

Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques des maladies chroniques inflammatoires intestinales

Alexandre Jentzer^a, Anne-Emmanuelle Depincé-Berger^a, Christian Genin^a, Xavier Roblin^b et Stéphane Paul^a

RÉSUMÉ

Les maladies chroniques inflammatoires intestinales sont des pathologies auto-immunes relativement fréquentes dans la population. La clinique, la radiologie, l'endoscopie et la biologie doivent être associées afin de poser le diagnostic positif de ces pathologies, et de permettre leurs suivis. Ainsi la biologie est à la fois une aide au diagnostic de maladies chroniques inflammatoires intestinales, mais aussi une aide pour la distinction entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Ces marqueurs trouvent aussi leurs intérêts dans la prévention des rechutes, des complications, le suivi de la rémission et rentrent dans des algorithmes décisionnels de prise en charge thérapeutique. Différents types de marqueurs seront décrits et développés dans cette revue tels que les anticorps sériques, les protéines fécales ainsi que le suivi pharmacologique des biothérapies. L'adaptation thérapeutique (optimisation des doses, suspension de traitements) et l'espacement dans le temps de gestes invasifs telle l'endoscopie correspondent à des avancées majeures permises notamment grâce à ces marqueurs biologiques.

Anticorps - biothérapies - calprotectine fécale - maladie de Crohn - maladies inflammatoires chroniques intestinales - rectocolite hémorragique.

1. Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les deux pathologies majeures des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). La MC est une pathologie atteignant l'ensemble de la muqueuse intestinale et se manifestant cliniquement par des diarrhées chroniques avec des douleurs abdominales. Associés à cela, un syndrome inflammatoire, une anémie, des signes biologiques de malabsorption, une altération de l'état général peuvent être retrouvés. L'endoscopie montre classiquement une atteinte discontinue de la muqueuse intestinale alternant des zones saines avec des zones lésées. Histologiquement on observe des pertes de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire et des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse, quasi-pathognomoniques de cette

a Laboratoire d'Immunologie et d'Immunomonitoring

CIC 1408 INSERM, GIMAP EA3064

CHU de Saint-Étienne

42023 Saint-Étienne

b Département de Gastroentérologie

Université de Saint-Étienne, France.

article reçu le 15 mars 2016, accepté le 5 avril 2016.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

New diagnostic and prognostic markers of chronic inflammatory bowel diseases (IBD)

Intestinal inflammatory diseases are relatively frequent autoimmune diseases among the population. Clinical examination, radiology, endoscopy and biology shall be combined in order to diagnose these pathologies and allow their monitoring. Biology is not only a help in the diagnosis of intestinal inflammatory diseases but also a help to distinguish Crohn's disease from ulcerative colitis. These markers are also interesting in preventing relapses, complications, monitoring of remission and are involved in decision algorithms for therapeutic care. Various types of markers will be described and developed in this review such as, serum antibodies, fecal proteins and pharmacological monitoring of biotherapies. The therapeutic adaptation (dose optimization, treatment cessation) and the time spacing of invasive procedures such as endoscopy correspond to major advances allowed by these biomarkers.

Antibodies - biotherapy - fecal calprotectin - Crohn's disease - intestinal inflammatory disease - ulcerative colitis.

pathologie présents chez 30 % des patients. La MC se traite médicalement par immunosuppresseur, biothérapie et chirurgicalement en cas de complications mécaniques. La RCH quant à elle est une pathologie atteignant systématiquement le rectum et s'étendant de manière continue vers le haut de l'appareil digestif. La clinique se caractérise par des diarrhées chroniques souvent hémorragiques. La RCH doit être évoquée devant tout syndrome dysentérique, toute modification récente du transit intestinal associée à une altération de l'état général ou une carence martiale ou un syndrome inflammatoire inexpliqué. L'endoscopie retrouve une atteinte continue, commençant dès la jonction ano-rectale et s'étendant plus ou moins loin en amont. Histologiquement on observe des infiltrats lympho-plasmocytaires du chorion. La RCH se traite médicalement par immunosuppresseur, biothérapie et chirurgicalement en cas d'échec du traitement médical et en cas de complications mécaniques. L'étiologie et les facteurs favorisants de ces pathologies sont encore peu connus. Ces facteurs favorisants peuvent être classés en trois groupes : l'environnement (tabac, microbiote, germes pathogènes intestinaux...), la susceptibilité génétique (mutation de NOD2, *Nucleotid Oligodimerization Domain-Like Receptor 2*, récepteur intra cellulaire de

Liste des abréviations	
ACCA	anticorps anti-chitobiose d'isotype
ADA	adalimumab
ALCA	anticorps anti-laminaribiose d'isotype
AMCA	anticorps anti-mannobiose d'isotype
ANCA	anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
anti-C	anticorps anti-chitine
anti-CBir1	anticorps anti-flagelline CBir1
anti-I2	anticorps anti-séquence I2 du <i>Pseudomonas fluorescens</i>
anti-L	anticorps anti-laminarine
anti-OmpC	anticorps anti-porine OmpC de <i>Escherichia coli</i>
ASCA	anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
CF	calprotectine fécale
CRP	protéine C réactive
GM-CSF	<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
GP2	glycoprotéine 2
IFX	infiximab
Ig	immunoglobuline
LF	lactoferrine fécale
MC	maladie de Crohn
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
PAP	protéinose alvéolaire pulmonaire
RCH	rectocolite hémorragique
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
UA	Unité arbitraire.

reconnaissance de motifs bactériens...), les dérégulations du système immunitaire. La présence de facteurs environnementaux dans un contexte génétique particulier conduirait à une dérégulation immunitaire induisant une destruction inappropriée de la muqueuse et donc une augmentation de la perméabilité intestinale. Il s'agit d'un des mécanismes qui pourrait expliquer la présence d'anticorps retrouvés dans les MICI. Ces anticorps peuvent constituer des biomarqueurs d'intérêt. En effet, cette perméabilité intestinale permettrait d'augmenter l'accessibilité d'antigènes commensaux ou pathogènes aux cellules immunitaires locales comme les cellules dendritiques et augmenterait l'activation des lymphocytes effecteurs, ainsi que leur recrutement au niveau de la muqueuse intestinale. Ces lymphocytes T effecteurs sont engagés dans différentes voies Th1, Th17 préférentiellement pour la MC et Th2 pour la RCH avec un déséquilibre entre les voies régulatrices et pro-inflammatoires. De plus, les cellules épithéliales des patients atteints de MICI ont des différences d'expression des Toll Like Receptors (TLR, récepteur de reconnaissance de motifs bactériens) par rapport aux patients sains, favorisant le processus inflammatoire. En effet, les cellules épithéliales de la muqueuse de patients sains expriment TLR3 et TLR5. TLR2 et TLR4 sont peu détectables.

Chez les patients atteints de MC active TLR3 est en fortement abaissé et TLR4 est fortement augmenté dans la MC et la RCH [1,2]. Habituellement, le diagnostic de MICI est posé suivant des critères cliniques, endoscopiques, anatomo-pathologiques et radiologiques. Les biomarqueurs ont de l'intérêt lors d'un diagnostic incertain, du suivi thérapeutique, de la surveillance (évolution) de la pathologie ainsi que lors de l'évolution de son activité. Leur utilité est basée sur leur aide au diagnostic différentiel entre la MC et la RCH, et entre les MICI et des pathologies intestinales inflammatoires autres (colites indéterminées). Leur aide est également intéressante dans le suivi de ces patients et notamment afin de suivre la cicatrisation de la muqueuse intestinale. Classiquement, seuls les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont connus pour avoir démontré leur utilité diagnostique. L'association de ces deux paramètres permet d'augmenter la spécificité diagnostique entre les deux types de MICI. Ainsi un profil ASCA+/ANCA- a une spécificité de plus de 90 % et une sensibilité d'environ 50 % pour la MC [3]. Devant la faible sensibilité de cette association de dosages, il a semblé intéressant de développer d'autres marqueurs antigéniques microbiens reflétant la perméabilité intestinale afin de permettre un meilleur diagnostic, une meilleure classification, ainsi qu'une aide pronostique et de suivi de ces pathologies [4]. En dehors des ASCA, d'autres nouveaux anticorps anti-glycans dirigés contre des sucres de *Saccharomyces cerevisiae* ont été récemment dosés par méthode immuno-enzymatique ELISA tels que les anticorps anti-chitobiose d'isotype IgA (ACCA, GlcNAc (β 1, 4) GlcNAc (β)), les anticorps anti-laminaribiose d'isotype IgG (ALCA, Glc (β 1, 3) Glc (β)), les anticorps anti-mannobiose d'isotype IgG (AMCA, Man (α , 3) Man (α)), les anticorps anti-laminarine (anti-L, (Glc (β 1, 3)) 3n (Glc (β 1, 6)n) et les anticorps anti-chitine (anti-C, (GlcNAc (β 1, 4))n) d'isotype IgA [5]. D'autres types d'anticorps ont été identifiés comme pouvant avoir un intérêt dans les MICI : les anticorps anti-glycoprotéine 2 (anti-GP2) et les anticorps anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor (anti-GM-CSF). Par ailleurs, la calprotectine fécale (CF) semble être un marqueur intéressant puisque cette protéine libérée par les polynucléaires neutrophiles est augmentée dans les MICI, MC comme RCH. En effet l'inflammation intestinale et le recrutement cellulaire augmenteraient le nombre de ces polynucléaires. Ainsi l'augmentation de la CF serait le reflet de l'augmentation du nombre de polynucléaires et donc de l'activité de ces pathologies. Dans un dernier temps, l'intérêt de cette revue se portera également sur l'intérêt pronostic du suivi pharmacologique des biothérapies, notamment anti-TNF- α , utilisées dans le traitement des MICI.

2. Les anticorps sériques

2.1. Les anticorps anti-glycans

Des différences de prévalence des anticorps anti-glycans entre les études et l'ethnicité des populations sont souvent observées. Dans la majorité des études, la prévalence des ASCA se situe entre 42 % et 69 % dans la MC [6-8]. Plusieurs études ont montré une plus forte prévalence des ASCA dans la MC vs la RCH ou vs une population témoin. La prévalence des ACCA, ALCA, AMCA, anti-L et/ou anti-C

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645984>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645984>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)