

Maladie de Crohn :

Quels bilans biologiques doit-on proposer ?

*L Yargui¹, K Belhocine², T Boucekine²,
A Berhoune¹*

1 Laboratoire Central de Biochimie - CHU Mustapha - Alger

2 Gastro-entérologie - CHU Mustapha - Alger

1932

Crohn et al. - JAMA 99: 1323-29

Description clinique

1954

Warren & Sommers - J Am Med Assoc 154: 189-93

Histopathologie

1976

Best et al. - Gastroenterol 70: 439-44

1^{er} Index d'activité inflammatoire

Hématocrite / 8 variables

1980

Van Hees et al. - Gut 21: 279-86

CDAI : 18 variables

**Hb, VS, Protéines, Albumine,
γ-globulines**

1983

Andre et al. - Scott Med J 28(1) : 26-9

CRP : Prédiction Poussée/Rémission

1988

Main et al. - BMJ 297 : 1105-6

**Anticorps anti-Saccharomyces
Cerevisiae : Crohn +++/RCUH --**

1996

Hugot et al. - Nature 379 : 821-23

Ohmen et al. - Hum Mol Genet 5 : 1679-83

Parkes et al. - Lancet 348 : 1588

Gène de susceptibilité/ Mutations

... / ...

2013

Maladie de Crohn

Inflammation **chronique**,
active ou **quiescente**
d'une **partie** de la **paroi** **intestinale**

Suspicion
Différenciation

Bilan(s) ?

Diagnostic

Biologie



1/ Diagnostic de la maladie de Crohn

a. Biochimie « classique »

Peu spécifique

**Syndrome
inflammatoire**

CRP
Électrophorèse des protéines
VS
FNS

±

**Dénutrition
Protéino-énergétique**

Protides
Albumine
Orosomucoïde
Transferrine
Cholestérol total
Vitamine B12
Vitamine B9

1/ Diagnostic de la maladie de Crohn

b. Tests immunologiques

Dosage des anticorps

**anti-Saccharomyces
cerevisiae**

ASCA

POSITIF

Isotypes IgA, IgG

+

**anti-cytoplasme
des polynucléaires
neutrophiles**

pANCA

NÉGATIF

**Marqueur sérologique
de RCUH**

**Anticorps
anti-Saccharomyces
cerevisiae
ASCA**

POSITIF

Isotypes IgA, IgG



Spécificité : 92 à 97%

**. Taux stables
dans le temps**

**. Indépendants
de l'activité
de la maladie**

. Faux positifs

- **Maladie Coeliaque
(⊕ après régime)**
- **Behçet**
- **Spondylarthrite
ankylosante**

Anticorps

**anti-Saccharomyces
cerevisiae
ASCA**

NÉGATIF

**anti-cytoplasme
des polynucléaires
neutrophiles
pANCA**

NÉGATIF

**- Sensibilité de la technique ?
(30 – 56%)**

- Topographie colique de la maladie ?

- Patients sans ASCA ?

1/ Diagnostic de la maladie de Crohn

c. Diagnostic génotypique

Analyse moléculaire du gène de susceptibilité associé à la maladie de Crohn

- **Quel(s) gène(s) ?**
- **Quelle(s) mutation(s) rechercher ?**
- **Intérêt diagnostique ou ????**

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Locus de susceptibilité génétique

Crohn

RCUH

Crohn + RCUH

IBD1 : Chromosome 16q12.1

IBD11 : Chrs. 7q22

IBD21 : Chrs. 18p11

IBD2 : Chrs. 12p13.2-q24.1

IBD12 : Chrs. 3p21

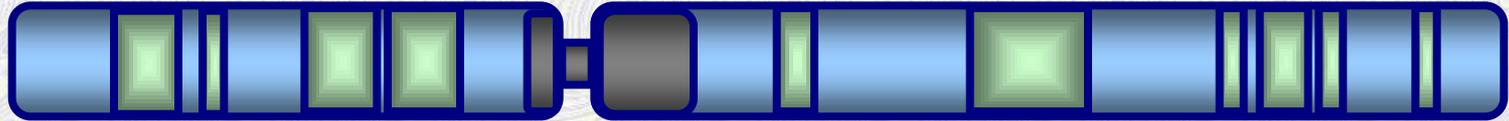
IBD22 : Chrs. 17q21

IBD1 : Chromosome 16q12.1

Gène : CARD 15 / NOD2

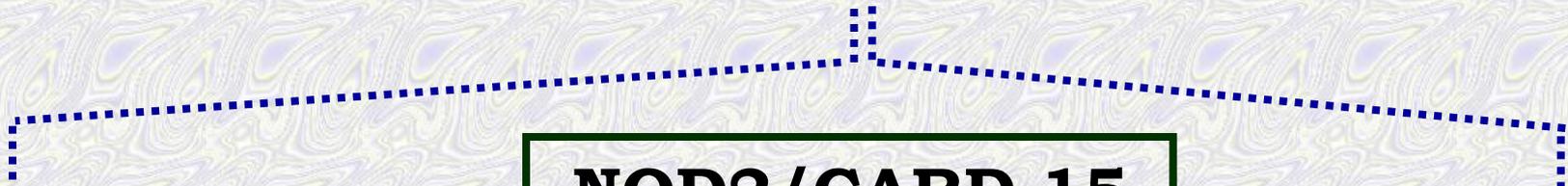
Caspase recruitment domain 15

Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2



Chromosome 16

IBD1



NOD2/CARD 15



CARD1

CARD2

NBD

LRR

Apoptose

Oligomérisation

Liaison bactéries



NH₂

1

Récepteur cytosolique au muramyldipeptide

COOH

1044

activateur NF-κB

NOD2/CARD 15



3 Mutations associées à la maladie de Crohn

- . Indépendantes
- . 82 % des mutations

Arg702Trp

Gly908Arg

Leu1007fsinsC

NH₂

1

COOH

1044

Perte de fonction de NOD2

Intérêts (1/3)

Diagnostic de la maladie de Crohn

- **Patients non porteurs de mutations NOD2**

**Diagnostic génotypique
non encore recommandé**

Intérêts (2/3)

Corrélation Génotype/Phénotype

Porteurs d'une **mutation**
ou doublement mutés



Age de début
plus jeune de quelques années

Atteinte **iléale**
de type **sténosant** ou **fistulisant**

Intérêts (3/3)

Décision thérapeutique ?

Présence de mutations NOD2

Patients réfractaires aux corticoïdes
Bonne réponse aux immunosuppresseurs

Absence de mutations NOD2

Meilleure réponse aux corticoïdes
et aux anti-TNF α

Maladie de Crohn



**Retentissement
Complications**



Évaluation



Biologie

BILAN DE RETENTISSEMENT (1 / 4)

SYNDROME INFLAMMATOIRE ± CARENCE MARTIALE		MALABSORPTION DÉNUTRITION
CRP Électrophorèse des protéines VS FNS	Fer Ferritine Transferrine CS	Protides Albumine Fer Calcium Phosphore Cholestérol Vitamine B12 Vitamine B9

BILAN DE RETENTISSEMENT (2/4)

INFECTIONS

**Parasitologie
des selles**

Coproculture

**Sérologies
virales**

Infections Opportunistes

« *Clostridium difficile* »

« CMV »

BILAN DE RETENTISSEMENT (3/4)

DÉMINÉRALISATION

OSSEUSE

Calcium
Phosphore
Magnésium
PAL
PTH
Vitamine D
Créatinine

ARTHRITES

THROMBOSES

Bilan
inflammatoire
+
Facteur
rhumatoïde
+
Homocystéine

BILAN DE RETENTISSEMENT (4/4)

TABLEAU CHIRURGICAL AIGU

**Urée - Créatinine
ASAT, ALAT, PAL, GGT
Lipase, Amylase P
Ionogramme sanguin
FNS, TP**

TRANSFORMATION NÉOPLASIQUE

**ACE
CA19-9
AFP**

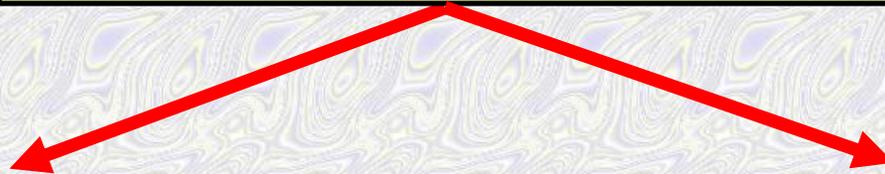
Maladie de Crohn

Traitement

Surveillance Biologique

Rechute
Rémission

Effets liés
au traitement



Suivi évolutif (rechute/rémission)

Surveiller l'activité inflammatoire de l'intestin
Mesurer les effets du traitement

(1)

Témoins sanguins

- **CRP**
- **VS**

(2)

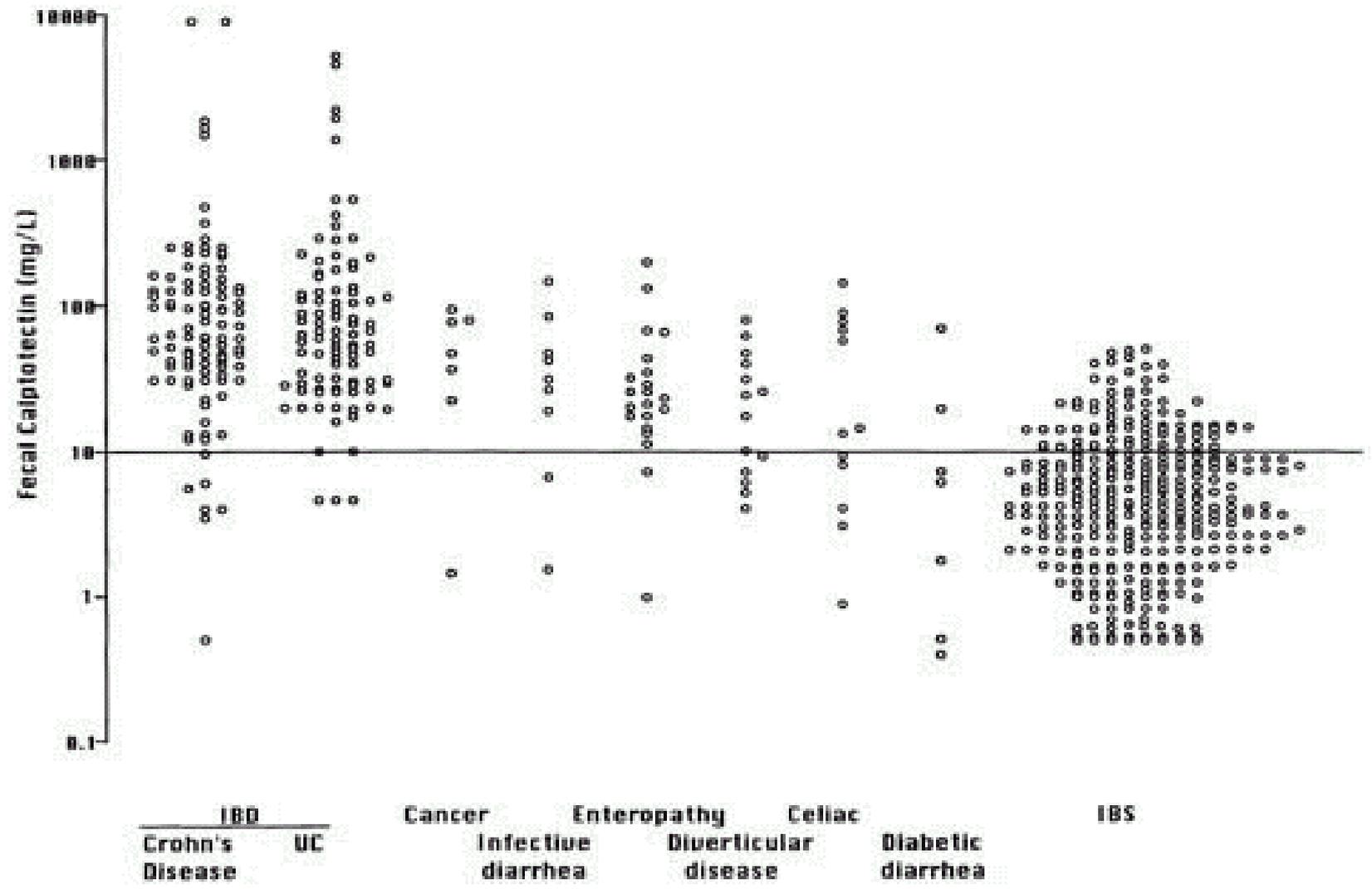
Marqueurs Fécaux

**Leucocytes
marqués
à l'indium 111**

**Protéines
intra-
leucocytaires**

- **Calprotectine**
- **Lactoferrine**
- **β -défensine 2**
- **Calgranuline C**

Calprotectine mg/l



Tibble et al. - Gastroenterology 2002;123 : 450-460

Suivi évolutif MICI

30 études (1992/2007)

Sensibilité

Spécificité

CRP	30 – 40%	78 – 100%
VS	18 – 52%	78 – 100%
Calprotectine	90%	83%
Cutoff : 50µg/g		

Marqueurs biologiques du suivi vs Endoscopie

Maladie de Crohn
140 patients

Exactitude
Sens. Spéc.
(%) (%) (%)

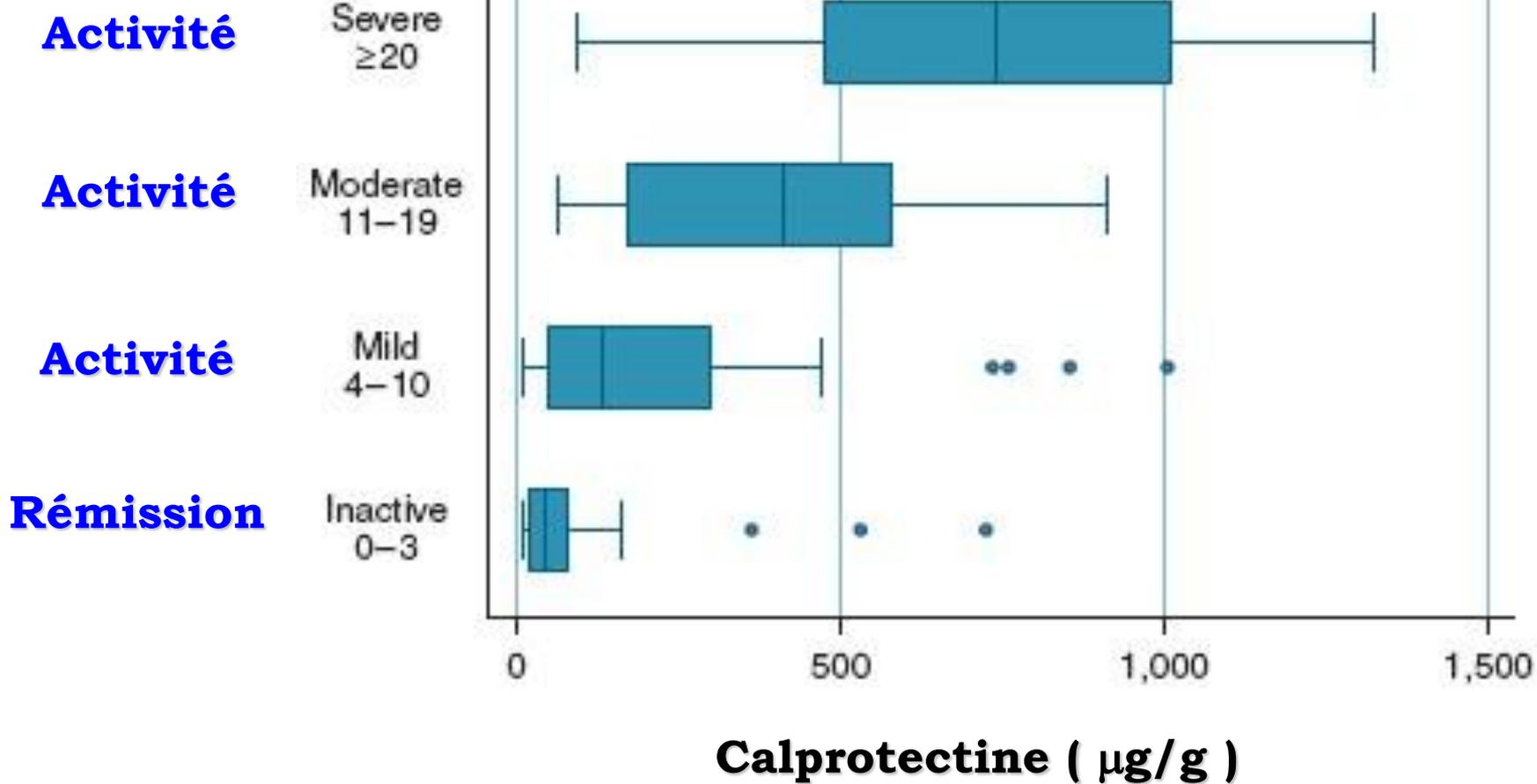
Valeur Prédicative
Pos. Nég.

Calp. $\geq 70\mu\text{g/g}$	89	87	72	88	76
Calp. $\geq 50\mu\text{g/g}$	89	84	58	89	61
CRP $\geq 5\text{mg/l}$	68	66	58	88	29
GB $\geq 7,9\text{g/l}$	55	54	50	83	21

**Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
(SES-CD) ≥ 4**

Schoepfer et al. – Am J Gastroenterol 2010;105 : 162-169

SES-CD



Schoepfer et al. – Am J Gastroenterol 2010;105 : 162-169

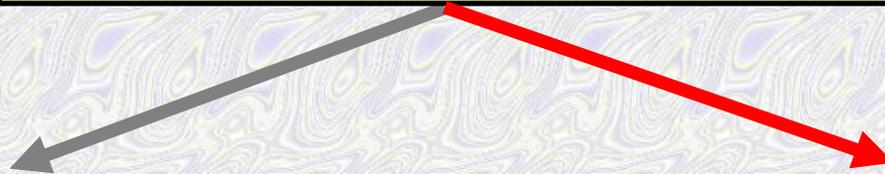
Maladie de Crohn

Traitement

Surveillance Biologique

Rechute
Rémission

Effets liés
au traitement



	Corticoïdes	Aminosalicylés	Azathioprine	6-Mercaptopurine	Méthotrexate	Anti-TNF α	Ciclosporine	Iléostomie
TDM				■	■		■	
FNS	■		■	■	■	■	■	
Rein		■		■	■		■	■
Foie			■	■	■		■	
Lipides							■	
Glycémie								
Na+, K+							■	■
Autres	■					■		

Anti-TNF α

Bilan Pré-thérapeutique / Suivi

- **Test à la tuberculine (IDR)**
- **CK**
- **Pro-BNP**
- **Test de grossesse**
- **Ac antinucléaires**
- **Ac anti-DNA double brin**
- **ECBU**
- **Sérologie hépatite et HIV**
- **FNS**

Maladie de Crohn

Biologie

Marqueurs existants

utiles

non suffisants

pas tous disponibles

Diagnostic

Indices biochimiques de l'inflammation ~~intestinale~~

Colite Crohn vs Colite ulcéreuse Différenciation

ASCA : Haute spécificité Crohn

pANCA : Haute spécificité RCUH

Évaluation des Complications Retentissement

Paramètres de routine

**Parasitologie – Microbiologie – Hémobiologie
Immunologie – Biochimie**

Examens spéciaux

Vitamine B12

Homocystéine

Vitamine B9

PTH

Ferritine

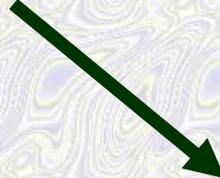
Vitamine D

Conduite thérapeutique ?

**Mutations NOD2
Présence / Absence**



**Immuno-
suppresseurs**



**Corticoïdes
Anti-TNF α**

Suivi du traitement

Quiescence ou Activation de la maladie ?

Aujourd'hui

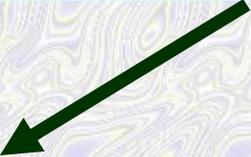
**CRP
VS**

Demain ?

**Calprotectine
fécale**

(hors nomenclature)

Surveillance des effets liés au traitement



**Ciclosporine
Méthotrexate**



**Dosages
Possibles**



**FNS
Bilan rénal
Bilan hépatique**