

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1680

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Guillaume LE COSQUER

Le 22 octobre 2021

**Traitement post-opératoire des patients porteurs
d'une maladie de Crohn opérés en échec d'une
première ligne d'anti TNF α**

Directeur de thèse : Dr Cyrielle GILLETTA

JURY

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Président

Madame le Professeur Barbara BOURNET

Assesseur

Madame le Docteur Cyrielle GILLETTA

Assesseur

Monsieur le Docteur Jean Pierre DUFFAS

Assesseur

Monsieur le Docteur Philippe OTAL

Suppléant

Monsieur le Professeur David LAHARIE

Membre Invité



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E) Médecine Interne, Gériatrie
 M. AMAR Jacques (C.E) Thérapeutique
 M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie
 M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) Hématologie, transfusion
 Mme BEYNE-RAUZY Odile Médecine Interne
 M. BIRMES Philippe Psychiatrie
 M. BLANCHER Antoine Immunologie (option Biologique)
 M. BONNEVIALLE Paul (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
 M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire
 M. BRASSAT David Neurologie
 M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique
 M. BUREAU Christophe Hépato-Gastro-Entéro
 M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique
 M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale
 M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie
 M. CHAIX Yves Pédiatrie
 Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence
 M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie
 M. CHOLLET François (C.E) Neurologie
 M. DAHAN Marcel (C.E) Chirurgie Thoracique et Cardiaque
 M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.
 M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie
 M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie
 M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique
 M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie
 M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie
 M. GAME Xavier Urologie
 M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation
 M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie
 Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique
 M. LANG Thierry (C.E) Biostatistiques et Informatique Médicale
 M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition
 M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'urgence
 M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie
 M. MALAUAUD Bernard Urologie
 M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique
 M. MARCHOU Bruno (C.E) Maladies Infectieuses
 M. MAZIERES Julien Pneumologie
 M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique
 M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie
 Mme MOYAL Elisabeth Cancérologie
 Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie
 M. OSWALD Eric (C.E) Bactériologie-Virologie
 M. PARANT Olivier Gynécologie Obstétrique
 M. PARIENTE Jérémie Neurologie
 M. PARINAUD Jean (C.E) Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
 M. PAUL Carle Dermatologie
 M. PAYOUX Pierre Biophysique
 M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie
 M. PERON Jean-Marie Hépato-Gastro-Entérologie
 M. PERRET Bertrand (C.E) Biochimie
 M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie
 M. RECHER Christian (C.E) Hématologie
 M. RISCHMANN Pascal (C.E) Urologie
 M. RONCALLI Jérôme Cardiologie
 M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile
 M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie
 M. SANS Nicolas Radiologie
 Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques
 M. SERRE Guy (C.E) Biologie Cellulaire
 M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale
 M. VINEL Jean-Pierre (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
 M. BONNEVIALLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Mme CASPER Charlotte Pédiatrie
 M. COGNARD Christophe Neuroradiologie
 M. CAVAINAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie
 M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
 M. LAROCHE Michel Rhumatologie
 M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque
 M. LOPEZ Raphael Anatomie
 M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales
 M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie
 M. MAS Emmanuel Pédiatrie
 M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie
 M. PAGES Jean-Christophe Biologie Cellulaire et Cytologie
 Mme PASQUET Marlène Pédiatrie
 M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive
 Mme RUYSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie
 Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire
 M. SIZUN Jacques Pédiatrie
 M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie
 Mme TREMOLLIERES Florence Biologie du développement
 Mme VAYASSE Charlotte Cancérologie
 Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
 M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
 Mme IRI-DELAHAYE Motoko
 M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir transmis votre passion pour notre spécialité dès mon premier jour d'étudiant à l'hôpital en 2^{ème} année, puis tout au long de mon cursus.

Je vous remercie également pour ces années au sein de votre service, à suivre vos enseignements ponctués d'anecdotes mémorables dont les messages sous-jacents marqueront mon exercice futur.

Enfin merci de m'accorder votre confiance pour le futur, j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Soyez assuré de mon profond respect et de mon admiration.

Madame le Professeur Barbara BOURNET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépto-gastro-entérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour votre implication dans notre formation dans des conditions parfois difficiles.

Je vous suis reconnaissant de votre volonté de transmettre et de prodiguer vos conseils avec une grande disponibilité, de jour comme de nuit ! Votre sens clinique est un exemple.

C'est un grand plaisir pour moi de continuer à travailler à vos côtés.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Cyrielle GILLETTA DE SAINT JOSEPH

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de ton soutien à toute épreuve.

Je te remercie également de m'avoir transmis la passion des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

J'ai beaucoup appris à tes côtés, en particulier de ton approche humaine des patients qui est pour moi un exemple à suivre. Les jeudis à l'endoscopie ont beaucoup apporté à ma formation.

Je suis très heureux de continuer à apprendre et de travailler à tes côtés dans les années qui viennent.

Sois assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jean-Pierre DUFFAS

Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Vos enseignements, toujours dynamiques, et votre sens de la pédagogie lors des discussions médicochirurgicales en RCP ont énormément apporté à ma formation.

Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Philippe OTAL

Praticien Hospitalier

Radiologie

C'est un grand honneur de te compter parmi les membres du jury.

Bien que tu n'aies plus de « valence universitaire » comme tu me l'as fait remarquer, je suis admiratif de ton engagement dans la transmission des savoirs.

J'ai énormément appris à tes côtés lors de mon semestre en radiologie : au bloc, lors des cours du lundi, aux vacations de scanner du mardi et grâce à tes vidéos remarquables. Tes enseignements ont modifié ma façon d'aborder ma spécialité et marqueront mon exercice futur.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon admiration.

Monsieur le Professeur David LAHARIE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de votre aide depuis sa genèse.

Je vous suis reconnaissant de votre grande disponibilité au quotidien dans le service où j'ai progressé à vos côtés dans mon approche des pathologies inflammatoires et dans tous les autres projets. Mon semestre à Haut Lévêque fut très enrichissant sur le plan médical et humain, j'en ressors grandi.

Merci de votre accueil du renard toulousain, j'espère que nous continuerons à travailler ensemble dans l'avenir.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Aux médecins et équipes qui ont participé à ma formation

En Pancréatologie

Au Dr Adrian Culetto, l'endoscopiste pâtissier, merci pour tout ce que tu m'as appris, toujours avec la bonne humeur et le dynamisme qui te caractérise. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés au quotidien !

Au Dr Jacques Moreau, pour votre sens de la transmission dans le domaine des MICI et votre empathie auprès des patients.

A toutes les infirmières, aides-soignantes et secrétaires des soins, de l'UF3, de l'hôpital de jour, de semaine. Mention spéciale aux équipes de nuit qui ont su m'épauler lors de mes premiers pas en garde.

A mes chefs de cliniques : **Muriel Jeune, Marie Rouanet et Thibault Kaighobadi**, les premiers à m'avoir accueilli et formé comme jeune interne, merci pour votre disponibilité et votre patience à toute épreuve ! **Cécile Liffraud**, pour ta bienveillance envers les internes, je resterai admiratif de ta capacité à travailler si haut perchée !

William Gouzenes, tu m'auras bien conseillé à l'été 2017 pour finir de mon convaincre de rejoindre la gastro toulousaine, merci pour les matinées d'endoscopie à rallonge où tu m'as laissé le temps de progresser. **Claire Valentin**, je t'aurais suivi tout au long de ton post internat, merci pour tout ce que tu m'as appris à Albi et sur la colline, ta capacité à abattre du travail toujours dans la bonne humeur est un exemple pour moi. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite et visca USAP !

En Hépatologie

Au Pr Christophe Bureau, merci pour tout ce que vous m'avez appris en hépatologie. Votre grande rigueur, au quotidien dans le service et lors des séances de biblio, m'a beaucoup apporté au cours de mon internat.

Au Pr Jean-Marie Peron, je vous suis reconnaissant de votre implication dans notre formation et de votre bienveillance constante envers les internes.

Au Dr Marie-Angèle Robic, merci pour tout ce que tu m'as transmis au cours de mon internat. J'ai énormément apprécié mes moments au soins intensifs à Dieulafoy et maintenant à Ranguel, à apprendre à tes côtés. Ton engagement pour tes patients est un exemple pour moi.

Au Dr Karl Barange, je te suis reconnaissant de ta volonté de transmettre aux juniors à l'endoscopie, avec une communication toujours positive !

Au Dr Sophie Métivier, merci pour ta disponibilité et de m'avoir rendu un peu meilleur dans le domaine des hépatites virales !

Au Dr Maëva Guillaume, merci pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat en hépatologie. Nos échanges m'ont beaucoup apporté sur le plan professionnel et personnel.

A mes chefs de cliniques, **Julie Mogno**, la plus zen des chefs, c'est toujours un plaisir de te croiser à Albi, **Chloé Billey**, j'ai adoré travailler à tes côtés, je suis admiratif de la grande précision avec laquelle tu abordes chaque patient, merci pour tout ce que tu m'as appris en hépatologie. **Cyrielle Delabaudière**, ta rigueur et ton investissement à 200% dans chaque dossier m'impressionne. **Martin Depaire**, merci

pour ta bonne humeur et l'humour qui te caractérise, j'ai beaucoup ri et appris à tes côtés, **Assia Bouali**, merci pour ces moments en garde, **Mathilde Castanier**, mon aveyronnaise préférée ! **Théo Izopet**, je t'ai connu comme co-interne puis comme chef, que de bons moments passés avec toi au boulot et surtout en dehors !

A toutes les infirmières, aides-soignantes et secrétaires des soins, de la G1, de l'hôpital de jour, de semaine. Mention spéciale à Vévette, gardienne de la nuit des cirrhotiques, merci d'être là pour rassurer les jeunes internes que nous sommes.

En endoscopie

Mention spéciale à **Stéphanie**, je ne sais pas comment on ferait sans toi, ta grande disponibilité (parfois au-delà du raisonnable) et ta bonne humeur font que c'est un plaisir de travailler avec toi !

A tous les infirmières et aides-soignantes, merci pour ce que vous m'avez appris, mention spéciale à **Ricou**, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi en musique !

En radiologie

A tous les radiologues qui m'ont intégré et beaucoup appris au cours de mon semestre en radiologie : **Pr Hervé Rousseau, Charline Zadro, Fatima Mokrane, Séverine Lagarde, Marie Charlotte Delchier**. Mention spéciale à la super équipe de chefs de cliniques : **Paul Revel-Mouroz, Chloé Dorczynski, Pierre Marek** et le plus gaillard d'entre tous **Adrien Vavasseur** ! J'ai adoré faire mes moments au bloc avec Vava, les vacances de scanner avec Philippe. Un peu moins les demi-journées à Larrey, les cœurs full dose et autres reconstructions sur Terarecon.

A l'équipe du CH d'Albi,

Au Dr Benoit Quesnel, docteur ès endoscopie, tu m'as tout appris ! Ta patience et ton sens de la transmission au bloc sont une des nombreuses raisons qui m'ont fait adorer mon séjour tarnais.

Au Dr Hélène Etienne, ta bonne humeur communicative rend aisé le travail à tes côtés. Les matinées d'oncologie digestive ont permis de combler mes vastes lacunes dans le domaine. J'espère que nous aurons l'occasion de se recroiser, à Tahiti ou ailleurs !

Au Dr Serge Plegat, merci pour tout ce que vous m'avez transmis en proctologie et en endoscopie, votre modestie est un exemple.

Au personnel de l'endoscopie, mention spéciale à **Martine**, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta sympathie à mon égard.

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires du service qui m'ont tellement bien accueilli.

A l'équipe du CHU de Bordeaux,

Au Pr Frank Zerbib, les raviolis du mardi m'ont beaucoup apporté, votre sens clinique et vos connaissances en physiopathologie sont des exemples pour tous. J'ai grandement progressé en pathologies fonctionnelles lors de mes 6 mois à Haut Lévêque, j'avoue que je parlais de loin !

Au Dr Florian Poullenot, le plus drôle et le plus humaniste de tous les gastroentérologues. J'ai énormément appris à tes côtés en consultation et dans le service. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi, tu sais toujours faire ressortir le positif de chaque situation, j'ai hâte que nous continuions à bosser ensemble !

Au Dr Clément Subtil, le plus pancréatologue des bordelais, jamais avare d'une bonne histoire.

Au Dr Pauline Rivère, nous nous sommes peu côtoyés, j'espère avoir d'autres occasions d'échanger à l'avenir.

A mes chefs de cliniques, **Arthur Berger**, le king de l'endoscopie, **Gauthier Pellet** et son dynamisme communicatif et parfois épuisant, **Bérénice Teulières**, je suis admiratif de ton investissement et de tes connaissances sans limite, ce fut un bonheur de travailler avec toi, **Caroline Toulouse** qui a presque réussi à me faire aimer l'oncologie !

A Mme Prat Barreau, l'une de meilleurs cadres que j'ai rencontré, votre souci du bien être des internes est une des clés du succès de ce service : Merci !

A toutes les infirmières, aides-soignantes et secrétaires qui m'ont si vite intégré.

A l'équipe du centre de NPAD : Eva, Lauriane, Constance, votre enthousiasme communicatif donne une énergie incroyable pour avancer au quotidien. Merci pour tout ce que vous m'avez appris sur l'insuffisance intestinale.

Aux autres médecins qui ont participé à ma formation : **Dr Nadim Fares, Pr Rosine Guimbaud, Dr Delphine Bonnet, Dr Marion Godart, Dr Felix Guinard Brun, Dr Manon Schouler, Pr Laurent Alric, Dr Ghislain Staumont.**

A mes co-internes de gastro

Aux 5 mousquetaires : Charlotte, la reine de la gastrogériatrie, ton empathie pour les patients est un exemple pour moi. **Claudia**, la star de la pop ouzbek, ton dynamisme est communicatif ! **Alexia**, la plus sportive d'entre nous et la plus sympa des lyonnaises, c'est toujours un plaisir de bosser avec toi. **PE**, le skieur fou, on se voit très vite autour d'un bon verre de La Clape !

A ma promo : Catherine, qui a su à sa manière faire progresser nos conditions de travail, **Clément**, en souvenir du gastro quizz et à **Auréliane**, on se suit depuis la P2, nos débuts ensemble à Rangueil ont adouci les soirées à rallonge à l'UF3. Tu as ce grain de folie qui rend si inoubliable les soirées en ta compagnie ! Maintenant qu'on a fini, il va falloir que tu me fasses découvrir la Guadeloupe !

A blondie et blonda : Marion, la plus bronzée des filles du nord, c'est un plaisir de travailler à tes côtés, toujours positive, altruiste, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite. **Hélène**, la plus dynamique d'entre nous, je ne sais pas combien de vies tu mènes en parallèle, je suis admiratif de ta capacité à tout mener de front ! J'espère que nous continuerons à travailler ensemble pendant longtemps, je te souhaite du succès dans tes nombreux projets. A **Imen**, pour les nombreux fous rires partagés ensemble en garde.

Aux plus jeunes : **Antoine**, the Knight of the Ni, ne change rien jeune padawan ! A **Philippine**, la reine de la patate, à **Cécile et Clémence**

A Zoe, qui après avoir été une super externe, nous fait le plaisir d'être revenue pour de nouvelles aventures toulousaines

Aux derniers venus, **Maxime, Léa et Kilian**.

A mes co-internes d'Albi, mention spéciale à Jean mon pneumologue préféré, pour tous ces bons moments en garde et à l'internat, **Louise, Mathilde, Cécile, Arnaud**, mes voisins de bureau en médecine interne.

A mes co-internes de radiologie, mention spéciale à **Axel** qui a pris le temps de me former en échographie, moi le boulet en hors filière, **Elorie**, la radiologue foxy pour nos moments de ralage communs, à **Sarah**, chef de file d'une belle bande de rigolos et à **Tam**, le plus fou d'entre tous, ton dynamisme est ta force, keep it that way bro !

A mes co-internes de Bordeaux, Jean le rochelais, compagnon de fin d'internat, je ne peux te souhaiter qu'une chose pour la suite que l'UBB finisse par gagner un titre ! Ce fut un plaisir de bosser avec toi, de râler avec toi et j'espère que nous aurons l'occasion de se revoir à Bordeaux ou ailleurs. **Gabriel**, aka **Gigi de Tarnos**, ton empathie auprès des patients est admirable, ta patience auprès de tes co-internes aussi, bon courage pour la suite en onco ! **Isabelle**, notre référente à l'insu de son plein gré, il t'en a fallu du courage pour nous supporter tous les 3, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

A mes amis

A mes sous colleurs, sans vous je n'y serais jamais arrivé : **Amory**, exilé nancéen, j'ai hâte que tu redescendes par chez nous pour refaire le monde autour d'un bon repas périgourdin, à **Guy**, mon UTologue préféré, le mec qui voit avant les autres le type qui fume dans le rétro, je vous souhaite beaucoup de bonheur avec **Adeline**. Tous ces dimanches à se mettre des petits coups dans les côtes sur ECNi auront fini par payer !

A Adrian, Taz, mon témoin, j'ai beaucoup de chance de t'avoir, tellement de bons moments ensemble à Bali, Berlin et Cancon **et à Lauren**, nous avons beaucoup de chance de vous compter parmi nos amis, à nos prochains voyages !

A toute la horde : Marion, mon urgentiste préférée, hâte que tu reviennes sur Toulouse qu'on puisse aller au stade, à **Eva**, en souvenir de cette belle soirée marseillaise, à **Claire et Marie**, pour nos moments à l'ACEMT, à **Agathe**, à **Audrey**, et vos aventures incroyables, à **Margot**, en souvenir de notre séjour bruxellois, à **Emmeline** qui à sa Corrèze dans le cœur, ta capacité à réaliser tes projets les plus fous m'impressionne, à **Lisa**, ma colloque arménienne, je pensais pas trouver quelqu'un qui bosse plus que moi à Bordeaux, je m'étais trompé, merci pour ces 6 mois, à **Maelle, Maeva et Morgane**, en souvenir des nombreuses soirées d'inté.

A Gazda, mon frère d'arme corse, on est tellement plus efficace à 2 !

A Manou, pour tout ce que nous avons vécu ensemble à la corpo et pour toutes nos discussions à refaire le monde !

A mes copains du lycée, en souvenir de nos étés à Soustons : **Victor**, pour tous ces bons moments au rugby, **Etienne**, balance man cadence man ! à **Martin** et **Albert**, les artistes du groupe.

A Pauline et Camille, mes amis du lot, pour tous ces moments festifs à vos côtés, à **Yvonne**, merci d'être là au quotidien pour la commandante, je te souhaite beaucoup de bonheur avec Denis !

A mes anciens éducateurs, entraîneurs et potes du rugby pour tout ce que cela m'a appris de la vie, mention spéciale à Boubou parti trop tôt.

A ma famille

A ma **mère** et à **Gilles**, merci pour votre soutien au quotidien. Vous êtes un exemple dans votre capacité à réunir cette grande famille autour de vous. Merci pour tout ce que vous m'avez donné.

A mes **grands-parents maternels**, vous m'avez tant apporté depuis mes frères débuts, vous êtes un exemple pour moi, merci de m'avoir transmis votre passion pour l'enseignement universitaire, j'espère vous rendre fier.

A mes **grands-parents paternels** : mamé tu es parti trop tôt, je ne doute pas que tu me couvres de bienveillance depuis là où tu es. A papé, pour tous ces bons moments partagés ensemble et tout ce que tu m'as appris

A mes frères et sœurs : A **Elisabeth**, je suis très fier de la femme que tu es devenue et j'ai hâte d'être présent à la soutenance de ta thèse, à **Claire**, la plus dynamique des enseignantes, les enfants (et Abdel) ont beaucoup de chance de t'avoir et à **Ysoann** et **Aodrenn**, mes petites sœurs adorées. **Charles** mon réanimateur préféré, je te souhaite beaucoup de bonheur aux côtés de Georgia, à **Valentine** la plus sportive d'entre nous, je te souhaite de te trouver un endroit sympa pas trop loin de l'océan, pas trop loin de la montagne et pas trop loin d'Hugo !

A **François**, **Béatrice**, merci pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux, à **Kévin**, je suis fier de toi mon « petit » cousin !

A Georges et Jeanne Hélène, vous m'avez accueilli comme un fils, je suis très chanceux de vous avoir. Merci pour votre soutien au quotidien depuis le premier jour.

A ma femme, merci de me supporter au quotidien (et ce n'est pas toujours simple) et de me soutenir dans tous mes projets (même les plus fous) personnels comme professionnels. Ta capacité à me canaliser est essentielle à mon équilibre. J'ai beaucoup de chance de t'avoir et je ne te le dirais jamais assez. J'ai hâte de continuer à avancer à tes côtés ! Avec tout mon amour,

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours

Ambroise Paré

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
LISTE DES FIGURES.....	0
LISTE DES TABLEAUX.....	1
PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
A. Introduction générale sur la maladie de Crohn.....	1
1. Généralités	1
2. Pronostic	2
B. Prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn	3
1. Indications	3
2. Description des interventions les plus fréquentes	4
3. Complications post-opératoires	7
C. Récidive post-opératoire.....	8
1. Généralités	8
2. Facteurs de risque.....	9
3. Diagnostic.....	13
4. Thérapeutiques disponibles.....	19
4. Modalités de traitement	24
5. Recommandations internationales	25
D. Conclusion et justification du travail personnel.....	28

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	30
A. Patients et Méthodes.....	30
1. Schéma de l'étude.....	30
2. Critères de sélection.....	30
3. Recueil des données.....	30
4. Modalités de traitement post-opératoire.....	34
5. Objectifs de l'étude.....	35
6. Analyse statistique.....	36
B. Résultats.....	38
1. Caractéristiques des patients.....	38
2. Chirurgie.....	43
3. Traitements post-opératoires.....	45
4. Évaluation de la récurrence post-opératoire.....	46
5. Récurrence post-opératoire.....	47
6. Facteurs de risque de récurrence.....	51
7. Dosage des taux résiduels et recherche d'anticorps.....	52
8. Survie sans changement de traitement.....	52
C. Discussion.....	55
D. Conclusion.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	62
ANNEXES.....	72

LISTE DES ABRÉVIATIONS

6-MP : 6 Mercaptopurine

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CF : Calprotectine Fécale

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRP : Protéine C réactive

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MaRia (score de): Magnetic Resonance Index of Activity

MC : Maladie de Crohn

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Progression de la destruction digestive au cours de l'évolution de la maladie de Crohn (d'après Pariente et al. (14))</i>	3
<i>Figure 2 : Indications de résection iléo-cæcale (d'après Torres et al. (16))</i>	4
<i>Figure 3 : Stricturoplastie selon Heineke-Mickulicz (d'après Tiret et Karoui (23))</i>	5
<i>Figure 4 : Stricturoplastie selon Michelassi (d'après Tiret et Karoui (23))</i>	5
<i>Figure 5 : Anastomose iléo-colique isopéristaltique manuelle (d'après Bretagnol et al. (26))</i>	7
<i>Figure 6: Anastomose iléo-colique isopéristaltique mécanique (d'après Abrisqueta et al. (27))</i>	7
<i>Figure 7 : Granulome épithélioïde sur une pièce de résection iléo-cæcale pour maladie de Crohn fistulissante (Coloration Hématoxyline-Eosine)</i>	10
<i>Figure 8 : Lésions de plexite myentérique sur une pièce de résection iléo-cæcale pour maladie de Crohn fistulissante (Coloration Hématoxyline-Eosine)</i>	10
<i>Figure 9 : Anastomose Kono-S (d'après Kono et al. (50))</i>	13
<i>Figure 10 : Aspect endoscopique des stades de la classification de Rutgeerts</i>	14
<i>Figure 11 : Rémission clinique avec le temps selon le score de Rutgeerts lors de la réévaluation clinique précoce (d'après Rutgeerts (32))</i>	15
<i>Figure 12 : Récidive post-opératoire à l'entéro-IRM</i>	18
<i>Figure 13 : Schéma de l'étude</i>	33
<i>Figure 14: Diagramme de flux</i>	39
<i>Figure 15 : Traitements reçus en préopératoire</i>	43

Figure 16 : Traitements post-opératoires	46
Figure 17: Récidive post-opératoire endoscopique (ou à l'entéro-IRM)	47
Figure 18 : Évaluation endoscopique selon le score de Rutgeerts modifié	48
Figure 19 : Évaluation endoscopique selon le score REMIND	49
Figure 20 : Survie sans récurrence clinique estimée selon la méthode de Kaplan Meier	50
Figure 21 : Survie sans changement de traitement estimée selon la méthode de Kaplan Meier	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score de Rutgeerts modifié	14
Tableau 2 : Score REMIND	16
Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients	40
Tableau 4 : Caractéristiques préopératoires	41
Tableau 5 : Complications post chirurgicales	45
Tableau 6 : Résultats de l'analyse multivariée des facteurs de risques de récurrence	51

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GÉNÉRALE

A. Introduction générale sur la maladie de Crohn

1. Généralités

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique pouvant toucher l'ensemble du tube digestif (1). Il s'agit d'une maladie du sujet jeune (entre 20 et 30 ans), avec une légère prédominance féminine (sexe-ratio de 1,3 femme pour un homme) (2). Sa prévalence en France est estimée à 130 000 patients, son incidence, en constante augmentation, a été récemment évaluée à 7,9 pour 10⁵ habitants (3).

Les symptômes sont influencés par la localisation et le mode d'atteinte. La présentation clinique la plus fréquente associe douleurs abdominales, diarrhée chronique, perte de poids et asthénie (4). Au diagnostic, un tiers des patients présentent des formes **iléales**, un tiers des formes **coliques** et un tiers des formes **iléo-coliques**. L'atteinte du **tube digestif proximal** est présente dans 10-15% des cas, mais de façon isolée dans seulement 3% des cas (5). L'atteinte anopérinéale est présente initialement chez moins d'un quart des patients mais touchera près de 50% d'entre eux au cours de leur évolution (6). A 10 ans, le risque d'extension colique en cas d'atteinte iléale initiale ou grêlique en cas d'atteinte colique initiale est estimé à moins de 20% (7). Sur le plan phénotypique, on distingue 3 modes d'évolution différents de MC : les formes **pénétrantes**, les formes **sténosantes** et les formes **inflammatoires** (ni sténosantes ni pénétrantes) (8). La classification de Montréal (Figure IA en annexe) permet de classer la MC selon sa localisation, son phénotype et l'âge au moment du diagnostic (9) .

2. Pronostic

La MC est caractérisée par une évolution selon un mode de **poussées** entrecoupées de périodes de **rémission** dans 85 à 90% des cas. Une évolution chronique continue est plus rarement observée chez 10 à 15% des patients (5). Chaque poussée inflammatoire augmente le risque d'apparition de lésions pariétales (sténoses, fistules, abcès). Au diagnostic, un patient sur cinq a déjà une atteinte pariétale à type de **sténose** (5%), **fistule** ou **abcès** (15%) (10). A 10 ans, 25% des formes inflammatoires ont évolué vers une forme sténosante, 30% vers une forme pénétrante. A contrario, une faible proportion des formes initialement sténosantes évoluent vers une forme pénétrante (11). On estime que le risque de complication intestinale (perforante ou sténosante) au bout de 20 ans d'évolution est de 50%.

Il en résulte une **destruction digestive progressive** à l'origine d'une perte de la fonction intestinale (Figure 1). Elle est liée d'une part aux lésions tissulaires due à la MC (y compris la fibrose séquellaire), d'autre part aux chirurgies avec résection intestinale qui en découlent (12). Cette destruction digestive peut être quantifiée par **l'Index de Lémann** (13). Cet index prend en compte la localisation, la sévérité, l'étendue, la progression et le caractère réversible (ou non) de la destruction digestive. L'ensemble de ces éléments sont estimés par imagerie (l'entéro-IRM étant le gold standard), évaluation endoscopique et selon les antécédents de résections chirurgicales (14).

Il a été démontré que l'index de Lémann augmentait au cours du suivi, confirmant l'hypothèse d'une destruction intestinale progressive au cours de l'histoire naturelle de la MC. Il a été identifié 3 facteurs associés à une progression rapide : un score initialement élevé, un antécédent de résection chirurgicale et le temps passé avec une maladie active (15). Ces résultats plaident en faveur d'un contrôle précoce de la MC

afin de limiter la destruction digestive à long terme, notamment en limitant les résections chirurgicales itératives.

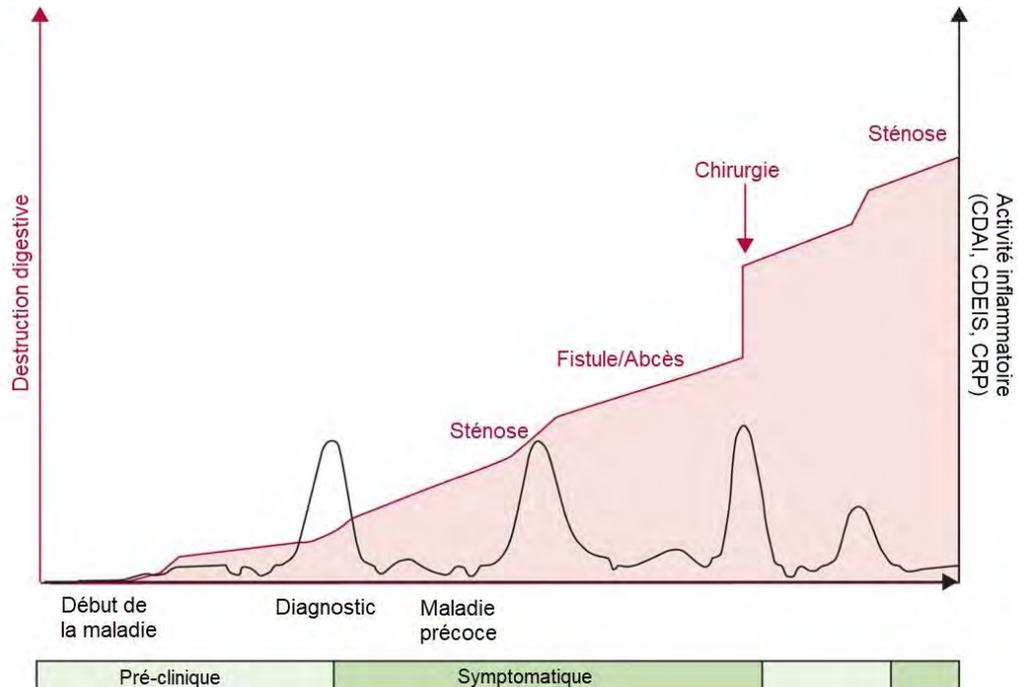


Figure 1 : Progression de la destruction digestive au cours de l'évolution de la maladie de Crohn (d'après Pariente et al. (14)).

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif dont l'incidence est en augmentation. L'évolution, dans 85% des cas, est marquée par une alternance de poussées et de périodes de rémission. Chaque poussée est à risque de lésions pariétales (sténoses, fistules, abcès) à l'origine d'une destruction digestive progressive.

B. Prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn

1. Indications

La chirurgie extensive, dont l'objectif était de guérir par une exérèse étendue, n'est plus réalisée en pratique courante (16). Elle offre un intervalle libre sans symptômes mais la MC récidive quasi-inéluctablement (17). Le dernier consensus ECCO (« European Crohn's and Colitis Organisation ») sur la prise en charge chirurgicale de la MC identifie les situations de recours à la chirurgie au sein de l'arsenal thérapeutique

actuel (18). En dehors de la prise en charge des lésions anopérinéales, la première indication évoquée est la prise en charge **d'abcès intra abdominaux** après échec ou en complément du drainage percutané avec traitement médical (Figure 2C). La seconde concerne la **sténose fibreuse** avec symptômes obstructifs (Figure 2B). En cas de MC non compliquée, **réfractaire au traitement médical** usuel, de topographie limitée la chirurgie permet un « blanchissement » de la maladie (Figure 2A).

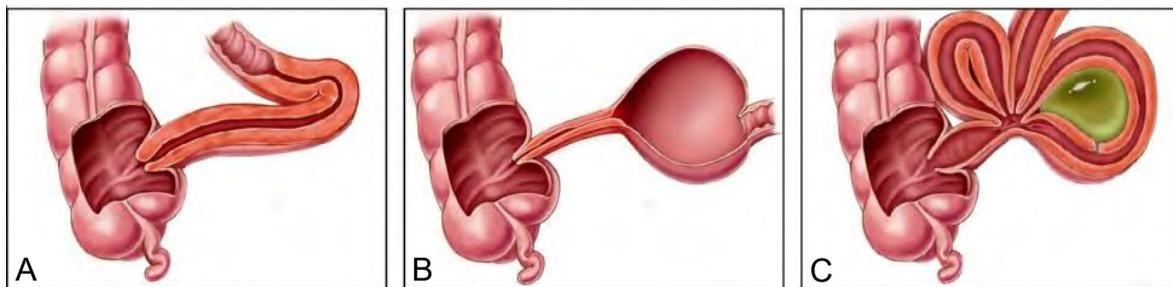


Figure 2 : Indications de résection iléo-cæcale (d'après Torres et al. (16)).

A. Iléite terminale inflammatoire

B. Sténose terminale iléale avec rétrodilatation en amont

C. Fistule grêlique complexe avec plusieurs anses grêliques, compliquées d'un abcès

Enfin, en cas **d'atteinte iléale terminale limitée** (< 40 cm), strictement inflammatoire, la résection iléo-cæcale est une alternative efficace à l'introduction d'un anti TNF α . La chirurgie obtient des résultats dans cette indication au moins aussi bons que l'infliximab en matière de rémission clinique et de qualité de vie (19).

2. Description des interventions les plus fréquentes

Sur le plan pratique, toute chirurgie (hors urgence) au cours de la MC doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'objectif premier est une résection des segments les plus atteints avec une marge saine de 2 cm (20). Cette résection doit être la plus courte possible afin de diminuer la destruction digestive et le risque de syndrome du grêle court (21). Une exploration de l'intestin grêle à la recherche d'autres zones lésées ainsi que la mesure de l'intestin grêle restant après résection est systématique.

La voie **laparoscopique** doit être préférée en première approche, avec conversion par laparotomie secondaire si nécessaire (7 à 10% des cas) (22). Au-delà des bénéfices esthétiques, elle réduit la morbidité globale, la durée d'hospitalisation, les adhérences post-opératoires et le risque d'éventration.

En cas d'atteinte grêlique sténosante, il existe 2 options : la **résection courte** ou la **stricturoplastie** (23). En cas de forme courte (inférieure à 20cm), on préférera une résection segmentaire, la **stricturoplastie** reste une option en cas d'atteinte inférieure à 10 cm (18). On réalise alors généralement une stricturoplastie selon Heineke-Mickulicz (Figure 3). En cas de sténose longue (supérieure à 20 cm), on réalisera une stricturoplastie selon Michelassi (Figure 4). La stricturoplastie selon Finney est de moins en moins réalisée en pratique en raison du risque de pullulation microbienne.

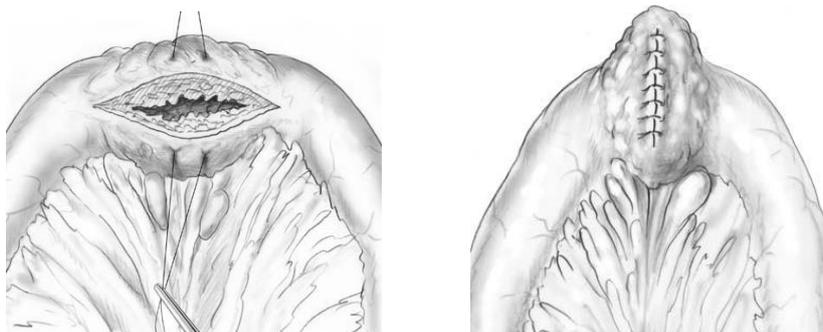


Figure 3 : Stricturoplastie selon Heineke-Mickulicz (d'après Tiret et Karoui (23))

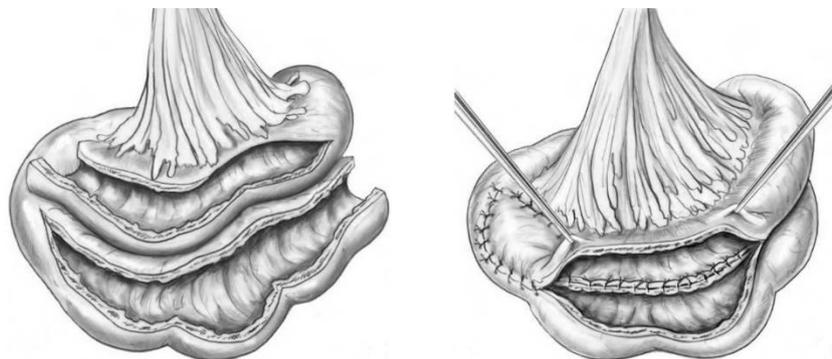


Figure 4 : Stricturoplastie selon Michelassi (d'après Tiret et Karoui (23))

En cas d'atteinte colique sténosante, la **résection segmentaire** est l'option privilégiée du fait du risque élevé de dysplasie ou de cancer sous-jacent (3,5% des cas) (24). La dilatation endoscopique avec biopsies de la zone sténosée est une alternative en cas de sténose iléale terminale ou colique courte (inférieure à 5 cm) (25).

En cas de forme pénétrante, une résection segmentaire (grêlique et/ou colique) est indiquée. L'objectif sera de préserver autant que possible les organes victimes (vessie, colon, ovaire,...) (18).

En cas d'atteinte iléale terminale, la **résection iléo-cæcale** est l'intervention la plus répandue. La résection iléo-cæcale débute par la libération du fascia de Toldt droit jusqu'à l'angle colique droit et de la racine du mésentère. Ceci permet la mobilisation totale de l'angle colique droit et des anses grêles. On sectionne alors le grêle et le colon droit respectivement en amont et en aval des zones pathologiques, ainsi que le mésocolon et le mésentère attenant. La longueur de résection sur les 2 versants dépendra de l'étendue de la maladie qui est évaluée en préopératoire et par inspection en per-opératoire. Cette résection peut se réaliser en coelioscopie ou après extériorisation de la zone iléo-cæcale à travers une petite laparotomie médiane sous ombilicale.

Enfin on réalise une **anastomose latéro-latérale** iléo-colique (18). Celle-ci est réalisée par deux hémi-surjets de fil lentement résorbable 4.0 (Figure 5) ou par application de pince mécanique linéaire (Figure 6) (26,27). Il n'existe pas de recommandation chirurgicale sur la nécessité de réaliser une anastomose iso ou anisopéristaltique. Afin de faciliter la surveillance endoscopique, une anastomose **isopéristaltique** est souvent préférée. Après fermeture de la brèche mésentérique, on réintroduit l'anastomose (si elle a été extériorisée) puis on referme les orifices de coelioscopie et/ou de laparotomie.

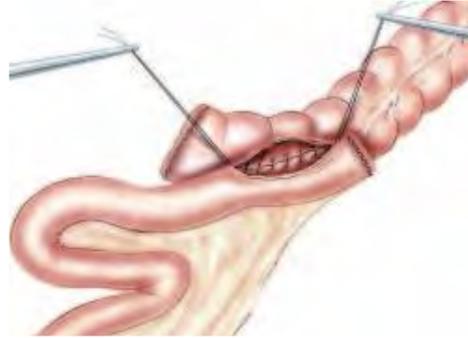


Figure 5 : Anastomose iléo-colique isopéristaltique manuelle (d'après Bretagnol et al. (26))

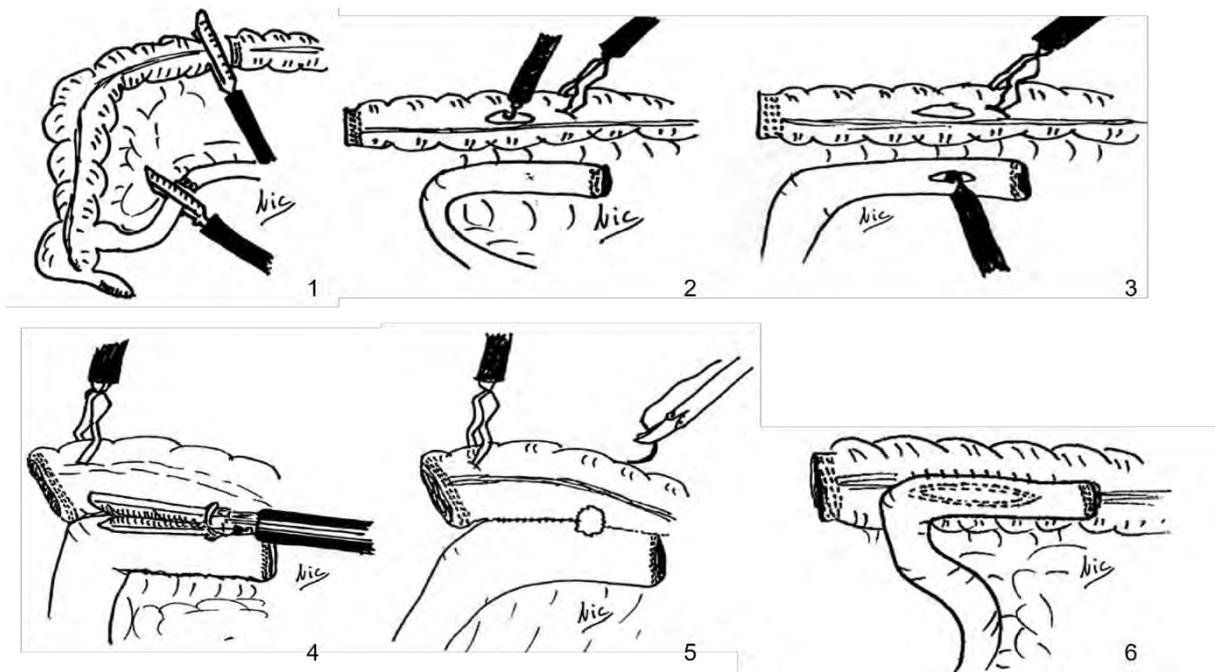


Figure 6: Anastomose iléo-colique isopéristaltique mécanique (d'après Abrisqueta et al. (27))

1. Section de l'intestin grêle et du colon droit

2 et 3. Entérotomies

4 et 5. Anastomose par pince mécanique linéaire et suture finale

6. Anastomose iléo-colique isopéristaltique

Du fait de la rareté des chirurgies pour les lésions d'appareil digestif haut et de la surspécialité que représente la chirurgie des lésions anopérinéales, elles ne seront pas détaillées ici.

3. Complications post-opératoires

Les principales complications post-opératoires précoces (dans le mois suivant la chirurgie) rapportées sont : des **abcès de paroi**, des **collections** intra-abdominales,

un **lâchage de suture** anastomotique, des infections extra-digestives, des hémorragies (28). Elles surviennent chez un patient sur cinq, nécessitant une réintervention dans moins de 10% des cas.

Les principaux facteurs associés au risque de complications post-opératoires sont : une **corticothérapie** dans les 3 mois précédant la chirurgie, une **dénutrition** (hypoalbuminémie inférieure à 30 g/dL), une maladie **fistulisante**, un abcès intra abdominal et un **tabagisme** actif (18,29,30). S'il existe deux facteurs de risque ou plus, il peut se discuter la réalisation d'une **iléostomie de décharge** ou d'une iléocolostomie. La remise en continuité (avec réalisation de l'anastomose si non faite initialement) est effectuée dans un second temps. Le sevrage tabagique, l'optimisation nutritionnelle et l'arrêt ou la réduction des corticoïdes (posologie inférieure à 20mg de prednisolone) sont 3 objectifs primordiaux afin de préparer les patients à la chirurgie (18). Ils permettent une diminution nette des complications post-opératoires.

La chirurgie (hors lésions anopérinéales) est indiquée en cas de complication fistulisante, sténosante ou de maladie réfractaire au traitement médical. Elle peut également se discuter en alternative aux anti TNF α en cas de maladie inflammatoire courte. La résection iléo-cæcale est l'intervention la plus pratiquée. Le tabagisme, la dénutrition et une corticothérapie préopératoire augmentent le risque de complications post-opératoires.

C. Récidive post-opératoire

1. Généralités

L'évolution post-opératoire naturelle de la MC est celle d'une récidive quasi inéluctable au niveau de l'iléon néo-terminal et de l'anastomose. On distingue 3 phases successives. La **récidive endoscopique** est définie par l'apparition de lésions au niveau de l'anastomose iléo-colique. La **récidive clinique** est définie par une récidive

des symptômes (troubles du transit et douleurs abdominales le plus fréquemment) en lien avec une récurrence de la MC. Enfin, la **récurrence chirurgicale** est définie par la nécessité d'une nouvelle chirurgie pour la MC.

Le modèle de récurrence post-opératoire dans la MC a été étudié par les équipes de Louvain dans les années 90. L'exposition post-opératoire précoce de l'anastomose iléo-colique au flux fécal induit dès le 8^{ème} jour des remaniements inflammatoires de l'iléon néo-terminal. Sur le plan histologique, la lamina propria et l'épithélium sont infiltrés par des monocytes, des éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles (31). A 3 mois, en l'absence de traitement, des ulcérations aphtoïdes superficielles apparaissent dont le risque à moyen terme est une évolution sous la forme d'ulcères profonds et à long terme l'apparition de sténose voire de trajets fistuleux. Un an après la chirurgie, 20% des patients sont symptomatiques et 73% présentent une récurrence endoscopique d'après l'étude initiale de Rutgeerts et al. parue en 1990 (32).

Les données en vie réelle issue d'une revue de la littérature parue en 2012, estimait les taux de **récurrence clinique et endoscopique à 1 an à 20-37% et 48-93%** respectivement (17). Cette revue rapportait jusqu'à 61% de récurrence post-opératoire clinique à 10 ans et plus de 90% de récurrence endoscopique à 15 ans. **Vingt-quatre pour cent** des patients opérés nécessiteront une **seconde chirurgie dans les cinq ans** d'après une méta analyse publiée en 2014 (33). Dix ans après la chirurgie, ce taux est de 35%.

2. Facteurs de risque

De nombreuses études ont mis en évidence plusieurs facteurs associés à la récurrence post-opératoire. Les résultats de ces études sont hétérogènes, les facteurs et les types de récurrences associés (endoscopique, clinique ou chirurgicale) varient.

Les dernières **recommandations ECCO** ont retenu les facteurs suivants comme prédictifs de récurrence post-opératoire : **tabagisme** actif, phénotype **pénétrant**, lésions **anopérinéales**, **antécédent de résection antérieure** et **l'absence de traitement préventif** (21). Sur le plan histologique, la présence de **granulome** et de **plexite myentérique** sur la pièce opératoire sont également des facteurs de risque de récurrence post-opératoire reconnus par l'ECCO (Figures 7 et 8). La plexite myentérique est définie comme la présence d'hyperplasie et/ou d'hypertrophie des fibres nerveuses du système nerveux au sein de la muqueuse et de la sous muqueuse au contact de cellules inflammatoires (mastocytes, polynucléaires et lymphocytes).

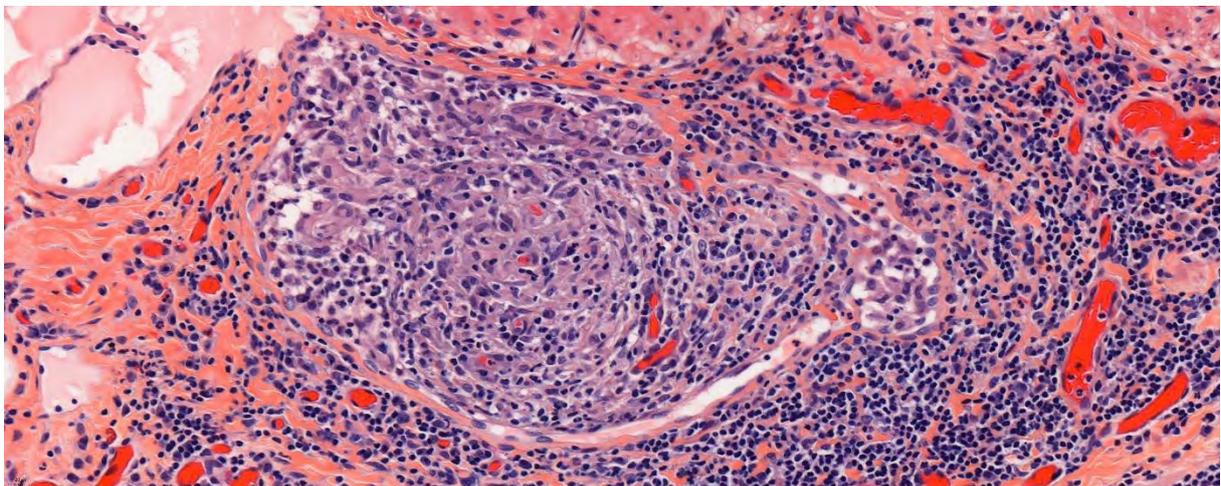


Figure 7 : Granulome épithélioïde sur une pièce de résection iléo-cæcale pour maladie de Crohn fistulisante (Coloration Hématoxyline-Eosine)

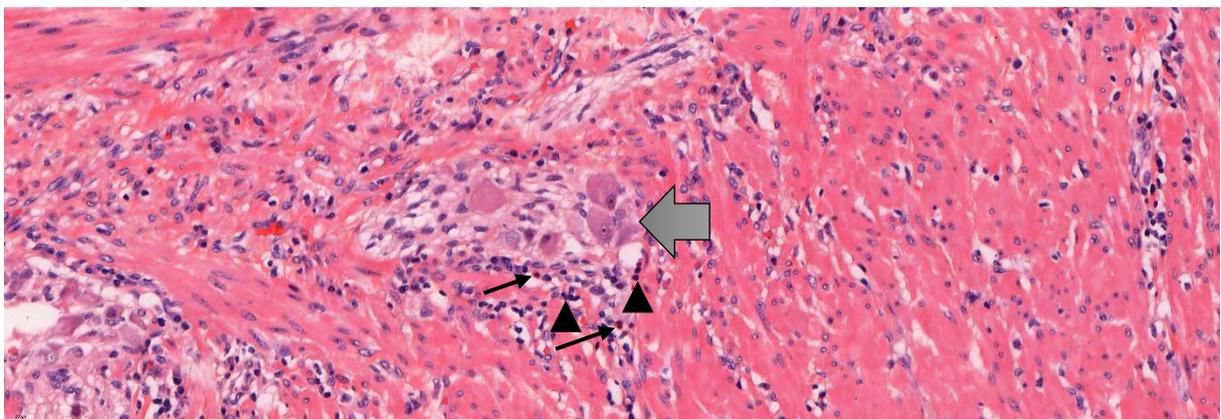


Figure 8 : Lésions de plexite myentérique sur une pièce de résection iléo-cæcale pour maladie de Crohn fistulisante (Coloration Hématoxyline-Eosine)

Polynucléaires éosinophiles (flèche noire) et lymphocytes (tête de flèche) au contact de cellules ganglionnaires nerveuses (flèche grise)

Le **tabagisme actif** est le facteur de risque de récurrence post-opératoire le plus important. Certaines études rapportent un hazard ratio de 2 en cas de tabagisme actif (34,35). Le tabagisme est associé au risque de récurrence clinique, endoscopique et chirurgicale (35). Une méta-analyse de 2008 a confirmé un risque augmenté de récurrence post-opératoire en cas de phénotype **pénétrant** (36). **L'atteinte anopérinéale**, facteur de gravité connu de la MC, est associée à un plus fort risque de récurrence clinique (37). La présence de **plexite myentérique et de granulome** est associée à la récurrence endoscopique (38,39).

Une cohorte prospective française de 2018 a identifié **l'antécédent de résection antérieure**, le tabagisme actif et le **genre masculin** comme facteurs associés à la récurrence endoscopique (40). Le genre masculin n'ayant pas été identifié à risque dans d'autres études, il n'a pas été retenu par l'ECCO. Certaines études rapportent un risque augmenté en cas de **résection grêlique étendue (plus de 50cm)** (37), de maladie de **diagnostic récent (moins de 2 ans)** (41) et de maladie touchant le **tractus digestif haut** (40).

La présence de **lésions inflammatoires microscopiques** transmuraux aux **marges coliques** (42) et **iléales** (43) à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire semble être associée à un plus fort taux de récurrence endoscopique. Les principales lésions inflammatoires rapportées sont des ulcérations muqueuses (avec infiltrats de PNN), des lésions de cryptites et une infiltration lympho-plasmocytaire de la sous muqueuse (44). Des résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'imputabilité de ces facteurs (21).

Les données sur le risque de récurrence post-opératoire endoscopique et clinique selon le type d'anastomose (latéro-latérale ou termino-terminale) sont conflictuelles (45,46). Il n'existe aucune recommandation mais un consensus en faveur de **l'anastomose**

latéro-latérale semble exister (47). Coffey et al. ont rapporté un taux de récurrence chirurgicale diminué en cas de **résection du mésentère** associée à la résection iléo-colique (48). L'essai multicentrique international MESOCOLIC actuellement en cours de recrutement permettra de confirmer ou d'infirmer ces résultats (49). Le rôle du mésentère dans la récurrence post-opératoire a également été étudié par Kono et al. Cette équipe a rapporté un plus faible taux de récurrence endoscopique en cas **d'anastomose au bord anti-mésentérique** (50). Le principe de l'anastomose Kono-S est de diviser le mésentère voisin de l'anse intestinale à réséquer au niveau du bord mésentérique de façon à préserver la vascularisation et l'innervation (Figure 9A). La résection est ensuite réalisée et les 2 moignons sont suturés (Figure 9B). Ces 2 moignons sont ensuite suturés ensemble afin de créer un axe de soutien pour maintenir la dimension de l'anastomose (Figure 9C). Enfin des entérotomies longitudinales sont réalisées au bord anti-mésentérique à 1 cm des deux moignons afin de réaliser l'anastomose (Figures 9D, E et F).

Ces résultats prometteurs ont été confirmés au cours d'un essai randomisé monocentrique italien paru en 2020 (51). La généralisation des résultats est limitée par l'absence de données précises sur les thérapeutiques post-opératoires employées dans les 2 groupes et le caractère monocentrique des études.

Il existe également des études préliminaires sur l'impact de marqueurs génétiques et biologiques (17). L'impact de la **mutation NOD2/CARD15** sur le risque de récurrence post-opératoire est discuté et nécessite des études complémentaires. Les données sont également limitées quant à l'impact sur le taux de récurrence post-opératoire d'un taux élevé de TGF β et d'ARN messager codant pour l'interleukine 10.

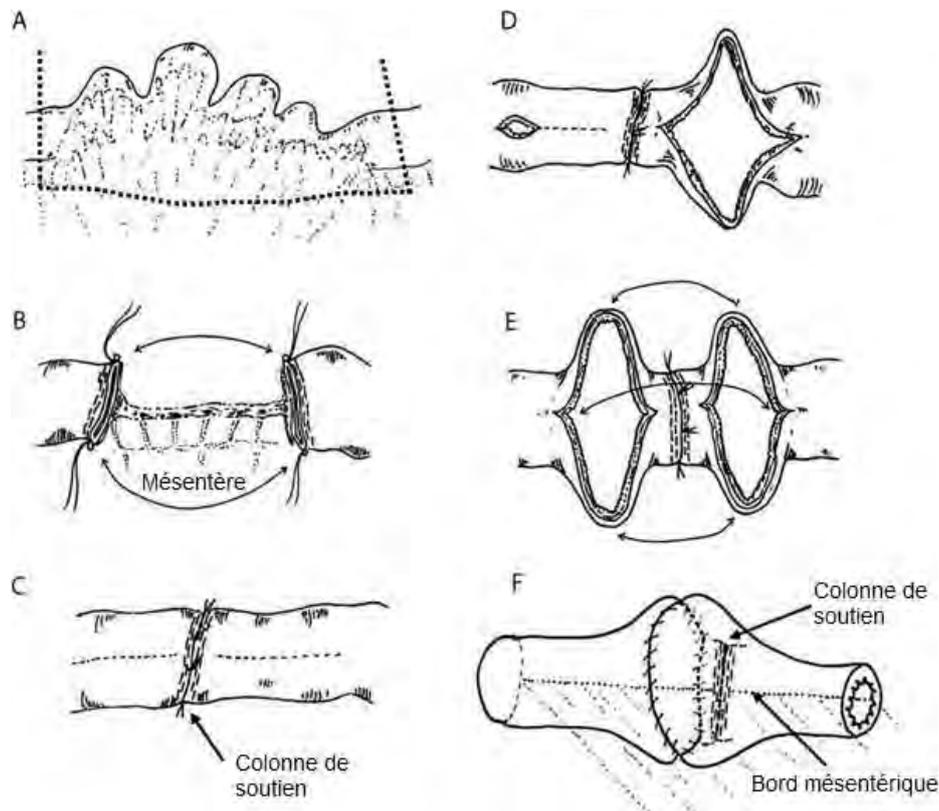


Figure 9 : Anastomose Kono-S (d'après Kono et al. (50))

A. Résection du mésentère voisin de l'anse intestinale à réséquer au niveau du bord mésentérique de façon à préserver la vascularisation et l'innervation (traits pointillés)

B. La résection est ensuite réalisée et les 2 moignons sont suturés (flèches)

C Suture des 2 moignons ensemble afin de créer une colonne de soutien pour maintenir la dimension de l'anastomose

D. Entérotomies longitudinales au bord anti-mésentérique à 1 cm des deux moignons

E. Anastomose des 2 entérotomies (flèches)

F. Anastomose iléo-colique finale

3. Diagnostic

Le diagnostic de récurrence post-opératoire repose actuellement sur la réalisation d'une **iléocoloscopie dans les 6 à 12 mois** suivant la chirurgie (52). La récurrence endoscopique précédant la récurrence clinique, la systématisation de l'iléocoloscopie dans les 6 à 12 mois post-opératoire permet un dépistage précoce (32). L'évaluation standardisée des lésions endoscopiques repose sur le **score de Rutgeerts modifié** (Tableau 1 et Figure 10) (21). Ce score évalue le nombre et la sévérité des lésions au niveau de l'anastomose iléo-colique et de l'iléon néo-terminal.

Tableau 1 : Score de Rutgeerts modifié

Score	Description des lésions
i0	Absence de lésions
i1	≤5 Ulcérations iléales aphtoïdes
i2a	Lésions plus sévères confinées à l'anastomose (<1cm de long)
i2b	>5 Ulcérations iléales aphtoïdes au sein d'une muqueuse intercalaire normale
i3	Ulcérations iléales aphtoïdes diffuses avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse associée à des ulcérations larges et/ou des nodules et/ou une sténose de l'anastomose

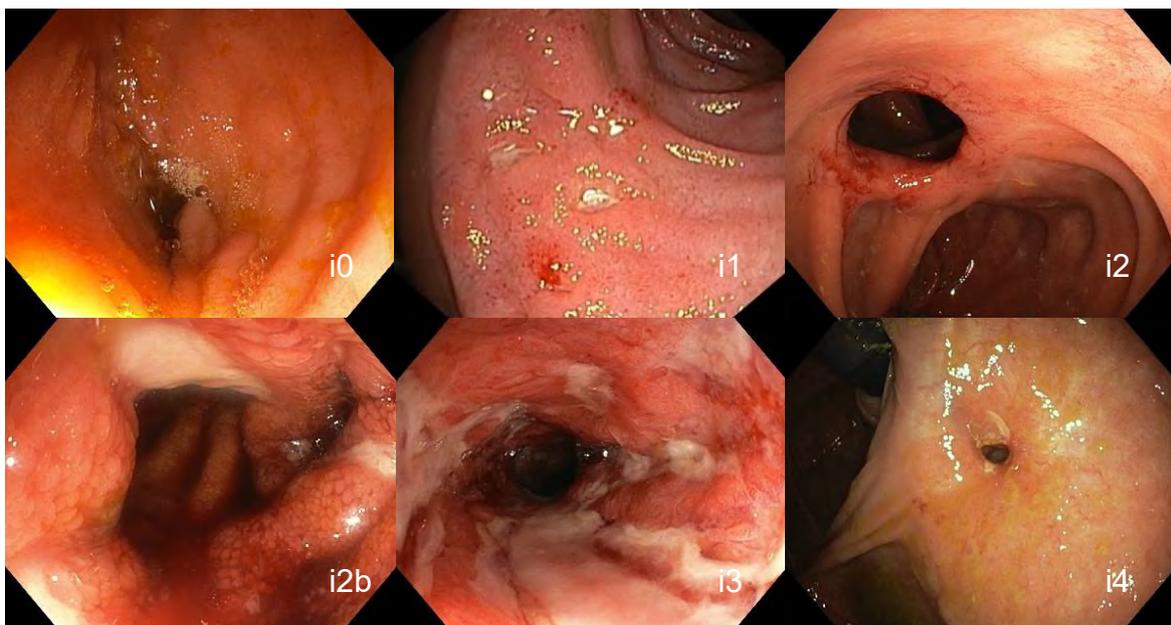


Figure 10 : Aspect endoscopique des stades de la classification de Rutgeerts

Le risque de récurrence clinique est corrélé au stade endoscopique selon la classification de Rutgeerts (Figure 11). Un score i0 ou i1 est considéré comme reflétant une rémission endoscopique, prédictif d'un risque de récurrence clinique à 3 ans inférieur à 10%. Les scores i2, i3 et i4 sont respectivement prédictifs d'un risque de récurrence clinique à 3 ans de 15, 40 et 90% (32). Dès lors, il est recommandé la reprise (ou la modification) des thérapeutiques en cas de score élevé (\geq i2).

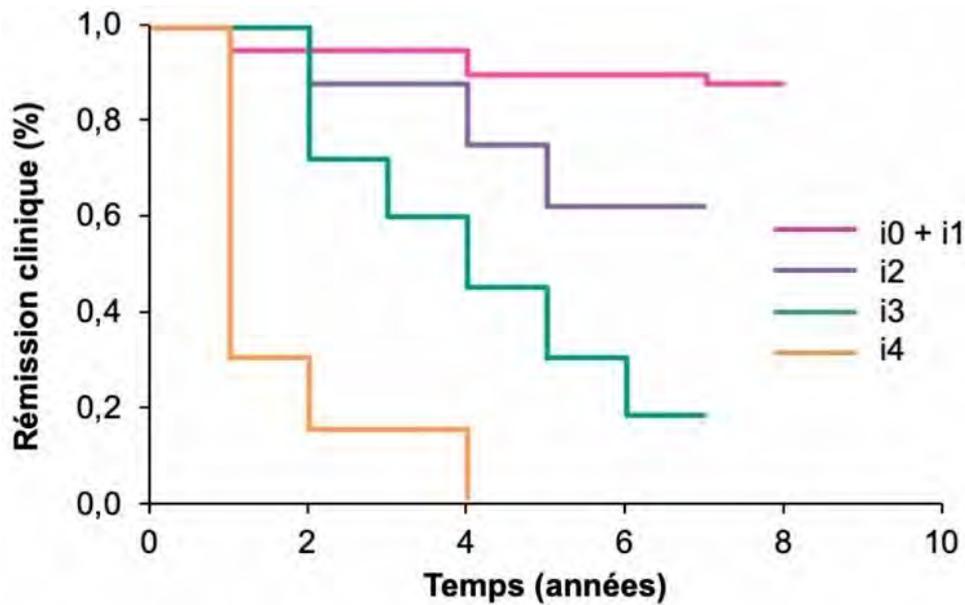


Figure 11 : Rémission clinique avec le temps selon le score de Rutgeerts lors de la réévaluation clinique précoce (d'après Rutgeerts (32))

La principale limite du score de Rutgeerts est sa reproductibilité moyenne avec une variabilité inter observateur démontrée (53). Le stade i2, regroupant des lésions anastomotiques (i2a) et iléales (i2b), est le plus problématique. L'impact thérapeutique du stade i2 est également remis en question. Certains auteurs suggèrent que les lésions anastomotiques sont liées à des phénomènes d'ischémie locaux et n'ont pas la même valeur pronostique (54). Toutefois, une cohorte rétrospective bi-centrique (Louvain-Bordeaux) sur les données des patients opérés entre 2000 et 2013 rapporte au contraire un profil de récurrence clinique et chirurgical similaire (55). La série rétrospective d'Hirten et al. retrouve un rôle mineur des phénomènes ischémiques à l'analyse histologique des lésions anastomotiques (56).

Une étude rétrospective multicentrique française publiée en 2020 a testé un nouveau score différenciant les lésions iléales et anastomotiques (**score REMIND**, Tableau 2) (57). Ce nouveau score a permis l'étude pronostique de ces 2 types de lésions.

Tableau 2 : Score REMIND

Score Iléon terminal I(x)	
I0	Absence de lésion
I1	Moins de 5 lésions aphtoïdes
I2	Plus de 5 lésions aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale (ou ulcérations plus larges)
I3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
I4	Iléite diffuse avec ulcérations larges

Score Anastomotique A(x)	
A0	Absence de lésion
A1	Ulcérations sur moins de l'hémicirconférence
A2	Ulcérations sur plus de l'hémicirconférence
A3	Sténose

La présence de **lésions iléales** (même minimales) était significativement associée à une survie sans **récidive** clinique plus courte. Les lésions **anastomotiques**, au moins hémicirconférentielles étaient associées au risque de **syndrome (sub-)occlusif**. Les patients présentant des lésions anastomotiques ne présentaient pas plus de lésions iléales que ceux n'en présentant pas. Ce nouveau score permettrait donc de différencier les lésions iléales (prédictives d'une récurrence clinique) des lésions anastomotiques (prédictives d'un risque d'occlusion). De plus, il n'y aurait pas de lien entre les 2 types de lésions. Les données sur les lésions iléales minimales (I1) sont concordantes avec la série rapportée par Pouillon et al (58). 40% des patients classés Rutgeerts i0 ou i1 à l'endoscopie initiale présentaient une récurrence endoscopique à 10 ans. Ces données sont en faveur d'un suivi rapproché de ces patients et font discuter l'introduction d'une thérapeutique en cas de lésions minimales.

La **symptomatologie** de la récurrence post-opératoire clinique associe des **douleurs** abdominales et une **accélération du transit**. Aucun index ou score n'est validé afin de dépister la récurrence post-opératoire (59). Leur principale limite est leur non

spécificité. Les diarrhées liées à une malabsorption des sels biliaries, à une pullulation microbienne ou à un trouble fonctionnel surajouté sont fréquentes. Ces étiologies doivent être éliminées avant de conclure à une véritable récurrence clinique. L'apparition d'un tableau (sub-)occlusif peut traduire une récurrence sous la forme d'une sténose de l'anastomose.

Les contraintes liées à l'endoscopie (anesthésie générale, caractère invasif) sont à l'origine de problèmes d'adhérence des patients à cette stratégie de surveillance (60). Ces problèmes d'adhérence et une faible spécificité de la clinique sont à l'origine du développement d'alternatives non invasives (21). La mesure de la **calprotectine fécale** (CF) est corrélée à la récurrence endoscopique selon le score de Rutgeerts (61). Un taux de CF prélevée dans la semaine précédant l'endoscopie **supérieur à 100 µg/g** de selles est corrélée à une récurrence endoscopique (62). Cette corrélation est meilleure que celle de la CRP ou l'évaluation clinique (évaluée selon le score CDAI) (63). Il a également été démontré que la variation de la CF au 3^{ème} mois post-opératoire avait une bonne valeur prédictive de la récurrence endoscopique à 6 mois (64).

L'entéro-IRM représente une alternative à l'endoscopie afin de prédire la récurrence clinique. Cet examen est réalisé à jeun, le patient ingère classiquement 1L de polyéthylène glycol (ou d'eau) 30min à 1h avant le geste afin d'obtenir une distension des anses grêliques. Il est administré du glucagon en intraveineux à visée spasmolytique afin de limiter les artefacts. L'acquisition doit être réalisée au minimum aux séquences T2, diffusion, T1 FAT SAT et T1 après injection de gadolinium afin de garantir une meilleure détection de l'inflammation.

La présence d'un **épaississement pariétal** avec **prise de contraste** en séquence T1 après injection de gadolinium, **d'œdème pariétal**, la visualisation **d'ulcérations** et la **restriction de la diffusion** (hypersignal et diminution de l'ADC (« Apparent Diffusion

Coefficient ») sont les signes d'activité de la maladie (Figure 12). Leur présence est corrélée à la récurrence endoscopique (65).

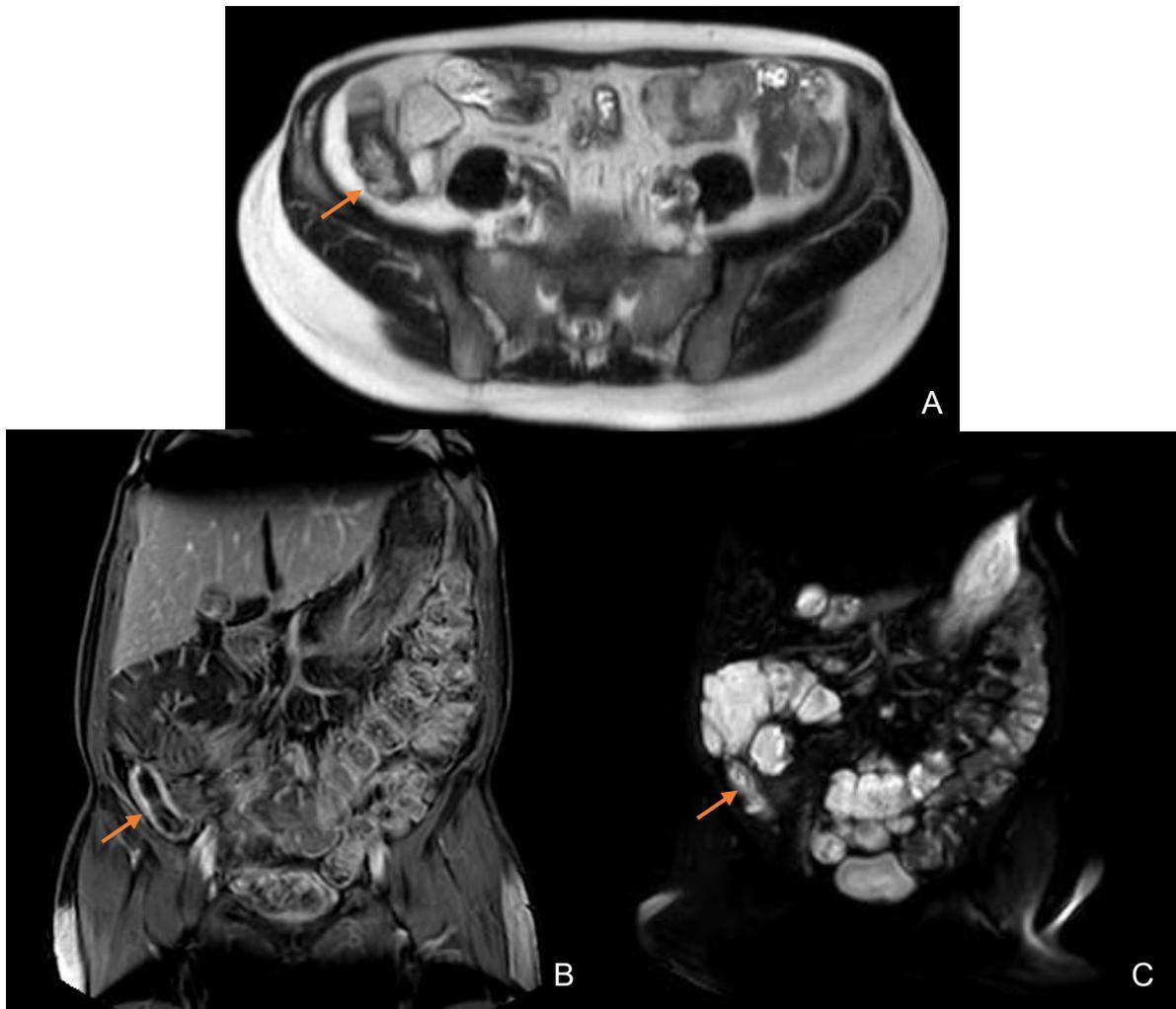


Figure 12 : Récidive post-opératoire à l'entéro-IRM

Récidive anastomotique sur 7 cm associée à la présence de plusieurs ulcérations transmurales en séquence T2 (A), avec prise de contraste intense après injection de gadolinium (B) et hypersignal diffusion (C).

En complément à l'endoscopie, elle permet une **évaluation transmurale**, la recherche de lésions grêliques proximales et de complications (trajets fistuleux, rétro-dilatation). Plusieurs scores (MaRia, score de Clermont) se sont développés afin d'harmoniser cette évaluation (66). Le calcul du score MaRia (Magnetic Resonance Index of Activity) est basé sur l'épaisseur pariétale, la présence d'œdème, d'ulcère et le degré relatif de prise de contraste (67). Le calcul du score de Clermont est basé sur l'épaisseur pariétale, la mesure de l'ADC, la présence d'œdème et d'ulcères et ne nécessite donc

pas d'injection de gadolinium (68). Une diminution de 25% du score MaRIA ou de Clermont est associée à une rémission clinico-biologique à un an d'après une étude publiée en 2020 (69). Ce taux de 25% pourrait définir la réponse transmurale, d'autres études sont nécessaires avant de conclure. Les principales limites de l'entéro-IRM sont ses difficultés d'accessibilité, sa faible discrimination des lésions minimales (i1 et i2 selon Rutgeerts) et la complexité de calcul des scores développés (70).

L'échographie avec sonde haute fréquence est également bien corrélée avec la récurrence endoscopique (71). Les signes d'activité sont un épaississement pariétal de la dernière anse (>3mm), la présence d'une dilatation et d'une zone sténosée. Sa principale limite est son caractère opérateur dépendant. La vidéo-capsule grêlique est une alternative mais est moins utilisée en pratique courante (72). Elle est contre indiquée en cas de sténose.

L'attitude pratique actuelle repose sur le dosage d'une **calprotectine fécale à 3 mois**, la réalisation d'une **iléocoloscopie dans les 6-12 mois** (73). En cas de refus de l'iléocoloscopie, **l'entéro-IRM** est une alternative robuste.

4. Thérapeutiques disponibles

a. Sevrage tabagique

Le **sevrage tabagique** est la première étape indispensable afin de prévenir la récurrence post-opératoire.

b. Thérapeutiques ciblant le microbiote

La physiopathologie exacte de la récurrence post-opératoire reste méconnue. Elle repose sur une récurrence de l'inflammation locorégionale qui semble associée à des changements du microbiote (74,75). Les principales caractéristiques identifiées sont une diminution de la diversité du microbiote et une augmentation relative des *protéobactéries* au dépend des *firmicutes*. Sokol et al. ont démontré qu'une diminution

de *Faecalibacterium prausnitzii* était associée au risque de récurrence endoscopique (76). A l'inverse la présence d'*Escherichia coli entéro-invasif* semble associée au risque de récurrence endoscopique (77).

Dans l'hypothèse d'un rôle prépondérant du microbiote, des probiotiques et des antibiotiques ont été testés. Rutgeerts et al. rapportait dès 1995 un bénéfice sur le risque de récurrence clinique à 1 an (4 vs 25%) d'une cure de **métronidazole** de 3 mois en post-opératoire (78). Son usage est limité dans le temps (3 mois maximum) en raison d'une toxicité dose dépendante (neuropathies notamment). Aucun bénéfice sur le risque de récurrence clinique à 2 et 3 ans n'était identifié. Des résultats similaires ont été rapportés avec l'ornidazole à la dose de 1g par jour (79). Une étude pilote publiée en 2013 n'a pas prouvé l'efficacité de la ciprofloxacine dans cette indication (80). Une méta-analyse publiée en 2010 était en faveur de l'absence de bénéfice des probiotiques en prévention de la récurrence (81). Une étude a été menée testant l'efficacité de la transplantation de matières fécales (NCT02417974) dont les résultats sont en attente de publication.

c. 5 ASA, budésouide et IL10

De nombreuses molécules aux propriétés anti-inflammatoires ont été testées en prévention de la récurrence post-opératoire. Une méta analyse Cochrane publiée en 2019 conclut, avec un niveau de preuve modéré, à une efficacité des dérivés aminosalicylés (**5-ASA oraux**) en prévention de la récurrence clinique (82). Le nombre de patients à traiter pour prévenir une rémission était de treize. Aucune efficacité certaine sur le risque de récurrence endoscopique n'était mise en évidence. Le **budésouide** à la dose de 6mg/jour et l'injection sous cutanée d'**interleukine-10** n'ont pas prouvé leur efficacité sur la prévention du risque de récurrence post-opératoire (83,84).

d. Thiopurines

La méta analyse de Peyrin-Biroulet et al. publiée en 2009 démontre une efficacité des **thiopurines** dans cette indication (85). L'analyse globale est en faveur d'une supériorité en comparaison avec un placebo (ou du métronidazole ou des 5-ASA oraux) pour l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique (score de Rutgeerts i0 ou i1) à 1 an ($p = 0,021$ et $p = 0,026$). Les principales limites mises en évidence sont un risque d'effet indésirable à l'origine d'arrêt de traitement (17,2%) et l'absence d'efficacité sur la prévention des récurrences endoscopiques sévères (Rutgeerts i3 ou i4). Cette méta-analyse ne comportait qu'un seul essai testant la 6 mercaptopurine (6-MP). L'essai TOPPIC publié depuis (en 2016) a comparé **6MP** et placebo (86). La seule différence observée en faveur de la 6MP concernait le taux de récurrence clinique nécessitant une modification thérapeutique (médicamenteuse ou chirurgicale) dans le sous-groupe des patients fumeurs (10 vs 46%, $p = 0,07$).

e. Anti TNF α

L'essai randomisé multicentrique PREVENT a étudié l'**infiximab** en prévention de récurrence post-opératoire (87). L'infiximab à la dose de 5mg/kg toutes les 8 semaines était comparé à un placebo et débuté dans les 45 jours après la chirurgie. 297 patients opérés présentant au moins un facteur de risque de récurrence ont été inclus. Les facteurs considérés étaient un antécédent de chirurgie pour MC, une maladie fistulisante, une atteinte anopérinéale et un tabagisme actif. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque de récurrence clinique à la semaine 72 (objectif principal ; 12,9% dans le groupe infiximab vs 20% ; $p = 0,097$). Elle était définie par l'association d'un score CDAI augmenté et d'une récurrence endoscopique ou radiologique ou chirurgicale. Bien que l'essai soit négatif, il existait cependant une

diminution significative du taux de récurrence endoscopique (définie par un score de Rutgeerts \geq i2) sous infliximab (22,4% vs 51,3% : $p < 0,001$).

Aucun essai randomisé contre placebo n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité de **l'adalimumab** en prévention de la récurrence post-opératoire. Trois essais ont comparé l'efficacité de l'adalimumab et des thiopurines. L'analyse des données issues de l'essai POCER a permis la comparaison de l'adalimumab et des thiopurines chez les patients à haut risque de récurrence (88). L'adalimumab était prescrit chez les patients intolérants aux thiopurines. Le profil à risque était défini par la présence d'au moins un facteur de risque de récurrence (tabagisme actif, phénotype B3 et antécédent de résection digestive). Les taux de récurrence endoscopique (définie par un score de Rutgeerts \geq i2) étaient de 21% sous adalimumab vs 45% sous thiopurines en analyse en intention de traiter ($p = 0,028$). Aucune différence significative n'était mise en évidence sur le taux de récurrence clinique à 6 mois (définie par un score CDAI \geq 200). L'adalimumab n'a pas prouvé sa supériorité au cours de l'essai APPRECIA (89). Les taux de récurrence endoscopique à 1 an (définie par un score de Rutgeerts \geq i2b) étaient de 29,7% sous adalimumab vs 33,3% sous thiopurine ($p = 0,76$). Cette absence de différence peut en partie être expliquée par l'absence de sélection de patients à risque de récurrence (étaient inclus des patients à bas risque) et l'absence d'optimisation de l'adalimumab. L'essai de Savarino et al. a comparé adalimumab, azathioprine et 5 ASA (90). Les taux de récurrences endoscopique (définie par un score de Rutgeerts \geq i2) et clinique (définie par un score CDAI $>$ 200) étaient plus faibles sous adalimumab (6,3% vs 64,7% sous thiopurines et 83,3% sous 5ASA et 6,3% vs 70,6% sous thiopurines et 50% sous 5ASA respectivement).

Aucune différence d'efficacité sur la prévention de la récurrence endoscopique entre adalimumab et infliximab n'a été mise en évidence au cours du seul essai prospectif

en ouvert disponible, de faible effectif (91). Parmi les 20 patients, 10 ont reçu de l'adalimumab et 10 de l'infliximab. Les taux de récurrence endoscopique (définie par un score de Rutgeerts \geq i2) étaient respectivement de 10 et 20% ($p = 1,0$). Ces données ont été confirmées au cours d'études multicentriques rétrospectives (92–94) et par une méta analyse en réseau publiée en 2019 (95). Aucune donnée n'est disponible pour les autres molécules anti TNF α (golimumab, certolizumab pegol) dans cette indication (96).

f. Nouvelles biothérapies

Il n'existe pas de fort niveau de preuve en faveur de l'utilisation des nouvelles biothérapies. Leur autorisation récente en traitement de la MC (vedolizumab en 2014, ustekinumab en 2016) limite le nombre de données disponibles dans cette indication. La série de Yamada et al. mettait en évidence une efficacité moindre du **vedolizumab** en comparaison aux anti TNF α (97). Le taux de rémission endoscopique à 6-12 mois des 22 patients sous vedolizumab était de 25% (vs 69% ; $p = 0,03$). La principale limite de cette série réside dans la non comparabilité des groupes. Les patients sous vedolizumab étaient plus jeunes et présentaient plus souvent une atteinte maladie anopérinéale donc étaient plus à risque de récurrence. Une série rétrospective écossaise de 7 patients rapportait une possible efficacité du vedolizumab dans cette indication (une seule récurrence) (98). Trois études rétrospectives sont disponibles concernant **l'ustekinumab**. Parmi les quinze patients de la cohorte italienne de Tursi et al., onze étaient en rémission endoscopique (99). Au sein de la cohorte espagnole de trente patients, seulement dix-sept évaluations endoscopiques ont été réalisées (100). Le taux de récurrence endoscopique sous ustekinumab était de 58%. La cohorte rétrospective française rapporté par Buisson et al. comparait l'efficacité de l'ustekinumab et de l'azathioprine (32 et 31 patients respectivement). La récurrence

endoscopique à 6 mois était plus rare sous ustekinumab (28,0% vs 54,5% sous azathioprine, $p = 0,029$) (101). Enfin, une étude rétrospective multicentrique européenne et israélienne menée par Yanai et al sur l'efficacité du vedolizumab et de l'ustekinumab en prévention de la récurrence post-opératoire est en cours. L'ensemble de ces données mérite d'être confirmé au cours d'essais contrôlés randomisés de grande ampleur (étude REPREVIO en cours pour le vedolizumab).

g. Prise en charge nutritionnelle

De façon plus anecdotique, la **curcumine** et la **vitamine D** ont été testés en raison de leurs propriétés anti inflammatoires. Un essai contrôlé randomisé français testant l'association azathioprine et curcumine contre azathioprine et placebo a été interrompu pour futilité après analyse intermédiaire (102). La vitamine D à la dose de 25 000 UI hebdomadaire n'a pas montré sa supériorité par rapport au placebo en prévention de la récurrence endoscopique(103). Les données sur l'efficacité d'une nutrition entérale sur le risque de récurrence post-opératoire sont limitées et méritent des essais de plus grande ampleur (104).

h. Conclusion

Les méta-analyses récentes confirment que les anti TNF α sont la classe thérapeutique la plus efficace en prévention de la récurrence post-opératoire (105–107). La méta analyse en réseau bayésienne de Singh et al. met en évidence une supériorité des anti TNF α sur toutes les autres thérapeutiques testées au cours d'essais randomisés contrôlés. L'efficacité est supérieure pour la prévention de la récurrence clinique (risque relatif 0,02-0,20) et endoscopique (risque relatif 0,00-0,04).

4. Modalités de traitement

L'essai de Ferrante et al. publié en 2015 s'est intéressé au délai de reprise des thérapeutiques (108). Il ne met pas en évidence de différence significative sur la

récidive endoscopique à 2 ans entre la reprise d'un traitement précoce et seulement en cas de récidive à l'iléocoloscopie (score de Rutgeerts \geq i2). Les résultats de cette étude sont limités par une faible puissance liée à un défaut de recrutement. L'essai POCER a prouvé l'efficacité de l'adaptation du traitement prophylactique (introduit en cas de profil à risque) selon les résultats d'une iléocoloscopie à 6 mois de la chirurgie (88). Le critère principal était le risque de récidive endoscopique à 18 mois.

Une revue Cochrane parue en 2020 a confirmé la supériorité d'un **ajustement des thérapeutiques selon les résultats d'une iléocoloscopie à 6-12 mois** après la chirurgie par rapport à un ajustement selon des données cliniques (109). A contrario, il est estimé que les données sont limitées et non concluantes concernant l'éventuelle supériorité d'une reprise précoce par rapport à une reprise thérapeutique post iléocoloscopie.

5. Recommandations internationales

L'ensemble des recommandations internationales (française, britannique, européenne et américaines) recommandent le **sevrage tabagique**.

Le consensus **ECCO** de 2017 propose, en présence de facteurs de risque de récidive une **reprise thérapeutique précoce dans les 2 à 8 semaines** en post-opératoire (21). En présence **d'un facteur** de risque isolé, une **thiopurine** est proposée. S'il existe **deux facteurs ou plus**, il est proposé l'introduction d'un **anti TNF α** . Un dépistage de la récidive endoscopique post-opératoire est effectué à 6-12 mois. En cas de score de Rutgeerts supérieur ou égal à i2, en l'absence de traitement préalable, une thiopurine est introduite. En cas de traitement par thiopurine, un anti TNF α doit être débuté selon une modalité « **step up** » (21). En cas d'échec d'un anti TNF α , il n'existe pas d'attitude consensuelle. La mésalazine à haute dose est une option en cas de résection iléale isolée. L'utilisation du métronidazole pendant 3 mois en cas de

résection iléo-cæcale isolée est proposée mais limitée par des problèmes de tolérance.

Les recommandations de la **société britannique de gastro-entérologie** de 2019 considèrent le métronidazole pendant 3 mois comme une option pour tous les patients (110). En présence de facteurs de risque de récurrence, il est proposé un traitement par **thiopurine** (ou anti TNF α en cas d'intolérance). Les facteurs de risque retenus sont le tabac, le phénotype pénétrant, l'antécédent chirurgical, une maladie anopérinéale, une maladie grêlique étendue, la présence de maladie active résiduelle après la chirurgie et la présence de granulome ou de plexite myentérique. Il est ensuite proposé une approche thérapeutique selon une modalité « step up » guidée par l'iléocoloscopie à 6 mois. Les 5ASA ne sont pas recommandés en prévention de la récurrence.

Les recommandations du **collège américain de gastro-entérologie** publiées en 2018 proposent une stratégie thérapeutique adaptée selon la présence de facteurs de risque (tabagisme actif, phénotype pénétrant et un antécédent chirurgical) (111). La **mésalazine** ou les imidazolés sont validés comme une option en cas de résection isolée courte sans facteurs de mauvais pronostic. Les malades ayant uniquement une maladie pénétrante doivent être traités par **thiopurines** (avec ou sans imidazolés). En présence d'autres **facteurs de risque, les anti TNF α** sont à débiter dans les 4 semaines après la chirurgie. Il est proposé leur prescription en **combothérapie** avec un immunosuppresseur afin de limiter le risque d'immunogénicité. La prise en charge thérapeutique est ensuite adaptée selon une iléocoloscopie réalisée à 6 mois.

Les recommandations de **l'association américaine de gastro-entérologie** proposent une reprise thérapeutique précoce **systématique** par **thiopurines** ou **anti TNF α** . Chez les patients à faible risque (> 50 ans, non-fumeur, résection fibreuse courte) ou souhaitant éviter un éventuel effet secondaire, les antibiotiques imidazolés

ou une abstention thérapeutique sont des options possibles. La prise en charge thérapeutique est ensuite adaptée selon une iléocoloscopie réalisée à 6 mois. Les 5ASA ne sont pas recommandés en prévention de la récurrence.

Les recommandations issues de la **conférence de consensus française** ont été mises à jour en 2020 (112). Un traitement systématique est recommandé en présence d'au moins un facteur de risque. Les facteurs retenus étaient un tabagisme actif, un antécédent de chirurgie, un phénotype pénétrant, une résection de plus de 50 cm de grêle. Aucun consensus n'a été obtenu sur le type de traitement (65% **thiopurine**, 27% **anti TNF α**). En présence de deux facteurs ou plus, un anti TNF α est préféré. L'attitude thérapeutique est adaptée après réévaluation endoscopique à 6 mois. En cas de score de Rutgeerts supérieur ou égal à i2b, il était proposé l'introduction d'un anti TNF α en l'absence de traitement (ou si le malade était traité par thiopurine). En cas de traitement par anti TNF α , une optimisation ou l'introduction d'un immunosuppresseur en combothérapie était proposé. Aucun consensus n'a été obtenu quant à l'indication d'une adaptation thérapeutique en cas de score i2a.

L'évolution post-opératoire naturelle est marquée par un risque de récurrence dès la première année (endoscopique et clinique). Le tabagisme est le facteur de risque de récurrence identifié le plus fort. Le dépistage repose sur le dosage d'une calprotectine fécale à 3 mois et la réalisation d'une iléocoloscopie dans les 6-12 mois. En cas de refus, l'entéro-IRM est l'alternative la plus validée. Les dernières recommandations ECCO proposent l'introduction d'une thérapeutique en post-opératoire immédiat en cas de facteurs de risque. Le traitement est ensuite adapté (ou introduit en l'absence de facteur de risque) selon le score de Rutgeerts calculé lors de l'iléocoloscopie. Les anti TNF α sont la classe thérapeutique la plus efficace dans cette indication.

D. Conclusion et justification du travail personnel

Les progrès effectués dans la gestion médicale et chirurgicale de la MC depuis les années 90 ont considérablement modifié le pronostic et le mode évolutif de cette maladie (113). Une rémission prolongée est obtenue chez près de 60% des patients initialement répondeurs à l'infliximab d'après des études en vie réelle (114). Néanmoins ce traitement sera stoppé dans près de 40% des cas. Les étiologies des arrêts de traitement sont réparties entre non réponse primaire (10%), non réponse secondaire (20%) et arrêt pour intolérance (10%). L'émergence de nouvelles biothérapies depuis 2014 (vedolizumab, ustekinumab) a offert des possibilités en 2^{ème} ligne.

Ces progrès thérapeutiques ont permis de diminuer l'incidence des hospitalisations et le recours initial à la chirurgie (115,116). Le recours à la chirurgie au cours des 10 premières années d'évolution reste élevé et concerne 25 à 50% des patients (117,118). Dans deux tiers des cas, il s'agit d'une résection iléo-cæcale. L'option chirurgicale, efficace à court terme, expose en l'absence de traitement post-opératoire à un risque de récurrence symptomatique à 3 ans de près de 50% (32). La recherche d'une récurrence endoscopique, prédictive de la récurrence clinique, est systématique 6 à 12 mois après la chirurgie.

La stratégie thérapeutique actuellement validée par l'ECCO repose sur la reprise précoce d'une thérapeutique en cas de facteurs de risque de récurrence. Le traitement est ensuite adapté selon les résultats de l'iléocoloscopie. Selon une méta analyse parue en 2019, les anti TNF α représentent la meilleure option thérapeutique en prévention de la récurrence post-opératoire (105).

Un nombre croissant de patients est opéré après un échec d'au moins une ligne d'anti TNF α . Au cours de l'essai PREVENT, l'exposition préopératoire à un anti TNF α

exposait à un plus haut risque de récurrence clinique (87). Une étude rétrospective publiée en 2017 confirme cette tendance. L'exposition à deux anti TNF α ou plus était associée à un plus haut risque de récurrence post-opératoire (45,5% vs 29,1% ; p = 0.07) (119).

La prévention de la récurrence post-opératoire chez ces patients à haut risque est donc un enjeu primordial. Aucun consensus ou recommandation n'est disponible afin d'orienter la prise en charge post-opératoire des patients en échec d'une première ligne d'anti TNF α en préopératoire. Peut-on reprendre en prévention de la récurrence post-opératoire un anti TNF α (le même ou un autre) ? Une nouvelle biothérapie ou un immunomodulateur doivent-ils être préférés ? Quels sont les éventuels déterminants d'une efficacité de la reprise en post-opératoire d'un anti TNF α ?

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

A. Patients et Méthodes

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, conduite au Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse au sein de l'unité spécialisée en maladie inflammatoire chronique intestinale. Tous les patients répondant aux critères de sélection opérés entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 décembre 2019 ont été inclus.

2. Critères de sélection

Les critères d'inclusion étaient : un âge supérieur à 18 ans, être porteur d'une maladie de Crohn iléale ou iléo-colique, avoir subi une résection iléale et/ou colique après échec d'au moins un anti TNF α (infliximab, adalimumab), l'introduction d'un traitement en prévention de la récurrence post-opératoire dans les 3 mois suivant la chirurgie et avoir eu un suivi post-opératoire au sein de notre centre pendant au moins 2 ans. Ce suivi devait comprendre une iléocoloscopie (ou une entéro-IRM) dans les 6 à 12 mois après la chirurgie. L'échec thérapeutique aux anti TNF α était défini en non réponse primaire et secondaire. Les critères diagnostiques de non réponse primaire et secondaire sont rapportés en annexe.

Les critères d'exclusion étaient : les arrêts pour intolérance (avec contre-indication à la réintroduction), grossesse, par choix du patient, les chirurgies sans remise en continuité immédiate, les patients traités par 5-ASA ou corticoïdes en post-opératoire et les patients ayant été traités par anti TNF α pendant moins de 3 mois en préopératoire.

3. Recueil des données

Le recueil anonyme de données a été effectué de manière rétrospective par un investigateur unique à partir de la consultation du dossier patient informatisé sur le

logiciel Orbis® (logiciel choisi par le CHU de Toulouse comme solution de dossier patient unique). Ce recueil a été réalisé de façon standardisée dans un tableur Excel. L'identification des patients porteurs d'une MC a été réalisée par extraction des dossiers de patients comportant le codage de MC selon la 10ème révision de la classification internationale des maladies (Code CIM 10 : K50). Au sein de cette cohorte, les patients opérés ont été identifiés à l'aide des cotations CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux). Nous avons retenu les dossiers comportant une cotation pour une chirurgie de résection iléale, colique ou iléo-colique (codage CCAM HHFA 008, 009, 026, HHFC296, HGFA 003, 004, 007, HGFC 014, 016, 021).

L'utilisation rétrospective, à des fins de recherche, des données recueillies lors des venues des patients au CHU de Toulouse est conforme à la loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée et du Règlement Général sur la Protection des Données et en accord avec la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patients ont été recueillies : sexe, âge, statut tabagique, taille, poids, phénotype d'évolution de la MC, localisation de la MC, présence de lésions anopérinéales, durée d'évolution, présence d'atteintes extra digestives.

Données thérapeutiques préopératoires

Les données sur les lignes thérapeutiques précédentes notamment le traitement préopératoire ont également été collectées : type de traitement, combothérapie, durée, optimisation nécessaire, motif d'arrêt (non réponse primaire, secondaire, intolérance, désescalade thérapeutique), nombres d'interventions chirurgicales passées. Le mécanisme d'échappement aux anti TNF α était recueilli lorsqu'il était disponible :

immunisation (présence d'anticorps anti médicament dans les 3 mois avant arrêt), échec pharmacocinétique (taux résiduel faible sans anticorps dans les 3 mois avant arrêt), échec pharmacodynamique (taux résiduel supérieur ou égal à la normale sans anticorps dans les 3 mois avant arrêt), intolérance et allergie. Les objectifs de taux d'infliximab et d'adalimumab étaient compris entre 3-7 μ g/mL et 5-7 μ g/mL respectivement (120). Un taux supérieur ou égal à 10 était l'objectif en cas de maladie anopérinéale active.

Données chirurgicales

Les données liées à la chirurgie ont été recueillies : date, indication, type de chirurgie (résection iléo-cæcale, résection grêlique segmentaire, stricturoplastie associée), longueur de la résection grêlique, voie d'abord (laparoscopie, laparotomie première, conversion en laparotomie), type d'anastomose, constatations per-opératoire (bilan lésionnel), complications post-opératoires (hémorragique, septique, reprise chirurgicale).

Les données issues de l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection, des scanners, des entéro-IRM, des iléo-coloscopies et des dosages thérapeutiques réalisés dans le cadre du suivi ont été colligées. La présence d'activité microscopique aux marges de résection était définie la présence d'ulcérations muqueuses (avec infiltrats de PNN) et/ou de lésions de cryptites et/ou une infiltration lymphoplasmocytaire de la sous muqueuse. L'activité macroscopique était définie par l'anatomopathologiste.

Données de suivi

Le suivi et la prise en charge post-opératoire était laissé au libre choix de chaque praticien selon ses habitudes de pratique. Toutefois, au sein de notre service, le suivi clinique des patients en post-opératoire est habituellement composé d'une

consultation médico-chirurgicale dans les 3 mois post-opératoire puis d'un suivi semestriel (Figure 13). Un bilan biologique comprenant notamment un dosage de la CRP et de la CF pouvait être réalisé à la demande du clinicien. Une iléocoloscopie post-opératoire est habituellement réalisée dans les 6 à 12 mois pour évaluation de la récurrence par le calcul du score de Rutgeerts. En cas du refus de la réalisation de l'iléocoloscopie par le patient, l'entéro-IRM était l'alternative retenue. Cet examen pouvait également être réalisé à la demande du gastro-entérologue au cours du suivi des patients ayant eu une évaluation endoscopique.

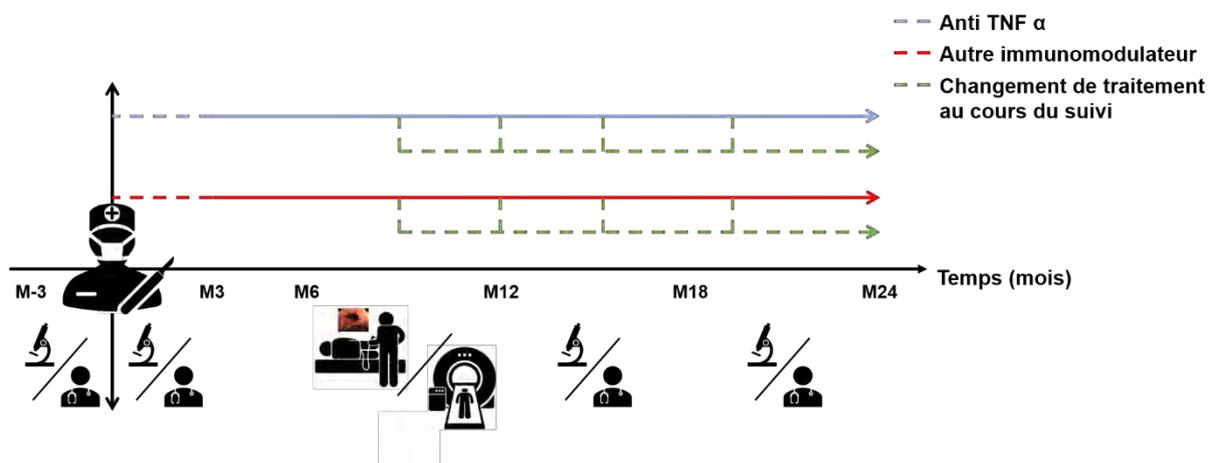


Figure 13 : Schéma de l'étude

Les données suivantes ont été recueillies dans les 3 mois post-opératoire, lors de l'iléocoloscopie (ou de l'entéro-IRM), dans les 12 à 18 mois après la chirurgie et à 2 ans : score Harvey Bradshaw (précisé en annexe), score de Rutgeerts, score REMIND, présence de signes d'activité à l'entéro-IRM, présence de diarrhée, douleurs abdominales, poids, IMC, albumine, CRP, CF. Le score d'Harvey Bradshaw était calculé rétrospectivement selon les données du courrier de consultation lorsqu'il n'était pas disponible. Le score de Rutgeerts modifié et le score REMIND ont été recalculés à partir des descriptions des lésions issues du compte rendu de l'iléocoloscopie. La présence de moins de 5 ulcérations superficielles confinées à l'anastomose est classée i1. Le score i2a étant réservé aux lésions plus profondes ou plus étendues de

l'anastomose iléo-colique. La présence d'une sténose de l'anastomose non franchissable par l'endoscope est classée I4.

Enfin l'attitude thérapeutique post-opératoire a été étudiée : arrêt du tabac, thérapeutique débutée et sa date d'introduction, la nécessité de changement de classe thérapeutique au cours du suivi, son indication (intolérance, échec thérapeutique, choix du patient) et son délai par rapport à l'introduction.

4. Modalités de traitement post-opératoire

Les 2 possibilités de traitement étaient soit la reprise d'un anti TNF α (en mono ou combothérapie avec un immunosuppresseur) soit de débuter un autre immunomodulateur (un immunosuppresseur ou une autre biothérapie en mono ou combothérapie).

En cas de reprise d'un anti TNF α , les possibilités étaient de prescrire de l'infliximab à une posologie ≥ 5 mg/kg (schéma d'introduction classique semaines 0,4,8 puis entretien toutes les 4 à 8 semaines au choix du clinicien) ou de l'adalimumab (160mg à la semaine 0 suivie d'une dose ≥ 80 mg à la semaine 2 puis d'une dose ≥ 40 mg en entretien tous les 15 jours).

Les immunosuppresseurs utilisés en monothérapie étaient l'azathioprine (2 à 2,5mg/kg) et le méthotrexate (15 à 25mg hebdomadaire par voie sous cutanée). Les biothérapies (hors anti TNF α) utilisées étaient le vedolizumab (300mg avec une injection initiale puis à 2 semaines puis toutes les 4 à 8 semaines au choix du clinicien) ou l'ustekinumab (induction intraveineuse à la posologie de 260 à 520mg selon le poids du patient puis 90mg sous cutané toutes les 8 semaines initialement).

Au cours du suivi, le traitement pouvait être optimisé, un immunosuppresseur introduit en combothérapie ou être arrêté au profit d'une nouvelle ligne thérapeutique à tout moment. Les lignes thérapeutiques possibles étaient représentées par : azathioprine,

6-MP, méthotrexate, infliximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab, filgotinib.

5. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de comparer le taux de récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM lorsque l'iléocoloscopie n'a pas été réalisée) au cours du suivi des patients ayant repris un anti TNF α (le même qu'en préopératoire ou un autre) et des patients sous un autre immunomodulateur (biothérapie ou immunosuppresseur).

La récurrence post-opératoire endoscopique était définie par un score de Rutgeerts \geq i2.

La récurrence radiologique était définie par la présence d'au moins un signe d'activité à l'entéro-IRM : épaissement pariétal, prise de contraste en séquence T1 après injection de gadolinium, visualisation d'ulcérations, restriction de la diffusion (hypersignal et diminution de l'ADC (« Apparent Diffusion Coefficient » ; coefficient apparent de diffusion)).

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer la poursuite à 2 ans des traitements initiés en post-opératoire au sein des 2 groupes (reprise d'un anti TNF α et autre immunomodulateur) et les indications de changement de ligne thérapeutique.

Le changement de ligne thérapeutique était justifié par une récurrence clinique et/ou endoscopique et/ou radiologique et/ou une intolérance et/ou une immunisation. La récurrence post-opératoire clinique était définie par la présence de douleurs abdominales, une accélération du transit associée à une CF \geq 150 μ g/g de selles et/ou une iléite terminale à l'imagerie (TDM, IRM ou échographie). Le délai jusqu'à la récurrence clinique était défini par le délai entre la date de la chirurgie et la date de la consultation où la récurrence clinique était constatée.

- d'évaluer la survie sans récurrence clinique à 2 ans au sein des 2 groupes

- d'évaluer la survie sans récurrence chirurgicale à 2 ans au sein des 2 groupes (définie par une nouvelle chirurgie plus d'un mois après la chirurgie initiale)
- d'identifier de facteurs de risque de récurrence précoce endoscopique (ou à l'entéro-IRM en l'absence d'iléocoloscopie)
- d'identifier les facteurs de risque d'échec des anti TNF α au sein du sous-groupe de patient ayant repris un anti TNF α en post-opératoire.
- d'évaluer le taux de récurrence endoscopique selon le score de REMIND (récurrence définie par un score supérieur ou égal à I1 quel que soit le score A).
- d'évaluer le taux de récurrence endoscopique sévère (définie par un score de Rutgeerts > i2).
- d'évaluer le risque d'effets indésirables graves sous traitement (défini par une nécessité de changement de classe thérapeutique).
- d'évaluer l'impact d'un changement d'anti TNF α (vs reprise du même anti TNF α) sur la récurrence post-opératoire au sein du sous-groupe de patient ayant repris un anti TNF α en post-opératoire.

6. Analyse statistique

Les variables continues ont été reportées en médianes avec interquartiles (ou moyennes avec écart type) et comparées en utilisant un test t de Student. Les variables qualitatives ont été reportées en proportions et pourcentages et comparées en utilisant un test Chi 2 ou un test exact de Fisher (pour les faibles effectifs). L'incidence cumulée de survie sans changement de ligne thérapeutique a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier (test de log-rank). La date de départ correspondait à la date de reprise thérapeutique. Le délai jusqu'au changement de ligne était défini par l'intervalle de temps entre la reprise thérapeutique et la constatation d'un changement de ligne thérapeutique aux points de suivi. Concernant les patients sans

changement de traitement au cours du suivi, la collecte des données fut stoppée au bout de 24 mois de suivi. Une méthodologie identique a été utilisée pour l'incidence cumulée de survie sans récurrence clinique. Le délai jusqu'à la récurrence clinique était défini par l'intervalle de temps entre la reprise thérapeutique et la constatation d'une récurrence clinique.

L'identification des facteurs associés à la récurrence endoscopique ou à l'entéro-IRM et des facteurs associés à l'échec des anti TNF α fut réalisée par modèle à risque proportionnel de Cox bivarié. Les paramètres avec une p value inférieure à 0,1 en analyse bivariée pour le risque de récurrence furent testés au cours d'un modèle à risque proportionnel de Cox multivariée (régression logistique avec modèle pas à pas ascendant). Les résultats sont exprimés en hazard ratio avec intervalle de confiance à 95%. Concernant les patients sans récurrence au cours du suivi, la collecte des données fut stoppée au bout de 24 mois de suivi.

Des tests statistiques bilatéraux ont été utilisés pour toutes les analyses et une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel PSPP (version 1.4.1) et le logiciel Jamovi (version 1.6.15.0).

B. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Cent-cinquante-neuf patients porteurs d'une MC ont été opérés au CHU de Toulouse au cours de la période d'intérêt (Figure 14). Au sein de cette population, 49 patients ont été suivis au sein d'un autre centre en post-opératoire. Dix patients ont été perdus de vue. Deux patients sont décédés avant qu'un traitement post-opératoire n'ait pu être débuté (péritonite sur lâchage d'une anastomose iléo-rectale, choc hypovolémique et septique post fracture du fémur) et deux ont refusé le traitement post-opératoire. Vingt et un patients n'avaient pas reçu de traitement par anti TNF α en préopératoire dont 5 en raison d'une contre-indication (2 antécédents de cancer de moins de 5 ans, 2 pathologies démyélinisantes, un trouble psychiatrique sévère avec antécédent de tentative de suicide sous anti TNF α). Huit patients ont été opérés d'emblée avant tout traitement médical spécifique et huit autres étaient sous immunosuppresseurs en monothérapie. Cinq patients ont été exclus en raison d'un traitement par anti TNF α de moins de 3 mois en préopératoire.

Parmi les soixante-dix patients restants, trois ont été exclus en raison du montage chirurgical (une colectomie totale avec iléostomie terminale, deux résections iléo-cæcale sans remise en continuité digestive). Enfin un traitement post-opératoire n'a été repris qu'après la réévaluation endoscopique pour cinq patients. Au total, 62 patients ont été inclus, trente-neuf ont reçu un traitement par anti TNF α en post-opératoire, vingt-trois un autre immunomodulateur.

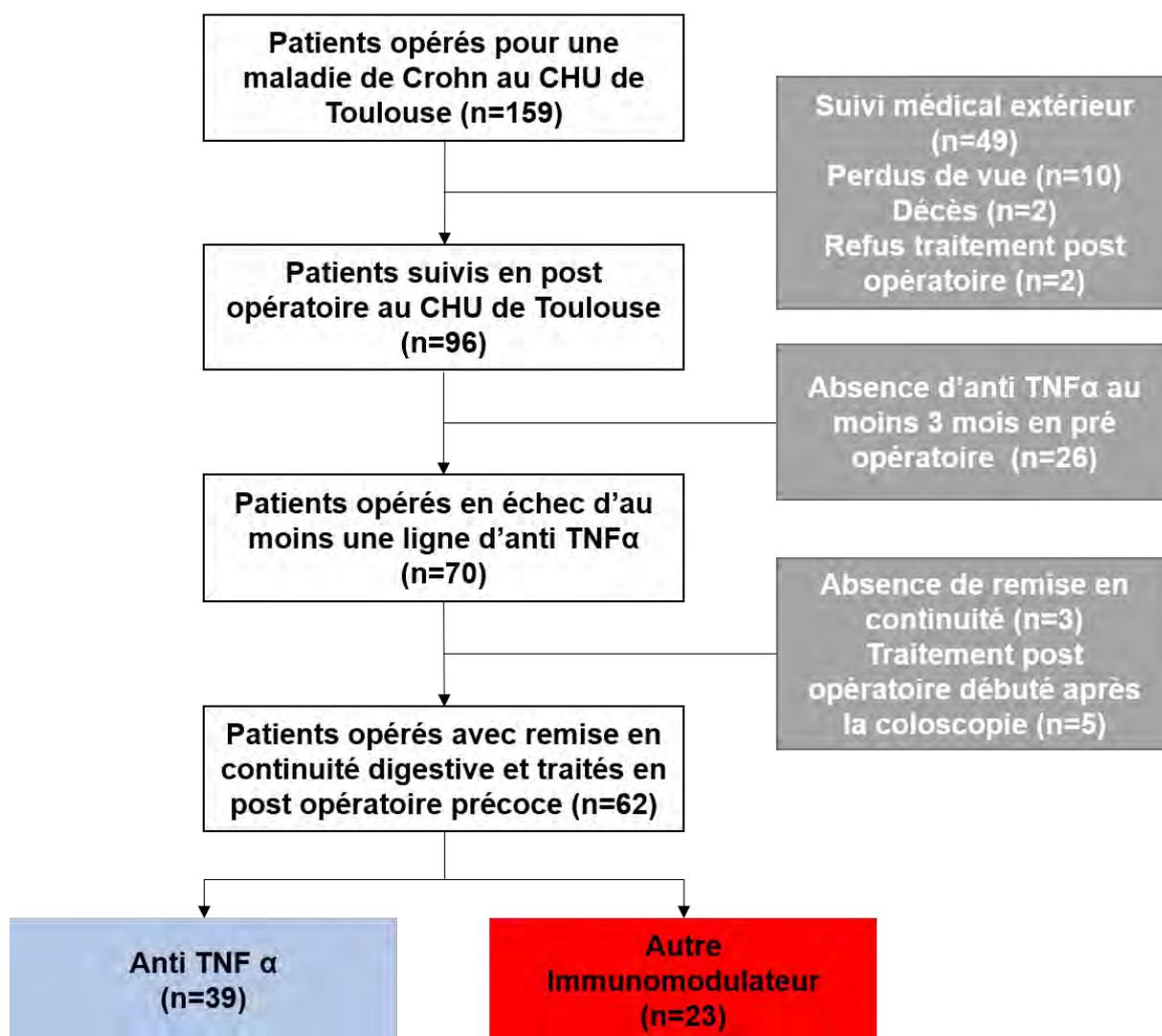


Figure 14: Diagramme de flux

Les caractéristiques générales des 2 groupes étaient comparables (Tableau 3). La population étudiée se compose de 33 hommes et 29 femmes d'âge moyen de 41,2 ans. A l'exception d'un patient porteur d'une atteinte colique isolée, la MC était de topographie iléale (35/62) ou iléo-colique (26/62). Une atteinte anopérinéale était présente chez près d'un tiers de patients (21/62). L'âge moyen au diagnostic était de 24,4 ans. Le phénotype d'atteinte était sténosant et pénétrant dans 38,7% (24/62) et 58% (36/62) des cas respectivement. Quarante pour cent des patients avaient déjà été opérés en raison de leur MC (25/62). Une atteinte extra-digestive était présente chez 25 patients.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Genre, n (%)			0,464
Masculin	19 (48,7)	14 (60,9)	
Féminin	20 (51,3)	9 (39,1)	
Age médian, années (IQR)	38 (34-50)	43 (32-50)	0,947
Phénotype, n (%)			0,750
Inflammatoire (B1)	1 (2,6)	1 (4,3)	
Sténosant (B2)	14 (35,9)	10 (43,5)	
Pénétrant (B3)	24 (61,5)	12 (52,2)	
Localisation, n (%)			0,400
Iléale (L1)	23 (59)	12 (52,2)	
Colique (L2)	0	1 (4,3)	
Iléo-colique (L3)	16 (41)	10 (43,5)	
Atteinte digestive haute associée (L4)	3 (7,7)	3 (13)	0,491
Lésions anopérinéales, n (%)	11 (28,2)	10 (43,5)	0,220
Age médian au diagnostic, années (IQR)	22 (16-31)	24 (20-28)	0,866
<16 ans (A1)	10 (25,6)	3 (13)	
17-40 ans (A2)	26 (66,7)	20 (87)	0,160
> 40 ans (A3)	3 (7,7)	0	
Manifestations extra-digestives, n (%)	13 (33)	12 (52,2)	0,144
Cutanées	2 (5,1)	1 (4,3)	0,890
Articulaires	10 (25,6)	9 (39,1)	0,266
Ophthalmiques	1 (2,6)	0	0,439
Cholangite sclérosante primitive	3 (7,7)	1 (4,3)	0,605
Antécédent de résection chirurgicale, n (%)	17 (43,6)	8 (34,8)	0,495

Les caractéristiques clinico-biologiques préopératoires sont résumées dans le Tableau 4. Aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence entre les 2 groupes. Neuf patients présentaient un tabagisme actif (14% de la cohorte). Les symptômes les plus fréquents par ordre décroissant étaient des douleurs abdominales (57/62), un syndrome subocclusif (ou occlusif) (45/62) et une accélération du transit

(20/62). Le score de Harvey Bradshaw médian préopératoire était de 5. Un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la CF (lorsqu'elle était disponible) était retrouvé au sein de notre population. La CRP moyenne était de 24,4 mg/L. L'état nutritionnel des patients était marqué par un IMC médian de 21 kg/m² avec une albumine médiane à 36 g/L.

Tableau 4 : Caractéristiques préopératoires

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Statut tabagique, n (%)			0,289
Non-fumeur	22 (56,4)	11 (47,8)	
Sevré	7 (18)	2 (8,7)	
Tabagisme actif	10 (25,6)	10 (43,5)	
Score de Harvey Bradshaw médian (IQR)	5 (4-7)	5 (4-9)	0,929
Symptômes préopératoire, n (%)			
Douleurs abdominales	37 (95)	20 (87)	0,269
Syndrome (sub-)occlusif	28 (71,8)	17 (73,9)	0,857
Accélération du transit	13 (33,3)	7 (30,4)	0,814
IMC moyen, kg/m² (\pm écart-type)	22 (\pm 0,8)	21,8 (\pm 0,8)	0,881
Albumine médiane, g/L (min-max)^a	35,9 (21-48)	35,5 (27-46)	0,520
CRP médiane, mg/L (min-max)	9,3 (0,3-245)	15,7 (1-100)	0,786
Calprotectine fécale moyenne, μg/g (min-max)^b	704,9 (100-2239)	1575 (1000-2209)	0,087
a : 54 patients (34 groupe anti TNF, 20 groupe autre immunomodulateur)			
b : 12 patients (9 groupe anti TNF, 3 groupe autre immunomodulateur)			

Le nombre moyen d'intervention avant la chirurgie d'inclusion était de 0,54 dans le bras anti TNF α et 0,52 le bras autre immunomodulateur (p = 0,930). La longueur d'intestin grêle réséquée au cours des interventions antérieures était connue pour dix-neuf patients (13/17 et 6/8). Les longueurs moyennes étaient de 39,7cm et 27,3cm respectivement (p = 0,234).

Les données sur les lignes thérapeutiques successives reçues avant la chirurgie étaient similaires entre les 2 groupes (Tableau 2A en annexe). Les patients avaient reçu en moyenne 2,8 classes thérapeutiques différentes en préopératoire. Les 2 classes thérapeutiques les plus prescrites étaient : une thiopurine en monothérapie (46/62) et un anti TNF α (62/62). L'ensemble des données sur les différentes lignes d'anti TNF α sont détaillées dans le Tableau 3A en annexe.

La seule différence significative entre les 2 groupes était le mécanisme d'échec de la 2^{ème} ligne d'anti TNF α . Un dosage pharmacologique avec recherche d'anticorps était disponible pour 4 patients du bras anti TNF α (20%). Parmi eux, trois patients étaient en échec pharmacodynamique, le dernier étant en échec pharmacocinétique. Au sein du 2^{ème} bras, un dosage pharmacologique avec recherche d'anticorps était disponible pour 6 patients (58,3%). Cinq étaient en échec pharmacodynamique, un en échec pharmacocinétique et le dernier était immunisé. Parmi les cinq patients du 2^{ème} bras de traitement sans dosage pharmacologique, l'arrêt était motivé par une intolérance pour trois d'entre eux et une allergie pour un d'entre eux. Les traitements reçus en préopératoire immédiat sont détaillés dans la Figure 15. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de prescription de combothérapie ($p = 0,850$). Seize patients du groupe anti TNF α étaient traités par une combothérapie : infliximab + azathioprine (7/16), adalimumab + azathioprine (4/16), adalimumab + méthotrexate (2/16), vedolizumab + méthotrexate (1/16), ustekinumab + méthotrexate (1/16) et ustekinumab + azathioprine (1/16). Dix patients du groupe autre immunomodulateur étaient traités par une combothérapie : infliximab + azathioprine (6/10), adalimumab + azathioprine (2/10), infliximab + 6MP (1/10) et adalimumab + méthotrexate (1/10).

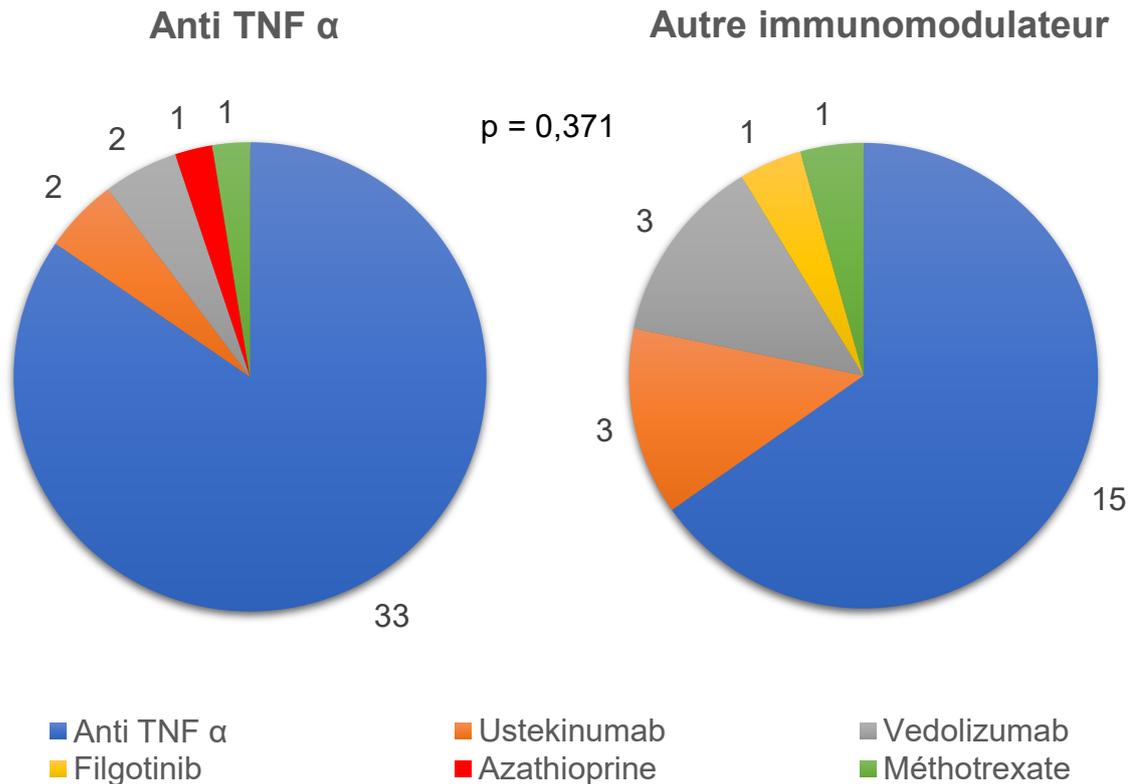


Figure 15 : Traitements reçus en préopératoire

Le traitement était optimisé dans 66,6% des cas dans le bras anti TNF α et 56,5% des cas dans le bras autre immunomodulateur ($p = 0,424$). La durée moyenne de traitement était similaire entre le bras anti TNF α et le bras autre immunomodulateur (36,4 mois et 16 mois respectivement ; $p = 0,080$). Le délai moyen d'arrêt du traitement avant la chirurgie était de 1,4 mois dans le bras anti TNF α et 2,4 mois dans le bras autre immunomodulateur ($p = 0,102$).

2. Chirurgie

Les données relatives à la chirurgie index étaient similaires au sein des 2 groupes. Les temps moyens d'évolution depuis le diagnostic de MC jusqu'à la chirurgie étaient de 133,4 mois dans le bras anti TNF α et 146,2 mois dans le bras autre immunomodulateur ($p=0,648$). Les indications opératoires étaient comparables entre les 2 groupes ($p = 0,843$). Soixante-quatre pour cent des malades (25/39) ont été opérés pour des symptômes (sub-)occlusifs dans le groupe anti TNF α (vs 60,8% soit 14/23). Treize

malades du bras anti TNF α (56,5%) ont été opérés pour complication fistulisante (dont une perforation) contre huit dans le groupe autre immunomodulateur (34,8%). Un malade de chaque bras a été opéré pour blanchiment d'une maladie réfractaire courte. Trente et un patients ont eu une résection iléo-cæcale (19/39 dans le bras anti TNF α , 12/23 dans l'autre bras ; $p = 0,793$). Elle s'accompagnait d'une cure de fistule grêlique chez 3 patients du bras anti TNF α (vs 1 patient dans l'autre bras) ou d'une stricturoplastie chez 3 patients du bras anti TNF α (vs 1 patient). Il s'agissait d'une résection iléo-colique droite itérative dans 40,3% des cas (18/39 vs 7/23 ; $p = 0,223$). Elle était associée à une cure de fistule grêlique chez 5 patients du bras anti TNF α (vs 2 patients) et à une stricturoplastie chez un patient du bras anti TNF α . Six résections iléales ont été réalisées (2/39 vs 4/23 ; $p = 0,115$) dont une dans chaque groupe s'est accompagnée d'une résection colique segmentaire.

La voie d'abord était coelioscopique dans 66,1% des cas (25/39 vs 16/23 ; $p = 0,661$) avec nécessité de conversion en laparotomie secondaire dans 17% des cas (4/25 vs 3/16 ; $p = 0,865$). L'exploration du grêle pré ou post-opératoire mettait en évidence des lésions intestinales (hors anse victime) chez neuf patients du bras anti TNF α et cinq patients du deuxième bras de traitement ($p = 0,903$). En moyenne, vingt-deux centimètres d'intestin grêle ont été réséqués au cours de la chirurgie dans le groupe anti TNF α contre vingt dans le groupe autre immunomodulateur ($p = 0,525$). Les complications post-opératoires sont rapportées dans le Tableau 5.

Le type d'anastomose était similaire dans les 2 groupes ($p = 0,321$). Une anastomose iléo-colique latéro-latérale isopéristaltique a été réalisée chez 82% des patients du bras anti TNF α (vs 73,9%) et anisopéristaltique chez un patient du bras anti TNF α . L'anastomose iléo-colique était termino-latérale pour quatre patients du groupe anti TNF α (vs deux dans le bras autre immunomodulateur).

Tableau 5 : Complications post chirurgicales

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Taux de complication, n (%)	10 (25,6)	4 (17,4)	0,453
Collection intra-abdominale	5 (12,8)	1 (4,3)	0,276
Hématome de paroi	3 (7,7)	1 (4,3)	0,605
Abcès de paroi	2 (5,1)	1 (4,3)	0,890
Lâchage de suture anastomotique	2 (5,1)	2 (8,7)	0,581
Nécessité de reprise chirurgicale	6 (15,4)	2 (8,7)	0,448

Lorsqu'une anastomose iléo-iléale était réalisée, il s'agissait d'un montage latéro-latéral (2 patients du groupe anti TNF α et 3 du groupe autre immunomodulateur) ou termino-terminal (1 patient du groupe autre immunomodulateur). Une stomie de protection temporaire fut réalisée chez 3 patients (2/39 vs 1/23 ; p = 0,890).

L'analyse anatomopathologique des pièces de résection mettaient en évidence des caractéristiques similaires entre les 2 groupes. Les marges de résections étaient macroscopiquement inflammatoires chez dix-huit patients (10/39 et 8/23) et microscopiquement chez quinze patients (12/39 et 3/23 ; p = 0,283). Des lésions de granulome épithélioïde gigantocellulaire étaient mises en évidence chez 32,3% des patients (10 dans chaque bras ; p = 0,147). L'analyse mettait en évidence un aspect de plexite myentérique chez dix-sept patients (11/39 et 6/23 ; p = 0,857).

3. Traitements post-opératoires

Le délai moyen de reprise thérapeutique après la chirurgie était de 1,1 mois dans le groupe anti TNF α et 1,2 mois dans le groupe autre immunomodulateur (p = 0,610). Les traitements repris en post-opératoire sont rapportés dans la Figure 16.

Au sein du groupe de patients ayant repris un anti TNF α en post-opératoire, seulement cinq ont changé de molécule (détails sur les lignes successives d'anti TNF α

disponibles dans le tableau 4A en annexe). L'adalimumab a été débuté chez quatre patients sous infliximab en préopératoire et l'infliximab chez un patient sous adalimumab en préopératoire. Cinq des vingt patients fumeurs se sont sevrés en post-opératoire, 3 dans le bras anti TNF α et 2 dans le bras autre immunomodulateur (p=0,696).

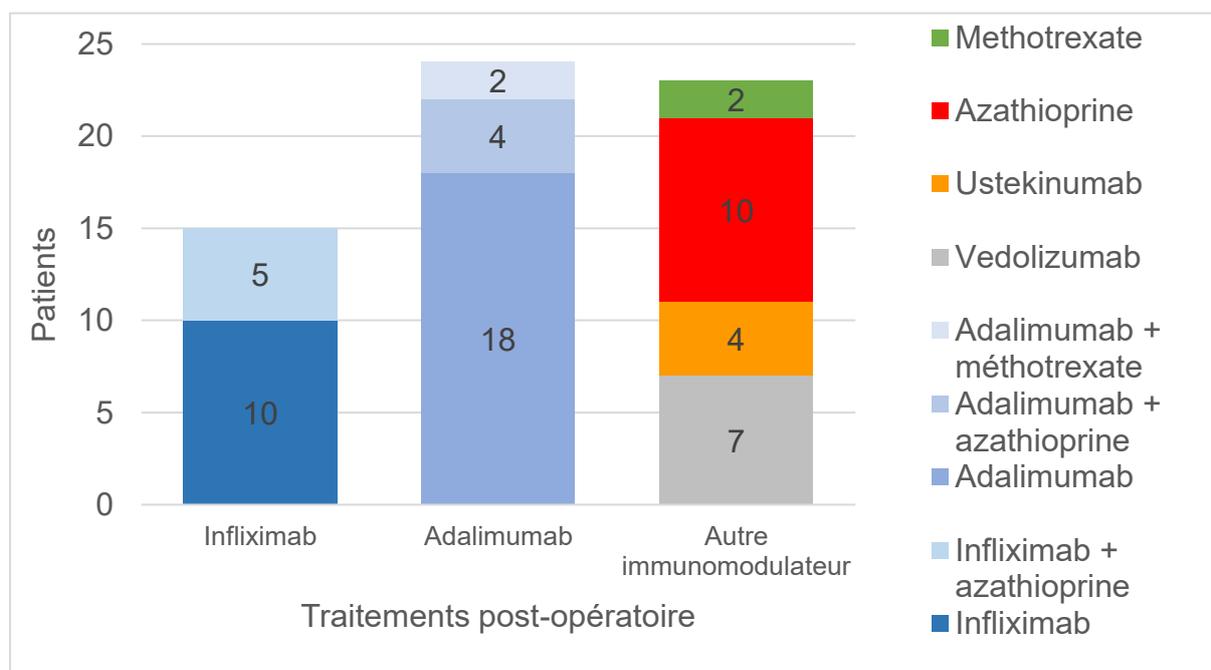


Figure 16 : Traitements post-opératoires

4. Évaluation de la récurrence post-opératoire

Parmi les cinquante-six patients ayant eu une résection iléo-cæcale (ou iléo-colique droite itérative), quarante-sept ont eu une iléocoloscopie au cours du suivi. Le délai moyen entre la chirurgie et l'iléocoloscopie était significativement plus long dans le groupe anti TNF α (11,6 mois vs 7,6mois ; p = 0,005). Les neuf patients restants ont été réévalués par entéro-IRM.

Parmi les six patients ayant eu une résection iléale, deux ont été évalués par iléocoloscopie selon le score de Rutgeerts en raison d'un antécédent de résection iléo-cæcale antérieure. Les quatre autres ont été évalués par entéro-IRM, dont deux ont également eu une iléocoloscopie avec calcul du score CDEIS (« Crohn's Disease

Endoscopic Index of Severity »). Les scores étaient de 0 et de 5 (valvule iléo-cæcale infranchissable inflammatoire). Ceci était en accord avec les résultats des entéro-IRM (en faveur d'une récurrence pour le second patient).

Treize patients ont été réévalués uniquement par entéro-IRM au cours du suivi (9 résections iléo-cæcales, 4 résections iléales). Les délais moyens entre la reprise thérapeutique et l'entéro-IRM étaient de 8,3 mois dans le groupe anti TNF α et 9,8 mois dans le groupe autre immunomodulateur ($p=0,536$).

Quatorze malades ont été réévalués par iléocoloscopie et entéro-IRM. Le délai moyen entre l'iléocoloscopie et l'entéro-IRM était de 7,4 mois. La concordance entre les examens en termes de récurrence était de 78,6%. L'entéro-IRM ne retrouvait plus d'activité de la maladie pour 3 patients ayant eu une récurrence endoscopique (à 6, 8 et 15 mois après l'iléocoloscopie de réévaluation). Un changement de classe thérapeutique avait été réalisé après l'iléocoloscopie dans chaque cas.

5. Récurrence post-opératoire

Les taux de récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) étaient similaires au sein des 2 groupes : 28,2% pour le bras anti TNF α (11/39) et 34,7% (8/23) pour le bras autre immunomodulateur ($p = 0,587$).

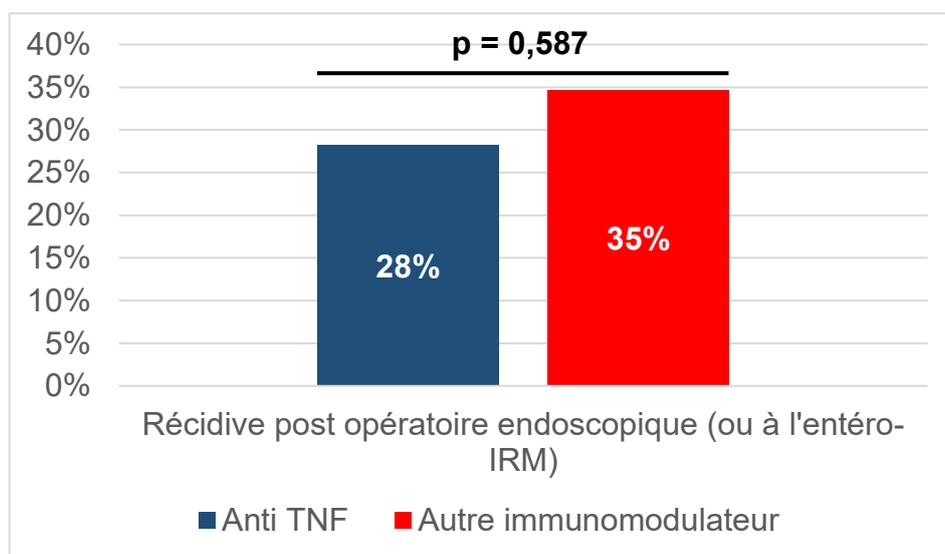


Figure 17: Récurrence post-opératoire endoscopique (ou à l'entéro-IRM)

L'attitude thérapeutique a consisté en une optimisation du traitement pour 10 patients (dont 7 sous anti TNF α) et un changement de ligne thérapeutique pour 9 patients (dont 4 patients sous anti TNF α). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en matière d'attitude thérapeutique en cas de récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) ($p = 0,260$).

L'ensemble des résultats endoscopiques sont détaillés dans les Figures 17 et 18. Aucune différence significative n'était mise en évidence sur le risque de récurrence endoscopique définie selon un score de Rutgeerts $\geq i2$ (21,9% sous anti TNF α vs 35,3% ; $p = 0,311$). Une tendance non significative à présenter moins de récurrence endoscopique sévère (score de Rutgeerts i3 ou i4) était observée au sein des patients sous anti TNF α (12,5% vs 35,3% ; $p = 0,060$).

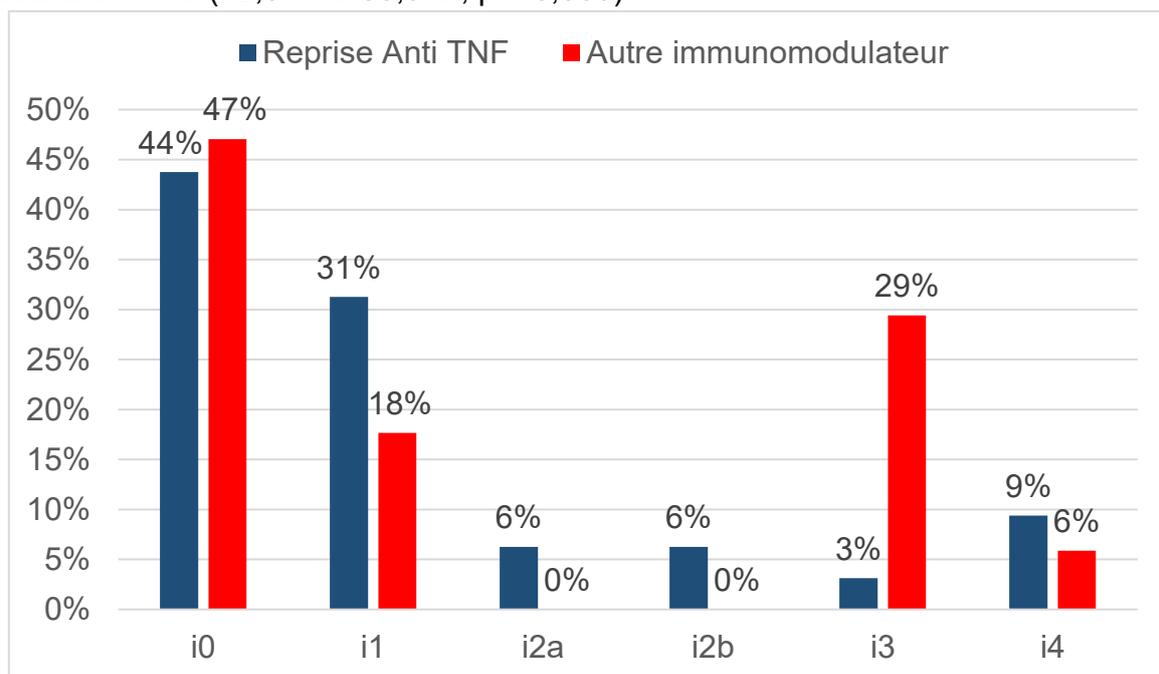


Figure 18 : Évaluation endoscopique selon le score de Rutgeerts modifié

Il n'était pas retrouvé de différence significative sur le risque de récurrence endoscopique selon le score de REMIND (32,3 % vs 43,8% $p = 0,437$). Aucune différence significative n'était mise en évidence sur la présence de lésion anastomotique selon le score de REMIND (score $\geq A1$) (46,9% sous anti TNF α vs 29,4% $p=0,0236$).

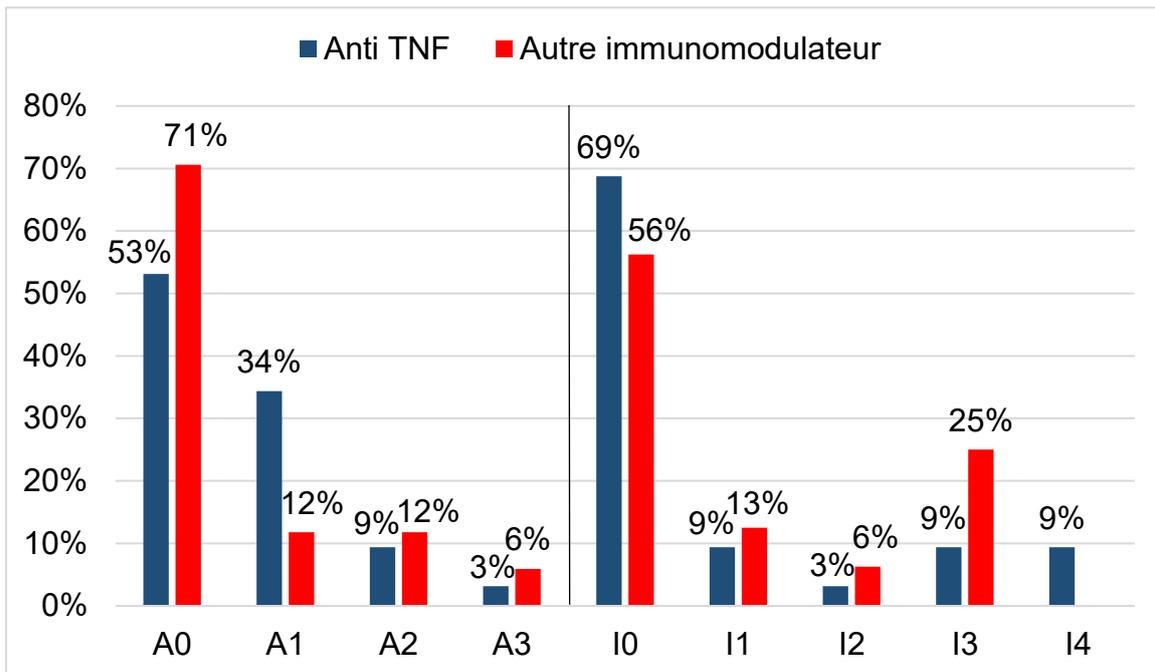


Figure 19 : Évaluation endoscopique selon le score REMIND

Aucune analyse en sous-groupe comparant les patients ayant repris le même anti TNF α et ceux ayant changé d'anti TNF α en post-opératoire n'a pu être réalisée du fait du faible effectif de patients ayant changé d'anti TNF α (5 patients). L'évolution clinico-biologique post-opératoire est détaillée dans le Tableau 5A en annexe. La seule différence biologique significative était le taux moyen de CF à 12 mois. Il était plus faible dans le bras anti TNF α (383 μ g/g vs 838 ; p= 0,039).

Une récurrence clinique est survenue au cours du suivi pour 19 patients (Figure 19). Le risque de récurrence clinique était plus important dans le bras autre immunomodulateur (43,5% vs 20,5% ; p=0,054). La récurrence clinique a été constatée en même temps que la récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) pour 8 patients et après pour 5 patients. Cinq patients ont eu une récurrence clinique sans qu'il n'ait été constaté de récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) auparavant.

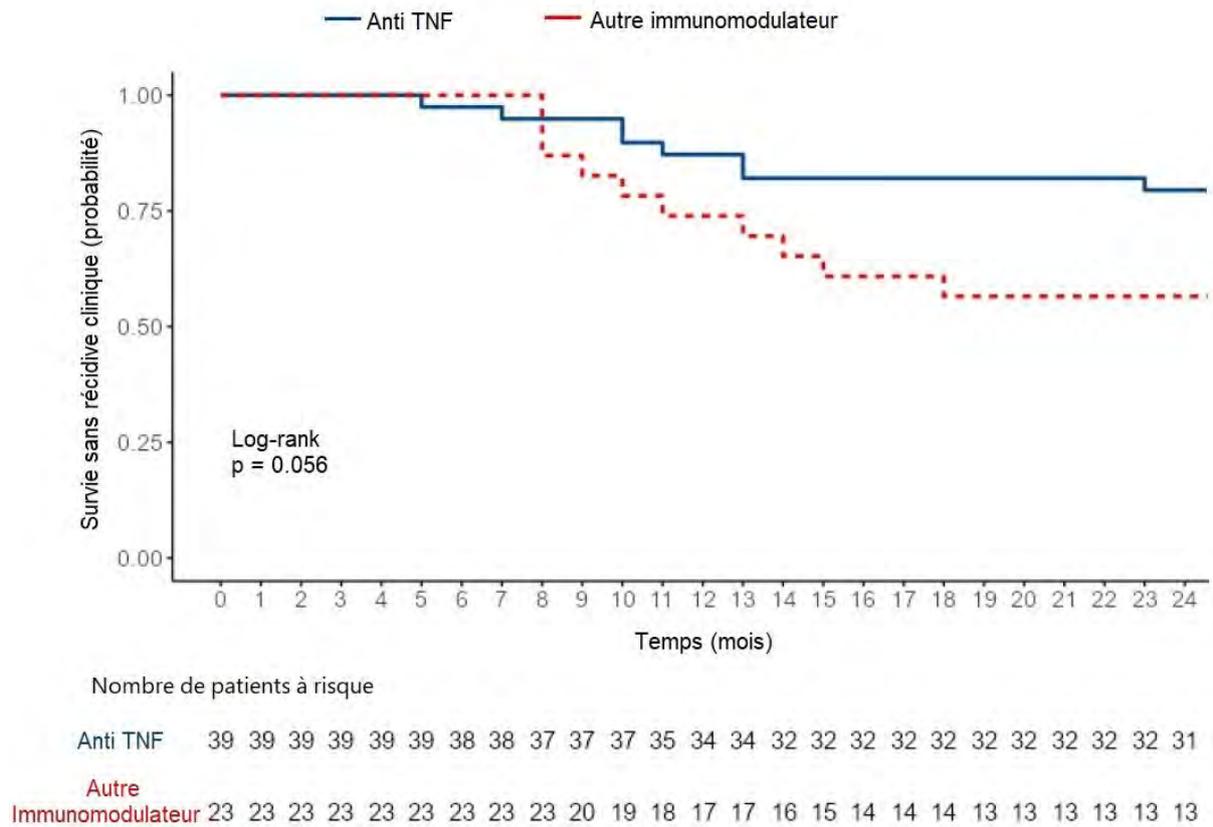


Figure 20 : Survie sans récurrence clinique estimée selon la méthode de Kaplan Meier

L'attitude thérapeutique en cas de récurrence clinique a consisté en une optimisation du traitement pour 8 patients (dont 5 avec récurrence endoscopique/IRM concomitante), un changement de ligne thérapeutique pour 9 patients (dont 3 avec récurrence endoscopique/IRM concomitante). Une patiente traitée par vedolizumab a refusé un changement de traitement. Il existait une différence non significative entre les 2 groupes en matière d'attitude thérapeutique. Une optimisation thérapeutique était réalisée dans 75% des cas dans le bras anti TNF α et un changement de ligne dans 70% des cas dans le bras autre immunomodulateur (p = 0,060). Aucune récurrence chirurgicale n'a été observée au cours du suivi.

6. Facteurs de risque de récurrence

Les facteurs de risque statistiquement associés à la récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) en analyse univariée étaient le sexe féminin ($p = 0,047$), le tabagisme actif ($p = 0,004$), l'antécédent de résection chirurgicale ($p = 0,061$), une chirurgie de résection iléale isolée ($p = 0,044$), une chirurgie pour une autre indication qu'une complication fistulisante ($p=0,05$), l'invasion macroscopique des marges de résection ($p = 0,089$), la présence de granulome sur la pièce opératoire ($p = 0,023$), un antécédent de traitement par méthotrexate ($p = 0,029$) ou par au moins 2 lignes d'anti TNF α ($p = 0,078$). La présence de lésions grêliques en amont de la dernière anse était également associée à la récurrence ($p=0,015$). Il pouvait s'agir de lésions ayant fait l'objet de stricturoplastie, de résection segmentaire (à l'exclusion des anses victimes) ou non opérées.

Les résultats de l'analyse multivariée sont illustrés par le Tableau 6. Trois facteurs étaient statistiquement associés au risque de récurrence : le tabagisme actif, la présence de lésions grêliques en amont de la dernière anse et l'invasion des marges de résection (comparée à l'absence d'invasion).

Tableau 6 : Résultats de l'analyse multivariée des facteurs de risques de récurrence

	OR	IC95%	p
Tabagisme actif	8,59	2,07 - 35,09	0,003
Lésion grêlique en amont de la dernière anse	7,03	1,55 - 31,88	0,011
Invasion macroscopique des marges de résection	5,85	1,13 - 30,24	0,035

Les facteurs de risque statistiquement associés à l'échec des anti TNF α en analyse univariée étaient la présence d'une lésion grêlique en amont de la dernière anse (45,5% vs 14,2% ; $p=0,038$), une indication chirurgicale autre que fistulisante (90,9%

vs 57,1% ; $p=0,044$), l'antécédent de traitement par 3 lignes d'anti TNF α (18,2% vs 0% ; $p=0,021$) et une albumine basse en préopératoire et à 3 mois post-opératoire. L'albumine préopératoire moyenne des patients sous anti TNF α en récurrence post-opératoire était de 31,5 g/L (vs 37,1 ; $p=0,021$). L'albumine post-opératoire moyenne était de 32,8g/L (vs 38,7g/L ; $p=0,021$).

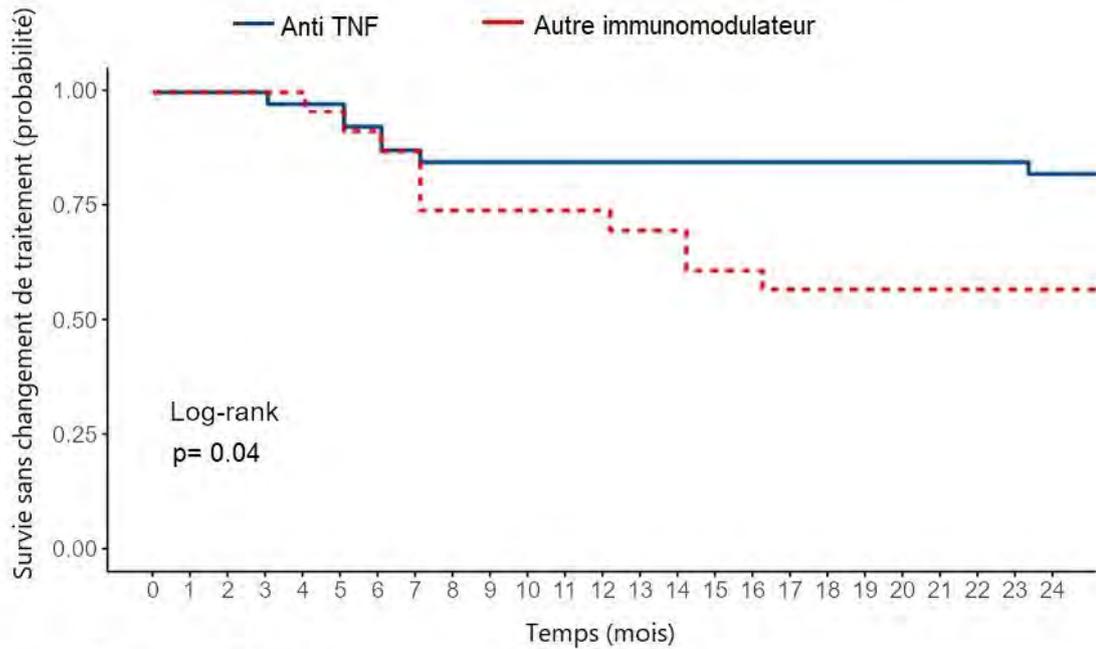
Une analyse multivariée n'a pu être réalisée du fait du trop faible nombre d'évènements (11 au total).

7. Dosage des taux résiduels et recherche d'anticorps

Un dosage du taux résiduel d'anti TNF α avec recherche d'anticorps a été réalisé chez seize patients (41%). Les indications étaient : une perte de réponse sous traitement (7 patients) ou à la demande du praticien (motivée par l'antécédent de non réponse afin d'optimiser de façon précoce pour 9 patients). La perte de réponse pouvait être clinique (augmentation du score de Harvey Bradshaw) ou biologique (augmentation CRP et/ou CF). Le délai moyen entre la chirurgie et le dosage de taux résiduel avec recherche d'anticorps était de 11,3 mois (écart type de 1,8 mois). Un taux indétectable était retrouvé pour 3 patients dont deux avec présence d'anticorps ayant motivé un changement de ligne thérapeutique. Une optimisation a été réalisée pour le patient avec taux indétectable sans anticorps. Un taux résiduel bas a été retrouvé chez quatre patients, ayant abouti à 3 optimisations et un changement de ligne thérapeutique.

8. Survie sans changement de traitement

Les patients du bras anti TNF α nécessitaient significativement moins de changement de traitement au cours du suivi (Figure 20). Quarante-deux pour cent étaient toujours sous le même traitement à l'issue du suivi contre 56% dans l'autre bras ($p=0,030$).



Nombre de patients à risque	
Anti TNF	39 39 39 39 38 38 34 33 33 33 33 33 33 33 33 33 33 33 33 33 33 32 32
Autre Immunomodulateur	23 23 23 23 23 22 21 20 17 17 17 17 17 16 16 14 14 13 13 13 13 13 13

Figure 21 : Survie sans changement de traitement estimée selon la méthode de Kaplan Meier

Les indications de changement de traitement étaient comparables au sein des 2 groupes ($p = 0,112$). Il s'agissait d'une récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) pour 9 patients (dont 4 du groupe anti TNF α), une récurrence clinique pour 6 malades (dont un du groupe anti TNF α avec taux résiduel bas) et une immunisation pour deux patients sous anti TNF α . Aucun effet secondaire grave, nécessitant un arrêt du traitement en cours, n'a été mis en évidence au cours du suivi.

Si le patient était sous anti TNF α , le traitement introduit était de l'ustekinumab pour 5 patients, du vedolizumab pour un patient et un autre anti TNF α pour un patient (adalimumab). Il s'agissait d'un patient n'ayant reçu que de l'infliximab en pré et post-opératoire.

Dans l'autre bras, il s'agissait de 6 patients sous azathioprine, de 3 patients sous ustekinumab et d'un patient sous méthotrexate. Les traitements introduits étaient un

anti TNF α pour les 3 patients sous ustekinumab, deux patients sous azathioprine et le patient sous méthotrexate. Pour les quatre autres patients sous azathioprine, du vedolizumab (2 patients) ou de l'ustekinumab (2 patients) ont été introduits.

Une optimisation thérapeutique a été réalisée chez 17 malades (11 du bras anti TNF α , 6 du bras autre immunomodulateur). Elle précédait un changement de ligne thérapeutique pour 8 d'entre eux (4 dans chaque bras).

C. Discussion

Au cours de cette étude monocentrique rétrospective, nous avons observé l'absence de différence significative en termes de récurrence post-opératoire endoscopique (ou à l'entéro-IRM) entre la reprise d'un anti TNF α et la stratégie de changer pour un traitement agissant par un autre mécanisme d'action.

Le taux de récurrence sous anti TNF α observé au sein de notre cohorte est légèrement supérieur aux taux rapportés pour l'infliximab au cours de l'essai PREVENT (22,4%) (87) et pour l'adalimumab au cours de l'essai POCER (21%) (88). Cette différence s'explique en partie par le profil de patients inclus au cours de ces essais, moins exposés aux anti TNF α . Parmi les patients inclus au sein de l'essai PREVENT, seulement 22,6% avaient reçu au moins un anti TNF α en préopératoire. Ils étaient 21,8% à avoir reçu au moins un anti TNF α en préopératoire au cours de l'essai POCER. En effet, il a été observé au sein du sous-groupe de patients sous adalimumab au cours de l'essai POCER que ceux ayant reçu un anti TNF α en préopératoire étaient à plus haut risque de récurrence endoscopique à 6 mois (56% contre 5% ; $p = 0,007$) (121).

Nous avons mis en évidence une tendance non significative en faveur de la reprise d'un anti TNF α sur le risque de récurrence endoscopique sévère (score de Rutgeerts i3 ou i4). La prise en charge des lésions classées Rutgeerts i2 reste débattue. Rivière et al. ont rapporté l'absence d'impact d'une intensification thérapeutique sur le taux de récurrence clinique en cas de lésions classées i2 (122). L'utilisation du score REMIND permet également de distinguer les lésions anastomotiques et iléales (57). Les résultats d'Hammoudi et al. doivent être validés au sein d'autres cohortes de patients cependant la distinction semble pertinente. L'hypothèse principale est que les lésions anastomotiques (classée Rutgeerts i2a) à l'origine de symptômes occlusifs seraient

liées à une origine ischémique post-opératoire. Ceci remet en cause la pertinence d'une escalade thérapeutique médicamenteuse pour des lésions non inflammatoires. L'étude POMEROL, coordonnée par le GETAID apportera d'autres informations sur la pertinence du traitement de ces lésions.

Une tendance non significative en faveur des anti TNF α sur le risque de récurrence clinique existe au sein de notre population. Ce résultat confirme les données issues de l'essai comparant adalimumab et azathioprine rapportées par Savarino et al. (90). Le taux de récurrence clinique à 2 ans (définie par un score de CDAI \geq 200) était de 6,3% sous adalimumab contre 70,6% sous azathioprine. Aucune différence n'était mise en évidence au cours des essais APPRECIA et POCER (88,89). Toutefois, la récurrence clinique (définie par un score de CDAI \geq 200) était recherchée plus précocement à 12 et 6 mois respectivement.

Le succès de la stratégie de reprise d'un anti TNF α est illustré par le fort taux de maintien de traitement à 2 ans. Ce résultat illustre l'efficacité de ce traitement sur le plan endoscopique, radiologique et clinique de façon prolongée et confirme sa bonne acceptabilité par les patients. De plus, soixante pour cent des patients en échec après avoir été traité par une autre ligne thérapeutique en post-opératoire sont finalement traités par anti TNF α . Le mécanisme d'échec à l'anti TNF α préopératoire a probablement un impact sur son efficacité post-opératoire. Au sein du bras reprise d'un anti TNF α , treize patients avaient eu un échec pharmacodynamique à au moins une ligne d'anti TNF α . Parmi eux, seuls trois ont présenté une récurrence post-opératoire endoscopique ou à l'entéro-IRM (23%). La cohorte pédiatrique d'Assa et al. apporte des données dans le contexte d'un échec pharmacodynamique (123). Aucune différence significative n'était observée sous anti TNF α sur les taux de récurrence endoscopique et clinique à 12 mois entre les patients en échec pharmacodynamique

préopératoire sous anti TNF α et les patients naïfs d'anti TNF α . Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par une non réponse préopératoire due à des symptômes en lien avec une sténose fibreuse sur laquelle les anti TNF α n'ont aucune action. De même, il a été démontré qu'une partie des non réponses primaires aux thérapeutiques préopératoires étaient liées à une maladie trop avancée. Après blanchiment chirurgical, ces patients sont susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux. Au sein de la cohorte de patients rapporté par Auzolle et al., sur un total de dix patients ayant des anticorps au moment de la chirurgie, 80% ont eu une récurrence endoscopique (score de Rutgeerts i2 à i4) contre 30% chez les patients sans anticorps (40). Au cours de notre étude, seul deux patients du bras reprise d'un anti TNF α , avaient expérimenté un échec par immunisation au premier anti TNF α qui leur avait été administré en préopératoire. Aucun n'a présenté de récurrence post-opératoire à l'endoscopie (ou à l'entéro-IRM). Enfin, la reprise d'un anti TNF α ne semble pas acceptable chez un patient ayant stoppé ce traitement en raison d'une intolérance.

Soixante pour cent des patients sous azathioprine en post-opératoire ont nécessité un changement de ligne thérapeutique au cours du suivi. Ces données confirment la faible place de cette molécule chez les patients à haut risque de récurrence. Elles sont en accord avec les données issues de l'essai POCER où 45% des patients sous thiopurines étaient en récurrence endoscopique contre 21% sous adalimumab (88). Le faible nombre de patients sous vedolizumab et ustekinumab ne permet pas de tirer de conclusion sur leur efficacité dans cette indication. Parmi les patients du groupe autre immunomodulateur, deux ont été traités par méthotrexate en post-opératoire. Aucune étude n'a étudié spécifiquement l'efficacité de cet immunosuppresseur dans cette indication. Toutefois, Mesonero et al. ont rapporté des données issues d'un registre espagnol de patients traités par méthotrexate après échec des anti TNF α (124). Parmi

ces patients, 64,5% avaient été opérés. Le taux de réponse clinique initial était de 60% et le taux de rémission de 30,9%.

Trois facteurs de risque associés à la récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) ont été identifiés au cours de l'analyse multivariée : le tabagisme actif, la présence de lésions grêliques en amont de la jonction iléo-colique (au moment de l'intervention chirurgicale) et l'invasion macroscopique des berges. Ce résultat confirme l'impact prépondérant du tabagisme actif sur le risque de récurrence post-opératoire, déjà démontré dans de nombreuses études (34,35). Auzolle et al. avait rapporté l'impact d'une maladie étendue sur le risque de récurrence post-opératoire, notamment en cas d'atteinte du tractus digestif haut (40). Enfin, l'impact de la présence d'inflammation aux marges de résection avait déjà fait l'objet de publication (42). Quatre facteurs de risques d'échec des anti TNF α ont été identifiés au cours de l'analyse univariée : la présence de lésions grêliques en amont de la jonction iléo-colique, une albumine basse en préopératoire et à 3 mois en post-opératoire, l'antécédent de traitement par 3 lignes d'anti TNF α et une indication chirurgicale autre que fistulisante. De façon similaire, Collins et al. avaient rapporté un taux de récurrence endoscopique à 2 ans plus important en cas d'exposition à 2 anti TNF α ou plus en préopératoire (45,5% vs 29,1% ; $p = 0.07$) (119). L'impact péjoratif d'un taux d'albumine préopératoire bas sur le risque de récurrence endoscopique a lui été précédemment décrit par Ikeda et al. (125). Bien que contradictoire avec les dernières recommandations de l'ECCO, nous ne sommes pas les premiers à décrire un risque de récurrence post-opératoire diminué en cas de phénotype fistulisant (21). Le phénotype fistulisant était associé de façon statistiquement significative et indépendante à un risque plus faible de récurrence endoscopique et clinique au cours de la large série chirurgicale prospective française de Maggiori et al.(126). Ces résultats, à l'encontre des données actuellement validées,

soulignent la complexité de la récurrence post-opératoire au cours de la maladie de Crohn.

Ce travail présente plusieurs limites. La première concerne l'évaluation de la récurrence post-opératoire par entéro-IRM pour une partie de la cohorte. De nombreuses études ont rapporté une bonne concordance entre la récurrence endoscopique (score de Rutgeerts ≥ 2) et la récurrence à l'entéro-IRM définie selon plusieurs scores (Clermont, Monitor, MRIA) (66,127). Cette concordance est confirmée pour les malades ayant été réévalués par entéro-IRM et iléocoloscopie au sein de notre cohorte. Il a également été démontré que la récurrence définie par entéro-IRM était prédictive du risque de récurrence clinique à 1 an (69). En l'absence de score validé, nous avons fait le choix de ne pas utiliser l'un de ses scores disponibles, d'utilisation complexe, mais de définir la présence d'une récurrence par la présence d'au moins un des signes qui participent à leur calcul : épaissement pariétal, prise de contraste en séquence T1 après injection de gadolinium, ulcérations, restriction de la diffusion. Le principal risque étant un surdiagnostic de la récurrence post-opératoire. La seconde limite est le caractère rétrospectif, monocentrique et le petit effectif de notre étude. La systématisation du recueil des données au cours du parcours de soins des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique intestinale au sein de notre service limite cependant le biais de mémorisation. La troisième est le caractère hétérogène des traitements débutés au sein du bras autre immunomodulateur. Toutefois, aucune thérapeutique n'a actuellement prouvé une efficacité supérieure aux anti TNF α en prévention de la récurrence post-opératoire. Yamada et al. ont rapporté un taux de récurrence endoscopique à 6-12 mois sous vedolizumab de 75%(97). Le taux de récurrence endoscopique sous ustekinumab était de 58% d'après la cohorte de Mañosa-Ciria et al.(100). Buisson et al. rapportait un taux de récurrence endoscopique à 6 mois plus faible sous ustekinumab

de 28,0% contre 54,5% sous azathioprine ($p = 0,029$) (101). Cette supériorité de l'ustekinumab n'a pas été confirmée au cours d'essai de grande ampleur. Enfin, les patients ayant repris le même anti TNF α et ceux ayant débuté un nouvel anti TNF α ont été inclus au sein du même groupe au cours de l'analyse. Peu de données sont disponibles dans la littérature à ce sujet. Néanmoins, il semble qu'il n'y ait pas de différence d'efficacité sur le risque de récurrence post-opératoire en cas de changement de molécule au sein de la classe des anti TNF α (128).

D. Conclusion

La prévention de la récurrence post-opératoire est un enjeu majeur au cours de la maladie de Crohn. Les recommandations internationales proposent qu'un traitement par anti TNF α soit débuté précocement chez les patients à haut risque de récurrence. Cependant, un nombre croissant de patients sont opérés alors qu'ils sont en échec d'au moins une première ligne d'anti TNF α . Aucun consensus n'existe sur l'attitude thérapeutique à adopter chez ces patients.

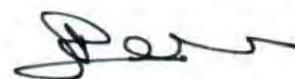
Ce travail est le premier à comparer l'efficacité sur la récurrence post-opératoire de la reprise d'un anti TNF α par rapport à un autre immunomodulateur chez les patients en échec d'une première ligne d'anti TNF α . Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le taux de récurrence endoscopique (ou à l'entéro-IRM) à 6-12 mois. Cependant, il existait une tendance forte, bien que non significative, en faveur de la reprise des anti TNF α sur le risque de récurrence endoscopique sévère (score de Rutgeerts \geq i3) et de récurrence clinique à 2 ans. Cette efficacité dure dans le temps, avec 8 patients sur 10 qui sont toujours sous le même anti TNF α à 2 ans de suivi contre seulement 5 en cas de traitement par un autre immunomodulateur.

A la lumière de ces résultats, les anti TNF α semblent représenter la meilleure option en prévention de la récurrence post-opératoire chez les patients à haut risque opérés en échec d'un anti TNF α . Le développement de l'arsenal thérapeutique dans cette indication reste nécessaire afin de prendre en charge les non répondeurs. Il se fera par la réalisation d'essais prospectifs de grande ampleur testant de nouvelles thérapeutiques dans cette indication.

Avis FAVORABLE
21-09-12

Professeur Louis BUSCAIL
Service Gastro-Entérologie et Pancréatologie
CHU RANGUEIL - TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 9
Tél : 05 61 32 27 61 - RPPS : 10002864824

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Rangueil



Didier CARRIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2652–2664.
2. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, *et al.* The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1133–1142.
3. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45:89–94.
4. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1088–1103.
5. Cosnes J, Gower–Rousseau C, Seksik P, *et al.* Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-1794.e4.
6. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906–918.
7. Peschard S, Carbonnel F, Beaugerie L, *et al.* Colonic involvement in ileal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:594–600.
8. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, *et al.* The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts: *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:289–297.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–753.
10. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147–1155.
11. Louis E, Collard A, Oger AF, *et al.* Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777–782.
12. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–880.
13. Pariente B, Mary J-Y, Danese S, *et al.* Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;148:52-63.e3.

14. Pariente B, Cosnes J, Danese S, *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415–1422.
15. Gilletta C, Lewin M, Bourrier A, *et al.* Changes in the Lémann Index Values During the First Years of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1633-1640.e3.
16. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, *et al.* Crohn's disease. *The Lancet* 2017;389:1741–1755.
17. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, *et al.* Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35:625–633.
18. Adamina M, Bonovas S, Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14:155–168.
19. Ponsioen CY, Groof EJ de, Eshuis EJ, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785–792.
20. Fazio VW, Marchetti F, Church M, *et al.* Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224:563–573.
21. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135–149.
22. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006956.
23. Tiret E, Karoui M. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn : principes de tactique et de technique opératoires. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif* 2006;1:1–10.
24. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, *et al.* Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1770–1775.
25. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, *et al.* Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:393–405.
26. Bretagnol F, Alves A, Panis Y. Résection iléo-cæcale par laparoscopie pour maladie de Crohn. *Journal de Chirurgie* 2007;144:522–526.
27. Abrisqueta J, Ibañez N, Luján J, *et al.* Intracorporeal ileocolic anastomosis in patients with laparoscopic right hemicolectomy. *Surg Endosc* 2016;30:65–72.

28. Fumery M, Seksik P, Auzolle C, *et al.* Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol* 2017;112:337–345.
29. Shah RS, Bachour S, Jia X, *et al.* Hypoalbuminaemia, Not Biologic Exposure, Is Associated with Postoperative Complications in Crohn's Disease Patients Undergoing Ileocolic Resection. *J Crohns Colitis* 2021;15:1142–1151.
30. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1141–1145.
31. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, *et al.* Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262–267.
32. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–963.
33. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, *et al.* Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1739–1748.
34. Buisson A, Chevaux J-B, Bommelaer G, *et al.* Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Digestive and Liver Disease* 2012;44:453–460.
35. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, *et al.* Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643–648.
36. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, *et al.* A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:196–205.
37. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:1697–1701.
38. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, *et al.* Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1218–1225.
39. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, *et al.* Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum* 2010;53:177–185.
40. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh M-L, *et al.* Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:924–932.
41. Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, *et al.* Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983;85:917–921.

42. Wasmann KATGM, Amesfoort J van, Montfoort ML van, *et al.* The Predictive Value of Inflammation at Ileocecal Resection Margins for Postoperative Crohn's Recurrence: A Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020;26:1691–1699.
43. Hammoudi N, Cazals-Hatem D, Auzolle C, *et al.* Association Between Microscopic Lesions at Ileal Resection Margin and Recurrence After Surgery in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:141-149.e2.
44. Riault C, Diouf M, Chatelain D, *et al.* Positive histologic margins is a risk factor of recurrence after ileocaecal resection in Crohn's disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;101569.
45. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, *et al.* Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:919–927.
46. Feng J-S, Li J-Y, Yang Z, *et al.* Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0315.
47. Valibouze C, Desreumaux P, Zerbib P. Post-surgical recurrence of Crohn's disease: Situational analysis and future prospects. *J Visc Surg* 2021;S1878-7886(21)00046–1.
48. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, *et al.* Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *J Crohns Colitis* 2018;12:1139–1150.
49. Li Y, Mohan H, Lan N, *et al.* Mesenteric excision surgery or conservative limited resection in Crohn's disease: study protocol for an international, multicenter, randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:210.
50. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, *et al.* A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2011;54:586–592.
51. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, *et al.* Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2020;272:210–217.
52. Tilg H, D'Haens G. How to Manage Crohn's Disease After Ileocolonic Resection? *Gastroenterology* 2020;159:816–820.
53. Marteau P, Laharie D, Colombel J-F, *et al.* Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1001–1005.
54. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;65:1447–1455.
55. Rivière P, Vermeire S, Irlès-Depe M, *et al.* No Change in Determining Crohn's Disease Recurrence or Need for Endoscopic or Surgical Intervention With

Modification of the Rutgeerts' Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1643–1645.

56. Hirten RP, Mashiana S, Cohen BL, *et al.* Ileocolic anastomotic inflammation after resection for Crohn's disease indicates disease recurrence: a histopathologic study. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:795–799.
57. Hammoudi N, Auzolle C, Tran Minh M-L, *et al.* Postoperative Endoscopic Recurrence on the Neoterminal Ileum But Not on the Anastomosis Is Mainly Driving Long-Term Outcomes in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1084–1093.
58. Pouillon L, Remen T, Amicone C, *et al.* Risk of Late Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in Patients in Endoscopic Remission After Ileocecal Resection, Over 10 Years at Multiple Centers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;19:1218-1225.e4.
59. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, *et al.* Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:118–126.
60. Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Scherl E, *et al.* Adherence to Postoperative Endoscopic Surveillance in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:E18.
61. Lopes S, Andrade P, Afonso J, *et al.* Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2173–2181.
62. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:865–872.
63. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of Fecal Calprotectin Improves Monitoring and Detection of Recurrence of Crohn's Disease After Surgery. *Gastroenterology* 2015;148:938-947.e1.
64. Boube M, Laharie D, Nancey S, *et al.* Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2020;52:740–744.
65. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;18:2512–2521.
66. Baillet P, Cadiot G, Goutte M, *et al.* Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World J Gastroenterol* 2018;24:641–650.
67. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, *et al.* Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1759–1768.

68. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol* 2014;109:89–98.
69. Messadeg L, Hordonneau C, Bouguen G, *et al.* Early Transmural Response Assessed Using Magnetic Resonance Imaging Could Predict Sustained Clinical Remission and Prevent Bowel Damage in Patients with Crohn's Disease Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy. *J Crohns Colitis* 2020;14:1524–1534.
70. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, *et al.* Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:198–203.
71. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, *et al.* Severity of postoperative recurrence in crohn's disease: Correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15:1635–1642.
72. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, *et al.* Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2007;66:533–540.
73. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Pharmacological Prevention of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Drugs* 2020;80:385–399.
74. Sokol H, Brot L, Stefanescu C, *et al.* Prominence of ileal mucosa-associated microbiota to predict postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2020;69:462–472.
75. Machiels K, Pozuelo Del Río M, Martinez-De la Torre A, *et al.* Early Postoperative Endoscopic Recurrence in Crohn's Disease Is Characterised by Distinct Microbiota Recolonisation. *J Crohns Colitis* 2020;14:1535–1546.
76. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731–16736.
77. Barnich N, Buisson A, Auzolle C, *et al.* P772 The presence of adherent-invasive Escherichia coli strains on the surgical specimen is a predictor of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:S475–S476.
78. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617–1621.
79. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, *et al.* Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:856–861.
80. Herfarth HH, Katz JA, Hanauer SB, *et al.* Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1073–1079.

81. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, *et al.* Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:802–809.
82. Gjuladin-Hellon T, Gordon M, Iheozor-Ejiofor Z, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008414.
83. Hellers G, Cortot A, Jewell D, *et al.* Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999;116:294–300.
84. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, *et al.* Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:42–46.
85. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089–2096.
86. Mowat C, Arnott I, Cahill A, *et al.* Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:273–282.
87. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568–1578.
88. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:867–879.
89. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, *et al.* Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:1293–1301.
90. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, *et al.* Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1731–1742.
91. Tursi A, Elisei W, Picchio M, *et al.* Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol* 2014;18:1041–1046.
92. Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, *et al.* Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for crohn's disease: results from the MULTIPER database. *J Crohns Colitis* 2015;9:541–547.
93. Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, *et al.* Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results From the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1862–1870.

94. Preda C-M, Fulger L-E, Negreanu L, *et al.* Adalimumab versus infliximab in treating post-operative recurrence of Crohn's disease: a national cohort study. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:6.
95. Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, *et al.* Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:409–417.
96. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, *et al.* Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:191–196.
97. Yamada A, Komaki Y, Patel N, *et al.* The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:502–509.
98. Saffouri E, Kemp L, Muir A, *et al.* PTU-140 Vedolizumab is an effective therapy in postoperative ileal crohns following loss of response to anti-tnf. *Gut* 2017;66:A119–A120.
99. Tursi A, Mocci G, Picchio M, *et al.* Letter: ustekinumab for the treatment of post-surgical and refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:859–860.
100. Mañosa Ciria M, Fernandez-Clotet A, Hernández-Camba A, *et al.* P462 Efficacy of ustekinumab for the prevention of postoperative recurrence in crohn's disease. Data from clinical practice from the eneida registry. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14:S410–S410.
101. Buisson A. CO.087 - L'ustékinumab est plus efficace que l'azathioprine pour prévenir la récurrence post-opératoire endoscopique de la maladie de Crohn. *JFHOD* 2021.
102. Bommelaer G, Laharie D, Nancey S, *et al.* Oral Curcumin No More Effective Than Placebo in Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Surgery in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1553-1560.e1.
103. Bruyn JR de, Bossuyt P, Ferrante M, *et al.* High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1573-1582.e5.
104. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, *et al.* Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:67–72.
105. Erős A, Farkas N, Hegyi P, *et al.* Anti-TNF α agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 2019;51:1086–1095.

106. Singh S, Garg SK, Pardi DS, *et al.* Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:64-76.e2; quiz e14.
107. Burr NE, Hall B, Hamlin PJ, *et al.* Systematic Review and Network Meta-Analysis of Medical Therapies to Prevent Recurrence of Post-Operative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2019;13:693–701.
108. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, *et al.* Systematic versus Endoscopy-driven Treatment with Azathioprine to Prevent Postoperative Ileal Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis* 2015;9:617–624.
109. Candia R, Bravo-Soto GA, Monrroy H, *et al.* Colonoscopy-guided therapy for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012328.
110. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
111. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481–517.
112. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, *et al.* Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis* 2021;53:35–43.
113. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, *et al.* Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *ECCOJC* 2016;10:216–225.
114. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500.
115. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, *et al.* Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493–1499.
116. Khoudari G, Mansoor E, Click B, *et al.* Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients after Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;S1542356520313975.
117. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, *et al.* Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.
118. Kalman TD, Everhov ÅH, Nordenvall C, *et al.* Decrease in primary but not in secondary abdominal surgery for Crohn's disease: nationwide cohort study, 1990-2014. *Br J Surg* 2020;107:1529–1538.

119. Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, *et al.* Previous Exposure to Multiple Anti-TNF Is Associated with Decreased Efficiency in Preventing Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis* 2017;11:281–288.
120. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, *et al.* Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1655-1668.e3.
121. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–1417.
122. Rivière P, Vermeire S, Irlès-Depe M, *et al.* Rates of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease and Effects of Immunosuppressive and Biologic Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:713-720.e1.
123. Assa A, Bronsky J, Kolho K-L, *et al.* Anti-TNF α Treatment After Surgical Resection for Crohn's Disease Is Effective Despite Previous Pharmacodynamic Failure. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:791–797.
124. Mesonero F, Castro-Poceiro J, Benítez JM, *et al.* Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with Crohn's disease refractory to anti-TNF- α : results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:1021–1029.
125. Ikeda A, Miyoshi N, Fujino S, *et al.* A Novel Predictive Nomogram for Early Endoscopic Recurrence after Intestinal Resection for Crohn's Disease. *Digestion* 2019;100:269–276.
126. Maggiori L, Brouquet A, Zerbib P, *et al.* Penetrating Crohn Disease Is Not Associated With a Higher Risk of Recurrence After Surgery: A Prospective Nationwide Cohort Conducted by the Getaid Chirurgie Group. *Annals of Surgery* 2019;270:827–834.
127. Schaefer M, Laurent V, Grandmougin A, *et al.* A Magnetic Resonance Imaging Index to Predict Crohn's Disease Postoperative Recurrence: The MONITOR Index. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;S1542-3565(21)00699–6.
128. Li Y, Stocchi L, Rui Y, *et al.* Comparable outcomes of the consistent use versus switched use of anti-tumor necrosis factor agents in postoperative recurrent Crohn's disease following ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1751–1758.
129. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet* 2012;380:1590–1605.

ANNEXES

Critères diagnostiques de non réponse primaire et secondaire

Afin de retenir le diagnostic de non réponse primaire, les patients devaient remplir les 2 critères suivants :

- Avoir reçu le traitement d'induction à une posologie et pour une durée correcte (i.e. 2 à 3 doses d'infliximab à une posologie ≥ 5 mg/kg ou 160mg d'adalimumab suivie d'une dose ≥ 80 mg puis d'une dose ≥ 40 mg ou 3 doses de certolizumab pegol à 400mg)
- Absence de réponse initiale définie par la présence d'un des critères suivants pendant 2 semaines ou plus après la dernière dose d'induction :
 - Absence d'amélioration ou aggravation du nombre de selles quotidiennes
 - Absence d'amélioration ou aggravation des douleurs abdominales
 - Absence d'amélioration, aggravation, apparition de fièvre en lien avec la MC
 - Absence d'amélioration, aggravation de lésion fistuleuse ou apparition d'une nouvelle fistule
 - Absence d'amélioration ou aggravation des rectorragies
 - Augmentation ou introduction d'un antidiarrhéique
 - Augmentation du score d'Harvey Bradshaw
 - et/ou l'impossibilité d'obtenir le sevrage des corticoïdes à l'issue du traitement d'induction soit 8 semaines

Afin de retenir le diagnostic de non réponse secondaire, les patients devaient remplir les 3 critères suivants :

- Réponse initiale à l'induction
 - Avoir reçu au moins 2 doses d'entretien à posologie correcte (i.e. Infliximab ≥ 5 mg/kg ou adalimumab ≥ 40 mg ou certolizumab pegol ≥ 200 mg)

- Avoir au moins un des symptômes d'activité de la maladie de Crohn pendant 2 semaines ou plus après la dernière dose d'entretien, parmi les suivants :
 - Accélération du transit
 - Majoration des douleurs abdominales
 - Apparition ou aggravation de fièvre en lien avec la maladie de Crohn
 - Nécessité de drainage d'une fistule ancienne ou développement d'une nouvelle fistule
 - Majoration ou apparition de rectorragies
 - Augmentation ou introduction d'un antidiarrhéique
 - Augmentation du score d'Harvey Bradshaw
 - Récidive endoscopique définie par un score CDEIS > 6 en cas d'antécédent de rémission endoscopique (ou présence d'ulcère(s) sur un(des) segment(s)) ou aggravation de plus de 2 points du CDEIS en l'absence d'antécédent de rémission endoscopique
 - Majoration des lésions à l'imagerie (apparition de nouvelles zones inflammatoires, trajets fistuleux ou abcès, majoration de l'épaississement pariétal des zones inflammatoires ou majoration des signes de souffrance digestive (rétro-dilatation en amont d'une sténose notamment)).
 - Augmentation de la CF à plus de 250 µg/g, en cas d'antécédent de normalisation sous traitement

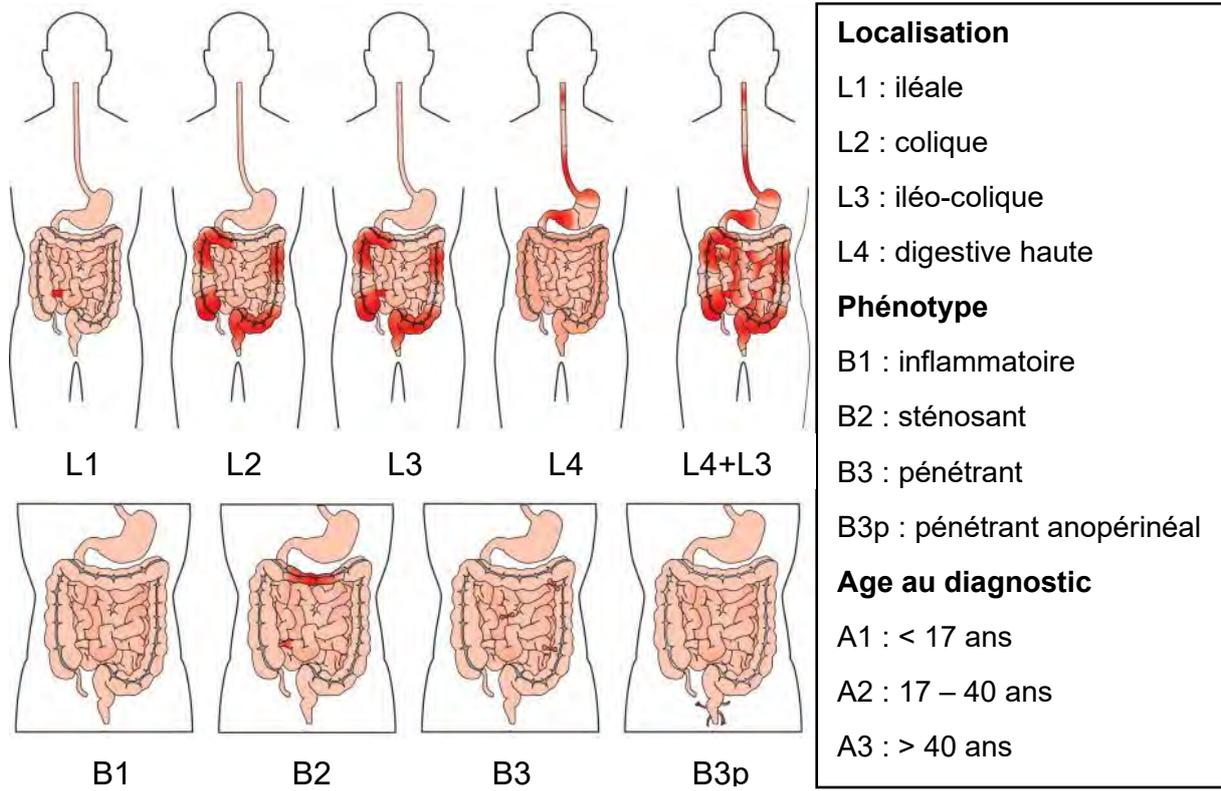


Figure IA : Classification de Montréal (adapté de Baumgart et Sandborn (129))

Tableau 1A : Index de Harvey Bradshaw

Items	Score
Bien être général	0 Bon 1 Moyen 2 Médiocre 3 Intense 4 Très Mauvais
Douleur abdominale	0 Aucune 1 Légère 2 Moyenne 3 Sévère
Selles liquides	Nombre par jour
Masse abdominale	0 Aucune 1 Douteuse 2 Certaine 3 Certaine et douloureuse
Signes extra digestifs : Arthralgie, Uvéite, Kératite, Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès	1 point par item présent
Score total	= Somme des sous scores

Tableau 2A : Classes thérapeutiques reçues en préopératoire

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Nombre de classes thérapeutiques, n (%)			0,098
1	5 (12,8)	5 (21,7)	
2	15 (38,5)	3 (13,1)	
3	14 (35,9)	5 (21,7)	
4	2 (5,1)	5 (21,7)	
5	2 (5,1)	3 (13,1)	
6	1 (2,6)	2 (8,7)	
Thiopurines en monothérapie, n (%)	29 (74,4)	17 (73,9)	0,969
Méthotrexate en monothérapie, n (%)	8 (20,5)	7 (30,4)	0,378
Anti TNFα, n (%)	39 (100)	23 (100)	/
Vedolizumab, n (%)	3 (7,7)	5 (21,7)	0,111
Ustekinumab, n (%)	2 (5,1)	4 (17,4)	0,115
Anti JAK, n (%)	0	1 (4,3)	0,189
Thalidomide, n (%)	0	1 (4,3)	0,189

Tableau 3A : Anti TNF α reçus avant la chirurgie

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Première ligne, n (%)			0,814
Infliximab	26 (66,7)	16 (69,6)	
Adalimumab	13 (33,3)	7 (30,4)	
1^{ère} ligne en combothérapie, n (%)	13 (33,3)	11 (47,8)	0,258
Infliximab + azathioprine	8 (61,5)	8 (72,7)	
Adalimumab + azathioprine	2 (15,4)	1 (9,1)	
Infliximab + 6MP	1 (7,7)	1 (9,1)	
Infliximab + méthotrexate	1 (7,7)	1 (9,1)	
Adalimumab + méthotrexate	1 (7,7)	0	
Durée moyenne de la 1^{ère} ligne d'anti TNFα, mois (\pm écart-type)	28,5 (\pm 4,15)	22,7 (\pm 5,81)	0,413
Délai de non réponse, n (%)			0,447
Primaire	7 (18)	6 (26,1)	
Secondaire	32 (82)	17 (73,9)	
Mécanisme d'échec, n (%)			0,086
Pharmacodynamique	10 (25,6)	1 (4,3)	

Pharmacocinétique	1 (2,6)	0	
Immunisation	2 (5,1)	3 (13)	
Absence de dosage disponible	23 (59)	13 (56,5)	
Intolérance	1 (2,6)	4 (17,4)	
Allergie	2 (5,1)	2 (8,7)	
Deuxième ligne, n (%)	20 (51,3)	12 (52,2)	0,946
Infliximab	6 (30)	4 (33,3)	
Adalimumab	13 (65)	8 (66,7)	
Certolizumab pegol	1 (5)	0	
2^{ème} ligne en combothérapie, n (%)	11 (55)	8 (66,7)	0,515
Infliximab + azathioprine	3 (27,3)	0	
Adalimumab + azathioprine	2 (18,2)	3 (37,5)	
Infliximab + 6MP	0	1 (12,5)	
Adalimumab + 6MP	1 (9,1)	0	
Infliximab + méthotrexate	1 (9,1)	1 (12,5)	
Adalimumab + méthotrexate	4 (36,3)	3 (37,5)	
Durée moyenne de la 2^{ème} ligne d'anti TNFα, mois (\pm écart-type)	11 (\pm 2,8)	16,2 (\pm 5,3)	0,350
Délai de non réponse, n (%)			0,581
Primaire	3 (15)	1 (8,3)	
Secondaire	17 (85)	11 (91,7)	
Mécanisme d'échec, n (%)			0,003
Pharmacodynamique	3 (15)	5 (41,7)	
Pharmacocinétique	1 (5)	1 (8,3)	
Immunisation	0	1 (8,3)	
Absence de dosage disponible	16 (80)	1 (8,3)	
Intolérance	0	3 (25)	
Allergie	0	1 (8,3)	
Troisième ligne, n (%)	2 (5,1)	1 (4,3)	0,386
Adalimumab	1 (50)	0	
Certolizumab pegol	0	1 (100)	
Certolizumab pegol + méthotrexate	1 (50)	0	
Durée moyenne de la 3^{ème} ligne d'anti TNFα, mois (\pm écart-type)	36 (\pm 31)	4	0,658
Délai de non réponse, n (%)			0,083

Primaire	0	1 (100)	
Secondaire	2 (100)	0	
Mécanisme d'échec, n (%)			/
Absence de dosage disponible	2 (100)	1 (100)	

Tableau 4A : Anti TNF α reçus pré et post-opératoires au sein du bras anti TNF α et mécanismes d'échec préopératoires

	1ère ligne anti TNFα	Mécanisme d'échec	2ème ligne anti TNFα	Mécanisme d'échec	3ème ligne anti TNFα	Mécanisme d'échec	Anti TNFα post-opératoire
1	IFX	PD	ADA	PD			ADA
2	IFX	PD					ADA
3	ADA	PD					ADA
4	IFX	PD					IFX
5	IFX	PD					ADA
6	IFX	PD	ADA	Absence de dosage			ADA
7	ADA	PD					ADA
8	IFX	PD					IFX
9	ADA	PD					ADA
10	ADA	PD					ADA
11	ADA	Immunisation	ADA	PK			ADA
12	IFX	Immunisation	ADA	Absence de dosage			ADA
13	IFX	Intolérance	ADA	Absence de dosage			ADA
14	IFX	Allergie	ADA	Absence de dosage			ADA
15	IFX	Allergie	ADA	Absence de dosage			ADA
16	IFX	Absence de dosage					ADA
17	IFX	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage			ADA
18	ADA	Absence de dosage					ADA
19	IFX	Absence de dosage	ADA	PD			ADA

20	ADA	Absence de dosage	IFX	Absence de dosage			IFX
21	IFX	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage			IFX
22	ADA	Absence de dosage	IFX	Absence de dosage			IFX
23	IFX	Absence de dosage					IFX
24	IFX	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage			ADA
25	ADA	Absence de dosage					IFX
26	IFX	Absence de dosage					IFX
27	ADA	Absence de dosage	IFX	Absence de dosage			ADA
28	IFX	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage			ADA
29	IFX	Absence de dosage					ADA
30	IFX	Absence de dosage					IFX
31	ADA	Absence de dosage					ADA
32	ADA	Absence de dosage	IFX	Absence de dosage			IFX
33	IFX	Absence de dosage					IFX
34	IFX	Absence de dosage					IFX
35	IFX	Absence de dosage					IFX
36	IFX	Absence de dosage	CTZ	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage	IFX
37	ADA	Absence de dosage	IFX	Absence de dosage	CTZ	Absence de dosage	ADA
38	IFX	Absence de dosage	ADA	Absence de dosage			ADA
39	IFX	PK	ADA	PD			IFX
<p>IFX : infliximab ADA : adalimumab CTZ : certolizumab pegol PD : pharmacodynamique, PK : pharmacocinétique</p>							

Tableau 5A : Evolution clinico-biologique post-opératoire

	Anti TNF α (n=39)	Autre immunomodulateur (n= 23)	p
Evaluation à 3 mois			
CRP médiane, mg/L (min-max) ^a	1,8 (0,5-96)	3,35 (0,5-33)	0,653
Calprotectine fécale moyenne, μ g/g (min-max) ^b	241 (58-949)	528 (108-1664)	0,120
IMC moyen, kg/m ² (\pm écart type)	22,1 (\pm 0,72)	21,5 (\pm 0,63)	0,540
Albumine médiane, g/L (min-max) ^c	36 (28-47,4)	37,4 (32,8-45,8)	0,252
Score de Harvey Bradshaw médiann (IQR)	2 (0-3)	2 (0-4)	0,162
Evaluation clinique lors de l'iléocoloscopie (ou l'entéro-IRM)			
Score de Harvey Bradshaw médiann (IQR)	0 (0-2)	1(0-3)	0,238
Evaluation à 12 mois			
CRP médiane, mg/L (min-max) ^a	2 (0,5-39,9)	1,8 (0,5-43,4)	0,460
Calprotectine fécale moyenne, μ g/g (min-max) ^d	383 (24-1510)	838 (42-2053)	0,039
IMC moyen, kg/m ² (\pm écart type)	23,6 (\pm 0,76)	23 (\pm 0,82)	0,600
Albumine médiane, g/L (min-max) ^e	38 (28-46)	36,3 (24-46)	0,537
Score de Harvey Bradshaw médiann (IQR)	0 (0-3)	2 (0-4)	0,250
Evaluation à 18-24 mois			
CRP médiane, mg/L (min-max) ^a	6,3 (0,5-27)	29,9 (0,5-131)	0,091
Calprotectine fécale moyenne, μ g/g (min-max) ^f	676 (43-2868)	279 (18-859)	0,195
IMC moyen, kg/m ² (\pm écart type)	23,7 (\pm 0,78)	22,8 (\pm 0,74)	0,423
Albumine médiane, g/L (min-max) ^g	40,4 (24-45)	39,5 (21-49)	0,680
Score de Harvey Bradshaw médiann (IQR)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,096
^a : 37 patients bras anti TNF α , 22 patients bras autre immunomodulateur ^b : 14 patients bras anti TNF α , 6 patients bras autre immunomodulateur ^c : 19 patients bras anti TNF α , 14 patients bras autre immunomodulateur ^d : 20 patients bras anti TNF α , 8 patients bras autre immunomodulateur ^e : 20 patients bras anti TNF α , 13 patients bras autre immunomodulateur ^f : 20 patients bras anti TNF α , 12 patients bras autre immunomodulateur ^g : 18 patients bras anti TNF α , 18 patients bras autre immunomodulateur			

Traitement post-opératoire des patients porteurs d'une maladie de Crohn opérés en échec d'une première ligne d'anti TNF α

RESUME EN FRANCAIS :

Un traitement précoce par anti TNF α est recommandé en prévention de la récurrence post-opératoire, chez les patients à haut risque. Aucun consensus n'existe chez les patients opérés en échec d'au moins un anti TNF α en préopératoire. Le but de notre étude était de comparer 2 stratégies de prévention de la récurrence post-opératoire en cas d'échec préopératoire d'au moins un anti TNF α : la reprise d'un anti TNF α et débuter un autre immunomodulateur. Soixante-deux patients opérés CHU de Toulouse entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 décembre 2019 ont été inclus au cours de cette étude rétrospective monocentrique. Parmi les 39 patients ayant repris un anti TNF α , le taux de récurrence endoscopique (ou à l'IRM) à 9-12 mois était de 28,2% (vs 34,7% ; p = 0,587). Le taux de récurrence clinique à 2 ans était de 20,5% (vs 43,5% ; p=0,054). Quatre-vingt-deux pour cent des patients traités par anti TNF α étaient toujours sous ce même traitement à 2 ans contre 56% dans l'autre groupe (p = 0,04). Ce travail confirme la pertinence de la reprise d'un anti TNF α en post-opératoire.

TITRE EN ANGLAIS :

Prophylaxis of Crohn's disease recurrence among patients with previous anti-TNF failure

RESUME EN ANGLAIS :

Anti-TNF α agents are recommended to prevent post-operative recurrence for patients at high risk. No consensus is available for patients with previous anti-TNF α failure. The aim of our study was to compare the efficacy of two strategies on post-operative recurrence prevention in case of previous anti-TNF α failure: start over an anti-TNF α agent or start another immunomodulator. Sixty-two patients operated between January 1, 2010 and December 31, 2019 were included in this monocentric retrospective study. Among the 39 patients starting over an anti-TNF α agent, 28.2% experienced an endoscopic (or MRI) recurrence at 9-12 months (vs 34.7%; p = 0.587) and 20.5% experienced a clinical recurrence (vs 43.5%; p=0.054). Among patients treated with an anti-TNF α agent, 82% were still under this treatment at 2 years (vs 56% in the other group; p = 0,04). Our results corroborate the relevance of starting over an anti-TNF α .

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Récurrence post-opératoire, maladie de Crohn, anti TNF α

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Cyrielle GILLETTA