

Cicatrisation muqueuse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Inflammatory bowel disease and healing mucosa

Xavier Roblin, Léa Clavel, Jean-Marc Phelip

CHU Saint-Étienne, service gastroentérologie, 42000 Saint-Étienne, France

e-mail : <xavier.roblin@chu-st-etienne.fr>

Résumé

La cicatrisation muqueuse est un objectif à obtenir au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (RCH). Certains traitements comme les corticoides ne permettent pas d'obtenir ce point. D'autres comme les anti-TNF permettent, chez certains patients, de rapidement obtenir cette cicatrisation muqueuse. Dans ces cas, l'histoire naturelle des MICI change, au moins à court terme, en diminuant les taux de chirurgie, hospitalisations et poussées cliniques. L'azathioprine permet d'obtenir cet objectif dans un nombre important de cas mais de manière lente. Cette cicatrisation muqueuse doit être analysée chez les patients sous traitement, soit par endoscopie, soit par certains examens non vulnérants (IRM, calprotectine). Dans l'avenir, il faudra apprécier l'impact de ce critère dans nos stratégies thérapeutiques.

■ **Mots clés** : cicatrisation muqueuse, MICI, traitement

Abstract

Healing mucosa is an important goal for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. Some IBD medications are not able to induce or maintain healing mucosa as steroids. Conversely, anti-TNF therapy obtain frequently and quickly the healing mucosa. This point improves the disease course of our patients (reduction of rates of surgery, or hospitalizations). Azathioprine is able to achieve also this goal but more slowly. We must analyze this point in our patients by endoscopy or other alternative techniques like MRI or calprotectine. In the future, we must appreciate the impact of the healing mucosa on our therapeutic strategy.

■ **Key words**: healing mucosa, IBD, treatment

La cicatrisation muqueuse est devenue un des buts à obtenir au cours de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), tant dans la maladie de Crohn (MC), que dans la rectocolite hémorragique (RCH). En fait, peu d'études prospectives ont considéré ce but en critère d'analyse principal, bien qu'il soit un critère secondaire fréquent.

Le but de cette revue est de considérer les taux de cicatrisation muqueuse

obtenus, tant dans la MC, que dans la RCH, sous les différents types de traitement actuellement à notre disposition et enfin d'apprécier si cette cicatrisation muqueuse permet de modifier l'évolution clinique de ces maladies.

Les problématiques

Il n'existe pas de définition validée de la cicatrisation muqueuse au cours

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : X. Roblin

Pour citer cet article : Roblin X, Clavel L, Phelip JM. Cicatrisation muqueuse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 371-377. doi : 10.1684/hpg.2011.0604

des MICI. Dans la plupart des études concernant la MC, la cicatrisation muqueuse avait été définie de manière binaire en fonction de la persistance ou non d'ulcérations muqueuses sous traitement. Cette définition présente à l'évidence des limites, car elle ne prend pas en compte l'évolution ou la cinétique d'amélioration des lésions précédemment décrites. Dans la RCH, la définition d'une cicatrisation muqueuse paraît plus consensuelle avec l'absence de sang, d'érosion, d'ulcère ou de fragilité muqueuse. Le seul débat actuel est, sans doute, la prise en compte ou non des modifications vasculaires que l'on peut éventuellement apprécier, comme les éléments granités, correspondant à un score endoscopique MAYO 1 pour la RCH.

“ Il n'existe pas de définition validée de la cicatrisation muqueuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ”

Cicatrisation muqueuse en fonction des traitements proposés

La corticothérapie

Les taux de cicatrifications muqueuses sont faibles sous corticothérapie (tableau 1). Modigliani *et al.* [1] montraient que dans la MC colique, l'utilisation de fortes doses de corticothérapie (1 mg/kg par jour) permettait d'obtenir une cicatrisation muqueuse dans 29 % des cas. Lorsque cette définition excluait toutes les lésions cicatricielles, ce taux

s'abaissait à 13 % à sept semaines. Si la corticothérapie en induction permet donc un taux de cicatrisation muqueuse faible, cette molécule est incapable de maintenir la cicatrisation muqueuse au long cours.

Dans la RCH, le taux de cicatrisation muqueuse varie selon les études entre 10 et 40 % environ. Dans une étude comparant le budésônide à la prednisone dans les formes actives gauches de RCH, Lofberg *et al.* [2] décrivaient des taux de cicatrisation muqueuse avec le budésônide de 12 %, contre 17 % sous corticoïdes à quatre semaines. Comme pour la MC, la cicatrisation muqueuse ne peut être maintenue par la corticothérapie au cours de la RCH.

“ Comme pour la maladie de Crohn, la cicatrisation muqueuse ne peut être maintenue par la corticothérapie au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique ”

Les 5 amino-salicylés

Dans une méta-analyse [3] ayant pris en compte dix études évaluant l'efficacité des formes topiques des 5 amino-salicylés (5-ASA) (proctite et rectocolite gauche), le taux de rémission endoscopique était de 36 %, contre 17 % sous placebo, après deux à six semaines de traitement. Les résultats de cette méta-analyse sont discutables, car les définitions de la cicatrisation muqueuse différaient dans les dix études rapportées.

L'étude ASCEND 1 [4] avait pour but de comparer l'efficacité de l'Asacol[®] (acide 5-aminosalicylique à enrobage entérosoluble) à 4,8 g/j *versus* 2,4 g/j, dans les RCH minimales à modérées. Les taux de rémission complète

Tableau 1. Obtention d'une cicatrisation muqueuse en fonction de différents traitements.

Traitement	Attaque		Entretien	
	MC	RCH	MC	RCH
5-ASA	Nulle	Modérée	Nulle	Oui
AZA	Oui mais lente	Oui mais lente	Oui	Oui
IFX	Oui	Oui	Oui	Oui
ADA	Oui		Oui	
Corticoïdes	Faible	Faible	Nulle	Nulle
Ciclosporine		Nulle		Nulle
Methotrexate	Faible		Faible	

IFX : infliximab ; ADA : adalimumab

(clinique et endoscopique) à la semaine 6 étaient de 25 % et de 20 %, respectivement. Dans l'étude suivante, ASCEND 2, qui a également pris en compte des formes plus actives de RCH, les taux de rémission complète clinique et endoscopique étaient de 20 % et 17,7 %, respectivement. Ainsi, les taux de cicatrisation muqueuse dans ces études sont probablement plus élevés puisque la rémission complète était définie comme la présence d'une rémission clinique et d'une rémission endoscopique. Aucune étude, bien entendu, n'a montré l'efficacité des 5-ASA dans la cicatrisation muqueuse au cours de la MC car l'efficacité des 5-ASA dans le traitement d'entretien est non différente du placebo et est très peu efficace en termes d'activité clinique dans les formes actives.

Au cours de la RCH, les 5-ASA peuvent maintenir, contrairement à la corticothérapie, la cicatrisation muqueuse. Ainsi, Kamm *et al.* [5] montraient des taux de cicatrisation muqueuse qui se maintenaient à un an sous traitement par une forme galénique du 5-ASA à délivrance retardée (Multi MatriX system, MMX[®]).

Les immunosuppresseurs

• L'azathioprine

Ardiszone *et al.* [6] ont comparé l'efficacité de l'azathioprine (AZA) par rapport au 5-ASA dans une étude randomisée, contrôlée chez des patients ayant une RCH corticodépendante. Il s'agissait du premier essai confirmant l'efficacité de l'AZA par rapport aux 5-ASA ou au placebo dans une étude prospective. Les auteurs ont étudié les taux de rémission complète entre les deux bras (rémission clinique plus cicatrisation muqueuse). Les résultats étaient en faveur de l'AZA à six mois, puisqu'on trouvait 53 % de rémission complète *versus* 19 % dans le bras 5-ASA. Ce taux de cicatrisation muqueuse est probablement encore sous-estimé puisque la définition des auteurs était l'obtention de la rémission complète comprenant aussi la rémission clinique. L'AZA permet aussi de maintenir cette cicatrisation muqueuse. Lemann *et al.* [7] avaient étudié l'intérêt de l'arrêt de l'AZA chez des patients atteints de MC et en rémission clinique. Les patients devaient être sous traitement depuis au moins 38 mois (durée moyenne de 64 mois) et étaient randomisés en deux bras : AZA ou placebo. Trente-six pour cent des patients sous AZA au moment de l'inclusion avaient une cicatrisation muqueuse définie par un score CDEIS nul.

• Methotrexate

Si des études anciennes observaient des taux de cicatrisation muqueuse de 36 %, une étude récente non randomisée [8] décrivait des taux de cicatrisation muqueuse de 10 % à peine sous methotrexate (MTX) contre 50 % sous AZA après au moins 30 mois de traitement.

“ La cicatrisation muqueuse apparaît chez plus d'un tiers des patients sous azathioprine mais son obtention est lente ”

Les anti-TNF

Les anti-TNF ont montré leur efficacité en termes de cicatrisation muqueuse, tant dans l'induction de celle-ci que dans le maintien au long cours.

• L'infliximab

L'infliximab (IFX) a montré son efficacité dans la cicatrisation muqueuse en cas de MC dans l'essai ACCENT 1 [9] tant après un schéma d'induction qu'en entretien. Ainsi à la semaine 10, les taux de cicatrisation muqueuse étaient de 29 % après trois perfusions contre 3 % avec une seule ($p = 0,006$). Les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 54 étaient de 44 % sous IFX *versus* 18 % dans le bras placebo ($p = 0,041$). Dans l'essai SONIC [10] comparant l'intérêt de l'AZA *versus* IFX ou bithérapie chez des patients ayant une MC et naïfs d'immunosuppresseurs, les taux de cicatrisation muqueuse sous bithérapie étaient plus élevés (43,9 %) que sous monothérapie IFX (30,1 %), elle-même significativement plus élevée que sous AZA seule (16,5 %).

Au cours de la RCH, l'IFX a montré son efficacité en termes d'obtention de cicatrisation muqueuse et de maintenance de cet objectif au cours des essais ACT 1 et ACT 2 [11] et ce, par rapport au placebo. Ainsi, les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 8 dans le bras IFX étaient de 62 % et 60,3 % pour ACT 1 et 2 respectivement, *versus* 33,9 % et 30,9 % dans le bras placebo ($p < 0,001$). Cette cicatrisation muqueuse était maintenue au long cours, puisque les taux de cicatrisation muqueuse dans ACT 1 étaient de 45,5 % à la semaine 54.

• Adalimumab

L'essai EXTEND [12] avait pour but d'analyser en critère principal les taux de cicatrisation muqueuse sous adalimumab (ADA) *versus* placebo à la semaine 12 et à la semaine 52 en critère secondaire après un schéma d'induction : 160 mg puis 80 mg au 14^e jour. Les taux de cicatrisation muqueuse sous ADA étaient de 27,4 et 24,2 % à la semaine 12 et à la semaine 52 respectivement *versus* 13,1 % ($p = 0,056$) et 0 % ($p < 0,01$) dans le bras placebo.

• Certolizumab

L'essai MUSIC [13] est une étude ouverte ayant pour but d'apprécier l'amélioration endoscopique chez des patients atteints de MC sous certolizumab. Cette étude ouverte avait inclus 89 patients ayant eu un schéma d'induction aux semaines 0, 2 et 4 de 400 mg de certolizumab puis une injection quatre semaines plus tard. Les taux de rémission

endoscopique défini par un CDEIS inférieur à 6 étaient de 42 %. Seuls 5 % des patients étaient dépourvus d'ulcère. Les taux de cicatrisation muqueuse peuvent être modifiés par l'indication des biothérapies. La cicatrisation muqueuse dans l'essai SONIC [10] était aux alentours de 60 % et dans un schéma d'induction *top down* [14] (administration de l'IFX et AZA dès l'indication thérapeutique posée avec une décroissance ensuite du schéma thérapeutique), les taux de cicatrisation muqueuse à la semaine 54 était de 73 % *versus* 30 % dans le bras *step up* (administration progressive des immunosuppresseurs).

Cicatrisation muqueuse et évolution clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'obtention d'une cicatrisation muqueuse, notamment sous anti-TNF, dans la MC et la RCH modifie l'histoire naturelle de la maladie, en diminuant les poussées, les gestes opératoires *etc.* (tableau 2).

Dans ACCENT 1 [9], les patients ayant une cicatrisation muqueuse à la semaine 54 restaient sans poussée pendant 20 semaines en moyenne *versus* quatre semaines en l'absence de cicatrisation.

Il existait une forte corrélation entre le taux d'hospitalisation et l'absence de cicatrisation muqueuse. Ainsi, les patients ayant une cicatrisation muqueuse soutenue aux semaines 10 et 54 n'avaient pas eu recours à l'hospitalisation. En revanche, ceux ayant eu une cicatrisation muqueuse, soit à la semaine 10 ou à la semaine 54 avaient recours à l'hospitalisation dans 19 % cas. Enfin, 28 % des patients n'ayant pas eu de cicatrisation muqueuse devaient être hospitalisés.

“ L'obtention d'une cicatrisation muqueuse, notamment sous anti-TNF, dans la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique modifie l'histoire naturelle de la maladie ”

Dans une étude de cohorte [15] chez 214 patients atteints de MC, traités par IFX et suivis sur une durée médiane de

cinq ans, 64,8 % des patients ayant eu une cicatrisation muqueuse étaient restés en rémission clinique *versus* 39,5 % pour ceux qui n'avaient pas eu de cicatrisation muqueuse ($p = 0,0004$). Le pourcentage de patients hospitalisés était plus faible dans le groupe ayant une cicatrisation muqueuse, 42 % *versus* 59 % ($p = 0,01$). Enfin, dans cette étude de cohorte, le besoin d'une chirurgie abdominale majeure était significativement plus bas lorsque les patients avaient une cicatrisation muqueuse 14 % *versus* 38,4 % chez les patients sans cicatrisation ($p < 0,001$). De même, dans les études ACT 1 et 2 [11], le recours à la colectomie étaient significativement moins fréquent en cas de cicatrisation muqueuse ($p = 0,015$).

Lorsque l'IFX est utilisé précocement dans la maladie, les résultats sont tout à fait similaires. Ainsi, dans l'essai *step up-top down* [14], les patients ayant à deux ans une cicatrisation muqueuse complète (score d'activité endoscopique nul) restaient en rémission clinique pendant deux années supplémentaires dans 68 % des cas en comparaison de 35 %, si le score d'activité endoscopique était supérieur à 2 ($p = 0,004$).

Concernant l'ADA, l'essai EXTEND [12] montre clairement que la cicatrisation muqueuse complète est un facteur favorable dans l'évolution clinique de la maladie. Les auteurs ont étudié les taux d'hospitalisation, le nombre de poussées et enfin la qualité de vie, chez les patients inclus dans l'essai EXTEND en fonction de la présence ou non d'une cicatrisation muqueuse à la semaine 12. Les patients ayant une cicatrisation muqueuse n'étaient plus hospitalisés pendant le suivi de 52 semaines. Le risque de poussée était beaucoup plus faible dans ce sous-groupe dans lequel aucun ajustement des posologies d'ADA n'avait été nécessaire. La qualité de vie estimée par le score IBDQ était nettement supérieure chez les patients ayant eu une rémission profonde à la semaine 12 [16].

En résumé, l'obtention d'une cicatrisation muqueuse a un effet favorable au long cours chez les patients sous anti-TNF. En revanche, faut-il optimiser le traitement chez des patients n'ayant pas eu rapidement cette cicatrisation muqueuse selon les schémas d'induction, alors que les patients sont asymptomatiques ? Des études sont en cours, mais actuellement il n'existe aucune donnée de la littérature nous

Tableau 2. Cicatrisation muqueuse et modifications de l'histoire naturelle.

MC	Traitement	RCH	Traitement
Amélioration de la rémission clinique	IFX ; ADA	Amélioration de la rémission clinique	IFX ; ADA ; 5-ASA
Diminution du taux de chirurgie	IFX ; ADA	Diminution du taux de chirurgie	IFX ; ADA
	TT conventionnel		AZA ± 5ASA
Diminution du taux d'hospitalisation	IFX ; ADA	Diminution du taux d'hospitalisation	IFX ; ADA

IFX : infliximab ; ADA : adalimumab ; AZA : azathioprine

permettant d'optimiser le traitement selon l'aspect de la muqueuse indépendamment de la rémission clinique.

Quel est réellement l'impact de cette cicatrisation muqueuse sous AZA ? Des études prospectives sont nécessaires pour y répondre. Une cohorte norvégienne [17] a étudié l'apport de la cicatrisation muqueuse au long cours, tant dans la MC, que dans la RCH (figure 1). Un groupe de 458 patients a été évalué après un suivi clinique et endoscopique à un an et cinq ans après le diagnostic de MICI. L'obtention d'une cicatrisation muqueuse diminuait, soit le taux de colectomie pour la RCH, soit la probabilité de résection intestinale au cours de la MC. Les patients recevaient différents traitements plus ou moins associés mais sans anti-TNF. Les auteurs n'avaient pas trouvé de lien statistique entre cicatrisation muqueuse et un traitement particulier.

Au cours de la RCH, les patients en cicatrisation muqueuse à la semaine 8 avec un traitement par IFX avaient une probabilité quatre fois plus élevée d'être en rémission à la semaine 30, que ceux qui ne présentaient pas de cicatrisation muqueuse à la semaine 8 (48,3 % *versus* 9,5 %) [11]. Le bénéfice d'une rémission histologique paraît majeur dans la RCH. Dans une étude ayant inclus 82 patients atteints de RCH, l'obtention d'une rémission histologique diminuait d'un facteur 3 le risque de rechute [18].

“ Le bénéfice d'une rémission histologique paraît plus important dans la rectocolite que dans la maladie de Crohn ”

Concernant les 5-ASA : une étude préliminaire non publiée avait inclus 78 patients atteints d'une RCH minime à modérée, traitée par mesalazine par voie orale et rectale pendant six semaines, suivie par un traitement de maintenance par voie orale pendant 12 mois. Les auteurs

montrent que les patients en rémission clinique et endoscopique présentaient un taux cumulé de rechute à un an de 23 % contre 80 % pour ceux qui n'avaient obtenu qu'une rémission clinique ($p < 0,001$).

Cancer colorectal et cicatrisation muqueuse

De nombreuses études ont montré que le risque de cancer colorectal était fortement corrélé avec le score d'inflammation histologique, notamment au cours de la RCH. Dans une étude ayant inclus 68 patients atteints de RCH *versus* 136 patients témoins appariés [19], la présence d'une inflammation histologique était associée à une augmentation du risque d'oncogenèse avec un OR : 4,69 (IC 95 : 2,10-10,48 ; $p < 0,001$). Dans une étude complémentaire [20], l'analyse multivariée des facteurs associés montrait que les pseudo-polypes inflammatoires étaient un facteur de risque indépendant de cancer (OR : 2,29, IC 95 : 1,28-4,11 ; $p = 0,005$). Si ces études observationnelles montrent que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse diminue le risque d'oncogenèse, des études prospectives d'intervention s'imposent afin de confirmer cette hypothèse.

“ Des études observationnelles montrent que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse diminue le risque d'oncogenèse ”

Le diagnostic de la cicatrisation muqueuse

Outre l'absence de définition standardisée, la cicatrisation muqueuse nécessite souvent des gestes endoscopiques

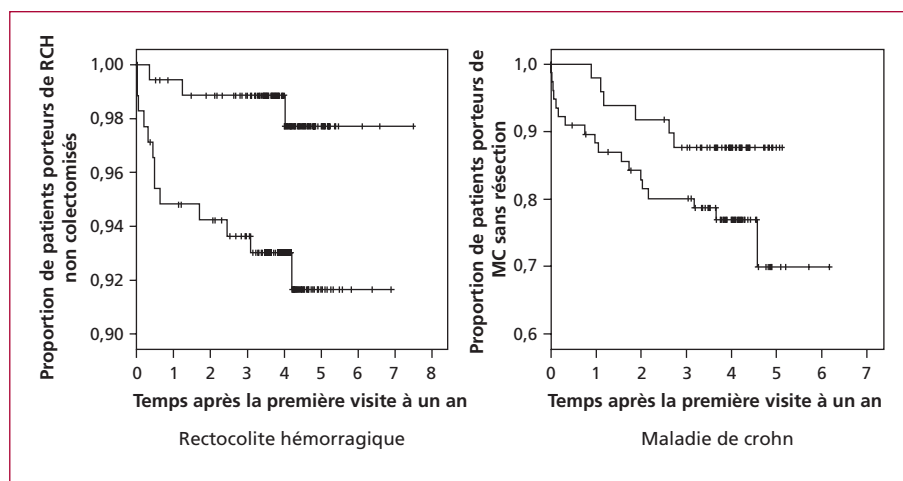


Figure 1. Taux de recours à la chirurgie en fonction de la présence ou non d'une cicatrisation muqueuse. D'après Frosliet *et al.* [17].

vulnérants voire impossibles à proposer, notamment dans les atteintes du grêle dans la MC. C'est l'intérêt de l'entéro-IRM et de la vidéo-capsule dans les atteintes grêliques. Des scores bien identifiés sont en cours de validation pour ces deux types d'examen (étude du GETAID). Rimola *et al.* [21] ont montré une forte corrélation entre les données de l'IRM et le score CDEIS. D'autres marqueurs non invasifs de l'inflammation intestinale ont été évalués montrant des fortes corrélations, notamment entre la calprotectine fécale et les scores de gravité endoscopique dans les atteintes coliques. La calprotectine fécale pourrait être même un facteur prédictif de rechute dans les MICI. Le point le plus important est que l'évaluation macroscopique de la muqueuse colique en endoscopie est insuffisante pour affirmer une cicatrisation complète du tube digestif au cours de la MC. L'utilisation d'éléments complémentaires comme l'imagerie, les scores d'activité inflammatoire et l'histologie paraissent nécessaires, afin de mieux appréhender réellement l'évolution de cette maladie transmurale. C'est l'intérêt de la mise en place d'un score plus global (score de Lemann). Ce score est en train d'être développé dans un travail multicentrique [22]. Il aura pour but d'appréhender l'ensemble des tissus digestifs atteints et d'évaluer la progression des lésions pour identifier les patients à risques de progression rapide de la MC. Des séquences thérapeutiques plus adaptées à chaque patient pourraient être identifiées, telles que la stratégie *top down*.

“ L'évaluation macroscopique de la muqueuse colique en endoscopie est insuffisante pour affirmer une cicatrisation complète du tube digestif au cours de la maladie de Crohn ”

Dans tous les cas, en cas de récurrence clinique et avant de prescrire un anti-TNF, il est indispensable de faire un bilan endoscopique pour déterminer les lésions évolutives.

Conclusion

La cicatrisation muqueuse est un objectif important à obtenir. Les choix thérapeutiques doivent la prendre en compte. Cet objectif permet de modifier l'histoire naturelle des MICI en diminuant le nombre de poussées, le recours à un geste chirurgical et en obtenant une amélioration de la qualité de vie de nos patients. Ce but est nécessaire mais non suffisant, notamment dans la MC qui est une maladie transmurale. Toutes les molécules n'ont pas la possibilité de permettre la cicatrisation ou de la maintenir. La présence d'une cicatrisation muqueuse permettra sans doute d'optimiser les traitements chez des patients en

rémission clinique. Des études prospectives vont débiter, afin de confirmer cette hypothèse. De plus, l'obtention de la cicatrisation muqueuse pourrait permettre de réduire le traitement de certains patients.

Take home messages

- La cicatrisation muqueuse est un point indispensable à obtenir au cours des MICI mais sans doute non suffisant, notamment dans la maladie de Crohn qui est une affection transmurale.
- Atteindre cet objectif permet de diminuer le recours à la chirurgie, les taux de récurrence clinique et d'hospitalisation.
- L'impact de la cicatrisation muqueuse est établi dans nos stratégies thérapeutiques. Il est probable que ce critère nous permet dans certains cas de proposer d'arrêter certains traitements. Inversement, des études s'imposent pour analyser l'intérêt d'optimiser certains traitements en l'absence de symptômes cliniques mais en présence de critères endoscopiques évolutifs.

Conflits d'intérêts : Laboratoires MSD, Abbott, Ferring, Norgine. ■

Références

Les références importantes sont en gras.

1. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, *et al.* Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives. 1990 ; 98 : 811-8.
2. Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, *et al.* Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1713-8.
3. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997 ; 40 : 775-81.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, *et al.* Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007 ; 21 : 827-34.
5. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, *et al.* Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1-8.
6. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006 ; 55 : 47-53.
7. Lemann M, Mary JY, Duclos B, *et al.* Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1054-61.
8. Laharie D, Reffet A, Belleannée G, *et al.* Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 714-21.

- 9.** Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-9.
- 10.** Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1383-95.
- 11.** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2462-76.
- 12.** Rutgeerts P, Geert R, D'Haens R, 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 ; 136(Suppl. 1): A-116.
- 13.** Hebuterne X, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Endoscopic improvement in patients with active Crohn's disease treated with certolizumab pegol: first results of the mistic clinical trials. *Gut* 2008 ; 57(suppl. 2):A-15.
- 14.** 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.
- 15.** Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, 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.** Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1296-309.
- 17.** Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 412-22.
- 18.** Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991 ; 32 : 174-8.
- 19.** 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.
- 20.** Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004 ; 53 : 1813-6.
- 21.** Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009 ; 58 : 1113-20.
- 22.** Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1415-22.