

# Cicatrisation muqueuse endoscopique

## Mucosal healing

D. Bernardini · D. Laharie

© Springer-Verlag France 2013

### Introduction

L'objectif thérapeutique classique au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), que ce soit la maladie de Crohn (MC) ou la rectocolite hémorragique (RCH), est le contrôle des symptômes. Avec l'arrivée des biothérapies, ces dix dernières années ont vu l'émergence du concept de la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre. En conséquence, l'endoscopie, qui demeure la pierre angulaire du diagnostic initial, apparaît également indispensable au cours du suivi et constitue alors un élément pronostique comme cela a été établi dans le modèle de la récurrence postopératoire de la MC [1].

### Définition de la cicatrisation muqueuse endoscopique et des scores endoscopiques

En 2012, il n'existe pas de définition consensuelle pour la CME, que ce soit dans la MC ou la RCH. Dans les essais publiés à ce jour à l'exception de l'étude EXTEND, l'endoscopie ne constituait pas l'objectif principal et les scores endoscopiques utilisés étaient très variables. En l'absence de définition de la CME, les bases d'une bonne pratique de l'endoscopie au cours des MICI reposent sur la description des lésions élémentaires et sur leur topographie précise, que ce soit dans la MC ou la RCH. Ces lésions élémentaires, constitutives des principaux scores endoscopiques sont indispensables à l'évaluation d'un patient atteint de MICI.

---

D. Bernardini (✉)  
Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Sainte-Musse,  
avenue Sainte-Claire-Deville, F-83056 Toulon cedex, France  
e-mail : david.bernardini@ch-toulon.fr

D. Laharie  
Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Haut-Lévêque,  
CHU de Bordeaux, F-33600 Pessac, France

### Maladie de Crohn

En dehors du contexte de la récurrence postopératoire, le Groupe d'étude sur les affections inflammatoires digestives (GETAID) a construit prospectivement le seul score endoscopique validé dans la MC : le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) [2]. Il s'agit d'un score assez complexe et détaillé qui prend en compte pour chacun des cinq segments visualisés — iléon, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et rectum — l'existence d'ulcérations superficielles et/ou creusantes qui sont cotées 0, 6 ou 12 points (Tableau 1) et la surface des lésions et des ulcérations sur chacun des segments qui est mesurée par une échelle visuelle analogique et cotée entre 0 et 10. Le score total est ensuite divisé par le nombre de segments explorés. Enfin, l'existence d'une ou plusieurs sténoses, qu'elle(s) soit(en)t ulcérée(s) ou non, est ajoutée afin d'obtenir le score total. Le CDEIS total est alors compris entre 0 et 44 points, le score le plus élevé correspondant aux lésions endoscopiques les plus sévères.

À partir de données complémentaires recueillies également prospectivement, le GETAID a proposé plus récemment des valeurs seuils définissant la rémission endoscopique (CDEIS < 6), la rémission complète endoscopique (CDEIS < 4) et la réponse endoscopique par la baisse du CDEIS supérieur à 5 points [3].

Un score endoscopique pour la MC a également été bâti par l'équipe belge de Louvain : le Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) [4]. À l'instar du CDEIS, ce score, dit simplifié, prend en compte la taille des ulcérations, la surface ulcérée, la surface lésée et la présence de sténose (Tableau 2). En revanche, l'existence d'ulcérations profondes n'est pas retenue dans les SES-CD. Comme attendu, ce score est donc bien corrélé au CDEIS bien qu'il n'ait jamais été validé à ce jour.

Dans le contexte de MC opérée, le score de Rutgeerts établi en 1990 est utilisé en pratique courante [1]. Encore faut-il rappeler que ce score, construit à partir de 89 malades suivis dans un seul centre, n'a jamais été validé et n'est

	Rectum	Sigmoïde côlon gauche	Côlon transverse	Côlon droit	Iléon	Total
Ulcérations profondes (0 à 12)	+	+	+	+	=	
Ulcérations superficielles (0 à 6)	+	+	+	+	=	
Surface des lésions en cm	+	+	+	+	=	
Surface des ulcérations en cm	+	+	+	+	=	
					Total A	
Nombre de segments totalement ou partiellement explorés (1–5)					N	
Total : A/N					=	Total B
Présence de sténose ulcérée + 3 points					=	C
Présence de sténose non ulcérée + 3 points					=	D
Total : B + C + D					=	CDEIS

	Iléon	Côlon droit	Transverse	Côlon gauche	Rectum	Total
Taille des ulcérations (0–3)						
Surface ulcérée (0–3)						
Surface lésée (0–3)						
Sténose (0–3)						
<i>Cotation</i>						
<b>Variable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
Taille des ulcérations	Aucune	U aphtoïdes (0,1–0,5 cm)	U larges (0,5–2 cm)	U très larges (> 2 cm)		
Surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10–30 %	> 30 %		
Surface lésée	Aucune	< 50 %	50–75 %	> 75 %		
Présence de sténose	Aucune	Unique et franchissable	Multiples et franchissable	Infranchissable		
U : ulcérations.						

pas applicable pour la MC colique. Le score de Rutgeerts comporte cinq stades selon l'importance des lésions sur le néo-iléon terminal, gradées de 0 à 4, qui sont utilisés pour prédire le risque de récurrence clinique postopératoire dans les cinq ans (Tableau 3).

En somme, la CME de la MC peut être définie de façon stricte par l'absence d'ulcération. A priori simple, cette définition est probablement beaucoup trop restrictive et ne permet pas d'évaluer l'évolution des lésions sous traitement de par son caractère binaire. L'utilisation de scores endoscopiques, qu'il s'agisse du CDEIS ou du SES-CD, permet une appréciation beaucoup plus fine et quantitative de l'évolution des lésions sous traitement.

### Rectocolite hémorragique

Dans la RCH, plusieurs scores ont été développés sans qu'aucun n'ait été validé à ce jour. La plupart prennent en compte les lésions élémentaires suivantes : mauvaise

visualisation de la trame vasculaire, aspect granité de la muqueuse, muqueuse friable, saignement provoqué ou spontané, présence d'érosions et d'ulcères [5].

Le score le plus utilisé à l'heure actuelle est le sous-score endoscopique du score Mayo qui évalue la sévérité de la poussée de RCH en associant des items cliniques — fréquence des selles, présence de sang, appréciation globale — à un item endoscopique (Tableau 4) [6].

**Tableau 3** Score de récurrence postopératoire de Rutgeerts et al. [1]

<b>Stade i,0</b> : Absence de lésions
<b>Stade i,1</b> : Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)
<b>Stade i,2</b> : Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1 cm de long)
<b>Stade i,3</b> : Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
<b>Stade i,4</b> : Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 4 Score Mayo [6]		
		Score
Fréquences selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50 %	1
	> 50 % — évacuation sang pur	2
Rectosigmoidoscopie (sous-score endoscopique)	Normale	0
	Anomalies légères (érythème, diminution vascularisation, légère fragilité)	1
	Anomalies modérées (érythème franc, vascularisation non visible, fragilité, érosions)	2
	Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modérée	2
	Maladie sévère	3

Ce score endoscopique est gradé d'intensité croissante de 0 à 3. De manière arbitraire et jamais validée, la CME est définie dans les essais cliniques par un sous-score endoscopique 0 ou 1 et, en miroir, l'absence de CME par un sous-score 2 ou 3. Toute la limite de ce score réside dans sa grande variabilité liée à l'observateur, en particulier pour les stades 1 et 2.

Une autre limite majeure du sous-score endoscopique Mayo, comme d'autres scores endoscopiques d'activité de la RCH tels que l'index d'activité de Rachmilewitz, est constituée par l'absence de prise en compte des signes endoscopiques de gravité de la RCH que sont les ulcérations profondes mettant à nu la musculature, les décollements muqueux et les ulcérations muqueuses en puits.

Un nouveau score d'activité de la RCH, l'Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (Tableau 5) a été récemment construit et est en cours de validation [7]. Il prend en compte les trois items les plus reproductibles que sont l'aspect de la trame vasculaire, l'existence d'un saignement et d'érosion ou d'ulcération, en intégrant les ulcérations creusantes dans le score total. La notion de friabilité, dont la reproductibilité est médiocre, a donc été exclue de l'UCEIS.

En 2013, la CME de la RCH pourrait être définie comme la disparition de tout saignement, érosion ou ulcère dans tous les segments explorés. Une anomalie de la trame vasculaire est acceptable en dehors de toute autre anomalie : l'absence de friabilité muqueuse et d'ulcération, voire la visualisation d'un réseau vasculaire normal [8].

Tableau 5 Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) [7]		
Lésion élémentaire	Aspect (score)	Définition
Trame vasculaire	Normale (1)	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement définie
	Partiellement visible (2)	Oblitération partielle de la trame vasculaire
	Non visible (3)	Oblitération complète de la trame vasculaire
Saignements	Aucun (1)	Pas de saignement visible
	Muqueux (2)	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, mobilisable au lavage
	Luminal faible (3)	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	Luminal modéré à sévère (4)	Présence nette de sang dans la lumière ou suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Érosions et ulcères	Aucun (1)	Muqueuse normale sans érosion ni ulcère
	Érosions (2)	Défauts muqueux ≤ 5 mm, de couleur blanche/jaune à berges planes
	Ulcérations superficielles (3)	Défauts muqueux > 5 mm, couverts d'un discret dépôt de fibrine restant superficiel
	Ulcérations creusantes (4)	Défauts muqueux profonds et excavés, à berges légèrement surélevées

## Pourquoi chercher à obtenir une cicatrisation muqueuse endoscopique ?

Intuitivement, on peut penser que les malades suivis pour une MICI iront mieux si leur intestin est cicatrisé. Toutefois, cette assertion frappée au coin du bon sens n'est à ce jour démontrée que de manière indirecte.

### Rectocolite hémorragique

Les données les plus convaincantes dont nous disposons concernent la RCH au cours de laquelle il existe une meilleure corrélation entre les lésions endoscopiques et les signes cliniques qu'au cours de la MC. Ainsi, dans la cohorte norvégienne IBSEN, constituée avant l'ère des biothérapies, 354 malades atteints de RCH inclus lors du diagnostic et suivis prospectivement au moins dix ans avaient une évaluation endoscopique dans la première année [9]. L'existence d'une CME était alors prédictive de la survie sans colectomie au cours du suivi ( $p = 0,02$ ). La plupart des colectomies pratiquées l'ont été au cours de la première année après l'endoscopie initiale. D'autres données prospectives issues d'une analyse post hoc des essais (Active Ulcerative Colitis Trials) ACT 1 et 2 testant l'infliximab contre le placebo dans la RCH sont venues corroborer cette observation, la réponse endoscopique initiale évaluée dès la semaine 8 selon le sous-score endoscopique Mayo étant prédictive de la survie sans colectomie dans l'année [10]. Pour autant, lorsque l'on comparait les sous-scores endoscopiques 0 et 1, le niveau de CME obtenue sous infliximab n'influait pas la survie sans colectomie à un an qui était de 95 % dans les deux sous-groupes. Des séries rétrospectives observant que les malades qui avaient la meilleure réponse endoscopique initiale sous infliximab étaient moins colectomisés que ceux qui conservaient des signes d'activité inflammatoire ont même conforté ces données au-delà d'un an [11,12]. On peut en conclure que la CME est associée à une réduction de risque de chirurgie au cours de la RCH [13].

De la même manière, l'obtention d'une CME réduit significativement le taux d'hospitalisation pour la RCH. Une équipe italienne a ainsi constaté que les malades qui répondaient aux corticoïdes tant en termes de symptômes qu'en endoscopie étaient moins hospitalisés dans les cinq années à venir que ceux qui étaient seulement en rémission clinique (OR = 3,63 ; IC 95 % : [1,55–8,49]) [14].

### Maladie de Crohn

Les travaux ayant étudié l'impact de la CME sur l'évolution de la MC souffrent de l'absence de définition univoque et standardisée pour la rémission endoscopique (cf. supra) et du phénotype beaucoup plus polymorphe de cette affection

que la RCH. En outre, les lésions anatomiques ne sont pas toujours accessibles par les examens de routine.

Il existe peu de données prospectives disponibles quant au risque de chirurgie dans la MC selon l'obtention d'une CME. À nouveau, les données de la cohorte IBSEN suggèrent que les malades cicatrisés sont moins souvent opérés que les autres, sans que la différence soit significative après cinq années de suivi (22 vs 12 % ;  $p = 0,10$ ) [9]. Avec un suivi médian de 22 mois, les données de la cohorte rétrospective de malades traités par infliximab par l'équipe de Louvain vont dans le même sens puisque 14 % des malades en CME sous infliximab ont été opérés au cours du suivi contre 38 % des malades sans cicatrisation ( $p < 0,0001$ ) [15]. Il semble en outre que le niveau de CME obtenue n'influence pas le taux de chirurgie intestinale, qui était identique en cas de cicatrisation complète — absence de toute ulcération — ou bien partielle, définie par « une franche amélioration endoscopique malgré la persistance d'ulcérations ».

De la même manière, l'obtention d'une CME au cours de la MC est associée à une réduction du nombre d'hospitalisations selon une analyse a posteriori des données de l'essai ACCENT 1 ( $p = 0,047$ ) [16].

Les meilleures données dont nous disposons dans la MC concernent le suivi prospectif d'un sous-groupe de 46 malades recrutés dans l'essai Step-up top-down [17] qui avaient eu une coloscopie d'évaluation deux ans après leur inclusion. Ces malades étaient suivis durant deux années supplémentaires. La proportion de malades en rémission sans corticoïdes au cours du suivi était de 71 % chez les malades qui n'avaient plus aucune lésion endoscopique, définie par un SES-CD = 0 et de 27 % en cas de SES-CD supérieur à 0 ( $p = 0,036$ ) [18].

### Comment obtenir la cicatrisation muqueuse endoscopique?

L'efficacité des différents traitements utilisés au cours des MICI en termes de CME est résumée dans la Tableau 6. Dans l'ensemble, tous les traitements ayant démontré leur efficacité chez des malades atteints de RCH, que ce soit en induction ou en entretien, peuvent induire une CME. En revanche, pour ce qui est de la MC, seuls la nutrition entérale, les thiopurines et les anti-TNF ont démontré qu'ils pouvaient permettre l'obtention d'une CME. Il faut rappeler que les molécules les plus efficaces que sont les anti-TNF en monothérapie ne permettent d'atteindre un tel résultat que chez 27–30 % dans les essais contrôlés [19,20].

Le délai permettant de juger de la réponse endoscopique à un traitement n'est pas établi. De façon pragmatique et en tenant compte des données issues des essais cliniques, une évaluation par rectosigmoidoscopie pourrait être réalisée après six–huit semaines de traitement au cours de la RCH, et une iléocoloscopie dans un délai de six mois en cas de MC.

Tableau 6 Efficacité des traitements des MICI quant à l'obtention d'une cicatrisation endoscopique muqueuse				
	Maladie de Crohn		Rectocolite hémorragique	
	Induction	Maintenance	Induction	Maintenance
5-ASA	Non	Non	Oui	Oui
Corticoïdes	Non	Non	Oui	Non
Nutrition entérale	Oui	NC	NC	NC
Antibiotiques	±	±	NC	NC
Thiopurines	Oui	Oui	Oui	Oui
Méthotrexate	NC	Non	NC	NC
Ciclosporine	NC	NC	Oui	±
Anti-TNF (IFX, ADA)	Oui	Oui	Oui	Oui

NC : non connu.

## Conclusion

L'obtention de la CME des lésions de MICI est devenue un nouvel objectif à atteindre si bien que l'endoscopie y conserve un rôle crucial, même si d'autres techniques d'imageries endoscopique (vidéocapsule) ou radiologique (entéro-IRM) se développent dans ces indications. Ces explorations qui ont pour avantage d'être moins invasives et plus facilement reproductibles sont encore à valider au cours des MICI. Par ailleurs, les biomarqueurs fécaux que sont la calprotectine ou la lactoferrine, actuellement hors nomenclature, semblent très bien corrélés à l'intensité des lésions endoscopiques, que ce soit dans la MC ou la RCH, et sont des outils prometteurs pour le suivi des malades, mais leur utilisation en pratique clinique doit encore être précisée [21–23].

### Points forts

- Au cours de la maladie de Crohn, la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être définie par l'absence d'ulcération. L'utilisation de scores endoscopiques permet une appréciation quantitative plus fine des lésions ;
- le CDEIS est le seul score endoscopique validé dans la MC ;
- il n'existe aucun score validé à ce jour dans la rectocolite hémorragique. Le sous-score endoscopique Mayo est le plus utilisé et devrait être bientôt supplanté par l'UCEIS qui est en cours de validation ;
- la rémission endoscopique est associée à une réduction des taux de chirurgie et d'hospitalisation et à une rémission clinique plus durable ;
- la nutrition entérale, les thiopurines et les anti-TNF ont démontré qu'ils pouvaient permettre l'obtention d'une rémission endoscopique au cours de la MC ;
- tous les traitements de la RCH peuvent induire une cicatrisation muqueuse ;
- un délai de six-huit semaines au cours de la RCH et de six mois pour la MC semble suffisant pour apprécier la réponse endoscopique au traitement.

## Références

1. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
2. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983–9.
3. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2012;62:201–8.
4. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, 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.
5. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:15–29.
6. 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.
7. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535–42.
8. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
9. Frosliel 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.
10. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–201.
11. Ferrante M, Drobne D, Vermeire S, Van Assche G, Coopmans T, Hoffman I, et al. Long-term outcome of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2010;59(Suppl III):A193.
12. Laharie D, Filippi J, Roblin X, Nancey S, Chevaux JB, Hebuterne X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Gastroenterology* 2012;S1934.
13. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the

- ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2011;5:477–83.
14. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:483–89.
  15. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295–301.
  16. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, 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.
  17. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, 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.
  18. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–8.
  19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
  20. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–11.
  21. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40–6.
  22. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162–9.
  23. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218–24.