 3 derniers mois
associée à au moins 2 des critères suivants:
 - **1. amélioration avec la défécation**
 - **2. début associé avec une modification**
 - De la fréquence des selles
 - De l'aspect (apparence) des selles

Échelle de Bristol

Type de selles



Sous-groupes : SII-C, SII-D, SII-M

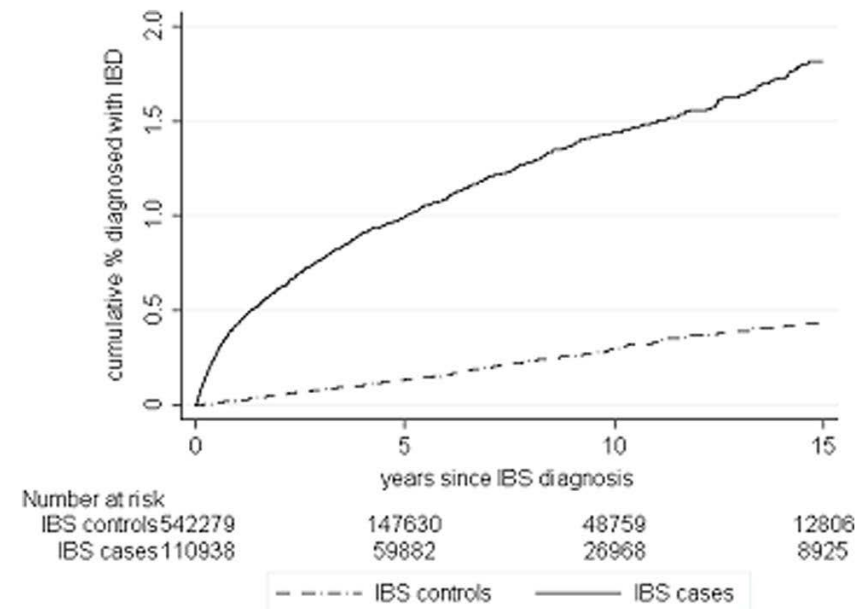
TFI-MICI :

coïncidence ou association ?

- Prévalence :
 - TFI : 5-20 % de la population générale
 - MICI : 130 à 240 pour 10⁵ habitants
 - ➔ MICI, peu fréquentes, peuvent être associées au TFI par le simple fait du hasard.
 - ➔ TFI, très fréquents, peuvent être diagnostiqués à tort chez des patients ayant une forme fruste de MICI.
- TFI et MICI :
 - pathologies chroniques avec phases de poussées entrecoupées de périodes de rémission spontanées ou induites par les traitements

Le diagnostic de TFI peut précéder l'apparition d'une MICI.

- Augmentation de l'incidence des MICI après un diagnostic de TFI.
 - TFI : $16,12 \cdot 10^4$ pts/an
 - Contrôle : $2,85 \cdot 10^4$ pts/an
- Phase prodromique avant un diagnostic de MICI :
 - MC : 2 à 7 ans
 - RCH : non



Symptômes de TFI et patients MICI

- Méta-analyse : 13 études cas-contrôle
 - 1703 patients MICI
- Diagnostic TFI : critère de Rome
- Prévalence des TFI : 39 % (IC95 % : 30-48%),
 - RR 4,89 (IC 95% : 3,43-6,98)
- MICI active 44 % vs. rémission 35 %
 - RR : 3,89 (IC 95% : 2,71-5,59)
- Maladie de Crohn 46 % vs. RCH 36 %
 - RR 1,36 (IC 95 % : 1,21-2,18)

Les symptômes de TFI sont plus fréquents chez des patients MICI, que la maladie soit active ou en rémission plus souvent au cours de la MC

Association non fortuite

Question : symptômes de TFI et MICI. MICI active ou en rémission ?

- Critères de Rome = critères cliniques
- Utilisation des biomarqueurs
- CRP, Calprotectine

CRP

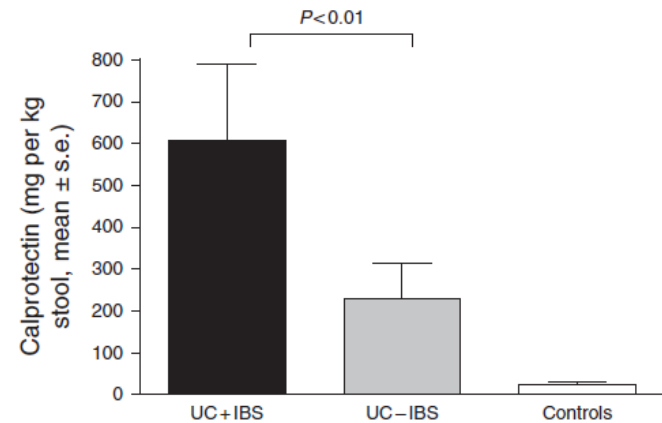
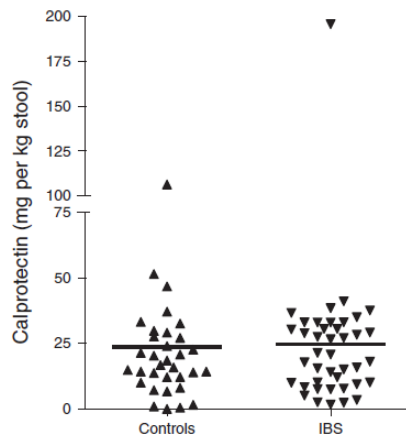
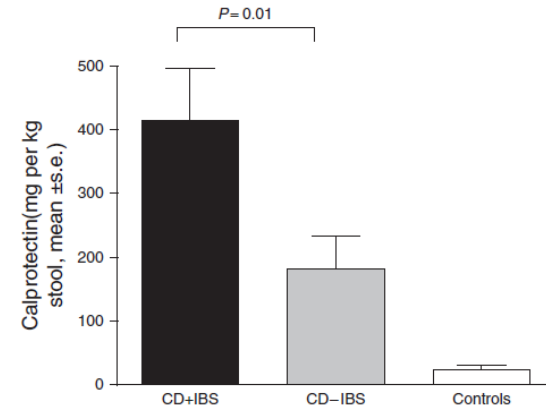
- Production hépatique en réponse à la libération de cytokines (IL6, IL1 β , TNF α)
- MICI : biomarqueur systémique témoin de l'inflammation digestive
- Nombreux variants génétiques associés à une synthèse faible ou nulle de la CRP
- Fréquence au cours des MICI ?
- Etudes pivots des anti-TNF : environ 30 % des patients avaient une CRP normale

Calprotectine fécale

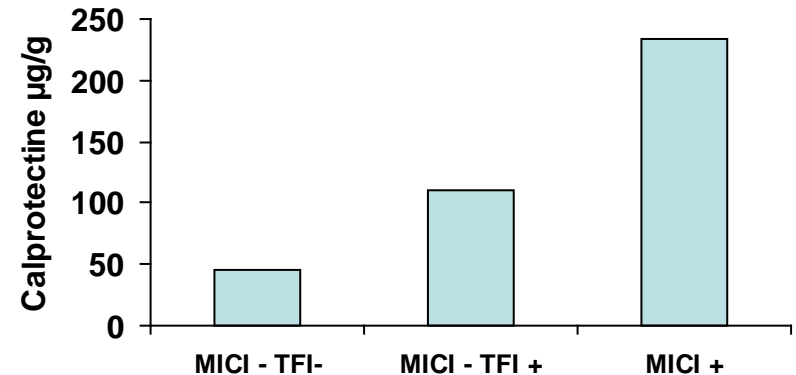
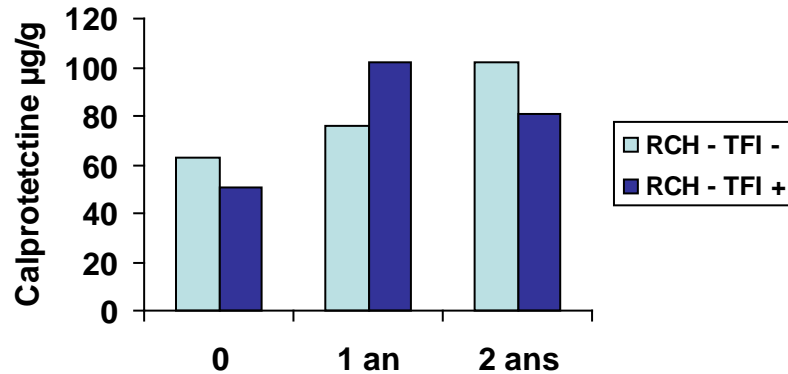
- Famille des protéines S100,
- Cytoplasme des polynucléaires et cellules mononuclées
- Valeur normale : < 50 $\mu\text{g/g}$ de selles
- élévation de la calprotectine
 - Témoin d'une inflammation
 - Facteur prédictif de rechute
- Normalisation
 - Cicatrisation muqueuse, voire histologique

TFI-MICI : une inflammation non contrôlée ?

- MC avec CDAI <150 : 62
 - TFI-MC : 59,7 %
- RCH avec UCAI ≤ 3 : 44
 - TFI-RCH : 38,6 %
- CRP < 10 mg/L



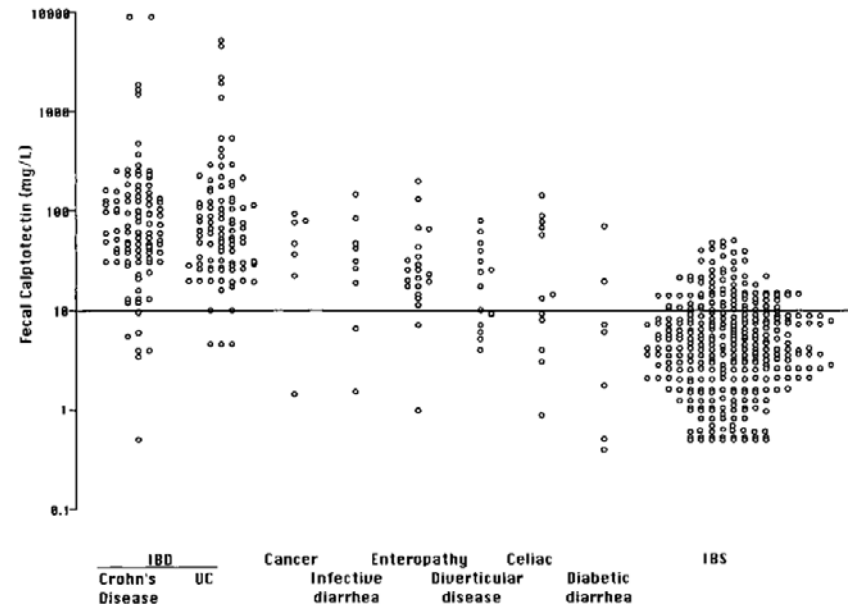
TFI-MICI : une inflammation contrôlée



- Résultats discordants...
 - 1 étude suggère une inflammation non contrôlée
 - 2 études suggèrent une absence d'inflammation

Calprotectine et TFI

- Hypothèse :
 - TFI maladie inflammatoire a minima
- Calprotectine > 100 µg/g
 - 30 % des patients
- Biomarqueurs spécifiques des TFI : on les cherche !



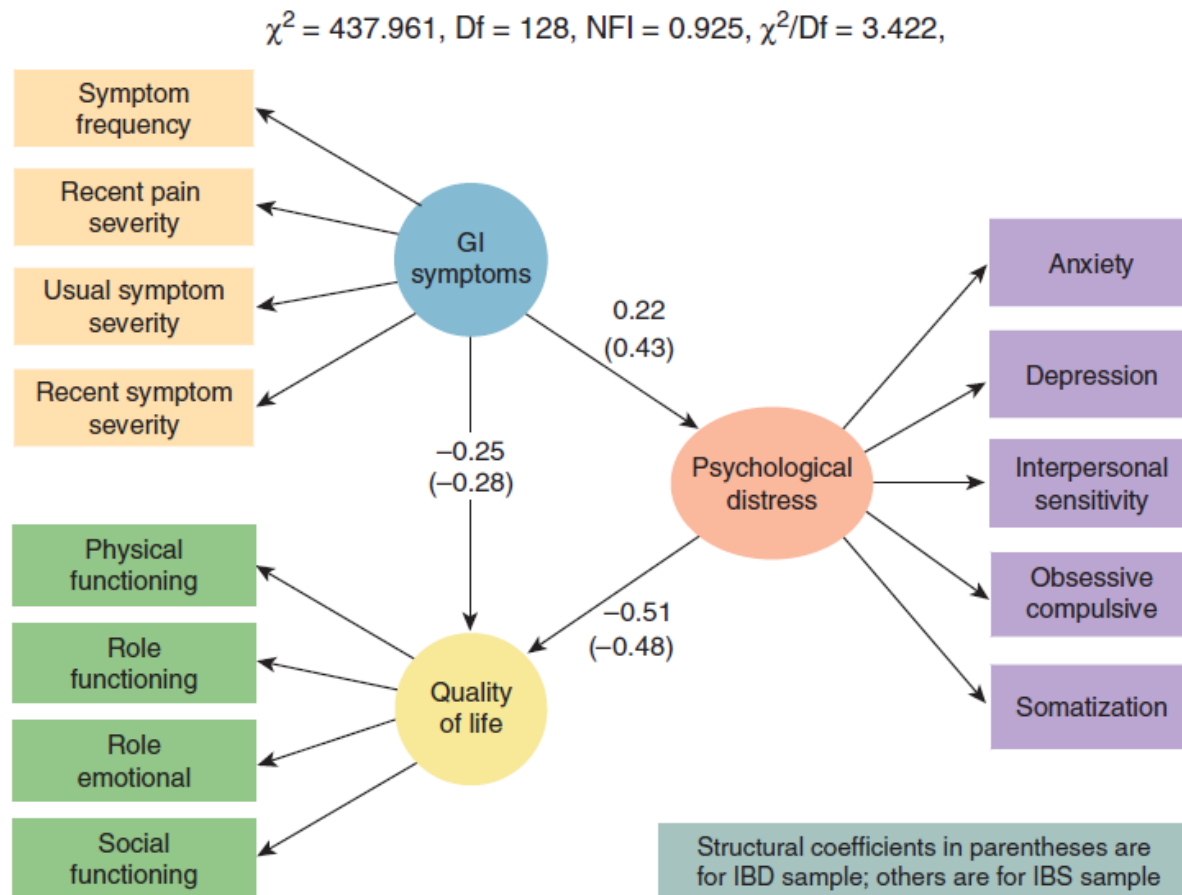
Place des biomarqueurs chez des patients TFI-MICI

- CRP normale n'élimine pas une évolutivité
- Calprotectine :
 - Si normale $< 50 \mu\text{g/g}$: TFI
 - Si anormale : $> 200 \mu\text{g/g}$: MICI évolutive
 - Zone d'ombre entre 50 et 200
 - Inflammation persistante ?
 - Bilan morphologique
- Recherche d'autre biomarqueurs :
 - En cours
 - Lactoferrine fécale ?

Rôle des facteurs psychosociaux :

- TFI : littérature abondante...
- TFI-MICI
 - Plus fréquent chez la femme
 - Score HAD (anxiété-dépression)
 - Tendance à être plus élevé
- TFI-MICI
 - Tendance à une altération de la qualité de vie plus importante

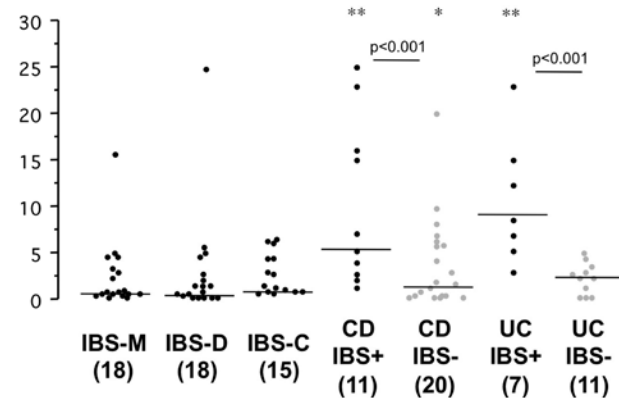
Une interaction complexe



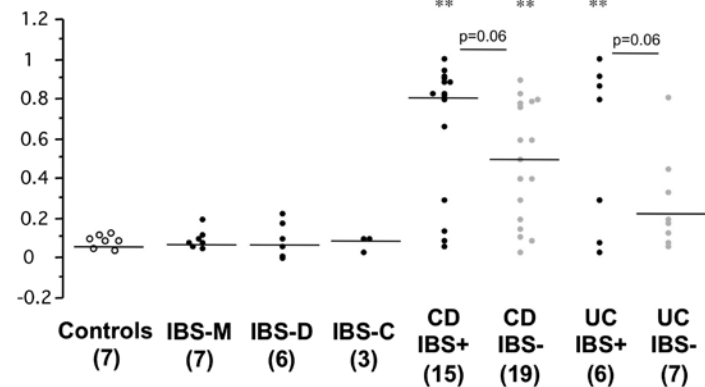
Mécanismes physiopathologiques

- Patients TFI vs MICI
 - Augmentation de la perméabilité
 - Altération protéines de jonction
 - α -caténine et ZO-1
- TIFI-MICI vs TFI et vs MICI en rémission
 - \uparrow LIE
 - \uparrow expression TNF α
- Etat micro-inflammatoire comme au cours certaines formes de TFI ?

A TNF alpha mRNA expression (Fold increase)



B TNF alpha protein expression in supernatant (pg/mL per mg of biopsie)



Traitement

- Aucune étude randomisée !

Traitement

TFI-MICI = inflammation non contrôlée

- Attitude logique → optimisation
- Renforcement des doses de 5-ASA
 - RCH en rémission, calprotectine > 50 µg/g,
 - Aucune notion du statut TFI
 - Diminution de la calprotectine < 50 µg/g : 30 %
- Introduction immunosuppresseur :
 - aucune donnée
- Biothérapie : aucune donnée
 - Etudes pilotes biothérapie : réponse moins bonne chez les patients avec CRP normale
 - ACCENT 1 (IFX), rémission à 14 semaines
 - 45 % si CRP > 7 mg/L, 22 % si CRP < 7 mg/L
- Aucune donnée de la réponse thérapeutique selon la valeur initiale de la calprotectine

Optimisation

- Risques liés aux
 - Immunosuppresseurs
 - Biothérapies
- Coût : biothérapie
- Se baser sur les biomarqueurs
- Elevés : optimiser
- Taux intermédiaires
 - explorer
- Normaux : autres options

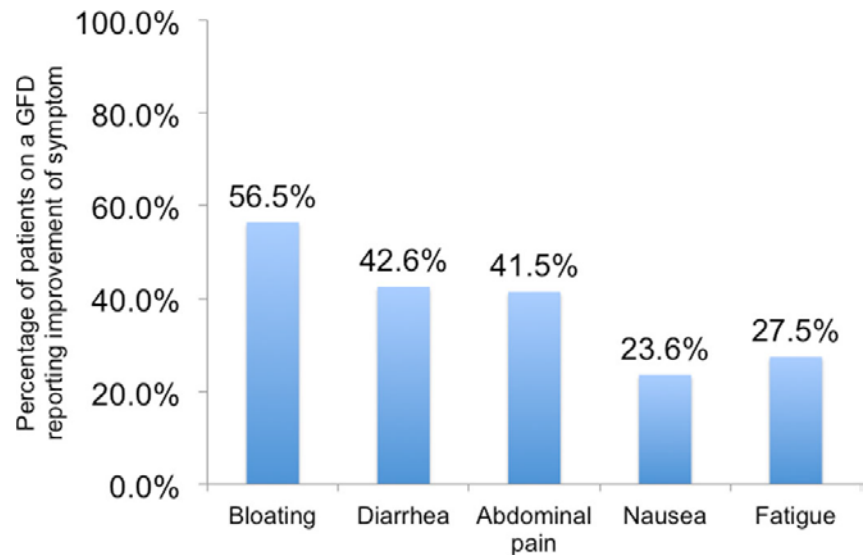
TFI-MICI : traitement type TFI

- Antispasmodiques :
 - Phloroglucinol, citrate d'alvérine+ siméthicone
 - Efficacité validée dans des essais de bonne qualité au cours des TFI
- Antidépresseurs
 - Tricycliques :
 - Efficacité similaire chez des patients TFI-MICI (59 %), à celle obtenue chez des patients TFI (46 %).
 - En pratique : faible dose, ascension progressive, traitement prolongé.
 - ISRS :
 - Aucune donnée
 - TFI : moins efficace que les tricycliques
- Pré-gabaline
 - Potentiellement intéressant, efficace au cours des TFI
 - Prévention d'une sensibilisation secondaire induite par inflammation
 - Tolérance médiocre

Autres options

- Hypnose et techniques de relaxation profonde :
 - Une place possible
 - Efficacité sans doute meilleure chez
 - Sujet jeune < 50 ans
 - Stress perçu par le patient
- Régimes :
 - Peu de données
 - Régime sans gluten
 - Régime pauvre en FODMAPs ?
 - Efficacité démontrée au cours des TFI...

Effets du RSG sur les symptômes fonctionnels au cours des MICI



Conclusion

- Association TFI-MICI : non fortuite
- Savoir identifier ces patients
 - Biomarqueurs : CRP, calprotectine
 - Eventuellement la morphologie si les biomarqueurs ne permettent pas de trancher
- Traitement non codifié
 - Optimisation du traitement de la MICI : justifiée si persistance d'une inflammation
 - Traitement type TFI en absence d'inflammation
- En l'absence d'inflammation :
 - Réévaluer régulièrement le patient pour éviter de sous-traiter les patients en cas de rechute