

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° **(Renseigné par la
Scolarité)**
2019-146

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

par

Astrid DE MAISSIN

née le 17/03/1991 à Bordeaux

Présentée et soutenue publiquement le 30/09/2019

**RECONNAISSANCE AUTOMATIQUE DES LESIONS MUQUEUSES DU GRELE
VISIBLES EN VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DE MALADIE DE CROHN.**

Président : Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Arnaud BOURREILLE

Remerciements

Je remercie respectueusement,

Le président du jury, **Monsieur le Professeur Bruley des Varannes,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre enseignement de la gastro-entérologie et votre aide précieuse lors des années où j'ai été référente des internes. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Arnaud Bourreille,**

Merci de m'avoir donné la chance de travailler avec vous. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et votre aide dans l'élaboration de ce projet et dans la rédaction de ce travail. Merci pour votre enseignement de la gastro-entérologie et notamment des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Merci surtout pour ces visites et contre-visites enrichissantes et parfois passionnées qui ont aidé à forger ma culture clinique mais surtout mon raisonnement médical. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Les membres du jury,

Madame le Docteur Trang,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour ton implication dans l'enseignement des internes et ta disponibilité notamment pour les internes perdus à l'UMA mais aussi lors des astreintes. Travailler avec toi aura été un grand plaisir. Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Coron,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, merci pour votre enseignement de l'endoscopie. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Normand,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci à toi et ton équipe pour votre implication précieuse dans ce projet. Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Je remercie également,

Madame le Professeur Matysiak, Monsieur le Professeur Bennouna-Louridi et Monsieur le Docteur Gournay,

Je vous remercie pour votre enseignement de la gastro-entérologie mais également de l'anglais médical lors des séances de bibliographie du mercredi matin. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Les Docteurs Archambeaud, Cauchin, Cerbelaud, Jirka, Flamant, Le Rhun, Musquer, Pecout et Touchefeu,

Merci pour votre enseignement de la gastro-entérologie. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Les Docteurs Amil, Bauguion, Faroux, Fron, Garceau, Koudougou, Laly, Macé et Schnee,

Merci pour le semestre passé avec vous à La Roche Sur Yon. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mes anciens chefs de clinique, **les Docteurs Chapelle, Dagouat, Etchepare, Freyssinet, Guillouche, Habes, Lim, Quénéhervé et Takoudju.**

Ce fut un plaisir de travailler avec vous, merci pour votre accompagnement au quotidien. Merci particulièrement à Marie, Pauline et Nicolas qui avez été à mes côtés lors de mes premiers semestres, merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, merci pour tout ce que vous m'avez appris en gastro-entérologie, mais pas seulement.

Tous mes co-internes et anciens co-internes **Matthieu, Ludovic, Raphaël, Claire, Elise, Alix, Miloud, Marine, Oriane, Hannah, Lucie, Laure, Quentin, Juliette, Astrid I, Geoffrey, Pierrine, Margaux, Victor, Samuel, Hugo et Aurélie.**

Merci pour tous ces excellents moments passés avec vous tant en staff, que de dans les services à se serrer les coudes. Merci pour votre aide et votre soutien. Merci surtout pour les excellentes soirées (pas assez nombreuses) passées avec vous, en espérant qu'il en reste encore de belles à venir.

Merci à toutes les équipes soignantes du service d'Hépatogastro-Entérologie, aux infirmières d'endoscopie, aux secrétaires et à l'équipe du CIC. Merci surtout à **Chanchan** (de m'avoir presque tout appris en endoscopie), **Jeff, Aurélie, Sandrine, Martine, Antoine, Cédric, Katia, Amélie, Anne, Isabelle, Marjorie, Anaelle, Madame Huteau,** merci pour votre bonne humeur et vos bons conseils lors de ces nombreuses heures passées dans le service. Travailler avec vous aura été un plaisir.

A mes amis de l'internat, surtout **Tilda, Wallid et Claire,** merci pour toutes ces soirées barquettes que je n'oublierai jamais.

A mes ananas préférés **Maëva, Catherine, Marion (La Douille puisque le surnom est maintenant dévoilé) et Raphaël,** merci pour votre accueil formidable lorsque je suis arrivée à Nantes, merci pour toutes les soirées flèche, le ski, les congrès endiablés, les week-ends plage et j'en oublie.

A **Béné, Clo, Ombeline, Gireg et Laure** mes amis d'enfance, merci pour tous ces bons moments, malgré la distance, merci pour cette forte amitié qui nous lie malgré la distance et mes capacités de communication pas toujours au rendez-vous.

A **Flo** qui a été la meilleure co-équipière de voile de tous les temps.

Je remercie enfin,

Mes parents,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour m'aider et me soutenir pendant toutes ces années d'étude.

C'est grâce à votre amour et votre patience que je suis arrivée là. Vous êtes des parents formidables. Ces quelques lignes ne seront pas suffisantes pour dire toute l'admiration que j'ai pour vous.

Ma sœur Clémence et mon frère Henri,

Merci pour tous ces moments merveilleux de l'enfance passés ensemble. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci d'avoir été les plus fiers joueurs de Playmobiles, les plus grands bâtisseurs de cabanes, des co-équipiers de voile de compète et des compagnons fidèles de bureau pendant nos années d'étude où le goûter était incontournable.

Mon parrain Yves et ma marraine Mijane,

Merci pour les modèles que vous constituez pour moi. Merci d'être à mes côtés dans les moments importants et tous les autres. Merci pour tous les kilomètres parcourus pour votre filleule.

Mon professeur de piano Christine,

Merci pour toutes ces années de patience et de bienveillance, merci pour l'enseignement de la musique que tu m'as offert, merci pour toutes les autres belles choses que nous avons partagées.

Sommaire

Liste des abréviations	8
1 Introduction	9
1.1 Lésions de l'intestin grêle dans la maladie de Crohn	9
1.2 Détection des lésions du grêle	10
1.2.1 Vidéo-capsule endoscopique de l'intestin grêle (VCE).....	10
1.2.1.1 Introduction	10
1.2.1.2 Modalités de préparation	11
1.2.1.3 Indications	11
1.2.1.3.1 Diagnostic initial de MC.....	11
1.2.1.3.2 Surveillance post-opératoire	12
1.2.1.3.3 Evaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME)	13
1.2.1.3.4 Reclassification des MICI inclassées	15
1.2.1.3 Limites.....	16
1.2.2 Echographie	18
1.2.2.1 Introduction	18
1.2.2.2 Diagnostic initial	18
1.2.2.3 Evaluation de l'activité de la maladie	18
1.2.2.3.1 Cicatrisation transmurale.....	18
1.2.2.3.2 Score d'activité de la maladie.....	19
1.2.2.3.3 Conclusion	19
1.2.2.4 Evaluation des complications transmuraux	19
1.2.2.5 Limites.....	19
1.2.3 Imagerie par résonance magnétique avec entérographie (IRM-E) et tomodensitométrie avec ou sans entérographie (TDM-E)	20
1.2.3.1 IRM-E.....	20
1.2.3.1.1 Introduction	20
1.2.3.1.2 Diagnostic initial et cartographie.....	20
1.2.3.1.3 Evaluation de l'activité de la maladie.....	20
1.2.3.1.4 Evaluation des complications extra-pariétales	21
1.2.3.1.5 Evaluation de la réponse au traitement.....	21
1.2.3.1.6 Limites	22
1.2.3.2 Tomodensitométrie avec ou sans entérographie (TDM / TDM-E).....	23
1.3 Intelligence artificielle.....	24
1.3.1 Définitions.....	24
1.3.2 Applications	28

1.3.2.1 Applications générales	28
1.3.2.2 Applications dans le domaine médical	29
1.3.2.3 Exemples d'applications en endoscopie.....	30
1.3.2.3.1 Traitement des Big Data	30
1.3.2.3.2 Traitement du signal	31
1.3.2.4 Applications en VCE.....	32
1.3.2.4.1 Outils d'aide à la lecture développés par l'industrie	32
1.3.2.4.2 Domaine de la recherche académique	33
1.3.2.4.2.1 Hors MC.....	33
1.3.2.4.2.2 Dans la MC	33
2. Méthodes	36
2.1 Patients.....	36
2.2 Bases de données	36
2.3 Réseau neuronal récurrent à attention	37
2.4 Apprentissage	39
2.5 Statistiques.....	39
2.6 Critères de jugement	39
3. Résultats	39
4. Discussion	45
Bibliographie	48

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ASCA	Anticorps Anti Saccharomyces Cervisiae
BLI	Blue Laser Imaging
CAD-CAP	Computer Assisted Diagnostic for CAPsule endoscopy
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severitiy
CECDAI	Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index
CI	Confidence Interval (intervalle de confiance)
CME	Cicatrisation Muqueuse Endoscopique
CRP	C-Reactive Protein
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
GETAID	Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
IA	Intelligence Artificielle
IC	Iléo-Coloscopie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRM-E	Imagerie par Résonance Magnétique avec Entérographie
LCI	Linked Color Imaging
MaRIA	Magnetic Resonance Index of Activity
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NBI	Narrow Band Imaging
PC	Patency Capsule
PEG	Poly-Ethylène Glycol
RCH	Rectocolite hémorragique
SES-CD	Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease
TDM	Tomodensitométrie
TDM-E	Tomodensitométrie avec Entérographie
TNF	Tumor Necrosis Factor
VCE	Vidéo-capsule endoscopique

1 Introduction

1.1 Lésions de l'intestin grêle dans la maladie de Crohn

Contrairement à la rectocolite hémorragique (RCH) dont les lésions sont limitées au colon, celles de la maladie de Crohn (MC) sont plus hétérogènes et peuvent s'étendre sur l'ensemble du tractus intestinal. Elles intéressent l'intestin grêle chez 70% des patients au diagnostic, et n'atteint pas les autres segments digestifs dans 30% des cas (1).

La classification de Montréal pour la MC distingue la **localisation** iléale (L1) de la localisation colique (L2) et de l'association iléo-colique (L3)(2), chacune correspondant à environ un tiers des patients (3). Environ 10 à 15% des patients ont une atteinte digestive haute (L4) (4). Cette atteinte est isolée dans 2 à 3% des cas (5). Les malades présentant ayant une atteinte du grêle ont un risque plus élevé : d'hospitalisations, de survenue de complications : sténoses, fistules et abcès ; de résection intestinale (6,7). Plus particulièrement, l'atteinte jéjunale est corrélée à un plus grand risque d'évolution vers un phénotype sténosant et de recours à des chirurgies abdominales répétées, contrairement aux atteintes iléales et oeso-gastro-duodénales (8–11). La classification de Paris pour les MC pédiatriques distingue ainsi les patients ayant une atteinte proximale à l'angle de Treitz (L4a) de ceux ayant une atteinte distale (entre l'angle de Treitz et la partie aborale du tiers proximal de l'iléon-L4b) (12). La classification de Montréal est imprécise dans la définition des patients « L4 », dans la mesure où elle ne définit pas précisément la limite entre les patients L4 et L1, alors que les pronostics sont différents.

Le **type** de lésion influence aussi probablement la sévérité de la maladie mais aucune définition consensuelle des atteintes de l'intestin grêle n'a été établie jusque-là. Un index terminologique intéressant l'ensemble des lésions de vidéo-capsule endoscopique (VCE) a été créé (13). Mais il est insuffisant pour les lésions inflammatoires. Récemment, un groupe d'experts internationaux a proposé une nomenclature précise des lésions visibles en VCE, associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (14). Des définitions ont été adoptées selon une méthodologie reconnue (DELPHI)(15,16). Les lésions décrites sont visibles sur le Tableau 1.

Tableau 1 :

Nomenclature et description des lésions du grêle visibles en VCE selon un consensus d'experts ayant utilisé la méthodologie DELPHI (14).

Nomenclature	Description	Concordance pour la nomenclature/ pour la description (%)
Ulcération aphtoïde	Minime perte de substance de la couche épithéliale, au fond blanc, entourée d'un halo érythémateux, posée sur une muqueuse normale.	85/96
Ulcération profonde	Perte de substance franchement déprimée par rapport à la muqueuse environnante qui est gonflée/œdémateuse, et dont le fond est blanchâtre.	96/85
Ulcération superficielle	Perte de substance légèrement déprimée avec un fond blanchâtre dont les caractéristiques ne correspondent ni à une ulcération aphtoïde ni à une ulcération profonde, selon les définitions ci-dessus.	81/85
Sténose	Rétrécissement de la lumière intestinale retardant ou empêchant le passage de la capsule (nécessite d'être évalué sur une vidéo).	100/88
Œdème	Aspect grossi, gonflé, engorgé des villosités.	85/81
Hyperémie	Zone de villosités énanthémateuses.	96/81
Dénudation	Zone muqueuse rosée où les villosités sont absentes.	81/81

1.2 Détection des lésions du grêle

Le consensus European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) recommande que tout patient chez qui une MC est diagnostiquée doit avoir une exploration de l'intestin grêle (par échographie, Imagerie par Résonance Magnétique avec Entérographie (IRM-E) et/ou VCE) (17).

1.2.1 Vidéo-capsule endoscopique de l'intestin grêle (VCE)

1.2.1.1 Introduction

La VCE a été développée en 2001 (18). Elle permet une exploration non invasive de l'ensemble de l'intestin grêle. Elle a donc connu un fort développement dans les MICI,

notamment dans la MC où les lésions du grêle sont fréquentes. Même si les consensus d'experts ont intégré la VCE dans les algorithmes de prise en charge, sa place reste à définir dans de nombreuses situations.

1.2.1.2 Modalités de préparation

Lors de la commercialisation de la première capsule, Given Imaging ® ne recommandait pas la réalisation d'une préparation préalable à la capsule. Mais il a été démontré que la présence de bulles et de résidus alimentaires au sein de la lumière et sur les parois intestinales entravait la lecture des capsules. Le temps de transit de la capsule, qui peut être allongé par la rétention intra-gastrique de la capsule ou un temps de transit intestinal anormalement long, altère aussi les performances diagnostiques de la VCE. En effet, au-delà de 8h d'examen, la batterie embarquée de la capsule ne permet pas de poursuivre l'enregistrement des images.

Huit études randomisées contrôlées ont évalué le bénéfice d'une préparation digestive préalable à la VCE sur la visualisation de la muqueuse intestinale, le rendement diagnostique et le taux d'examens complets (19–27). La préparation digestive améliore la qualité de visualisation de l'intestin (20,21,25,28–30). D'une étude à une autre, le type de préparation était variable. Concernant le rendement diagnostique et le caractère complet de l'examen, les études sont contradictoires. Certaines études démontrent une amélioration du rendement diagnostique sans augmentation du nombre d'examens complets (20,28,30), alors qu'une autre étude ne retrouve pas de différence significative pour le rendement diagnostique (31). Les modalités exactes de la purge sont débattues. Aucune différence n'a été démontrée en termes de qualité de la visualisation intestinale après une préparation « type coloscopie », soit 4 L de Poly-Ethylène-glycol (PEG), et une préparation allégée avec 1 ou 2 L de PEG (21,32).

Les prokinétiques permettent d'augmenter le rendement diagnostique mais ne permettent pas d'augmenter le taux d'examens complets (28,29). Le siméthicone, utilisé comme « agent anti-mousse », permet également une amélioration de la qualité de visualisation intestinale (26,33,34).

La société européenne d'endoscopie (European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) recommande l'ingestion de 2L de PEG avant la VCE, sans préciser le moment idéal de l'ingestion. Les prokinétiques ne sont pas recommandés. L'administration d'agents « anti-mousse » est suggérée (35). Mais ces études ont inclus moins de 2 % de patients ayant une MC, ces recommandations pourraient ne pas s'appliquer dans ce cas précis.

1.2.1.3 Indications

1.2.1.3.1 Diagnostic initial de MC

- Suspicion de MC :

Selon le Consensus ECCO 2018 (17), en cas de suspicion de MC une iélo-coloscopie (IC) doit être réalisée en premier lieu. Lorsqu'elle est normale, et qu'une MC est suspectée sur des arguments cliniques et ou biologiques (anémie, élévation de la calprotectine fécale, élévation des Anticorps Anti Saccharomyces Cervisiae - ASCA...), une VCE, une échographie ou une IRM-E doit être réalisée. La VCE détecte ainsi des lésions de MC dans environ 50% des cas (36). Mais elle manque de spécificité. Des lésions de l'intestin grêle évocatrices de MC sont retrouvées chez les sujets sains entre 10% (37) et 20% des cas (38). Les lésions détectées sont souvent difficiles à différencier des lésions provoquées par certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) notamment. Des lésions sont trouvées chez 75% des consommateurs d'AINS, jusqu'à deux semaines après leur arrêt (39,40). Le consensus ECCO 2013 recommande l'arrêt des AINS au moins un mois avant la réalisation d'une

capsule chez les patients atteints d'une MICI (41). Le lymphome, l'iléite radique, les infections opportunistes du Virus de l'Immuno-déficience Humaine, la tuberculose intestinale et la maladie de Behçet peuvent donner des lésions similaires à celles de la MC. Il faut donc évaluer la probabilité pré-test de MC, qui doit être élevée avant la réalisation de la VCE, en s'aidant d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (comme la calprotectine fécale et l'élévation des ASCA) et endoscopiques (présence de lésions évocatrices de MC en IC). Chez des patients chez qui le diagnostic de MC est évoqué sur des arguments cliniques avec un bilan endoscopique normal, lorsque la calprotectine fécale est supérieure à 100µg/g, des lésions évocatrices de MC sont retrouvées en VCE dans 42% des cas, et chez aucun patient lorsqu'elle est inférieure à 100µg/g (42).

- Evaluation initiale de l'intestin grêle lorsqu'une MC est diagnostiquée :

L'IC est le plus souvent suffisante pour le diagnostic positif de MC, mais l'évaluation de l'intestin grêle dans sa totalité est nécessaire une fois le diagnostic établi. Cette exploration doit être réalisée par VCE, échographie ou IRM-E selon le consensus ECCO 2018 (17). Dans cette indication, la bonne valeur prédictive négative de la VCE a été démontrée par 3 groupes d'experts, variant de 96 à 100% (38-40).

- Comparaison avec les autres modalités d'imagerie :

Une méta-analyse a démontré des capacités diagnostiques de la VCE supérieures à celles du transit du grêle avec un taux de détection de lésions de 16% pour le transit du grêle contre 52% pour la VCE (43).

Cette même méta-analyse démontre une amélioration significative du rendement diagnostique de la VCE sur la tomodensitométrie avec entérographie (TDM-E) (47% p<0.000001).

Les performances diagnostiques de la VCE par rapport à celles de l'IRM-E et de l'échographie de contraste sont similaires pour l'iléon terminal.

Une autre méta-analyse a démontré des performances diagnostiques de la VCE supérieures à celles de l'IRM-E pour la détection des lésions du grêle proximal (7 études, 251 patients, Odds Ratio 0,91, p=0,09) (44).

1.2.1.3.2 Surveillance post-opératoire

Dans les 10 ans suivant une résection iléo-caecale, 70% des patients récidivent sur le plan endoscopique, principalement sur l'anastomose iléo-colique ou directement en amont (45). Le taux cumulé de récurrence clinique sur l'iléostomie après colectomie totale était de 28% dans une méta-analyse récente. Le risque cumulé à 5 ans était de 23% et de 40% à 10 ans (46).

Une surveillance par IC à 6 mois d'une résection iléo-caecale, avec adaptation du traitement, est supérieure à une surveillance clinico-biologique simple concernant le risque de récurrence endoscopique à 18 mois (49% de récurrence en cas de surveillance active contre 67% en cas de surveillance simple, p=0.03) (47). Il est recommandé de réaliser l'IC 6 à 12 mois après la chirurgie.

Dans cette indication, la VCE, l'échographie, l'IRM-E et la calprotectine fécale pourraient constituer des alternatives à la réalisation d'une IC. Elles pourraient également avoir un intérêt en association à l'endoscopie, mais leur place reste à définir. La sensibilité diagnostique de la capsule en comparaison à l'IC atteint 62-76% (48), et des lésions sont détectées en amont de l'iléon terminal en VCE entre 62 et 100% des cas à 6 mois (48-51). Une métanalyse comparant les performances de la VCE à celles de l'IC a démontré des performances similaires (7 études, sensibilité 100%, spécificité 69%)(52). L'association de la VCE à l'IC pour l'évaluation endoscopique à 6 mois, avec modification de traitement en

fonction des constatations endoscopiques, permet de diminuer de 21 à 3% le taux de récurrence clinique à un an ($p=0.19$) (50).

1.2.1.3.3 Evaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME)

- impact de la CME sur l'évolution de la MC :

Plusieurs études ont démontré un impact significatif de la CME sur l'évolution de la MC avec notamment :

- une réduction du nombre d'hospitalisations (5).
 - une diminution significative des lésions inflammatoires après 5 ans de suivi et une diminution du recours aux corticoïdes (53).
 - une rémission sans corticoïdes et sans anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha. La proportion de malades en rémission sans corticoïdes était de 71% chez les malades ayant un Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) =0 contre 27% si existait des lésions endoscopiques ($p=0.036$). (54)
 - une diminution du risque de récurrence clinique après l'arrêt de l'infliximab chez des patients chez qui une rémission clinique avait été obtenue sous combinaison. La CME était significativement associée à la diminution du risque de rechute clinique (Hazard ratio (95% CI): 2.6 (1.3–5.3), $p = 0.005$) (55).
 - une diminution de recours à une chirurgie abdominale majeure, avec un risque de 14% chez les patients ayant atteint une CME contre 38% de ceux sans amélioration endoscopique ; $p<.0001$ (56). L'obtention d'une cicatrisation muqueuse complète ou partielle n'influait pas la fréquence du recours à la chirurgie.
 - une augmentation du nombre de patients en rémission clinique et du temps de maintien de la CME dans une méta analyse regroupant 12 études et 673 patients : augmentation significative du taux de patients en rémission clinique au long cours Odds Ratio 2.80 (95% CI, 1.91–4.10), maintien d'une CME au long cours Odds Ratio 14.30 (95% CI, 5.57–36.74) (57).
- Ainsi le consensus ECCO suggère d'évaluer systématiquement la réponse thérapeutique endoscopique ou transmurale dans les 6 mois suivant l'introduction d'un nouveau traitement (17).

- un nouvel objectif de prise en charge :

L'objectif thérapeutique au cours des MICI a longtemps été le contrôle des symptômes. Mais il a été démontré que les symptômes n'étaient pas corrélés à la sévérité des lésions endoscopiques en IC (58–60). La valeur prédictive positive et négative du Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pour prédire la cicatrisation muqueuse étaient de 65 et 53% respectivement (60). Depuis l'utilisation des biothérapies permettant d'obtenir une CME, les nouveaux objectifs thérapeutiques combinent à la fois le contrôle des symptômes et la CME (61,62). Le consensus d'experts internationaux STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) a également défini le concept de rémission profonde pour la MC associant une rémission clinique (disparition des douleurs abdominales et de la diarrhée ou autres troubles du transit) et une rémission endoscopique (disparition des ulcérations en IC ou résolution des signes d'inflammation en imagerie en coupes chez les patients ne pouvant pas avoir d'IC) (63).

- place de la VCE :

La VCE pourrait avoir un **intérêt** dans cette indication. Plusieurs études ont démontré la capacité de la VCE à poser le diagnostic de CME après l'initiation d'un traitement ou sa modification (64–72). Parmi ces études, deux d'entre elles ont visé à évaluer un traitement

spécifique sur la CME, l'adalimumab en combothérapie à l'azathioprine permettait 42% de CME à la semaine 52 (64) et le certolizumab pegol permettait 77% de CME à la semaine 28 (65). Comme pour l'IC, il n'existait pas de corrélation entre la sévérité des lésions vues en capsule et la symptomatologie cliniques évaluée par le CDAI (66,68,70).

Il n'existe pas de **définition de la CME** validée en VCE. Deux scores endoscopiques ont été développés puis validés pour évaluer la sévérité des lésions muqueuses en VCE.

Le score de Lewis a été créé en 2007 (73). Ce score est calculé sur trois segments de l'intestin grêle appelés tertiles, correspondant chacun à un tiers du temps de transit de la capsule de la première image duodénale à la première image caecale. Ce score prend en compte la présence et l'extension de lésions muqueuses de MC (œdème muqueux, ulcères) dans le tertile le plus atteint, et la présence d'une sténose. Il va de 0 à 9220. Lorsque le score de Lewis final est inférieur à 135, les lésions sont considérées comme cliniquement insignifiantes, ce seuil est souvent utilisé dans les études pour définir la CME. Cependant ce score n'a pas été conçu spécifiquement dans cette indication. Une valeur du score comprise entre 135 et 790 correspond à une inflammation modérée et lorsque le score est supérieur à 790, cela indique la présence d'une inflammation modérée à sévère. Une bonne corrélation inter-observateur dans le calcul du score de Lewis ($r=0.745-0.928$) ($P<0.0001$) a été démontrée, ce qui a permis sa validation sur le plan international (74). Ce score est en revanche non corrélé à la clinique (75,76). L'intérêt du score de Lewis a été également souligné dans l'évaluation du risque de récurrence à court et long terme (77). Dans cette étude, les auteurs ont inclus 61 patients ayant une MC du grêle quiescente, chez qui étaient réalisés à l'inclusion une IRM-E, une évaluation clinico-biologique (calprotectine fécale et la C-Reactive Protein - CRP) et une VCE. Une évaluation clinico-biologique était réalisée tous les 3 mois et une VCE tous les 6 mois (ou en cas de poussée) et une IRM-E au bout des deux ans de suivis. L'objectif était de définir les meilleurs paramètres permettant la prédiction de survenue d'une poussée au cours des 2 ans de suivi. Une valeur seuil du score de Lewis à 350 permettait de déterminer de façon précise le risque de récurrence à 24 mois (Hazard Ratio=10,7 (3,8-30,3), aire sous la courbe de 0,79 CI 95% 0,66-0,88 ; $p<0,0001$). Les autres examens étaient moins performants.

Le Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI) ou Niv Score a été créé par une équipe israélienne (78). Il a également pour objectif d'évaluer la sévérité de l'atteinte inflammatoire de l'intestin grêle. Ce score divise l'intestin en deux segments (deux moitiés du temps de transit total) et évalue le degré d'inflammation, l'extension de la maladie et la présence de sténoses. Il va de 0 à 36. Ce score a été validé de manière prospective, montrant une bonne corrélation inter-observateurs $r=0.767$ (range 0.717-0.985; Kappa 0.66; $P<0.001$) (75). Cette étude montrait également l'absence de corrélation avec le CDAI. Le CECDAI ne donne pas de définition précise de la CME. Mais les études comparant les deux scores, démontrent qu'une valeur inférieure à 5.4 (79) ou 3.8 (80), correspondent à un score de Lewis <135 .

La définition stricte de la CME en VCE nécessite donc d'être établie avec plus de précision puis d'être validée par des études prospectives.

Concernant la sensibilité pour la détection de lésions superficielles chez les patients ayant une MC connue, la VCE est plus performante que l'IRM-E et la TDM-E avec une augmentation du rendement diagnostique pondéré de 32 % (95 % CI=16–47%; $p<0.0001$) et 6% (95% CI=-30 to 19%; $P=0,65$) respectivement (43). Mais la **pertinence** clinique de cette différence diagnostique et leur impact thérapeutique restent à définir (81). En pratique clinique, chez des

patients ayant une MC connue, la réalisation d'une VCE entraîne une modification du traitement dans 52% des cas selon Kopylov et al. (44).

Selon le consensus ECCO (17), la VCE doit faire partie des outils de surveillance des patients connus pour avoir une MC du grêle, même si sa place reste à définir.

1.2.1.3.4 Reclassification des MICI inclassées

Distinguer une MC d'une RCH a une grande importance dans le choix des traitements médicaux, dans l'évaluation du pronostic mais surtout dans le choix des modalités chirurgicales, notamment en cas de nécessité de colectomie totale avec éventuelle anastomose iléo-anale. Lorsque ce type de chirurgie proposé à un patient ayant une MC ignorée cela peut conduire à des complications sévères, avec un risque de pochite élevé. Une reprise chirurgicale pour pochite est réalisée chez 1,8% des patients ayant une RCH et chez 25,4% de ceux ayant une MC (82). Quinze pour cent des patients suivis pour une MICI ont une « colite indéterminée » (83). La colite indéterminée correspond aux colites dont l'origine reste inconnue après colectomie totale et analyse histologique de la pièce opératoire. Le terme de MICI inclassée désigne les patients non opérés ayant une atteinte colique sans atteinte du grêle terminal et chez qui le diagnostic de certitude ne peut être obtenu après la réalisation de la coloscopie et des examens radiologiques (84). La VCE est utile dans cette indication.

Plusieurs études ont démontré l'intérêt de la VCE dans la reclassification de patients suivis pour une RCH ou une MICI inclassée, elles sont présentées sur le tableau 2. La plupart des études (85,86) ont utilisé le critère non validé de Mow et al. (87) pour lequel la présence d'au moins trois ulcères signait le diagnostic de MC. Ce critère a une valeur prédictive positive de 77% et négative de 68%. Ce critère a d'ailleurs été retenu comme hautement suggestif de MC, en dehors de l'utilisation d'AINS dans le mois précédent l'examen par le consensus ECCO (17). Depuis, les scores de Lewis et le CECDAI ont été développés. Une autre étude a utilisé le score de Lewis comme critère de reclassification, lorsqu'il était supérieur à 135, le diagnostic pouvait être redressé vers une MC (88). La valeur prédictive négative de la VCE dans ces conditions était de 94%. L'ensemble des études réalisées sur le sujet sont rétrospectives et portent sur de faibles effectifs de patients. Le taux de patients reclassés varie entre 15 (89) et 38% (86).

Tableau 2 :

Résumé des études portant sur la reclassification par la VCE des MICI inclassées

	Population (nombre de patients)	Schéma de l'étude	Critère de reclassement	Patients reclassés (%)	Durée du suivi (mois)
Maunoury et al., 2007 (85)	MICI-I (30)	Prospectif	Au moins 3 ulcères	17	16
Mehdizadeh et al., 2007 (89)	MICI-I ; RCH (120)	Rétrospectif	Au moins 3 ulcères	16	ND
Cohen et al., 2008 (90)	Enfants MICI-I ; RCH (28)	Rétrospectif	ND	17	ND
Lopes et al., 2010 (86)	MICI-I ; CI (18)	Prospectif	Au moins 3 ulcères	39	32+/-11
Monteiro et al., 2017 (88)	MICI-I (36)	Rétrospectif	Score de Lewis \geq 135	25	ND

MICI-I = Maladie inflammatoire chronique de l'intestin inclassée ; CI= colite inclassée ; RCH= recto-colite hémorragique ; ND= non déterminé.

1.2.1.3 Limites

Certaines limites ont déjà été évoquées plus haut comme le manque de spécificité et de scores diagnostiques validés et l'absence de possibilité d'obtenir une histologie.

La VCE par son incapacité à détecter les lésions transmuraux, n'est pas un examen adapté pour le diagnostic des complications. Le consensus ECCO 2018 suggère que les examens radiologiques comme l'IRM-E, l'échographie et le scanner doivent être utilisés en priorité selon leur disponibilité dans les différents centres (17).

Même si la VCE est considérée comme un examen non invasif et qu'elle est l'examen du grêle le plus apprécié des patients (91), le risque de rétention existe. Il est défini par l'absence d'expulsion de la capsule dans les 2 semaines qui suivent son ingestion (92).

Ce risque a été évalué dans différentes situations :

- chez les volontaires sains, le risque est évalué entre 0 et 2.5% (93-95).
- chez les patients ayant une MC, connue ou suspectée, le risque est évalué à 13% (93,96,97).
- chez les patients ayant une MC suspectée le risque est de 2,35% (IC 95%, 1,31%-4,19%), et chez ceux ayant une MC confirmée il est de 4,63% (IC 95%, 3,42%-6,25%)(98).
- chez les enfants ayant une MC, le risque est de 1.64% (CI95% 0,68-3,84%)(98).

L'intérêt de l'utilisation d'une capsule factice, dégradable en moins de 72h, la patency capsule (PC), pour réduire le risque de rétention, a été évalué. Le passage intact d'une capsule factice est prédictif du passage de la capsule réelle. Cette PC a les mêmes dimensions, voire une taille supérieure à celle de la VCE. Le recours systématique à une imagerie en coupes ou une PC préalables, a permis une nette diminution du risque d'impaction de capsule, avec 0.025% de cas de rétention chez des patients ayant une MC connue (64). Le risque de rétention est diminué de 2.88% après la réalisation systématique d'une PC et de 2.32% après la réalisation d'une imagerie en coupe (98). Pour l'exclusion d'une sténose, les performances de la PC sont

similaires à celle des explorations radiologiques avec une sensibilité de 57% vs 71% ($p = 1.00$) et une spécificité de 86% vs 97%; ($p=0.22$) (99).

La spécificité basse de l'IRM-E dans cette indication (59%) est responsable d'une augmentation du nombre de patients chez qui la VCE est contre-indiquée à tort (100). Si on s'appuyait uniquement sur les résultats des examens radiologiques, 40% des patients ne seraient pas éligibles à la VCE.

Le diagnostic d'impaction de PC ne nécessite aucune expertise contrairement à la lecture d'imageries en coupes (101). Il existe peu de faux négatifs de PC, lorsqu'ils surviennent, ils sont liés à un défaut d'évaluation de la position grêlique ou colique de la PC sur la radiographie de l'abdomen sans préparation (102).

Cependant, l'usage systématique d'une PC n'a pas démontré son intérêt dans la diminution du risque d'impaction de capsule en l'absence de facteurs de risque. Les patients qui bénéficient de la PC sont ceux à risque de rétention, c'est-à-dire ceux ayant un phénotype sténosant (Odds Ratio 10.16, $p < 0.001$) ou pénétrant (Odds Ratio 11.73, $p = 0.001$) (103). Le risque de rétention est similaire (1,6 contre 1,3% $p=0,99$) si on compare une stratégie non sélective (réalisation d'une PC chez tous les patients ayant une MC connue), à une stratégie plus ciblée (la PC n'est réalisée que chez les patients à risque de sténose) (102). En revanche, la stratégie sélective permet la réalisation d'une VCE dans une proportion plus importante de patients que ceux chez qui une PC est réalisée de manière systématique (86% contre 78%).

Un retard d'expulsion de VCE est responsable d'un examen incomplet avec un défaut du diagnostic dans 6.9% des cas (104). La rétention de capsule est asymptomatique dans 85% des cas. Dans 15% des cas, elle est responsable d'un syndrome occlusif. Dans ce cas, un traitement médical est proposé, en cas d'échec, l'extraction de capsule par voie endoscopique est tentée (105,106) et si cette dernière est impossible, un traitement chirurgical est nécessaire (107).

Il n'existe pas de recommandation claire concernant la prévention de la rétention de capsule. Le consensus ECCO suggère que lorsqu'on ne peut pas exclure formellement une sténose, une PC doit précéder la réalisation de la VCE (17). L'ESGE recommande également la réalisation d'une PC uniquement chez les patients ayant un risque accru de rétention (104).

Le temps nécessaire à la lecture de VCE par des médecins experts est une limite importante de cet examen. La plupart des séries rapportent un temps de lecture variant entre 35 et 60 minutes en l'absence de logiciel d'aide à la lecture (108–110). Une attention soutenue durant tout le temps de lecture est nécessaire en raison de la vitesse de défilement des images (15 images par seconde).

Plusieurs études ont cherché à trouver des solutions permettant la réduction du temps médical de lecture. Les performances diagnostiques entre un médecin expert et un personnel de soin formé spécifiquement à la lecture de VCE ont été comparées. Les résultats sont relativement satisfaisants, le taux de lésions manquées par le personnel de soin non médecin, varie entre 6% et 7% (111–114). Les lésions manquées sont pour la plupart sans significativité clinique. Cette approche permet également une réduction du coût de l'examen dans son ensemble (113). Aucune étude de ce type n'a été réalisée dans le cadre des MC spécifiquement.

Ainsi, l'ESGE autorise la « pré-lecture » des vidéo-capsule par du personnel non médical formé. La responsabilité du diagnostic doit cependant rester à la charge du médecin (104).

Dans le domaine de la recherche industrielle, les fabricants des différents modèles de capsule ont développé des outils d'aide à la lecture. Ces outils fonctionnent sur la base de l'intelligence artificielle, ils seront développés dans le paragraphe correspondant (*cf* 1.3.2.4.1 Outils d'aide à la lecture développés par l'industrie).

1.2.2 Echographie

1.2.2.1 Introduction

L'échographie présente plusieurs qualités que sont : son caractère temps-efficace et non invasif, son faible coût et la bonne tolérance des patients (91).

Les dernières évolutions technologiques ont permis à l'échographie d'améliorer sa résolution spatiale. L'intérêt majeur de l'échographie par rapport aux autres examens d'imagerie est sa possibilité d'évaluer en temps réel la mobilité intestinale et son rehaussement en cas d'utilisation de produit de contraste.

L'échographie ne nécessite pas de préparation préalable. Les sondes convexes basse fréquence (3.5MHz) et les sondes plates haute fréquence (7.5 à 10MHz) sont utilisées en pratique courante.

1.2.2.2 Diagnostic initial

Les performances pour le diagnostic initial chez des patients ayant un tableau clinique et biologique compatible avec une MC sont comparables à l'IRM-E et l'IC (115,116).

L'échographie est peu sensible pour la détection des lésions muqueuses mais certaines études suggèrent qu'une modification dans la stratification des couches pariétales est fortement suggestive de l'existence d'un ulcère (117).

Les lésions murales et extra-pariétales sont plus facilement visibles.

L'anomalie pariétale la plus fréquemment décrite est l'épaississement pariétal. Au-delà de 3mm, la sensibilité est de 88% et la spécificité de 93% pour le diagnostic de MC (118–120). Pour un épaississement pariétal supérieur à 4mm, la sensibilité est de 94% et la spécificité s'élève à 97% en prenant comme examen de référence l'IC. Il existe une bonne corrélation entre l'IRM-E et l'échographie notamment pour la localisation des lésions ($k=0.81$). Mais l'IRM-E reste supérieure à l'échographie pour l'évaluation de l'extension des lésions ($r=0.69$) (115).

L'hyperhémie mésentérique, la sclérolipomatose et les adénopathies peuvent être recherchés mais sont peu reproductibles et peu utilisés dans la pratique clinique.

1.2.2.3 Evaluation de l'activité de la maladie

1.2.2.3.1 Cicatrisation transmurale

La recherche de paramètres échographiques corrélés à la réponse au traitement de patients ayant une MC en poussée a été le sujet de plusieurs études.

La diminution de l'épaisseur pariétale est le paramètre le plus souvent étudié, il est toujours associé de manière significative à une réponse clinico-biologique (121–123), sauf dans une étude où seule l'épaisseur de la paroi musculaire était associée à une réponse clinico-biologique (124).

Ces améliorations sont généralement mises en évidence à partir du troisième mois de suivi, mais deux études ont démontré une réponse échographique plus précoce : entre 2 (122) et 4 semaines (124). Mais jusqu'à 70% des patients conservent une paroi iléale épaissie, même à distance de l'initiation du traitement (125).

L'échographie de contraste (intraveineux) permet d'évaluer l'intensité de la prise de contraste, qui diminue significativement chez des patients traités pour une poussée de MC, de manière parallèle à la réponse clinico-biologique (121–124,126).

1.2.2.3.2 Score d'activité de la maladie

Le Sonographic Lesion Index for Crohn's disease (SLIC) a été développé pour évaluer l'activité de la maladie. Il s'agit d'un index quantitatif basé sur des critères échographiques, après ingestion de produit de contraste, comprenant des critères pariétaux (épaisseur pariétale, diamètre de la lumière, étendue des lésions et nombre des lésions) et extra-pariétaux (fistule, sclérolipomatose, abcès, adénopathies) (127). Le score va de A à E, où E correspond aux lésions les plus sévères. Le score médian est corrélé significativement au CDAI (>150), à la CRP (>5mg/L) et au risque de chirurgie ($p < 0,0001$).

1.2.2.3.3 Conclusion

Ces études suggèrent donc que l'échographie est un examen efficace dans le suivi des patients traités, avec des paramètres objectifs pouvant être évalués de manière précoce et répétée au cours du suivi, permettant ainsi de prédire et d'évaluer la réponse thérapeutique.

L'échographie est suffisante pour confirmer l'activité de la maladie et ne nécessite pas d'exploration complémentaire systématique.

Mais elles soulèvent également de nombreuses questions notamment concernant la définition échographique de la cicatrisation transmurale, le moment opportun pour la réaliser après l'initiation d'un traitement et l'impact pronostic de la cicatrisation transmurale échographique.

1.2.2.4 Evaluation des complications transmuraux

En comparaison à l'IRM-E et la TDM-E, l'échographie a de moindres performances pour la détection des sténoses (128). Cependant, l'ingestion de produit de contraste améliore la sensibilité de détection des sténoses, de 80% sans produit de contraste à 97.5% avec (129).

Concernant la détection des abcès, si on prend la chirurgie comme examen de référence, la sensibilité de l'échographie est de 80 à 100% et la spécificité est proche de 100% (116). Si on prend l'IRM-E comme référence, la corrélation entre les deux examens est bonne ($k=0.88$) (130).

Le taux de détection des fistules est plus variable, il dépend surtout de sa localisation. La même méta-analyse rapportait une sensibilité de 67 à 87%, avec une spécificité entre 90% et 100%.

Le consensus ECCO suggère la réalisation au choix d'une l'IRM-E ou d'une échographie pour la surveillance de complications pariétales comme les abcès et les fistules (17).

1.2.2.5 Limites

La variabilité inter-observateurs est l'une des principales limites de l'échographie. Trois études ont évalué la concordance diagnostique entre les cliniciens (120,131,132). Ces études mettent en évidence une bonne corrélation inter-observateur, avec un coefficient kappa allant jusqu'à 0.95 (CI 95% 0.89 à 1,00) (120). La corrélation inter-observateurs est meilleure pour la détection des lésions transmuraux ($kappa$ -lésions transmuraux=0.80 ; $kappa$ -abcès=0.96) et l'ingestion de produit de contraste permet aussi une amélioration de la concordance diagnostique(131).

Ces résultats sont encourageants, mais l'une des principales limites de ces études est le fait qu'elles soient menées uniquement par des experts de l'échographie dans la MC, ce qui limite la généralisation de ces résultats.

Enfin, l'échographie ne permet pas une cartographie complète de l'intestin grêle, en effet, l'exploration des anses grêles proximales est souvent rendue difficile par l'interposition de barrages gazeux.

1.2.3 Imagerie par résonance magnétique avec entérographie (IRM-E) et tomodensitométrie avec ou sans entérographie (TDM-E)

1.2.3.1 IRM-E

1.2.3.1.1 Introduction

Depuis son apparition dans les années 2000, l'IRM-E a connu un essor majeur grâce à son caractère non irradiant et à l'amélioration des techniques d'acquisition.

Une distension intestinale homogène est nécessaire pour une IRM-E de bonne qualité.

Pour cela, le patient doit ingérer une solution liquide hyperosmolaire telle que le PEG ou le mannitol. Un traitement antipéristaltique peut être utilisé afin d'améliorer la résolution de l'examen et sa reproductibilité.

Les séquences à réaliser sont :

- les séquences en pondération T2 avec et sans saturation de la graisse ;
- les séquences en pondération T1 sans injection de gadolinium ;
- les séquences en pondération T1 après injection de gadolinium et acquisition au temps parenchymateux (70-90 secondes après l'injection) et temps tardif (7 à 8 minutes après l'injection) ;
- les séquences de diffusion.

1.2.3.1.2 Diagnostic initial et cartographie

L'IRM-E distingue difficilement les lésions muqueuses. Certaines ulcérations, lorsqu'elles sont creusantes, peuvent être visibles sous la forme d'un point isolé en hypersignal T2, entouré d'un halo en hyposignal T2.

Les autres signes pariétaux et extra-pariétaux sont plus facilement visibles. Les signes pariétaux sont l'épaisseur pariétale (>3mm), l'hypersignal T2, l'intensité et la cinétique de la prise de contraste après injection de gadolinium. Les signes extra-pariétaux sont l'hyperhémie du méso (signe du peigne), l'infiltration digestive, les ganglions et la sclérolipomatose.

La sensibilité et la spécificité de l'IRM-E atteignent 78% (CI 95% 67-84%) et 85% (CI 95% 76-90%) respectivement en prenant comme examen de référence l'IC (116).

Les performances de l'IRM-E sont moins bonnes que celles de la VCE dans la détection de lésions jéjunales (OR 2.79; 95% IC 1.2-6.48; p = 0.02) (44). L'IRM-E est donc insuffisante pour la cartographie des lésions du grêle.

1.2.3.1.3 Evaluation de l'activité de la maladie

Le consensus ECCO recommande le traitement chirurgical des patients ayant une atteinte iléo-caecale localisée, sans composante inflammatoire significative, responsable de symptômes obstructifs. Mais l'importance de l'inflammation est difficile à déterminer avec certitude en IRM-E, surtout car la fibrose et l'inflammation coexistent sur la pièce opératoire chez plus de 60% des patients (133).

Les signes IRM témoignant de l'existence d'un contingent inflammatoire sont : l'épaississement pariétal (>6mm), la prise de contraste marquée en cocarde, l'hypersignal en pondération T2, les ulcères et l'hyperhémie du méso (134). Les signes associés à une fibrose sont : un rehaussement muqueux homogène à 7 minutes et une intensification du rehaussement sur les séquences plus tardives (133). Ces critères ne sont pas validés pour le moment.

Des scores d'inflammation ont été développés pour améliorer la reproductibilité de l'évaluation de l'inflammation. Le score Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) (135), le CDAS (136) et le Clermont score (137) sont les principaux scores publiés. Le score MaRIA est le plus utilisé. Celui-ci a été développé en utilisant comme référence le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) évalué en IC. Les facteurs retenus pour le score étaient l'épaisseur pariétale, le rehaussement pariétal et la présence d'œdème et d'ulcérations. La valeur du MaRIA est calculée pour chaque segment du tube digestif, la somme de la valeur du score pour chaque segment (rectum + sigmoïde + colon descendant + transverse + ascendant + iléon) permet d'obtenir le MaRIA total. Une forte corrélation entre le score MaRIA et le CDEIS global a été démontrée ($r = 0.83$, $P < 0.001$), ce qui a permis la validation du score(138).

L'étude CREOLE a démontré que les signes prédictifs de la réponse au traitement par anti-TNF alpha chez les patients ayant des signes obstructifs étaient le rehaussement intense en pondération T1 après injection de gadolinium, l'absence de fistule et une distension modérée en amont de l'atteinte (<3cm) (139).

1.2.3.1.4 Evaluation des complications extra-pariétales

L'IRM-E présente de bonnes performances diagnostiques dans la détection des complications transmurales comme les fistules et les abcès, avec une sensibilité proche de 80% et une spécificité entre 93 et 96% selon une revue de la littérature (116). Les études sur lesquelles s'appuyait cette étude prenaient toutes comme examen de référence l'IC, certaines d'entre elles prenaient également en compte les données de l'échographie, du scanner, du transit du grêle et de la chirurgie.

Selon des modalités voisines de celles de l'étude CREOLE, le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) mène actuellement un travail prospectif (étude MICA) ayant pour objectif d'établir les facteurs prédictifs de succès ou d'échec du traitement médical par anti-TNF en cas d'abcès intra-abdominal compliquant une MC (140).

L'IRM-E fait partie des examens recommandés pour la surveillance des complications pariétales (17).

1.2.3.1.5 Evaluation de la réponse au traitement

Plusieurs auteurs ont étudié les performances de l'IRM-E dans l'évaluation de la réponse au traitement et dans le diagnostic de la cicatrisation transmurale en comparaison avec l'IC (141–143). Ces études sont présentées dans le tableau 3. Toutes montrent une bonne corrélation entre les scores endoscopiques et les scores d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) au cours du suivi des patients. Elles démontrent également La variabilité des paramètres IRM au cours du suivi.

Tableau 3 :

Résumé des études portant sur les performances de l'IRM-E dans l'évaluation de la réponse au traitement et dans le diagnostic de la cicatrisation transmurale en comparaison avec l'IC

	Patients (N=)	Traitement	Score IC/IRM-E	Evaluation (semaines)	Corrélation des scores IRM et IC	
					A la semaine 0	Lors de l'évaluation
Ordás et al. (141)	48	Corticoïdes ou anti TNF alpha	CDEIS/MaRIA	12	p<0.001	p < 0.001
Stoppino et al. (142)	27	Anti TNF alpha	SES- CD/MaRIA	26	p=0.03	p<0.001
Tielbeek et al. (143)	50	Anti TNF alpha	SES- CD/CDA S	ND	ND	p<0.0001

IC= iléo-coloscopie ; ND= non déterminé ; IRM-E= Imagerie par Résonance Magnétique avec Entérographie ; TNF = Tumor Necrosis Factor ; SES-CD= Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease ; MaRIA= Magnetic Resonance Index of Activity ; CDEIS= Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

Une autre étude a évalué l'évolution des lésions transmursales visibles en IRM-E chez 20 patients traités par anti-TNF alpha sans comparaison à l'IC (144). Le score utilisé a été développé spécifiquement pour cette étude, il comprenait des paramètres d'évaluation de l'inflammation transmurale, extra-pariétale et des signes d'atteinte obstructive de la maladie. Une amélioration était retrouvée dans 44% des cas à la semaine 2 et dans 80% des cas à la semaine 26. Une des limites de ces études est l'utilisation de l'IC comme examen de comparaison pour l'évaluation de la cicatrisation transmurale, car l'IC ne permet que l'évaluation de l'inflammation muqueuse.

L'IRM entraîne une modification thérapeutique dans environ 60% des cas (145).

La place exacte de l'IRM dans la stratégie de suivi des patients reste encore à définir.

1.2.3.1.6 Limites

Les limites principales de l'IRM-E sont les suivantes :

- ses performances limitées en amont de l'iléon terminal.
- sa disponibilité insuffisante, centre-dépendante,
- son prix élevé,
- la résolution spatiale limitée par rapport à la TDM-E notamment en raison de l'épaisseur des coupes,
- sa reproductibilité,
- un temps d'examen long,
- la mauvaise tolérance des patients (91).

1.2.3.2 Tomodensitométrie avec ou sans entérographie (TDM / TDM-E)

Les principaux atouts de la TDM-E et du scanner sont leur rapidité de réalisation et leur excellente résolution spatiale. A l'inverse du scanner qui ne nécessite aucune préparation en dehors de l'injection de produit de contraste, la TDM-E nécessite comme l'IRM-E une distension des anses grêles, à l'eau le plus souvent, avec le recours possible à un entéroclyseur permettant une opacification homogène des anses digestives.

La tomodensitométrie (TDM) abdominale a une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 % pour la détection des segments intestinaux pathologiques (en particulier pour la détection des lésions précoces) (146). Certaines études ont démontré sa supériorité par rapport à l'IRM dans cette indication (147). Mais le consensus ECCO recommande de limiter l'utilisation du scanner diagnostique des complications extra-pariétales en situation d'urgence(17).

Les indications du scanner sont restreintes en raison de ses risques que sont :

- Le risque anaphylactique lié à l'injection de produit de contraste iodé, une réaction d'hypersensibilité immédiate survient dans 0.2 à 0.3% des cas en population générale (148,149).
- Le risque de complications liées à l'irradiation. En 2008 plus de 15% des patients suivis pour une MC étaient exposés à une dose cumulée d'irradiation supérieure à 75mSv (150). Cette dose correspondant à un surrisque de 7.3% de mourir d'un cancer radio-induit. Ce risque est d'autant plus important que le diagnostic de la MC est souvent fait à un âge jeune.

Le scanner est très performant dans le diagnostic des fistules et des abcès. Il existe une bonne corrélation entre les données scannographiques et les données chirurgicales (151).

1.3 Intelligence artificielle

Née dans les années 50, l'intelligence artificielle (IA) a été développée dans le but de faire produire des tâches humaines à des machines, elle connaît un fort développement et ses applications dans la médecine sont prometteuses.

1.3.1 Définitions

L'intelligence artificielle (IA) est un domaine de recherche visant à reproduire par des systèmes artificiels les diverses capacités cognitives de l'être humain. Un système d'IA doit être capable d'apprendre, de s'adapter et de modifier son comportement en fonction de son environnement.

C'est une science cognitive faisant appel à trois domaines scientifiques principaux que sont la neurobiologie computationnelle (particulièrement pour les réseaux neuronaux), la logique mathématique et l'informatique.

Il existe deux courants d'intelligence artificielle :

- **L'IA forte** visant à concevoir un outil complexe capable de raisonner comme l'humain.
- **L'IA faible** dont le but est d'aider l'humain dans la réalisation de tâches spécifiques (reconnaitre un visage sur une photo, traduire un texte, prendre une décision à partir d'un algorithme...). C'est dans ce courant de l'IA que s'inscrivent la plupart des travaux actuels de recherche.

L'IA est séparée en deux composantes que sont l'IA symbolique et l'IA numérique.

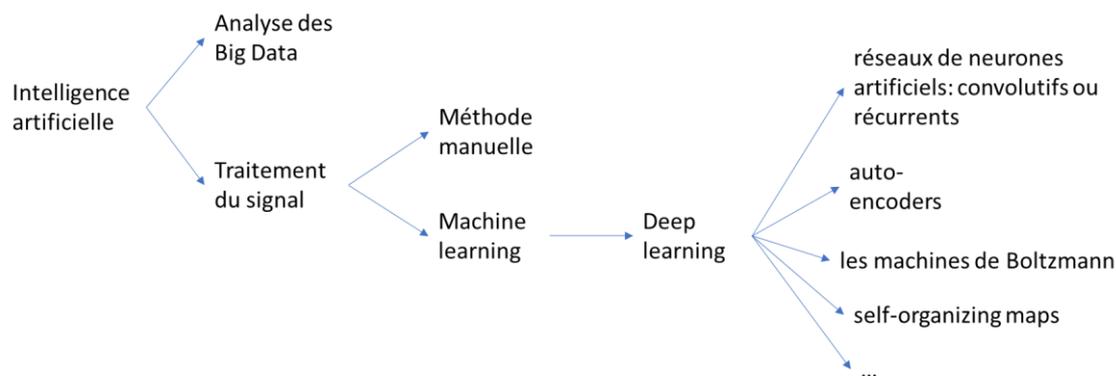
L'IA symbolique utilise des modèles algorithmiques qui représentent des entités ou des concepts du monde réel (comme des feuilles de route pour un logiciel de navigation). Ces algorithmes sont ensuite stockés manuellement ou de manière incrémentielle dans une base de connaissances, et utilisés comme outils d'aide à la décision en fonction des faits et règles mémorisés. Cela nécessite que les données de base soient explicitement traduites en algorithmes, puis fournies à un système. Cela ne permet pas une évolution dynamique du système en dehors de l'intervention humaine directe.

L'IA numérique consiste à fournir des données environnementales brutes à la machine sans traduction sous forme d'algorithme. Si on reprend l'exemple des logiciels de navigation, la machine peut déterminer par elle-même en temps réel, en fonction de la vitesse des véhicules sur le trajet, la meilleure route à proposer.

On peut schématiquement séparer les applications de l'IA numérique en deux entités : le traitement des « Big data » et le traitement du signal.

Les applications de l'IA numérique sont schématisées dans la figure 1.

Figure 1 :



Applications de l'intelligence artificielle.

L'analyse des Big data (ou données massives) désigne le processus de collecte et d'analyse de grands ensembles de données (génomique, microbiote...), en utilisant des lois statistiques dites inférentielles. Le but de ce processus est de conférer aux données étudiées, en les regroupant, une signification. Les données utilisées sont généralement à faible densité d'information, peu significatives. Cela s'oppose à l'intuition basée sur l'observation, où les données utilisées sont considérées par l'humain comme étant potentiellement en lien logique avec la problématique étudiée. Si on prend l'exemple de la recherche de facteurs de risque pour une pathologie donnée, dans le cadre de la recherche conventionnelle, les éléments étudiés seraient par exemple le tabac ou les antécédents familiaux, alors que dans le cadre de l'analyse des big data, peuvent être en compte de multiples éléments génétiques, biologiques, anatomopathologiques...

La deuxième application de l'IA numérique est le **traitement du signal**. Le signal, qu'il soit un son, une image, ou autre objet, peut être traité de deux manières différentes, que l'on oppose schématiquement.

On distingue le traitement du signal par des méthodes « manuelles » et le traitement du signal par le « machine learning ».

La méthode « manuelle » ou « traditionnelle » est basée sur une étude des caractéristiques du signal (contraste, contours, volume sonore, répartition des couleurs...) déterminées au préalable par l'humain, et traduites en matrices mathématiques ou algorithmes (codage) pour guider l'apprentissage. Par exemple, si on souhaite apprendre à une machine à reconnaître automatiquement une musique, on pourra lui apprendre à extraire de la bande son des paramètres spécifiques comme la variation de fréquence et de volume sonore. On donnera à disposition de la machine un ensemble de musiques de référence, appelé base de données, dont les paramètres étudiés seront connus. Lorsqu'une nouvelle musique sera présentée à la machine, celle-ci va extraire comme on lui a appris les paramètres sonores spécifiques et les comparera à ceux des musiques de la base de données. Pour reconnaître la chanson, la machine choisira la musique dont les caractéristiques sonores sont les plus proches.

Ce type de traitement du signal permet un apprentissage facilité, un temps de calcul court et un matériel peu coûteux. En revanche, cette méthode est peu généralisable. Elle ne reste applicable qu'à la problématique d'origine.

Le « machine learning » ou apprentissage automatique correspond à l'ensemble des systèmes informatiques capables d'apprendre et de s'améliorer de manière autonome sans être explicitement programmé. C'est une approche statistique (non ou peu guidée par l'humain)

des caractéristiques du signal, traduites en matrices mathématiques, qui permettent de donner un sens aux objets étudiés.

Le principe de fonctionnement du « machine learning » peut être divisé en cinq étapes :

- la collecte des données (qui doivent être les plus nombreuses et les plus variées possible) ;
- le traitement des données qui correspond à l'organisation des données, c'est-à-dire la traduction en matrices mathématiques. Pour la détection automatique d'une image, cette phase correspond à l'annotation de l'image et parfois aussi à l'identification de la position de l'objet d'intérêt sur l'image (contour, pointeur) par exemple.
- la construction d'un modèle adapté à la problématique choisie, aussi appelé algorithme, qui est un modèle de « pensée » que la machine doit suivre et dont la structure sera modifiée en partie au cours la phase d'entraînement.
- L'apprentissage qui sera fait en deux phases : la phase d'entraînement au cours de laquelle la machine utilise une partie des données pour apprendre à prédire la nature de l'objet étudié. C'est au cours de cette phase que l'algorithme s'améliore par lui-même pour obtenir les meilleures capacités de prédiction. Vient ensuite la phase de test, au cours de laquelle une autre partie des données, distinctes de celles utilisées pour la phase d'entraînement, est utilisée pour évaluer les capacités de l'outil à généraliser les connaissances qu'il a acquises sur des cas inconnus.
- la prise de décision, c'est-à-dire la détermination de la valeur de l'objet étudié.

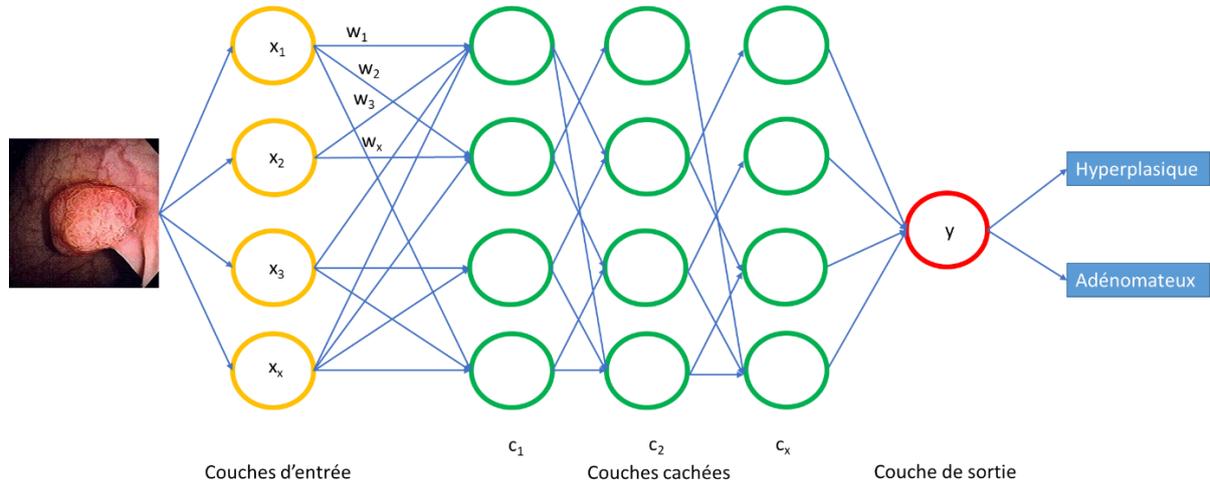
Les données de départ sont essentielles, en effet, plus le système accumule de données d'entrée variées et nombreuses, plus il sera capable de traiter des cas complexes avec précision.

Le « deep learning » est une méthode de « machine learning », qui repose, pour le traitement des données, sur des réseaux neuronaux artificiels (profonds). Le modèle des réseaux de neurones artificiels, s'apparente au fonctionnement du cerveau humain. Suivant l'application souhaitée, le degré de supervision pour l'apprentissage peut être choisi. On parle d'apprentissage supervisé lorsque chaque objet possède une signification attribuée par l'humain. Par exemple pour la reconnaissance automatique d'un visage, on pourra en cas de supervision maximale incrémenter la base de données uniquement avec des images « annotées » : la machine sera informée de la nature de chaque image (présence ou non d'un visage, annotation sémantique), voire même la localisation du visage sur l'image (annotation graphologique). A l'inverse, en cas de supervision plus modérée, on pourra incrémenter la base de données avec certaines images non annotées.

Le réseau neuronal est constitué de multiples couches consécutives appelées « neurones », connectées les unes aux autres. Chacune reçoit et interprète les informations de la couche précédente. Chaque couche est dédiée à l'encodage et la numérisation, d'une des caractéristiques de l'objet étudié, pour une image par exemple, les premières couches du réseau étudieraient les contours, les couleurs et les contrastes. On appelle ses couches neuronales des couches cachées car en réalité, même le créateur du réseau ne connaît pas le rôle de chaque couche. En effet, plus les couches sont profondes, plus les caractéristiques de l'objet étudié sont abstraites. Plus le nombre de couches est important, plus le réseau est capable d'effectuer des tâches complexes. A chaque étape, les réponses erronées sont éliminées et une information est envoyée par un système de rétrocontrôle aux couches neuronales précédentes afin que le modèle s'améliore par lui-même en renforçant ou en détruisant des connexions entre les différents neurones. Ainsi, au fur et à mesure de l'apprentissage, une réorganisation permanente de la structure du réseau de neurones s'opère, en l'absence d'intervention humaine. La couche finale du réseau est dédiée à la prise de décision.

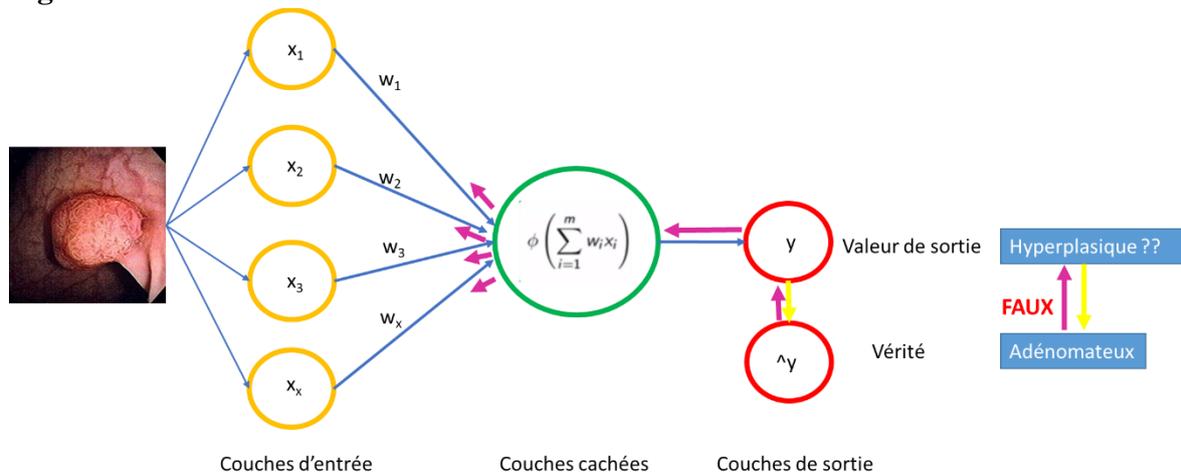
Les figures 2 et 3 représentent de manière schématique un réseau de neurones.

Figure 2 :



Le réseau neuronal est constitué de valeurs d'entrée (x_1, x_2, x_3, x_x) qui sont intégrées dans les couches neuronales d'entrée qui sont elles-mêmes reliées à une succession de couches intermédiaires dites « cachées » (c_1, c_2, c_x). Les liaisons entre les couches neuronales, les synapses, sont représentées par les flèches bleues, elles possèdent toutes un « poids » (w_1, w_2, w_3, w_x) correspondant à l'importance de la liaison entre les neurones. Chaque neurone reçoit des informations de la couche précédente, les intègre par des calculs complexes et les transmet à la couche suivante. « y » est la résultante des informations de la couche d'entrée « filtrées » par les couches intermédiaires.

Figure 3 :



Cette figure représente les capacités d'auto-amélioration d'un réseau neuronal. La bulle verte centrale représente l'ensemble des couches intermédiaires. Les données de sortie sont doubles, « y » correspondant comme dans la figure précédente à la résultante des calculs des couches intermédiaires et « \hat{y} » correspondant à la vérité, renseignée par l'humain au préalable. Pour que le réseau s'améliore par lui-même, « y » et « \hat{y} » vont être comparés à chaque étape de calcul, la valeur de cette comparaison sera utilisée pour réattribuer de manière rétroactive un poids à chaque synapse, de manière à ce que, in fine, la valeur de « y » et « \hat{y} » soient les mêmes.

Lorsque ce modèle est par la suite appliqué à d'autres cas, il est normalement capable de réaliser des tâches qu'on ne lui aurait jamais apprises.

Les algorithmes les plus fréquemment utilisés pour le « deep learning » sont les réseaux de neurones artificiels, avec les réseaux de neurones convolutifs (particulièrement adaptés pour le traitement d'images) et les réseaux de neurones récurrents. Plus récemment les auto-encoders, les machines de Boltzmann et les self-organizing maps sont apparus.

Le « deep learning » est une technique d'apprentissage qui nécessite des calculs lourds avec du matériel informatique adapté et de larges bases de données.

L'apprentissage par attention

L'apprentissage par attention est une technique de traitement des données qui repose sur des réseaux neuronaux. Le mécanisme d'attention est inspiré du fonctionnement de la vision humaine. L'œil observe son environnement avec deux types de vision, la vision périphérique et la vision centrale correspondant à la fovéa sur la rétine. C'est à partir des zones les plus importantes de l'image, observées par la vision centrale, que le cerveau humain va analyser son environnement visuel et ainsi déterminer précisément la signification de l'image observée.

Le mécanisme d'attention a donc été conçu pour apprendre à l'outil à déterminer les zones d'intérêt d'une image en prenant en compte, lors de la phase d'encodage, la position d'éléments d'entrée au sein de l'objet étudié (sur une image ou dans une phrase par exemple). Ses applications sont surtout le traitement d'image et la traduction.

Pour cela, à chaque phase, une petite partie de l'élément à étudier – un groupe de pixels pour une image par exemple, est choisi, d'abord aléatoirement. Puis, au fur et à mesure de l'apprentissage, des coefficients sont attribués en entrée, et ceux-ci sont réestimés à chaque génération de sortie pour affiner au mieux le choix de la meilleure partie de l'objet à étudier. Cela permet de ne pas avoir à encoder automatiquement toute l'information en bloc et ainsi, les calculs sont accélérés et les performances de l'outil d'apprentissage sont améliorées.

1.3.2 Applications

1.3.2.1 Applications générales

Dès 1997, les premières applications de l'IA apparaissent avec la victoire aux échecs de l'ordinateur Deep blue d'IBM® face au champion Garry Kasparov.

Depuis le gain de puissance des outils informatiques et la multiplication des données ont permis un fort développement de l'IA et ses applications.

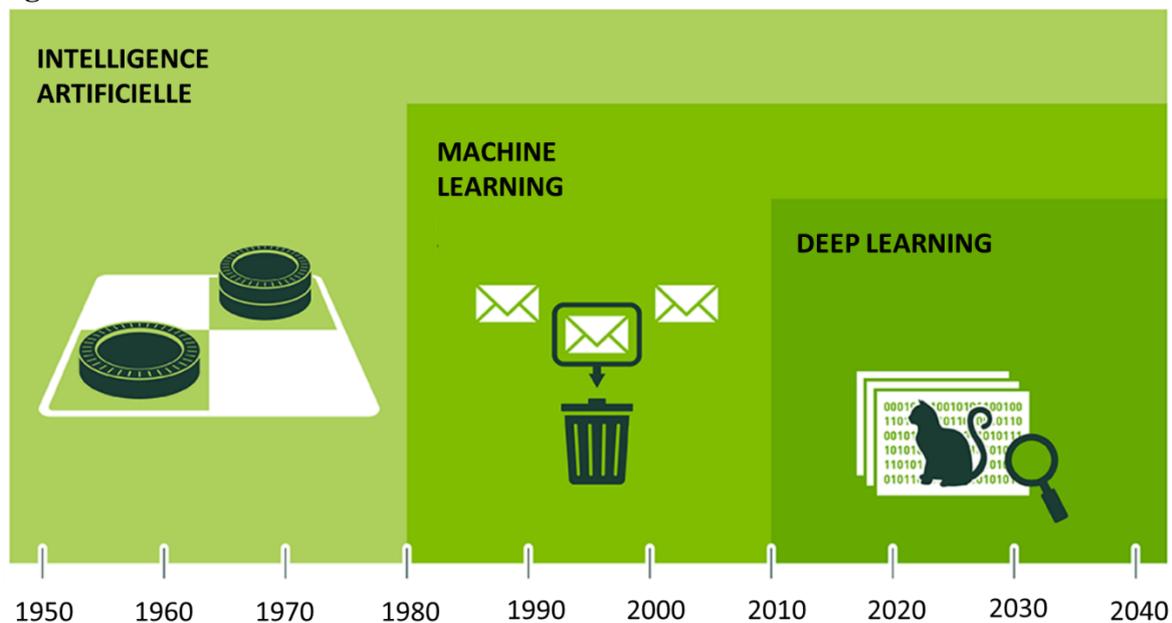
Un exemple d'application de l'IA est la victoire au jeu de Go du système d'IA (AlphaGo) face au champion du monde coréen à 5 reprises

Des exemples d'application du machine learning sont le système de tri automatique des mails par Google par exemple, et la détection automatique des messages de type « spam » sans intervention humaine, ou les voitures autonomes, les systèmes de guidage intelligents permettant d'éviter les embouteillages, et les premiers assistants personnels sur les smartphones comme « Siri » sur l'iPhone®.

Concernant le deep learning on peut prendre comme exemple la reconnaissance automatique des visages sur certains réseaux sociaux comme FaceBook®. Le marketing sur internet utilise également le deep learning avec les suggestions personnalisées sur les sites de musique (Spotify®), d'achats en ligne (Amazon®) ou de vidéos (YouTube®).

Des exemples correspondant aux applications de l'IA sont représentés sur la Figure 4.

Figure 4



Le machine learning est une manière d'appliquer l'intelligence artificielle. Le deep learning est un concept appartenant au machine learning.

Adapté de NVIDIA: <https://blogs.nvidia.com/blog/2016/07/29/whats-difference-artificial-intelligence-machine-learning-deep-learning-ai/>

1.3.2.2 Applications dans le domaine médical

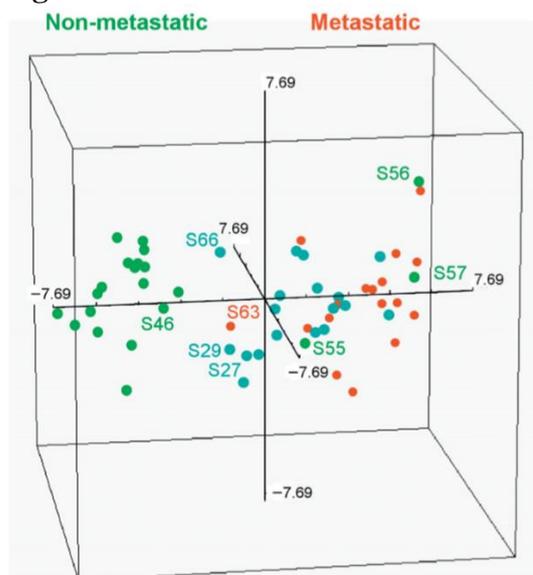
L'IA est un domaine de recherche en pleine expansion dans le domaine médical, l'objectif principal est d'améliorer la qualité des soins et de réduire les coûts de santé.

La médecine actuelle génère de plus en plus de données issues de sources multiples dont l'analyse par l'humain seul a été dépassée, ce qui nécessite le développement d'outils informatiques capables de gérer ces données.

Concernant l'IA symbolique, on peut prendre l'exemple de la plateforme européenne « Desiree » qui s'appuie sur cette approche pour guider les cliniciens dans les décisions de traitement et de suivi des patientes atteintes de cancer du sein. Cette plateforme, enrichie en continu par des cas résolus de patientes ou des données issues de recommandations internationales permet d'aider le médecin de manière dynamique dans la prise en charge de ses patientes.

Dans le domaine de la santé, le traitement des « Big Data » est une application très intéressante de l'IA. En 2003, on séquençait le premier génome humain, il faut aujourd'hui moins d'une journée pour obtenir un séquençage complet. Cette accélération technologique fait croire le

Figure 5



Identification de groupes de gènes associés à un risque métastatique élevé chez des patients suivis pour un carcinome hépato-cellulaire lié au virus de l'hépatite B (152)

volume des données disponibles de manière exponentielle. La signification de ces données dépasse l'intelligence humaine. Le recours au traitement des « Big Data » est indispensable.

Il est souvent utilisé notamment en épidémiologie avec l'identification de facteurs de risque, dans l'aide au diagnostic, et au choix thérapeutique, ou dans la pharmacovigilance... On peut citer par exemple une étude ayant pour but l'identification de clusters de gènes associés à un risque accru d'évolution métastatique de carcinomes hépatocellulaires liés au virus de l'hépatite B(152). L'identification des groupes de gènes est présentée sur la figure 5.

De nombreuses applications médicales dans le champ du « deep learning » sont en cours de développement, notamment dans le cadre du traitement d'image. Certaines applications sont d'ailleurs déjà approuvées depuis avril 2018 par la « Food and Drug Administration » aux Etats Unis, comme la lecture automatique de fonds d'œil de patients diabétiques. On peut aussi citer les performances de la lecture automatique dermoscopique dans le diagnostic de mélanome, dont la supériorité diagnostique par rapport à des dermatologues experts a été prouvée (153). Le traitement d'image s'applique très bien également à l'imagerie médicale.

De nombreuses voies de recherche sont explorées à l'heure actuelle pour améliorer les performances techniques des systèmes d'IA dans le domaine médical. Le problème spécifique de la médecine soulève un point important et spécifique qu'est la protection des données personnelles. En effet, une plateforme nationale de santé regroupant toutes les données santé de la population serait une ressource inestimable pour les praticiens, mais aussi pour la recherche médicale et pharmaceutique. Mais les données doivent être utilisées à bon escient et dans le respect du cadre législatif. La vente de ces données est interdite. Un travail d'anonymisation de ces données est également nécessaire.

Un autre écueil de l'IA en médecine est la possibilité de comprendre des décisions prises par l'outil informatique. En effet, pour être acceptables ou légitimes, voire pour être écartées car jugées non pertinentes, les décisions de l'algorithme doivent pouvoir être expliquées. Un avantage majeur des approches symboliques est de permettre de tracer le cheminement du raisonnement. Seule une bonne compréhension des solutions proposées par l'application peut en effet permettre au médecin de discuter avec son patient et de lui exposer les alternatives possibles. Les approches numériques en revanche, s'apparentent à une boîte noire, incapable de justifier ses décisions. Cela représente un problème majeur, notamment à l'ère où la responsabilité de la décision médicale tient une place importante dans la législation.

1.3.2.3 Exemples d'applications en endoscopie

1.3.2.3.1 Traitement des Big Data

Un travail mené par une équipe japonaise, a permis de mettre au point un modèle permettant la prédiction du risque d'envahissement ganglionnaire après résection endoscopique d'un adénocarcinome colique T1. Les données recueillies étaient 45 facteurs clinico-pathologiques pronostiques recherchés rétrospectivement chez des patients ayant eu une résection chirurgicale d'un adénocarcinome colique T1, avec ou sans envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire. Une pondération différente était calculée en fonction de l'association positive ou négative de chaque facteur à la survenue d'un envahissement ganglionnaire. Les facteurs de risque majeurs associés significativement à l'envahissement ganglionnaire étaient le poids, l'âge, le sexe, l'envahissement lymphatique, l'envahissement vasculaire, le budding tumoral et la bilirubinémie). A partir de ces facteurs, un modèle a été développé, sa sensibilité était de 100%, sa spécificité de 66% et son exactitude de 69% pour la prédiction de l'envahissement ganglionnaire. Selon ce modèle, une chirurgie inutile était alors réalisée dans 77% des cas. (154).

1.3.2.3.2 Traitement du signal

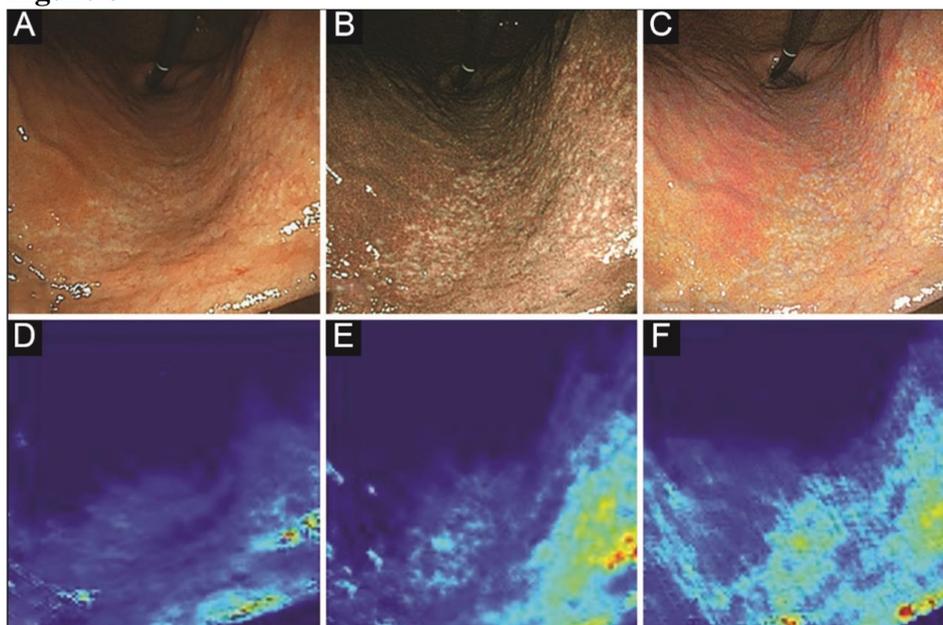
La distinction des lésions coliques résecables endoscopiquement, c'est-à-dire sans envahissement profond (Tis et T1a), notamment en lumière blanche demande une expertise de l'endoscopiste. La résection d'une lésion envahissant la sous-muqueuse (T1b) est inutile car elle nécessite toujours une prise en charge chirurgicale complémentaire. Sa résection expose donc le patient à des risques inutiles et constitue une perte de temps pour l'opérateur. Un modèle fiable de reconnaissance automatique permettant la distinction des lésions coliques Tis et T1a des lésions plus profondes T1b en lumière blanche a été développé (155). Les performances étaient excellentes avec une aire sous la courbe pour les lésions cTis et cT1a de 0.87. Des performances similaires étaient observées pour le diagnostic des lésions cT1b (aire sous la courbe de 0.87).

Une équipe chinoise a créé un modèle capable de distinguer les polypes hyperplasiques des polypes adénomateux et des zones sans polype à partir de photos réalisées en coloscopie en lumière blanche ou par chromoendoscopie virtuelle (Narrow Band Imaging -NBI) (156). Le modèle était entraîné sur deux sets d'images non médicales issues de bases de données publiques, contenant au total près de 3 millions d'images. Une fois entraîné à la reconnaissance automatique d'images, le réseau était entraîné sur moins de 2000 images endoscopiques contenant des images de polypes adénomateux et hyperplasiques et des images de colon non pathologique. Les performances de l'humain et de la machine étaient ensuite comparées, en prenant comme référence l'examen anatomopathologique du polype ôté. Pour la distinction des polypes hyperplasiques des polypes adénomateux, l'exactitude était respectivement de 86% pour la machine et 74% pour l'humain. Dans la mesure où la disponibilité des images médicales est souvent insuffisante, ce type de « pré »-apprentissage sur des images non médicales est séduisant.

Enfin, un travail a été mené sur les performances diagnostiques d'un réseau de neurones face à des endoscopistes de niveaux d'expérience différents. Il s'agissait de distinguer en NBI des polypes millimétriques (<5mm) hyperplasiques, de polypes adénomateux. Ce qui est intéressant dans ce travail est tant l'exactitude du diagnostic par le modèle par rapport à l'humain (sensibilité respective de 96% pour la machine, 81% pour les endoscopistes débutants et 97% pour les experts) mais surtout la réduction du temps de caractérisation par la machine qui était significativement inférieur à celui de l'humain (gain de 0,45 secondes pour l'expert et de 1,54 secondes pour le débutant) (157). Cette étude montre l'intérêt de l'aide de l'IA dans les diagnostics endoscopiques surtout pour des endoscopistes débutants, par rapport auxquels la machine montre des performances significativement supérieures.

En dehors de la classification de polypes, en endoscopie, l'IA peut être utile pour la caractérisation d'autres lésions muqueuses comme par exemple le diagnostic macroscopique d'*Helicobacter pylori*. Une étude a démontré l'intérêt de l'IA dans cette indication (158). Il s'agissait d'une étude rétrospective, construite sur l'analyse d'images endoscopiques gastriques prises en lumière blanche et en coloration virtuelle (Blue Laser Imaging bright et Linked Color Imaging). Des exemples d'images endoscopiques de muqueuse gastrique avec *Helicobacter pylori*. L'examen histologique était la référence. L'aire sous la courbe concernant la prédiction de la présence d'*Helicobacter pylori* était de 0.66 pour la lumière blanche, 0.96 pour le Blue Laser Imaging et 0.95 pour le Linked Color Imaging. Dans cette indication, la machine dépasse l'humain de manière manifeste. Son application dans la pratique clinique permettrait dans un premier temps de réduire l'indication de la réalisation de biopsies gastriques.

Figure 6



*Images endoscopiques de patients chez qui un *Helicobacter pylori* a été mis en évidence en anatomopathologie (158). Images endoscopiques en lumière blanche (A) et en coloration virtuelle : Blue Light Imaging (B) et Linked Color Imaging correspondant aux images de la cartographie des caractéristiques numériques de l'image en Intelligence Artificielle (D,E,F).*

1.3.2.4 Applications en VCE

1.3.2.4.1 Outils d'aide à la lecture développés par l'industrie

L'objectif de ces outils est tout d'abord de réduire d'améliorer les performances diagnostiques de la VCE et de réduire son temps de lecture. Leurs caractéristiques techniques relèvent du secret industriel et de la propriété intellectuelle. Leurs performances actuelles sont déjà intéressantes, mais des évolutions importantes sont à prévoir dans les années à venir.

Medtronic avec ses capsules PillCam® s'est équipé dans un premier temps de deux modules d'aide à lecture qu'étaient : « Quick-view » et « suspected Blood indicator (SBI) ». Plus récemment, le mode « TOP100 » a été mis sur le marché.

Le mode « Quick-view » sélectionnait 10% des images ayant le plus d'intérêt, en supprimant les images similaires. Ce mode avait été intégré au système de lecture des capsules SB3, RAPID 8.0/8.3. Les performances diagnostiques étaient déjà intéressantes avec une sensibilité par lésion de 89% et un temps de lecture de 11.6 minutes par vidéo en moyenne. Mais le taux de lésions manquées n'était pas négligeable (28%) en prenant comme référence la lecture humaine sans logiciel d'aide à la lecture (159). Cet outil permettait une réduction du temps de lecture, tant chez les praticiens expérimentés (de 53%) que chez les débutants en lecture de capsule (de 43%). De plus, les performances diagnostiques des débutants semblaient similaires à celle des experts (160). Une autre étude démontre à l'inverse, chez les novices, des performances significativement moins bonnes pour la lecture en mode « Quick-view » par rapport à une lecture sans logiciel d'aide à la lecture ($p < 0.01$) (161).

Le mode « SBI » identifiait les images contenant des pixels rouges, pouvant être compatibles avec un saignement actif ou potentiel. Lorsque 2 vignettes rouges étaient contiguës, la

spécificité était de 100% dans la détection de saignements actifs et la sensibilité de 97% (162,163). Les performances diagnostiques étaient cependant bien meilleures pour la détection des saignements actifs que pour la détection de lésions potentiellement à risque de saignement, sensibilité de 55% contre 98% selon une méta-analyse (164).

Depuis 2017, un nouveau mode de lecture, appelé « TOP 100 », a été commercialisé. Ce mode permet la présentation au praticien des 100 images les plus susceptibles de contenir une image pathologique au sein de la vidéo. Il permet la détection d'ulcérations, de saignements, d'angiodysplasies ou de polypes. Selon Medtronic, cet outil permet une réduction du temps de lecture de 10%. Ce mode est intégré au système de lecture RAPID v9.0. Pour la détection de saignement, ses performances semblent satisfaisantes avec une sensibilité de 83.5% pour les lésions à risque de saignement et de 100% pour les saignements actifs (165).

Intramedic® a développé le mode « ExpressView » qui permet un temps de lecture moyen raccourci de 50% et une sensibilité par lésion de 94% (166).

Olympus® a développé un outil de lecture appelé « Omni Mode » qui fonctionne en supprimant les images similaires, il permet ainsi une sensibilité par lésion de 87% et de 93% pour les lésions majeures. Le temps de lecture est raccourci de 64% (167).

1.3.2.4.2 Domaine de la recherche académique

1.3.2.4.2.1 Hors MC

En dehors de la MC, de très nombreuses études ont été menées en VCE pour la détection de lésions muqueuses ou intra luminales comme la détection de vers, d'angiodysplasies, de polypes ou d'atrophie villositaire.

On peut prendre l'exemple d'une étude française qui a été menée en 2018, dont l'objectif était le développement d'un outil informatique d'aide au diagnostic pour la détection d'angiodysplasies de l'intestin grêle, visibles en VCE (168). Un réseau convolutif de neurones était utilisé pour la classification des images. La base de données était constituée de 600 images d'angiodysplasies et 600 images normales. La sensibilité obtenue était de 100% et la spécificité de 96%. L'analyse de 50 000 images, correspondant à une VCE complète, durait 39 minutes environ.

1.3.2.4.2.2 Dans la MC

Depuis l'apparition des outils d'intelligence artificielle, de nombreux travaux ont porté sur la détection automatique d'ulcères et de lésions de MC en VCE (tableau 4).

Avant le développement des premiers outils de deep-learning, tous les travaux publiés dans ce domaine avaient recours à un pré-traitement des caractéristiques de l'image avec notamment une extraction de différentes caractéristiques préalablement choisies (contours, couleurs, contraste...), par le biais de calculs complexes. Une fois les données pré-traitées, elles étaient soumises à des classificateurs qui avaient pour but de déterminer la nature de l'image. Ces méthodes étaient limitées par la complexité des calculs et avaient comme défaut d'être difficilement généralisables à d'autres problématiques.

Avec l'apparition des réseaux de neurones beaucoup plus puissants et plus performants, le pré-traitement des données n'est quasiment plus utilisé, au profit d'un apprentissage dit « peu supervisé », où les données sont fournies à l'algorithme de calcul sans autre pré-traitement qu'une annotation par des experts sur leur nature pathologique ou non. L'intérêt principal de ces réseaux de neurones, est leur simplicité d'usage une fois développés et leur capacité d'auto amélioration. En revanche de bien plus vastes bases de données sont nécessaires.

Tableau 4 :

Résumé des études portant sur la reconnaissance automatique de lésions de MC en VCE.

Etude	Lésion étudiée	Classificateur	Nombre d'images (pathologiques/normales)	Exactitude (%)	Sensibilité/Spécificité (%)
Bejakovic, 2009 (169)	Lésions de MC	SVM après PTCI	8605 (1725/6880)	79-96	25-70/ND
Li & Meng, 2009 (170)	Ulcères et saignement	RN avec perceptron après PTCI	200 (100/100)	ND	93/85 (ulcères)
Karargyris, 2009 (171)	Ulcères	SMV après PTCI	50 (20/30)	ND	76/73
Girgis, 2010 (172)	Lésions de MC	SVM après PTCI	999 (474/525)	87	80/93
Kumar, 2012 (173)	Ulcères et érosions	SVM après PTCI	533 (321/212)	94	ND
Haji Maghsoudi, 2012 (174)	lésions sévères de MC, sténoses, lymphangiectasies, hyperplasie lymphoïde, xanthomes *	Filtre de Canny après PTCI	206 (206/0)	75; 89; 94; 81; 97**	92/85
Chen, 2012 (175)	Ulcères	SVM après PTCI	272 (108/164)	96	92/99
Charisis, 2012 (176)	Ulcères	PTCI puis DAC + RN + SVM	174 (87/87)	>95	ND
Eid, 2013 (177)	Ulcères	SVM après PTCI	260 (130/130)	79-87	83/80
Jebarani, 2013 (178)	Erosions et ulcères	SVM après PTCI	1828 (100/1728)	84-100	ND
Szczypinski, 2014 (179)	Ulcères, saignements	SVM après PTCI	613(113/500)	95	ND
Yeh, 2014 (180)	Ulcères et saignement	PTCI puis RN + SVM	896 (410/486)	89	90/88
Iakovidis, 2014 (181)	lésions vasculaires, inflammatoires et lymphangiectasies, polypes*	PTCI puis RN + SVM	1370 (1370/0)	89	95/83
Yuan, 2015 (182)	Ulcères	SVM après PTCI	240 (170/170)	93	94/91
Charisis,	Ulcères	SVM après	800 (400/400)	94	93/92

2016(183)		PTCI			
Georgako poulos, 2016(184)	Lésions inflammatoires	RN convolutif sans PTCI	876 (227/599)	90	93/89
Liaqat, 2018(185)	Ulcères et saignement	SVM et autres*** après PTCI	442 (187/255)	98	ND
Bchir, 2018(186)	Ulcères	SVM après PTCI	4374 (4024/350)	48-99	ND
Souaidi, 2018(187)	Ulcères	SVM après PTCI	452 (213/239)	94	ND
Fan, 2018(188)	Ulcères et érosions	RN convolutif (AlexNet) sans PTCI	21 160 (8160/13000)	95	95/95
Aoki, 2019(189)	Ulcères et érosions	RN convolutif sans PTCI	15800 (5800/10000)	91	88/90
Alaskar, 2019(190)	Ulcères	RN convolutif (AlexNet + GoogleNet) sans PTCI	1878(1525/250)	100	100/100

MC = maladie de Crohn, VCE= Vidéo-Capsule Endoscopique, SVM = support vector machine, PTCI = pré-traitement des caractéristiques de l'image, ND= non déterminé, RN = réseau neuronal, DAC = discriminant analysis based classifier

*Détection des pixels pathologiques sur l'image; **respectivement pour chaque type de lésion

***classificateurs utilisés: SVM, Complex tree, Weighted KNN, Bagged tree, Subspace KNN;

En gris, études ayant utilisé le deep learning pour la reconnaissance automatique.

2. Méthodes

2.1 Patients

Tous les patients adultes ayant une MC connue ou chez qui le diagnostic était suspecté, suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, à la clinique Jules Vernes ou au Centre Hospitalier Départemental de La Roche Sur Yon, chez qui une VCE de type PillCam ® SB3 (Given Imaging, Yokneam, Israel) avait été réalisée entre 2014 et 2018, ont été sélectionnés de manière rétrospective. Chez les patients ayant une MC connue, la VCE était indiquée en cas de poussée de la maladie ou dans le cadre du suivi systématique, chez des patients asymptomatiques. La préparation préalable à la capsule était variable. Les VCE étaient réalisées en ambulatoire. Les vidéos ne contenant pas d'image de MC étaient exclues.

Cette étude a été menée en accord avec la déclaration d'Helsinki.

2.2 Bases de données

Deux bases de données ont été utilisées pour cette étude :

- une première base de données, appelée CrohnIPI a été constituée à partir des VCE des patients de l'étude. Les vidéos avaient déjà été annotées une première fois par un gastro-entérologue dans le cadre de la pratique clinique. Un compte rendu de l'examen avait été rédigé, comprenant l'indication de l'examen, les constatations endoscopiques et les conclusions du médecin.

Le segment de la vidéo correspondant aux images du grêle, de la première image duodénale à la première image colique, était sélectionné à partir du logiciel de lecture de VCE RapidReader v8.0. Si l'examen était incomplet, le segment vidéo correspondant aux images du grêle disponibles sur l'examen était sélectionné. Ce segment vidéo était extrait sous la forme d'une succession d'images figées consécutives au format MPEG et rassemblées dans un fichier GVF, à l'aide de la fonction spécifique du logiciel RapidReader v8.0 le permettant. Ces images étaient chargées de manière anonymisée sur une application créée par notre équipe, permettant l'annotation des images. L'interface d'annotation de l'application est présentée sur la figure 7. Si les images n'étaient pas réparties sur toute la longueur de l'intestin grêle, l'application permettait la sélection des images de la vidéo correspondant au segment intestinal pathologique. Les images pathologiques étaient sélectionnées par un gastro-entérologue, puis celui-ci réalisait une annotation sémantique des images en distinguant les ulcérations aphthoïdes, les ulcérations mesurant entre 3 et 10mm, les ulcérations de plus de 10mm, les sténoses, l'érythème et l'œdème. Une seule image pouvait contenir plusieurs lésions. Il a été décidé de ne pas faire d'annotation graphique, c'est-à-dire, de ne pas renseigner la position de la lésion sur l'image (contourage, pointage).

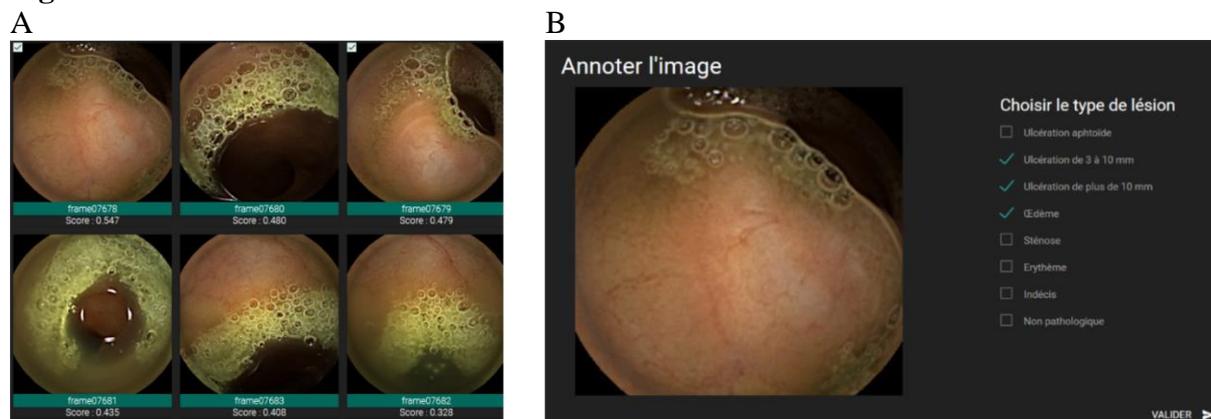
Des images non pathologiques ont également été annotées, en proportion équivalente à celle des images pathologiques. Ces images étaient sélectionnées de manière aléatoire et non consécutive parmi la succession d'images figées. Elles provenaient des mêmes vidéos que les images pathologiques.

Toutes les images pathologiques et non pathologiques annotées étaient sélectionnées quelle que soit la position de la lésion sur l'image (pour les images pathologiques), la luminosité, la présence ou non de résidus alimentaires ou de bulles.

L'ensemble des images issues d'une vidéo, et leur annotation correspondante, était ensuite extrait de l'application et stocké sous la forme d'un dossier compressé de type « ZIP ».

- une seconde base de données publique a été utilisée. Cette base de données, appelée Computer Assisted Diagnostic for CAPsule endoscopy (CAD-CAP) a été créée par la société française d'endoscopie digestive. Elle avait pour but l'aide à la création d'outils de reconnaissance automatique de lésions de l'intestin grêle en VCE (191). Elle a été constituée grâce à la participation de 12 centres français associés à un groupe de recherche spécialisé dans le traitement du signal dans le domaine médical. Toutes les VCE de type Pillcam® SB3 étaient sélectionnées de manière rétrospective par ces centres. Les données étaient ensuite anonymisées. Toutes les images pathologiques sélectionnées lors de la lecture initiale étaient extraites et implémentées dans la base de données. Une seconde lecture était réalisée par trois lecteurs experts. Les lésions étaient ensuite classées selon leur type et leur pertinence clinique. Les images normales étaient extraites automatiquement à partir de vidéos d'intestins grêles non pathologiques. Nous avons utilisé une partie de cette base de données qui était disponible en libre accès sur internet. Cette base de données contenait des images de lésions inflammatoires, des images de lésions vasculaires et des images normales. Elle avait été proposée pour un challenge international de reconnaissance automatique d'images médicales, le Gastrointestinal Image ANALysis deep-learning challenge en 2018. Nous avons utilisé cette base de données pour comparer les performances de notre modèle, appliqué sur une autre base de données. Lorsque les résultats du challenge seront publiés, nous pourrions également comparer les performances de notre réseau à celles des participants au challenge.

Figure 7



Interface d'annotation de l'application CrohnIPI. Sélection des images pathologiques et non pathologiques à annoter parmi les images successives de la vidéo (A), puis annotation image par image, avec la possibilité d'annoter plusieurs lésions par image (B).

2.3 Réseau neuronal récurrent à attention

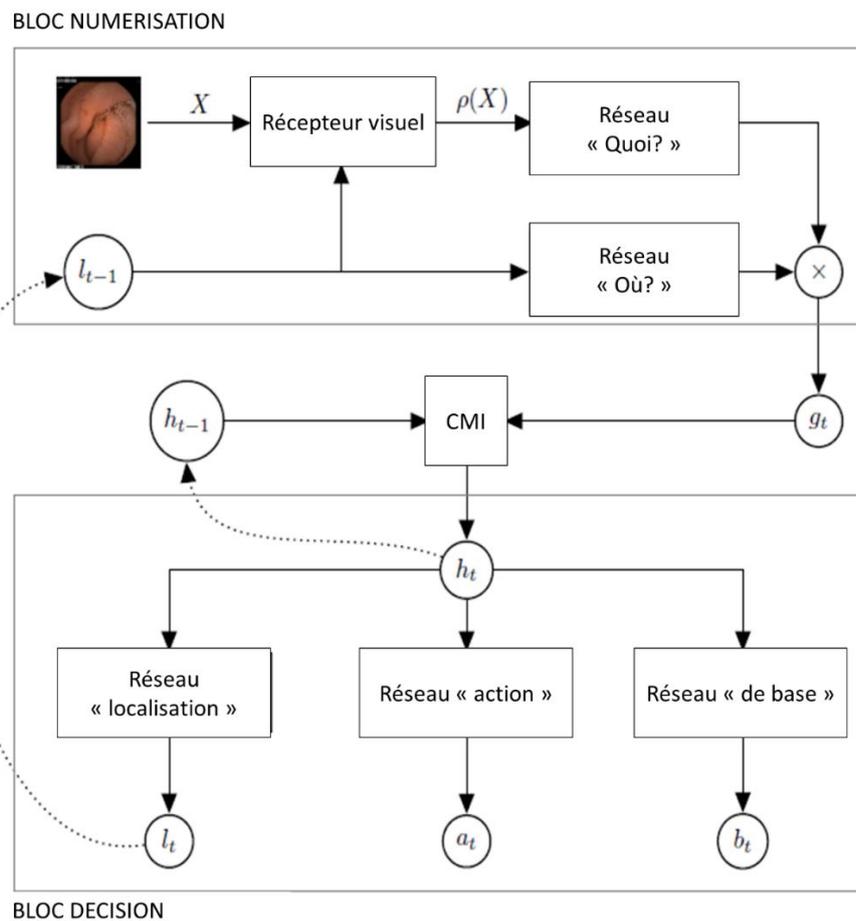
L'architecture du réseau de neurones développé pour cette étude s'appuyait sur le modèle d'un réseau neuronal récurrent à attention. Ce réseau est inspiré de celui présenté par Minh et al. (192) et de l'algorithme REINFORCE (193). La cellule de mémorisation et d'intégration était un réseau de neurones pré-entraîné.

L'architecture globale du réseau est schématisée sur la figure 8.

Le modèle étudie l'image, groupe de pixels par groupe de pixels, les uns après les autres, selon le principe d'attention. L'analyse d'un groupe de pixel correspond à une étape de calcul.

L'algorithme fonctionne sur le principe de récurrence, qui implique un échange d'informations à chaque étape de calcul entre les deux blocs de neurones principaux constituant le réseau global. Le premier bloc (bloc « numérisation ») sert à la numérisation des données de l'image et le second (bloc « décision ») sert à la prise de décision. Entre les deux blocs, une cellule d'intégration et de mémorisation des données est positionnée. Sa fonction est l'utilisation des informations des étapes de calcul précédentes pour la prise de décision à un instant t .

Figure 8 :



Le réseau de neurones récurrent à attention est composé de deux réseaux de neurones (« numérisation » et « décision ») entre lesquels des informations sont échangées à chaque étape de calcul :

- Au sein du bloc « numérisation », à chaque temps t , on fournit au récepteur visuel une image endoscopique X et la localisation l_{t-1} du groupe de pixels (patch) à extraire de l'image d'origine. Le patch $p(X)$ et la localisation l_{t-1} sont ensuite traités par deux réseaux de neurones indépendants : le réseau « Quoi ? » et le réseau « Où ? », afin de produire un vecteur composite g_t . Une Cellule de Mémorisation et d'Intégration (CMI) va ensuite permettre la fusion des données issues des blocs « numérisation » et « décision » dont les vecteurs g_t et h_{t-1} sont issus respectivement. Le vecteur h_{t-1} est la résultante de l'étape de calcul précédente. La fusion de ces données conduira à l'établissement d'un vecteur d'état du système appelé h_t .

A partir de ce vecteur, au sein du bloc « décision », trois sous-réseaux vont calculer indépendamment de nouveaux vecteurs :

- le vecteur l_t , correspondant à la position du prochain patch à extraire
- le vecteur a_t , un vecteur composite, contenant un score associé à chacune des classes

- le vecteur b , permettant le calcul de la récompense de l'apprentissage par renforcement. Il permet au fur et à mesure de l'avancement de l'apprentissage, une amélioration des choix de localisation du patch à étudier sur les images.

2.4 Apprentissage

Pour l'apprentissage sur la base de données CrohnIPI, trois groupes d'images ont été constitués avec 70% d'images pour la phase d'entraînement, 10% pour la phase de validation et 20% pour la phase de test, les images étant réparties aléatoirement.

Une répartition inégale des images pourrait influencer les performances du réseau. Par exemple, si toutes les images d'ulcérations étaient dans le groupe d'entraînement et toutes les images de sténoses étaient dans le groupe test, les performances du réseau pourraient être faussement mauvaises. Pour éviter cela, une validation croisée des résultats a été faite. Cela consiste en la mesure des performances de l'algorithme à dix reprises, en répartissant de manière différente l'ensemble des images de la base de données parmi les trois groupes d'images pour chaque mesure.

Les images de la base de données CAD-CAP étaient d'emblée séparées en trois groupes pour le challenge : 80% d'images étaient dédiées à la phase d'entraînement, 10% à la phase de validation et 10% à la phase de test. Pour cette base de données, la validation croisée n'était donc pas possible.

Pour chacune des bases de données, les images utilisées pour la phase d'entraînement étaient différentes de celles utilisées pour la phase de validation et la phase de test.

2.5 Statistiques

Les performances du réseau pour l'évaluation de la base de données CrohnIPI sont la moyenne des sensibilités, spécificités et exactitudes pour chacun des dix tests réalisés pour la validation croisée des résultats. Les performances de notre réseau de neurones pour la base de données CAD-CAP ont été évaluées par le calcul de l'exactitude, de la sensibilité et de la spécificité.

2.6 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'exactitude de notre réseau appliqué sur la base de données CrohnIPI pour la détection automatique de lésions de MC visibles en VCE. La spécificité et la sensibilité étaient des critères secondaires. Les performances diagnostiques ont également été comparées aux performances de notre réseau sur la base de données CAD-CAP.

3. Résultats

Les caractéristiques cliniques des 63 patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 5. La moyenne d'âge était de 39.7 ans, 26% des patients étaient traités par une biothérapie seule, et la capsule était réalisée le plus souvent dans le cadre du suivi systématique des patients (39.2%).

La base de données CrohnIPI était composée de 3218 images dont 1628 étaient normales et 1590 contenaient des lésions de MC, acquises à partir de 66 vidéos réalisées chez les 63 patients de l'étude. Les images pathologiques de cette base de données comprenaient 1281

images d'ulcération, 419 images d'érythème, 64 images de sténose et 428 images d'œdème. Une image pouvait contenir plusieurs lésions élémentaires.

Pour la distinction entre les images pathologiques et les images non pathologiques, notre réseau présentait des performances satisfaisantes sur la base de données CrohnIPI avec une exactitude de 89.26%, une sensibilité de 87.76% et une spécificité de 90.71%.

L'exactitude pour la distinction des lésions les unes des autres (érosion aphte, ulcération de 3 à 10 mm, ulcération de plus de 10mm, érythème, œdème et sténose) était de 83.19% en moyenne. La mesure des performances dans ces conditions n'a pas permis de prendre en compte les 505 images contenant plusieurs types de lésions sur une même image.

La matrice de confusion pour la détection des différents types de lésion est présentée sur la figure 9.

La base de données CAD-CAP contenait 1800 images au total dont 600 images normales, 600 images de lésions vasculaires et 600 images de lésions inflammatoires. L'exactitude pour les trois types d'images (normales, vasculaires et inflammatoires) était de 93.78%. Pour distinction entre les images normales et les images inflammatoires, l'exactitude était de 99.67%, la sensibilité de 98.97% et la spécificité de 100%. Les performances des deux bases de données sont présentées sur le tableau 6.

Lorsqu'on entraînait le réseau neuronal sur la base de données CAD-CAP et qu'on le testait sur les images de la base de données CrohnIPI, les performances étaient inférieures à celles de la situation inverse (entraînement sur CrohnIPI et test sur CAD-CAP) avec des exactitudes respectives de 48.85% et 77.89% (tableau 7).

L'étude des couleurs dans les images de la base de données CAD-CAP a révélé des différences de répartition des couleurs entre les images pathologiques et les images non pathologiques (tableau 8 et figure 10). Les images non pathologiques sont notamment 13 fois plus bleues que les images pathologiques.

La figure 11 présente des exemples de détection automatique de la zone d'intérêt de l'image par l'algorithme, par rapport à l'image originale.

L'algorithme est capable de traiter 30 images par secondes, ce qui correspondrait à 27 minutes pour le traitement d'une vidéo de 50 000 images.

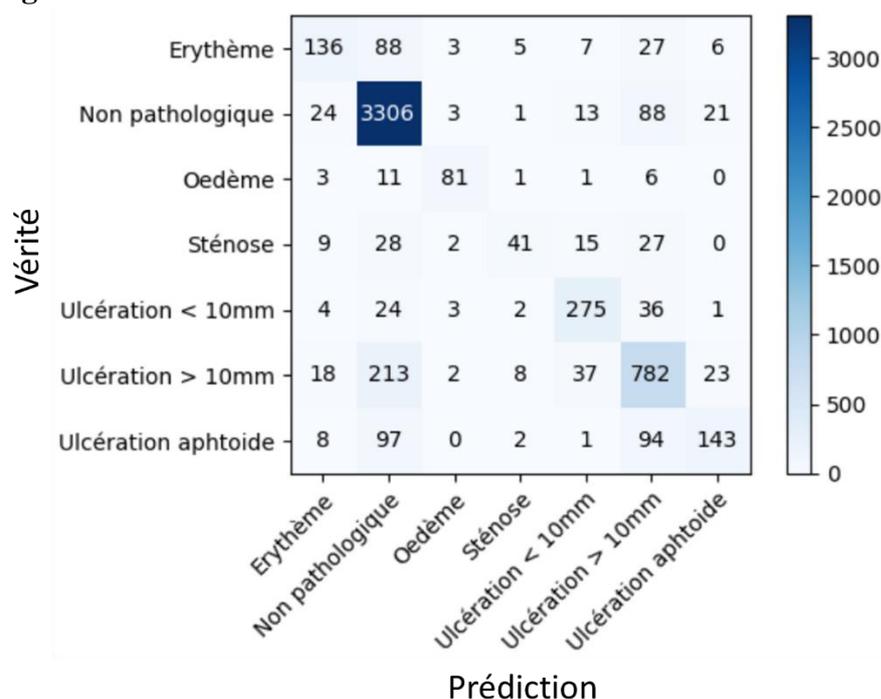
Tableau 5 :

Caractéristiques des patients de la base de données CrohniPI lors de la réalisation de la VCE

Femmes, n (%)	37 (40)
Age, médiane (IIQ)	39 (28-49)
Durée de la maladie (années), médiane (IIQ)	9,7 (2-16)
Localisation*	
L1	29 (46)
L2	4 (6)
L3	30 (46)
L4	5 (8)
Phénotype	
B1	20 (32)
B2	24 (38)
B3	19 (30)
Traitement	
Biothérapie, n (%)	17 (27)
Immunosuppresseur, n (%)	13 (20)
Combothérapie, n (%)	10 (16)
5-ASA, n (%)	6 (9)
Aucun, n (%)	17 (27)
Indication de la capsule	
Diagnostic initial, n (%)	6 (10)
Suivi systématique, n (%)	45 (71)
Maladie non contrôlée, n (%)	12 (19)

*IIQ = intervalle inter quartile ; 5 ASA = 5-Amino-Salycilés ; *les patients peuvent avoir une localisation L4 et une autre localisation associée.*

Figure 9 :



Matrice de confusion des images de la base de données CrohnIPI. Les lignes correspondent à la véritable nature de l'image et les colonnes à ce que le réseau a prédit. La diagonale allant d'en haut à gauche à en bas à droite correspond à la situation dans laquelle l'algorithme a prédit la vérité. Les variations de bleu correspondent au nombre d'images concernées par la situation.

Tableau 6 :

Performances du réseau sur les bases de données CrohnIPI et CAD CAP

	3 types		2 types	
	Exactitude (%)	Exactitude (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
CAD CAP	93.78	99.67	98.97	100.00
CrohnIPI	-	89.26	87.76	90.71

Présentation des performances du réseau sur la base de données CAD CAP sur les 3 types d'image (inflammatoires, vasculaires et normales), et des performances sur les bases de données CAD CAP et CrohnIPI sur les 2 types d'images (normales et pathologiques).

Tableau 7 :

Test de généralisation entre les bases de données

Base pour l'entraînement/Base pour le test	Exactitude (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
CAD CAP/CrohnIPI	48.85	60.54	29.43
CrohnIPI/CAD CAP	77.89	70.88	81.35

Généralisation des performances du réseau après entraînement sur les images d'une base de données et test sur les images de l'autre base de données.

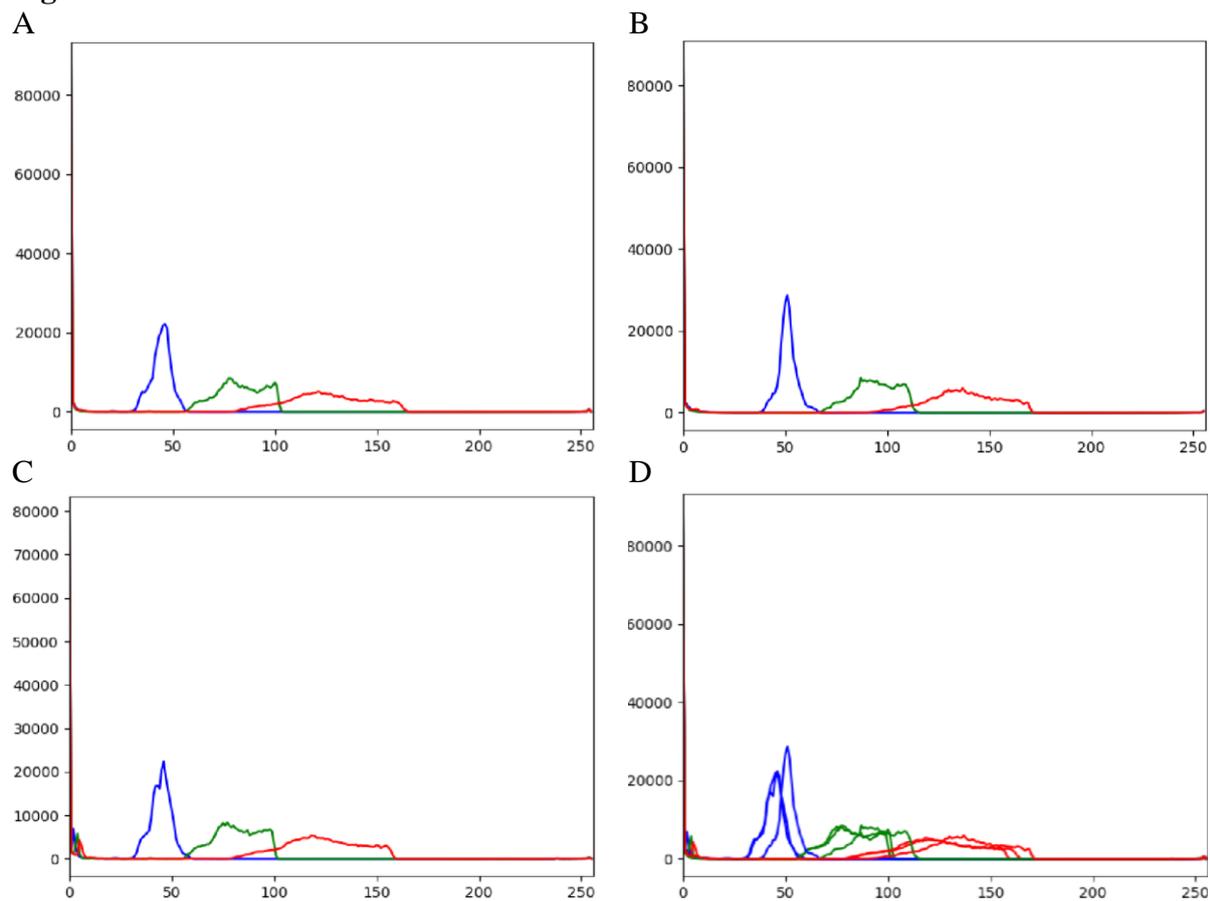
Tableau 8 :

Proportion moyenne des pixels contenant chaque couleur (rouge, vert, bleu) pour les images de la base de données CAD-CAP, selon le type de lésion.

Classe	Inflammatoires (%)	Vasculaires (%)	Normales (%)	Différence I-V/N (%)*
Rouge	90.76	89.17	99.19	9.34
Vert	60.57	59.89	68.56	12.15
Bleu	33.29	33.72	38.34	12.62

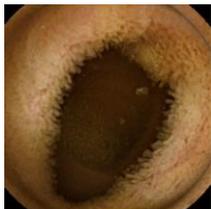
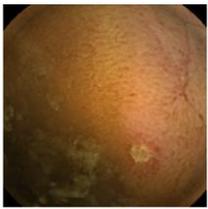
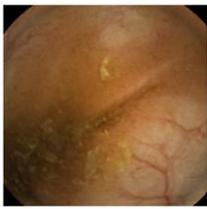
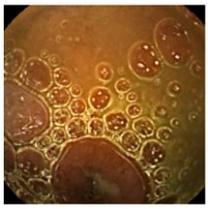
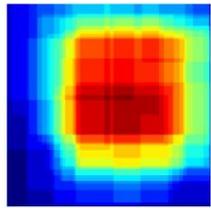
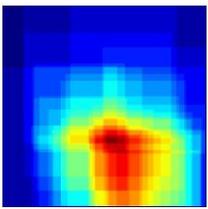
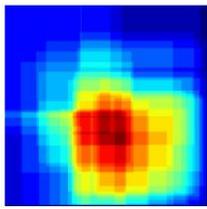
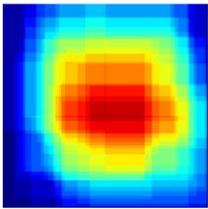
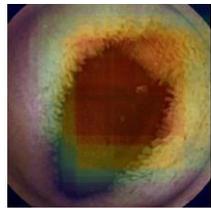
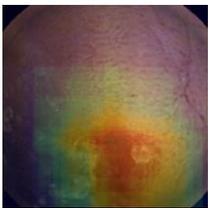
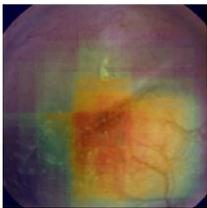
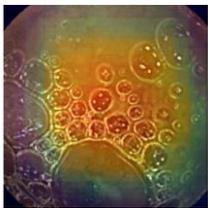
**différence absolue entre la proportion de pixels contenant de la couleur étudiée (rouge, vert ou bleu) au sein des images inflammatoires (I) et vasculaires (V) (moyenne des deux valeurs) par rapport à celle des images pathologiques.*

Figure 10 :



Histogramme des couleurs selon le type de lésion, images issues de CAD-CAP. En abscisse l'intensité et en ordonnée le nombre de pixels concernés. Images inflammatoires (A), Images normales (B), images vasculaires (C), superposition des spectres de toutes les images (D).

Figure 11 :

image originale				
zone d'intérêt détectée				
superposition de l'image originale et de la zone d'intérêt détectée				
Vérité terrain	NP	P	NP	P
Prédiction	NP	P	P	NP

Exemples de détection automatique de la zone d'intérêt de l'image en fonction de la prédiction du réseau. De haut en bas : images originales, représentation schématique de la zone d'intérêt déterminée automatiquement par le réseau et fusion des deux images. Comparaison à la vérité terrain et à la prédiction du réseau sur le caractère pathologique ou non de l'image. P = pathologique; NP = non pathologique

4. Discussion

Nous avons constitué une base de données d'images du grêle issues de films de VCE chez des patients atteints de MC (CrohnIPI). Cette base de données comprenait 3218 images pathologiques ou non. Nous avons démontré la faisabilité d'une détection automatique de lésions de MC de l'intestin grêle visibles sur des images de VCE en utilisant un réseau neuronal récurrent à attention. Les performances du réseau étaient acceptables avec une exactitude de 89,26%. Les performances du réseau dépendent de la base de données d'images sur laquelle les tests sont réalisés. En utilisant les images de la base CAD-CAP, les performances de notre réseau neuronal étaient supérieures avec une exactitude de 99,67% pour la détection des lésions inflammatoires.

Depuis 2015, plusieurs études ont rapporté les bonnes performances du deep learning dans la détection de lésions de l'intestin grêle en VCE, notamment des lésions inflammatoires (184,188–190). Leurs performances sont meilleures que celles de notre réseau appliqué sur

CrohnIPI, notamment concernant l'exactitude qui varie entre 91 et 100%. Les raisons pouvant expliquer cette différence sont :

- l'utilisation de réseaux pré-entraînés sur de très vastes ensembles d'images, très puissants, développés par des grandes entreprises multinationales comme l'AlexNet (188,190) et le GoogleNet (190). A l'inverse, nous avons choisi de développer un réseau innovant, dont le mécanisme repose sur le principe d'attention, qui permet un traitement plus rapide des données. L'objectif était d'avantages l'évaluation de ce type de réseau expérimental dans la reconnaissance d'images médicales que la recherche de performances particulières.

- des lésions étudiées moins variées. Trois des quatre études utilisant le deep-learning dans cette indication, n'ont cherché à détecter que les ulcères (190) ou les ulcères et les érosions (188,189). Seule une étude s'est intéressée aux lésions inflammatoires plus largement, mais sans détailler le type de lésions étudié (185). L'une des études s'étant intéressée aux ulcères et aux érosions a testé séparément le modèle sur le set d'images d'ulcérations puis sur le set d'images d'érosions (188). Aucune de ces études n'a étudié les lésions de MC dans leur ensemble (en prenant notamment en compte les sténoses, l'érythème et l'oedème). Notre travail est le premier à utiliser le deep learning pour la reconnaissance automatique l'ensemble des lésions de MC. La difficulté lorsque les types de lésions étudiés sont plus variés, est que chaque type de lésion est proportionnellement moins représenté dans le set d'images de la phase d'entraînement, ce qui rend leur reconnaissance plus difficile.

- un nombre d'images plus important. Deux des études les plus récentes avaient plus de 15 000 images dans leur base de données (188,189). Un nombre d'images si important améliore significativement les performances d'un réseau neuronal. Deux autres études avaient un nombre d'images inférieur au nombre d'images de CrohnIPI (184,190). L'une de ces études a eu recours à l'application de transformations sur les images, ayant pour objectif l'augmentation artificielle de la taille de la base de données (184). L'autre étude utilisait des réseaux pré-entraînés, nécessitant moins d'images pour l'entraînement sur les images d'intérêt (190). Un point commun de ces études est également la sur-sélection des images sur des critères de propreté, de luminosité et de position de la lésion sur l'image, ce qui facilite l'apprentissage. Dans notre travail, les images n'étaient pas sélectionnées : ni l'éclairage ni la présence de résidus alimentaires ou de bulles n'ont interféré dans l'intégration des images dans la base de données. Cela permet une plus grande proximité avec la réalité clinique mais peut rendre l'analyse de l'image plus complexe et donc altérer les performances.

Contrairement à notre travail, aucune de ces études n'a réalisé de validation croisée de ses résultats. Cela rend leurs résultats moins robustes.

Les performances du réseau étaient meilleures sur la base de données CAD-CAP que sur la base de données CrohnIPI, ce qui peut s'expliquer de plusieurs manières. La première est que manifestement les lésions vasculaires, qui correspondent au tiers des images de la base de données CAD-CAP, sont des images plus facilement détectables automatiquement en raison de leur caractère contrasté par rapport à la muqueuse adjacente et leur similarité d'une lésion à l'autre. A l'inverse dans la base de données CrohnIPI, les images pathologiques n'étant que des images inflammatoires, la proportion d'images différentes est plus grande. D'autre part, les images de la base de données CAD-CAP sont sélectionnées sur la clarté des images, contrairement à celles de la base de données CrohnIPI. Enfin, les images de CrohnIPI sont des images natives auxquelles aucune transformation, ni aucun filtre n'a été appliqué. L'intérêt de la diversité des images de la base de données CrohnIPI par rapport à CAD-CAP a été souligné par mise en évidence de performances supérieures dans la situation où le réseau était entraîné sur CrohnIPI et testé sur CAD-CAP par rapport à la situation inverse.

L'étude de la répartition des couleurs des images de la base de données CAD-CAP a révélé des différences significatives dans la répartition des couleurs entre les images pathologiques et non pathologiques. Cela peut faciliter la reconnaissance automatique. Une telle différence peut s'expliquer par le fait que pour les images de CAD-CAP, des calcs ont été appliqués aux images pathologiques pour l'annotation graphologique (localisation de la lésion sur l'image), ou que les images non pathologiques ont été extraites de vidéos différentes de celles des images pathologiques, ce qui n'était pas le cas pour CrohnIPI.

Plusieurs limites de notre travail peuvent être discutées. Tout d'abord l'annotation des images était monocentrique, faite par un seul gastro-entérologue, dont l'expérience est limitée. Une relecture des annotations aurait pu permettre une meilleure robustesse de la base de données. D'autre part notre algorithme n'a été testé que sur des images figées et non sur des vidéos. De plus, l'ensemble de nos images provient de capsules PillCam® SB3, ce qui peut questionner sur la possibilité de généralisation des performances de notre algorithme sur des images issues d'autres types de VCE.

Enfin, les différents types de lésions choisies pour l'annotation ne correspondent pas au nouveau standard de classification des images de MC, cette classification n'ayant pas été publiée au moment de l'initiation de notre travail. De plus cette classification distingue les ulcérations superficielles des ulcérations profondes, mais cette distinction est difficile à faire en pratique.

Les performances prometteuses de notre réseau récurrent à attention ouvrent la voie d'un système d'aide au diagnostic pour la pratique clinique.

Cependant, seules des études prospectives comparant les performances humaines à celles de la machine sur des vidéos entières permettront de valider de tels outils.

D'autre part, la performance des réseaux neuronaux reposent en grande partie sur la taille et la diversité de la base de données. Afin d'améliorer les performances de ces outils d'aide au diagnostic, il serait intéressant de mettre au point un outil national ou international d'annotation collaborative. Cela permettrait d'accroître de manière importante le volume des bases de données.

Une voie de recherche prometteuse, qui pourrait permettre également d'améliorer les performances de détection automatique des lésions du grêle en VCE est « l'eye-tracking ». Cet outil consiste à enregistrer le comportement visuel de l'expert en situation d'analyse d'image dans des conditions semblables à la pratique clinique. Et ainsi, l'intégration de ces données à l'algorithme d'aide au diagnostic permettrait d'améliorer encore ses performances, en lui apprenant à se comporter comme l'humain dans la détection des lésions.

En conclusion nous avons démontré la faisabilité d'un outil de détection automatique de lésions de muqueuses MC de l'intestin grêle sur des images figées issues de VCE. Ce type d'outil est prometteur, mais des avancées sont encore nécessaires avant de pouvoir les utiliser en pratique clinique.

Bibliographie

1. Louis E. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 1 déc 2001;49(6):777- 82.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2000;6(1):8- 15.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-1794.e4.
5. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. mars 2006;63(3):433- 42.
6. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1147- 55.
7. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*. mars 2010;105(2):289- 97.
8. Chow DKL, Sung JJY, Wu JCY, Tsoi KKF, Leong RWL, Chan FKL. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization: *Inflamm Bowel Dis*. avr 2009;15(4):551- 7.
9. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman EG, Eliakim R. Video Capsule Endoscopy of the Small Bowel for Monitoring of Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. nov 2015;21(11):2726- 35.
10. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP, et al. Relationship Between Proximal Crohn's Disease Location and Disease Behavior and Surgery: A Cross-Sectional Study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*. janv 2013;108(1):106- 12.
11. Wolters FL. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 27 sept 2005;55(8):1124- 30.
12. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2011;17(6):1314- 21.
13. Korman LY, Delvaux M, Gay G, Hagenmuller F, Keuchel M, Friedman S, et al. Capsule Endoscopy Structured Terminology (CEST): Proposal of a Standardized and Structured Terminology for Reporting Capsule Endoscopy Procedures. *Endoscopy*. oct 2005;37(10):951- 9.
14. Leenhardt R, Bourreille A, Marteau P, Koulaouzidis A, Li C, Keuchel M, et al. Nomenclature and Semantic Description of Ulcerative and Inflammatory Lesions seen in Crohn's Disease in Small Bowel Capsule Endoscopy: an International Delphi Consensus Statement. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;soumis.
15. Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Manag Sci*. avr 1963;9(3):458- 67.
16. Hsu, Chia-Chien and Sandford, Brian A. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1- 8.

17. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2019;13(2):144-164K.
18. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. mai 2000;405(6785):417- 417.
19. Lapalus M-G, Soussan EB, Saurin J-C, Favre O, D'Halluin PN, Coumaros D, et al. Capsule endoscopy and bowel preparation with oral sodium phosphate: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. juin 2008;67(7):1091- 6.
20. Niv Y. Efficiency of bowel preparation for capsule endoscopy examination: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 7 mars 2008;14(9):1313- 7.
21. Oliva S, Cucchiara S, Spada C, Hassan C, Ferrari F, Civitelli F, et al. Small bowel cleansing for capsule endoscopy in paediatric patients: A prospective randomized single-blind study. *Dig Liver Dis*. janv 2014;46(1):51- 5.
22. Park SC, Keum B, Seo YS, Kim YS, Jeon YT, Chun HJ, et al. Effect of Bowel Preparation with Polyethylene Glycol on Quality of Capsule Endoscopy. *Dig Dis Sci*. juin 2011;56(6):1769- 75.
23. Pons Beltrán V, González Suárez B, González Asanza C, Pérez-Cuadrado E, Fernández Díez S, Fernández-Urién I, et al. Evaluation of Different Bowel Preparations for Small Bowel Capsule Endoscopy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Dig Dis Sci*. oct 2011;56(10):2900- 5.
24. van Tuyl S, den Ouden H, Stolk M, Kuipers E. Optimal preparation for video capsule endoscopy: a prospective, randomized, single-blind study. *Endoscopy*. 10 déc 2007;39(12):1037- 40.
25. Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Bergele C, Sklavos P, et al. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc*. oct 2004;60(4):534- 8.
26. Wei W, Ge Z-Z, Lu H, Gao Y-J, Hu Y-B, Xiao S-D. Purgative Bowel Cleansing Combined With Simethicone Improves Capsule Endoscopy Imaging. *Am J Gastroenterol*. janv 2008;103(1):77- 82.
27. Wi J-H, Moon J-S, Choi M-G, Kim JO, Do JH, Ryu J-K, et al. Bowel Preparation for Capsule Endoscopy: A Prospective Randomized Multicenter Study. *Gut Liver*. 30 sept 2009;3(3):180- 5.
28. Kotwal VS, Attar BM, Gupta S, Agarwal R. Should bowel preparation, antifoaming agents, or prokinetics be used before video capsule endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2014;26(2):137- 45.
29. Koulaouzidis A, Giannakou A, Yung DE, Dabos KJ, Plevris JN. Do prokinetics influence the completion rate in small-bowel capsule endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. sept 2013;29(9):1171- 85.
30. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. janv 2009;104(1):219- 27.
31. Klein A, Dashkovsky M, Gralnek I, Peled R, Chowers Y, Khamaysi I, et al. Bowel preparation in « real-life » small bowel capsule endoscopy: a two-center experience. *Ann Gastroenterol*. juin 2016;29(2):196- 200.
32. Kantianis A, Karagiannis S, Liatsos C, Galanis P, Psilopoulos D, Tenta R, et al. Comparison of two schemes of small bowel preparation for capsule endoscopy with polyethylene glycol: a prospective, randomized single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2009;21(10):1140- 4.
33. Albert J, Göbel C-M, Lesske J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc*. avr 2004;59(4):487- 91.

34. Nouda S, Morita E, Murano M, Imoto A, Kuramoto T, Inoue T, et al. Usefulness of polyethylene glycol solution with dimethylpolysiloxanes for bowel preparation before capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2010;25(1):70- 4.
35. Rondonotti E, Spada C, Adler S, May A, Despott E, Koulaouzidis A, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. avr 2018;50(04):423- 46.
36. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 31 mars 2015;47(04):352- 86.
37. Bar-Meir S. Review article: capsule endoscopy – are all small intestinal lesions Crohn’s disease? *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2006;24(s3):19- 21.
38. Tukey M, Pleskow D, Legnani P, Cheifetz AS, Moss AC. The Utility of Capsule Endoscopy in Patients With Suspected Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterol*. nov 2009;104(11):2734- 9.
39. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2007;5(9):1040- 5.
40. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2005;3(1):55- 9.
41. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. déc 2013;7(12):982- 1018.
42. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, Arnott ID, Plevris JN. Fecal calprotectin: A selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. mai 2011;46(5):561- 6.
43. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, et al. Capsule Endoscopy Has a Significantly Higher Diagnostic Yield in Patients With Suspected and Established Small-Bowel Crohn’s Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. juin 2010;105(6):1240- 8.
44. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Vijayan S, Har-Noy O, Katz L, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn’s disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. août 2017;49(8):854- 63.
45. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn’s disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. juin 1984;25(6):665- 72.
46. Fumery M, Dulai PS, Meirick P, Farrell AM, Ramamoorthy S, Sandborn WJ, et al. Systematic review with meta-analysis: recurrence of Crohn’s disease after total colectomy with permanent ileostomy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(3):381- 90.
47. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn’s disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*. avr 2015;385(9976):1406- 17.
48. Bourreille A. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn’s disease: a prospective study. *Gut*. 16 févr 2006;55(7):978- 83.
49. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2007;13(10):1256- 65.

50. Han Z-M, Qiao W-G, Ai X-Y, Li A-M, Chen Z-Y, Feng X-C, et al. Impact of capsule endoscopy on prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* juin 2018;87(6):1489- 98.
51. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, Beltrán B, Argüello L, Aguas M, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc.* sept 2007;66(3):533- 40.
52. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, et al. Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 1 janv 2018;24(1):93- 100.
53. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Norwegian Population-Based Cohort. *Gastroenterology.* août 2007;133(2):412- 22.
54. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet.* févr 2008;371(9613):660- 7.
55. Louis E. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressor: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut.* 2008;57(2):A66.
56. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis.* sept 2009;15(9):1295- 301.
57. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2016;43(3):317- 33.
58. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives.* *Gastroenterology.* avr 1990;98(4):811- 8.
59. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, 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.* févr 1994;35(2):231- 5.
60. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* janv 2014;63(1):88- 95.
61. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 oct 2011;5(5):477- 83.
62. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* janv 2010;7(1):15- 29.
63. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target: *Am J Gastroenterol.* sept 2015;110(9):1324- 38.
64. Hall B, Holleran G, Chin J-L, Smith S, Ryan B, Mahmud N, et al. A prospective 52week mucosal healing assessment of small bowel Crohn's disease as detected by capsule endoscopy. *J Crohns Colitis.* déc 2014;8(12):1601- 9.
65. Shafran I, Burgunder P, DePaniciis R, Fitch K, Hewit S, Abbott L. Evaluation of mucosal healing in Small Bowel Crohn's disease treated with Certolizumab Pegol assessed by

- wireless capsule endoscopy. *Clin Case Rep Rev* [Internet]. 2016 [cité 11 mai 2019];2(11). Disponible sur: <https://oatext.com/Evaluation-of-mucosal-healing-in-Small-Bowel-Crohns-disease-treated-with-Certolizumab-Pegol-assessed-by-wireless-capsule-endoscopy.php>
66. Aggarwal V, Day AS, Connor S, Leach ST, Brown G, Singh R, et al. Role of capsule endoscopy and fecal biomarkers in small-bowel Crohn's disease to assess remission and predict relapse. *Gastrointest Endosc.* déc 2017;86(6):1070- 8.
 67. Efthymiou A, Viazis N, Mantzaris G, Papadimitriou N, Tzourmakliotis D, Raptis S, et al. Does clinical response correlate with mucosal healing in patients with Crohn's disease of the small bowel? A prospective, case-series study using wireless capsule endoscopy: *Inflamm Bowel Dis.* nov 2008;14(11):1542- 7.
 68. Niv E, Fishman S, Kachman H, Arnon R, Dotan I. Sequential capsule endoscopy of the small bowel for follow-up of patients with known Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* déc 2014;8(12):1616- 23.
 69. Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Greener T, et al. Detection of Small Bowel Mucosal Healing and Deep Remission in Patients With Known Small Bowel Crohn's Disease Using Biomarkers, Capsule Endoscopy, and Imaging: *Am J Gastroenterol.* sept 2015;110(9):1316- 23.
 70. Mitselos IV, Katsanos KH, Tatsioni A, Skamnelos A, Eliakim R, Tsianos EV, et al. Association of clinical and inflammatory markers with small bowel capsule endoscopy findings in Crohn's disease: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2018;30(8):861- 7.
 71. Tsibouris P, Antonios Z, Chrissostomos K, Periklis A, Panagiota M, Erasmia V, et al. When Crohn's disease is in remission, more patients complete capsule endoscopy study but less lesions are identified. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(2):63.
 72. Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Sawada T, Mizutani Y, Ishikawa T, et al. Validity of Capsule Endoscopy in Monitoring Therapeutic Interventions in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Med.* 29 sept 2018;7(10):311.
 73. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change: DEVELOPMENT OF A CAPSULE ENDOSCOPY SCORING INDEX. *Aliment Pharmacol Ther.* 23 oct 2007;27(2):146- 54.
 74. Cotter J, Dias de Castro F, Magalhães J, Moreira M, Rosa B. Validation of the Lewis score for the evaluation of small-bowel Crohn's disease activity. *Endoscopy.* 20 nov 2014;47(04):330- 5.
 75. Niv Y, Ilani S, Levi Z, Hershkowitz M, Niv E, Fireman Z, et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study. *Endoscopy.* janv 2012;44(01):21- 6.
 76. Melmed GY, Dubinsky MC, Rubin DT, Fleisher M, Pasha SF, Sakuraba A, et al. Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* déc 2018;88(6):947-955.e2.
 77. Ben-Horin S, Lahat A, Amitai MM, Klang E, Yablecovitch D, Neuman S, et al. Assessment of small bowel mucosal healing by video capsule endoscopy for the prediction of short-term and long-term risk of Crohn's disease flare: a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mai 2019;S2468125319300883.
 78. Gal E, Geller A, Fraser G, Levi Z, Niv Y. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci.* juill 2008;53(7):1933- 7.
 79. Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Avidan B, Ben-Horin S, et al. The Lewis score or the capsule endoscopy Crohn's disease activity index: which one is better for the assessment of small bowel inflammation in established Crohn's disease? *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2018;11:1756283X1774778.

80. Koulaouzidis A, Douglas S, Plevris JN. Lewis Score Correlates More Closely with Fecal Calprotectin Than Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index. *Dig Dis Sci.* avr 2012;57(4):987- 93.
81. Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* juill 2011;74(1):167- 75.
82. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal Pouch-Anal Anastomoses Complications and Function in 1005 Patients: *Ann Surg.* août 1995;222(2):120- 7.
83. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol.* 1 juin 1978;31(6):567- 77.
84. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 1 juin 2006;55(6):749- 53.
85. Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, Bouhnik Y, Jarry M, Sacher-Huvelin S, et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified): *Inflamm Bowel Dis.* févr 2007;13(2):152- 5.
86. Lopes S, Figueiredo P, Portela F, Freire P, Almeida N, Lérias C, et al. Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease type unclassified and indeterminate colitis serologically negative. *Inflamm Bowel Dis.* oct 2010;16(10):1663- 8.
87. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2004;2(1):31- 40.
88. Monteiro S, Castro FD de, Carvalho PB, Rosa B, Moreira MJ, Pinho R, et al. Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(1):34.
89. Mehdizadeh S, Chen G, Enayati P, Cheng D, Han N, Shaye O, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy.* 5 déc 2007;40(01):30- 5.
90. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, Sariipkin L, Meyers W, Sherrod O, et al. Capsule Endoscopy May Reclassify Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Historical Analysis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2008;47(1):31- 6.
91. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* août 2017;23(8):1425- 33.
92. Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS. ICCE Consensus for Capsule Retention. *Endoscopy.* oct 2005;37(10):1065- 7.
93. Caunedo-Álvarez Á, Romero-Vazquez J, Herrerias-Gutierrez JM. Patency© and agile© capsules. *World J Gastroenterol.* 2008;14(34):5269.
94. Karagiannis S, Faiss S, Mavrogiannis C. Capsule retention: A feared complication of wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* janv 2009;44(10):1158- 65.
95. Li F, Gurudu SR, De Petris G, Sharma VK, Shiff AD, Heigh RI, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc.* juill 2008;68(1):174- 80.
96. Liao Z, Gao R, Xu C, Li Z-S. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* févr 2010;71(2):280- 6.
97. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al. The Risk of Retention of the Capsule Endoscope in Patients with Known or Suspected Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 1 oct 2006;101:2218.
98. Pasha SF, Pennazio M, Rondonotti E, Wolf D, Buras MR, Albert JG, et al. Capsule Retention in Crohn's Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 3 mai 2019;izz083.

99. Dam Jensen M. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow-up of Crohn's disease: a comprehensive review of current status. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cité 5 mars 2019]; Disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2016/ev-12-2016-13-AG2904-0119.pdf>
100. Rozendorn N, Klang E, Lahat A, Yablecovitch D, Kopylov U, Eliakim A, et al. Prediction of patency capsule retention in known Crohn's disease patients by using magnetic resonance imaging. *Gastrointest Endosc.* janv 2016;83(1):182- 7.
101. Al-Bawardy B, Locke G, Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, Barlow JM, et al. Retained Capsule Endoscopy in a Large Tertiary Care Academic Practice and Radiologic Predictors of Retention: *Inflamm Bowel Dis.* sept 2015;21(9):2158- 64.
102. Nemeth A, Kopylov U, Koulaouzidis A, Wurm Johansson G, Thorlacius H, Amre D, et al. Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease. *Endoscopy.* 12 nov 2015;48(04):373- 9.
103. Albuquerque A, Cardoso H, Marques M, Rodrigues S, Vilas-Boas F, Lopes S, et al. Predictive factors of small bowel patency in Crohn's disease patients. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2015 [cité 6 mars 2019];108. Disponible sur: <http://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=226682761-749236414270>
104. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* nov 2005;62(5):712- 6.
105. Lee B-I, Choi H, Choi K-Y, Ji J-S, Kim B-W, Cho S-H, et al. Retrieval of a retained capsule endoscope by double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc.* sept 2005;62(3):463- 5.
106. May A, Nachbar L, Ell C. Extraction of entrapped capsules from the small bowel by means of push-and-pull enteroscopy with the double-balloon technique. *Endoscopy.* juin 2005;37(6):591- 3.
107. Cheon J, Kim Y-S, Lee I-S, Chang D, Ryu J-K, Lee K, et al. Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. *Endoscopy.* 10 déc 2007;39(12):1046- 52.
108. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A, et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* juin 2005;61(7):826- 32.
109. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc.* sept 2002;56(3):349- 53.
110. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The First Prospective Controlled Trial Comparing Wireless Capsule Endoscopy with Push Enteroscopy in Chronic Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy.* sept 2002;34(9):685- 9.
111. Riphaut A, Richter S, Vonderach M, Wehrmann T. Capsule endoscopy interpretation by an endoscopy nurse - a comparative trial. *Z Gastroenterol.* mars 2009;47(3):273- 6.
112. Levinthal GN, Burke CA, Santisi JM. The accuracy of an endoscopy nurse in interpreting capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol.* déc 2003;98(12):2669- 71.
113. Dokoutsidou H, Karagiannis S, Giannakouloupoulou E, Galanis P, Kyriakos N, Liatsos C, et al. A study comparing an endoscopy nurse and an endoscopy physician in capsule endoscopy interpretation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2011;23(2):166- 70.
114. Niv Y, Niv G. Capsule Endoscopy Examination—Preliminary Review by a Nurse. *Dig Dis Sci.* nov 2005;50(11):2121- 4.
115. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, Testa A, Bucci L, Pesce G, et al. Noninvasive Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease: Direct Comparison of Bowel Sonography and Magnetic Resonance Enterography. *Inflamm Bowel Dis.* avr 2013;19(5):991- 8.

116. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease: Systematic review: cross-sectional imaging in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2011;34(2):125- 45.
117. Kunihiro K, Hata J, Haruma K, Manabe N, Tanaka S, Chayama K. Sonographic detection of longitudinal ulcers in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol.* avr 2004;39(4):322- 6.
118. Holt S, Samuel E. Grey scale ultrasound in Crohn's disease. *Gut.* 1 juill 1979;20(7):590- 5.
119. Maconi G, Radice E, Greco S, Porro GB. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* févr 2006;20(1):93- 112.
120. Parente F. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut.* 1 nov 2004;53(11):1652- 7.
121. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* avr 2017;15(4):535-542.e2.
122. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Martínez MJ, Barrachina M, Gómez F, et al. Abdominal Sonographic Changes After Antibody to Tumor Necrosis Factor (Anti-TNF) Alpha Therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* févr 2010;55(2):404- 10.
123. Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Rimola J, Jauregui-Amezaga A, Bouzas R, et al. Ultrasonographic Changes at 12 Weeks of Anti-TNF Drugs Predict 1-year Sonographic Response and Clinical Outcome in Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis.* oct 2016;22(10):2465- 73.
124. Saevik F, Nylund K, Hausken T, Ødegaard S, Gilja OH. Bowel Perfusion Measured with Dynamic Contrast-enhanced Ultrasound Predicts Treatment Outcome in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2014;20(11):2029- 37.
125. Castiglione F, Testa A, Rea M, De Palma GD, Diaferia M, Musto D, et al. Transmural Healing Evaluated by Bowel Sonography in Patients with Crohn's Disease on Maintenance Treatment with Biologics. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2013;1.
126. Civitelli F, Nuti F, Oliva S, Messina L, La Torre G, Viola F, et al. Looking Beyond Mucosal Healing: Effect of Biologic Therapy on Transmural Healing in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* oct 2016;22(10):2418- 24.
127. Calabrese E, Zorzi F, Zuzzi S, Ooka S, Onali S, Petruzzello C, et al. Development of a numerical index quantitating small bowel damage as detected by ultrasonography in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* sept 2012;6(8):852- 60.
128. Greenup A-J, Bressler B, Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease—Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, and Ultrasound: “Which One Is the Best for What?” *Inflamm Bowel Dis.* mai 2016;22(5):1246- 61.
129. Pallotta N, Vincoli G, Montesani C, Chirletti P, Pronio A, Caronna R, et al. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in crohn's disease: A prospective comparative study versus intraoperative findings. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2012;18(1):74- 84.
130. Castiglione F, Mainenti P, Testa A, Imperatore N, De Palma GD, Maurea S, et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents. *Dig Liver Dis.* mai 2017;49(5):484- 9.
131. Dillman JR, Smith EA, Sanchez R, DiPietro MA, Fazeli Dehkordy S, Adler J, et al. Prospective cohort study of ultrasound-ultrasound and ultrasound-MR enterography

- agreement in the evaluation of pediatric small bowel Crohn disease. *Pediatr Radiol.* avr 2016;46(4):490- 7.
132. Fraquelli M, Sarno A, Girelli C, Laudi C, Buscarini E, Villa C, et al. Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* nov 2008;40(11):860- 6.
 133. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, Delgado S, Ordás I, Ramírez-Morros A, et al. Characterization of Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease Lesions by Magnetic Resonance Imaging. *Am J Gastroenterol.* mars 2015;110(3):432- 40.
 134. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, Bretagnol F, Deschamps L, Attar A, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis: *Inflamm Bowel Dis.* avr 2011;17(4):984- 93.
 135. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 1 août 2009;58(8):1113- 20.
 136. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, Adjei-Gyamfi Y, Chatterjee F, Bloom S, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: Derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol.* sept 2012;81(9):2080- 8.
 137. Buisson A, Joubert A, Montoriol P-F, Ines DD, Hordonneau C, Pereira B, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2013;37(5):537- 45.
 138. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* août 2011;17(8):1759- 68.
 139. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut.* janv 2018;67(1):53- 60.
 140. GETAID. Predictive factors of anti-TNF response in luminal Crohn's disease complicated by Abscess (MICA). 2016; Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02856763>
 141. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Enterography in Assessing Response to Therapy and Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* févr 2014;146(2):374-382.e1.
 142. Stoppino LP, Della Valle N, Rizzi S, Cleopazzo E, Centola A, Iamele D, et al. Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging.* déc 2016;16(1):37.
 143. Tielbeek JAW, Löwenberg M, Bipat S, Horsthuis K, Ponsioen CY, D'Haens GR, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging for Monitoring Medical Therapy Effects in Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis.* juin 2013;1.
 144. Van Assche G, Herrmann KA, Louis E, Everett SM, Colombel J-F, Rahier J-F, et al. Effects of infliximab therapy on transmural lesions as assessed by magnetic resonance enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* déc 2013;7(12):950- 7.
 145. Hafeez R, Greenhalgh R, Rajan J, Bloom S, McCartney S, Halligan S, et al. Use of small bowel imaging for the diagnosis and staging of Crohn's disease—a survey of current UK practice. *Br J Radiol.* juin 2011;84(1002):508- 17.

146. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of Prospective Studies. *Radiology*. avr 2008;247(1):64- 79.
147. Schmidt S, Lepori D, Meuwly J-Y, Duvoisin B, Meuli R, Michetti P, et al. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of « sign-by-sign » correlation. *Eur Radiol*. juin 2003;13(6):1303- 11.
148. Kim M-H, Park C-H, Kim D-I, Kim K-M, Kim H-K, Lim K-H, et al. Surveillance of contrast-media-induced hypersensitivity reactions using signals from an electronic medical recording system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mars 2012;108(3):167- 71.
149. Thomsen HS, Bush WH. Adverse Effects of Contrast Media: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf*. 1998;19(4):313- 24.
150. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*. 1 nov 2008;57(11):1524- 9.
151. Vogel J, da Luz Moreira A, Baker M, Hammel J, Einstein D, Stocchi L, et al. CT Enterography for Crohn's Disease: Accurate Preoperative Diagnostic Imaging: Dis Colon Rectum. nov 2007;50(11):1761- 9.
152. Ye Q-H, Qin L-X, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2003;9(4):416.
153. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1836- 42.
154. Ichimasa K, Kudo S, Mori Y, Misawa M, Matsudaira S, Kouyama Y, et al. Artificial intelligence may help in predicting the need for additional surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. mars 2018;50(03):230- 40.
155. Ito N, Kawahira H, Nakashima H, Uesato M, Miyauchi H, Matsubara H. Endoscopic Diagnostic Support System for cT1b Colorectal Cancer Using Deep Learning. *Oncology*. 2019;96(1):44- 50.
156. Zhang R, Zheng Y, Mak TWC, Yu R, Wong SH, Lau JYW, et al. Automatic Detection and Classification of Colorectal Polyps by Transferring Low-Level CNN Features From Nonmedical Domain. *IEEE J Biomed Health Inform*. janv 2017;21(1):41- 7.
157. Chen P-J, Lin M-C, Lai M-J, Lin J-C, Lu HH-S, Tseng VS. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. *Gastroenterology*. févr 2018;154(3):568- 75.
158. Nakashima H. Artificial intelligence diagnosis of Helicobacter pylori infection using blue laser imaging-bright and linked color imaging: a single-center prospective study. *Ann Gastroenterol [Internet]*. 2018 [cité 28 mars 2019]; Disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2018/ev-04-2018-17-AG3427-0269.pdf>
159. Saurin J-C, Lapalus MG, Cholet F, D'Halluin PN, Filoche B, Gaudric M, et al. Can we shorten the small-bowel capsule reading time with the "Quick-view" image detection system? *Dig Liver Dis*. juin 2012;44(6):477- 81.
160. Omori T, Hara T, Sakasai S, Kambayashi H, Murasugi S, Ito A, et al. Does the PillCam SB3 capsule endoscopy system improve image reading efficiency irrespective of experience? A pilot study. *Endosc Int Open*. juin 2018;06(06):E669- 75.
161. Hosoe N, Rey J-F, Imaeda H, Bessho R, Ichikawa R, Ida Y, et al. Evaluations of capsule endoscopy software in reducing the reading time and the rate of false negatives by inexperienced endoscopists. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. févr 2012;36(1):66- 71.

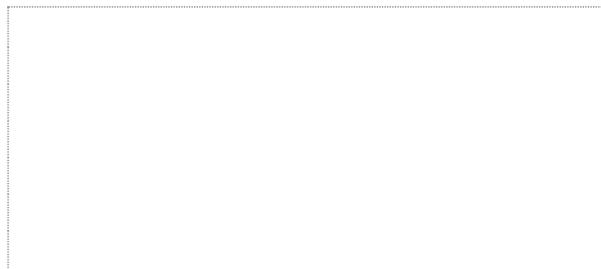
162. Boal Carvalho P, Magalhães J, Dias De Castro F, Monteiro S, Rosa B, Moreira MJ, et al. Suspected blood indicator in capsule endoscopy: a valuable tool for gastrointestinal bleeding diagnosis. *Arq Gastroenterol.* mars 2017;54(1):16- 20.
163. Han S, Fahed J, Cave DR. Suspected Blood Indicator to Identify Active Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Validation. *Gastroenterol Res.* 2018;11(2):106- 11.
164. Yung DE, Sykes C, Koulaouzidis A. The validity of suspected blood indicator software in capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2 janv 2017;11(1):43- 51.
165. Arieira C, Monteiro S, Dias de Castro F, Boal Carvalho P, Rosa B, Moreira MJ, et al. Capsule endoscopy: Is the software TOP 100 a reliable tool in suspected small bowel bleeding? *Dig Liver Dis [Internet].* juill 2019 [cité 15 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865819306656>
166. Saurin J-C, Jacob P, Heyries L, Pesanti C, Cholet F, Fassler I, et al. Multicenter prospective evaluation of the express view reading mode for small-bowel capsule endoscopy studies. *Endosc Int Open.* mai 2018;06(05):E616- 21.
167. Hosoe N, Watanabe K, Miyazaki T, Shimatani M, Wakamatsu T, Okazaki K, et al. Evaluation of performance of the Omni mode for detecting video capsule endoscopy images: A multicenter randomized controlled trial. *Endosc Int Open.* 8 août 2016;04(08):E878- 82.
168. Leenhardt R, Vasseur P, Li C, Saurin JC, Rahmi G, Cholet F, et al. A neural network algorithm for detection of GI angiectasia during small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(1):189- 94.
169. Bejakovic S, Kumar R, Dassopoulos T, Mullin G, Hager G. Analysis of Crohn's disease lesions in capsule endoscopy images. In: 2009 IEEE International Conference on Robotics and Automation [Internet]. Kobe: IEEE; 2009 [cité 11 avr 2019]. p. 2793- 8. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5152774/>
170. Li B, Meng MQ-H. Computer-based detection of bleeding and ulcer in wireless capsule endoscopy images by chromaticity moments. *Comput Biol Med.* févr 2009;39(2):141- 7.
171. Karargyris A, Bourbakis N. Identification of ulcers in Wireless Capsule Endoscopy videos. In: 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro [Internet]. Boston, MA, USA: IEEE; 2009 [cité 11 avr 2019]. p. 554- 7. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5193107/>
172. Girgis HZ, Mitchell BR, Dassopoulos T, Mullin G, Hager G. An intelligent system to detect Crohn's disease inflammation in Wireless Capsule Endoscopy videos. In: 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro [Internet]. Rotterdam, Netherlands: IEEE; 2010 [cité 11 avr 2019]. p. 1373- 6. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5490253/>
173. Kumar R, Qian Zhao, Seshamani S, Mullin G, Hager G, Dassopoulos T. Assessment of Crohn's Disease Lesions in Wireless Capsule Endoscopy Images. *IEEE Trans Biomed Eng.* févr 2012;59(2):355- 62.
174. Omid H-M, A T, H S-Z, N H-M. Segmentation of Crohn, Lymphangiectasia, Xanthoma, Lymphoid Hyperplasia and Stenosis diseases in WCE. *Stud Health Technol Inform.* 2012;143-147.
175. Chen Y, Lee J. Ulcer detection in wireless capsule endoscopy video. In: Proceedings of the 20th ACM international conference on Multimedia - MM '12 [Internet]. Nara, Japan: ACM Press; 2012 [cité 11 avr 2019]. p. 1181. Disponible sur: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doi=2393347.2396413>
176. Charisis VS, Hadjileontiadis LJ, Liatsos CN, Mavrogiannis CC, Sergiadis GD. Capsule endoscopy image analysis using texture information from various colour models. *Comput Methods Programs Biomed.* juill 2012;107(1):61- 74.

177. Eid A, Charisis VS, Hadjileontiadis LJ, Sergiadis GD. A curvelet-based lacunarity approach for ulcer detection from Wireless Capsule Endoscopy images. In: Proceedings of the 26th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems [Internet]. Porto, Portugal: IEEE; 2013 [cité 11 avr 2019]. p. 273- 8. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6627801/>
178. Jebarani WSL, Daisy VJ. Assessment of Crohn's disease lesions in Wireless Capsule Endoscopy images using SVM based classification. In: 2013 International Conference on Signal Processing , Image Processing & Pattern Recognition [Internet]. Coimbatore: IEEE; 2013 [cité 11 avr 2019]. p. 303- 7. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6497945/>
179. Szczypiński P, Klepaczko A, Pazurek M, Daniel P. Texture and color based image segmentation and pathology detection in capsule endoscopy videos. *Comput Methods Programs Biomed.* janv 2014;113(1):396- 411.
180. Yeh J-Y, Wu T-H, Tsai W-J. Bleeding and Ulcer Detection Using Wireless Capsule Endoscopy Images. *J Softw Eng Appl.* 2014;07(05):422- 32.
181. Iakovidis DK, Koulaouzidis A. Automatic lesion detection in capsule endoscopy based on color saliency: closer to an essential adjunct for reviewing software. *Gastrointest Endosc.* nov 2014;80(5):877- 83.
182. Yuan Y, Wang J, Li B, Meng MQ-H. Saliency Based Ulcer Detection for Wireless Capsule Endoscopy Diagnosis. *IEEE Trans Med Imaging.* oct 2015;34(10):2046- 57.
183. Charisis VS. Use of adaptive hybrid filtering process in Crohn's disease lesion detection from real capsule endoscopy videos. *Healthc Technol Lett.* 1 mars 2016;3(1):27- 33.
184. Georgakopoulos SV, Iakovidis DK, Vasilakakis M, Plagianakos VP, Koulaouzidis A. Weakly-supervised Convolutional learning for detection of inflammatory gastrointestinal lesions. In: 2016 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST) [Internet]. Chania, Greece: IEEE; 2016 [cité 11 avr 2019]. p. 510- 4. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7738279/>
185. Liaqat A, Khan MA, Shah JH, Sharif M, Yasmin M, Fernandes SL. AUTOMATED ULCER AND BLEEDING CLASSIFICATION FROM WCE IMAGES USING MULTIPLE FEATURES FUSION AND SELECTION. *J Mech Med Biol.* juin 2018;18(04):1850038.
186. Bchir O, Ben Ismail MM. Empirical Comparison of Visual Descriptors for Ulcer Recognition in Wireless Capsule Endoscopy Video. In: Computer Science & Information Technology [Internet]. Academy & Industry Research Collaboration Center (AIRCC); 2018 [cité 11 avr 2019]. p. 01- 9. Disponible sur: <https://airccj.org/CSCP/vol8/csit88501.pdf>
187. Souaidi M, Abdelouahed AA, El Ansari M. Multi-scale completed local binary patterns for ulcer detection in wireless capsule endoscopy images. *Multimed Tools Appl* [Internet]. 5 juin 2018 [cité 11 avr 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11042-018-6086-2>
188. Fan S, Xu L, Fan Y, Wei K, Li L. Computer-aided detection of small intestinal ulcer and erosion in wireless capsule endoscopy images. *Phys Med Biol.* 10 août 2018;63(16):165001.
189. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, et al. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc.* févr 2019;89(2):357-363.e2.
190. Alaskar H, Hussain A, Al-Aseem N, Liatsis P, Al-Jumeily D. Application of Convolutional Neural Networks for Automated Ulcer Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images. *Sensors.* 13 mars 2019;19(6):1265.
191. Dray X, Saurin J-C, Cholet F, Le Mouel J, Leandri C, Histace A. CAD-CAP: une base de données française à vocation internationale, pour le développement et la validation

- d'outils de diagnostic assistée par ordinateur en vidéocapsule endoscopique du grêle.
Endoscopy. 1 mars 2018;50:316.
192. Mnih V, Heess N, Graves A. Recurrent models of visual attention. In 2014. p. 2204- 12.
193. Williams RJ. Simple statistical gradient-following algorithms for connectionist reinforcement learning. Mach Learn. mai 1992;8(3- 4):229- 56.
194. Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. ArXiv Prepr ArXiv14091556. 2014;

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Professeur Arnaud BOURREILLE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : RECONNAISSANCE AUTOMATIQUE DES LESIONS MUQUEUSES DU GRELE VISIBLES EN VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE CROHN.

RESUME

- **Objectif :** La détection de lésions de maladie de Crohn (MC) en vidéo-capsule endoscopique (VCE) nécessite du temps et de l'expertise. Depuis 2015, le deep learning a de plus en plus d'applications. Aucune étude n'a porté sur son utilisation dans la détection automatique de lésions de MC. L'objectif de notre étude était de développer un outil de reconnaissance automatique de lésions de MC en VCE basé sur le deep-learning.

- **Matériels et méthodes :** Nous avons entraîné un réseau neuronal récurrent à attention sur deux bases de données : CrohnIPI et CAD-CAP. CrohnIPI, était constituée d'images extraites de vidéos issues de VCE de type PillCam SB3®, réalisées entre 2014 et 2018 chez des patients suivis pour une MC. Les lésions étaient annotées comme suit : ulcérations aphtoides, ulcérations entre 3 et 10mm, ulcérations de plus de 10mm, œdème, érythème et sténose. La présence de bulles ou résidus alimentaires n'interférait pas dans la sélection des images. La base de données CAD-CAP était une base de données publique, qui contenait des images normales, inflammatoires et vasculaires.

- **Résultats :** CrohnIPI était composée de 1628 images normales et 1590 images de lésions de MC, acquises à partir de 66 vidéos réalisées chez les 63 patients de l'étude. L'exactitude de notre réseau sur CrohnIPI était de 89.26%, la sensibilité de 87.76% et la spécificité de 90.71%.

CAD-CAP contenait 1800 images dont 600 images normales, vasculaires et inflammatoires. Sur cette base de données, l'exactitude était de 99.67%, la sensibilité était de 98.97 et la spécificité de 100%. Le réseau entraîné sur CrohnIPI et testé sur CAD-CAP montrait de meilleures performances que dans la situation inverse avec des exactitudes de 77.89 et 48.85% respectivement.

- **Conclusion :** Nous avons démontré la faisabilité d'un outil de reconnaissance automatique de lésions de MC en VCE, basé sur le deep learning. Les performances du réseau étaient meilleures sur une base de données d'images sélectionnées. Notre travail ouvre la voie du diagnostic assisté par ordinateur dans ce domaine. Des travaux complémentaires prospectifs sont nécessaires sur une base de données de plus grande taille et sur des vidéos complètes.

MOTS-CLES

MALADIE DE CROHN, VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE DU GRELE, RECONNAISSANCE AUTOMATIQUE, DEEP LEARNING, RESEAU NEURONAL.