

Définir la rémission biologique dans la maladie de Crohn

Dr Nicolas Pierre¹, Dr Sophie Vieujean^{1,2}, Pr Laurent Peyrin-Biroulet³, Pr Marie-Alice Meuwis^{1,2}, Pr Edouard Louis^{1,2}

1. Laboratoire de gastroentérologie translationnelle, institut GIGA, Université de Liège

2. Département de gastroentérologie, hépatologie et oncologie digestive, CHU de Liège

3. Département de gastroentérologie et Inserm NGERE U1256, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Dans la maladie de Crohn, la définition de la cible thérapeutique (i.e. rémission) est un enjeu majeur car c'est elle qui guide les traitements. Actuellement, la rémission clinique (contrôle des symptômes) n'est plus le seul objectif des traitements car les symptômes ne sont pas bien corrélés à l'inflammation et les lésions tissulaires. L'introduction de la rémission endoscopique (cicatrisation muqueuse) comme cible thérapeutique a clairement représenté un progrès. Cependant, cet examen reste invasif, coûteux, mal accepté par les patients et ne permet pas un contrôle fréquent de l'activité de la maladie. Plus fondamentalement, les techniques morphologiques (l'endoscopie, l'histologie, l'échographie) sont limitées car elles n'évaluent pas l'activité biologique de la maladie, mais seulement ses conséquences sur les structures tissulaires. Dans ce contexte, il semble que définir la rémission sur le plan biologique pourrait permettre un meilleur ajustement des traitements. Cette perspective constitue un défi majeur pour la recherche.

Introduction

Historiquement, les traitements de la maladie de Crohn se sont concentrés sur un unique objectif: le contrôle des symptômes. Depuis la fin des années 90, l'introduction des traitements dits «biologiques» (obtenus par synthèse biologique et non chimique) a permis d'atteindre des objectifs thérapeutiques plus ambitieux et ce changement s'est accompagné du développement d'une stratégie de traitement appelée «*treat-to-target*» (1). Ce concept clinique consiste à augmenter/optimiser le traitement (ex: dose, fréquence, type de médicament) jusqu'à atteindre un état de rémission (cible) défini par des critères objectifs et subjectifs. Dans la maladie de Crohn comme dans d'autres maladies chroniques inflammatoires, la stratégie «*treat-to-target*» est devenue un standard de traitement. Sa mise en œuvre dans la pratique clinique nécessite de surveiller régulièrement

l'activité de la maladie (contrôle étroit) et d'adopter une définition consensuelle de la rémission. Dans ce contexte, le concept de rémission est devenu un enjeu majeur et a évolué rapidement grâce aux avancées dans les domaines du diagnostic et de la recherche clinique (2-5). En 2015, le comité d'experts de l'initiative STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) a défini des cibles thérapeutiques dans la maladie de Crohn et celles-ci ont été mises à jour dans le cadre de l'initiative STRIDE-II (2021) (4, 5).

Limites des critères cliniques et morphologiques pour définir la rémission

Selon le consensus STRIDE-II (5), les objectifs du traitement de la maladie de Crohn sont définis par une combinaison de critères cliniques, endoscopiques et biochimiques. Il est clair que l'utilisation de la rémission

clinique (contrôle des symptômes) comme seul critère de traitement est dépassée et insuffisante. La poursuite de ce seul objectif ne permet pas d'agir précocement sur l'inflammation intestinale qui est source de complications (ex: cancer, ulcère, sténose, fistule). En effet, les symptômes sont mal corrélés aux signes endoscopiques et biologiques de l'inflammation (6). Par conséquent, traiter au-delà des symptômes est devenu une idée consensuelle chez les cliniciens et la rémission endoscopique (cicatrisation muqueuse) a été reconnue comme un objectif de traitement en 2015 par le comité STRIDE (4). Cette recommandation a été motivée par des études convergentes montrant que la guérison de la muqueuse était associée à une meilleure évolution de la maladie (4). Cependant, l'évaluation de l'activité de la maladie par endoscopie présente des limites majeures: 1) elle n'est pas adaptée à un contrôle régulier en raison de son coût, de son acceptation et de son caractère invasif (4); 2) elle ne permet pas d'évaluer la maladie dans l'intestin grêle (seul l'iléon terminal peut être examiné); 3) il n'y a pas d'accord consensuel sur la définition de la rémission endoscopique (7); 4) elle ne permet qu'une vision superficielle étant donné que l'examen endoscopique ne concerne que la muqueuse (moins de 15% de l'épaisseur de l'intestin) (8) alors que la maladie de Crohn affecte toutes les couches de l'intestin (atteinte transmurale).

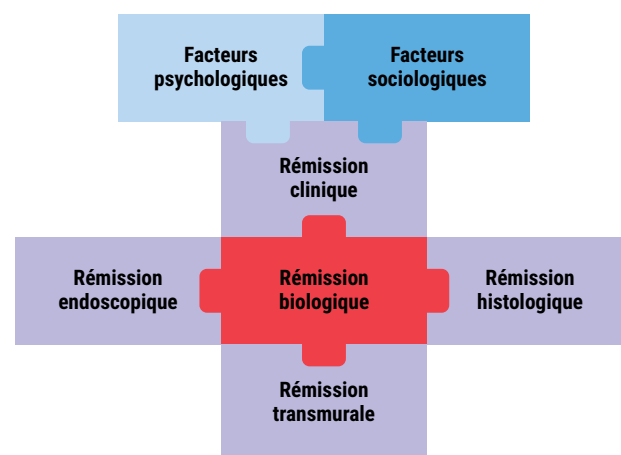
Dans la maladie de Crohn, la rémission a également été définie à l'aide de l'histologie ou de techniques d'imagerie (entérographie par résonance magnétique, tomographie assistée par ordinateur et échographie) définissant la rémission dite transmurale. Néanmoins, les comités STRIDE n'ont pas reconnu la rémission histologique et transmurale comme des objectifs thérapeutiques formels dans la maladie de Crohn (4, 5). En bref, cette décision a été notamment motivée par la capacité insuffisante des traitements actuels à atteindre ces objectifs (rémission histologique et transmurale) et par l'absence de définition validée (rémission histologique).

De manière générale, l'étude morphologique des structures tissulaires (endoscopie, histologie, imagerie) n'évalue que les conséquences de l'activité de la maladie sur le tissu intestinal. Les caractéristiques morphologiques résultent de processus biologiques qui, s'ils étaient détectés par des biomarqueurs, pourraient constituer une pièce maîtresse pour définir la rémission (**Figure 1**). L'introduction récente (2021, initiative SRIDE-II) de la normalisation de biomarqueurs (protéine C-réactive (CRP), vitesse de sédimentation des érythrocytes, calprotectine fécale) comme objectif de traitement souligne l'importance croissante des preuves moléculaires de la rémission (5). Cette évolution a notamment été favorisée par un essai contrôlé randomisé (CALM) montrant que l'intensification du traitement en fonction des symptômes et des biomarqueurs (CRP et

Figure 1:

La rémission biologique: une cible thérapeutique centrale dans la maladie de Crohn.

Source: N. Pierre, et al. Defining Biological Remission in Crohn's Disease: Interest, Challenges and Future Directions. *Journal of Crohn's and Colitis*, jjad086, Published: 19 May 2023 doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad086



calprotectine fécale) permet à une plus grande proportion de patients d'atteindre une cicatrisation de la muqueuse intestinale par rapport à une décision de traitement uniquement guidée par les symptômes (9).

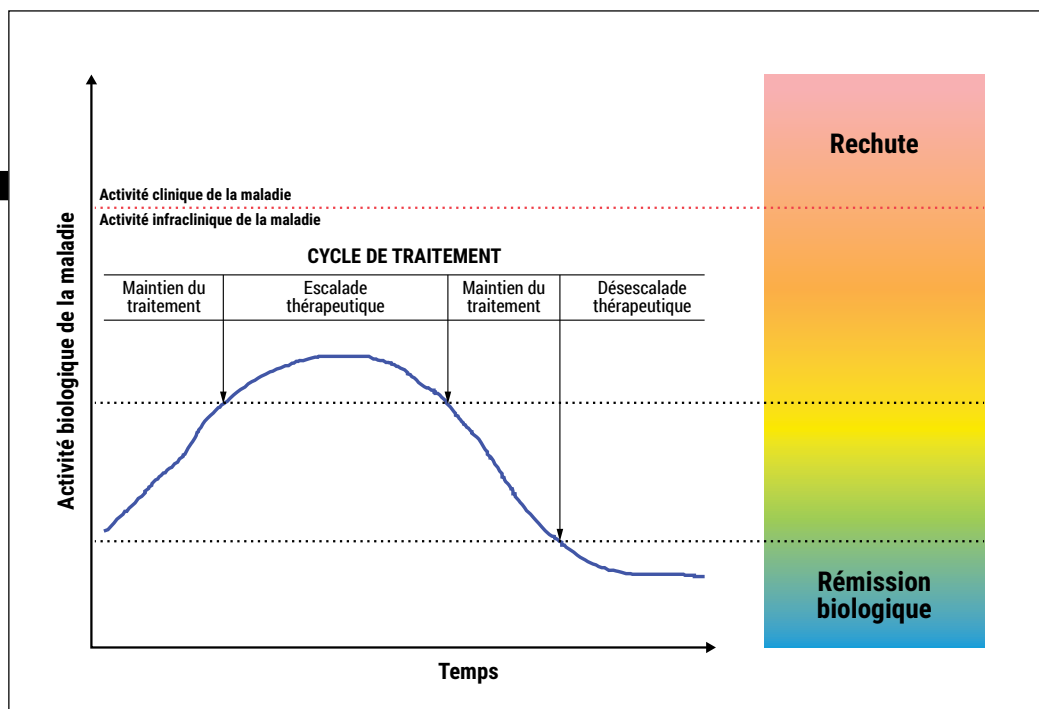
Définir la rémission biologique: regarder au-delà de l'inflammation

Dans la maladie de Crohn, la rémission biologique est classiquement définie par un niveau normal de la CRP ($< 5\text{mg.L}^{-1}$) et/ou de calprotectine fécale ($< 250\text{ug.g}^{-1}$). Cependant, ces marqueurs inflammatoires ne donnent qu'une vision restreinte des dysfonctionnements biologiques complexes impliqués dans la maladie de Crohn (ex: génétique, système immunitaire, barrière intestinale, homéostasie cellulaire, microbiote). Il est clair qu'évaluer l'inflammation n'est pas suffisant. Cette idée est notamment soutenue par le fait que chez des patients atteints de la maladie de Crohn en rémission clinique et ayant arrêté le traitement biologique (cohorte STORI) (10), un taux sérique élevé de marqueurs inflammatoires était essentiellement associé au risque de rechute à court terme (< 6 mois) mais pas au risque de rechute à moyen/long terme (> 6 mois) (11, 12). Ce résultat a été confirmé dans une cohorte indépendante (SPARE) (13, 14). Le risque de rechute à moyen/long terme a été associé à d'autres facteurs biologiques que l'inflammation (ex: défense anti-inflammatoire, angiogenèse, régénération tissulaire) (14). En d'autres termes, ces résultats ont montré que la rémission clinique cache différents types d'activités biologiques de la maladie, parmi lesquelles l'inflammation n'est qu'un élément parmi d'autres. Ainsi, l'absence d'inflammation semble une condition nécessaire mais non suffisante pour définir la rémission biologique.

Figure 2:

Suivre l'activité biologique de la maladie de Crohn pour optimiser la stratégie thérapeutique: un scénario idéal.

Source: N. Pierre, et al. Defining Biological Remission in Crohn's Disease: Interest, Challenges and Future Directions. Journal of Crohn's and Colitis, jjad086, Published: 19 May 2023 doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad086



Optimiser la stratégie thérapeutique en se basant sur l'activité biologique de la maladie: intérêt potentiel

Définir la rémission biologique permettrait, par contraste, de mieux caractériser l'activité biologique de la maladie. Ces connaissances pourraient ensuite être utilisées pour guider des décisions de traitement, comme l'escalade thérapeutique ou le maintien du traitement (**Figure 2**). D'autre part, un état de rémission biologique est une situation dans laquelle une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée et intégrée dans un cycle de traitement. L'objectif d'un tel cycle serait alors d'optimiser les décisions thérapeutiques afin d'éviter le surtraitement et le sous-traitement.

Défis et orientations futures

Comme discuté ci-dessus, définir la rémission biologique à l'aide de biomarqueurs non invasifs pourrait présenter un intérêt majeur pour la prise en charge des patients. Cependant, cet objectif n'est pas une perspective à court terme. Cela nécessiterait d'abord le développement de connaissances fondamentales caractérisant l'activité biologique de la maladie au niveau sanguin, tissulaire et cellulaire. Dans une phase ultérieure, la mise en œuvre de ces connaissances dans la pratique clinique nécessitera de relever des défis importants. En effet, la démonstration de l'utilité clinique des biomarqueurs est une tâche difficile, longue et dont le taux de succès est faible (15). Plus précisément, les biomarqueurs doivent répondre à une combinaison complexe de contraintes: 1) démontrer leurs utilités dans des populations diverses et variées (validité

externe); 2) présenter un risque raisonnable de mauvaise classification des patients; 3) être mesurables par une technologie ayant: un coût raisonnable, une disponibilité ou possibilité d'implémentation en clinique, une vitesse d'analyse rapide (haut débit), des performances analytiques de haut niveau (ex: précision intra-jour, précision inter-jour, validité inter hôpital); 4) montrer leurs intérêts au regard des biomarqueurs déjà utilisés en clinique (CRP et calprotectine fécale).

Conclusion

La définition d'un objectif thérapeutique (rémission) dans la maladie de Crohn vise principalement à mettre en œuvre une stratégie thérapeutique appropriée, c'est-à-dire une escalade thérapeutique en cas de contrôle insuffisant de la maladie, mais aussi une désescalade thérapeutique pour optimiser le rapport bénéfice/risque pour le patient en cas de rémission stable. Il est maintenant communément admis que la rémission clinique n'est pas suffisante pour prévenir le dommage tissulaire induit par l'inflammation. D'autre part, les techniques morphologiques (endoscopie, histologie, imagerie) restent insuffisantes pour définir la rémission car elles ne saisissent que les conséquences du processus pathologique et non le processus pathologique lui-même. Ainsi, les informations cliniques et morphologiques ne peuvent pas aider pleinement le clinicien à optimiser la stratégie de traitement. Il semble donc nécessaire d'évoluer vers le développement d'une nouvelle cible thérapeutique: la rémission biologique. ■

Références sur www.medi-sphere.be