

Guide pratique de la prise en charge des patients avec maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pour les médecins généralistes

Dr LUIS SALVADOR NUNES^a, Dr THOMAS GREUTER^a, Dre SARAH HENCHOZ^a et Pr ALAIN SCHOEPFER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1448-52

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) incluent la maladie de Crohn et la rectocolite ulcérohémorragique. Il s'agit de maladies du tube digestif qui se développent suite à une réaction inadaptée du système immunitaire intestinal contre le microbiote chez des patients montrant typiquement des prédispositions génétiques. La prévalence des MICI en Suisse est en augmentation et nous comptons actuellement 1 personne sur 250 (environ 35 000 personnes) affectées par une MICI. La complexité des MICI nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Cet article se focalise sur le diagnostic des MICI et le suivi à long terme.

A practical guide to chronic inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel diseases (IBD) comprise Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). IBD develops in patients with genetic susceptibility due to an aberrant response of the intestinal immune system toward gut microbiota. The prevalence of IBD is on the rise in Switzerland, with currently 1/250 persons affected, which corresponds to approximately 35,000 patients. Given the complexity of IBD, patients should be managed by a multidisciplinary team. This article focuses on IBD diagnosis and long-term follow-up.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcérohémorragique (RCUH). Leur prévalence est en augmentation en Suisse au cours des dernières années. Cela a une implication sur les coûts de la santé au vu de l'augmentation annuelle des coûts de 6 vs 2,4% pour les patients MICI comparé à ceux non MICI. La prise en charge est multidisciplinaire et demande une bonne collaboration entre gastroentérologue, médecin généraliste, pathologue, gynécologue, radiologue, chirurgien, dermatologue, rhumatologue, nutritionniste et infectiologue. Dans cet article, nous nous concentrerons essentiellement sur le diagnostic des MICI, le suivi des patients et la prévention des complications en lien avec les traitements et l'évolution de la maladie.

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
luis-carlos.salvador-nunes@chuv.ch | thomas.greuter@chuv.ch
sarah.henchoz@chuv.ch | alain.schoepfer@chuv.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence des MICI en Suisse a augmenté d'environ 0,2% (soit 1 personne sur 500) en 2008 à 0,4% (soit 1 personne sur 250) en 2014, correspondant à environ 35 000 patients, avec une prévalence supérieure chez les femmes (0,44 vs 0,37%).¹ La MC a tendance à affecter les patients un peu plus tôt dans la vie, à un âge moyen de 15 à 25 ans, alors que la RCUH est plus susceptible de se manifester entre 25 et 35 ans.²

DIAGNOSTIC

La MC se manifeste par des douleurs abdominales, des diarrhées chroniques, une perte pondérale ou des fistules.³ Il faut suspecter une RCUH en cas d'apparition progressive ou soudaine d'hématochézie, de diarrhées ou de douleurs abdominales. Les symptômes peuvent également inclure l'urgence et l'incontinence fécale ainsi qu'une perte pondérale.⁴

Les MICI peuvent également être diagnostiquées suite à des manifestations extra-intestinales réparties en 4 principaux groupes: troubles musculosquelettiques (arthrite périphérique, spondylarthrite ankylosante, sacro-iléite), ophtalmiques (uvéite antérieure, conjonctivite, épisclérite), dermatologiques (érythème noueux, *pyoderma gangrenosum*, aphtose ou ulcérations, fistules) et hépatobiliaires (cholangite sclérosante primitive), et peuvent survenir avec ou sans lien avec l'activité de la maladie intestinale. Les manifestations extra-intestinales surviennent chez environ 50% des patients atteints d'une MICI.⁴

Au bilan biologique, les paramètres en faveur d'une MICI sont une anémie, l'élévation de la CRP, une thrombocytose et une leucocytose en raison de l'inflammation ainsi qu'une carence en vitamine B12 en cas d'iléite dans la MC. La calprotectine fécale, une protéine dérivée des neutrophiles, semble être le marqueur le plus sensible de l'inflammation intestinale. Les valeurs de calprotectine fécale sont bien corrélées aux indices endoscopiques d'activité de la maladie et sont donc importantes dans divers contextes cliniques, y compris le diagnostic initial, celui de rechute et la réponse au traitement.

Le diagnostic d'une MICI résulte de l'association des données cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques. Le délai diagnostique (médian) pour les patients MICI est de 9 mois pour la MC et de 4 mois pour la RCUH. Un quart des

patients avec MC présente un délai > 24 mois.⁵ En cas de suspicion de MC, il peut être nécessaire d'effectuer une imagerie de l'intestin grêle. Une colite infectieuse, y compris à *Clostridioides difficile* doit être exclue par une coproculture et une recherche de parasites (par exemple les amibes) dans les selles (**figure 1**).⁶

TRAITEMENT

Le traitement des patients atteints de MICI est complexe car les choix thérapeutiques dépendent de divers facteurs, tels que la localisation et la sévérité de l'inflammation, le comportement de la maladie (inflammatoire, sténosante) mais aussi des comorbidités, des manifestations extra-intestinales, de l'âge et des traitements antérieurs. Vu la complexité du choix du traitement, les modifications sont presque exclusivement effectuées par les gastroentérologues en tant que spécialistes; raison pour laquelle nous proposons uniquement un résumé des traitements reconnus pour chaque maladie (**tableau 1**).^{3,4}

DÉPISTAGE DES MALADIES ONCOLOGIQUES

Les MICI sont associées à une augmentation du risque de cancer colorectal (CCR) en raison de l'inflammation provoquée; des études ont montré une multiplication par 2 du risque de CCR, en particulier chez les patients avec une inflammation colique étendue et dont la maladie est présente depuis plusieurs années. Le risque accru de cancer dans les MICI va au-delà des tumeurs malignes intestinales. Les cancers extra-intestinaux (cholangiocarcinome, lymphome, mélanome) et autres cancers cutanés semblent survenir plus fréquemment chez les patients MICI que ceux attendus dans la population générale. Le risque est augmenté en lien avec l'inflammation et les traitements médicamenteux utilisés dans les MICI.

Les facteurs de risque de développement du CCR sont en lien avec l'étendue de l'atteinte inflammatoire et la durée de la

TABLEAU 1 Médicaments utilisés pour le traitement des MICI

Dans la maladie de Crohn, les aminosalicylés ont un rôle limité.
IL: interleukine; JAK: Janus kinase; TNF α : facteur de nécrose tumorale α .

Maladie de Crohn	Rectocolite ulcérohémmorragique
<ul style="list-style-type: none"> • Aminosalicylés • Corticostéroïdes (budésonide, prednisone) • Azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate • Adalimumab (anti-TNFα) • Infliximab (anti-TNFα) • Certolizumab pégol (anti-TNFα) • Védolizumab (inhibiteur de l'intégrine) • Ustékinumab (anti-IL12/23) • Ustékinumab (anti-IL12/23) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosalicylés • Corticostéroïdes (budésonide, prednisone) • Azathioprine, mercaptopurine • Adalimumab (anti-TNFα) • Golimumab (anti-TNFα) • Infliximab (anti-TNFα) • Védolizumab (anti-intégrine) • Ustékinumab (anti-IL12/23) • Tofacitinib (inhibiteur de JAK) • Ciclosporine, tacrolimus

maladie. L'association des MICI avec une cholangite sclérosante primitive présente un facteur de risque accru nécessitant une coloscopie de dépistage annuelle dès le diagnostic. Pendant les 6 à 8 premières années de maladie, la fréquence des cancers est faible et les patients ne semblent pas présenter de risque accru. Cependant, après 6 à 8 ans, le risque de cancer colorectal est plus élevé que celui observé dans la population générale (**tableau 2**).⁷

Les patients atteints de MICI doivent être régulièrement suivis par un dermatologue pour détecter d'éventuelles lésions précancéreuses et cancers de la peau. Cela est particulièrement recommandé pour les patients à peau claire et pour ceux sous thiopurines et/ou traitement anti-TNF α .

Un suivi gynécologique régulier (1x/an ou tous les 2 ans) est également conseillé chez les femmes atteintes de MICI au vu d'un risque accru de cancer du col de l'utérus.

Les thiopurines doivent être évitées chez les patients ayant des antécédents de lymphome, de leucémie, de syndrome myélodysplasique, de cancer cutané (à l'exclusion des méla-

FIG 1 Algorithme pour la détection précoce des MICI

Red flags: anémie, diarrhée chronique (durée > 4 semaines), hématochésie, constipation sévère/arrêt du transit, perte pondérale, symptomatologie nocturne, anamnèse familiale positive pour des tumeurs gastro-intestinales, maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou maladie cœliaque, installation nouvelle d'une symptomatologie digestive après l'âge de 50 ans.

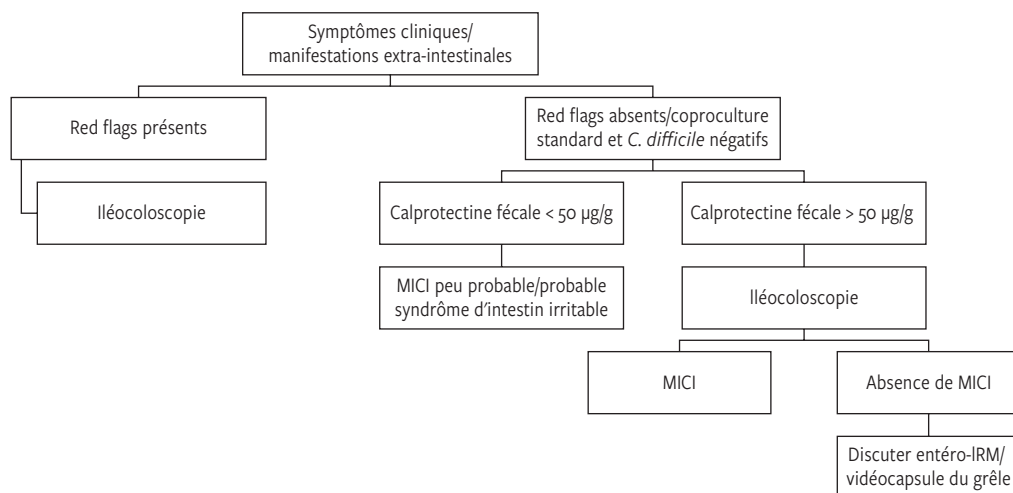


TABLEAU 2

Dépistage du cancer colorectal dans les MICI

CCR: cancer colorectal; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; RCUH: rectocolite ulcérohémmorragique.

Fréquence de surveillance		Facteurs de risque
Annuellement dès le diagnostic		MICI associée à une cholangite primaire sclérosante
6 à 8 ans après le diagnostic	Annuellement	<ul style="list-style-type: none"> • CCR chez un parent de 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans • Sténoses au cours des 5 dernières années • Dysplasie au cours des 5 dernières années chez un patient qui refuse une colectomie
	Tous les 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Polypes postinflammatoires • CCR chez un parent de 1^{er} degré après l'âge de 50 ans • Colite étendue avec une activité modérée à sévère
	Tous les 5 ans	Colite affectant < 50% du côlon ou colite étendue avec une activité légère
	Pas de dépistage	RCUH avec atteinte exclusive du rectum

nomes) et de cancer des voies urinaires, tandis que les anti-TNF α ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant des antécédents de mélanome.⁷

MALNUTRITION ET MICI

La prévalence de la malnutrition dans les MICI varie entre 6 et 16%, ce qui représente une multiplication par 5 du risque de malnutrition par rapport aux sujets sans MICI hospitalisés. Les carences en micronutriments les plus courantes par ordre décroissant sont les carences en fer, en vitamine D, en vitamine B12, en zinc et en acide folique. Les causes des carences en micronutriments sont multifactorielles et comprennent un apport alimentaire diminué, une perte entérique de vitamines, une malabsorption et les effets indésirables de certains médicaments.

Une carence en fer peut être observée chez jusqu'à 70% des patients et est la cause la plus courante d'anémie chez ceux atteints de MICI. Normalement, une ferritine < 30 μ g/l indique sans équivoque une carence en fer, que ce soit avec ou sans anémie. Comme la ferritine représente un réactif de phase aiguë, son taux augmente en cas d'inflammation et peut signaler une carence en fer. Cependant, les taux de ferritine > 100 μ g/l excluent une carence en fer même dans les états d'inflammation. En cas de valeurs de ferritine entre 30 et 100 μ g/l avec une CRP élevée, la saturation de la transferrine peut être mesurée. Une saturation de transferrine < 20% indique une carence en fer.⁸

Dans les MICI, un traitement à haute dose de suppléments en fer oraux doit être évité car cela peut entraîner une toxicité sur la muqueuse intestinale ainsi qu'une modification du microbiote intestinal avec une augmentation de l'inflammation et des diarrhées. Une dose maximale de 100 mg/j est conseillée.⁸ Des études récentes montrent qu'une supplémentation per os de maltol ferrique est mieux tolérée

que les autres traitements (sulfate, fumarate et gluconate ferreux).⁸

Une supplémentation de fer intraveineuse est recommandée chez les patients avec une maladie cliniquement active, chez les patients présentant une intolérance au fer par voie orale ou chez ceux ayant besoin d'agents stimulant l'érythropoïèse et en cas de taux d'hémoglobine < 100 g/l.⁹ Après correction d'une carence en fer, un contrôle de la ferritine doit être effectué tous les 3 mois pendant au moins 1 an et si la ferritine baisse en dessous de 100 μ g/l, une supplémentation doit être reprise.⁸ Les patients atteints d'une maladie active doivent être dépistés pour une carence en fer tous les 3 mois et les patients en rémission clinique tous les 12 mois, indépendamment de la présence ou non d'une anémie.⁸

Comme la MC peut affecter tout le tractus gastro-intestinal, une carence en vitamine B12 est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de MC que chez ceux atteints de RCUH. L'atteinte inflammatoire de l'iléon terminal ou la résection iléale sont reconnues comme facteurs de risque pour la carence en vitamine B12. La substitution de cette dernière se fait par voie sous-cutanée.

Jusqu'à 60% des patients atteints de MICI ont une carence en vitamine D, en particulier ceux diagnostiqués d'une MC avec une maladie active.⁸

VACCINATIONS ET MICI

En raison d'une efficacité plus élevée, les vaccins doivent être administrés de préférence 4 semaines avant le début d'un traitement immunosuppresseur ou en rémission de la maladie. Si un traitement immunosuppresseur a déjà été commencé, il est généralement sûr d'utiliser des vaccins inactivés; cependant, l'immunogénicité peut être réduite. Si un traitement immunosuppresseur a déjà été commencé, les vaccins vivants doivent être évités. Les recommandations générales pour les vaccinations de base s'appliquent également aux patients atteints de MICI.¹⁰

La vaccination antipneumococcique est recommandée ainsi que la vaccination annuelle antigrippale. La vaccination contre l'hépatite B est indiquée chez tous les patients séronégatifs. Celle contre le papillomavirus humain est recommandée chez les jeunes patients atteints de MICI. La vaccination contre le zona (Shingrix) est recommandée chez les patients âgés de 50 ans et plus. Ce vaccin n'est pas encore commercialisé en Suisse et une demande préalable de prise en charge à l'assurance maladie est nécessaire.

Une vérification de la vaccination des autres membres de la famille est également conseillée (en particulier contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR) ainsi que la varicelle). Si le patient immunosupprimé MICI n'est pas protégé contre la rougeole et/ou la varicelle, l'administration d'immunoglobulines ou d'antiviraux doit être envisagée en cas d'exposition.

S'il est souhaitable d'administrer des vaccins vivants, le traitement immunosuppresseur doit être arrêté.¹¹

TABLEAU 3 Surveillance des traitements médicamenteux

5-ASA: acide 5-aminosalicylique; FSC: formule sanguine complète; TNF α : facteur de nécrose tumorale α .

Médicament	Stratégie de surveillance
5-ASA	Créatinine et analyse des urines avant le début du traitement, tous les 3 mois, puis 1x/an au vu du risque de néphrotoxicité ainsi qu'acide folique tous les 6 mois ¹⁵
Thiopurines	FSC, créatinine tests hépatiques à 2, 4, 8 et 12 semaines après début du traitement puis tous les 3 mois ¹⁵
Méthotrexate	FSC, créatinine, tests hépatiques 1x/mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois ¹⁶
Tofacitinib	Profil lipidique après 8 semaines de traitement; FSC 4 à 8 semaines après début du traitement puis tous les 3 mois (risque d'anémie et neutropénie, lymphopénie)
Traitement anti-TNF α , védolizumab, ustékinumab	FSC, tests hépatiques et fonction rénale tous les 3 mois ¹⁷

SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les principes de surveillance des traitements MICI sont résumés dans le **tableau 3**. La relation entre les symptômes et l'activité endoscopique est faible chez les patients avec MC et meilleure chez ceux souffrant d'une RCUH. Le but thérapeutique optimal n'est pas uniquement d'atteindre une rémission clinique mais également une rémission muqueuse. Comme limitation, il faut mentionner que cette dernière peut être atteinte avec les traitements biologiques seulement chez un tiers des patients. La calprotectine fécale permet de ne pas seulement discriminer les patients MICI de ceux avec un syndrome d'intestin irritable, mais également de refléter la sévérité de l'atteinte endoscopique. Nous proposons de déterminer la calprotectine fécale chez les patients avec rémission clinique tous les 3 à 4 mois. Une valeur < 200 mg/g signifie une guérison muqueuse, définie par une absence des ulcérations.^{12,13}

OSTÉOPOROSE ET MICI

L'ostéoporose est une complication fréquente chez les patients atteints d'une MICI. Le risque de fracture chez ces patients

est augmenté d'environ 40 à 60%. Les facteurs de risque d'ostéoporose et d'ostéopénie comprennent l'activité et la gravité de l'inflammation intestinale, une atteinte péri-anales comprenant des fistules, l'utilisation systémique de corticostéroïdes, la malabsorption conduisant à une carence en calcium et en vitamine D, un faible indice de masse corporelle et un âge avancé. Une analyse de la Swiss IBD Cohort Study en 2014 a montré une prévalence de 20% de l'ostéoporose chez les patients examinés par ostéodensitométrie (DXA). Selon les différentes guidelines, une DXA est recommandée chez les patients traités avec des corticostéroïdes pour une durée > 3 mois et/ou une maladie récurrente ou persistante ainsi que chez ceux âgés de 50 à 60 ans.¹⁴ Tous les patients atteints d'une MICI devraient bénéficier d'une DXA afin d'évaluer l'indication à une supplémentation en vitamine D en cas d'ostéopénie ou en biphosphonate en cas d'ostéoporose, mais il n'existe pas de recommandation claire concernant le dépistage en dehors des facteurs de risque.

CONCLUSION

La complexité des MICI nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Le médecin généraliste joue un rôle clef dans le diagnostic et le suivi des MICI.

Conflit d'intérêts: Le Pr Alain Schoepfer était dans les deux dernières années consultant pour Abbvie, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag, Dr Falk Pharma, MSD, Mylan, Pfizer, Takeda et Vifor. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) résulte de l'association de données cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques
- Les MICI sont associées à une augmentation du risque de cancer colorectal et un dépistage est nécessaire
- Un dépistage des carences (fer, acide folique, vitamine B12, vitamine D) est recommandé
- Une mise à jour des vaccins est recommandée au diagnostic d'une MICI

1 Bähler C, et al. Trends in Prevalence, Mortality, Health Care Utilization and Health Care Costs of Swiss IBD Patients: a Claims Data Based Study of the Years 2010, 2012 and 2014. *BMC Gastroenterol* 2017;17:138.
 2 Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg. Clin. North Am* 2019;99:1051-62.
 3 Sulz MC, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion* 2020;101:43-57.
 4 Burri, E., et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe ulcerative Colitis: An Update. *Digestion* 2020;101:2-15.
 5 Vavricka SR, et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic Evaluation of Risk Factors for Diagnostic Delay In Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm*

Bowel 2012;18:496-505.
 6 **Maaser C, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications. *J. Crohns Colitis* 2019;13:144-64K.
 7 Greuter T, et al. Malignancies in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2020;101:136-45.
 8 *Schreiner P, et al. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2020;101:120-35.
 9 Dignass AU, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J. Crohns Colitis* 2015;9:211-22.
 10 *Eperon G, et al. Voyageur immuno-supprimé : recommandations vaccinales,

*Rev Med Suisse*2018;14:922-33.
 11 Manser CN, et al. Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Digestion* 2020;101:58-68.
 12 Schoepfer AM, et al. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:162-9.
 13 Fraga M, et al. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Med Suisse* 2012;8:1669-70.
 14 Schüle, S, et al. Widely Differing Screening and Treatment Practice for Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in the Swiss IBD Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 96,

e6788 (2017).
 15 Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Gut* 2019;68:s1-106.
 16 Gomollón F, et al. 3rd European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
 17 Vulliemoz M, et al. TNF-Alpha Blockers in Inflammatory Bowel Diseases: Practical Recommendations and a User's Guide: An Update. *Digestion* 2020;101:16-26.
 * à lire
 ** à lire absolument