

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle un nouvel objectif thérapeutique dans les MICI ?

Objectif pédagogique

- Savoir dans quelles circonstances la cicatrisation muqueuse doit être considérée comme le nouvel objectif thérapeutique

Introduction

L'histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est marquée par l'apparition de complications telles que sténoses, fistules et cancers digestifs, nécessitant généralement de recourir à la chirurgie. Ainsi, le risque de résection intestinale au cours de la maladie de Crohn (MC) est estimé à près de 70 % et celui de colectomie au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) avoisine les 30 % [1]. Ce constat d'échec peut être dû soit à l'utilisation de traitements insuffisants, soit à un usage inapproprié de traitements potentiellement efficaces, mais prescrits trop tardivement. Ainsi, la stratégie classique d'escalade thérapeutique progressive, reposant sur une réponse graduée des traitements selon l'intensité des symptômes et le profil évolutif de la maladie, a montré son inefficacité à contrôler la maladie et à éviter les complications [2]. Récemment, certains médicaments ont démontré leur capacité à induire une cicatrisation muqueuse endoscopique (CME), elle-même susceptible d'améliorer le pronostic des MICI. L'idée de considérer la CME comme un nouvel objectif thérapeu-

tique au cours des MICI dans le but d'en améliorer le pronostic revêt aujourd'hui une place majeure.

La cicatrisation muqueuse endoscopique n'est pas intégrée dans les scores d'activité des MICI et n'est toujours pas définie de façon consensuelle.

La principale difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de définition consensuelle de la CME. Ceci provient du fait que les différents scores endoscopiques utilisés dans les MICI, bien que nombreux, sont surtout des scores d'activité, cotant la sévérité des lésions observées, et peu adaptés à évaluer, *a contrario*, la disparition des lésions et la cicatrisation muqueuse. Les lésions endoscopiques muqueuses ont, dans les MICI, une valeur pronostique. Elles constituent l'étape initiale de la survenue de complications puisque c'est à partir d'elles que se développent les lésions plus sévères, ulcérations creusantes pour la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), et sténoses, fistules puis abcès pour la MC. Ainsi, il a été montré qu'au cours de la maladie de Crohn, la présence de lésions endoscopiques sévères était un facteur de risque chirurgical [3]. La meilleure preuve du caractère pronostique des lésions endoscopiques est probablement apportée par l'utilisation du score de récurrence postopératoire établi par Rutgeerts [4]. Ce score comporte quatre grades en fonction de la sévérité et de l'étendue des lésions de

X. Treton, A. Attar, Y. Bouhnik

l'iléon sus-anastomotique, à distance d'une résection iléo-colique. Le travail original avait montré que ce score était le meilleur facteur prédictif de récurrence clinique après résection iléo-colique. Le score de Rutgeerts est actuellement utilisé dans tous les essais thérapeutiques de maintien de la rémission après résection chirurgicale de la MC. En dehors de la situation de la récurrence postopératoire, le CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*) établi par le GETAID est le score validé le plus largement utilisé [5]. Il repose sur l'évaluation de la présence de neuf lésions élémentaires (ulcérations cicatrisées, ulcérations aphtoides, superficielles ou creusantes, pseudo-polypes, érythème, œdème et sténoses ulcérées et non ulcérées), sur cinq segments (iléon, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche, sigmoïde et rectum), en indiquant le pourcentage de surface lésée et ulcérée de chacun des segments. Un travail ultérieur du GETAID a tenté d'établir des seuils du CDEIS pour définir la rémission endoscopique et la réponse à une corticothérapie, en le comparant à une évaluation globale qualitative. La rémission pouvait être définie par un CDEIS inférieur à 6 ou 7 avec une sensibilité de 86 % ou 92 % ($n = 155$) et une spécificité de 88 % ou 82 % ($n = 72$) respectivement [6]. La réponse au traitement consistait en une baisse du CDEIS $\geq 4-5$ points avec une sensibilité de 78 ou 70 % ($n = 107$) et une spécificité de 68 ou 84 % ($n = 38$) respectivement [6].

■ X. Treton (✉), Y. Bouhnik
Pôle des maladies de l'appareil digestif, service de gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive,
Université Paris VII, Hôpital Beaujon, Clichy
E-mail : yoram.bouhnik@bjn.aphp.fr

Un nouveau score endoscopique utilisé dans la maladie de Crohn a été proposé par Daperno *et al.* en 2004 [7]. Ce score comporte quatre paramètres : taille des ulcérations, surface ulcérée, surface lésée et présence d'une sténose. Chaque paramètre est coté de 0 à 3 pour chacun des cinq segments digestifs. Il s'agit officiellement d'une version simplifiée du CDEIS, appelée SES-CD pour *Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease*, mais qui en pratique n'a pas été validée et ne semble pas plus simple à l'usage. De plus, ce score est incapable de mettre en évidence une diminution des lésions car il ne comporte pas d'échelle visuelle analogique mais un score fonction de la taille des ulcérations. Aussi, peut-on observer des variations importantes de la taille des ulcérations sans retentissement sur le score ! À la différence du CDEIS, le SES-CD n'est donc pas adapté à l'évaluation de la CME, sauf pour les situations extrêmes, relativement rares, où toutes les lésions ont régressées.

Plusieurs scores d'activité endoscopique de la RCH ont également été développés. Le score de Baron [8], le plus ancien, a l'avantage de la simplicité, et repose sur la présence ou non de saignement muqueux. Il n'est quasiment plus utilisé en tant que tel, mais fait partie du score composite de l'UC-DAI [9], récemment utilisé dans les études ACT1 et ACT2 ayant évalué l'efficacité de l'infliximab dans la RCH en poussée [10].

L'UC-DAI (*Ulcerative colitis-Disease Activity Index*) ou « score Mayo » est un indice d'activité clinico-endoscopique proposé dans la RCH. La RCH est dite active lorsque le score Mayo est entre 6 et 12, les scores les plus élevés traduisant les formes les plus sévères. Les lésions sont dites modérées à sévères lorsque le sous-score Mayo endoscopique est ≥ 2 . Dans les études ACT1 et ACT2 [10], la réponse clinique à l'infliximab était définie par une diminution du score Mayo ≥ 3 points et $\geq 30\%$ par rapport au basal, avec une diminution concomitante du sous-score de saignement

rectal ≥ 1 point, ou un sous-score absolu ≤ 1 . La rémission clinique était définie par un score Mayo ≤ 2 , sans aucun item > 1 point. *La cicatrisation muqueuse endoscopique était définie par un sous-score endoscopique ≤ 1 .*

L'indice d'activité endoscopique de Rachmilewitz [11] comporte quatre items et peut évoluer de 0 à 12. Cet indice, complet et précis, est largement utilisé dans les essais thérapeutiques. Il comporte les principaux items à relever lors d'une endoscopie pour RCH, mais ne fait cependant pas la distinction entre ulcérations superficielles et creusantes et semble surtout adapté aux poussées d'intensité minime à modérées. Le score d'activité clinico-endoscopique de Powell-Tuck est adapté aux poussées d'intensité minime ou modérée. Il est peu utilisé et la classification endoscopique est sommaire (muqueuse fragile ou saignement spontané) [12].

Ainsi, les différentes études utilisant ces scores d'activité ne permettent pas de caractériser une CME. Les premiers travaux belges la définissaient par l'absence de toute ulcération, sur l'ensemble des segments coliques et iléaux examinés, chez un patient ayant au préalable au moins un segment colique ou iléal siège d'ulcération(s) [13]. Dans ce cas, la présence de lésions moins sévères, comme la fragilité muqueuse, l'aspect granité, l'érythème, n'était pas incompatible avec le statut de « cicatrisation muqueuse endoscopique ». À l'exception de quelques études, la corrélation entre les lésions endoscopiques et histologiques (infiltrat inflammatoire) n'est pas précisée [14].

Capacité des traitements des MICI à induire une CME (Tableau 1)

Dérivés salicylés

Les différents traitements disponibles ne sont pas toujours d'efficacité comparable dans les MICI. Ainsi, contraire-

ment à la MC, au cours de la RCH, les dérivés salicylés (5-ASA) en traitement topique ou général, permettent habituellement une amélioration endoscopique, voire une cicatrisation histologique. Dans deux essais contrôlés randomisés en double aveugle *versus* placebo incluant 517 patients [15], une nouvelle forme de dérivé salicylé, la mésalazine MMX, était associée à une CME dans 32 % des cas à 8 semaines (doses : 2,4 et 4,8 g/jour) *versus* 16 % dans les groupes placebo.

Anti-TNF α

Les anti-TNF α ont démontré leur efficacité à obtenir une CME dans la MC et la RCH avec un niveau de preuve élevé. Dans la MC, les anti-TNF α ont été les premiers traitements à permettre une CME spectaculairement rapide. Ainsi, un essai contrôlé randomisé publié en 1999, avait évalué chez 30 patients atteints de MC réfractaire, l'effet à court terme d'une seule perfusion d'infliximab (IFX) ou de placebo [14]. À 4 semaines, 95 % des ulcérations recto-sigmoïdiennes et plus de 75 % des ulcérations de l'iléon, du côlon droit et du transverse, avaient disparu dans le groupe infliximab.

Plus récemment, l'analyse d'un sous-groupe de patients [16] inclus dans l'essai ACCENT1 [17], suivis par endoscopie à l'inclusion puis à 10 et 54 semaines, a été publiée. Pour mémoire, dans l'étude ACCENT1 évaluant l'efficacité de l'IFX en entretien, les patients répondeurs après une première perfusion étaient randomisés en trois bras : placebo, IFX toutes 8 semaines à 5 mg/kg ou 10 mg/kg [17]. À 54 semaines, le taux de CME complète était significativement plus élevé chez les malades traités en entretien toutes les 8 semaines par rapport aux malades traités de façon épisodique (50 % *versus* 7 %, $p = 0,007$) [16]. L'essai SONIC a confirmé ces résultats sur l'effet « cicatrisant » de l'IFX. 508 patients atteints de maladie de Crohn active (CDAI entre 220 et 450), naïfs d'anti-

Tableau 1. Efficacité des traitements sur la cicatrisation muqueuse endoscopique au cours des MICI

Traitements	CME	Délai d'action	Type MICI	Niveau de preuve
5-ASA	+	4-8 semaines	RCH	A
Infliximab	+	4-10 semaines	MC, RCH	A
Adalimumab	+	12 semaines	MC	A
Certolizumab	+	10 semaines	MC	B
Thiopurines	+	16-24 semaines	MC	B
Méthotrexate	+	12 semaines	MC	C
Ciclosporine Tacrolimus	+	4 semaines	RCH	C
Corticoïdes	-	-	MC	B

5-ASA : dérivés salicylés ; CME : cicatrisation muqueuse endoscopique ; RCH : rectocolite hémorragique ; MC : Maladie de Crohn.

TNF et d'IS ont été randomisés en trois bras : azathioprine (AZA) 2,5 mg/kg/jour + perfusions placebo ($n = 170$), infliximab (IFX) 5 mg/kg en induction puis/8 semaines + placebo oral ($n = 169$) et infliximab + azathioprine ($n = 169$) [18]. La cicatrisation muqueuse endoscopique à 6 mois, définie par l'absence d'ulcération en endoscopie, était observée chez 44 % des patients avec l'association IFX + AZA, 30 % avec IFX seul et 17 % avec l'AZA seul [18] (Fig. 1).

Cette efficacité semble être partagée par les anti-TNF α de dernière généra-

tion. Dans l'essai EXTEND, 129 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement continu par adalimumab ou un placebo après un traitement d'induction par adalimumab [19]. Le critère principal de jugement était l'absence de lésions muqueuses à la semaine 12. Dans le groupe traité, 28 % et 24 % des patients étaient cicatrises aux semaines 12 et 52, contre respectivement 13 % ($p = 0,046$) et 0 % ($p < 0,001$) dans le groupe placebo. Il a été également montré que le certolizumab-pegol permettait d'obtenir, à 10 semaines, une diminution de

44 % du CDEIS (étude MUSIC) [20], mais il s'agissait d'une étude ouverte, donc non exempte de critiques.

L'efficacité de l'IFX dans la RCH est également démontrée, notamment par les essais ACT1 et ACT2 avec des taux de cicatrisation endoscopique (définie par un score de Mayo endoscopique ≤ 1) de 60 % à 8 semaines, 50 % à 30 semaines et 46 % à 54 semaines [10].

Immunosuppresseurs

L'azathioprine (AZA) a été associée à une cicatrisation muqueuse endoscopique et histologique, iléale (40 % des patients) [13] et colique (70 % des patients) [21] de la MC. L'AZA a également démontré sa supériorité sur le budésonide pour obtenir et maintenir une CME et histologique au cours de la MC [22]. Dans un essai contrôlé, 59 % des patients traités par AZA, contre 12 % des patients sous budésonide ($p = 0,001$) étaient en rémission endoscopique complète à un an [22]. L'obtention d'une CME et histologique, iléale et colique, a également été rapportée avec le méthotrexate, mais il s'agissait de travaux non contrôlés [23], ou de séries de faibles effectifs [24].

Dans la RCH, les données manquent pour définir réellement l'efficacité de l'AZA et du MTX. En revanche, la ciclosporine, réservée au traitement des colites aiguës graves au cours desquelles les lésions endoscopiques observées sont sévères, permet d'obtenir, en cas de succès clinique,

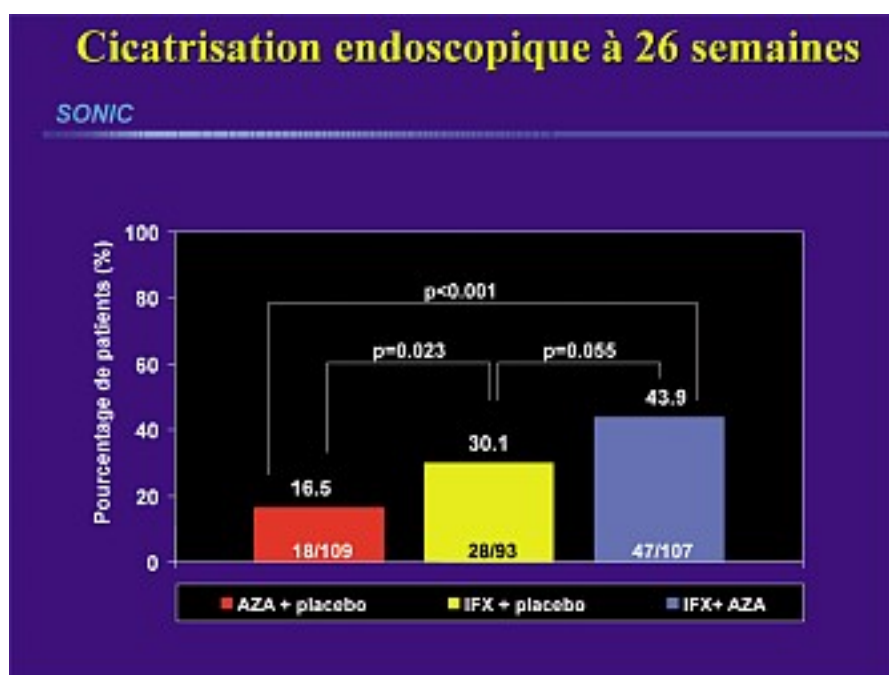


Figure 1. Essai SONIC. Cicatrisation muqueuse endoscopique à 26 semaines, d'après Colombel et al. [18]

une amélioration rapide des lésions histologiques [25]. Le tacrolimus (FK506) a été évalué avec succès dans un essai contrôlé randomisé au cours de la RCH réfractaire : dans le groupe recevant la dose permettant d'obtenir les concentrations sériques les plus élevées (10 à 15 ng/mL), une CME était observée dans 79 % des cas [26].

Corticoïdes

Contrairement à leur grande efficacité pour contrôler les signes d'activité clinique des MICI, les corticoïdes, quelle que soit leur forme, n'ont pas été montrés comme des traitements permettant d'obtenir la CME au cours de la MC. Ainsi, même utilisés à forte dose et de façon prolongée au cours de la MC, ils n'induisent une amélioration endoscopique que chez 30 % seulement des patients en rémission clinique [5]. On peut supposer que l'absence de cicatrisation muqueuse sous corticoïdes peut être en partie liée à l'effet anti-prolifératif de ces traitements, freinant de ce fait la régénération tissulaire. En revanche, au cours de la RCH, il semble exister un effet des corticoïdes pour induire une cicatrisation des lésions, mais sans toutefois permettre le maintien de la rémission.

Valeur pronostique de la CME

Des études récentes ont évalué l'impact de la CME sur le cours évolutif des MICI.

Réduction des hospitalisations et du risque de chirurgie

Une étude norvégienne portant sur le suivi d'une cohorte de 513 RCH durant 5 ans, avant l'ère des anti-TNF α , a montré que la cicatrisation endoscopique obtenue 1 an après le diagnostic initial était associée à une diminution significative du risque de colectomie à 5 ans (RR : 0,22, IC95 % : 0,06-0,79) [27]. Pour la cohorte de 227 patients atteints de MC, la cica-

trisation endoscopique à 1 an du diagnostic initial était également associée à une réduction du recours à la chirurgie à 5 ans, mais sans atteindre la significativité [27]. C'est avec l'IFX que l'intérêt de la CME sur le cours évolutif des MICI a été le plus étudié. Dans les analyses secondaires de l'essai ACCENT1, il a été montré que le traitement d'entretien régulier (qui permettait d'obtenir le meilleur taux de cicatrisation endoscopique complète) était associé à une réduction significative des hospitalisations ultérieures ($p = 0,047$) et du recours à la chirurgie, en comparaison avec l'utilisation de l'IFX à la demande [16]. Les patients pour lesquels une cicatrisation complète endoscopique était observée au cours du suivi de l'essai ACCENT1 étaient moins souvent hospitalisés que les patients non cicatrisés (18,8 % *versus* 28 %, $p = NS$) [16]. Plus récemment, l'expérience d'un centre de référence belge sur l'utilisation à long terme de l'IFX dans une cohorte rétrospective de plus de 600 patients a été rapportée. Parmi les 214 patients chez lesquels un suivi endoscopique était disponible avant et pendant le traitement, 77 % des patients en traitement régulier et 61 %

des patients en traitement discontinu par IFX avaient une CME prolongée. Cette étude confirmait parfaitement les données d'ACCENT 1, avec une meilleure efficacité des traitements continus, et une réduction du risque de chirurgie à long terme chez les patients cicatrisés (14 % contre 38 % avec un suivi médian de 22 mois) [28].

Réduction du risque de rechutes

Une preuve supplémentaire du bénéfice de l'obtention d'une CME comme objectif thérapeutique dans la MC est fournie par l'analyse prospective à long terme de l'essai « step-up – top-down » [29]. Dans ce travail, 73 % des patients traités dans le bras « top-down » (IFX et immunosuppresseurs combinés d'emblée, puis arrêt de l'IFX après induction), *versus* seulement 30 % des patients du bras « step-up » atteignaient une cicatrisation endoscopique à l'issue des 2 ans [29] de l'étude. Cette rémission endoscopique était définie par un score endoscopique SES (*simplified endoscopic score*) de 0. L'extension du suivi a montré que 62 % des patients cicatrisés à 2 ans (score SES à 0) restaient en rémission à 4 ans sans corticoïdes et

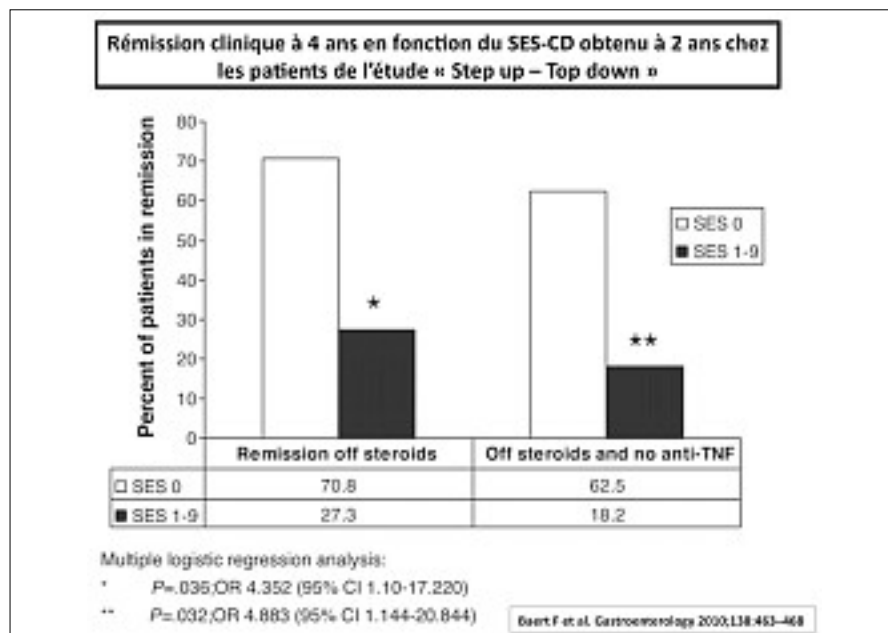


Figure 2. Essai « step-up/top-down », d'après D'haens *et al.* [29]

sans anti-TNF *versus* seulement 18 % des patients qui avaient gardé des lésions endoscopiques à 2 ans (SES entre 1 et 9), $p = 0,03$ [30] (Fig. 2).

Dans la RCH, une analyse rétrospective des données des essais ACT1 et 2 (évaluant l'IFX dans la RCH) a montré que les patients ayant un score endoscopique bas à 8 semaines ($MAYO \leq 1$), avaient un risque inférieur de rechute à la semaine 30, par rapport aux patients ayant des scores endoscopiques plus élevés [10]. Des données issues d'un essai ayant inclus 78 patients avec RCH active sont également disponibles. Après 6 semaines de traitement local et oral de 5ASA, les patients ont reçu 12 mois de traitement oral en entretien. Dans ce travail, les patients en rémission clinique et endoscopique à 6 semaines avaient un risque de rechute clinique à 1 an de 23 % *versus* 80 % pour les patients en rémission clinique mais gardant des signes endoscopiques d'activité ($p < 0,0001$) [31].

Qualité de vie

Dans la RCH, au cours de laquelle l'activité endoscopique est plus simple à évaluer, car une rectosigmoïdoscopie suffit généralement, de nombreuses données établissent une bonne corrélation entre scores de qualité de vie et activité endoscopique, indépendamment du traitement utilisé [32].

Sélection des patients pour arrêt thérapeutique

Dans l'étude STORI du GETAID, évaluant le devenir des patients atteints de MC ayant interrompu un traitement par IFX, la présence de signes d'activité endoscopique même minimes, définis par un CDEIS ≥ 2 au moment de l'arrêt de l'IFX, était un facteur indépendant de rechute [33]. Ainsi, lorsqu'on envisage une réduction thérapeutique, ou l'arrêt de tout traitement, la vérification préalable que les patients sont en « rémission profonde » (incluant la CME) devrait être une condition *sine qua non*.

Réduction théorique du risque de cancer

Des travaux récents suggèrent que l'inflammation muqueuse résiduelle histologique au cours de la RCH est associée à un risque accru de développer un cancer colique à plus long terme. En effet, dans une étude cas ($n = 68$)/témoins ($n = 136$), l'analyse multivariée montrait une corrélation significative entre inflammation endoscopique ([OR = 2,54] IC 1,45-4,44), inflammation histologique ([OR = 5,13] IC 2,36-11,14) et risque de cancer colorectal [34]. Ces données, ajoutées aux risques accrus de cancer corrélés à la durée et l'étendue de la colite [35] ainsi qu'au caractère protecteur des dérivés salicylés [36], suggèrent que la CME pourrait être un objectif visant à réduire le risque de cancer au cours des MICI.

Bénéfices/risques de la recherche d'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique (Tableau 2)

Malgré le bénéfice actuellement démontré de la CME au cours des MICI, son rôle en tant qu'objectif thérapeutique en soi fait actuellement l'objet de controverses. Aujourd'hui, mêmes les traitements les plus puissants permettant d'obtenir une cicatrisation endoscopique rapide, comme la ciclosporine et les anti-TNF α , ne sont que suspensifs. Ainsi, est-il fréquent de voir réapparaître les lésions inflammatoires, au même endroit, après l'arrêt de ces traitements [17]. Utilisés comme ils le sont actuellement, c'est-à-dire tardivement, en cas de maladie corticodépendante et souvent résistante aux immunosuppresseurs, les anti-TNF α n'ont pas permis de modifier le cours évolutif des MICI. Les résultats à long terme de l'étude « step-up/top-down » plaident pour une utilisation plus précoce de ces traitements, mais d'autres études de stratégies sont nécessaires pour entériner cette pratique.

Le rôle émergent de l'obtention d'une CME est également souligné par le fait que la CME est actuellement un des objectifs principaux des essais en cours testant les nouvelles biothérapies des MICI (MLN002, certolizumab, anti-intégrines). Cependant, l'intérêt d'une utilisation précoce d'anti-TNF α , associés ou non aux immunosuppresseurs, est à mettre en balance avec les risques infectieux et peut-être néoplasiques associés à ces traitements.

Vers une CME non endoscopique...

Vers une CME non endoscopique...

L'intérêt de l'obtention d'une cicatrisation muqueuse semble majeur et sa vérification utile pour le suivi des

Tableau 2. Principaux éléments de la controverse autour de la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) comme objectif thérapeutique

En faveur de la CME	Contre la CME
La présence de lésions endoscopiques sévères augmente le risque de chirurgie [3]	Pas de définition consensuelle de la CME
La réapparition de lésions endoscopiques, augmente le risque de récurrence clinique postopératoire [4]	Complexité des scores endoscopiques actuels qui restent inadaptés pour caractériser la CME
L'obtention d'une CME est associée à une diminution du risque de rechutes, d'hospitalisations et de chirurgie [27, 28, 30]	Risques d'effets secondaires en cas de majoration des traitements pour obtenir la CME chez les patients en rémission clinique mais pas endoscopique
La CME permet de sélectionner les patients pouvant envisager de réduire/interrompre leurs traitements [41]	CME probablement insuffisante pour qualifier la rémission au cours de la MC, dont l'atteinte peut être transmurale
La CME pourrait être associée à une réduction du risque de dysplasie/cancer intestinal [34]	Nécessité d'examen endoscopiques, donc invasifs, pour vérifier la CME

patients. Cependant, en pratique clinique, les limites résident dans les caractères invasifs et coûteux des examens endoscopiques requis pour contrôler l'obtention de la CME. Il faut donc privilégier le développement de moyens d'évaluation non endoscopique de l'activité de la maladie. Ces derniers seront probablement intégrés au sein de scores composites, qui pourront allier des marqueurs biologiques inflammatoires sériques (CRP) [37] et/ou fécaux (lactoferrine, calprotectine) [38] et des examens morphologiques endoscopiques (vidéo-capsule intestinale ou colique) et/ou radiologiques (entéro-IRM, colo-IRM, échographie). Parmi ces derniers, la colo-IRM a fait récemment l'objet d'une comparaison avec la coloscopie au cours de la MC. L'IRM permettait une bonne discrimination des lésions muqueuses, entre œdème et ulcérations, et le score de lésions radiologiques était bien corrélé avec le CDEIS [39]. L'entéro-IRM a fait l'objet d'une comparaison avec les lésions histologiques présentes sur des pièces opératoires iléo-coliques de MC, avec une excellente détection et classification des lésions inflammatoires [40]. Ces résultats suggèrent que l'IRM pourrait permettre une évaluation non invasive de l'activité des MICI, mais rien n'est actuellement connu sur l'intérêt de cet examen à évaluer l'obtention d'une CME.

Conclusion

L'obtention d'une CME devrait être un objectif majeur dans la prise en charge des MICI, car elle est associée à une évolutivité meilleure à court et moyen terme, et pourrait permettre, *a contrario*, de sélectionner les patients chez qui une réduction thérapeutique est envisageable. Cependant, la question pratique de savoir s'il faut intensifier le traitement chez un patient asymptomatique, mais avec persistance de lésions endoscopiques, n'est pas encore résolue, notamment du fait de l'augmentation probable du risque

infectieux par la majoration des traitements. D'autres interrogations persistent, à savoir comment obtenir une cicatrisation prolongée, puisque les traitements actuels, tels qu'ils sont utilisés, ne sont que suspensifs ? L'utilisation précoce de biothérapies dans l'histoire des MICI permettra-t-elle une cicatrisation prolongée et une modification du cours évolutif de ces pathologies ? Par ailleurs, un enjeu pratique important est de s'accorder sur une définition simple et consensuelle de la CME, d'harmoniser et simplifier les scores endoscopiques actuels afin qu'ils soient facilement utilisables par tous. Enfin, l'avenir est probablement au développement de marqueurs non invasifs d'activité ou de cicatrisation muqueuse tels que les marqueurs fécaux (calprotectine, lactoferrine) ou les examens radiologiques, au mieux combinés dans des indices composites. En 2010, on peut considérer que la CME est l'objectif thérapeutique « ultime » au cours de la RCH, et l'objectif thérapeutique « minimal » au cours de la MC !

Références

1. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453-5.
2. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beau-gerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54:237-41.
3. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
4. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
5. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic

picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811-8.

6. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1994; 35:231-5.
7. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
8. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between Observers in Describing Mucosal Appearances in Proctocolitis. *Br Med J* 1964;1:89-92.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Influximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
11. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj* 1989;298:82-6.
12. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982;27:533-7.
13. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112: 1475-81.
14. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116:1029-34.
15. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE.

- MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:205-15.
16. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
 17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
 18. Colombel J, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomised, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57(suppl II):A1.
 19. Rutgeerts P, d'Haens G, Van Assche G et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease - First Results of the Extend Trial. *Gastroenterology* 2009: Abstract 751.
 20. Hebuterne X. Endoscopic Improvement in Patients With Active Crohn's Disease Treated With Certolizumab Pegol: First Results of the MUSIC Clinical Trial. *Gut* 2008:Abstract OP073.
 21. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
 22. 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.
 23. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-6.
 24. Manosa M, Naves JE, Leal C et al. Does methotrexate induce mucosal healing in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2009;16:377-8.
 25. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
 26. Ogata H, Matsui T, Nakamura M et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-62.
 27. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
 28. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
 29. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
 30. Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients with Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
 31. Meucci G, Fasoli R. Prognostic significance of endoscopy remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:S1302.
 32. Zhan A, Hinz U, Karner M. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1058.
 33. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y. Infliximab discontinuation in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a Prospective Ongoing Cohort Study (STORI). *Gastroenterology* 2009:A 961.
 34. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
 35. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
 36. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
 37. Solem CA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-12.
 38. Joishy M, Davies I, Ahmed M et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:48-54.
 39. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*;58:1113.
 40. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D. Which magnetic resonance findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? Comparison with surgical pathologic analysis. *JFHOD* 2009.
 41. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J et al. Infliximab Discontinuation in Crohn's Disease Patients in Stable Remission On Combined Therapy with Immunosuppressors: a Prospective Ongoing Cohort Study (STORI). *Gastroenterology* 2009;A 961.

Les 5 points forts

- 1 La définition de la cicatrisation muqueuse endoscopique, non consensuelle, repose sur la diminution des scores endoscopiques d'activité ou la simple disparition des ulcérations.
- 2 Dans la RCH, la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être obtenue par les dérivés 5-aminosalicylés, les corticoïdes, les analogues des purines, la ciclosporine et les anti-TNF α .
- 3 Dans la maladie de Crohn, actuellement la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être obtenue par les analogues des purines, le méthotrexate et les anti-TNF α .
- 4 La cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à une diminution des taux d'hospitalisation et de chirurgie.
- 5 Les nouvelles approches diagnostiques de la cicatrisation muqueuse (marqueurs biologiques, imagerie) devraient permettre une diminution du recours à l'endoscopie.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les bénéfices associés à l'obtention d'une CME, lequel n'est pas démontré ?

- A. Diminution du risque de poussée
- B. Diminution du risque d'hospitalisation
- C. Diminution du risque de chirurgie
- D. Diminution du risque de cancer rectocolique
- E. Sélection des patients à moindre risque de rechute après arrêt d'un anti-TNF

Question 2

Tous les traitements suivants sont capables d'induire une CME avec un bon niveau de preuve au cours de la maladie de Crohn sauf un, lequel ?

- A. Corticoïdes
- B. Thiopurines
- C. Méthotrexate
- D. Infliximab
- E. Adalimumab

Question 3

Quelle est la proposition vraie ?

- A. La CME est bien définie par le score UC-DAI
- B. La CME est bien définie par le score de Rachmilewitz
- C. La CME est bien définie par le CDEIS
- D. La CME est bien définie par le SES-CD
- E. Aucun de ces scores endoscopiques ne définit précisément la CME