Cicatrisation muqueuse et MICI : les enjeux et les limites du concept

Mucosal Healing in IBD: issues and limits of the concept

X. Treton

© Springer-Verlag France 2012

Depuis peu, la plupart des communications orales ou écrites dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) mettent en avant la cicatrisation muqueuse (CM), comme LE nouvel objectif thérapeutique à atteindre. A première vue, on peut penser que cette assertion relève d'une lapalissade. Pourquoi n'a-t-on pas considéré plus tôt qu'obtenir une réparation de la muqueuse intestinale lésée par l'inflammation, était un objectif des traitements proposés? Une des réponses possibles, tient probablement aux limites des traitements disponibles jusqu'ici, ou à leurs stratégies d'utilisation.

En effet, si l'on se retourne sur les trente dernières années, durant lesquelles les stratégies thérapeutiques étaient basées uniquement sur l'obtention d'un bon contrôle des symptômes, force est de constater que l'histoire naturelle des MICI n'a pas été améliorée. Actuellement plus de 50% de patients souffrant d'une maladie de Crohn (MC) et près d'un tiers des patients ayant une rectocolite hémorragique (RCH) nécessitent une chirurgie de résection. Le débat n'est pas ici de dénigrer la chirurgie, qui ne doit pas être considérée comme un échec pour le patient, mais bien comme un traitement efficace des MICI. Cependant ces chiffres soulignent les limites de la prise en charge médicale des MICI, donc le besoin de définir des objectifs thérapeutiques plus ambitieux. Dans cette optique, il est actuellement bien établi, tant pour la MC que pour la RCH, que l'obtention d'une CM améliore le pronostic des MICI. C'est principalement grâce aux larges essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité des anti-TNF, que l'on sait que la CM est associée à une réduction des risques d'hospitalisation et de chirurgie à moyen terme. Dans l'essai STORI, évaluant l'arrêt de l'infliximab au cours de la MC, la constatation d'une CM au moment de l'arrêt de l'infliximab, était un facteur protecteur majeur du risque de rechute ultérieure [1]. Pour la RCH, plusieurs études concordent pour associer à la CM une franche diminution des risques de colectomie [2,3] et de rechute [4,5]. A cela s'ajoute, une diminution potentielle du risque de cancer colique sur MICI.

Même s'il n'est actuellement pas prouvé que les patients chez qui la CM est atteinte sont protégés d'une complication carcinologique, il a été montré qu'à l'inverse, la persistance de lésions inflammatoires histologiques, augmentaient ce risque [6]. En conclusion, nous avons actuellement de solides données, pour la RCH (et probablement également pour la MC, mais de façon moins tranchée), établissant que la CM améliore le cours évolutif des MICI et est donc un objectif thérapeutique souhaité.

Ce constat étant établi, plusieurs problèmes pratiques subsistent néanmoins :

- Quelle est la définition de la CM ? Actuellement il n'existe aucun consensus définissant les critères permettant de s'accorder sur ce qu'est la CM. Doit-elle être simplement basée sur l'aspect endoscopique de la muqueuse, ou bien faut-il également une cicatrisation histologique, voire moléculaire? De plus, les scores endoscopiques actuellement utilisés dans les MICI sont des scores d'activités, le plus souvent établis pour des essais thérapeutiques, et dont le but est d'apprécier l'intensité des lésions. La CM est généralement admise en l'absence de lésion ulcérée, mais peut-on classer de la même façon des patients avec des scores endoscopiques de la RCH MAYO 0 et MAYO 1? A ce jour, aucun score n'a été bâti pour juger de la qualité de la cicatrisation. Ceci explique la grande hétérogénéité dans la littérature traitant de la CM au cours des MICI, et le soin qu'il faut porter à l'analyse des résultats de ces publications. Par ailleurs, la MC comporte également des atteintes lésionnelles transmuraux, et extra-intestinales, avec notamment une graisse mésentérique pathologique, source d'une inflammation spécifique [7]. La CM, peut donc théoriquement être insuffisante pour la MC, et une « cicatrisation pariétale profonde » peut-être plus adaptée.
- Comment et à quel prix doit-on obtenir la CM ? Si l'impact bénéfique de la CM est bien établi, en revanche sa prise en compte dans l'attitude thérapeutique est actuellement modeste. En effet une communication orale récente s'est penchée sur le sujet. Dans ce travail rétrospectif, les auteurs ont repris les dossiers de leurs patients ayant bénéficié de

X. Treton (✉)

Pôle des maladies de l'appareil digestif, Hôpital Beaujon, Clichy
e-mail : xtreton@gmail.com

coloscopie pour RCH entre 1996 et 2008. Les observations retenues concernaient les patients ayant eu une visite médicale avant l'endoscopie et au moins deux visites après. Sur les 178 patients inclus, 105 (60%) n'avaient aucune modification thérapeutique au décours, malgré la présence de lésions actives (endoscopique et/ou histologique) (Regueiro et al. Su 1180 DDW 2011). Cette « frilosité » apparente est sous-tendue par des questions de bon sens : chez un patient en rémission clinique qui présente néanmoins des signes d'activité endoscopique modérés, faut-il majorer le traitement ? Ceci, est à mettre en balance avec les effets secondaires potentiellement sévères des traitements actuels, dont la description ne fait que s'étoffer. Citons par exemple les risques de lymphomes, de cancers cutanés non mélaniques et d'hyperplasie nodulaire régénérative associés aux thiopurines, ainsi que les manifestations paradoxales rhumatismales et cutanées très invalidantes liées aux anti-TNF. La limite principale à l'optimisation des soins pour atteindre la CM réside donc dans la nature même des traitements actuels.

- Comment avancer pour résoudre ces deux obstacles, et offrir aux patients, à la fois un suivi optimal de l'efficacité thérapeutique, et des traitements plus adaptés à cet objectif incontestable qu'est la CM ? La réponse viendra probablement des progrès scientifiques issus de l'étude des mécanismes des dysfonctions épithéliales précoces. Principalement dans la RCH, l'analyse des anomalies de l'épithélium colique, dont on imagine qu'elles précèdent le recrutement de cellules immunitaires (polynucléaires puis lymphoplasmodocytes) et l'infiltrat inflammatoire, commence à apporter des pistes intéressantes. Ainsi des anomalies précoces d'expression de microARN [8,9], de PPAR [10] et du stress du réticulum endoplasmique [11], sont autant de pistes pour découvrir de nouveaux traitements ciblant la restauration d'un épithélium fonctionnel (de la cicatrisation muqueuse à la cicatrisation moléculaire !) et donc de nouveaux biomarqueurs attestant, de façon consensuelle que la muqueuse est « réparée ».

Pour l'heure, revenons sur terre pour conclure que :

- la CM présente un intérêt clinique certain et,
- la balance bénéfice-risque de l'optimisation thérapeutique pour viser la CM chez un patient asymptomatique est

probablement encore en défaveur de cette attitude avec les traitements actuels.

Il reste donc du travail ...

Références

1. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al (2012) Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on anti-metabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142:63-70e5;quiz e31
2. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al (2011) Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141:1194–201
3. Froslied KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH (2007) Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 133:412–22
4. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, et al (2011) Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: A prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* TOME ?? PAGES ??
5. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al (2011) Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:483-9e3
6. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al (2004) Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 53:1813–6
7. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, et al (2011) Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 61:78–85
8. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, et al (2008) MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology* 135:1624-1635 e24.
9. Fasseu M, Treton X, Guichard C, et al (2010) Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 5
10. Peyrin-Biroulet L, Beisner J, Wang G, et al (2011) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation is required for maintenance of innate antimicrobial immunity in the colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:8772–7
11. Treton X, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, et al (2011) Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141:1024–35