



Cicatrisation muqueuse dans les MICI

 **Mathurin FLAMANT**

 Clinique Jules-Verne, CHU de Nantes, 2-4 route de Paris, 44300 Nantes
 mathurinflamant@hotmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes définitions
- Savoir évaluer la cicatrisation muqueuse
- Connaître l'impact de la cicatrisation muqueuse sur l'évolution des MICI
- Doit-on obtenir une cicatrisation muqueuse grêlique ou colique chez un patient asymptomatique ?

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Ferring, Janssen, Mayoli, MSD, Mylan, Pfizer, Takeda, Tillots Pharma

MOTS-CLÉS

Cicatrisation muqueuse, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

ABRÉVIATIONS

CM : cicatrisation muqueuse, CDEIS : *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, SES-CD : *simple endoscopic score for Crohn's disease*, UCEIS : *ulcerative colitis endoscopic index of severity*, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique.

Connaître les différentes définitions

La terminologie concernant la cicatrisation muqueuse (CM) est multiple et dérive de celle utilisée dans les publications en langue anglaise, ie le « *mucosal healing* ». On observe dans la littérature les termes de « cicatrisation muqueuse » (1), « guérison muqueuse », « rémission endoscopique » (2), « guérison endoscopique », qui sont synonymes et regroupent tout autant l'observation endoscopique de la muqueuse que l'histologie, d'où une certaine confusion. Quel que soit le terme utilisé, le vocable de cicatrisation muqueuse correspond à la diminution significative d'intensité des lésions élémentaires inflammatoires ou la restitution *ad integrum* de la muqueuse accessible à l'endoscopie quel que soit son site sur le tube digestif ; on pourrait ainsi par exemple discuter la cicatrisation endoscopique lors d'une vidéocapsule endoscopique du grêle ou du côlon. Si l'on souhaite prendre en considération l'histologie, il faut utiliser la terminologie de cicatrisation ou rémission histologique.

Il n'existe pas de définition consensuelle et validée de la CM en 2019. La définition la plus communément utilisée est celle du consensus STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) établie à partir de revues de la littérature et d'opinions d'experts à savoir pour la maladie de Crohn l'absence d'ulcérations muqueuses à l'endoscopie avec un score CDEIS < 3 (2) ou SES-CD < 3 (3) et pour la RCH un score UCEIS < 2 (2) ou un sous-score endoscopique Mayo à 0 ou 1 (2). Dans les recommandations STRIDE, l'évaluation d'une CM

histologique n'est pas un objectif car elle reste un sujet controversé comme discuté plus loin dans ce texte.

Une définition plus rigoureuse de CM pourrait être celle de l'absence totale de lésion à l'endoscopie. En effet, dans une étude rétrospective évaluant le devenir de 84 patients ayant une maladie de Crohn traitée par biothérapie, le taux d'événements traduisant un échec (optimisation, changement de traitement, hospitalisation ou résection digestive) était significativement moindre chez les patients ayant un score endoscopique nul (le CDEIS), comparativement à ceux ayant cet index inférieur à 4 (1). L'étude STORI, évaluant le risque de récurrence à l'arrêt de l'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission clinique et avec maintien d'un immunosuppresseur, avait déjà démontré qu'un CDEIS nul était l'un des facteurs prédictifs d'absence de récurrence après désescalade thérapeutique. La CM sans aucune lésion visible a également été évoquée comme l'objectif à atteindre dans la RCH (4). Le consensus STRIDE valide un sous-score endoscopique Mayo de 1 comme étant synonyme de CM, en insistant sur l'objectif souhaitable d'un score nul (2). Il faut noter que les scores d'évaluation de l'activité endoscopique des MICI (CDEIS, SES-CD pour la maladie de Crohn et score Mayo ou UCEIS pour la RCH) n'ont pas été conçus pour définir la CM, mais pour évaluer l'activité et la sévérité. En situation post-opératoire, il semble y avoir consensus pour valider une CM en cas de score de Rutgeerts inférieur ou égal à i1, c'est à dire au maximum 5 ulcérations superficielles de petite taille (3).

Savoir évaluer la cicatrisation muqueuse

Les outils d'évaluation

L'endoscopie digestive est par définition l'outil essentiel d'évaluation de la CM puisqu'il faut voir la muqueuse pour l'évaluer. Il est rappelé l'utilité de s'entraîner en routine à utiliser les scores d'évaluation de l'activité endoscopique des MICI pour acquérir une expertise et avoir une mesure quantitative répétée de l'activité. Et dans ce cadre, la conservation des enregistrements sélectionnés d'endoscopie, par exemple une photo par segment colique, ne peut être que recommandée en pratique quotidienne.

Des moyens indirects, plus simples, non invasifs et moins coûteux que l'endoscopie pourraient représenter une alternative à l'endoscopie. Plusieurs études ont démontré que la calprotectine fécale était bien et inversement corrélée à l'activité inflammatoire et à la CM endoscopique. Elle permet de différencier une maladie inactive ou faiblement active d'une maladie d'activité modérée à sévère (5, 6). Une étude prospective chez des patients ayant une MICI colique en rémission clinique, utilisant les scores (SES-CD à 0 ou UCEIS < 3), a démontré qu'un taux de calprotectine fécale inférieur à 250 µg/g était associé à une cicatrisation muqueuse dans 77 % des cas (7). Une série de patients MICI comparés à des patients fonctionnels a montré que pour ceux ayant une MC, le même seuil inférieur à 250 µg/g était associé à une rémission endoscopique (score CDEIS < 3) avec une sensibilité de 94 %, une spécificité de 62 % et une valeur prédictive négative de 97 % (8). En situation post-opératoire, un taux de calprotectine fécale inférieur à 100 µg/g est associé à un score de Rutgeerts inférieur ou égal à 1 dans 90% des cas (9). Ce marqueur fécal pourrait également permettre d'évaluer indirectement la réponse endoscopique et la CM après introduction d'un traitement (10, 11).

L'imagerie par résonance magnétique (entéro ou colo-IRM) est évaluée en recherche clinique, mais pas encore utilisée pour l'évaluation de la CM en routine essentiellement parce que la présence d'ulcérations ou le calcul des scores d'activité radiologique ne sont pas systématiquement décrits dans les comptes rendus. L'IRM semble

permettre une bonne différenciation entre simple œdème muqueux et présence d'ulcérations, en prenant en considération le caractère transmural ou non de la cicatrisation (12). La variable reliée à la cicatrisation trans-pariétale en cas de MC semble être une épaisseur de paroi grélique inférieure à 20 mm. Dans une étude pédiatrique, nichée dans un essai multicentrique prospectif, une calprotectine fécale inférieure à 100 µg/g était corrélée à une cicatrisation à la fois muqueuse et transmurale visualisée à l'IRM avec une sensibilité et spécificité respectivement de 71 et 92 % (13).

CM endoscopique ou histologique ?

La CM doit être évaluée en premier lieu par l'observation endoscopique, à savoir l'absence d'ulcération dans les deux MICI. L'évaluation histologique est controversée avec l'absence de score validé dans la MC, car les caractéristiques histologiques à prendre en considération dépendent de l'activité histologique (érosions, cryptites, augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans la *lamina propria*) et de l'endroit où les biopsies doivent être réalisées du fait du caractère discontinu des lésions (sur la bordure des ulcérations ou à proximité...) (14). Pour la RCH en revanche, les données sont plus reproductibles et trois scores sont utilisés : scores de Geboes (15), de Nancy (16) et de Robarts (17) qui sont assez concordants. Ils prennent en considération le caractère aigu ou chronique de l'inflammation, la présence de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles au sein de l'épithélium ou de la *lamina propria* et la présence ou non d'érosions ou d'ulcérations. Ils sont donc utilisés pour décrire la rémission histologique. Le score de Nancy apparaît être le plus simple à utiliser en pratique clinique.

Connaître l'impact de la CM sur l'évolution et la conduite à tenir des MICI

Impact sur l'évolution de la MICI

La CM est un objectif de plus en plus prégnant dans la prise en charge des patients car son obtention est associée

à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI. Elle avait été observée avec les dérivés salicylés dans la RCH antérieurement à l'arrivée des biothérapies, mais n'avait fait l'objet que de peu de travaux et n'avait jamais été validée comme un objectif impératif à atteindre. C'est avec l'arrivée des biothérapies et des premières perfusions d'infliximab que l'on a pu observer une CM rapide après l'introduction des traitements (18) et c'est depuis que les études se sont intéressées à son impact sur l'évolution des MICI. La CM permet de modifier l'histoire naturelle en diminuant le nombre de poussées, le recours à la chirurgie ou aux hospitalisations et améliore la qualité de vie des patients (19, 20). De nombreux essais randomisés, de cohortes rétrospectives ou en population, ont démontré un meilleur pronostic à court et à moyen terme dans la MC une fois la CM obtenue. Dans le suivi de l'essai prospectif «step-up/top-down» (20), qui comparait une attitude thérapeutique agressive avec un anti-TNF d'emblée à l'attitude progressive classique avec corticothérapie, puis immunosuppresseur, puis anti-TNF, les auteurs montraient que 62 % des patients en CM à 2 ans, défini par un score SES-CD nul, restaient en rémission clinique à 4 ans sans corticoïdes et sans anti-TNF versus 18 % des patients qui gardaient des lésions endoscopiques à 2 ans (SES-CD entre 1 et 9 ; p= 0,03). Une méta-analyse a montré des résultats similaires dans la RCH, associant CM à une rémission clinique persistante (OR= 2,80, IC 95 % [1,91, 4,10]) (21). La cicatrisation histologique n'est pas un objectif recommandé à ce jour dans la MC (cf. ci-dessus) mais semble le devenir dans la RCH car la profondeur de la cicatrisation histologique est associée à la rémission clinique durable et à une diminution du risque de rechute (22-24).

L'inflammation muqueuse chronique est corrélée au risque de dysplasie et de cancer colique et intestinal. Ceci a pu être évalué chez 204 patients atteints de RCH avec un risque relatif de 2,5 et de 5,1 respectivement en cas d'inflammation endoscopique et histologique (25). Une méta-analyse regroupant 6 études et 1 443 patients rapporte un risque relatif de survenue d'une néoplasie colique de 3,5 chez des patients ayant une RCH active endoscopiquement comparativement à un groupe de patients ayant une CM (26).

Impact sur la conduite à tenir

L'impact favorable que représente la CM sur l'évolution des MICI a fait changer nos comportements en matière de décision thérapeutique : dans la démarche du « *treat to target* » que l'on peut traduire par « traiter en fonction d'une cible », la CM est devenue une cible avec comme objectif la mise en rémission profonde de la maladie dont on sait maintenant qu'elle est associée à une moindre destruction intestinale à terme. Pour atteindre cet objectif, des modifications thérapeutiques sont parfois nécessaires et peuvent être réalisées alors que les patients sont en parfaite rémission clinique. Cette attitude doit être évaluée au cas par cas, en fonction de l'histoire de chaque malade et des traitements antérieurs déjà engagés. Un contrôle direct ou indirect de la CM devra être réalisé ultérieurement pour s'assurer que l'objectif recherché a été atteint.

Pour les mêmes raisons, le contrôle de la CM est essentiel avant toute interruption thérapeutique ou désescalade. En effet, le risque de récurrence de l'activité de la maladie dépend de la présence ou non d'une inflammation muqueuse résiduelle au moment de l'interruption. Pour rappel, au cours de l'étude STORI, évaluant le risque de récurrence à l'arrêt de l'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission clinique et en maintenant un immunosuppresseur, un score endoscopique CDEIS supérieur ou égal à 3 était l'un des critères prédictifs de rechutes (27). La CM devrait ainsi être obtenue avant toute décision de désescalade en cas de rémission clinique et biologique après au moins 1 an de traitement au cours de la maladie de Crohn ; en revanche il y a pour le moment moins de données pour proposer une telle attitude au cours de la RCH.

Doit-on obtenir une cicatrisation muqueuse chez un patient asymptomatique ?

La question pratique de savoir s'il faut intensifier le traitement chez un patient asymptomatique, mais avec persistance de lésions endoscopiques, reste débattue et dépend probablement des seuils choisis pour définir

la CM. Si la CM est définie comme l'absence d'ulcération dans les deux MICI dans leur forme colique, l'existence de lésions minimales ne fera probablement pas modifier ou initier un traitement chez un patient asymptomatique. En revanche, la présence d'ulcérations, d'autant plus qu'elles seront visualisées sur différentes coloscopies consécutives chez un patient asymptomatique, nécessitera probablement l'initiation ou l'optimisation d'un traitement en cours. L'optimisation devra être discutée au cas par cas en réunion de service ou de concertation pluridisciplinaire et dépendra de son bénéfice attendu comparativement aux risques engagés, en particulier infectieux et néoplasiques.

Références

1. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J *et al.* Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.025. PubMed PMID: 31743755.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. PubMed PMID: 26303131.
3. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut.* 2016;65(9):1447-55. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309903. PubMed PMID: 26353983.
4. Kim JH, Cheon JH, Park Y, Lee HJ, Park SJ *et al.* Effect of mucosal healing (Mayo 0) on clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(9):1069-74. doi: 10.3109/00365521.2016.1150503. PubMed PMID: 26895215.
5. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trumler M, Renzulli P *et al.* Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(12):1851-8. doi: 10.1002/ibd.20986. PubMed PMID: 19462421.
6. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trumler M, Vavricka SR *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(1):162-9. doi: 10.1038/ajg.2009.545. PubMed PMID: 19755969.
7. Ma C, Lumb R, Walker EV, Foshaug RR, Dang TT *et al.* Noninvasive Fecal Immunochemical Testing and Fecal Calprotectin Predict Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1643-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001173. PubMed PMID: 28644184.
8. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2218-24. doi: 10.1002/ibd.22917. PubMed PMID: 22344983.
9. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 2015;148(5):938-47 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.026. PubMed PMID: 25620670.
10. Sipponen T, Bjorkestén CG, Farkkila M, Nuutinen H, Savilahti E *et al.* Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(3):325-31. doi: 10.3109/00365520903483650. PubMed PMID: 20034360.
11. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F *et al.* Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(5):557-62. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.002. PubMed PMID: 22398050.
12. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C *et al.* Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49(11):1211-7. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.033. PubMed PMID: 28919192.
13. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G *et al.* Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1089-97 e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.024. PubMed PMID: 29501599.
14. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG *et al.* Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2. PubMed PMID: 28731502; PubMed Central PMCID: PMC6483549.
15. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T *et al.* A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47(3):404-9. doi: 10.1136/gut.47.3.404. PubMed PMID: 10940279; PubMed Central PMCID: PMC6172804.

16. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Bouलगnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V *et al.* Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2017;66(1):43-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310187. PubMed PMID: 26464414.
17. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G *et al.* Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66(1):50-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310393. PubMed PMID: 26475633.
18. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J *et al.* Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129-35. doi: 10.1016/0016-5085(95)90277-5. PubMed PMID: 7797011.
19. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH *et Group I.* Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.051. PubMed PMID: 17681162.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P *et al.* Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60304-9. PubMed PMID: 18295023.
21. Shah SC, Colombel JF, Sands BE *et Narula N.* Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55 e8. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.015. PubMed PMID: 26829025.
22. Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved? *Dig Dis*. 2010;28(3):548-55. doi: 10.1159/000320415. PubMed PMID: 20926885.
23. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE *et al.* The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(6):887-98. doi: 10.1016/j.gie.2018.08.018. PubMed PMID: 30142351.
24. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR *et al.* Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1557-64 e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.016. PubMed PMID: 28238954; PubMed Central PMCID: PMC5618439.
25. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.010. PubMed PMID: 14762782.
26. Flores BM, O'Connor A *et Moss AC.* Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):1006-11 e8. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.028. PubMed PMID: 28750838.
27. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y *et al.* Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142(1):63-70 e5; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034. PubMed PMID: 21945953.

5

Les cinq points forts

- La cicatrisation muqueuse endoscopique est définie par l'absence d'ulcération quelle que soit la MICI.
- L'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI.
- La cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à une diminution du risque de dysplasie/cancer colique au cours des MICI coliques.
- La cicatrisation muqueuse doit être évaluée par endoscopie 3 à 12 mois en fonction du type de MICI, après toute initiation ou optimisation du traitement. La calprotectine fécale et l'IRM sont des alternatives à l'endoscopie en cours d'évaluation.
- La cicatrisation muqueuse endoscopique doit être obtenue avant toute désescalade thérapeutique en cas de rémission clinique et biologique après au moins 1 an de traitement au cours de la maladie de Crohn. Il n'y a pas de données solides pour proposer une telle attitude au cours de la RCH.