La cicatrisation muqueuse est-elle l'objectif thérapeutique ?

Xavier Tréton, Yoram bouhnik
Gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive
Université Paris VII
CHU Beaujon, Clichy

PMAD
PÔLE DES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

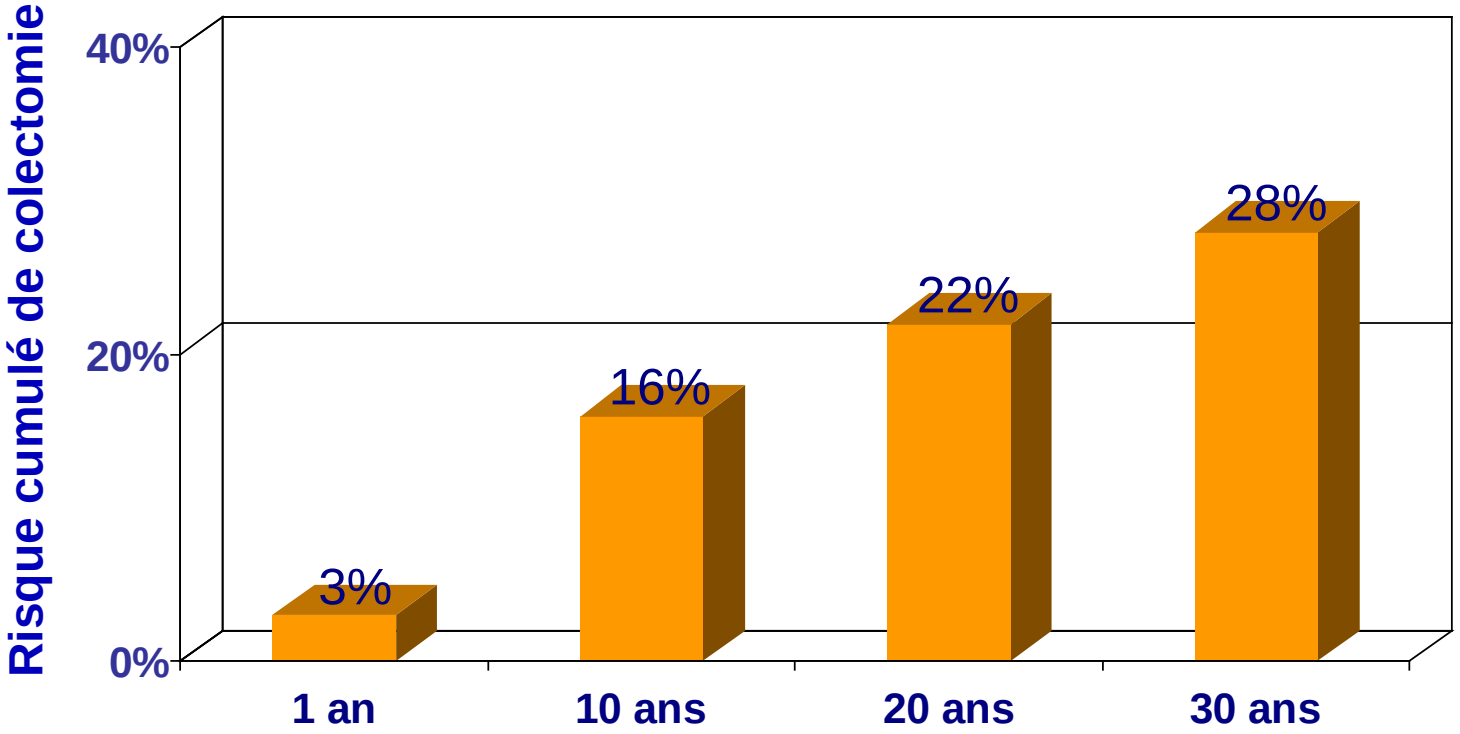
CONFLITS D'INTÉRÊT

Pr Yoram BOUHNIK

- Laboratoires NORGINE
- Laboratoires SCHERING PLOUGH
- Laboratoires ABBOTT
- Laboratoires FERRING
- Laboratoires ASTRA
- Laboratoires BMS

Risque chirurgical au cours de la RCH
Etude en population
Olmsted County, Minnesota (1940 – 2001)

Cas incidents, n=368; Suivi 15.1 (0.1-58) ans; Chirurgie 21%

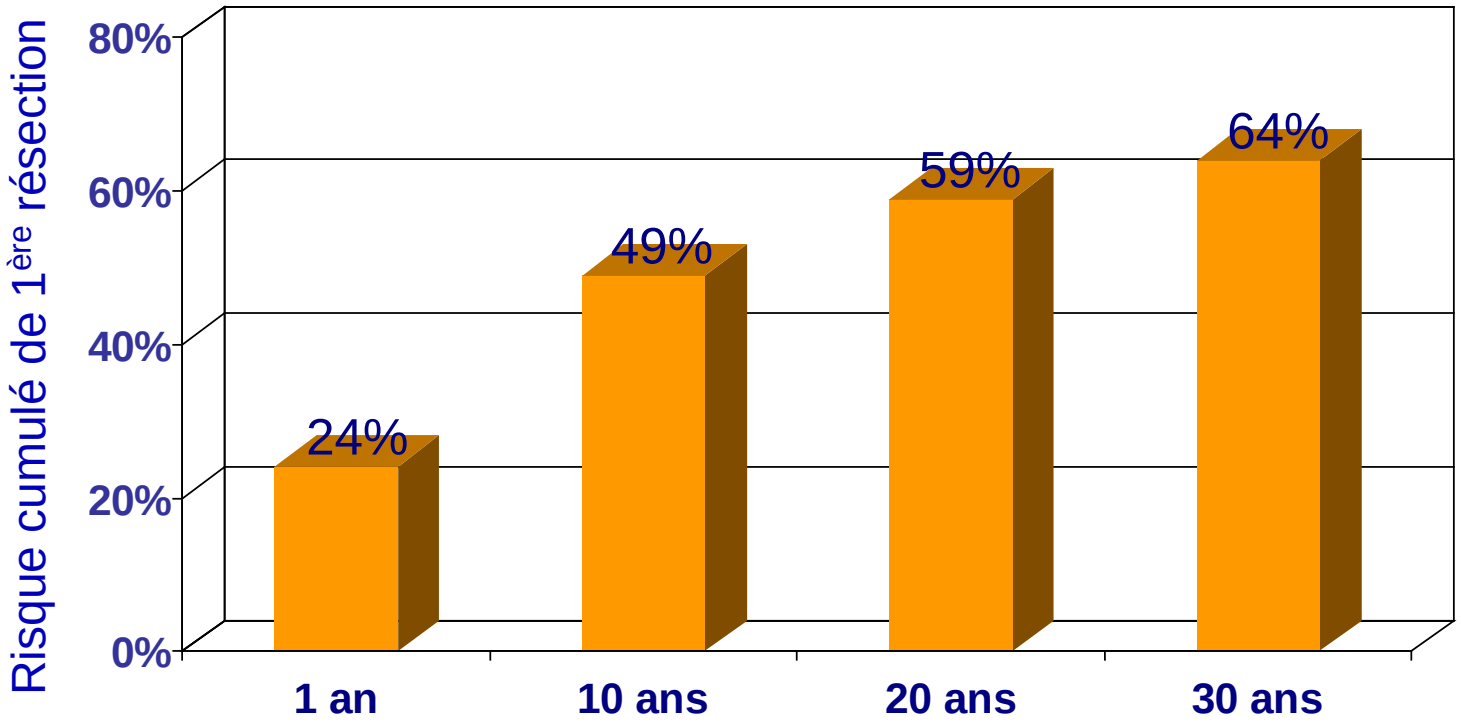


Dhillon S et al. AJG 2005;100:S303

Risque chirurgical au cours de la maladie de Crohn
Étude en population

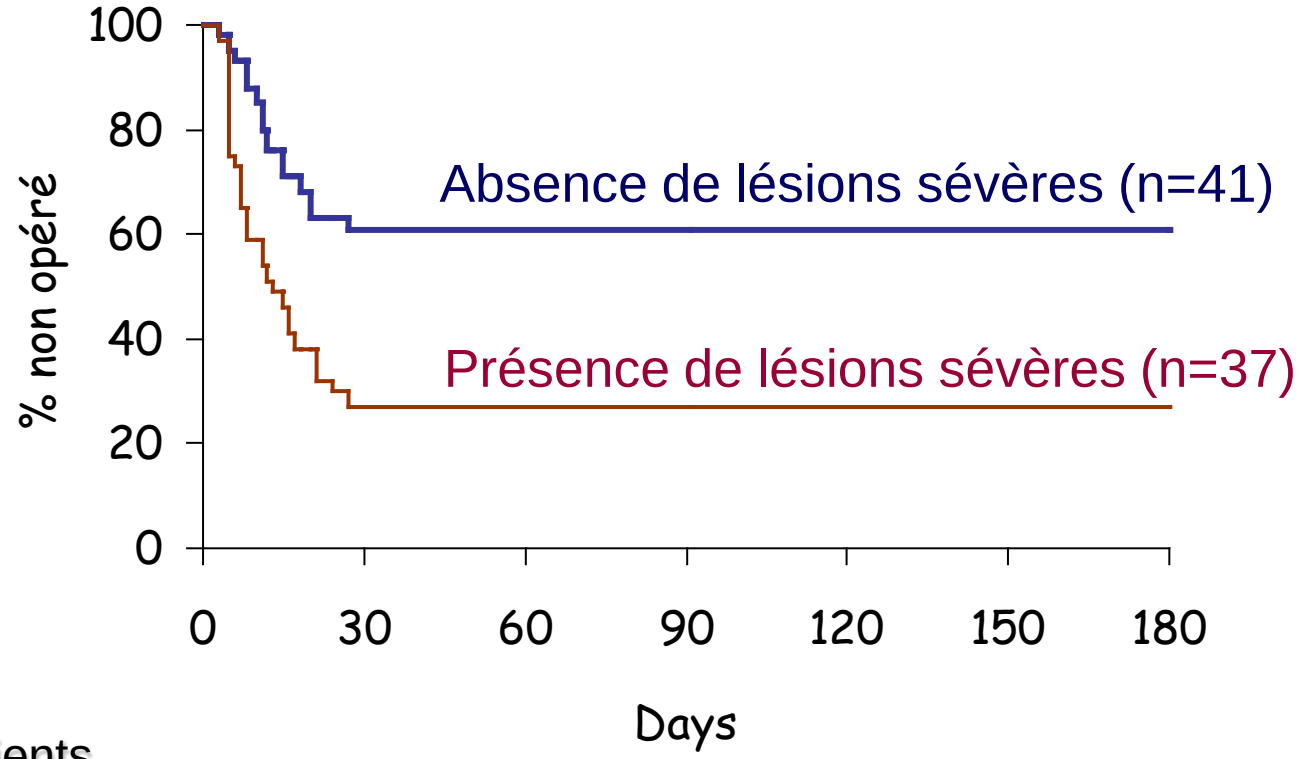
Olmsted County, Minnesota (1940 – 2001)

Cas incidents, n=314; Suivi 13.2 (0.1-58) ans; Chirurgie 58%



Dhillon S et al. AJG 2005;100:S303

les lésions endoscopiques sévères ont une valeur pronostique au cours de la RCH

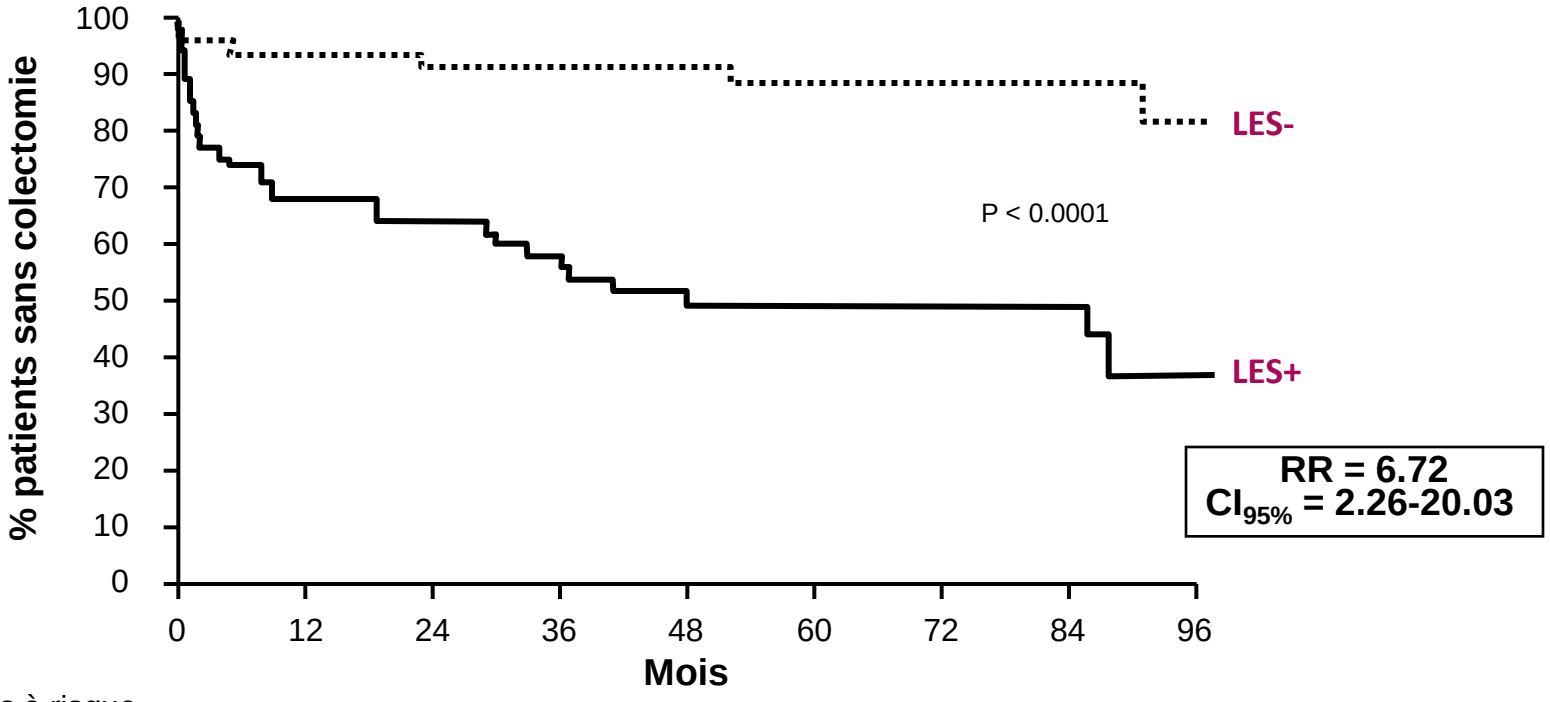


Patients à risque	78	30	27	21

Gargouri D et al. Aliment Pharmacol Therap 2000

les lésions endoscopiques sévères ont une valeur pronostique au cours de la MC

Probabilité de colectomie chez des patients ayant une MC avec ou sans lésions endoscopiques sévères (LES)



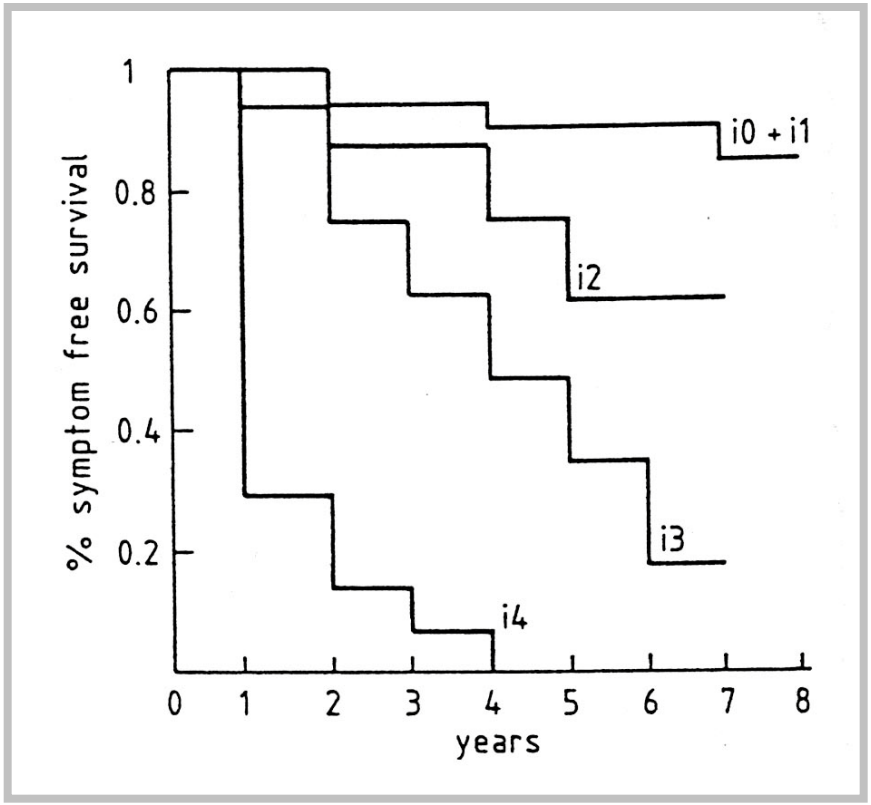
Patients à risque

LES-	49	46	41	36	31	22	17	15	11
LES+	53	36	32	27	32	17	14	10	3

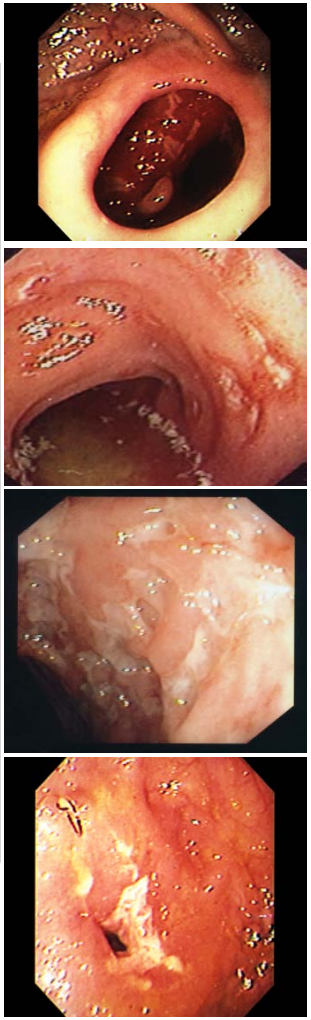
Allez M et al. Am J Gastroenterol 2002;97:947–3

Maladie de Crohn : Risque de récidive clinique selon la sévérité des lésions endoscopiques

- i0 pas de lésions
- i1 < 5 ulc. superficielles
- i2 ulc. anastomotiques
- i3 ulc. Diffuses de l'iléon
- i4 ulcères creusants ou sténose



Récidive clinique en fonction du stade endoscopique dans l'année qui suit l'intervention (n=89)

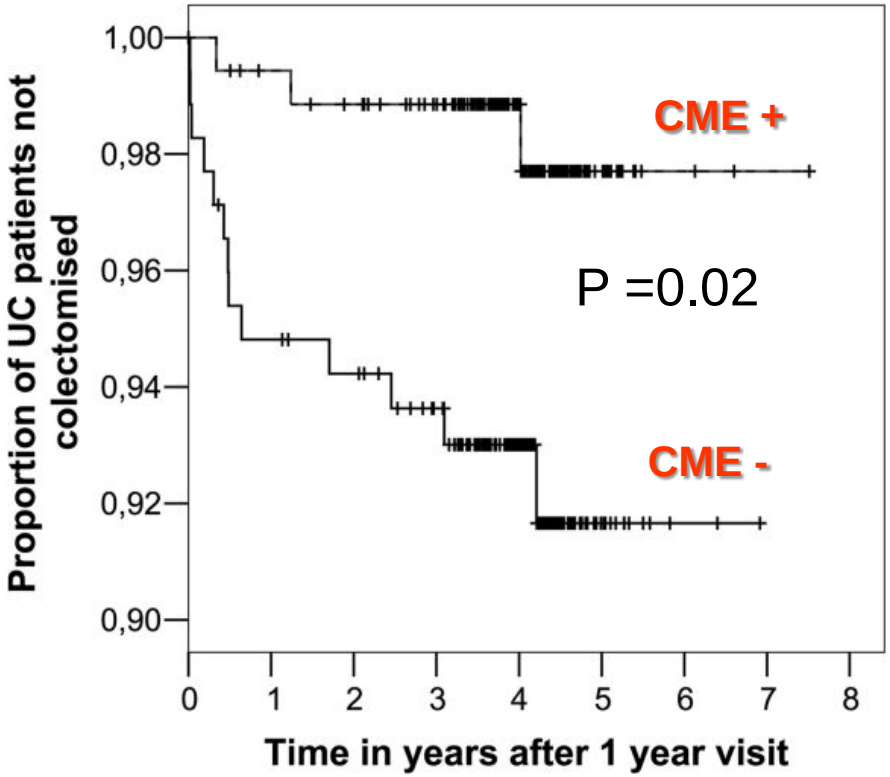


Rutgeerts P et al. Gastroenterology 1990; 99: 956

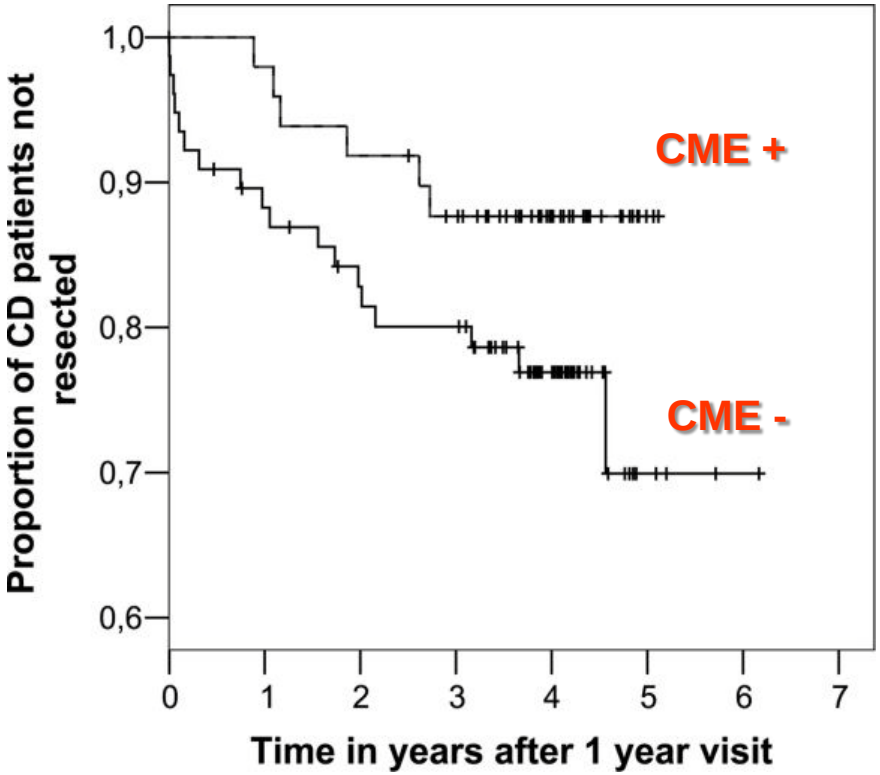
A contrario, la cicatrisation endoscopique diminue le risque d'intervention chirurgicale

Cohorte prospective (IBSEN-cohort), patients traités par plusieurs classes thérapeutiques (hors biologiques), avec cicatrisation muqueuse évaluée à 1 an.

RCH



Maladie de Crohn



Froslie KF et al. Gastroenterology 2007;133:412-22.

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l'objectif thérapeutique ?

1. Comment définir la CME ?
2. Quels sont les médicaments capables d'induire une CME ?
3. Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?
4. Pourra-t-on disposer d'une définition non endoscopique de la CME ?
5. Quel bénéfice/risque de la recherche d'obtention d'une CME ?

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l’objectif thérapeutique ?

1. **Comment définir la CME ?**
2. Quels sont les médicaments capables d’induire une CME ?
3. Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?
4. Pourra-t-on disposer d’une définition non endoscopique de la CME ?
5. Quel bénéfice/risque de la recherche d’obtention d’une CME ?

La cicatrisation muqueuse endoscopique
Utilité des scores endoscopiques actuels ?

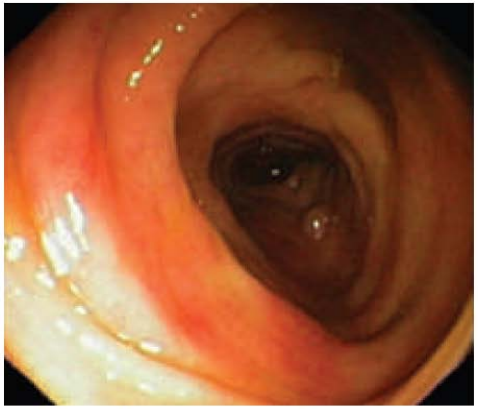
- Rectocolite hémorragique
  - UC-DAI ou « score Mayo »
  - Score de Rachmilewitz

- Crohn
  - CDEIS
  - SES-CD
  - Score de Rutgeerts

Pineton de Chambrun, G. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 7, 15–29 (2010);

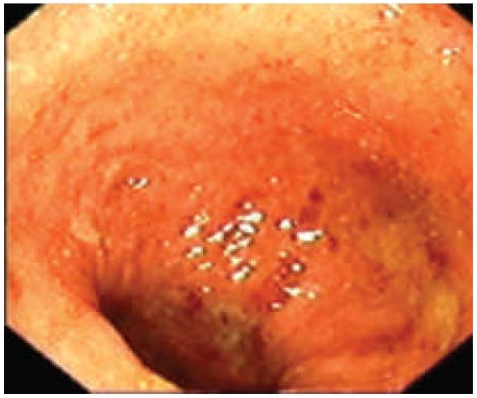
« Sous-score » Mayo endoscopique

0 Normal or inactive disease

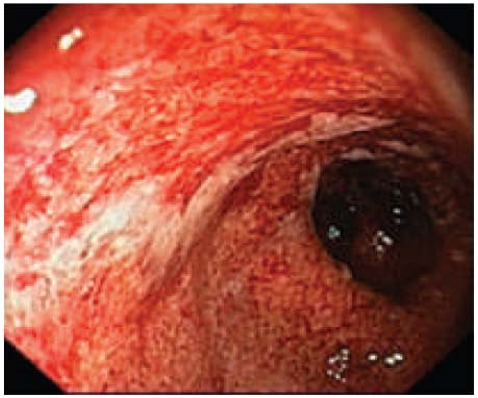


1 Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)

CME = sous-score endoscopique ≤ 1



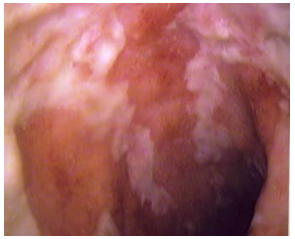
2 Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)

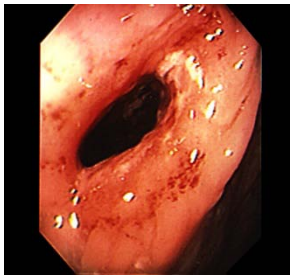


3 Severe disease (spontaneous bleeding, ulcerations)

Pineton de Chambrun, G. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 7, 15–29 (2010);

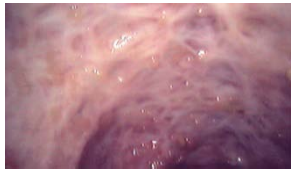
Le CDEIS
(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)

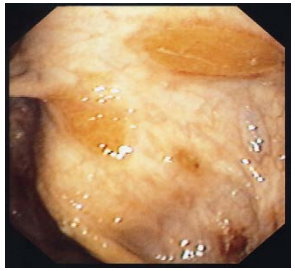




	Deep ulcerations *12 points*	Superficial ulcerations *6 points*	Surface of ulcerations *(0-10 cm)*	Surface of lesions *(0-10 cm)*
Ileum	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Right colon	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Transverse	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Left colon	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10
Rectum	0 or 12	0 or 6	0-10	0-10

TOTAL (sum of all cases)	**N**	*5*
TOTAL/number of explored segments	**N/1-5**	130
+ 3 if ulcerated stenosis	**0-3**	0
+ 3 if nonulcerated stenosis	**0-3**	0
CDEIS	**0 to 40**	26





Mary JY et al. GETAID. Gut 1989

THE SIMPLE ENDOSCOPIC SCORE FOR CD (SES-CD)

	SES-CD values			
Variable	0	1	2	3
Size of ulcers	None	Aphthous ulcers (∅ 0.1 to 0.5 cm)	Large ulcers (∅ 0.5 to 2 cm)	Very large ulcers (∅ >2 cm)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	>30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	>75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

	Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	Total
Presence and size of ulcers (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Extent of ulcerated surface (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Extent of affected surface (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Presence and type of narrowings (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-11
					SES-CD =	0-56

Daperno et al, GIE 2003

La cicatrisation muqueuse endoscopique la définition varie largement avec les études !

- Rectocolite hémorragique
  - UC-DAI ou « score Mayo » (≤ 1, ≤ 2 ?)
  - Score de Rachmilewitz (< 2, < 4 ?)
  - UCDEIS en cours d'élaboration

- Crohn
  - Le CDEIS est un score d'activité, non construit pour définir la rémission endoscopique (< 2, < 3, < 6 ?)
  - Le SES-CD : moins bien adapté à l'évaluation d'une variation sous traitement

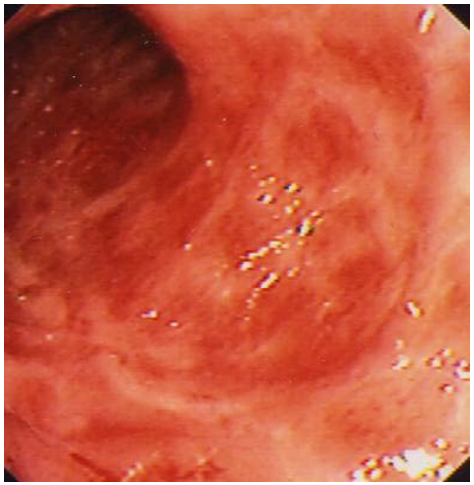
Quelle définition retenir ?

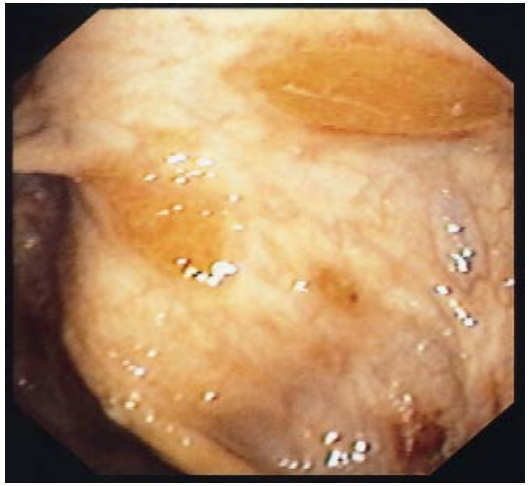
La cicatrisation muqueuse endoscopique n'est pas intégrée dans les scores d'activité des MICI et n'est toujours pas définie de façon consensuelle !

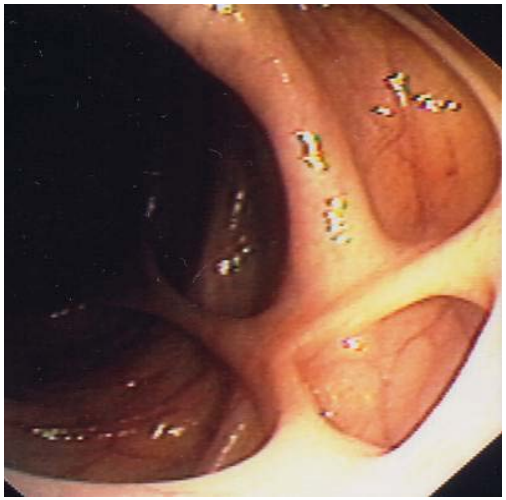
- **Au minimum**, CME = absence de toute ulcération sur l'ensemble des segments examinés, chez un patient ayant au préalable au moins un segment siège d'ulcération

− CME = absence de toute ulcération et de toute lésion active comme la fragilité muqueuse, l'aspect granité et la friabilité

− **Au maximum,** CME = absence de toute lésion active, *i.e.* muqueuse normale ou cicatricielle







La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l’objectif thérapeutique ?

1. Comment définir la CME ?
2. **Quels sont les médicaments capables d’induire une CME ?**
3. Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?
4. Pourra-t-on disposer d’une définition non endoscopique de la CME ?
5. Quel bénéfice/risque de la recherche d’obtention d’une CME ?

Capacité des traitements à induire une CME au cours de la RCH

Traitement	Efficacité	Date d'évaluation	Niveau de preuve
Dérivés salicylés (T+O)	+	4 – 8 sem	A
Corticoïdes (topiques)	+	4 sem	A
Thiopurines	+	6 mois	C
Ciclosporine tacrolimus	+	4 sem	C
Infliximab	+	8, 30, 52 sem	A
Adalimumab	+	8 sem	C

Pineton de Chambrun, G. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 7, 15–29 (2010);

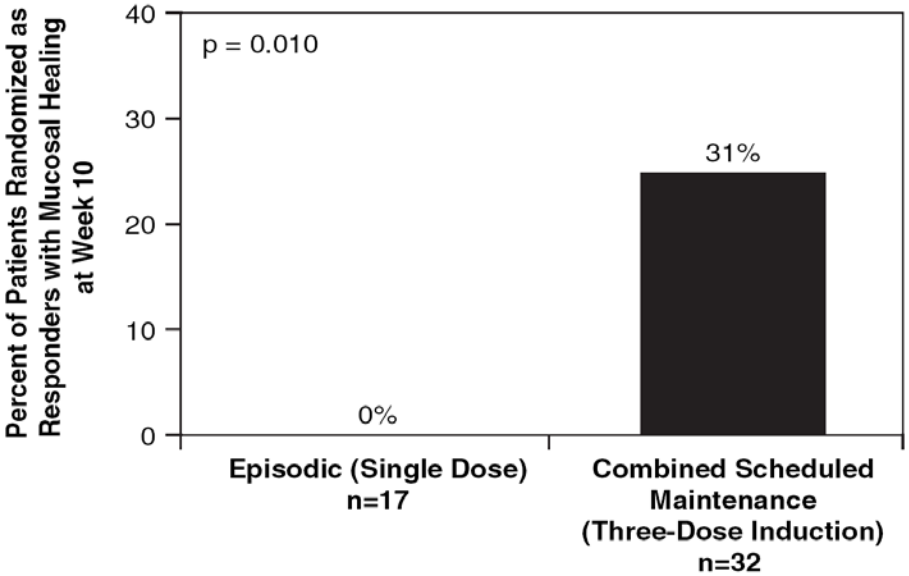
Capacité des traitements à induire une CME au cours de la maladie de Crohn

Traitement	Efficacité	Date d'évaluation	Niveau de preuve
Corticoïdes	-	4 – 7 sem	B
Thiopurines	+	26 – 52 sem	B
Méthotrexate	? (-)	12 – 80 sem	C
Infliximab	+	4 – 108 sem	A
Adalimumab	+	12 – 52 sem	A
Certolizumab	+	10 sem	B

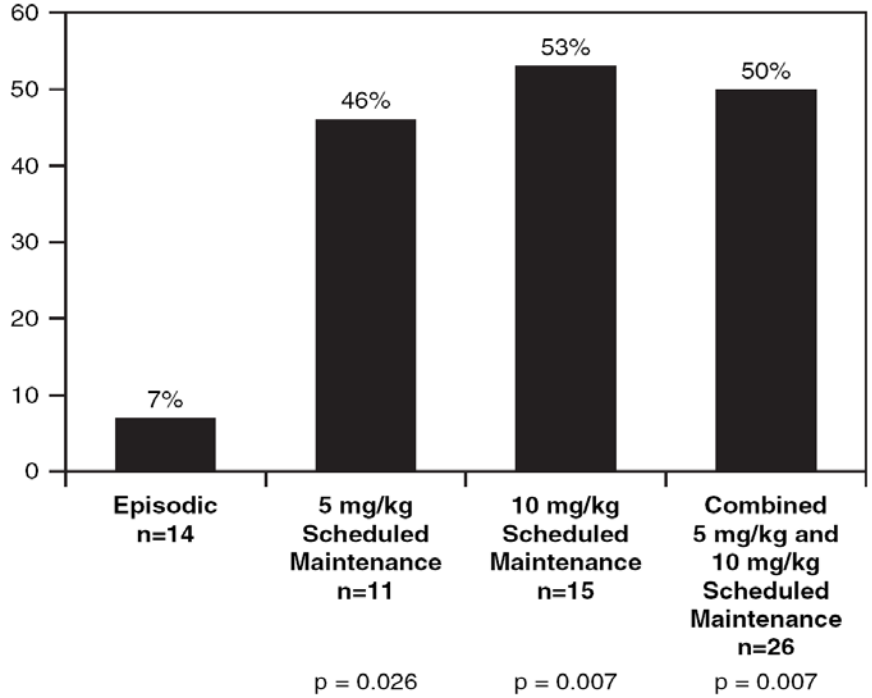
Pineton de Chambrun, G. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 7, 15–29 (2010);

ACCENT 1
Cicatrisation muqueuse chez les répondeurs à S2

S10
(n=49)

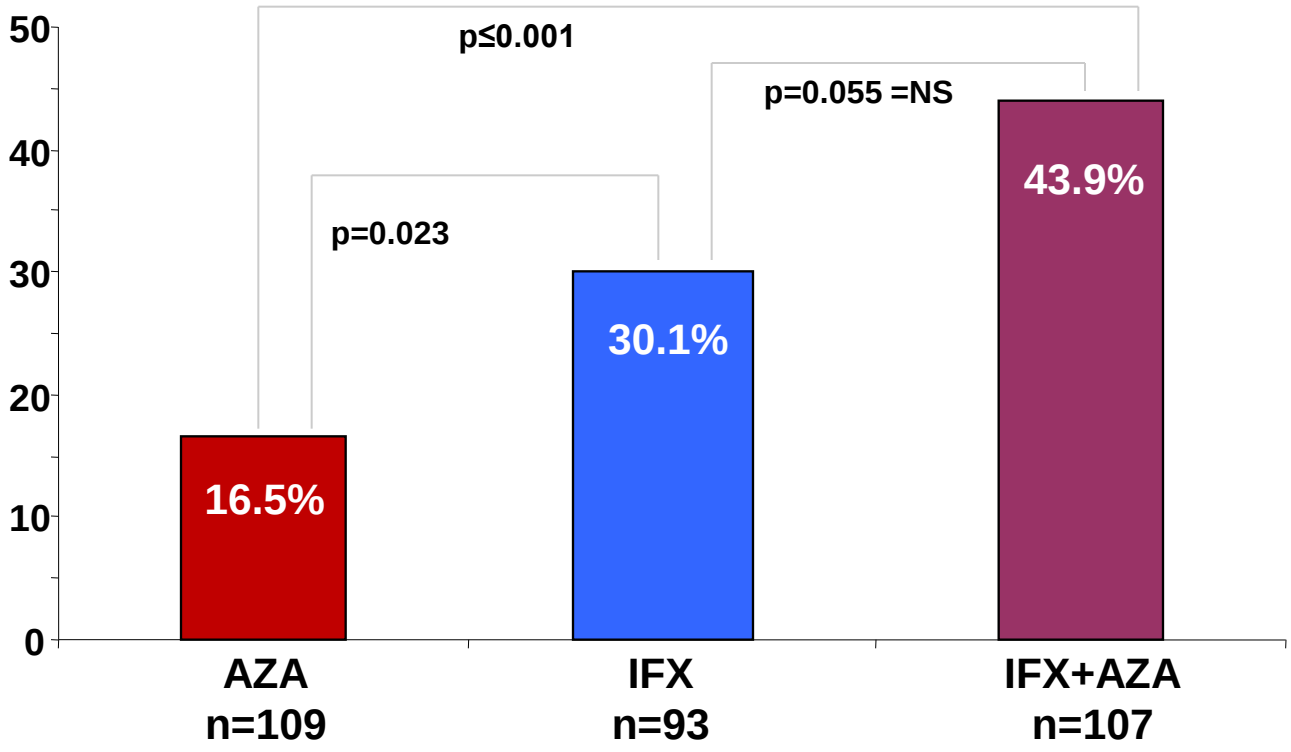


S54
(n=40)



Rutgeerts et al, Gastrointest Endosc 2006; 63: 433-42

Étude SONIC
Cicatrisation muqueuse à S26 †‡

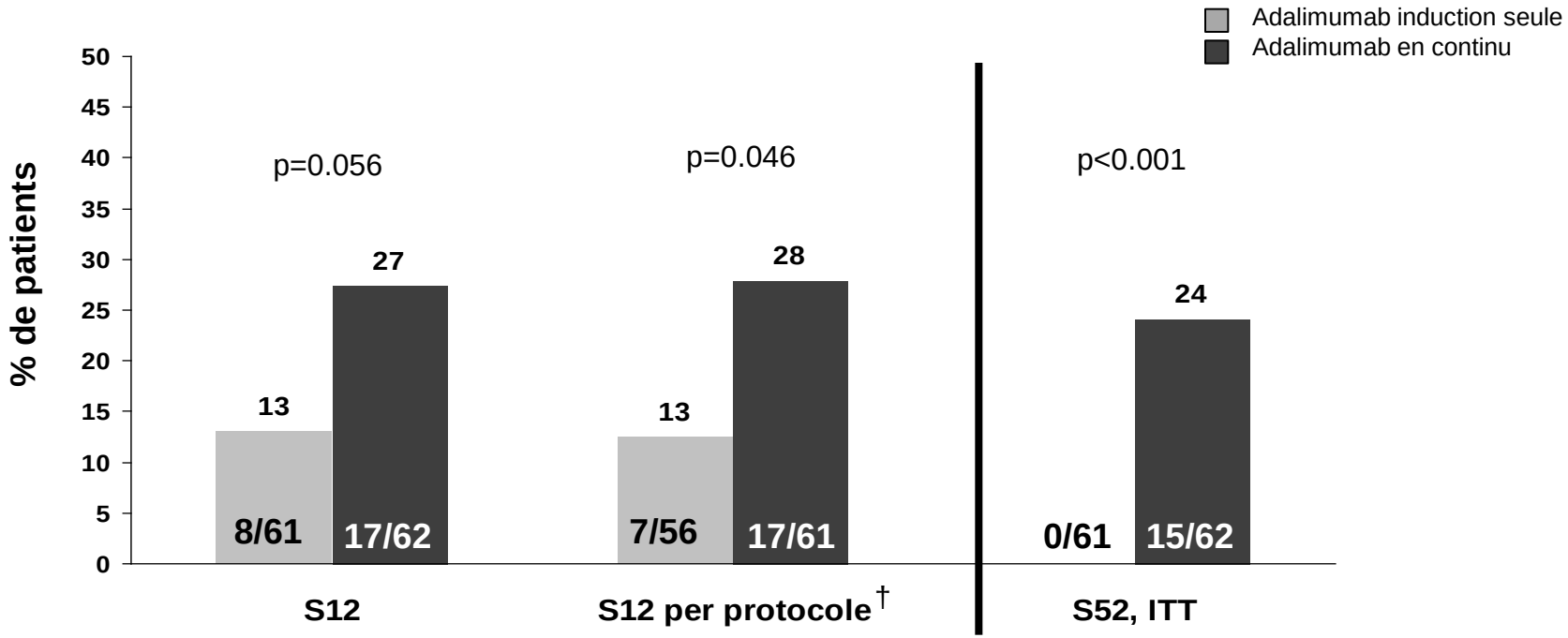


† = absence d'ulcération muqueuse à S26 (érythème résiduel possible)

‡ Inclus patients avec ulcération prouvée en baseline et éligibles pour l'analyse à S26.

Colombel JF et al. UEGW 08 OP001

EXTEND : Cicatrisation muqueuse complète aux Semaines 12 et 52 : Analyse NRI*



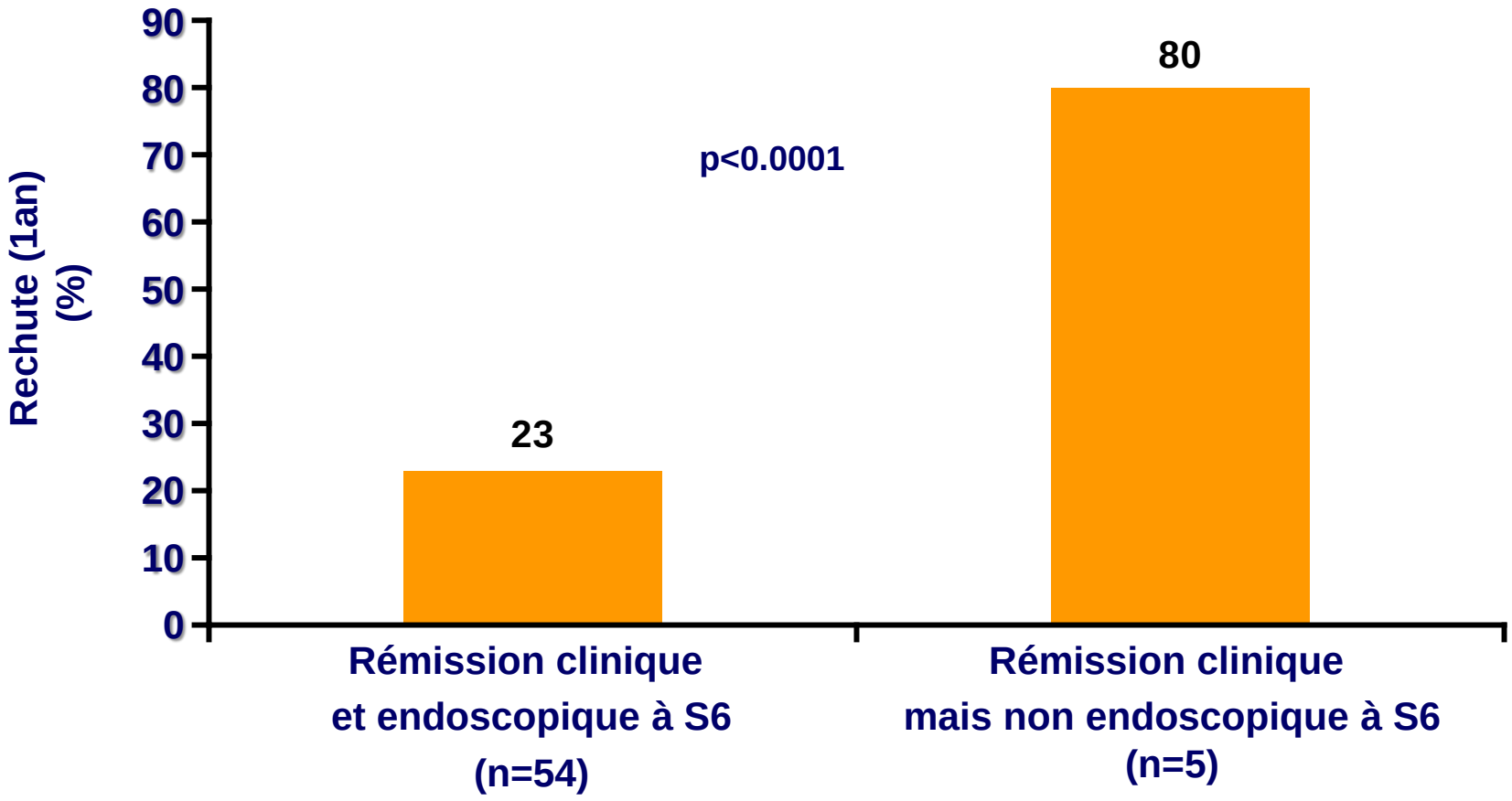
ITT, intention de traiter; NRI, imputation des non répondeurs.
*NRI pour les données d'ulcérations manquantes aux Semaines 12 et 52 et pour les données d'ulcérations manquantes et l'évaluation des ulcérations à S52 chez les patients ayant changé de traitement. Le traitement affiché est le traitement original à la visite de randomisation. Analyse par le test de Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH).
†La population "per protocole" est constituée de l'ensemble des patients ITT qui n'ont pas commis de violation du protocole.

Rutgeerts P et Al. DDW 2009, Abstract 751

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l'objectif thérapeutique ?

1. Comment définir la CME ?
2. Quels sont les médicaments capables d'induire une CME ?
3. **Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?**
   - Diminution risque de rechute
   - Diminution hospitalisations et chirurgie
   - Sélection patients pour allégement thérapeutique
4. Pourra-t-on disposer d'une définition non endoscopique de la CME ?
5. Quel bénéfice/risque de la recherche d'obtention d'une CME ?

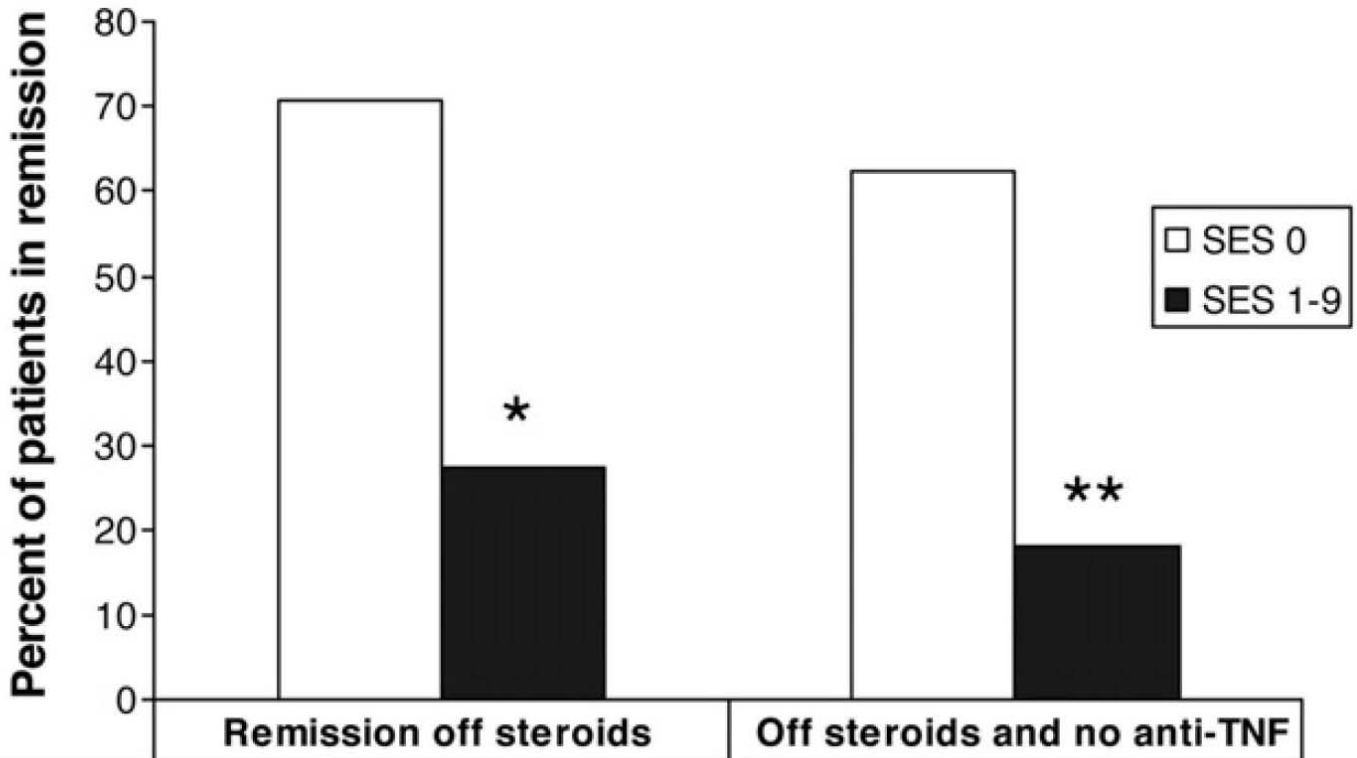
La cicatrisation muqueuse diminue le risque de rechute au cours de la RCH



Meucci G, et al. Gastroenterology 2006;130(4 Suppl. 2):Abstract S1302

La cicatrisation muqueuse diminue le risque de rechute au cours de la maladie de Crohn

CME à 2 ans prédit la rémission clinique « sans poussée » à 4 ans



	Remission off steroids	Off steroids and no anti-TNF
SES 0	70.8	62.5
SES 1-9	27.3	18.2

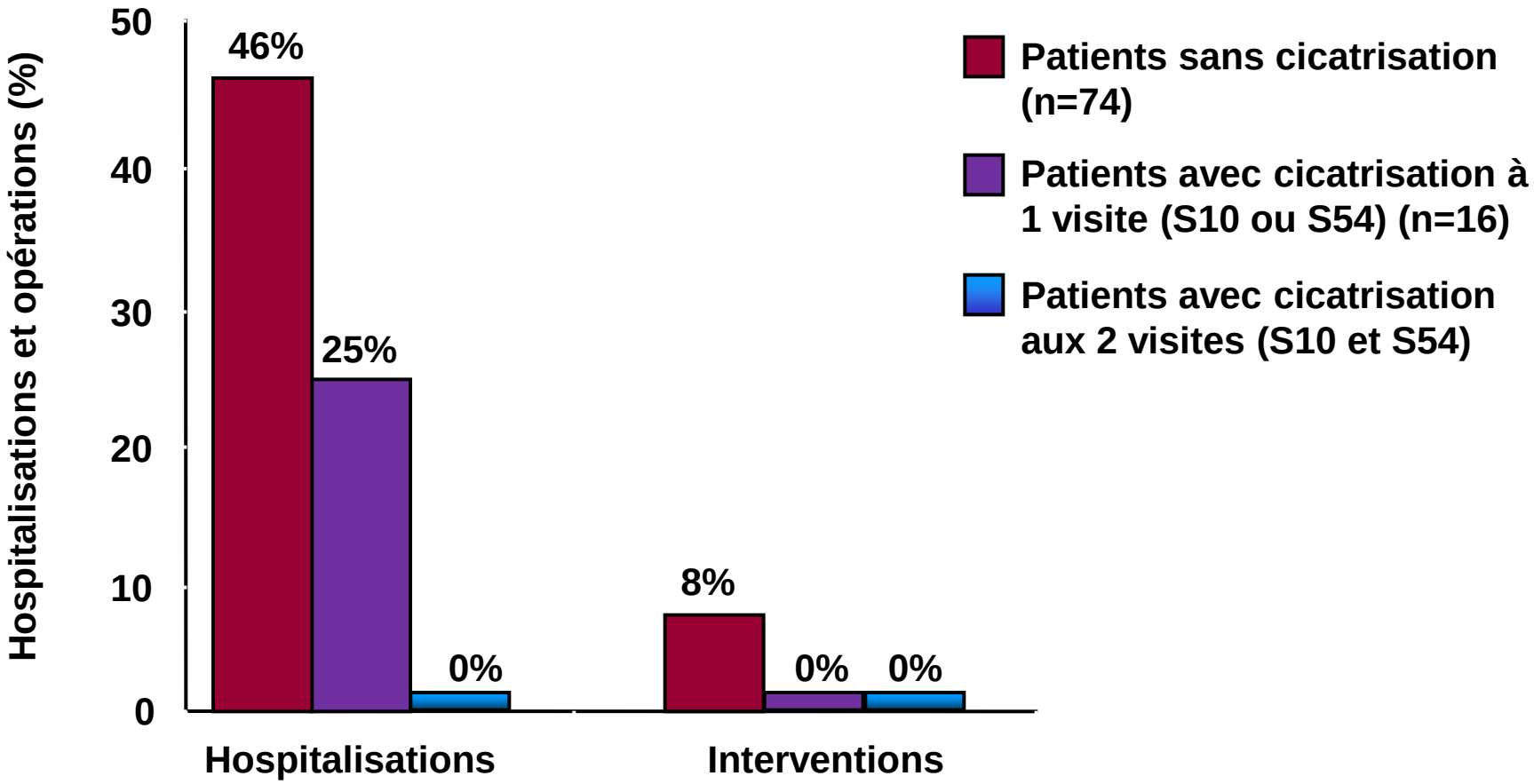
Multiple logistic regression analysis:

* *P*=.036;OR 4.352 (95% CI 1.10-17.220)

** *P*=.032;OR 4.883 (95% CI 1.144-20.844)

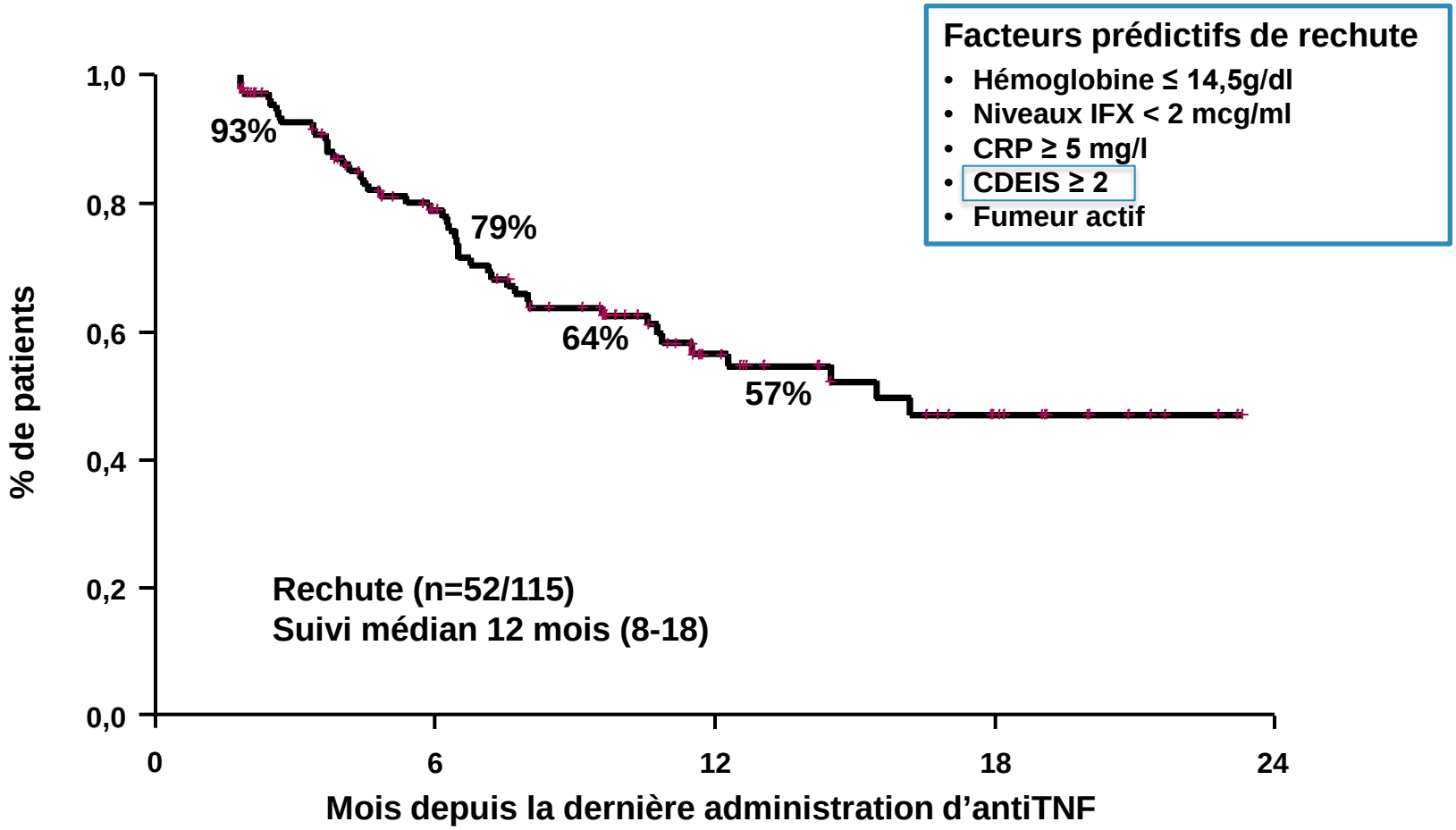
Baert F et al.
Gastroenterology 2010;138:463–8

La cicatrisation muqueuse diminue le nombre d'hospitalisations et de chirurgie au cours de la MC



Rutgeerts et al. Gastrointest Endosc 2006;63:433-42

STORI : la cicatrisation muqueuse permet de sélectionner les patients à moindre risque de rechute

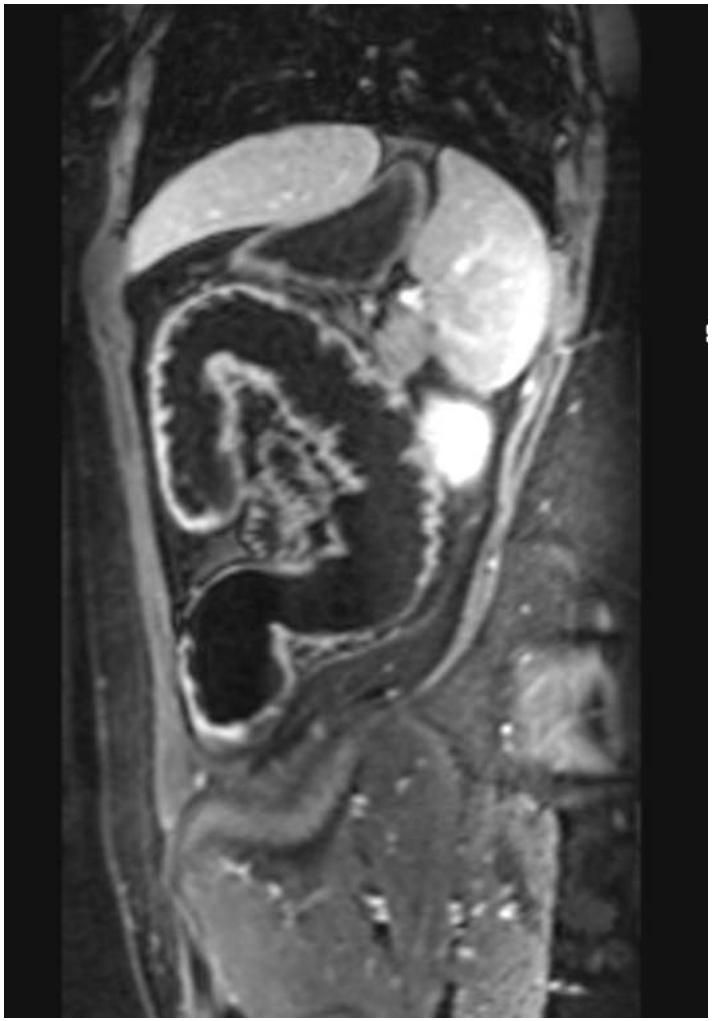


Louis E et al. Gastroenterology 2009;136(Suppl.1):A961 UEGW 2008

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l’objectif thérapeutique ?

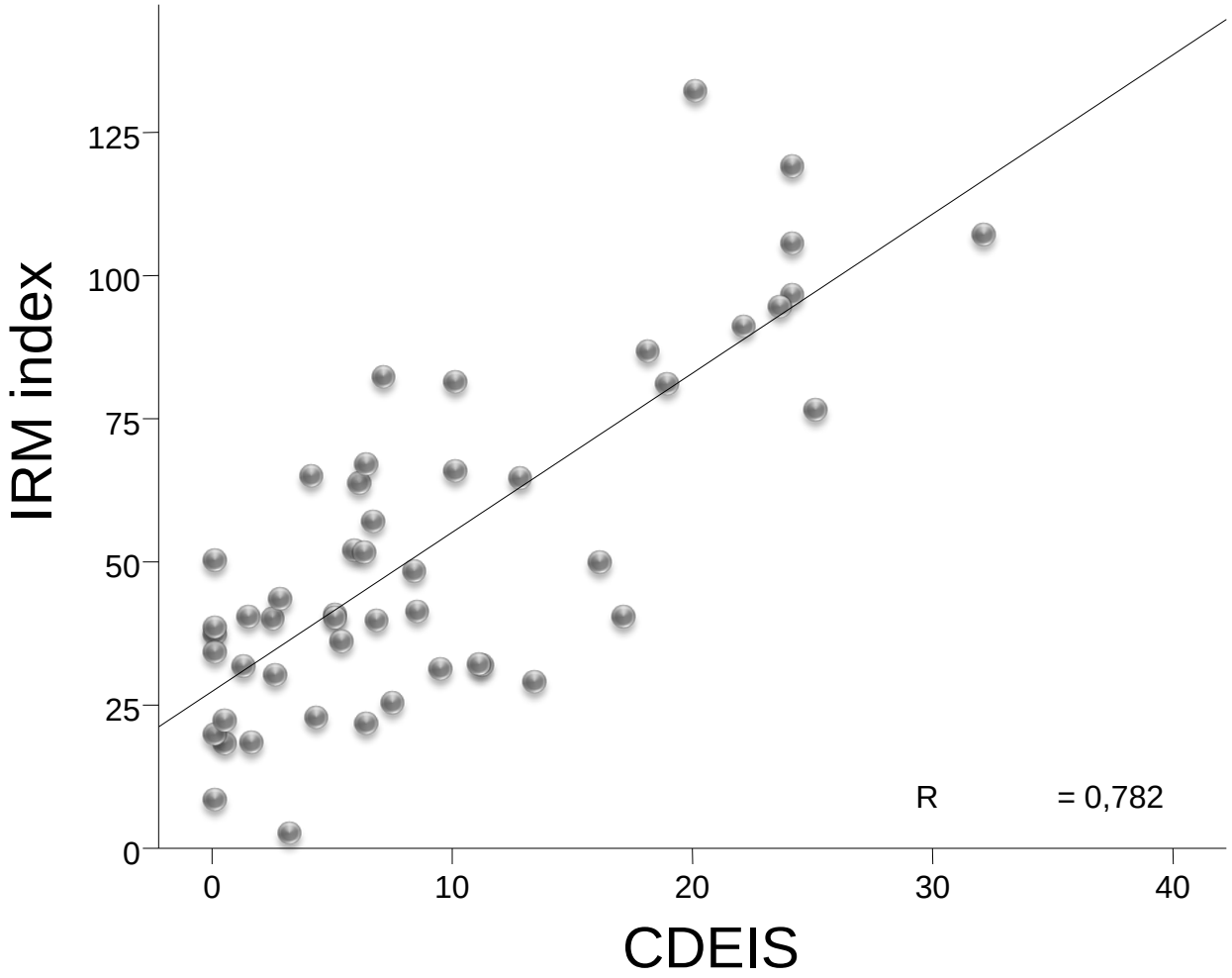
1. Comment définir la CME ?
2. Quels sont les médicaments capables d’induire une CME ?
3. Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?
4. **Quid d’une définition non endoscopique de la CM ?**
5. Quel bénéfice/risque de la recherche d’obtention d’une CME ?

Coloscopie ou colo-IRM?



Rimola J et al. Gut 2009; 58:1113-20

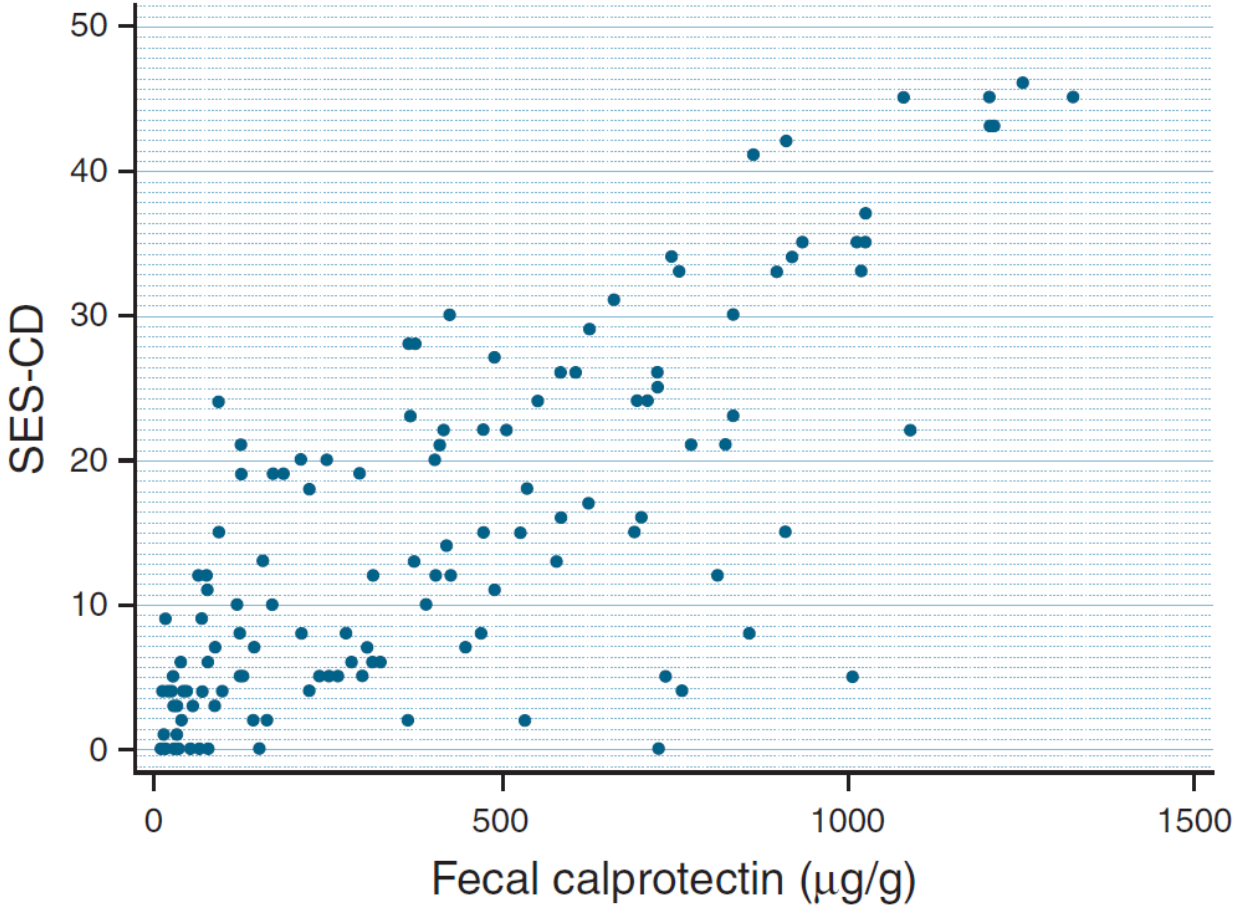
Corrélation MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) global - CDEIS



Rimola J et al. Gut 2009; 58:1113-20

Corrélation entre calprotectine fécale et SES-CD

Crohn, n=140; Contrôles, n=43
Spearman ' s rank correlation coefficient *r = 0.75, P < 0.001*



Schoepfer AM et al. Am J Gastroenterol 2009.104:online publication

La cicatrisation muqueuse endoscopique est-elle l’objectif thérapeutique ?

1. Comment définir la CME ?
2. Quels sont les médicaments capables d’induire une CME ?
3. Quelle valeur pronostique accorder à la CME ?
4. Pourra-t-on disposer d’une définition non endoscopique de la CME ?
5. **Quel bénéfice/risque de la recherche d’obtention d’une CME ?**

Principaux éléments de la controverse autour de la CME comme objectif thérapeutique

En faveur de la CME	Contre la CME
La présence de lésions endoscopiques sévère augmente le risque de chirurgie	Pas de définition validée de la CME
La réapparition de lésions endoscopiques, augmente le risque de récidive clinique postopératoires	Complexité des scores endoscopiques actuel 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	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	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	Nécessité d'examens endoscopiques, donc invasifs, pour vérifier la CME

En pratique, comment procéder ?

	Cicatrisation muqueuse	
	+	–
Rémission clinique +		
Rémission clinique –		

Préférences bénéfices/risques des patients atteints de MC
Effets secondaires graves vs efficacité thérapeutique

Risque annuel maximum acceptable

		PML	Serious infection	Lymphoma
Initial health state	Final health state	Mean (lower bound, upper bound)	Mean (lower bound, upper bound)	Mean (lower bound, upper bound)
Severe	Remission	0.70% (0.60, 0.80)	0.73% (0.66, 0.81)	0.82% (0.72, 0.92)
Severe	Mild	0.61% (0.53, 0.70)	0.67% (0.61, 0.73)	0.73% (0.64, 0.81)
Severe	Moderate	0.19% (0.11, 0.28)	0.28% (0.02, 0.54)	0.39% (0.25, 0.52)
Moderate	Remission	0.39% (0.27, 0.52)	0.55% (0.48, 0.61)	0.55% (0.48, 0.62)
Moderate	Mild	0.22% (0.14, 0.30)	0.37% (0.17, 0.57)	0.42% (0.33, 0.52)
Weighted means*		0.38%	0.49%	0.52%

Johnson RF et al. Gastroenterology 2007;133:769–779

La cicatrisation muqueuse est-elle un objectif suffisant ?

- RCH : oui, car maladie superficielle
- Crohn : non, car maladie pariétale

CD3S : type et sévérité des lésions par segment

Grade	Epaississement pariétal	Lésions pénétrantes	Chirurgie ou procédure interventionnelle
0	Absent	Absentes	Absence
1	Epaississement pariétal minime (sans sténose luminale franche)	Ulcération pariétale non transmurale	Dilatation endoscopique Stricturoplastie
2	Epaississement pariétal modéré (sténose luminale, sans rétro-dilatation)	Ulcération profonde transmurale	By-pass Dérivation
3	Sténose avec rétro-dilatation	Abcès ou fistule communicante	Résection

Les 5 points forts

- La définition de la CME n’est pas validée et repose en pratique sur la disparition des ulcérations, ou la diminution des scores endoscopiques d’activité
- Dans la RCH, la CME peut être obtenue par les aminosalicylés, les corticoïdes, les analogues des purines et les antiTNF.
- Dans la maladie de Crohn, la CME peut être obtenue par les analogues des purines et les antiTNF.
- La CME est associée à une diminution des poussées et des taux d’hospitalisation et de chirurgie.
- Les nouvelles approches diagnostiques de la cicatrisation muqueuse (marqueurs biologiques, imagerie) devraient permettre une diminution du recours à l’endoscopie.