



HAL
open science

Score clinique d'obstruction intestinale au cours de la maladie de Crohn (CDOS). Étude de corrélation entre le score et ses composantes et les caractéristiques cliniques et para-cliniques des patients à partir de l'étude CREOLE

Damien Soudan

► **To cite this version:**

Damien Soudan. Score clinique d'obstruction intestinale au cours de la maladie de Crohn (CDOS). Étude de corrélation entre le score et ses composantes et les caractéristiques cliniques et para-cliniques des patients à partir de l'étude CREOLE. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01659668

HAL Id: dumas-01659668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01659668>

Submitted on 8 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 269

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Score clinique d'obstruction intestinale au cours de la maladie de Crohn (CDOS). Étude de corrélation entre le score et ses composantes et les caractéristiques cliniques et para-cliniques des patients à partir de l'étude CREOLE.

Présentée et soutenue publiquement
le 28 octobre 2016

Par

Damien SOUDAN

Né le 27 janvier 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Aurélien Amiot, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Yoram Bouhnik, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Philippe Seksik, PU-PH

M. Le Docteur Xavier Treton MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Yoram BOUHNİK, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail avec l'encadrement nécessaire pour le mener à bien. Merci également pour ce semestre passé dans votre service dans lequel j'ai beaucoup appris, et vais continuer à apprendre notre belle spécialité les années à venir.

A Monsieur de Docteur Aurélien Amiot, merci cher Aurélien de m'avoir dirigé et su me rassurer quand le travail semblait insurmontable. Ta sérénité et ta disponibilité m'ont été d'un grand secours.

A Monsieur de Professeur Philippe SEKSIK, pour avoir relu ce travail avec intérêt en tant que rapporteur et si gentiment accepté d'être dans ce jury. Je te remercie d'avoir été une source de connaissance intarissable et si agréable à côtoyer au quotidien pendant ce dernier semestre à Saint Antoine, tu es sans aucun doute une personnalité fondatrice de mon exercice futur.

A Monsieur de Docteur Xavier TRETON, qui me fait l'honneur d'être présent dans ce jury et de juger ce travail. Travailler avec toi est un plaisir immense, ta gentillesse, ton écoute et ton humour m'ont donné envie de continuer à apprendre à tes côtés, merci de m'avoir accepté dans ton laboratoire l'an prochain.

Un immense merci au Professeur Jean-Yves MARY, sans qui rien n'aurait été possible, pour sa patience, et sa pédagogie qui m'a guidée à chaque étape de ce travail, souvent le matin à 7h au laboratoire de biostatistique de l'hôpital Saint Louis. Présent dans les moments difficiles vous avez su m'accompagner et je vous en remercie infiniment.

Merci à tous les médecins que j'ai croisé au cours de mon internat, qui m'ont tous donné le goût de la gastro entérologie, du contact avec le patient, du soin prodigué avec humanité.

Merci au Dr Hakim BECHEUR, qui a su prendre le temps d'un déjeuner en tête à tête lors de mon dixième jour d'internat, alors que je vivais très difficilement le décès inattendu d'un patient. Ce fut une attitude remarquable et salvatrice dont je vous suis infiniment reconnaissant.

Merci au Dr Denis SOUDAN, merci papa de m'avoir donné le goût de la médecine, encouragé chaque instant, et supporté avec la juste distance qui caractérise notre relation, même quand je suis venu travailler sur tes plates-bandes à Saint Joseph. Tu ne m'as jamais poussé à faire ce métier, tu as fait mieux : tu m'as donné envie de soigner.

Merci à ma famille, Maman et Adèle qui m'ont soutenu et entouré d'affection pendant toutes ces années. A Mamie et Grand Père.

Un immense merci à ma fiancée, merci Claire, d'être toujours une source d'apaisement et de soutien dans tous les moments de notre vie.

Merci à tous mes amis Internes, pour beaucoup côtoyés sur les bancs de la faculté et de Laennec. Ces années nous ont permis de nous forger et de nous estimer, nous avons des amitiés uniques, c'est une chance inestimable.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE : PATIENTS ET METHODES.....	10
CHAPITRE 1 : POPULATION DE L’ETUDE	
CHAPITRE 2 : DONNEES ETUDIEES	
CHAPITRE 3 : ANALYSE STATISTIQUE	
3.1 ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE CDOS1 ET LE NIVEAU DE SEVERITE	
D’OBSTRUCTION	
3.2 ETUDE D’UN CDOS AUX CATEGORIES RECODEES	
3.3 DETERMINATION D’UN NOUVEAU SCORE CDOS, NOTE CDOS2	
3.4 VALIDATON INTERNE DU CDOS 2	
DEUXIEME PARTIE : RESULTATS.....	14
CHAPITRE 1 : CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE	
CHAPITRE 2 : ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE CDOS1 ET L’EVA	
D’OBSTRUCTION CHAPITRE 3 : ETUDE D’UN CDOS AUX CATEGORIES	
RECODEES	
CHAPITRE 4 : DETERMINATION D’UN NOUVEAU SCORE CDOS, NOTE CDOS2	
CHAPITRE 5 : VALIDATON INTERNE DU CDOS 2	
CONCLUSION.....	19
BIBLIOGRAPHIE	23
FIGURES ET TABLEAUX	25
LEGENDES DES FIGURES	
FIGURES	
TABLEAUX	
ANNEXES	37

Introduction

Abréviations utilisées :

MC : Maladie de Crohn ; GETAID : Groupe d'Etude des Affections Inflammatoires du tube Digestif ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; CDAI : Crohn's Disease Severity Index ; CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of severity ; HBI : Harvey Bradshaw Index ; CDOS : Crohn's Disease Obstructive score ; AZA : Azathioprine ; ADA : Adalimumab ; IC : Intervalle de confiance ; ROC : Receiving Operating Characteristics.

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) dont l'évolution est chronique, émaillée de phases d'activité et de rémission. En consultation, à chaque fois que le clinicien interroge et examine un malade, il est confronté à l'évaluation de l'activité et de la sévérité de sa maladie. Dans la plupart des cas, son évaluation, subjective, basée sur des éléments issus de l'anamnèse, de l'examen clinique ou des explorations paracliniques est suffisante pour le même patient à un moment donné. Cette évaluation est cependant personnelle, et peut être variable d'un clinicien à l'autre.

Il est clair que l'évaluation des symptômes de la maladie devrait être objective, systématique et reproductible, notamment quand il s'agit de mesurer l'efficacité d'un traitement dans le cadre d'un essai clinique, mais également en pratique courante. Lors des essais cliniques, l'activité de la maladie de Crohn est évaluée en utilisant des scores de sévérité, déterminés à partir de paramètres cliniques et/ou biologiques. Le CDAI¹ (Crohn's Disease Activity Index) est le score validé le plus utilisé au cours de la maladie de Crohn. Son calcul nécessite un recueil prospectif des symptômes sur 7 jours et combine des paramètres cliniques et biologiques. L'indice d'Harvey-Bradshaw² (HBI) est une alternative au CDAI de par sa simplicité d'utilisation et l'absence de nécessité d'un recueil prospectif sur 7 jours. S'il n'a jamais été validé, l'HBI a montré une corrélation forte avec le CDAI³. Néanmoins, si le CDAI, a été validé par plusieurs études successives^{1,3} pour estimer l'activité clinique de la MC, sa corrélation aux scores endoscopiques de sévérité, en particulier au CDEIS⁴ (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) est imparfaite⁵, voire mauvaise. Il en est de même pour les signes biologiques d'inflammation ou les données radiologiques⁶ traduisant un

décalage entre le CDAI et les différents phénotypes de la MC, inflammatoire, sténosante, et/ou fistulisante. Ces scores ne mesurent en fait pas le même type d'atteinte et pourraient être ainsi complémentaires dans l'estimation de la sévérité d'un patient atteint de MC ; ils sont cependant pour la majorité imparfaits. Récemment, la notion de dommage tissulaire lié à l'évolution de la MC a été définie afin de mieux appréhender les lésions liées à l'inflammation, la fibrose ou la chirurgie et leurs l'impact négatif sur la qualité de vie et le handicap fonctionnel des patients. Le Lémann-Index⁶ a ainsi été développé pour mesurer les dommages intestinaux (incluant sténosantes, fistulisantes, et chirurgicales) sur l'ensemble du tractus intestinal et permettant de suivre l'efficacité d'un traitement. Ce score, qui utilise des composantes cliniques et radiologiques, a été validé dans une cohorte indépendante avec des coefficients de corrélations élevés à l'évaluation quantitative des dommages tissulaires faite par des cliniciens⁷. Ce score complexe d'utilisation est toujours en cours d'évaluation et son rôle en pratique courante n'est pas encore définit. Ainsi, élaborer un outil clinique reproductible permettant de mesurer et de suivre des malades ayant une atteinte sténosante permettrait de compléter les nouveaux enjeux de quantification des lésions tissulaires et surtout de leurs retentissements clinique participant au handicap fonctionnel de la maladie.

Si la majorité des patients présente une forme inflammatoire au moment du diagnostic, le phénotype évolue vers une forme sténosante dans près de 50% des cas après 20 ans d'évolution⁸. Dans ce cas, la présentation clinique tend à se différencier des formes inflammatoires notamment sur la sémiologie des douleurs abdominales (ballonnement, météorismes), sur les signes digestifs hauts associés (nausées et vomissements) et de par l'amélioration notée après restrictions alimentaires. Ces signes sont bien décrits dans le syndrome de Koenig, réalisant au maximum une occlusion intestinale. Néanmoins, ni le CDAI, ni l'HBI ne prennent en compte de façon spécifique cette composante obstructive clinique, voire la négligent car ils sont en partie basés sur le nombre quotidien de selles, parfois diminué en cas d'obstruction. L'évaluation de cette composante obstructive est actuellement purement subjective et repose sur la seule impression du clinicien. L'intérêt d'un score d'évaluation de l'intensité des signes obstructifs au cours de la MC, réside dans la standardisation et la reproductibilité de cette mesure, afin de pouvoir suivre des malades ayant une sténose symptomatique sous traitement médical, ou classer des malades par sévérité d'atteinte obstructive dans des essais thérapeutiques. Cette atteinte sténosante, survenant parfois tardivement dans le processus évolutif de la maladie, n'est pas nécessairement concomitante d'une phase inflammatoire de la maladie. Ainsi, une sténose peut s'exprimer

chez un malade n'ayant aucun signe clinique ou biologique d'inflammation ni d'activité et pourtant constituer un élément de gravité de l'évolution de la maladie.

L'élaboration d'un score clinique doit répondre à plusieurs exigences : (1) il doit intégrer des facteurs facilement évaluables en consultation ; (2) ces facteurs doivent être intuitivement liés à une sévérité de l'atteinte que l'on souhaite quantifier ; (3) il doit pouvoir se calculer rapidement ; (4) il doit être corrélé à l'appréciation quantitative faite par des experts ; (5) ses composantes peuvent être pondérées de façon à optimiser la corrélation avec l'appréciation quantitative des experts.

Récemment, l'efficacité de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn sténosante, a été évaluée dans une étude prospective ouverte et multicentrique sous l'égide du Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID)⁹. De façon à tenir compte de la composante obstructive clinique dans l'évaluation des patients, un score clinique d'obstruction appelé le CDOS (Crohn's Disease Obstructive Score) a été proposé par un groupe de cliniciens expérimentés (Pr Y.Bouhnik, Pr F.Carbonnel et Pr M.Lémann) qui a défini l'ensemble des caractéristiques des patients souffrants de MC sténosante, qu'ils considéraient comme pertinentes pour décrire la composante obstructive clinique. Ces caractéristiques ont été hiérarchisées de façon à définir le CDOS, une échelle ordinale de sévérité de 0 à 6, sur la foi d'une évaluation rétrospective des 8 dernières semaines. La présence d'un recueil sur 8 semaines a été justifiée par les auteurs pour mieux prendre en compte des comportements adaptatifs comme la restriction alimentaire, ou des symptômes intermittents comme les blocages intestinaux, et sur la capacité globale d'un patient à se remémorer les événements passés. Le CDOS n'a néanmoins pas été construit avec une méthodologie rigoureuse, et n'a pas été validé. Il nécessite d'être évalué dans sa capacité à traduire la sévérité de la composante obstructive des symptômes cliniques observés au cours de la MC.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le degré de corrélation du CDOS, score de sévérité de la composante obstructive au cours de la MC, évaluée grâce à une échelle visuelle analogique estimant la sévérité de l'obstruction établie par les experts participants à l'étude. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si les performances du CDOS pouvaient être améliorées, ou si un nouveau score plus performant pouvait être construit à partir des données quantitatives de chacune de ses composantes. Enfin, la corrélation entre ce score et les données biologiques ou morphologiques ont été étudiées.

Partie 1 : PATIENTS & METHODES

CHAPITRE 1 : POPULATION DE L'ETUDE

Notre travail est une étude ancillaire, à partir des données recueillies au cours de l'étude CREOLE, évaluant l'efficacité de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn sténosante. Vingt centres en France et un centre en Italie ont participé à cette étude. Les 97 patients inclus successivement et retenus pour l'analyse devaient remplir les critères d'inclusion suivants : âge ≥ 18 ans, diagnostic de maladie de Crohn, sténose jéjunale et/ou iléale mise en évidence par une évaluation endoscopique et/ou radiologique et la présence de signes cliniques obstructifs suffisants sous la forme d'un CDOS ≥ 3 (cf table 1). Les critères d'exclusion étaient un CDOS < 3 (correspondant à la présence, ou non, de douleur abdominales survenue plus de 4 fois sur 8 semaines sans occlusion ni vomissements, ni nausées), une complication intestinale non résolutive (occlusion intestinale non réversible, fistule et abcès), toute modification thérapeutique dans les 2 mois précédant l'inclusion, un traitement anti-TNF dans les 12 derniers mois et une contre-indication aux anti-TNF. L'adalimumab était administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à raison de 40 mg par injection avec un traitement d'induction de 160 mg puis 80 mg lors des deux premières injections. Le traitement par adalimumab était poursuivi jusqu'à la semaine 24 dans le cadre de l'étude puis de façon ouverte. Les immunosuppresseurs présents lors de l'inclusion étaient poursuivis jusqu'à la fin de l'étude alors que les doses de corticoïdes pouvaient être diminués à la discrétion du clinicien en charge.

Le critère de jugement principal était le succès de l'adalimumab défini à la semaine 24 par l'absence de point ou évènement suivants : traitement par corticoïdes y compris le budésonide au-delà de la semaine 8, ou traitement par tout autre médicament actif sur la maladie de Crohn; dilatation endoscopique ; résection chirurgicale ; effets secondaires menant à l'arrêt de l'adalimumab ; sortie de l'étude par le patient. Les critères de jugement secondaires étaient les modifications du CDAI, du CDOS et de la CRP de la semaine 0 aux semaines 8, 16 et 24.

CHAPITRE 2 : DONNEES ETUDIEES

Lors de chacune des visites, un recueil des données cliniques et paracliniques a été réalisé. Le recueil clinique comportait : le calcul du CDAI et le recueil de ses composantes sur les 7 derniers jours ; le calcul du CDOS et le recueil de ses composantes sur les 56 derniers jours (table 1) ; une estimation de la sévérité des symptômes obstructifs par l'investigateur en charge du patient sur les 56 derniers jours en utilisant une échelle visuelle analogique notée EVA; la protéine C-réactive (CRP) et la calprotectine lorsqu'elle était disponible. Les composantes du CDOS étaient recueillies de façon rétrospective lors de la visite d'inclusion puis de façon prospective à partir de la semaine 0. Le CDOS était calculé à partir des caractéristiques liées à l'obstruction en tant qu'échelle ordinale subjective de 0 à 6 par le clinicien sur la base des 8 dernières semaines de suivi (Annexe 1):

- Douleurs obstructives (survenant après les repas et soulagées par des bruits de filtration hydro-aérique)
- Nausées
- Vomissements
- Restriction alimentaire
- Blocage intestinal

Une entéro-IRM était également réalisée au moment de l'inclusion puis à S24 et en cas de sortie prématurée de l'étude, selon un protocole standardisé.

CHAPITRE 3 : ANALYSE STATISTIQUE

3.1 ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE CDOS1 ET LE NIVEAU DE SEVERITE D'OBSTRUCTION

Les données ont été décrites sous la forme de médiane associée à son intervalle interquartile ou de moyenne \pm écart type. Les caractéristiques des patients ont été comparées en utilisant le test du Chi², le test exact de Fisher ou un test non-paramétrique de Wilcoxon. Une analyse de corrélation linéaire simple de type corrélation de Pearson a été utilisée pour tester la liaison entre les valeurs des scores CDOS et des EVA. Ces études de corrélation ont été faites à chaque visite, puis en regroupant toutes les observations.

3.2 ETUDE D'UN CDOS AUX CATEGORIES RECODEES

L'échelle ordinale du CDOS a été définie à priori de 0 à 6. Il est néanmoins possible que certaines catégories nécessitent d'être recodées de façon différente pour être plus représentatives du niveau de sévérité des signes obstructifs. Une régression linéaire multiple a été appliquée en prenant comme variable dépendante EVA, et comme variables indépendantes les valeurs des catégories du CDOS originel. De cette régression linéaire multiple seront issus des coefficients non standardisés, permettant de créer un nouveau modèle de CDOS aux catégories recodées, en regroupant les catégories proches et en recodant les autres selon le niveau du coefficient non standardisé.

3.3 DETERMINATION D'UN NOUVEAU SCORE CDOS, NOTE CDOS2

La population étudiée pour la construction d'un nouveau CDOS (CDOS2) est uniquement basée sur les visites aux semaines 8, 16 et 24 puisque les composantes du CDOS n'étaient pas disponibles de façon prospective à la semaine 0.

Pour élaborer le CDOS2, une étude de régression linéaire multiple a été utilisée en prenant comme variable dépendante le niveau de sévérité des symptômes obstructifs (EVA) et en utilisant comme variables indépendantes les différentes composantes utilisées pour calculer le CDOS originel, noté CDOS1, (douleurs obstructives, restriction alimentaire, nausées, vomissements, blocage intestinal, hospitalisation pour signes obstructifs) recueillies de façon qualitative (présence / absence) et quantitative (nombre de jours avec le symptôme présent au cours des 56 derniers jours). Ces variables indépendantes quantitatives ont d'abord été converties en variables nominales en utilisant une dichotomie simple (absence ou présence du symptôme considéré) puis en plusieurs catégories en fonction du nombre de jours de présence, de façon à obtenir des effectifs les plus homogènes par catégorie, le plus souvent en fonction des quartiles (ex : douleurs obstructives >3 jours, >16 jours, ou > 32 jours). Les sous-groupes ayant des niveaux moyens d'EVA proches ont été regroupés. Ces variables indépendantes ont été étudiées séparément puis combinées entre elles, pas à pas, par des algorithmes logiques d'association « et » et « ou », par régression multiple descendante. Dans un premier temps, la démarche a consisté en l'identification de la composante la plus corrélée à l'EVA d'obstruction par régression linéaire simple. Dans un second temps, une régression linéaire multiple descendante a été appliquée pour le couplage des deux composantes les plus corrélées à l'EVA, en sélectionnant toutes les variables correspondant aux sous-effectifs de chaque symptôme ainsi que des variables de couplage de ces deux composantes entre elles par

des algorithmes logiques « et » et « ou ». A la fin de cette étape, n'ont été sélectionnées que les variables les plus significativement corrélées à l'EVA, les variables à corrélation négatives et non intuitivement liées à la sévérité de l'obstruction ont été écartées du modèle final. Ce travail a ensuite été poursuivi entre les couplages deux par deux les plus performants, et une nouvelle composante seule et avec les interactions « et » et « ou », permettant de sélectionner les meilleurs couplages de 3 composantes. Ce travail a ensuite été poursuivi composante par composante, jusqu'à obtention du modèle final. A chaque étape, les variables indépendantes à corrélation négatives, ou non significative ont été éliminées. De cette dernière régression linéaire multiple, ont été issus des coefficients de régression non standardisés, fournissant le meilleur modèle des variables indépendantes du CDOS2.

Une courbe ROC a été construite étudiant la capacité de ce test à discriminer deux populations de malades définies de manière arbitraires. La population de patient a pour cela été séparée en deux groupes « obstruction faible » et « obstruction forte » par rapport à une limite choisie a priori. Les valeurs limites choisies sont les premiers et troisièmes quartiles, et la médiane des valeurs d'EVA.

3.4 VALIDATION INTERNE DU CDOS2

Enfin, le CDOS2 a été validé de façon interne à notre cohorte selon la méthode de Bootstrap, consistant en un rééchantillonnage uniforme, avec reprise, fournissant 1000 nouveaux échantillons de même taille de l'échantillon initial. Toutes les statistiques sont réalisées sur le logiciel SPSS Statistics ®.

Partie 2 : RESULTATS

CHAPITRE 1 : CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE

Quatre-vingt-dix-sept patients ont été inclus et analysés dans l'étude CREOLE et ont débuté un traitement par adalimumab à la semaine S0. Des visites de suivi ont été réalisées aux semaines S8, S16 et S24 dans le cadre du protocole chez respectivement 90, 85 et 77 patients. Au total, un recueil de données cliniques et/ou paracliniques a été réalisé sur 349 visites. Les caractéristiques de cette population sont résumées dans la table 2. Tous les patients inclus présentaient une maladie de Crohn sténosante (de phénotype B2 selon la classification de Montreal⁹). Soixante-douze (74%) patients avaient déjà reçu un traitement par immunosuppresseurs avant l'inclusion dans cette étude et seulement 6 (6%) un traitement par un autre anti-TNF (infliximab). Seize (16%) patients avaient déjà eu une dilatation endoscopique pour une maladie de Crohn sténosante avant l'inclusion dans l'étude.

Au total, on dénombrait 144 sténoses chez 97 patients dont 114 (79%) au niveau de l'iléon terminal et 20 (14%) au niveau d'une anastomose iléo colique. Seuls 9 (6%) sténoses étaient localisées au niveau du jéjunum et une seule (0,6%) au niveau du duodénum.

Vingt patients sont sortis de l'étude de façon prématurée (7 entre la semaine 0 et la semaine 8, 5 entre la semaine 8 et la semaine 16 et 8 entre la semaine 16 et la semaine 24) : 10 ont été opérés, 4 ont subi une dilatation endoscopique, 4 ont interrompus l'adalimumab suite à un effet secondaire sévère, 1 a débuté une grossesse en cours d'étude et 1 a été perdu de vue. Au total, un succès de l'adalimumab comme défini précédemment a été observée chez 61 (63%) patients. Les caractéristiques cliniques des patients de la semaine 0 à la semaine 24 sont détaillées dans le Tableau 3 de même que le détail du recueil du CDOS et EVA.

CHAPITRE 2 : ETUDE DE CORRELATION ENTRE LE CDOS1 ET L'EVA D'OBSTRUCTION

La distribution d'EVA pour chaque catégorie du CDOS (codage ordinal du CDOS originel) est représentée figure 1 (BoxPlot) et 2 (nuage de points). Cette analyse a montré qu'il existait une augmentation croissante du niveau de sévérité moyen des symptômes obstructifs en fonction des catégories du CDOS. Ainsi, les patients ayant un CDOS égal à 0 avaient un niveau de sévérité moyen faible (moyenne±ET : 4%±10). Les patients ayant un

CDOS égal à 6 avaient un niveau de sévérité moyen maximal ($49\% \pm 29$). Les niveaux de sévérité intermédiaires augmentant de façon parallèle aux catégories du CDOS. Ces différences sont significatives entre les catégories 3 et 4, et 4 et 5 ($p < 0,005$). Il n'existe par ailleurs aucune différence significative entre les catégories 0, 1, 2 et 3 et les catégories 5 et 6 en termes de niveau de sévérité. Enfin, il existe une grande hétérogénéité des niveaux de sévérité au sein des catégories de CDOS et notamment des catégories extrêmes comme en témoignent les écart-types des catégories de CDOS 0 et 6.

La corrélation a été étudiée au cours des 4 visites et de façon individuelle à chaque visite. En effet, cette analyse de corrélation ne pouvait être faite qu'en individualisant chaque visite car les données étaient issues de patients identiques revus plusieurs fois et n'étaient donc pas indépendantes entre elles. La faible corrélation observée à la semaine 0 ($r=0,293$) était attendue car les patients étaient tous avec un $CDOS \geq 3$ à l'inclusion, les valeurs de r visite par visite sont présentées Tableau 4. Cette analyse montrait une corrélation faible lors du cumul de toutes les visites et aux semaines 16 et 24 et plus élevée à la semaine 8, $r=0,564$ ($p < 0,001$). Cette corrélation entre CDOS originel et EVA d'obstruction était modérée.

CHAPITRE 3 : ETUDE D'UN CDOS AUX CATEGORIES RECODEES

Les résultats de l'analyse de régression linéaire multiples prenant l'EVA comme variable dépendante et les catégories de CDOS originel comme variables indépendantes donnent des coefficients de corrélation non standardisés, très proches pour les valeurs de CDOS 0, 1 et 2 d'une part, 4 et 5 d'autre part. Nous avons ainsi recodé deux autres modèles de CDOS comme ci-dessous :

- Modèle 2 : CDOS classé en 5 catégories : 0 +1+2/3/4/5/6 avec le recodage suivant : 0, 2, 6, 7, 10 pour une variation d'un niveau moyen d'EVA de 5 pour une variation de CDOS de 1.
- Modèle 3 : CDOS classé en 4 catégories : 0 +1+2/3/4+5/6 avec les pondérations suivantes : 0, 1, 3, 5 pour une variation d'un niveau moyen d'EVA de 10 pour une variation de CDOS de 1.

Les résultats de l'analyse de régression multiple des CDOS1 et des modèles 2 et 3 sont présentés Tableau 5. Les coefficients de corrélation linéaires simples de ces nouveaux modèles comparés au modèle originel sont présentés Tableau 6. Ils montrent une corrélation globale maximum à $r=0,584$ ($p < 0,001$) pour le modèle 2 et $r=0,576$ ($p < 0,001$) pour le modèle

3. Un score CDOS aux catégories recodées est plus performant que le score CDOS originel mais la corrélation à EVA reste modérée.

CHAPITRE 4 : DETERMINATION D'UN NOUVEAU SCORE CDOS, NOTE CDOS2

La variable EVA d'obstruction recueillie sur la population des visites des semaines 8,16 et 24 a une valeur moyenne à 22,7+/- 22,1 et une valeur médiane à 18 (4-36).

Les variables indépendantes introduites dans la régression linéaire multiple sont présentées Tableau 7. Toutes les données sélectionnées par les régressions linéaires multiples pas à pas, sont intégrées dans une régression multiple dont les résultats sont présentés Tableau 8. Ce résultat nous donne les composantes du meilleur CDOS2 obtenu avec notre méthode systématique et présente une corrélation pour l'EVA d'obstruction à $r=0,66$ ($p<0,001$). Ce coefficient r est optimal avec les données disponibles, et la démarche utilisée. La représentation graphique en nuage de point est présentée Figure 3.

Le CDOS2 peut atteindre 16 points. Il n'accorde aucun point en cas d'absence de symptômes, 1 point en cas de douleurs abdominales, auquel peuvent être ajoutés 2 points en cas de douleurs abdominales pendant plus de 16 jours ou présence de nausées, 2 points sont également accordés pour l'association de douleurs abdominales pendant une période supérieure à 3 jours associée à une restriction alimentaire ou des nausées. L'association de douleurs abdominales pendant plus de 32 jours accompagnée d'une restriction alimentaire et de plus de 8 jours d'occlusion intestinale résolutive était cotée 4 points, enfin l'association de douleurs pendant plus de 16 jours accompagnée de restrictions alimentaires pendant plus de 16 jours et d'une hospitalisation pour occlusion était cotée 7 points. Un exemple de ce que pourrait être le moyen calculer le CDOS2 en consultation est présenté en Annexe 2. La représentation graphique des résidus standardisés selon la prévision standardisée est présentée Annexe 3.

Les courbes ROC, étudiant la capacité de ce test à distinguer les patients ayant une EVA d'obstruction supérieure à la médiane des EVA, ou le premier et troisième quartile de valeurs d'EVA est présentée Figure 4. Les aires sous la courbe sont respectivement de 0,789 ; $IC_{95\%}$ [0,735 ; 0,844] pour la médiane d'EVA, 0,808 ; $IC_{95\%}$ [0,744 ; 0,872] pour le 1^{er} quartile, et 0,819 ; $IC_{95\%}$ [0,760 ; 0,879] pour le troisième quartile.

L'analyse de corrélation entre le nouveau score CDOS2 et les données IRM de la semaine 24 sont présentées Tableau 9. La Corrélation entre le nouveau CDOS et le CDAI est

très faible, à $r=0,137$ ($p=0,0046$), mettant bien en évidence que la dimension obstructive n'est pas mesurée par le CDAI. Il n'existait pas de corrélation entre le CDOS2 et les données biologiques de l'inflammation (CRP : $r=-0,18$; $p=0,802$ et calprotectine fécale : $r=0,179$; $p=0,335$). Enfin le CDOS2 a été corrélé à principales données quantitatives issues des entéro-IRM. Il n'existait pas de corrélation entre le CDOS2 et la dilatation maximale du grêle d'amont ($r=0,072$; $p=0,547$). Il existait une forte corrélation inverse entre le CDOS2 et le diamètre minimal de la sténose sans que ce résultat ne soit statistiquement significatif ($r=-0,780$; $p=0,513$).

CHAPITRE 5 : VALIDATION INTERNE DU CDOS 2

La validation interne par Bootstrap retrouve une corrélation à $R=0,631$ ($p<0,001$) avec un intervalle de confiance à $IC_{95\%}[0,541$ et $0,704]$. Cette faible perte de corrélation était attendue. En effet, elle est le reflet d'une population différente de celle de base, et constitue en cela une validation interne.

Conclusion

Notre étude est la première à tester un score proposé a priori, à établir et à valider de façon interne à notre cohorte, un nouveau score clinique mesurant l'intensité des signes obstructifs au cours de la MC sténosante. Ce score est basé sur la corrélation avec l'EVA évaluant de façon globale la sévérité des signes obstructifs.

La symptomatologie d'une sténose de l'intestin grêle est parfois trompeuse, et prend en compte une notion dynamique pouvant aboutir à des comportements adaptatifs comme la restriction alimentaire. Cette symptomatologie particulière fait de l'obstruction une atteinte difficilement quantifiable. Le CDOS1, basé sur les critères intuitivement liés à l'existence d'une sténose de l'intestin grêle et construit par des experts, présentait une corrélation modérée à l'estimation du niveau de sévérité des symptômes obstructifs évalué par le clinicien à l'aide d'une EVA au cours de l'étude CREOLE. Un redécoupage du score en fusionnant ou en recodant les catégories initialement déterminées par les experts à l'aide d'une méthode de régression logistique multiple a permis d'en améliorer les performances. La détermination d'un nouveau score clinique d'obstruction, basé sur le recueil quantitatif des composantes du score CDOS1, permet d'obtenir un score ayant une bonne corrélation à l'EVA d'obstruction ($r=0,66$; $p<0,001$). Nous avons pu valider ce score sur notre cohorte par Bootstrap pour obtenir une corrélation à $0,631$ ($p<0,001$), ce résultat est fort et demande à être validé dans d'autres cohortes indépendantes. Il est attendu que la corrélation issue de la validation interne par Bootstrap soit plus basse que celle issue par régression linéaire multiple, elle est aussi plus représentative de la corrélation réelle du CDOS2 à la sévérité des signes obstructifs.

Habituellement, la sévérité de l'activité de la MC est évaluée par le CDAI ou l'HBI, qui ne tiennent pas compte spécifiquement de la dimension obstructive. Le CDOS1 puis le CDOS2 permettent de répondre à cette lacune. La comparaison entre CDOS2 et CDAI est faible, confirmant une complémentarité dans la pratique clinique entre tous ces outils, pour appréhender au mieux l'ensemble des dommages liés à l'évolution de la MC. Le CDOS2 présente ainsi un intérêt potentiel indéniable dans la pratique clinique pour appréhender au mieux l'ensemble des dommages liés à l'évolution de la MC. De plus, ce score est

relativement simple à calculer en consultation avec une grille quantitative de symptômes préalablement remplie par le patient, et est intuitivement lié à la sévérité de l'obstruction jugée par le médecin.

La prise en charge des sténoses grêliques symptomatiques de MC, reposait sur la dilatation endoscopique, ou sur la chirurgie par stricturoplastie ou résection segmentaire. Ces différentes stratégies étaient guidées par la localisation et la longueur de la sténose¹¹. Ces stratégies ont été bouleversées par l'avènement des anti-TNF. Il existait une controverse dans l'indication ou la non-indication des anti-TNF dans les sténoses symptomatiques de MC. Si le rôle de l'infliximab a été évalué par des cohortes rétrospectives¹²⁻¹⁴, l'étude CREOLE est la première à confirmer la possibilité de traiter par anti-TNF les patients atteints de sténoses symptomatique du grêle dans le cadre d'une MC, elle a même proposée un score prédictif de réponse. Ces résultats suggèrent que le recours à la chirurgie sera de plus en plus rare dans les années à venir pour ce type de situation. Ainsi, le CDOS2 pourrait constituer un outil de choix pour inclure et suivre ce type de patients.

Les résultats obtenus sont encourageants, mais il n'a pas été possible de mettre en évidence de corrélation très forte ($r > 0,7$) entre le CDOS1 ou le CDOS2 et l'EVA d'obstruction. La première explication concerne la difficulté de l'appréciation de l'obstruction par une EVA. En effet, il est concevable que le référentiel utilisé dans cette étude pour traduire le niveau de sévérité des symptômes ne traduise pas la réalité de l'obstruction digestive des patients tant cette mesure est difficilement appréciable. L'utilisation d'un standard applicable est tout d'abord nécessaire pour permettre de valider un score d'obstruction de la maladie de Crohn sténosante. Il n'existe malheureusement pas d'examen de référence reconnu permettant de quantifier une atteinte obstructive et les processus complexes qui en découlent. Cette situation rendait l'EVA légitime comme référentiel, au prix d'une grande variabilité d'interprétation de cette EVA lorsque le recueil a été réalisé, comme lors des précédentes études utilisant la même méthodologie ayant permis de créer un score comme le CDEIS⁴ ou le CDAI¹. Il est également concevable que des données manquantes ou erronées puissent rendre notre analyse caduque. Néanmoins, les données analysées proviennent d'un essai prospectif dont la promotion a été assurée par le GETAID à partir d'un protocole détaillé, clair et de matériel de recueil ad-hoc. Les données recueillies à l'inclusion, soit 97 recueils, n'ont pas été pris en compte dans la création du nouveau score CDOS, car les composantes du CDOS ont été recueillies de façon rétrospective. De plus il existe un biais de

sélection dans le fait que les patients ayant eu un échec du traitement et sortis d'études ne sont pas inclus dans notre analyse.

Il est important de noter qu'il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude CREOLE, qui n'a pas été dessinée pour répondre à notre question, et le recueil des données n'était pas centré sur cette problématique. Les données utilisées ici sont nombreuses et portent sur 97 patients évalués à différents moments de leurs maladies, de ce fait ces données sont non indépendantes entre elles.

La construction de courbes ROC repose, dans notre travail, sur un découpage arbitraire de la variable EVA, en quartiles, définissant a posteriori des catégories d'obstruction « faibles », « intermédiaires » ou « forte ». En effet, il n'a pas été prévu d'estimation en sous-groupes lors du recueil, et ce découpage arbitraire a posteriori est une possible limite dans les conclusions que nous pouvons tirer de ces informations.

Bien que l'IRM soit un examen de choix dans l'évaluation d'une maladie de Crohn transmurale du grêle¹¹, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation statistiquement significative entre notre nouveau score CDOS et des données IRM intuitivement liées à la sévérité d'une sténose digestive ou de ses conséquences (diamètre maximal du grêle d'amont, ou diamètre minimum de la sténose). Ceci peut être expliqué par le relativement faible effectif de données IRM (77), en effet nous n'avons pas pu inclure les données IRM de la semaine 0, puisque le recueil quantitatif des composantes du CDOS n'a pas été jugé fiable pour l'élaboration de ce score, car recueilli de façon rétrospective. Nous notons tout de même une forte corrélation négative entre le CDOS2 et le diamètre minimal de la sténose à l'IRM, suggérant une tendance à une élévation du CDOS2 en cas de diamètre minimal de sténose faible.

Le CDOS2, repose sur un recueil de symptômes sur 8 semaines ce qui peut limiter son utilisation en pratique quotidienne. Il est concevable qu'un biais de mémoire puisse altérer l'évaluation par le clinicien sur une période si longue. La constatation de niveaux de sévérité faible pour des patients hospitalisés pour un épisode occlusif (catégorie 6 du CDOS) ou de niveau élevé pour des patients ne présentant théoriquement aucun symptôme (catégorie 0 du CDOS) peut aller dans le sens de cette hypothèse.

Le CDOS2 doit être validé, dans un second temps, dans une cohorte indépendante, et pourrait s'avérer utile pour apprécier la sévérité d'une MC sténosante sur la base d'éléments cliniques, identifier les patients rapidement soulagés de leurs symptômes et ceux qui ne répondent pas au traitement. Enfin en cas de validation robuste de ce score, une validation

dans d'autre langue pourrait s'avérer utile pour s'assurer de la reproductibilité d'un score international.

Notre travail est le premier à établir et réaliser une validation interne d'un score clinique d'obstruction dans la MC. D'autres études dédiées sont nécessaires pour valider notre score, dans une cohorte indépendante.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹BEST WR, BECKTEL JM, SINGLETON JW, *et al.* Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3): p439-44.
- ² HARVEY RF, BRADSHAW JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980 Mar 8 ;1(8167) :p514.
- ³ BEST WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr;12(4):p304-10.
- ⁴ MARY JY, MODIGLIANI R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989 Jul;30(7):p983-9.
- ⁵ CELLIER C, SAHMOUD T, FROGUEL E, *et al.* Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994 Feb;35(2):p231-5.
- ⁶ PARIENTE B, COSNES J, DANESE S, *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):p1415-22.
- ⁷ PARIENTE B, MARY JY, DANESE S, *et al.*, Development of the Lémann Index to Assess Digestive Tract Damage in Patients with Crohn's Disease *Gastroenterol* 2015 Jan;148(1):p52-63
- ⁸ COSNES J, CATTAN S, BLAIN A, *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):p244-50.
- ⁹ BOUHNİK Y, CARBONNEL F, LAHARIE D, *et al.* Efficacy of Adalimumab in Patients With Crohn's Disease and Symptomatic Small Bowel Stricture: A Multicentre, Prospective, Observational Cohort Study (CREOLE). *Gastroenterology*. 2015 ;148 Suppl, S-62
- ¹⁰ SATSANGI J, SILVERBERG MS, VERMEIRE S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun;55(6):p749-53.
- ¹¹ RIEDER F, LATELLA G, MAGRO F, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016 Feb;29(3):p1-13
- ¹² VASILOPOULOS S, KUGATHASAN S, SAEIAN K, EMMONS J, *et al.* Intestinal strictures complicating initially successful infliximab treatment for luminal Crohn's disease *The Am. J. of Gastroenterol*. 2000 Sept;95(9);2503

¹³ PELLETIER AL, KALISAZAN B, WIENCKIEWICZ J, *et al.* Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Nov1;29(3):p279-85

¹⁴ SORENTINO D. Role of biologic and other therapies in stricturing Crohn's disease :what have we learnt so far ? *Digestion* 2008 ;77:3838-47.

TABLEAUX ET FIGURES

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 :

Distribution (Boxplot) d'EVA selon le codag ordinal du CDOS originel aux semaines 0, 8, 16 et 24. $n=349$ observations.

Présentation en quartiles, marge d'erreur à 5%.

Figure 2 :

Distribution (nuage de points) d'EVA selon le codag ordinal du CDOS originel aux semaines 0, 8, 16 et 24. ($n=349$). $r=0,564$ $p<0,001$.

Figure 3 :

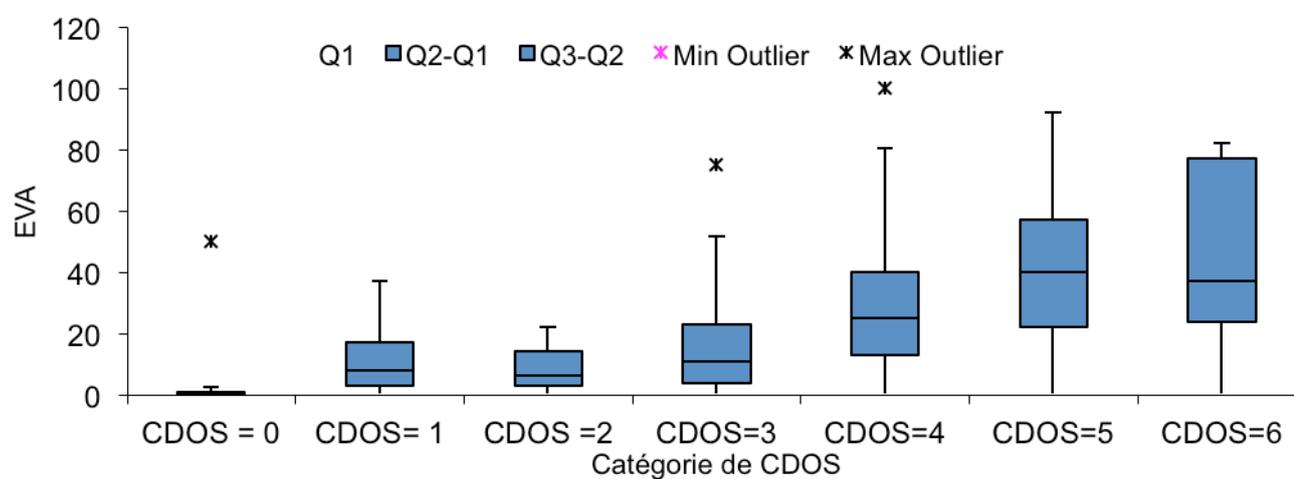
Distribution d'EVA selon le CDOS2 ($n=252$). $r=0,66$ $p<0,001$.

Figure 4

Courbes ROC de discrimination, à partir du CDOS2, d'une population ayant une EVA inférieure à la médiane, ou au 1^{er} quartile ou au 3^e quartile et d'une population ayant une EVA supérieure à ces limites.

FIGURES

Figure 1 :



		Catégorie du CDOS						
		0	1	2	3	4	5	6
n		32	13	16	59	99	97	33
Mediane EVA		0	8	7	11	25	40	37
Moyenne EVA+/-ET		4 ± 10	11 ± 11	9 ± 7	18 ± 18	30 ± 23	41 ± 23	49 ± 29
Maximum EVA		50	37	22	75	100	92	82

Notes : Q1 : 1^{er} Quartile ; Q2 : 2^{em} Quartile ; Q3 : 3^{em} Quartile

Figure 2

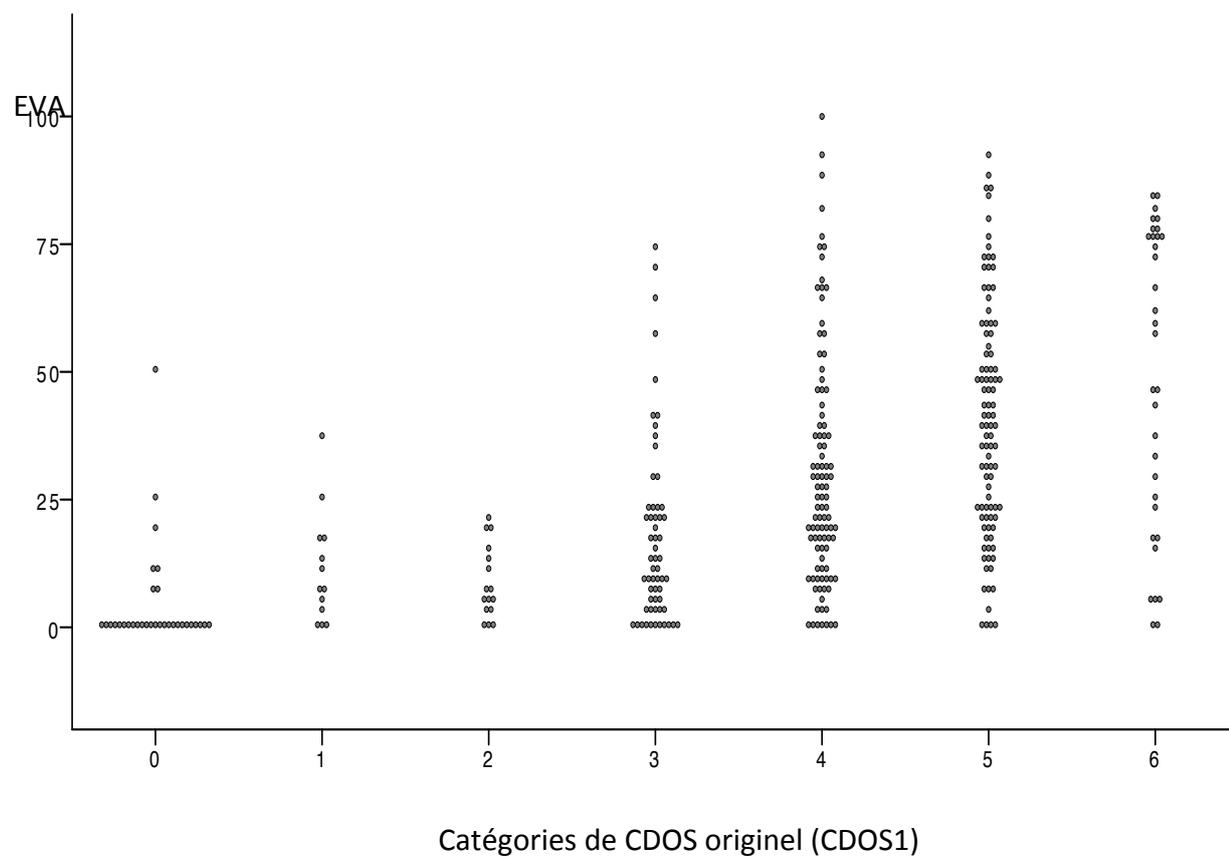
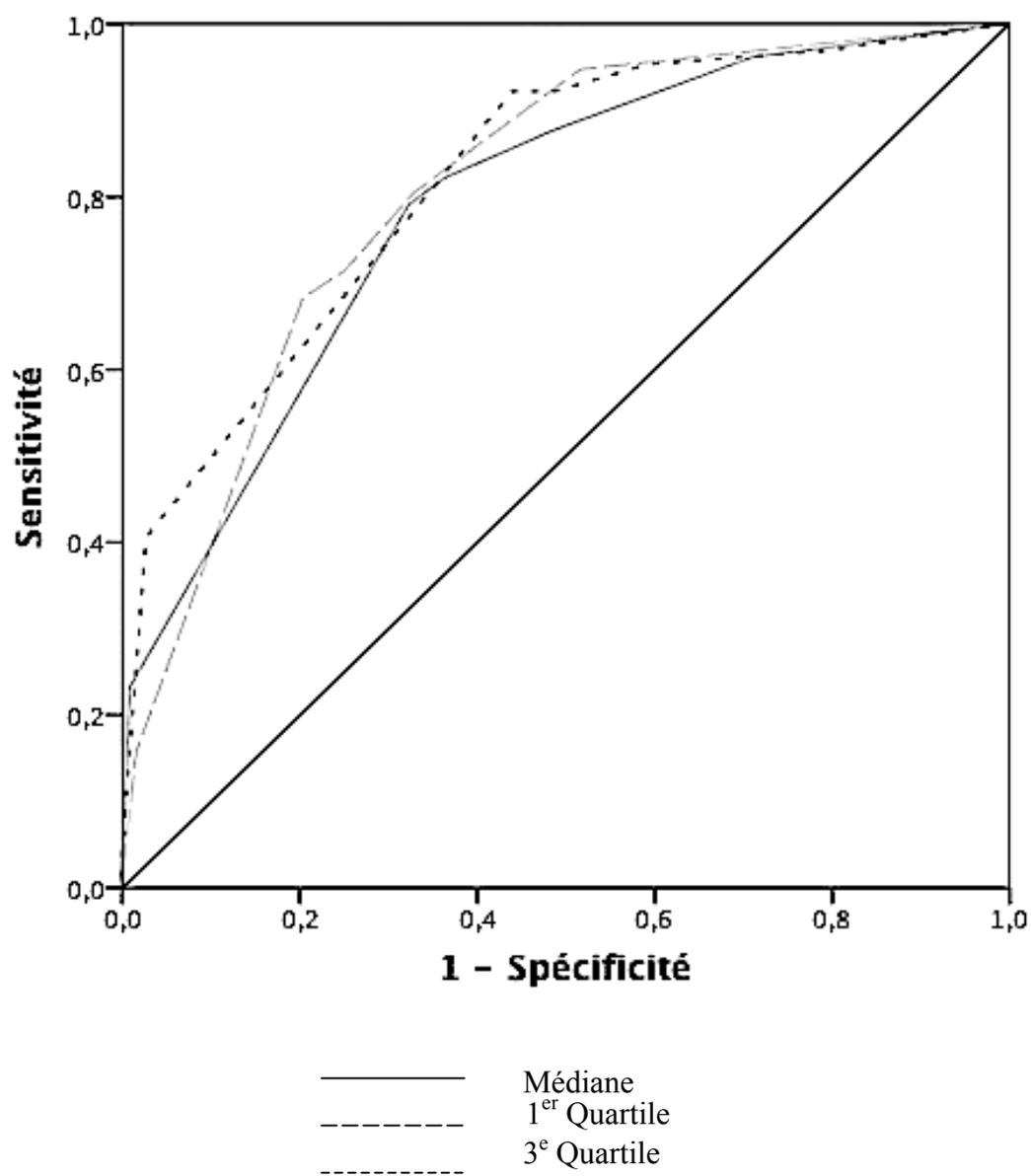


Figure 4 :



TABLEAUX

Tableau 1 : Présentation du score CDOS Originel tel qu'il est utilisé dans l'étude CREOLE.

	Nombre de jour(s)
Douleur obstructive (survenant après les repas ou augmentée par l'alimentation, avec des bruits intestinaux qui soulagent la douleur) Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__
Nausées Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__
Vomissement Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__
Restriction alimentaire Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__
Blocage intestinal spontanément résolutif (arrêt des gaz avec un ballonnement abdominal) Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__
Blocage intestinal non résolutif ayant conduit à une hospitalisation (arrêt des gaz avec un ballonnement abdominal) Nombre de jour(s) durant les 8 dernières semaines (0-56)	__

Cette grille permet d'évaluer le niveau des symptômes obstructifs au cours des 8 dernières semaines

Entourez le niveau

Niveau	Description
0	Absence de symptôme obstructif
1	Douleur obstructive minime ou modérée, survenue moins de 4 fois au cours des 8 dernières semaines sans nausée sans vomissement sans restriction alimentaire sans blocage intestinal
2	Douleur obstructive minime ou modérée, survenue 4 fois ou plus au cours des 8 dernières semaines sans vomissement sans blocage intestinal
3	Douleur obstructive intense <u>ou</u> douleur obstructive survenue moins de 3 fois au cours des 8 dernières semaines avec vomissement <u>ou</u> blocage intestinal résolutif sans hospitalisation
4	Symptômes intermédiaires entre niveaux 3 et 5
5	Douleur obstructive survenant chaque jour associée au moins 3 jours Avec vomissement <u>ou</u> blocage intestinal résolutif sans hospitalisation
6	Au moins un épisode occlusif complet ayant conduit à une hospitalisation au cours des 8 dernières semaines

Au cours des 8 dernières semaines

Aucun
symptôme



Symptômes très
importants

Tableau 2 : Caractéristiques des 97 patients inclus dans l'étude

Nombre (n)	97
Sexe Masculin (n(%))	44 (45)
Age (médiane (IQR)) en année	36 (29 – 46)
Durée d'évolution de la MC (médiane(IQR)) en année	8.9 (3.5-15.1)
Phénotype de la Classification de Montréal (n(%))	
L1 / L2/ L3	59(60)/3 (3)/36 (37)
B2	97 (100)
P	19 (20)
Antécédents de résection intestinale (n(%))	43 (44)
Tabagisme (n(%))	
Actif	42(43)
Ancien	17(18)
Jamais	38(39)
Début des symptômes obstructifs (moyenne± ET)	3,7 ± 10
Traitements antérieurs (n(%))	
Aminosalicylés	65 (67)
Budésonide	59 (61)
Corticoïdes > 20 mg/j	73 (75)
Azathioprine/ 6MP	72 (74)
Méthotrexate	11(11)
Infliximab	6 (6)
Antécédents de dilatations endoscopiques (n(%))	16 (16)

Tableau 3 : Descriptif des patients en fonction du suivi de l'étude

	Semaine 0	Semaine 8	Semaine 16	Semaine 24
n	97	90	85	77
CDOS (Moyen ± Ecart type)	4,8 ± 0,89	3,4 ± 1,8	3,2 ± 1,7	3,2 ± 1,8
CDOS (n(%))				
0	0	13 (14)	7 (8)	12 (16)
1	0	4 (4)	6 (7)	3 (4)
2	0	4 (4)	6 (7)	6 (8)
3	7 (7)	15 (17)	21 (25)	16 (21)
4	31 (32)	23 (26)	22 (26)	23 (29)
5	37 (38)	27 (30)	22 (26)	11 (14)
6	22 (22)	4 (4)	1 (1)	6 (8)
Traitement (n(%))				
Corticoides	41 (42)	21 (23)	16 (19)	10 (13)
Azathioprine / 6 Mercapto purine	41 (42)	40 (44)	36 (42)	27 (35)
Adalimumab	97 (100)	90 (100)	84 (99)	71 (91)
Activité de la MC				
CDAI>150 (n(%))	58 (61)	25 (28)	25 (29)	12 (15)
CRP moyenne± Ecart type (mg/L)	11 ± 18	5 ± 8	5 ± 9	6 ± 15
Calprotectine moyenne± Ecart type (µg/g)	415 ± 787	353 ± 292	325 ± 504	130 ± 202
Evolution				
Sortie de l'étude (n (% par rapport au nombre de patient inclus))	0	7 (7)	12 (12)	20(20)
Occlusion	0	7	8	15
Chirurgie	0	6	6	10
Dilatation endoscopique	0	2	3	4
Effet secondaire grave	0	1	3	4
Grossesse	0	0	0	1
Perdu de vue	0	0	0	5
EVA d'obstruction				
Moyenne ± Ecart type	58±23	25±23	23±21	20±22
Mediane (IQR)	59 (47-74)	19 (6-41)	18 (5-36)	14 (4-29)

Tableau 4. : Coefficient de corrélation entre EVA et CDOS Originel aux différentes visites.

	n	Coefficient de corrélation de Pearson (r)	p (seuil de significativité bilatéral)
Semaine 0	97	0,293	0,004
Semaine 8	90	0,608	<0,0001
Semaine 16	85	0,382	0,003
Semaine 24	77	0,488	<0,0001
Semaines 0 à 24	349	0,564	<0,00001

Tableau 5 : Analyse de régression linéaire multiple entre l'EVA et les catégories de CDOS, selon trois modèles, le CDOS originel, le Modèle 2 avec catégories 0,1 et 2 regroupées et le Modèle 3 avec les catégories 4 et 5 regroupées.

	R	R ²	Variable	Coefficients non standardisés	
				Estimation	Ecart-type
Modèle 1 catégories de CDOS testées; 0/1/2/3/4/5/6	0,586	0,344	CDOS1	6,8	7,3
			CDOS2	4,3	6,8
			CDOS3	14,3	4,9
			CDOS4	32,7	4,5
			CDOS5	39,5	4,5
			CDOS6	54,6	5,5
Modèle 2 catégories de CDOS testées; 0-1-2/3/4/5/6	0,585	0,342	CDOS3	11,7	4,1
			CDOS4	30,1	3,6
			CDOS5	36,9	3,6
			CDOS6	52,0	4,8
Modèle 3 catégories de CDOS testées; 0-1-2/3/4-5/6	0,577	0,333	CDOS3	11,7	2,9
			CDOS4-5	33,5	3,3
			CDOS6	52,0	4,8

Tableau 6 : Coefficients de corrélation simple entre les différents CDOS recodés. Coefficients de regression linéaire simple. $p < 0,001$.

	n	Modèle 1 (originel)	Modèle 2	Modèle 3
R à la semaine 0	97	0,293	0,263	0,204
R à la semaine 8	90	0,608	0,617	0,594
R à la semaine 16	85	0,382	0,391	0,367
R à la semaine 24	77	0,490	0,493	0,507
R à l'ensemble des visites	349	0,564	0,584	0,576

Tableau 7 Variables indépendantes intégrées dans la conception du CDOS2.

Composante du CDOS	Durée (jours)	n	EVA moyenne+/-ET	Variable
Douleur obstructive	0	49	6 +/- 13	1
	>0 jours	203	27 +/- 22	2
	> 3 jours	152	31+/-22	3
	> 16 jours	101	36+/-22	4
	> 32 jours	52	42 +/- 22	5
Restrictions alimentaires	0	97	13+/-16	6
	> 0 jours	155	29+/-23	7
	>16 jours	77	35+/- 26	8
Nausées	0	129	17+/-21	9
	>0 jours	123	28+/- 21	10
	>4jours	58	35+/-19	11
	>10 jours	30	40 +/- 20	12
Vomissements	0	203	21+/-21	13
	>0 jours	49	32 +/- 24	14
	>2 jours	13	41+/-29	15
Occlusion	0	105	13+/- 17	16
	> 0 jours	147	30+/- 23	17
	>8 jours	68	37+/-22	18
Hospitalisation	0	241	22+/-21	19
	>0 jour	11	43+/-34	20
	>1 jours	6	63+/-35	21

Tableau 8 : Critères composant le meilleur score possible à partir des composantes du CDOS2.

	Coefficients non standardisés		Coefficient simplifié	p	R
	A	Erreur standard			
Douleur > 0j	5,415	3,137	1	0,008	0,660
Douleur >16j ou Nausée	9,974	2,699	2	0,001	
Douleur>3j et Restriction ou Nausée	10,269	2,725	2	0,001	
Douleur > 32j et Restriction et Occlusion>8j	19,076	3,678	4	0,001	
Douleur >16j et Restriction > 16j et Hospitalisation >1j	35,420	9,944	7	0	

Tableau 9 : Corrélations bivariées entre les valeurs du CDOS2 et les données de CDAI, CRP, à chaque visites et calprotectine, IRM à la semaine 24.

	n	R	p
CDAI	214	0,137	0,0046
CRP	204	-0,18	0,802
Calprotectine	31	0,179	0,335
IRM			
Dilatation maximale du grêle d'amont	72	0,072	0,547
Diamètre minimum de sténose	72	-0,78	0,513

Annexes

Annexe 1 : Détail du score CDOS1

Intensité Douleur Obstructive (DO)	Hospita- lisation	Nb de jours avec DO	Signes associés (Nausées, vomissements)	Nb de jours avec signes associés	Restriction alimentaire	SCORE
Nulle	Non				Non	0
Minime ou modérée*	Non	< 4	Isolée		Non	1
Minime ou modérée	Non	≥ 4	Isolée		Non	2
Nulle	Non		Isolée		Oui	3
Minime ou modérée	Non	>0 et <56	+ signes associés	< 3	Ind***	3
Sévère**	Non	1	Ind		Ind	3
Minime ou modérée	Non	>0 et <56	+ signes associés	≥ 3	Ind	4
Sévère	Non	> 1 et ≤ 7	Ind		Ind	4
Minime ou modérée	Non	56	+ signes associés	≥ 3	Ind	5
Sévère	Non	> 7	Ind		Ind	5
Ind	Oui	Ind	Ind		Ind	6

* *survenant après les repas ou augmentée par l'alimentation, avec des bruits intestinaux qui soulagent la douleur*

** *arrêt des gaz avec ballonnement abdominal*

*** *indifférent*

Annexe 2 : Exemple de présentation du score CDOS2

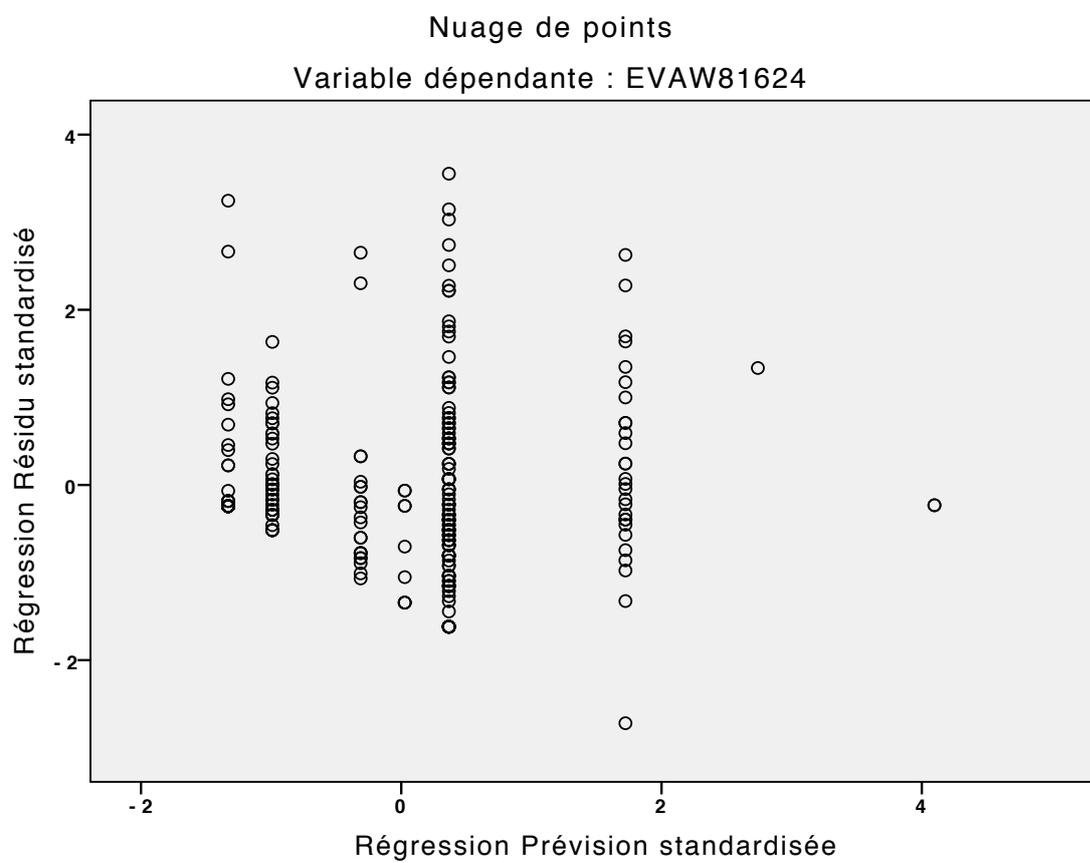
Recueil des nombres de jours de :

- Douleurs obstructives = .../56
- Nausées = .../56
- Restrictions alimentaires =.../56
- Occlusions =.../56
- Hospitalisation =.../56

La situation clinique du patient évalué doit être confronté à chacune des 5 étapes du score CDOS2, et si il remplit les conditions d'une étape, se voit attribuer les points correspondants. En fin de score, les points sont additionnés et exprimés sur 16.

Etape		Oui=1 Non=0	Coefficient multiplicateur
1	Douleur > 0j	...	x1
2	Douleur >16j ou Nausée	...	x2
3	Douleur>3j et Restriction ou Nausée	...	x2
4	Douleur > 32j et Restriction et Occlusion>8j	...	x4
5	Douleur >16j et Restriction > 16j et Hospitalisation >1j	...	x7
			Score total =.../16

Annexe 3 : Représentation graphique des résidus standardisés du score CDOS2.



Score clinique d'obstruction intestinale au cours de la maladie de Crohn (CDOS)

Etude de corrélation entre le score et ses composantes et les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients à partir de l'étude CREOLE.

Résumé en Français

Introduction : Dans la Maladie de Crohn (MC), une sténose intestinale survient chez 50% des patients après 20 ans d'évolution. Un score clinique d'obstruction (CDOS), mesurant l'intensité des signes obstructifs a été construit par le Groupe d'étude des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID). Un recueil des caractéristiques liées à l'obstruction a été effectué ainsi qu'une estimation globale de l'intensité des signes obstructifs (EVA). L'objectif de ce travail était d'étudier la corrélation entre le CDOS et EVA.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'un travail ancillaire de l'étude CREOLE, la liaison du CDOS et EVA a été étudiée par une méthode de corrélation linéaire simple. Un nouveau modèle (noté CDOS2) a été évalué par régression linéaire multiple. Le CDOS2 a été validé, dans la cohorte, par la méthode de rééchantillonnage du Bootstrap puis comparé aux données cliniques, morphologiques (IRM), et biologiques par une méthode de corrélation linéaire simple.

Résultats : 97, 90, 85 et 77 patients ont été évalués respectivement aux semaines 0, 8, 16, et 24. La corrélation entre le CDOS originel et l'EVA d'obstruction était modérée ($r=0,564$; $p<0,001$). Un nouveau score (CDOS2) a ainsi été créé à partir des données de régression linéaire multiple et de l'EVA. Le CDOS 2 a une corrélation supérieure à son prédécesseur ($r=0,66$; $p<0,001$). La validation interne par Bootstrap du CDOS2 a montré une corrélation équivalente ($r=0,631$; $IC_{95\%}$ [0,541 ; 0,704] ; $p<0,001$).

Conclusion : La corrélation entre le CDOS originel et l'EVA est modérée. Le CDOS2 bien corrélé à l'EVA, validé en interne, qui devra être validé dans une cohorte indépendante.

Mots clés (français) : Maladie de Crohn , Score Clinique, Obstruction, Etude de Corrélation

Clinical score of intestinal obstruction in stricturing Crohn's disease (CDOS).

Correlation study between the score and its components based on CREOLE Cohort Study.

Abstract (english) :

Introduction : Strictures occurs in 50% of patient suffering from Crohn's Disease (CD) after 20 years of evolution. A clinical score, (CDOS) measuring obstructive's symptom, have been developed by a the Groupe d'étude des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID). Obstructive symptoms, have been prospectively reported, with a global estimation (EVA) of obstruction made by physician going from 0 (no obstructive symptoms) to 100 (maximal obstructive symptoms) over a 8 weeks periods. The aim of this study is to look for the correlation of CDOS and EVA.

Patient and method : It is an ancillary study of the Creole Study. Link between CDOS and EVA was studied by simple linear regression. Other CDOS, made from the original and a new CDSO called CDOS2 were evaluated by multiple regression. CDOS has been validated in our cohort by Bootstrap and then compared to clinical, biological and RMI data by simple linear regression. *Results* : Ninety-seven, 90, 85, and 77 patients have been respectively included at weeks 0,8,16 and 24. Correlation between CDOS and EVA was poor ($r=0,564$; $p<0,001$). Alternatives models of CDOS were generated which can improve a little this correlation ($r=0,584$ et $r=0,576$; $p<0,001$). A new score (CDOS2) has been created by multiple linear regression. CDOS has a better correlation to EVA than CDOS ($r=0,66$; $p<0,001$). Internal validation by bootstrap shows a good correlation ($r=0,631$; $IC_{95\%}$ [0,541 ; 0,704] ; $p<0,001$). *Conclusion* : Correlation between CDOS and EVA was poor. Our result allowed the creation of a new CDOS well correlated to EVA, with internal validation, which one needs to be validated in an independent cohort .

Keywords (english) : Crohn's Disease, Clinical score, Obstruction, Correlation Study

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06