

# CATHERINE R. ROWAN

## MB BCH BAO, MD



La Dre Catherine Rowan, MB BCH BAO, MD, bénéficie actuellement d'une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à l'Université de Calgary. Après avoir terminé sa formation en gastro-entérologie en Irlande, elle a reçu une bourse de recherche postdoctorale sur les MII à Mount Sinai, New York. Ses centres d'intérêt cliniques comprennent l'échographie abdominale et les traitements cliniques.

### Affiliations :

<sup>1</sup> Calgary IBD Unit, Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Alberta

# RICHARD J.M. INGRAM

## MD



Le Dr Richard Ingram est responsable clinique et directeur adjoint de l'unité des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de Calgary. Il est également professeur adjoint de gastro-entérologie au Foothills Medical Centre et à l'Université de Calgary. Il a accompli sa formation en médecine interne et en gastro-entérologie, ainsi que son doctorat au Royaume-Uni. Il a ensuite suivi une formation approfondie sur les MII au St. Mark's Hospital, au Royaume-Uni, et à l'Université de Calgary. Il détient un certificat en échographie gastro-intestinale octroyé par l'International Bowel Ultrasound Group (IBUS). Ses intérêts cliniques portent sur les soins et l'éducation centrés sur les patients, la nutrition clinique et les interventions diététiques, ainsi que sur la prise en charge de la dysplasie.

### Affiliations:

<sup>1</sup> Calgary IBD Unit, Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Alberta

# AUJOURD'HUI ET DEMAIN : L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MII)

## Introduction

Les biomarqueurs jouent un rôle important dans la prise en charge clinique des personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) (**encadré 1**). Les biomarqueurs sont également essentiels au développement de nouvelles thérapies et servent de critères pour leur évaluation.

Les recommandations de l'étude STRIDE-II soulignent le rôle essentiel des indices cliniques et des biomarqueurs comme la calprotectine fécale (CF) et la protéine C-réactive (CRP) dans la prise en charge de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU).<sup>1</sup>

Cette revue porte sur les rôles existants de la CF et de la CRP, l'émergence de rôles pour les biomarqueurs alternatifs et composites, les limites des biomarqueurs actuels et les besoins non satisfaits dans ce domaine. Il s'agit d'un domaine en pleine évolution, et l'American Gastroenterological Association a récemment publié des recommandations pour la pratique clinique dans la CU. En outre, des mises à jour sont attendues de la part de l'European Crohn's and Colitis Organisation (organisation européenne de la Maladie de Crohn et de la Colite) sur sa ligne directrice multisociété pour la surveillance des MII.<sup>2</sup>

## Rôles existants des biomarqueurs

Les biomarqueurs jouent plusieurs rôles dans la prise en charge des MII, notamment le diagnostic, l'évaluation de l'activité de la maladie, le suivi de la réponse thérapeutique, la prédiction de la récurrence de la maladie et la cicatrisation muqueuse. Les biomarqueurs les mieux établis sont la CF et la CRP.

### **La calprotectine fécale : le principal biomarqueur des maladies inflammatoires de l'intestin**

La CF est le principal biomarqueur des MII (**encadré 2**). La calprotectine est une protéine hydrosoluble du cytosol qui se lie au calcium et au zinc et qui est produite principalement par les neutrophiles et les granulocytes sur les sites d'inflammation et, dans une moindre mesure, par les monocytes, les macrophages et les cellules épithéliales.

La CF peut être utilisée lors du diagnostic pour aider à distinguer les affections non inflammatoires des MII chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux (GI). Pour identifier les patients qui nécessitent une évaluation endoscopique, les dosages répétés de la CF sont plus précis qu'une seule mesure.<sup>3</sup> La CF peut également être utilisée pour évaluer et surveiller l'activité de la maladie et la réponse au

traitement, ainsi que pour prédire les rechutes et les récurrences postopératoires.<sup>4</sup> La CF peut également jouer un rôle dans la stratification des risques chez les patients dont la première coloscopie ne révèle pas de récurrence postopératoire précoce. Chez les patients présentant une récurrence postopératoire de stade avancé (score de Rutgeerts i3/i4), on a relevé deux valeurs consécutives de la CF > 250 µg/g à 4 mois d'intervalle sur une période de 2 ans, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 60 %. Cependant, 25 % des patients dont les valeurs de CF étaient < 250 µg/g se sont avérés présenter une récurrence définie par un score de Rutgeerts i2 à la fin de la période d'étude, ce qui démontre les limites de ce biomarqueur.<sup>5</sup>

Dans la CU et la MC, la CF est un marqueur utile, quel que soit le site affecté par la maladie, y compris dans la MC de l'intestin grêle, bien qu'elle puisse être moins utile dans le cas de la proctite isolée.<sup>2,6</sup> La CF peut également être un marqueur utile chez les patients atteints d'une proctite, d'une maladie périanale et potentiellement chez les patients présentant une stomie.<sup>4</sup> Dans l'ensemble, la mesure de la CF peut aider à déterminer le moment et le mode d'évaluation de la maladie (endoscopie et/ou imagerie), et potentiellement éviter une coloscopie/sigmoïdoscopie inutile chez certains patients.

Les principales limites de la pratique clinique sont l'adhésion du patient au suivi, l'accès équitable aux tests sans frais supplémentaires pour les patients, et la disponibilité des résultats en temps opportun ainsi que leur intégration dans les dossiers médicaux des patients. De nombreux facteurs gastro-intestinaux et non gastro-intestinaux peuvent également avoir un impact sur les résultats (**encadré 2**).

La plupart des fabricants recommandent un seuil de CF de 50 µg/g pour définir les valeurs normales et anormales, bien que, dans la pratique, la valeur seuil dépende du résultat souhaité. Les valeurs seuils suggérées sont décrites dans l'encadré 2.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour un recueil, une conservation et une analyse efficaces des selles dans le cadre d'un récent consensus international, notamment<sup>7</sup> :

- < 7 jours et idéalement ≤ 3 jours de conservation des selles à température ambiante avant analyse;
- des selles non liquides qui permettent d'obtenir des mesures plus précises;
- l'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant ≥ 2 semaines avant la mesure.

Les patients doivent recevoir des informations écrites sur la manière de recueillir un échantillon de selles, sur le moment du recueil et le mode d'envoi, et idéalement un kit de dosage prêt à l'emploi (la plupart des services de laboratoire provinciaux fournissent ces informations).

La CF peut également être mesurée lors d'un examen de biologie délocalisée ou par le patient à domicile. Plusieurs kits de dosage à domicile sont disponibles dans le commerce. Ces kits utilisent une méthode de dosage à flux latéral plutôt que la méthode ELISA, et un logiciel permet aux appareils mobiles de lire la mesure.<sup>8</sup> Le dosage de la CF à domicile permet d'obtenir un résultat plus rapide et éventuellement de modifier plus en amont la prise en charge de la maladie. Les patients utilisant des kits de dosage de la CF à domicile avaient plus souvent recours à un traitement médicamenteux que ceux qui recevaient le traitement standard.<sup>9</sup> Cependant, l'adhésion au dosage à domicile était uniquement de 29 % dans cette étude, et un taux d'adhésion plus faible a été observé chez les patients de sexe masculin. En outre, la précision des kits de dosage à domicile peut varier considérablement par rapport à celle des kits de dosage ELISA. Par exemple, lors de la comparaison de trois kits commerciaux à la méthode ELISA utilisée en laboratoire, la concordance était supérieure à 75 % pour les mesures de la CF < 500 µg/g. Le taux de concordance entre les kits de dosage à domicile et la méthode ELISA a chuté entre 19 et 37 % pour les mesures de la CF > 500 µg/g. Le type d'appareil mobile utilisé peut également influencer sur la fiabilité et la précision des mesures.<sup>8</sup> Ces facteurs doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des dosages de la CF effectués à domicile.

### **Protéine C-réactive**

La CRP est produite par les hépatocytes en réponse à une inflammation aiguë et a une demi-vie d'environ 19 heures; son taux augmente donc plus rapidement que celui des autres biomarqueurs sériques, en fonction de l'évolution de l'activité de la maladie.<sup>10</sup> Le taux de CRP est généralement élevé dans la MC évolutive et moins fréquemment dans la CU, à l'exception de la CU aiguë sévère. Bien que la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) soit altérée dans la MC et la CU, elle est moins sensible à l'évolution de l'activité et est affectée par plusieurs facteurs physiologiques, comme l'âge, le sexe, la grossesse, les taux d'hématocrite et la taille des érythrocytes. Contrairement à la CF, les valeurs élevées de CRP ne sont pas spécifiques à l'inflammation gastro-intestinale et peuvent être élevées en raison d'une augmentation de l'indice de masse corporelle, bien que l'obésité augmente également le risque de MC et de CU.<sup>11</sup>

La CRP et l'ESR manquent toutes deux de spécificité et de précision pour le diagnostic de ces maladies, bien que la CRP ait une valeur prédictive négative (avec une probabilité ≤ 1 % selon une méta-analyse de 12 études diagnostiques prospectives de cohortes)

qui peut d'avérer utile dans le cadre des MII.<sup>12</sup> Dans le meilleur des cas, la CRP présente une corrélation faible à modérée avec l'activité endoscopique de la maladie. Elle est particulièrement faible dans le cas de la proctite ulcéreuse et joue un rôle limité dans la prédiction du risque de récurrence.<sup>13, 14</sup> En outre, la précision de la prédiction de la récurrence postopératoire est faible dans le cas de la MC.<sup>15</sup> La CRP est un marqueur plus utile dans les affections graves et en cas de lésions pénétrantes/fistulisantes, lorsqu'elle est mesurée au départ, et pour surveiller la réponse au traitement. Dans la CU aiguë sévère, la CRP détermine l'intensification du traitement. Les critères d'Oxford incluent la CRP et la fréquence des selles. Ils peuvent être utilisés pour prédire le taux hospitalier de colectomie chez les patients ne répondant pas aux stéroïdes intraveineux, mais avec moins de précision depuis l'instauration du traitement de secours.<sup>16, 17</sup>

Dans l'étude CALM, une valeur de CRP inférieure à 5 mg/L et de la CF ont été utilisés comme objectif de traitement de la maladie de Crohn afin d'optimiser l'utilisation de l'adalimumab ou de l'association thérapeutique et de surveiller étroitement la maladie, la rémission profonde étant liée à de meilleurs résultats à moyen terme pour les patients.<sup>18, 19</sup> Cette stratégie thérapeutique s'est également avérée rentable au Canada.<sup>20</sup> Dans l'étude CALM, la plupart des décisions d'intensification du traitement ont été dictées par les biomarqueurs plutôt que par l'évaluation clinique, en particulier par des valeurs de CF ≥ 250 µg/g aux semaines 12 et 24, plutôt que par la CRP ou l'association thérapeutique CF + CRP.<sup>21</sup> Dans l'étude STARDUST, des valeurs cibles de biomarqueurs ≤ 250 µg/g pour la CF et ≤ 10 mg/L pour la CRP ont été utilisées pour optimiser le dosage de l'ustékinumab dans la MC.<sup>22</sup> Seuls 30 % des patients ont atteint les valeurs cibles de biomarqueurs pour la CF et la CRP, bien que 78 % d'entre eux aient obtenu une rémission clinique et que > 30 % aient répondu aux biomarqueurs, sans que l'amélioration endoscopique à 48 semaines soit significativement supérieure à celle obtenue avec le traitement standard.

### **Résultat : les biomarqueurs ne peuvent pas (encore) remplacer l'endoscopie**

Une revue systématique et une étude de validation externe portant sur des modèles non invasifs permettant d'identifier les patients présentant une activité endoscopique de la MC ont révélé que 7 des 27 modèles diagnostiques identifiés pouvaient prédire les paramètres endoscopiques de la MC, et que 4 de ces modèles se sont avérés aussi efficaces que les dosages de la CF et à la CRP, qui donnaient des valeurs prédictives positives ≥ 90 % pour l'activité de la maladie au niveau de la muqueuse.<sup>23</sup> Cependant, seuls les modèles Utrecht Activity Index (UAI) et TAILORIX ont réussi à prédire de manière fiable la cicatrisation endoscopique, et l'utilisation des valeurs seuils < 100 et ≥ 250 µg/g pour la CF a entraîné une erreur de

classification du statut de la maladie chez un patient sur cinq.<sup>23, 24</sup> L'iléocoloscopie reste l'examen de référence pour évaluer l'activité de la maladie chez les adultes atteints de MC. L'utilisation de la CF est utile dans la CU, même si les biomarqueurs peuvent être moins efficaces pour confirmer la cicatrisation endoscopique et évaluer des symptômes légers; par ailleurs, on ne sait pas quelle stratégie (biomarqueur ou endoscopie) est supérieure pour le suivi à long terme.<sup>2</sup> En outre, les biomarqueurs ne jouent aucun rôle dans la détection de la dysplasie, la surveillance ou l'exclusion de la colite et de l'infection à cytomégalovirus, qui nécessitent une endoscopie et/ou un examen bactériologique.<sup>2</sup>

### **Émergence de biomarqueurs et nouveaux rôles**

Malgré les progrès thérapeutiques, il subsiste un écart important entre nos objectifs de traitement et les résultats réels. Les biomarqueurs, qui ne se limitent pas à leur rôle existant de diagnostic et de suivi de l'activité de la maladie, sont essentiels pour combler cet écart. Les domaines dans lesquels les biomarqueurs peuvent être particulièrement importants comprennent la prédiction de l'évolution de la maladie, le phénotype de la maladie et le choix d'une thérapie innovante.

### **Biomarqueurs composites**

Il existe un intérêt pour le développement de différents biomarqueurs et l'intégration des informations les concernant dans une vision plus globale afin de mieux prédire la cicatrisation endoscopique et de guider la prise de décision dans la recherche et la pratique clinique.<sup>25</sup> Dragoni et al. ont passé en revue l'utilisation de panels de biomarqueurs sanguins, fécaux et de concentrations de médicaments, qui ont le potentiel de remplacer les approches axées sur un seul biomarqueur à l'avenir.<sup>26</sup> Cette approche peut être particulièrement utile pour réduire la « zone grise » ambiguë dans les résultats des biomarqueurs.<sup>10</sup>

Une stratégie potentielle consiste à améliorer l'utilisation des biomarqueurs déjà disponibles. L'étude CALM a démontré la supériorité de l'utilisation conjointe de mesures de la CF et de la CRP par rapport à l'utilisation de la CF seule dans la MC, bien que la majorité des intensifications de traitement aient été dictées par la CF.<sup>18</sup> Le modèle UAI incluait, en plus de la CF, de la CRP et de la fréquence des selles, la numération plaquettaire et le volume corpusculaire moyen, bien que les bénéfices liés à leur utilisation puissent être limités par rapport à l'utilisation de la CF et/ou de la CRP.<sup>23, 24</sup> Dans la MC pédiatrique, le score composite Mucosal Inflammation Noninvasive index (MINI) (comprenant la CF, l'ESR, la CRP et l'indice d'activité de la MC pédiatrique) peut prédire la cicatrisation muqueuse à la place de l'iléocoloscopie et/ou de l'entérographie par résonance magnétique.<sup>27</sup> Le bénéfice supplémentaire procuré par cette utilisation conjointe était manifeste pour les concentrations de CF comprises entre 100 et 599 µg/g par rapport à l'utilisation de la CF seule. L'étude portugaise DIRECT a permis d'établir des matrices de risques pour prédire la

progression de la MC. Elles tiennent compte du degré d'augmentation des taux de CF et de CRP ainsi que de la présence et de la persistance d'une anémie lors d'une ou de plusieurs consultations.<sup>28</sup> Autre exemple de biomarqueurs composites potentiels : la combinaison d'un test immunochimique fécal (FIT) et de la CF, qui a démontré sa supériorité dans la prédiction de la rechute clinique sur une période de 12 mois dans le cas de la CU et qui pourrait améliorer la prédiction de la cicatrisation endoscopique.<sup>29</sup>

### **Biomarqueurs hypothétiques et futurs**

La recherche du biomarqueur idéal se poursuit : de nombreux biomarqueurs candidats sont étudiés, notamment les marqueurs fécaux et tissulaires de l'inflammation intestinale, les métabolites organiques volatils fécaux et les prostaglandines urinaires.<sup>30, 31</sup> Des analyses sériques/plasmiques de biomarqueurs épigénétiques, en particulier les microARN, les biomarqueurs de glycoprotéines et l'alpha-2-macroglobuline riche en leucine sont, entre autres, en cours d'évaluation.<sup>10, 15, 32</sup>

La lactoferrine et la calgranuline C (S100A12) sont des biomarqueurs fécaux comparables à la CF. Ils n'ont pas démontré une utilité supplémentaire, présentent les mêmes limites que la CF et ne sont pas généralement utilisés dans la pratique. Dans la CU, le FIT a un quotient de vraisemblance positif élevé et un quotient de vraisemblance négatif modéré pour la prédiction de la cicatrisation endoscopique.<sup>33</sup> En outre, le FIT est moins précis que la CF : bien qu'il soit tout aussi efficace pour prédire l'activité endoscopique de la maladie, il ne fournit aucune information quant à l'étendue de la maladie.<sup>29, 34</sup>

D'autres biomarqueurs potentiels, déjà mesurés dans des examens de biologie médicale, pourraient être parfaitement intégrés dans la pratique clinique. Par exemple, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,87 à 0,91 pour une activité modérée/sévère et une AUC de 0,74 pour l'évaluation de la cicatrisation muqueuse à l'aide de l'endoscopie par capsule dans le cas de la MC isolée de l'intestin grêle, l'indice du rapport plaquettes/lymphocytes a démontré sa supériorité par rapport aux dosages de la CF et de la CRP.<sup>35</sup> Le rapport neutrophiles/lymphocytes est également prometteur en tant que biomarqueur de l'activité endoscopique et de la réponse au traitement biologique.<sup>36</sup>

### **Susceptibilité, diagnostic et prédiction de l'évolution de la maladie**

Avec plus de 230 allèles à risque identifiés, la susceptibilité génétique joue un rôle important dans le développement des MII.<sup>37</sup> Le gène NOD-2 est reconnu comme un gène de susceptibilité majeur, et plus de 50 gènes ont été associés à des MII très précoces.<sup>38, 39</sup>

Des marqueurs sérologiques comme les anticorps atypiques anti-cytoplasme des polynucléaires



neutrophiles (pANCA) et les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) peuvent jouer un rôle dans la prédiction du développement des MII. Une étude portant sur des recrues de l'armée israélienne a permis de détecter des ASCA chez environ 30 % des patients avant le diagnostic clinique de MC, avec un intervalle moyen de 38 mois entre la détection et le diagnostic. En outre, des pANCA ont été détectés chez 25 % des patients ayant ensuite reçu un diagnostic CU.<sup>40</sup> Compte tenu du faible nombre de personnes incluses dans la cohorte de cette étude, ses conclusions doivent être interprétées avec prudence.

Plus récemment, on a constaté que le taux d'auto anticorps anti- $\alpha\beta6$  était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu ultérieurement un diagnostic de CU que chez les témoins en bonne santé. Ces auto-anticorps ont été détectés jusqu'à 10 ans avant le diagnostic et ont été associés à des résultats plus défavorables (hospitalisation, colectomie et nécessité d'un traitement biologique, etc.).<sup>41</sup>

Plusieurs marqueurs sérologiques ont été identifiés chez des patients atteints de MII et évalués pour distinguer la CU de la MC. Les marqueurs ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études sont les pANCA et les ASCA.<sup>42</sup> On trouve des pANCA atypiques principalement dans la CU (50 à 67 % des cas) et dans une moindre mesure dans la MC. Cependant, les pANCA sont également présents dans d'autres maladies inflammatoires, par exemple l'hépatite auto-immune et la cholangite sclérosante primitive. Les ASCA sont habituellement plus fréquents dans la MC (40 à 60 % des cas), bien qu'ils ne limitent pas à la MC, puisqu'ils ont été détectés dans la CU et chez des témoins atteints de la maladie.

La performance de ces marqueurs sérologiques s'améliore lorsqu'ils sont utilisés en association. Le profil associé à la MC est ASCA+/ANCA-, et celui de la CU est ASCA-/ANCA+. La recherche des ASCA et pANCA affecte la probabilité du diagnostic de MC ou de CU post-test. Selon les études, le quotient de vraisemblance positif du profil ASCA+/ANCA- varie entre 6,3 et 11, et celui du profil ASCA-/ANCA+ varie entre 2,9 et 22.<sup>43-47</sup> Il convient toutefois de noter que les pANCA sont fréquemment détectés dans la MC avec atteinte colique comme dans la CU, ce qui limite son utilité en tant que marqueur spécifique de la MC dans le cas où un tel marqueur serait nécessaire pour le diagnostic.<sup>48</sup>

Les pANCA ne permettent pas de distinguer ou de prédire la localisation ou le phénotype de la maladie.<sup>45</sup> Cependant, les ASCA ont été associés à un phénotype de MC plus complexe et à une atteinte de l'intestin grêle.<sup>43, 49, 50</sup> Dans une cohorte pédiatrique, la séropositivité aux anticorps anti-Cbir1 (flagelline), anti-protéine C de la membrane externe, ASCA et

pANCA a été associée à un phénotype pénétrant/sténosant complexe et à la nécessité d'une intervention chirurgicale, alors qu'une quantité d'anticorps plus élevée, en tant que marqueur de la réactivité immunitaire, a été associée à une progression rapide de la maladie.<sup>51</sup>

### Médecine personnalisée

La capacité à prédire de manière fiable l'évolution de la maladie au moment du diagnostic est l'un des principaux besoins non satisfaits dans la MII, et les marqueurs sérologiques mentionnés ci-dessus témoignent de l'intérêt actuel à l'égard de cet objectif. La capacité à prédire la réponse à des traitements spécifiques est une autre lacune dans les connaissances. Compte tenu de la complexité de la maladie, la médecine de précision est un objectif inconcevable dans le cas des MII. En ce qui concerne la prédiction de la réponse aux traitements existants, on a observé des progrès prometteurs ces dernières années.

L'étude PROFILE (PRedicting Outcomes For Crohn's disease using a moLecular biomarkEr) est la première étude portant sur des patients stratifiés selon leurs biomarqueurs dans la MII et le suivi des participants s'est récemment achevé à la semaine 48.<sup>52</sup> L'étude PROFILE incluait 390 adultes du Royaume-Uni qui avaient récemment reçu un diagnostic de MC modérée et qui n'avaient jamais reçu de traitements immunomodulateurs ou anti-TNF. L'étude PROFILE utilise la signature transcriptomique des lymphocytes T CD8+ prélevés dans le sang périphérique peu après le diagnostic pour classer les patients en deux groupes (ceux dont les gènes expriment fortement la MII et ceux qui l'expriment légèrement) afin de prédire l'évolution de la maladie et le risque de complications. L'analyse compare également le bienfait relatif des stratégies de traitement de chaque sous-groupe de biomarqueurs afin de déterminer si cette étude des biomarqueurs peut permettre d'identifier le traitement le plus approprié.

Des modules inflammatoires associés à la réponse et à la résistance au traitement anti-TNF ont été identifiés.<sup>53</sup> <sup>54</sup> La production des récepteurs de cytokines de la famille de la glycoprotéine 130 s'est avérée être régulée à la hausse chez les patients atteints de MC réfractaires au traitement anti-TNF et celle-ci est liée à des variantes particulières du gène NOD-2.<sup>55</sup>

Plusieurs stratégies ont été proposées pour prédire la réponse au védolizumab, notamment la glycosylation des immunoglobulines, la non-expression de la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1) dans les cellules endothéliales de la lamina propria (LP) et l'augmentation du nombre d'éosinophiles présents dans la muqueuse colique au début du traitement.<sup>56-58</sup> Battat et al ont constaté une tendance à des augmentations plus rapides des concentrations anti- $\alpha\beta6$  chez les patients traités par

L'Organisation mondiale de la Santé définit un biomarqueur comme suit : « Presque toute mesure reflétant une interaction entre un système biologique et un danger potentiel, qui peut être chimique, physique ou biologique. La réponse mesurée peut être fonctionnelle et physiologique, biochimique au niveau cellulaire ou il peut s'agir d'une interaction moléculaire. »<sup>62</sup>

- Cela peut inclure des caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques.
- Il ne s'agit pas d'une mesure du ressenti, du mode de fonctionnement ou de survie d'une personne.
- Cela comprend les biomarqueurs des catégories suivantes : de susceptibilité/risque, de diagnostic, de surveillance, de pronostic, de prédiction, de réponse et de sécurité.

**Encadré 1** : Qu'est-ce qu'un biomarqueur? ; adapté de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1993

Seuils :

- CF < 50 µg/g pour distinguer le SCI d'une éventuelle MII, dans des contextes où des patients présentant des symptômes GI chroniques font l'objet d'une évaluation, et où une valeur prédictive négative élevée est nécessaire, bien que la CF > 250 µg/g puisse identifier env. 90 % des nouveaux patients chez lesquels une MII a été confirmée.
- CF < 100 à 250 µg/g comme cible thérapeutique dans la MC<sup>63-66</sup>
- CF < 150 µg/g comme cible thérapeutique dans la CU

Il est plus important d'observer les tendances obtenues chez un patient donné à l'aide du même dosage quantitatif et leur corrélation avec une ou plusieurs évaluations endoscopiques plutôt que de se référer à un seuil binaire absolu. Il n'existe pas de valeurs seuils exactes permettant de distinguer une MII du SCI ou une MII évolutive d'une MII non évolutive dans tous les cas de figure.

Suggestion de fréquence pour les examens endoscopiques

	Rémission	Active/instauration du traitement
MC	6 à 12 mois (non établie pour la MC)	3 mois
CU	6 à 12 mois (3 à 6 mois en cas de CF > 150 µg/g)	3 à 6 mois

Les taux de CF peuvent être affectés par :

- une MII évolutive;
- une MII non évolutive avec un ulcère anastomotique attribuable à des facteurs liés à la chirurgie et à une ischémie localisée (score de Rutgeert i2a);
- une maladie périanale, jusqu'à un taux de CF > 1 000 µg/g;
- des médicaments :
  - préparation de l'intestin pour la coloscopie, jusqu'à > 1 000 µg/g
  - AINS et aspirine, jusqu'à environ 500 µg/g (y compris l'entéropathie induite par des AINS)
  - inhibiteurs de la pompe à protons, jusqu'à 150 µg/g
- des causes d'inflammation intestinale non associées aux MII :
  - infections GI bactériennes et virales, jusqu'à environ 1 000 µg/g
  - colite microscopique, jusqu'à environ 500 µg/g
  - proctite radique, jusqu'à environ 250 µg/g
- d'autres facteurs GI :
  - diverticulose du côlon, jusqu'à 60 µg/g
  - polypes du côlon (y compris les polypes inflammatoires associés aux MII), jusqu'à environ 120 µg/g
  - cancer colorectal, jusqu'à environ 130 µg/g
  - saignements GI, jusqu'à environ 500 µg/g
  - patients chez lesquels un SCI a finalement été diagnostiqué, jusqu'à environ 300 µg/g
- des facteurs non GI et non liés au mode de vie :
  - âge < 9 ans, jusqu'à environ 200 µg/g
  - âge > 65 ans, jusqu'à environ 120 µg/g
  - chirurgie bariatrique, jusqu'à environ 400 µg/g
  - obésité, jusqu'à 185 µg/g
  - activité physique, jusqu'à 60 µg/g
  - maladies rhumatologiques, jusqu'à environ 500 µg/g

**Encadré 2** : Calprotectine fécale ; adapté de D'Amico et al, 20221 et Westerink et al, 2021

AINS, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens; CRP, protéine C-réactive; CU, colite

ulcéreuse; GI, gastro-intestinal; MC, maladie de Crohn; MII, maladie inflammatoire de l'intestin; SCI, syndrome du côlon irritable

védolizumab ayant obtenu une rémission clinique et endoscopique. Les concentrations de S-MadCAM-1 ont diminué plus rapidement dans ce groupe que chez les sujets non-répondants.<sup>59</sup> Chez les patients atteints de CU, la densité accrue d'éosinophiles de la muqueuse était un facteur prédictif négatif de la réponse au védolizumab.<sup>58</sup>

La diversité du microbiome et des populations plus abondantes d'espèces appartenant aux Burkholderiales ont été associées à une rémission chez les patients traités par védolizumab.<sup>60</sup> On a également étudié si l'analyse microbienne et la création de profils sériques reflétant la diversité microbienne permettraient d'identifier les patients plus susceptibles de répondre à un traitement anti-cytokine plutôt qu'à un traitement anti-intégrine.<sup>61</sup> Ces profils n'ont pas encore été utilisés dans la pratique clinique, mais l'intégration de données multiomiques, de données cliniques et de signatures microbiennes dans des modèles d'apprentissage automatique pourrait à l'avenir améliorer notre capacité à prédire avec précision la réponse thérapeutique.

## Conclusion

Les biomarqueurs sont un élément essentiel pour assurer une prise en charge de haute qualité des patients atteints de MII. Les biomarqueurs existants complètent des évaluations plus invasives et sont utiles pour orienter le traitement. Les biomarqueurs actuellement disponibles, comme la CF et la CRP, pourraient potentiellement être exploités de manière plus efficace; leur utilisation en tant que biomarqueurs composites pourrait fournir des renseignements plus précis sur les objectifs du traitement, comme la rémission endoscopique. Cependant, sous leur forme actuelle, les biomarqueurs ne peuvent pas se substituer aux fonctions essentielles de l'évaluation endoscopique et ne permettent pas de prédire la réponse à un traitement innovant en particulier. Le développement des biomarqueurs se concentre désormais sur la prédiction de la maladie et sur les stratégies permettant d'individualiser les décisions thérapeutiques. Les futurs biomarqueurs intégreront probablement des données provenant de sources cliniques, immunologiques et microbiennes afin de fournir une approche plus nuancée du traitement des MII.

## Affiliations :

Richard J M Ingram  
Courriel : richard.ingram@ucalgary.ca

## Divulguation de renseignements financiers :

R.I.: aucune déclaration  
C.R.: aucune déclaration

## References

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583.
2. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(3):344-372.
3. Rimmer P, Cheesbrough J, Quraishi MN, Sharma N, Cooney R, Love M, et al. P126 Ask twice: The importance of repeated faecal calprotectin testing prior diagnostic colonoscopy in an adult inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement\_1):i291-i293.
4. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018;24(33):3681-3694.
5. Mañosa Ciria M, Oller B, Garcia-Planella E, Guardiola J, Cañete F, Gonzalez Muñoz C, et al. P694 Long-term monitoring of post-surgical recurrence in Crohn's disease using a strategy based on the periodic determination of fecal calprotectin in patients without early postoperative recurrence. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement\_1):i824-i825.
6. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel crohn's disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review. *Gut Liver*. 2021;15(5):732-741.
7. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):451-460.
8. Haisma SM, Galaurchi A, Almahwzi S, Adekanmi Balogun JA, Muller Kobold AC, van Rheeunen PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214751.
9. Ostlund I, Werner M, Karling P. Self-monitoring with home based fecal calprotectin is associated with increased medical treatment. A randomized controlled trial on patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):38-45.
10. Alghoul Z, Yang C, Merlin D. The current status of molecular biomarkers for inflammatory bowel disease. *Biomedicines*. 2022;10(7).
11. Bhagavathula AS, Clark CCT, Rahmani J, Chattu VK. Impact of body mass index on the development of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response analysis of 15.6 million participants. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(1).
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-454.
13. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-1826.e1812.
14. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-431.
15. Bertani L, Mumolo MG, Tapete G, Albano E, Baiano Svizzera G, Zanzi F, et al. Fecal calprotectin: current and future perspectives for inflammatory bowel disease treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(9):1091-1098.
16. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-910.
17. Moore AC, Bressler B. Acute severe ulcerative colitis: The Oxford Criteria no longer predict in-hospital colectomy rates. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):576-580.
18. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-2789.
19. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;159(1):139-147.
20. Lakatos PL, Kaplan GG, Bressler B, Khanna R, Targownik L, Jones J, et al. Cost-effectiveness of tight control for crohn's disease with adalimumab-based treatment: economic evaluation of the CALM Trial from a Canadian Perspective. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(4):169-176.
21. Reinisch W, Panaccione R, Bossuyt P, Baert F, Armuzzi A, Hebuterne X, et al. P274 Factors driving treatment escalation in Crohn's disease in the CALM trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(supplement\_1):S239-S239.
22. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(4):294-306.

23. Brand EC, Elias SG, Minderhoud IM, van der Veen JJ, Baert FJ, Laharie D, et al. Systematic review and external validation of prediction models based on symptoms and biomarkers for identifying endoscopic activity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1704-1718.
24. Minderhoud IM, Steyerberg EW, van Bodegraven AA, van der Woude CJ, Hommes DW, Dijkstra G, et al. Predicting endoscopic disease activity in Crohn's disease: a new and validated noninvasive disease activity index (the Utrecht Activity Index). *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2453-2459.
25. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Dignass A, Turner D, et al. Approaches to integrating biomarkers into clinical trials and care pathways as targets for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1032-1043.e1031.
26. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease: how long before abandoning single-marker approaches? *Dig Dis*. 2021;39(3):190-203.
27. Cozijnsen MA, Ben Shoham A, Kang B, Choe BH, Choe YH, Jongsma MME, et al. Development and validation of the mucosal inflammation noninvasive index for pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):133-140.e131.
28. Magro F, Estevinho MM, Catalano G, Patita M, Arroja B, Lago P, et al. How many biomarker measurements are needed to predict prognosis in Crohn's disease patients under infliximab? A prospective study. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(6):531-541.
29. Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, Motoya S, Kato S, Matsuoka K, et al. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(5):1102-1111.e1105.
30. Ahmed I, Greenwood R, Costello B, Ratcliffe N, Probert CS. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):596-611.
31. Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1208-1216.
32. Sakurai T, Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41.
33. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):990-997.
34. Kim ES, Lee HS, Kim SK, Kim EY, Jang BI, Kim KO, et al. Fecal calprotectin is more accurate than fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in quiescent ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(2):163-168.
35. Macedo Silva V, Ferreira AI, Lima Capela T, Arieira C, Cúrdia Gonçalves T, Boal Carvalho P, et al. P551 Platelet-to-lymphocyte ratio index for non-invasive assessment of endoscopic activity in small bowel Crohn's disease: application and prospective validation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(Supplement\_1):i680-i681.
36. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review. *J Clin Med*. 2021;10(18).
37. Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru Mdm K. Determinants of IBD heritability: genes, bugs, and more. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1133-1148.
38. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):224-234.
39. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-164.
40. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232-1236.
41. Livanos AE, Dunn A, Fischer J, Ungaro RC, Turpin W, Lee SH, et al. Anti-Integrin  $\alpha\beta6$  autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2023;164(4):619-629.
42. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52(2):171-181.
43. Quinton JF, Sendib B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-791.
44. Sandborn WJ, Loftus EV, Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):192-201.
45. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):730-734.
46. Koutroubakis IE, Petinaki E, Mouzas IA, Vlachonikolis IG, Anagnostopoulou E, Castanas E, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):449-454.
47. Linskens RK, Mallant-Hent RC, Groothuisink ZM, Bakker-Jonges LE, van de Merwe JP, Hooijkaas H, et al. Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(9):1013-1018.
48. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810-1819.
49. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-496.
50. Walker LJ, Aldhous MC, Drummond HE, Smith BR, Nimmo ER, Arnott ID, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Crohn's disease are associated with disease severity but not NOD2/CARD15 mutations. *Clin Exp Immunol*. 2004;135(3):490-496.
51. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105-1111.
52. Parkes M, Noor NM, Dowling F, Leung H, Bond S, Whitehead L, et al. Predicting Outcomes For Crohn's disease using a molecular biomarker (PROFILE): protocol for a multicentre, randomised, biomarker-stratified trial. *BMJ Open*. 2018;8(12):e026767.
53. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buonocore S, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med*. 2017;23(5):579-589.
54. Martin JC, Chang C, Boschetti G, Ungaro R, Giri M, Grout JA, et al. Single-cell analysis of Crohn's Disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy. *Cell*. 2019;178(6):1493-1508.e1420.
55. Nayar S, Morrison JK, Giri M, Gettler K, Chuang LS, Walker LA, et al. A myeloid-stromal niche and gp130 rescue in NOD2-driven Crohn's disease. *Nature*. 2021;593(7858):275-281.
56. Štambuk J, Vučković F, Habazin S, Hanić M, Novokmet M, Nikolaus S, et al. Distinct longitudinal changes in immunoglobulin G N-glycosylation associate with therapy response in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
57. Meserve J, Dulai P. Predicting response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:76.
58. Kim EM, Randall C, Betancourt R, Keene S, Lilly A, Fowler M, et al. Mucosal eosinophilia is an independent predictor of vedolizumab efficacy in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(8):1232-1238.
59. Battat R, Dulai PS, Vande Castele N, Evans E, Hester KD, Webster E, et al. Biomarkers are associated with clinical and endoscopic outcomes with vedolizumab treatment in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):410-420.
60. Ananthkrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603-610.e603.
61. Lee JW, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, Tan W, Khalili H, Clish C, Vlamakis H, Xavier RJ. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell host & microbe*. 2021 Aug 11;29(8):1294-304.
62. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental health criteria* 155. Geneva: World Health Organization; 1993.
63. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015 May 1;148(5):938-47.
64. Boschetti G, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, Passot G, Francois Y, Drai J, Del Tedesco E, Bouhnik Y. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG. 2015 Jun 1;110(6):865-72.
65. Baillet P, Cadiot G, Goutte M, Goutorbe F, Brixi H, Hoeffel C, Allimant C, Reymond M, Oubritin-Guilhen H, Magnin B, Bommelaer G. Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Feb 2;24(5):641.
66. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel Crohn's disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review. *Gut and Liver*. 2021 Sep 9;15(5):732.