

Comment extrapoler le concept de *treat-to-target* à la rectocolite hémorragique ?

How to apply the *treat-to-target* concept during ulcerative colitis

Guillaume Bouguen⁽¹⁾⁽²⁾

¹ CHU Rennes,
Service des maladies de l'appareil digestif,
2 rue Henri le Guillou,
35033 Rennes cedex, France

² Université de Rennes,
INSERM, CIC1414,
Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms
and Cancer),
F-35000 Rennes, France

e-mail : <guillaume.bouguen@chu-rennes.fr>

Résumé

L'adoption de la stratégie thérapeutique du *treat-to-target* s'est imposée progressivement au cours de la maladie de Crohn. Ce concept est basé sur une évaluation régulière de l'activité de la maladie à l'aide de mesures objectives de l'inflammation muqueuse et des ajustements thérapeutiques en conséquence, approche intimement liée au concept d'intervention précoce chez les patients à risque d'évolution compliquée. Ces modifications de la prise en charge de la maladie de Crohn sont les conséquences de l'inefficacité des stratégies basées sur les symptômes pour prévenir les complications de la maladie. Appartenant au même groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le glissement des prises en charge et des concepts entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont fréquents. Le concept du *treat-to-target* peut s'appliquer en partie à la rectocolite hémorragique mais certaines particularités doivent être prises en considération dans le suivi de cette maladie.

■ **Mots clés** : *treat-to-target*, stratégie, maladies inflammatoires chronique de l'intestin, rectocolite hémorragique

Abstract

The treat to target strategy has gradually been developed during Crohn's disease. This concept is based on regular assessment of disease activity by using objective clinical and biological outcome measures and the subsequent adjustment of treatments, complementary to the concept of early intervention in high-risk patients. These changes in the therapeutic management of Crohn's disease are the consequences of the failure of strategies based on symptoms, unable to prevent disease complication and disability related to disease. Crohn's disease and ulcerative colitis both belong to the inflammatory bowel disease group that usually leads to compare and gather concepts and managements between each disease. The concept of treat-to-target may be partly applied for UC, but physicians need to be aware of some specificities in the follow-up of this disease.

■ **Key words**: *treat-to-target*, strategy, Crohn's disease, ulcerative colitis

Introduction

Le *treat-to-target* (« traitement à la cible ») est intimement lié à la pratique ancestrale de la médecine : la quête étiologique d'une maladie débute à la plainte émise par le

patient, la plainte devenant une cible et le témoin par excellence de la résolution de la maladie. À la différence de la maladie aiguë, la maladie chronique introduit la notion d'évolution silencieuse, sans symptôme, aux conséquences parfois

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : G. Bouguen

Pour citer cet article : Bouguen G. Comment extrapoler le concept de *treat-to-target* à la rectocolite hémorragique ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 34-40. doi : 10.1684/hpg.2018.1671

sévères et fatales à moyen et long terme, à l'image par exemple du diabète et des conséquences cardiovasculaires d'une glycémie mal contrôlée. Dans ces maladies silencieuses, la cible ne doit plus être le symptôme clinique mais un autre paramètre, faisant naître le concept de *treat-to-target*.

L'origine du concept dans les maladies inflammatoires de l'intestin : l'expérience de la maladie de Crohn

L'inflammation chronique au cours de la maladie de Crohn (MC) est à l'origine d'une destruction pariétale progressive du tractus gastro-intestinal. Les études en population ont bien démontré ces phénomènes de dommages intestinaux et seuls 10 % des patients feront l'expérience d'une rémission clinique prolongée sans complications. L'absence de corrélation entre les symptômes cliniques et l'inflammation muqueuse était bien connue, mais longtemps non prise en compte en l'absence de solutions thérapeutiques efficaces. De façon intuitive, ce ne sont pas les symptômes mais bien cette inflammation rémanente qui sera à l'origine de la destruction progressive de la paroi intestinale conduisant aux complications anatomiques de l'intestin (sténoses et/ou fistules) chez plus de 50 % des patients à 10 ans. L'utilisation arbitraire des biothérapies au début du XXI^e siècle n'avait pas modifié cette évolution.

La gestion traditionnelle de la MC était celle d'une intensification thérapeutique progressive, par étapes, en fonction des symptômes. Deux paradigmes s'opposaient à cette approche : l'initiation de traitement efficace en particulier chez les patients à risque de développement d'une maladie invalidante était retardée induisant une perte de leur efficacité ; le second est la conséquence de la dissociation inflammation/symptôme conduisant au risque de sous-traiter un nombre important de patients. En conséquence, et à l'image d'autres pathologies, un glissement progressif s'est fait de l'abrogation des symptômes vers l'abrogation de l'inflammation [1].

Le concept de *treat-to-target* a ainsi émergé pour prévenir la survenue parfois précoce de complications et une évolution invalidante de la MC par une prise en charge efficace qui se doit d'être précoce et ajustée en continu sur la base de signes objectifs d'inflammation et notamment la cicatrisation muqueuse. L'étude CALM récemment publiée a confirmé l'avantage d'une telle stratégie : cet essai a comparé la prise en charge traditionnelle d'une optimisation thérapeutique basée sur les symptômes à l'évaluation régulière de l'activité de la maladie par des mesures objectives de l'inflammation (protéine C réactive et calprotectine fécale), suivis d'ajustements thérapeutiques prédéfinis. À deux ans, le taux de patients présentant une

cicatrisation muqueuse était significativement plus important dans le groupe suivi par marqueurs objectifs [2].

“ Le concept de *treat-to-target* a émergé pour prévenir la survenue parfois précoce de complications et une évolution invalidante de la maladie de Crohn par une prise en charge efficace qui se doit d'être précoce et ajustée en continu sur la base de signes objectifs d'inflammation et notamment la cicatrisation muqueuse ”

Rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn : vrai ou faux jumeaux pour le *treat-to-target* ?

Dissociation des symptômes et de l'inflammation muqueuse

L'absence de corrélation entre les symptômes et l'inflammation muqueuse au cours de la MC a été un argument majeur de l'évolution des pratiques vers le *treat-to-target*, la fiabilité des scores cliniques devenant insuffisante pour peser dans les décisions thérapeutiques. En effet, près d'un patient symptomatique sur deux ne présente pas d'inflammation muqueuse et, inversement, la moitié des patients asymptomatiques présente une inflammation pariétale au cours de la MC.

Dans la rectocolite hémorragique (RCH), la fréquence des selles et l'importance des rectorragies sont les deux symptômes trouvés dans tous les scores d'activité clinique. La présence et l'importance des rectorragies reste le symptôme le mieux corrélé à l'inflammation muqueuse dans les différentes études sur la RCH. Contrairement à la MC, la dissociation entre rectorragie et cicatrisation muqueuse est moins marquée. Cette discordance dépend surtout du degré d'exigence de l'abrogation de l'inflammation muqueuse. Dans une cohorte prospective récente, 85 % des patients en cicatrisation muqueuse définie par l'item endoscopique du score de Mayo (0 ou 1) ne présentaient pas de rectorragie. Cependant, lorsque le degré d'abrogation de l'inflammation muqueuse était plus important avec le seuil de 0 pour le Mayo score endoscopique, seuls 60 % des patients ne présentaient pas de rectorragie. Cette discordance était similaire en cas de cicatrisation histologique, celle-ci étant fréquemment observée en cas de Mayo score endoscopique à 0. Le miroir de ces données est que 15 à 40 % des patients avec rectorragies avaient une cicatrisation muqueuse [3]. La présence de rectorragies est ainsi un symptôme souvent fiable mais dans l'absolu dépend de la cible que l'on se fixe, celle de la cicatrisation muqueuse ou de la rémission endoscopique voire histologique.

“ La présence et l'importance des rectorragies reste le symptôme le mieux corrélé à l'inflammation muqueuse dans les différentes études sur la rectocolite hémorragique ”

“ La présence de rectorragies est ainsi un symptôme souvent fiable mais dans l'absolu dépend de la cible que l'on se fixe, celle de la cicatrisation muqueuse ou de la rémission endoscopique voire histologique ”

Risque évolutif

La notion communément admise d'une moindre sévérité de la RCH en comparaison à la MC est erronée, les conséquences de l'inflammation non contrôlée étant certes différentes mais néanmoins invalidantes. Croire que la solution chirurgicale est le synonyme de guérison de la maladie reste une hérésie en raison des conséquences irréversibles sur le confort digestif et les complications potentielles d'une proctocolectomie. Dans les études en population, reflet unique de l'histoire naturelle, avant l'ère des biothérapies, le recours à la chirurgie oscillait entre 9,8 % et 24 % à 10 ans. Le taux de colectomie depuis l'introduction de l'infliximab varie entre 18 % et 36 % [4]. Cette histoire naturelle de la RCH inchangée par des traitements efficaces témoigne de la nécessité d'une modification de nos stratégies.

“ Le taux de colectomie n'a pas varié depuis l'introduction de l'infliximab, entre 18 % et 36 %, ce qui témoigne de la nécessité d'une modification de nos stratégies ”

La chirurgie n'est pas la seule complication au cours de la RCH ; l'inflammation digestive rémanente va altérer la muqueuse et la paroi colique modifiant profondément son fonctionnement mais aussi favoriser la survenue d'une néoplasie colique. Les altérations induites de la perméabilité digestive et du système nerveux entérique vont modifier la sensibilité et la motricité colique de même que certaines conséquences anatomiques irréversibles – micro-rectum et microcolie [5-7]. L'altération chronique de la qualité de vie et l'invalidité induite dans la vie quotidienne et au travail chez deux à trois patients sur quatre témoignent des conséquences dramatiques à l'échelon individuelle de la RCH [8].

“ L'altération chronique de la qualité de vie et l'invalidité induite dans la vie quotidienne et au travail chez 2 à 3 patients sur 4 témoignent des conséquences dramatiques à l'échelon individuelle de la rectocolite hémorragique ”

Vers le *treat-to-target* dans la rectocolite hémorragique

Évaluation individuelle du risque évolutif

La prédiction du devenir d'une maladie inflammatoire intestinale est intimement liée à la stratégie du *treat-to-target* pour éviter d'introduire tardivement un traitement efficace pour une maladie d'évolution invalidante. Il n'existe aucune règle de prédiction à ce jour au cours de la MC les critères de risques restants subjectifs et parfois peu pertinents [1].

La situation peut être différente au cours de la RCH notamment au cours de sa forme la plus sévère : la colite aiguë grave. Cette situation particulière doit être rapidement identifiée en raison de l'augmentation de la morbi-mortalité en cas de prise en charge diagnostic et thérapeutique délayer. Un score de Lichtiger supérieur à 10, de surcroît avec des signes endoscopiques de gravité, doit faire adopter une stratégie de prise en charge adaptée avec notamment l'introduction de traitements immunosuppresseurs ou de biothérapies.

À l'image de la MC, peu d'études se sont attardées dans la RCH à évaluer les facteurs de risque au diagnostic. Les données les plus pertinentes proviennent probablement de la cohorte IBSEN ayant identifié quatre critères cliniques prédictifs du risque de chirurgie à 10 ans : l'âge au diagnostic de moins de 40 ans, le recours à une corticothérapie systémique au diagnostic, l'extension pancolique initiale, la protéine C réactive (CRP)/vitesse de sédimentation supérieure à 30 mg/L. L'association des facteurs de risque augmentait le risque de chirurgie à 10 ans : 2,3 % des patients sans facteur de risque contre 29,9 % des patients ayant les quatre facteurs avaient nécessité une chirurgie à 10 ans [9]. En d'autres termes l'association de ces quatre facteurs (âge, extension, syndrome inflammatoire, corticothérapie initiale) chez un même patient multipliait par 15 le risque de chirurgie, faisant de celui-ci un candidat à l'accès rapide à une thérapeutique efficace.

“ L'association de quatre facteurs (âge au diagnostic de moins de 40 ans, recours à une corticothérapie systémique au diagnostic, extension pancolique initiale, protéine C réactive ou vitesse de sédimentation supérieure à 30 mg/L) chez un même patient multipliait par 15 le risque de chirurgie, faisant de celui-ci un candidat à l'accès rapide à une thérapeutique efficace ”

Quelle cible dans la rectocolite hémorragique ?

La rémission clinique doit rester un objectif principal et incontestable de traitement mais reste aujourd'hui insuffi-

sant dans une vision au long cours pour prévenir la survenue d'un handicap lié à la maladie.

“ La rémission clinique doit rester un objectif principal et incontestable de traitement mais reste aujourd'hui insuffisant dans une vision au long cours pour prévenir la survenue d'un handicap lié à la maladie ”

Le gold standard pour juger du degré d'inflammation muqueuse reste aujourd'hui l'examen endoscopique. Une méta-analyse récente regroupant les données de 13 études confirmait l'impact de la cicatrisation muqueuse en terme de rémission clinique prolongée (OR = 4,50 IC95 [2,12-9,52]), et de diminution du risque de chirurgie (OR = 4,15 IC95 [2,53-6,81]) [10]. Malheureusement, toutes les études regroupées dans ce travail sont aujourd'hui des associations de faits sans imputabilité temporelle, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'étude dans la RCH à l'image de CALM dans la MC ayant prouvé prospectivement que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse était associée à moins de complications de la maladie.

La définition de la cicatrisation muqueuse reste encore aujourd'hui source de débat. Le récent consensus international STRIDE s'est basé sur l'ensemble des études disponibles pour définir la cicatrisation muqueuse par un Mayo score endoscopique de 0 ou 1 (rappel du Mayo score dans le *tableau 1*), tolérant en conséquence une activité minimale de la maladie (Mayo score endoscopique à 1) (*tableau 1*) [11]. Des données récentes suggèrent que l'obtention d'une rémission endoscopique, c'est-à-dire une muqueuse colique normale avec un Mayo score endoscopique à 0, est associée à une diminution du risque de rechute et ses conséquences (hospitalisation, chirurgie) en comparaison au patient présentant Mayo score endoscopique à 1 [12]. Ces données sont à mettre en parallèle avec les données

sur la cicatrisation histologique, dont la définition dans les études est variable mais souvent pondérée par l'absence d'infiltration de la muqueuse par les polynucléaires neutrophiles. Cette cicatrisation histologique a été associée à une diminution du risque de néoplasie colorectale, à une rémission soutenue et à une diminution du risque de colectomie [13]. Ceci est à l'image du devenir associée à la rémission endoscopique, la majorité des patients en rémission endoscopique présentant une absence d'activité histologique [3]. L'autre débat porte sur la reproductibilité du Mayo score endoscopique, imparfaite et variable entre les opérateurs, écueils ayant été à l'origine de la genèse du score UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) [14]. Malheureusement aucun seuil validé de cet index UCEIS ne définit aujourd'hui la cicatrisation muqueuse, ce qui limite son utilisation à des fins de décision thérapeutique.

Si l'endoscopie reste aujourd'hui le meilleur juge de paix en dépit de ses limites, il existe des voies de recherche sur des marqueurs alternatifs, soit plus robustes, soit pour pallier l'inconfort induit par l'examen, sa morbidité et son coût. En miroir de la rémission endoscopique évoquée ci-dessus, deux scores d'activité histologique ont récemment été validés, celui de Nancy et celui du Robarts, mais ils nécessitent encore d'être diffusés à nos anatomopathologistes [15]. Il existe encore trop peu de données scientifiques pour tendre vers une cicatrisation histologique [16].

Parmi les marqueurs biologiques, les marqueurs fécaux semblent les plus appropriés et notamment la calprotectine fécale pour laquelle nous disposons le plus de données. Outre les limites de l'absence de remboursement et de la faible acceptabilité par le patient, l'activité endoscopique est corrélée à ce marqueur. Cependant aucun seuil n'est actuellement clairement défini pour la prédiction de la cicatrisation muqueuse et le taux de calprotectine fécale ne prédit pas les complications au long cours [17, 18].

En résumé, la cicatrisation muqueuse définie par le Mayo score endoscopique à 0 ou 1 reste la cible à atteindre et le meilleur marqueur dans l'élaboration d'un algorithme décisionnel. À moyen terme, il est probable que cette cible évolue, plus restrictive vers un Mayo score 0 et/ou en association à un score histologique ou son évaluation par biomarqueur.

“ La cicatrisation muqueuse définie par le Mayo endoscopique score à 0 ou 1 reste la cible à atteindre et le meilleur marqueur dans l'élaboration d'un algorithme décisionnel ”

Tableau 1. Items endoscopiques du Mayo score.

Item	Score
Muqueuse normale ou maladie inactive	0
Activité légère (évanthème, diminution du pattern vasculaire)	1
Activité modérée (évanthème franc, absence de pattern vasculaire, fragilité muqueuse, érosions)	2
Activité sévère (saignement spontané, ulcérations)	3

Intervalles de surveillance

Il est nécessaire que le délai entre deux évaluations soit optimal : un délai trop court pourrait faire conclure à tort à une inefficacité thérapeutique et, inversement, un délai trop long risquerait de faire apparaître des complications secondaires à une inflammation non contrôlée. À ce jour, tous les médicaments indiqués pour le traitement de la RCH ont démontré leur efficacité pour l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. Dans les essais randomisés, l'évaluation endoscopique est réalisée à différents temps, généralement à la fin de la période dite d'induction entre 10 et 12 semaines et à la fin de l'essai entre la 26^e et 52^e semaine. Plus le temps est long par rapport à l'introduction du traitement, plus le taux de cicatrisation muqueuse augmente mais tend vers un plateau à 10-12 semaines, parfois plus précocement, quel que soit le traitement. Dans une étude rétrospective sur une petite cohorte montrant l'intérêt d'une stratégie du *treat-to-target* pour l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, le délai médian entre les évaluations endoscopiques se situait entre 17 et 20 semaines [19]. Ces données sont reprises dans le consensus STRIDE avec une évaluation proposée entre le 3^e et le 6^e mois de traitement pour la RCH présentant probablement le meilleur compromis intérêt/tolérance de la répétition des examens [11].

Conclusion et mise en œuvre en pratique

Dans une stratégie de « *treat-to-target* », quatre principes cardinaux sont à suivre : 1) le partage de prise de décision entre le patient et le médecin pour obtenir l'adhésion du patient à cette stratégie ; 2) la mesure objective de l'activité de la maladie ; 3) l'adaptation du traitement pour atteindre la cible prédéfinie et 4) la maîtrise des symptômes, la prévention des dommages intestinaux et du handicap.

Les algorithmes thérapeutiques ont fait récemment l'objet d'un consensus français et doivent être suivis dans la mesure du possible et adaptés à chaque patient [20]. Le choix de la décision thérapeutique initiale se fait en fonction des critères de sévérité de la maladie. À l'exception du cas particulier de la colite aiguë grave, il n'y a pas d'indication à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur d'emblée au cours de la RCH. Dans le cas de la colite aiguë grave, quelle que soit la réponse à la corticothérapie initiale, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur et/ou d'un anti-TNF sera de mise.

Dans une approche du *treat-to-target* appliquée à la RCH, quelle que soit la décision thérapeutique initiale, l'important sera la réalisation d'une réévaluation objective de l'inflammation intestinale aujourd'hui par endoscopie pour

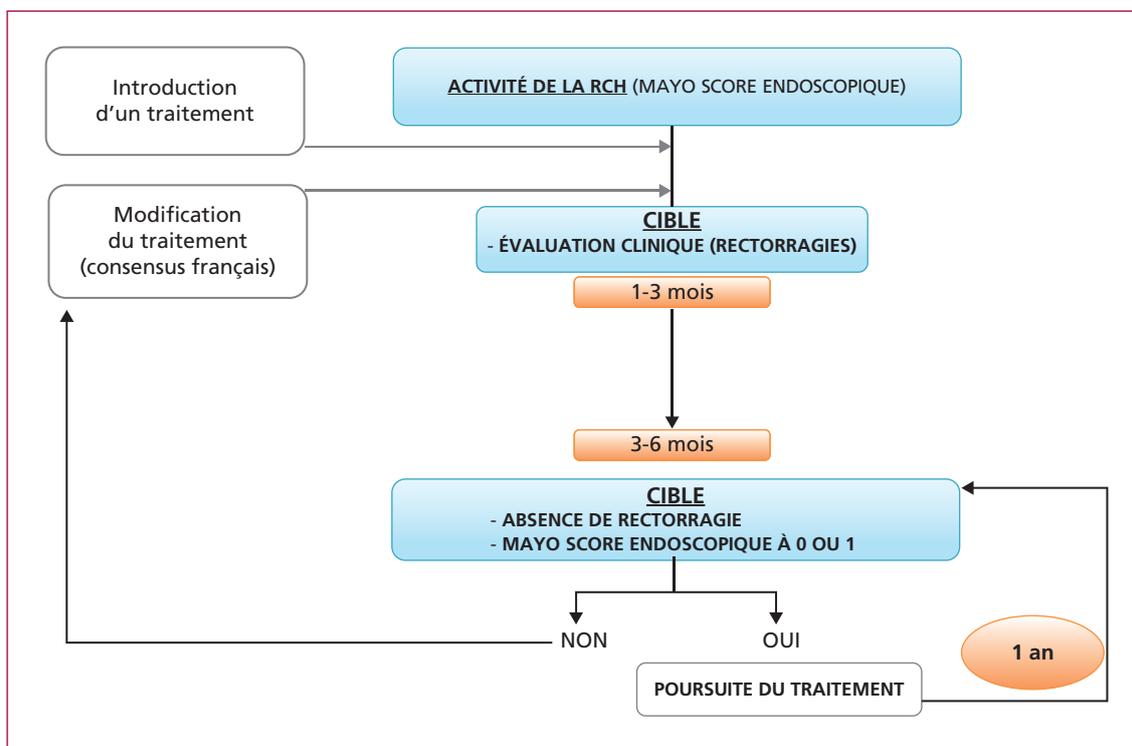


Figure 1. Représentation schématique d'une stratégie *treat-to-target* pour la rectocolite hémorragique (RCH), comprenant une évaluation de la maladie et l'utilisation de la cicatrisation muqueuse comme cible optimale dans un intervalle de temps préétabli.

la recherche d'une cicatrisation muqueuse. Cette cicatrisation muqueuse est actuellement définie par le Mayo score endoscopique de 0 ou 1 (qui évoluera probablement au cours des prochaines années). Cette évaluation se fera au mieux trois à six mois après l'introduction du traitement. Dans l'intervalle, la réponse clinique, notamment la diminution voire la disparition des rectorragies, sera un bon critère intermédiaire pour évaluer la réponse thérapeutique et poser l'indication de l'endoscopie de contrôle plus précocement en l'absence de réponse et plus à distance en cas de réponse clinique. Si la cicatrisation muqueuse est obtenue, le traitement doit être poursuivi au long cours. L'accumulation récente de données sur le meilleur devenir des patients en rémission endoscopique (Mayo score endoscopique à 0) et/ou présentant une rémission histologique doit faire discuter une optimisation du traitement en cours chez les patients présentant un Mayo score endoscopique à 1, en particulier en cas de facteurs de risque pronostic péjoratif (cf. ci-dessus, âge jeune au diagnostic, corticothérapie initiale, syndrome inflammatoire biologique, pancolite). Cela pourra être par exemple une optimisation de dose de la mésalazine ou de l'anti-TNF en cours.

Take home messages

- Dans une approche du *treat-to-target* appliquée à la RCH l'important est la réalisation d'une réévaluation objective de l'inflammation intestinale aujourd'hui par endoscopie pour la recherche d'une cicatrisation muqueuse.
- La cicatrisation muqueuse est actuellement définie par le Mayo score endoscopique de 0 ou 1.
- L'évaluation endoscopique se fera au mieux trois à six mois après l'introduction du traitement.
- Dans l'intervalle la diminution voire la disparition des rectorragies est un bon critère intermédiaire pour évaluer la réponse thérapeutique et poser l'indication de l'endoscopie de contrôle plus précocement.
- Il existe une accumulation récente de données sur le meilleur devenir des patients atteints de RCH en rémission endoscopique (Mayo score endoscopique à 0) et/ou présentant une rémission histologique.
- Une optimisation du traitement en cours doit être envisagée chez les patients présentant un Mayo score endoscopique à 1, en particulier en cas de facteurs de risque pronostic péjoratif.

En cas de lésion significative persistante en endoscopie, une adaptation thérapeutique doit être envisagée en suivant l'algorithme thérapeutique proposé par le récent consensus français, avec proposition d'une nouvelle endoscopie de réévaluation de la réponse thérapeutique (figure 1).

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: A proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1042-50 e2.
2. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 ; 390 : 2779-2789.
3. Colombel JF, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut* 2017 ; 66 : 2063-8.
4. Filippi J, Allen PB, Hebuterne X, et al. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets* 2011 ; 12 : 1440-7.
5. Brochard C, Siproudhis L, Ropert A, et al. Anorectal dysfunction in patients with ulcerative colitis: impaired adaptation or enhanced perception? *Neurogastroenterol Motil* 2015 ; 27 : 1032-7.
6. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 1082-92.
7. Rumessen JJ, Vanderwinden JM, Horn T. Ulcerative colitis: ultrastructure of interstitial cells in myenteric plexus. *Ultrastruct Pathol* 2010 ; 34 : 279-87.
8. Rubin DT, Dubinsky MC, Panaccione R, et al. The impact of ulcerative colitis on patients' lives compared to other chronic diseases: a patient survey. *Dig Dis Sci* 2010 ; 55 : 1044-52.
9. Solberg IC, Hoivik ML, Cvancarova M, et al. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 1456-62.
10. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 14 : 1245-1255 e8.
11. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1324-38.
12. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in Ulcerative Colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): A longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 13-9.
13. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: The ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 929-34 e2.
14. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, 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.



15. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017 ; 66 : 43-49.

16. Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC : histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016 ; 65 : 408-14.

17. Guardiola J, Lobaton T, Rodriguez-Alonso L, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1865-70.

18. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, et al. Correlation between concentrations of fecal calprotectin and outcomes of patients with Ulcerative Colitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 96-102.

19. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, et al. Feasibility of endoscopic assessment and treating to target to achieve mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 231-9.

20. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, et al. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 726-33.