

Cicatrisation histologique au cours des MICI : jusqu'où optimiser ?

IBD and histological healing during IBD (how far to optimize?)

Xavier Roblin¹
Pauline Veyrard¹
Stéphane Paul²

¹ CHU de Saint-Étienne, Hôpital Bellevue, Service de gastro-entérologie et hépatologie, 25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne Cedex 2

² CHU de Saint-Étienne, Hôpital Bellevue, Service d'immunologie, 25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne Cedex 2

@ Correspondance : X. Roblin
xavier.roblin@chu-st-etienne.fr

▼ Résumé

Si la rémission profonde (clinique et endoscopique) est notre but actuel dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'intérêt d'obtenir une cicatrisation histologique dans les MICI est discuté. Dans la maladie de Crohn, maladie transmurale, son intérêt paraît discutable, d'autant qu'aucun score clair n'est proposé et que les liens entre cicatrisation histologique et évolution plus favorable sont très ténus. Inversement, dans la rectocolite hémorragie, les liens entre cicatrisation histologique et évolution plus favorable sont nombreux. Les scores existent, sont reproductibles et des seuils sont maintenant bien isolés. Cependant, aucune étude interventionnelle se basant sur ce critère n'a été rapportée et donc, actuellement, nous ne pouvons utiliser ces index pour modifier notre prise en charge.

• **Mots clés** : rémission histologique, maladie de Crohn, rectocolite hémorragie

▼ Abstract

Deep remission is a gold standard to treat IBD patients defined by clinical and endoscopic remission. We have no data about the interest of histological remission. In CD (transmural disease), the interest to obtain histological remission is not evident due to low data about clinical interest to obtain this target with no clear indexes. In contrast, for UC, histological remission is associated with positive evolution in our patients, index for this target are reported and are concordant with clear threshold values. However, we cannot suggest using this target to optimize our patient due to lack of interventional studies using this strategy.

• **Key words**: histological remission, ulcerative colitis, Crohn's disease

La prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) nécessite d'obtenir une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse, tant dans la maladie de Crohn (MC) que la rectocolite hémorragique (RCH). Cependant, cette condition nécessaire n'est pas forcément suffisante pour obtenir une rémission durable de la maladie. Se pose donc la question d'obtenir une cible thérapeutique plus performante pour nos patients avec un espoir de mieux contrôler au long cours la maladie en gardant en mémoire que nous pouvons accroître les effets secondaires.

C'est pourquoi nous nous proposons d'analyser si la cicatrisation peut ou doit être, dans l'avenir, notre nouvelle cible dans les MICI.

Cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn : est-ce le prochain objectif ?

Les données [1] de STRIDE, établies à partir de revues de la littérature et d'opinions d'experts, recommandent la recherche d'une cicatrisation endoscopique dans la maladie de

Pour citer cet article : Roblin X, Veyrard P, Paul S. Cicatrisation histologique au cours des MICI : jusqu'où optimiser ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 7-15. doi : 10.1684/hpg.2019.1879

TABLEAU 1 • Définition de la rémission endoscopique dans différentes études.

Auteurs	Intérêt de l'étude	Score/évaluation de la réponse endoscopique dans l'étude
Colombel J.F. et al. [3]	SONIC : comparaison de la combothérapie infliximab/azathioprine versus infliximab ou azathioprine seuls dans la maladie de Crohn	Absence d'ulcère
Rutgeerts P. et al. [4]	Effets de l'ustékinumab sur la cicatrisation endoscopique	SES CD + absence d'ulcère
Noman M. et al. [5]	GEMINI : cicatrisation muqueuse sous védolizumab	Absence d'ulcère
Matsumoto T. et al. [6]	DIAMOND : effet de la combothérapie adalimumab + azathioprine versus adalimumab seul	SES-CD

Crohn (*tableau 1*). Celle-ci est définie par l'absence d'ulcération, un CDEIS < 3 ou un SES-CD < 3. En 2010 [2], Sipponen et al. avaient montré une bonne corrélation entre ces deux scores avec un coefficient de corrélation à 0,938, cependant la corrélation avec le CDAI et la CRP était moins bonne. Depuis, bien que ces scores soient utilisés dans la pratique, il n'existe pas de définition consensuelle de la cicatrisation endoscopique.

En effet, dans les études évaluant la rémission endoscopique, celle-ci est définie par l'auteur sans qu'il n'y ait de réel gold standard.

Les études évaluant la rémission endoscopique n'ont pas de gold standard pour la définir

Par ailleurs, dans une analyse *post-hoc* de l'étude SONIC [7], le bénéfice de la cicatrisation muqueuse à la semaine 26 sur la rémission sans corticoïde à la semaine 50 était évalué. La cicatrisation muqueuse était prédictive de la rémission sans corticoïde avec une sensibilité de 56 % et une spécificité de 65 %. À l'aide d'une courbe ROC, le *cut-off* sur les scores CDEIS et SES-CD pour définir la réponse endoscopique était de 50 %.

Dans ces mêmes recommandations STRIDE, la cicatrisation histologique n'est pas recommandée, notamment car elle n'est pas clairement définie à l'heure actuelle.

Selon les recommandations STRIDE, la cicatrisation histologique n'est pas encore un critère d'évaluation clairement défini

Impact de la cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn

Dans une revue de la littérature réalisée par Bryant et al. [8], sur 120 articles, il était décrit que 25 à 37 % des patients en rémission clinique et endoscopique avaient toujours une inflammation histologique. Ces chiffres sont

essentiellement issus de l'étude de Molander et al. [9] qui avait évalué chez 252 patients atteints de MICI la rémission profonde, définie par la rémission clinique et endoscopique, et la cicatrisation histologique sous anti-TNF. Dans cette étude qui comportait des cas de maladie de Crohn, 75 % des patients en rémission profonde avaient également une cicatrisation histologique.

Dans une étude réalisée par Brennan et al. chez 62 patients atteints de maladie de Crohn, une augmentation significative du nombre de poussées était trouvée chez les patients présentant des signes histologiques d'activité [10]. Ces signes histologiques d'activité étaient définis de la manière suivante : érosions, cryptites, abcès cryptiques, augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles dans la lamina propria.

De manière étonnante, dans l'étude de Baars et al. [11] évaluant le pourcentage de patients en rémission clinique ayant des signes d'activité endoscopique ou histologique, seuls 31 % des patients en rémission clinique n'avaient pas d'inflammation endoscopique (macroscopique ou microscopique) et 40 % avaient une activité histologique. Il n'était pas trouvé de différence significative entre l'évolution des patients qui présentaient initialement une inflammation macroscopique et microscopique et ceux qui présentaient seulement une activité inflammatoire microscopique. Cependant, cette étude comprenait des patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique avec une proportion plus importante de rectocolites hémorragiques (65 % versus 30 %). Ainsi, les données montrant une amélioration évolutive chez les patients ayant présenté une cicatrisation histologique sont très pauvres.

L'amélioration évolutive chez les patients ayant une cicatrisation histologique est controversée

Cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn : comment la définir ?

La rémission profonde est définie dans la maladie de Crohn par un score CDAI < 150 avec une rémission

endoscopique définie par l'absence d'ulcère. La rémission histologique ne rentre pas dans cette définition. Mais alors que la définition de la rémission est globalement définie pour ces deux paramètres, aucune définition consensuelle n'existe à l'heure actuelle pour la rémission histologique. Dans l'étude de Brennan *et al.* [10], cinq caractéristiques histologiques étaient associées à des poussées plus fréquentes : érosions, cryptites, abcès cryptiques, augmentation des neutrophiles ou des éosinophiles dans la lamina propria.

Cependant, aucun score n'est actuellement validé. Une revue de la Cochrane [12] a en effet comparé 13 scores utilisés dans 14 études sur la rémission histologique dans la maladie de Crohn, aucun n'est à l'heure actuelle consensuel.

Pour évaluer ces différents scores, cette revue a comparé leur fiabilité en fonction de la correspondance des résultats entre deux médecins anatomo-pathologistes si celle-ci avait été regardée dans l'étude en question, mais également la corrélation avec les scores d'activité cliniques et biologiques. La réponse au traitement était également comparée, tout comme la faisabilité.

Les deux principaux scores sont les suivants :

- *Naini and Cortina Score* qui inclut 15 items : il s'agit, dans cette revue de la Cochrane, du score le mieux corrélé aux différents paramètres biologiques et endoscopiques, et du score le plus facilement applicable. En effet, le coefficient de corrélation était de 0,94 à 0,96.
- *CGHAS (Colonic and ileal Global Histologic Disease Activity)*, qui est le score le plus fréquemment utilisé. Il comprend huit items évaluant les modifications inflammatoires aiguës et chroniques, l'atteinte épithéliale et l'étendue de l'inflammation.

Cette revue montre bien que ces scores sont nombreux mais difficiles à valider. En effet, en fonction de l'étude, ils étaient corrélés à des paramètres différents, cliniques ou biologiques.

Les scores de rémission histologique sont nombreux mais difficiles à valider

De plus, il n'existe aucune standardisation sur la méthode de prélèvement des échantillons et, compte tenu du caractère « en patch » des lésions, valider ces scores pour la pratique courante paraît difficile à l'heure actuelle.

Novak [13] *et al.* ont tenté d'évaluer la meilleure localisation où réaliser les biopsies dans une maladie de Crohn pour décrire l'activité histologique. Des biopsies étaient réalisées sur la bordure de l'ulcère, à 7-8 mm ou à 21-24 mm. L'activité histologique sur les scores GHAS, *Robarts Histopathology Index* et le score de Nancy était plus élevée sur le bord de l'ulcère, avec une activité décroissante en s'éloignant de l'ulcère. Il était également mis en évidence une expression plus élevée des gènes pro-inflammatoires sur cette localisation. Cependant, une

question qui reste en suspens est de pouvoir déterminer comment réaliser ces biopsies lorsque les ulcères ont régressé.

Quelle efficacité des traitements sur la cicatrisation histologique ?

En fonction des études, les réponses histologiques sont évaluées par un score histologique différent.

• Azathioprine

L'étude de Mantzaris *et al.* [14] comparaient l'efficacité du budésonide *versus* azathioprine dans la maladie de Crohn. Trente-huit patients étaient randomisés. La cicatrisation endoscopique était évaluée sur le score CDEIS. La cicatrisation histologique, évaluée par le score AHS, était significativement plus élevée dans le groupe sous azathioprine que dans le groupe sous budésonide. De plus, le nombre de biopsies pathologiques était significativement plus bas dans le groupe sous azathioprine que dans le groupe sous budésonide (32 % *versus* 82 %).

• Anti-TNF-alpha

Adalimumab

La cicatrisation histologique, elle a été évaluée dans l'étude de Juncadella *et al.* [15], où elle était définie comme l'absence de signe d'inflammation muqueuse. Quatre-vingt-dix-huit patients étaient inclus dans cette étude dont 73 % ayant une maladie de Crohn. La rémission endoscopique était obtenue dans 44 % des coloscopies, la rémission histologique dans 32 %. Les taux d'adalimumab associés à la rémission histologique étaient sensiblement identiques à ceux nécessaires à l'obtention de la rémission endoscopique.

Infliximab

Dans une étude de 2018 [16], l'objectif était d'évaluer, sur 110 patients atteints de maladie de Crohn, les taux d'infliximab nécessaires à l'obtention d'une rémission clinique, endoscopique et histologique. La cicatrisation histologique était définie par l'absence d'inflammation en histologie. Elle était obtenue chez 49 % des patients inclus, alors que la rémission endoscopique était obtenue chez 65 % des patients. Les taux associés à une cicatrisation histologique n'étaient pas différents de ceux associés à la cicatrisation endoscopique, > 9,8 µg/mL et > 9,7 µg/mL respectivement.

• Ustékinumab

En 2017, K. Li *et al.* [17] ont évalué l'effet de l'ustékinumab sur la cicatrisation histologique : la corrélation entre cicatrisation histologique définie par le score GHAS et la cicatrisation endoscopique évaluée par le SES CD était modérée avec un score de 0,6. Il était décrit une

diminution du score GHAS pour les patients sous ustékinumab, non trouvée chez ceux sous placebo. Après le traitement d'induction, la diminution du score GHAS était de $10,4 \pm 7,0$ à $7,1 \pm 5,9$; $P < 0,001$. Cette diminution du GHAS était maintenue à la semaine 44 chez les patients sous ustékinumab toutes les huit semaines et n'était pas présente sous placebo ou ustékinumab toutes les 12 semaines.

• Védolizumab

Dans une étude prospective récente [18], la cicatrisation histologique sous védolizumab était évaluée. Elle était définie par un score de Geboes $< 3,1$, correspondant à l'absence de neutrophiles dans l'épithélium et un index histopathologique de Robarts ≤ 6 . À la semaine 26, la cicatrisation histologique était obtenue pour 64 % des patients sur deux biopsies réalisées sur des zones initialement inflammatoires. Cependant, la rémission endoscopique n'était obtenue que pour 33 % des patients. Le problème de localisation de l'atteinte histologique pourrait peut-être expliquer les discordances entre cicatrisation histologique et endoscopique dans cette étude.

Faut-il évaluer dans ce cas la cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn ?

Au-delà de l'absence de définition consensuelle de cette cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn, une des difficultés supplémentaires dans la maladie de Crohn par rapport à la rectocolite hémorragique est le caractère discontinu et transmurale des lésions inflammatoires.

En effet, en cas de rémission endoscopique, celles-ci ne sont plus localisables, d'autant que le caractère transmurale de la maladie de Crohn ne permet pas de confirmer la rémission histologique de la même manière que dans la rectocolite hémorragique.

De plus, il n'existe pas de score consensuel de l'atteinte histologique, ni de standardisation quant à la réalisation des prélèvements.

En somme, les données actuelles ne permettent pas de recommander la recherche de la cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn. L'absence de score validé, le caractère discontinu et transmurale des lésions sont des facteurs qui rendent la cicatrisation histologique difficile à évaluer. Les rémissions cliniques et endoscopiques restent les objectifs actuels, cependant l'avenir tendra peut-être vers l'obtention d'une cicatrisation transmurale, qui nécessite encore d'être validée.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander la recherche de la cicatrisation histologique dans la maladie de Crohn

Les rémissions cliniques et endoscopiques restent les objectifs actuels, cependant, l'avenir tendra peut-être vers l'obtention d'une cicatrisation transmurale

Cicatrisation histologique au cours de la rectocolite hémorragique

Les recommandations STRIDE dans la rectocolite hémorragique [1]

Dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique, l'objectif à rechercher est composite :

- Des rémissions cliniques et de « Patient Reported Outcome » (PRO) évalués à trois mois et définis comme la résolution des saignements et la normalisation de la fonction intestinale. Les objectifs individuels des patients doivent également être abordés.
- Une rémission endoscopique définie par un score Mayo endoscopique 0 ou 1 par sigmoïdoscopie ou par coloscopie.

Les biomarqueurs (CRP et calprotectine fécale) sont des mesures adjuvantes de l'inflammation pour la surveillance de la rectocolite hémorragique, pas des objectifs. La rémission histologique n'est pas considérée comme un objectif.

Ces recommandations datent de 2015 et donc il est important en 2019 d'apprécier si cet objectif reste valable dans notre prise en charge.

Les nouvelles définitions

Les derniers essais cliniques ont peu à peu intégré l'analyse de l'histologie comme critère d'analyse secondaire ; ainsi, de nouvelles définitions sont apparues :

- Amélioration endoscopique : sous-score endoscopique de Mayo 0 ou 1.
- Rémission endoscopique : sous-score endoscopique de Mayo 0.
- Amélioration histologique : score de Geboes $< 3,1$.
- Rémission histologique : score de Geboes < 2 .
- Cicatrisation muqueuse : amélioration endoscopique et rémission histologique.

Les derniers essais cliniques ont peu à peu intégré l'analyse de l'histologie comme critère d'analyse secondaire de la réponse thérapeutique dans la rectocolite hémorragique

Ainsi, il est important d'apprécier si nous devons chercher la cicatrisation histologique et en faire notre but ultime. Pour répondre, quatre questions indispensables doivent être posées :

- La cicatrisation histologique est-elle associée à une évolution plus favorable ?

- Quels sont les scores certifiés et reproductibles validés pour apprécier une cicatrisation endoscopique ?
- Nos traitements actuels peuvent-ils l'obtenir ?
- Avons-nous des études interventionnelles ayant montré que la cicatrisation histologique modifie l'histoire naturelle de la rectocolite hémorragique ?

La cicatrisation histologique est-elle associée à une évolution plus favorable dans la rectocolite hémorragique ?

Le **tableau 2** résume les principales études.

Dans une étude prospective [19], les auteurs ont inclus 48 patients en rémission endoscopique et 67 % de ces patients étaient en rémission histologique. Les taux de rémission clinique à un an étaient de 87 % en cas de rémission histologique contre 46 % en l'absence de cicatrisation histologique.

La rémission histologique est aussi associée à une rémission clinique durable sans corticothérapie et à une diminution du recours à l'hospitalisation. Dans un travail [20] ayant inclus 60 patients porteurs de rectocolite hémorragique et utilisant le score histologique de Nancy, les auteurs ont recherché les facteurs associés à une évolution sans rechute clinique. Si le score endoscopique Mayo 1 était en analyse univariée un facteur prédictif de rechute clinique, en analyse multivariée, seul un score de Nancy (défini comme inactif si score 0 ou 1) était associé de manière indépendante à l'évolution clinique des patients ($p = 0,02$). Dans une étude comparable [21] utilisant le score HAI pour l'histologie (*Histological Activity Index*), l'activité histologique était le seul facteur associé à l'évolution clinique sans recours à la corticothérapie ($OR = 10,2$; $IC95 : 1,9-21,3$). Comme dans le travail précédent, la rémission endoscopique ressortait en analyse univariée mais ne ressortait plus dès que l'histologie rentrait dans le modèle en analyse multivariée.

La cicatrisation histologique prédit la survenue d'un recours à l'hospitalisation et à l'évolution vers une poussée sévère contrairement à la cicatrisation muqueuse. Dans une étude ayant inclus 91 patients

porteurs de rectocolite hémorragique et en cicatrisation muqueuse, la corrélation entre cicatrisation muqueuse et histologique était modérée ($k = 0,56$) et 24 % des patients étaient en cicatrisation muqueuse. La rémission histologique était prédictive d'un recours futur aux corticoïdes et à une hospitalisation pour rectocolite hémorragique sévère ($HR = 0,42$; $p = 0,02$ et $HR = 0,21$; $p = 0,02$) respectivement. Inversement la cicatrisation muqueuse ne pouvait prédire ces deux évolutions [22].

La profondeur de la cicatrisation histologique a un rôle prédictif sur l'évolution clinique. Dans une vaste étude rétrospective [23], les auteurs ont comparé l'évolution de patients ayant une normalisation histologique, une quiescence histologique (persistance d'atrophie cryptique ou ramification des cryptes) et activité histologique active (infiltration épithéliale neutrophiles, abcès cryptiques, érosions ou ulcérations). Dans ce travail ayant inclus 646 patients, la normalisation histologique était significativement plus associée à une évolution sans rechute clinique qu'en cas de lésions histologiques quiescentes ($HR = 4,31$; $p = 0,007$) ou que de lésions actives ($HR = 6,69$; $p = 0,001$).

/// La cicatrisation histologique est associée à une évolution plus favorable dans la rectocolite hémorragique ///

Les scores pour analyser la cicatrisation histologique

Si de nombreux scores ont été décrits pour analyser la cicatrisation histologique, trois scores ont montré leurs concordances et sont utilisés dans les principaux essais thérapeutiques dans la rectocolite hémorragique.

Le score de Geboes [29] (**tableau 3**) : il est composé de six points. Chaque point est divisé lui-même en quatre catégories. Score 0 : modification structurale, score 1 : inflammation chronique, score 2 : infiltration neutrophilique dans la lamina propria, score 3 : infiltration de neutrophiles dans l'épithélium, score 4 : destruction cryptique, score 5 : érosions, ulcérations. Le **tableau 3** rapporte les données prises en compte dans le score de Geboes.

TABEAU 2 • Facteurs associés à une cicatrisation histologique en cas de rectocolite hémorragique [24].

Plus de rémission durable sans symptômes [25]	Absence d'histologie inflammatoire : 56,9 % d'évolution clinique sans symptôme Présence d'éléments inflammatoires : 16,7 % d'évolution clinique sans symptôme
Diminution du risque de rechute [26]	Risque de rechute : Absence ou présence d'infiltrats inflammatoires : 25 % vs. 52 % ; $p = 0,02$ Absence ou présence d'abcès cryptiques : 27 % vs. 78 % ; $p < 0,005$
Diminution du recours à l'hospitalisation et la chirurgie [27]	Diminution du risque d'hospitalisation en cas de rémission histologique $OR = 0,27$; $p = 0,048$
Diminution du risque de cancer colorectal [28]	À chaque augmentation de la moyenne inflammatoire, augmentation du risque oncogène ($HR = 3,0$; $IC95 = 1,4-6,3$)

TABEAU 3 • Score de Geboes [29].

Grade 0 : modifications architecturales	
Absence d'anomalie	0.0
Anomalies mineures	0.1
Anomalies diffuses ou multifocales, minimales ou modérées	0.2
Anomalies diffuses ou multifocales, sévères	0.3
Grade 1 : infiltrat inflammatoire chronique	
Absent	1.0
Infiltrat minime	1.1
Infiltrat modéré	1.2
Infiltrat marqué	1.3
Grade 2 : présence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles au sein de la lamina propria	
2A : éosinophiles	
Absence	2A.0
Augmentation minime	2A.1
Augmentation modérée	2A.2
Augmentation marquée	2A.3
2B : neutrophiles	
Absence	2B.0
Augmentation minime	2B.1
Augmentation modérée	2B.2
Augmentation marquée	2B.3
Grade 3 : présence de neutrophiles dans l'épithélium	
Absence	3.0
< 5 % des cryptes touchées	3.1
< 50 % des cryptes touchées	3.2
> 50 % des cryptes touchées	3.3
Grade 4 : destruction des cryptes	
Absence	4.0
Augmentation probable et localisée des neutrophiles dans les cryptes	4.1
Atténuation probable et marquée des cryptes	4.2
Destruction évidente des cryptes	4.3
Grade 5 : érosions ou ulcères	
Absence d'érosion, d'ulcère ou de tissu de granulation	5.0
Intégrité épithéliale + inflammation adjacente	5.1
Suspicion d'érosion	5.2
Présence d'érosion	5.3
Présence d'ulcère ou de tissu de granulation	5.4

Ce score est fréquemment utilisé lors d'études cliniques et présente une bonne reproductibilité. Il est cependant peu utilisé en pratique clinique.

Un score de Geboes < 2 traduit une rémission endoscopique et 3,1 une amélioration endoscopique.

Le score de Nancy [30]. Il est le score le plus simple ne prenant en compte que trois critères : ulcération, infiltration inflammatoire aiguë, infiltration inflammatoire chronique. Les corrélations intra- et inter-observateurs sont excellentes ainsi que la corrélation avec le score de Geboes [29]. C'est le score le plus pratique à demander à nos anatomo-pathologistes. La *figure 1* résume ce score. Un score de Nancy < 2 est le témoin d'une rémission histologique.

Le score de Robarts (Robarts Histopathology Index : RHI) [31]

Ce score est plus complexe mais totalement validé. Son taux va de 0 (forme inactive) à 33 (forme active sévère). Évalué à partir de quatre paramètres : infiltration inflammatoire chronique, taux de neutrophiles et éosinophiles dans la lamina propria, présence et taux de neutrophiles dans l'épithélium et, enfin, présence ou non d'érosions ou ulcérations. Cet index est pour les auteurs reproductible et valide même s'il est complexe en pratique clinique. La rémission est définie par un score RHI < 7.

Dans une étude ayant inclus 377 patients porteurs de rectocolite hémorragique après biopsies coliques, les auteurs ont comparé les trois scores et leur corrélation avec l'activité endoscopique et les taux de calprotectine fécale. Ces trois scores sont très bien corrélés entre eux pour affirmer la rémission de l'activité histologique, avec une concordance de 100 % entre le score de Nancy et le RHI. La calprotectine fécale peut être élevée et est en rapport avec la présence de neutrophiles dans l'épithélium [32].

/// **Trois scores de réponse histologiques (Geboes, Nancy et Robarts Histopathology Index) ont montré leurs concordances et sont utilisés dans les principaux essais thérapeutiques dans la rectocolite hémorragique** ///

/// **Les trois scores de réponse histologiques sont très bien corrélés entre eux pour affirmer la rémission de l'activité histologique** ///

Les traitements actuels permettent-ils d'obtenir une cicatrisation muqueuse ?

La plupart des traitements permettent d'obtenir dans un sous-groupe de patients une cicatrisation histologique.

Infliximab

La plupart des études ont montré une amélioration significative du score histologique après mise sous IFX.

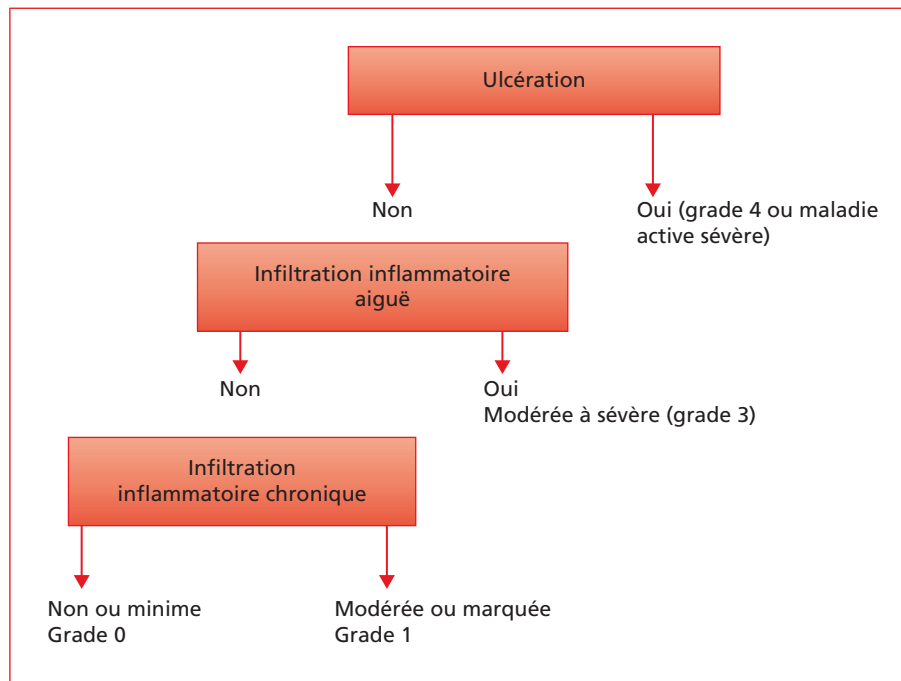


Figure 1 • Calcul du score de Nancy (d'après [30]).

Dans une étude post-hoc de ACT1, les auteurs montraient qu'à S30, plus de 35 % des patients sous infliximab étaient en cicatrisation histologique [33]. Dans une vaste étude chez l'enfant, les auteurs trouvaient une amélioration histologique notable dans plus d'un tiers des cas [34].

Adalimumab

Les taux de cicatrises histologiques ont été décrits dans des études de cohorte. Récemment, une étude monocentrique espagnole a montré que les taux de cicatrisation histologique (Geboes < 3) étaient de 20 % [35].

Védolizumab

Dans un sous-groupe de patients de l'étude GEMINI 1 et LTS (41 patients), la cicatrisation histologique était définie par un score de Geboes de 0 ou 1. Plus de 50 % des patients en cicatrisation endoscopique étaient aussi en cicatrisation histologique [36].

Ustékinumab

Les données de phase III concernant l'ustékinumab ont été montrées cette année. Après une perfusion d'ustékinumab, les taux de rémission histologique (Geboes < 3,1) étaient de 36 % [37].

5-aminosalicylés

Sous 3 g de mésalazine en une prise, les taux de rémission histologique étaient à 8 semaines de 35 %

versus 41 % en cas de trois prises quotidiennes de 1 g [38].

Doit-on avoir la cicatrisation muqueuse comme objectif à obtenir chez nos patients ?

Actuellement, il faut répondre non à cette question. En pratique clinique, il n'existe aucune donnée interventionnelle démontrant l'intérêt de l'optimisation thérapeutique basée sur l'histologie. Avec la limite des traitements actuels, il n'est pas raisonnable de changer de traitements chez des patients ayant une cicatrisation endoscopique sans rémission histologique. Il faudra impérativement attendre les résultats d'études prospectives focalisées sur ce critère pour répondre à cette question.

En pratique clinique, il n'existe aucune donnée interventionnelle démontrant l'intérêt de l'optimisation thérapeutique basée sur l'histologie en cas de rectocolite hémorragique

En attendant ces études, il pourrait être intéressant d'analyser la présence ou non de la cicatrisation histologique pour discuter d'un arrêt thérapeutique chez un patient le souhaitant. Même si aucune étude n'a validé ce point, en tout cas il paraîtrait logique d'avoir moins de



TAKE HOME MESSAGES

- Il n'existe pas de définition consensuelle de la cicatrisation endoscopique dans la maladie de Crohn.
- La cicatrisation histologique n'est pas clairement définie et n'est pas un objectif thérapeutique dans la maladie de Crohn.
- Il n'existe aucune standardisation de la méthode de prélèvements des échantillons en coloscopie dans la maladie de Crohn.
- Les rémissions cliniques et endoscopiques restent les objectifs thérapeutiques actuels dans la maladie de Crohn.
- La profondeur de la cicatrisation histologique a un rôle prédictif de l'évolution clinique de la rectocolite hémorragique.
- Dans la limite des traitements actuellement disponibles, il n'est pas raisonnable de changer de traitements chez des patients ayant une cicatrisation endoscopique sans rémission histologique.

rechutes en cas de cicatrisation histologique qu'en son absence.

Il n'est pas raisonnable de changer de traitements chez des patients atteints de rectocolite hémorragique et ayant une cicatrisation endoscopique sans rémission histologique

Conclusion

La cicatrisation histologique ne doit pas être considérée comme une cible thérapeutique dans la maladie de Crohn. À l'inverse, les choses évoluent dans la rectocolite hémorragique où il existe des scores validés, reproductibles et concordants pour analyser la réponse histologique. Toutes les études de cohorte ont montré un lien fort entre cicatrisation histologique et les diminutions des rechutes, du recours à la corticothérapie, à la chirurgie et à l'hospitalisation. La réponse histologique est également associée à une diminution du risque de cancer colorectal. La réponse histologique est maintenant un des critères d'efficacité de nouvelles molécules dans les études de phases II et III concernant la rectocolite hémorragique. Cependant, en l'état actuel de nos connaissances, la cicatrisation histologique ne peut être notre but ultime dans la pratique quotidienne et son absence ne justifie pas de changements thérapeutiques. Nous devons

attendre le résultat d'études prospectives et interventionnelles pour l'intégrer dans la prise en charge.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants : XR : interventions ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, MSD, Pfizer, Gilead, Amgen, Takeda, Janssen. SP : interventions ponctuelles pour les laboratoires MSD et AbbVie. PV : participation à des essais cliniques en qualité de co-investigateur : laboratoires AbbVie, Janssen, Amgen.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, *et al.* Selecting therapeutic targets in Inflammatory Bowel Diseases (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-1338.
- 2 • Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, *et al.* Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's Disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28 : 1221-9.
- 3 • Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-95.
- 4 • Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, *et al.* Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 1045-58.
- 5 • Noman M, Ferrante M, Bisschops R, *et al.* Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 1085-9.
- 6 • Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, *et al.* Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's Disease: A prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 1259-66.
- 7 • Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al.* Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's Disease Based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 978-986.
- 8 • Bryant RV, Winer S, Travis SPL, *et al.* Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is « complete » remission the new treatment paradigm ? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 1582-97.
- 9 • Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, *et al.* Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF (-blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 730-5.
- 10 • Brennan GT, Melton SD, Spechler SJ, Feagins LA. Clinical implications of histologic abnormalities in ileocolonic biopsies of patients with Crohn's Disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 43-8.
- 11 • Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Majority of patients with Inflammatory Bowel Disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1634-40.
- 12 • Novak G, Parker CE, Pai RK, *et al.* Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 7 : CD012351.
- 13 • Novak G, Stevens T, Van Viegen T, *et al.* Evaluation of optimal biopsy location for assessment of histological activity, transcriptomic and immunohistochemical analyses in patients with active Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 ; 49 : 1401-9.
- 14 • Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, *et al.* Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 375-82.
- 15 • Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, *et al.* Maintenance adalimumab concentrations are associated with biochemical, endoscopic, and histologic remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2018 ; 63 : 3067-73.
- 16 • Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, *et al.* Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 2266-71.

- 17 •** Li K. Efficacy of Ustekinumab for Induction and Maintenance of Histological Healing in Patient's with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2017 ; 152(5) : S595.
- 18 •** Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, *et al.* Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019 ; 157 (4) : 997-1006.
- 19 •** Narang V, Kaur R, Garg B, *et al.* Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res* 2018 ; 16 (1) : 55-61.
- 20 •** Ponte A, Pinho R, Fernandes S, *et al.* Impact of histological and endoscopic remissions on clinical recurrence and recurrence-free time in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 2238-44.
- 21 •** Frieri G, Galletti B, Di Ruscio M, *et al.* The prognostic value of histology in ulcerative colitis in clinical remission with mesalazine. *Therap Adv Gastroenterol* 2017 ; 10 : 749-59.
- 22 •** Bryant RV, Burger DC, Delo J, *et al.* Beyond endoscopic mucosal healing in UC: Histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016 ; 65 : 408-14.
- 23 •** Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, *et al.* Histologic normalization occurs in Ulcerative Colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1557-64.
- 24 •** Peyrin Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: The ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis ? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 929-34.
- 25 •** Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved. *Dig Dis* 2010 ; 28 : 548-55.
- 26 •** Riley SA, Mani V, Goodman MJ, *et al.* Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean ? *Gut* 1991 ; 32 : 174-8.
- 27 •** Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, *et al.* Review article: Defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 113-24.
- 28 •** Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, *et al.* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: A cohort study. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1099-1105.
- 29 •** Geboes K, Riddell R, Ost A, *et al.* A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000 ; 47 : 404-409.
- 30 •** Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, *et al.* Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017 ; 66 : 43-9.
- 31 •** Mosli MH, Feagan BG, Zou G, *et al.* Development and validation of a histological index for UC. *Gastroenterology* 2017 ; 66 : 50-58.
- 32 •** Magro F, Lopes J, Borralho P, *et al.* Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut* 2019 ; 68 : 594-603.
- 33 •** Geboes K, Rutgeerts P, Wilkinson K, *et al.* Infiximab results in reduction of inflammation and inflammatory markers in the mucosa of ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : S287.
- 34 •** Wiernicka A, Szymanska S, Cielecka-Kuszyk J, *et al.* Histological healing after infiximab induction therapy in children with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 10654-61.
- 35 •** Fernández-Blanco JI, Fernández-Díaz G, Cara C, *et al.* Adalimumab for induction of histological remission in moderately to severely active Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2018 ; 63 : 731-7.
- 36 •** Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, *et al.* Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut* 2018 ; 67 : 43-52.
- 37 •** Li K, Friedman JR, Marano C, *et al.* Effects of ustekinumab induction therapy on endoscopic and histologic healing in the UNIFI phase 3 study in Ulcerative Colitis. DOP 071 ; ECCO 2019 Copenhagen.
- 38 •** Kruis W, Kiudelis G, Raczy I, *et al.* Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis : A double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009 ; 58 : 233-40.