

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°125

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Gastro-entérologie et Hépatologie)

par

Florence Macaigne Soufflet

née le 10 janvier 1983 à Arras

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2012

**Iléite terminale de la maladie de Crohn : y-a-t-il une place
pour la chirurgie en première intention ?**

Président : Monsieur le Professeur Stanislas Bruley Des Varannes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mathurin Flamant

Table des matières

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations.....	4
1) Introduction	5
a- Définition et épidémiologie.....	5
b- Clinique.....	5
c- Bilan morphologique	5
d- Classification.....	6
CAS DE LA MALADIE ILEALE	7
e- Facteurs de risques d'une maladie agressive.....	8
f- Traitements médicaux	9
CAS DE LA MALADIE ILEALE	11
g- Traitement chirurgical	11
h- Problématiques - Objectifs de l'étude	13
Patients et méthodes.....	14
a- Recrutement des patients.....	14
b- Recueil des données.....	15
c- Constitution des deux groupes cas-témoins	16
d- Données relevées au cours du suivi des patients.....	17
e- Analyse statistique.....	17
2) Résultats de l'analyse univariée.....	18
a- A l'inclusion.....	18
Caractéristiques des patients.....	18
Localisation de la maladie	20
Phénotype de la maladie.....	20
Traitements médicaux lors de l'inclusion dans l'étude	21
Caractéristiques cliniques des patients	21

Caractérisation du syndrome inflammatoire biologique.....	22
Caractéristiques radiologiques de l'atteinte iléale	22
b- Suivi des patients.....	23
Thérapeutique mise en place initialement dans le groupe « traitement médical »	23
Evolution thérapeutique au cours des deux années de suivi	24
Comparaison des traitements médicamenteux reçus dans les deux groupes ...	25
Nombre de jours d'hospitalisation	27
Récapitulatif des résultats de l'analyse univariée.....	28
3) Résultats de l'analyse multivariée	31
4) Discussion.....	32
Références	36

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

pANCA : *perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody*

5 ASA : acide 5-aminosalicylique

ASCA : anticorps anti-*saccharomyces cerevisiae*

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CHU : centre hospitalier universitaire

CRP : C Reactive Protein

IC : intervalle de confiance

IRM : imagerie par résonance magnétique

MC : maladie de Crohn

MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales

OR : odds ratio

Th1 : T helper 1

Iléite terminale de la maladie de Crohn : y-a-t-il une place pour la chirurgie en première intention ?

1) Introduction

a- Définition et épidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) comprennent trois types de maladies : maladie de Crohn (MC), rectocolite hémorragique (RCH) et colites inclassées. La MC se caractérise, entre autre, par une inflammation pouvant toucher l'ensemble du tractus digestif de la bouche à l'anus. Son incidence varie en Europe de 2 à 9 pour 100 000 habitants selon les pays avec un gradient Nord-Sud et elle est de 7 pour 100 000 en France. Sa prévalence est estimée à 100 pour 100 000 habitants en France, ce qui correspond à environ 60 000 patients (1).

La MC débute le plus souvent entre 20 et 30 ans avec une légère prédominance chez les femmes ayant 20 à 30% de risque supplémentaire d'être atteinte par rapport aux hommes (1). Son origine n'a pas été clairement identifiée mais semble multifactorielle, associant entre autres des facteurs environnementaux et génétiques. La mortalité n'est pas augmentée mais en raison de sa survenue précoce, de sa chronicité et de son atteinte pouvant être étendue, la MC induit une altération de la qualité de vie et un handicap fonctionnel important chez les malades.

b- Clinique

Le diagnostic est évoqué devant des signes cliniques tels que diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids et des signes biologiques d'inflammation (élévation de la C Reactive Proteine (CRP), anémie inflammatoire) ou de malabsorption (hypoalbuminémie, carences multiples). Certains signes extra-digestifs cutanés, articulaires et ophtalmologiques peuvent être associés aux signes digestifs et affectent entre 6 et 35 % des malades selon les séries (2,3).

c- Bilan morphologique

Le diagnostic de MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques (4). Il nécessite la réalisation d'une endoscopie

oesogastroduodénale, d'une iléo-coloscopie avec biopsies étagées en zone saine et inflammatoire et d'un examen proctologique. Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de maladie de Crohn sont les ulcérations aphtoïdes et les ulcérations en carte de géographie entrecoupées d'intervalles de muqueuse saine. Les caractéristiques histologiques principales de la MC sont la désorganisation architecturale témoignant de la chronicité de l'atteinte inflammatoire, l'atteinte transmurale pariétale, et la plasmocytose basale à un stade précoce. La présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires permet de différencier la MC de la RCH mais ils ne sont retrouvés dans seulement 60% des pièces opératoires et 30% des biopsies (5,6). Pour distinguer MC et RCH, il est également possible de s'aider de marqueurs sérologiques, les *perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody* (pANCA) étant plutôt positifs dans la RCH et les anticorps anti-*saccharomyces cerevisiae* (ASCA) étant plutôt positifs dans la MC.

Afin de préciser l'extension de l'atteinte digestive, certains experts recommandent la réalisation systématique d'un examen d'imagerie de l'intestin grêle dès le diagnostic de la maladie (7). L'entéro-IRM et l'entéroscanner ont les mêmes sensibilité et spécificité diagnostiques mais l'entéro-IRM a l'avantage de ne pas être irradiant (8). Sa sensibilité pour détecter les lésions iléales est de 87% comparativement à l'iléoscopie (9). Les signes d'activité de la maladie à l'entéro-IRM i.e. épaississement pariétal homogène ou en couche, rehaussement pariétal, présence d'ulcération(s), adénopathies, signe du peigne (appelé sign comb) sont corrélés à l'activité endoscopique de la maladie évaluée par le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) et à l'histologie (8,10,11). Par ailleurs, l'entéro-IRM et l'entéroscanner permettent de détecter les complications de la MC : les sténoses survenant chez 30% des malades à 10 ans, les fistules et les abcès chez 37% des patients à 10 ans (12).

d- Classification

Le bilan morphologique permet de classer les patients atteints de MC selon la classification de Montreal établie en 2005. Ce score, détaillé ci-dessous, prend en compte l'âge au diagnostic, la topographie de la maladie et son phénotype. Le phénotype de la maladie correspond à la présence ou non de sténoses intestinales

(caractère sténosant) et/ou de fistules +/- abcès (caractère pénétrant) visibles sur les examens d'imagerie (13).

Classification de Montréal

Age au diagnostic	A1 : < 16 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : ≥ 40 ans
Topographie	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : tractus gastro-intestinal supérieur isolé*
Phénotype	B1 : non sténosant, non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant P : atteinte ano-périnéale**
*L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif **p peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte ano-périnéale est présente	

Si la topographie de la maladie reste globalement stable dans le temps pour un même malade (en particulier pour les formes L1 et L2), le phénotype peut en revanche varier au cours du temps. La moitié des patients progressent vers une atteinte de type B2 ou B3 au cours des dix premières années d'évolution (12).

CAS DE LA MALADIE ILEALE

Deux tiers des patients ayant une MC ont une atteinte iléale soit isolée (L1) soit associée à une atteinte du colon droit (L3) (14). Au stade initial de la maladie et en fonction des études épidémiologiques, 20 à 35% des patients ont une atteinte du grêle isolée (L1), 30 à 45% une atteinte colique (L2), 26 à 45% une atteinte du grêle et du colon (L3) et enfin 1 à 4% des patients peuvent avoir une atteinte du tube digestif haut soit seule, soit associée aux autres localisation (L4) (12,15–17). L'iléon distal est donc la localisation la plus touchée par la maladie. Il a été démontré que la

forme iléale était plus fréquente chez les patients ayant une ou deux mutations sur le gène de susceptibilité NOD2/Card15 (18) et/ou une positivité des *anticorps* ASCA (positif dans 58% des cas d'atteinte iléale) (19). La localisation iléale est particulièrement associée à un risque de sténoses et de fistules digestives (15). Le risque de sténoses est d'environ 30% après 10 ans d'évolution ; celui de fistules est compris entre 20 et 60% en fonction de la forme initiale L1 ou L3 de la maladie (12). La manifestation clinique la plus évocatrice d'une sténose iléale est le syndrome de Koenig dont l'intensité n'est pas corrélée à la sévérité anatomique de la sténose. Ce syndrome se caractérise par des douleurs abdominales post-prandiales tardives, favorisées par l'ingestion de résidus. Les douleurs sont souvent de siège fixe, généralement en fosse iliaque droite mais parfois épigastrique, d'intensité rapidement progressive, associée à un météorisme, des borborygmes et une sensation de blocage des gaz, le tout cédant parfois dans une débâcle gazeuse ou fécale.

Devant une sténose iléale, il est généralement difficile de distinguer la part inflammatoire de la part cicatricielle associée. Comme nous le verrons ci-dessous, l'option thérapeutique peut dépendre de cette distinction.

e- Facteurs de risques d'une maladie agressive

Plusieurs études ont démontré que certains facteurs présents au moment du diagnostic étaient associés à une agressivité plus importante de la maladie (20-23). Il y a tout d'abord des facteurs démographiques, cliniques, et histologiques : âge inférieur à 20 ans, tabagisme actif, nécessité d'un traitement par corticoïdes lors de la première poussée, localisation péri-anale associée, maladie fistulisante ou sténosante, perte de poids importante (supérieure à 5kgs), hyperthermie supérieure à 38°, atteinte du tractus digestif supérieur et présence de granulomes épithélioïdes. Les autres facteurs sont génétiques et biologiques : mutations NOD2/CARD15, ATG16L1 et MDR1, un taux élevé d'ASCA (20-22) et une CRP supérieure à 53mg/L au diagnostic augmente de 43 à 82% le risque de chirurgie dans les localisations L1. Ces facteurs prédictifs de sévérité de la maladie peuvent aider le clinicien à choisir la meilleure stratégie thérapeutique.

f- Traitements médicaux

Ces dernières années ont été marquées par des progrès considérables des traitements de la MC. Les différentes classes thérapeutiques habituellement utilisées sont :

- 1) les salicylés : le principe actif est l'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA dont l'action est locale et ne passe pas théoriquement par voie systémique. Ce sont les plus anciens médicaments topiques utilisés dans les MICI. Il existe deux types de produits : ceux agissant aussi bien dans le grêle et le colon (Pentasa®, Rowasa® et Fivasa®) et ceux agissant uniquement dans le colon (Salazopyrine® et Dipentum®)
- 2) les corticoïdes : mis à disposition des cliniciens en 1950, ils se sont rapidement imposés comme le traitement de référence des MICI en poussée jusqu'à l'avènement des biothérapies où ils ont été diabolisés en raison de leurs effets secondaires et de leur impact limité sur l'évolution de la maladie. On distingue les corticoïdes classiques (prednisone et prednisolone) et les corticoïdes locaux budésone (Entocort® et Rafton®) dont 90 % sont métabolisés en composés inactifs par un effet de premier passage hépatique. Leur action est localisée dans l'iléon et le colon droit en raison de récepteurs de très haute affinité et d'une libération pH-dépendante dans la fin de l'intestin grêle. Ils ont peu ou pas d'effet systémique entraînant moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques.
- 3) Azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinethol®) : ces immunosuppresseurs sont utilisés dans les formes chroniques actives en cas de résistance (maladie toujours active malgré un traitement par prednisolone à la dose d'au moins 0.75 mg/kg/J pendant 4 semaines) ou de dépendance aux corticoïdes. La cortico-dépendance étant définie par l'impossibilité de diminuer la dose de corticoïdes en deçà de 10mg/J pour les corticoïdes classiques et de 3 mg/J pour le budésone dans les trois mois suivant l'instauration du traitement, ou par la survenue d'une rechute de la maladie dans les trois suivant le sevrage complet. Ces

immunosuppresseurs sont utilisés en relais des corticoïdes pour obtenir une quiescence de la maladie et la durée du traitement conseillée est longue (minimum 4 ans) (24,25).

- 4) Méthotrexate® : cet immunosuppresseur est utilisé chez des patients ayant une MC chronique active en cas de résistance ou de dépendance aux corticoïdes (26). Il est souvent utilisé en seconde intention après l'azathioprine car il est tératogène et la population concernée est souvent en âge de procréer. Son efficacité est toutefois comparable à ce dernier (27).
- 5) Les anti-TNF α (infliximab Remicade®, adalimumab Humira®, certolizumab Cimzia®) : leur action repose en partie sur l'inhibition du tumour-necrosis factor (TNF α), cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathologie de la MC. Ces traitements développés au début des années 1990 et dont la première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en août 1999 ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de MC ayant résisté au traitement médical standard. En effet, avant ces traitements, la résistance ou l'échec à des traitements immunosuppresseurs classiques obligeaient chez les patients en poussée à une reprise d'un traitement par corticoïdes (parfois répétées) ou la mise en place d'une nutrition artificielle (longue et dégradante). Ces anti-TNF- α représentés par l'infliximab et l'adalimumab sont indiqués dans la MC luminale active, sévère, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré (28–30). Le certolizumab (ayant obtenu une AMM seulement aux Etats-Unis) est quant à lui, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en France, son efficacité ayant été démontré dans la MC active dans les essais PRECISE 1 et 2 (31,32).

CAS DE LA MALADIE ILEALE

Actuellement, le traitement médical de l'iléite dans les recommandations actuelles européennes dépend de l'intensité de la maladie (33) :

- Le budésonide 9mg/j pour une maladie peu active (ECCO Statement 5A)
- Le budésonide 9 mg/j ou les corticoïdes systémiques pour une maladie modérément active. Il peut y être associé de l'azathioprine (2 mg/kg), de la 6-mercaptopurine ou du méthotrexate. Les anti-TNF α peuvent être une alternative chez les patients ayant une maladie active réfractaire, intolérante ou dépendante aux corticoïdes malgré un traitement immunosuppresseurs bien conduit (ECCO Statement 5B).
- Les corticoïdes systémiques pour une maladie sévère. Pour les patients « rechuteurs », un anti-TNF α associé ou non à un immunosuppresseur est une option appropriée. La chirurgie est une alternative raisonnable pour ces patients et doit être discutée (ECCO Statement 5C).

g- Traitement chirurgical

La probabilité cumulée d'avoir une résection intestinale (toute localisation confondue) au diagnostic de la maladie est estimée à 34% à 5 ans, 50% à 10 ans et entre 70 et 80% à 20 ans (17,34–36). Ce risque a diminué avec l'arrivée des immunosuppresseurs et des anti-TNF- α . En effet, des études épidémiologiques mettent en évidence une diminution du taux de chirurgie au cours du temps liée à la prescription plus précoce et plus importante des immunosuppresseurs et à l'arrivée des anti-TNF- α (37–39). Les indications les plus fréquentes de résections intestinales au cours de la MC sont la survenue de complications à type de fistules, d'abcès ou de sténoses « sèches » d'une part et d'une maladie réfractaire au traitement médical d'autre part.

Ce traitement est souvent repoussé par les patients eux-mêmes qui craignent dans environ 60% des cas : l'acte chirurgical en lui-même, d'avoir une stomie, l'asthénie et l'incertitude quant à l'évolution de leur maladie (40).

Le traitement chirurgical de l'iléite terminale de la MC consiste soit en une résection iléo-caecale ou une résection iléale segmentaire (conservation de la valvule de Bauhin) réalisée de préférence par voie coelioscopique (sauf cas particuliers). Cette voie d'abord permet en effet une diminution de la durée d'hospitalisation, une diminution de la morbidité et est mieux acceptée sur le plan esthétique par rapport à la laparoscopie. Il n'a en effet pas été rapporté dans la littérature de différence significative, entre les deux voies d'abord, sur le taux de récurrence post-opératoire, de récurrence chirurgicale et de qualité de vie post-opératoire (41,42). La mortalité du geste est quasi nulle de nos jours et le taux de conversion en laparotomie est d'environ 6.5% (43). La principale complication post-opératoire est la survenue de fistules anastomotiques (dans environ 9% des cas) qui sont souvent compliquées de sepsis. Ces fistules anastomotiques sont favorisées par une dénutrition avec une perte de poids supérieure à 10% et une albuminémie inférieure à 31 g/L et une corticothérapie pré-opératoire (44).

La prévention de la récurrence post-opératoire est un enjeu majeur car elle expose à une seconde chirurgie. Ce risque a bien été établi au cours d'une étude démontrant qu'une récurrence endoscopique était corrélée au risque de rechute clinique. Ainsi, Rutgeerts et al. ont proposé en 1990 un score définissant la récurrence anastomotique en 5 stades (i0 à i4) après résection iléo-colique droite (détaillé ci-dessous). Il a été démontré que la récurrence endoscopique était prédictive de la récurrence clinique (45). Le risque de récurrence clinique à 3 ans en fonction du score endoscopique réalisé entre 6 et 12 mois après la chirurgie est de : 3 % au stade i0, 5 % au stade i1, 15% au stade i2, 40% au stade i3 et >90% au stade i4 (46). Sur ces données, un traitement préventif de la récurrence clinique est donc recommandé à partir du stade i2 (consensus ECCO).

Malgré l'avènement des traitements immunosuppresseurs, le risque de récurrence de la maladie conduisant à une nouvelle chirurgie reste de 15 à 40% à 10 ans et de 50 à 70% à 20 ans après une première résection (47). Les facteurs de risque prouvés de 2^{nde} chirurgie après une résection iléo-caecale sont un tabagisme actif lors de la première chirurgie et des antécédents familiaux de MICI. En revanche, la prescription d'immunosuppresseurs en post-opératoire diminue le risque d'avoir une seconde résection intestinale (48).

Score endoscopique de Rutgeerts

Stade i,0 : Absence de lésions

Stade i,1 : Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (≤ 5)

Stade i,2 : Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomoses (sur moins de 1 cm de long)

Stade i,3 : Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire

Stade i,4 : Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

h- Problématiques - Objectifs de l'étude

La découverte d'une iléite isolée ou d'une iléo-colite droite justifie un traitement. L'enjeu est donc de proposer à ces patients le meilleur choix thérapeutique entre le traitement médical et chirurgical. Aucun des deux traitements ne peut être curatif, le traitement médical ayant comme atout l'épargne digestive et le traitement chirurgical de « blanchir » la maladie et d'espérer l'absence de récurrence clinique. A ce jour, aucune des deux solutions n'est clairement recommandée en l'absence de complications majeures « la chirurgie étant une alternative raisonnable pour ces patients et devant être discutée (ECCO Statement 5C) ».

Ainsi, l'objectif principal de cette étude était de comparer l'évolution des deux groupes de patients soit traités médicalement soit chirurgicalement, en particulier en évaluant la récurrence clinique ou endoscopique, représentées par la nécessité d'intensifier le traitement ou de recourir à la chirurgie au cours des deux années de suivi.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le besoin en traitement corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α dans chaque groupe au cours du suivi et le nombre de journées d'hospitalisations lié à la maladie.

Patients et méthodes

a- Recrutement des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique cas-témoins réalisée dans le service de gastroentérologie du CHU de Nantes (44). Tous les dossiers des patients atteints de MC de forme iléale terminale ou iléocolique droite ayant consulté ou ayant été hospitalisés entre 2005 et 2011 ont été revus. Les critères d'inclusions étaient :

- MC certaine dont le diagnostic reposait sur des critères cliniques, biologiques, endoscopique et histologiques
- Atteinte iléale isolée ou associée à une atteinte colique droite limitée au *caecum* sans ulcération profonde,
- Confirmée par un examen radiologique, entéro-scanner ou entéro-IRM dans les 3 mois précédant la prise en charge
- Nécessitant une modification thérapeutique.

Les critères d'exclusion étaient :

- autre localisation ou étendue de la maladie : forme L4, atteinte colique droite s'étendant au-delà du *caecum*, atteinte grêle étendue, occlusion nécessitant une chirurgie d'emblée
- abcès > 3 cms ne pouvant être traités par une antibiothérapie seule (49)
- antécédent de résection intestinale étendue (supérieure à 50 cms)
- grossesse en cours
- pathologies associées nécessitant un traitement spécifique interférant avec la MC
- patients greffés ou ayant eu un cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion.

Au total 72 patients ont été inclus se répartissant en deux groupes : 17 patients dans le groupe « chirurgie d'emblée » et 55 patients dans le groupe « traitement médical » (Figure 1). La chirurgie d'emblée était définie par une résection chirurgicale intervenant dans les trois mois suivant la décision d'intensifier le traitement médical par des immunosuppresseurs (échec de ceux-ci) ou de ne pas recourir à ces traitements.

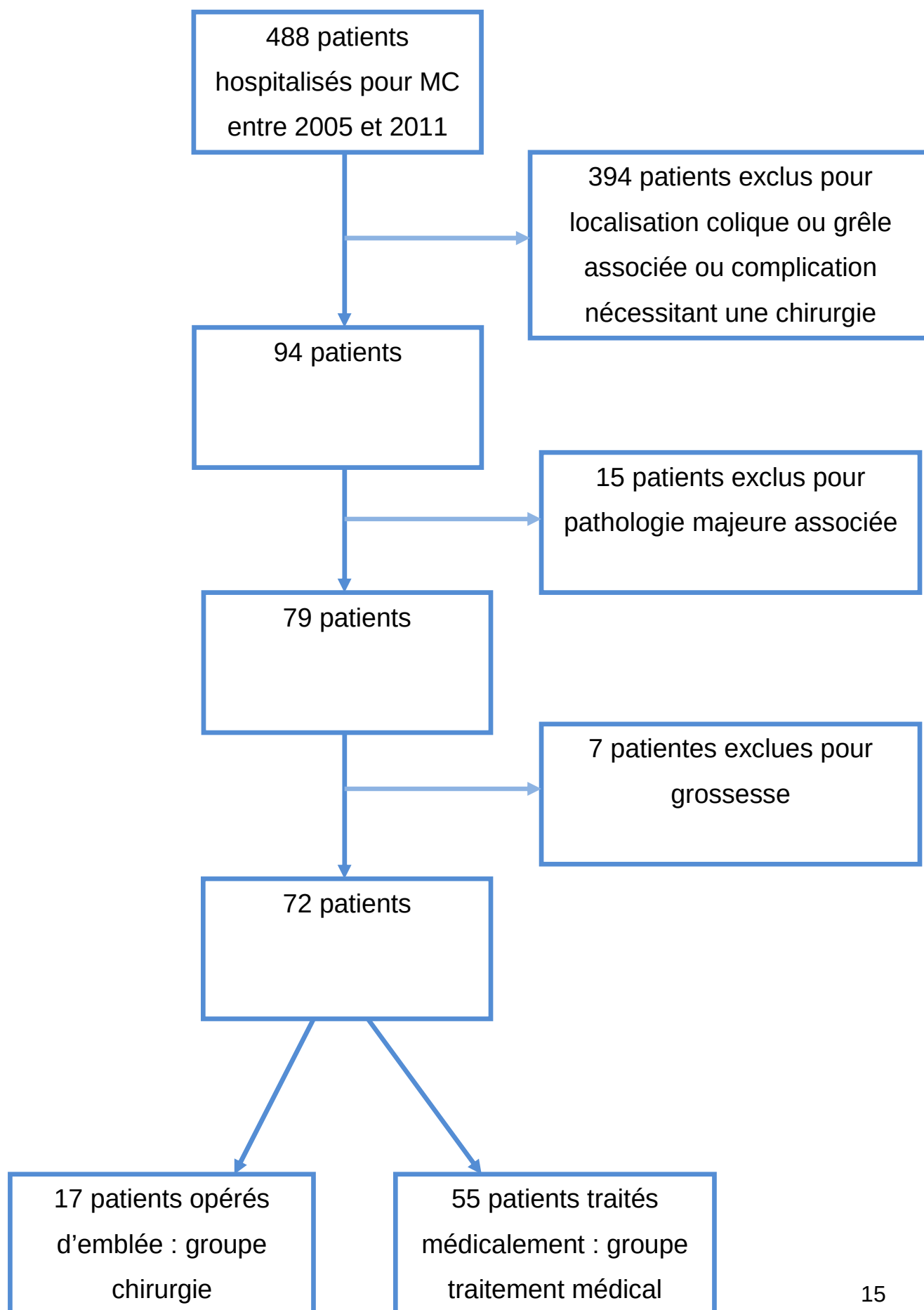


Figure 1 : flow-chart de l'étude

b- Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients au moment de la modification thérapeutique reprenant de manière exhaustive et systématique, pour chaque patient, les différents points essentiels concernant l'histoire de leur maladie. Les données suivantes ont été recueillies :

- les données démographiques : âge au diagnostic, sexe, statut tabagique
- l'histoire de la maladie : durée d'évolution, examen clinique lors du diagnostic d'iléite (présence ou non d'une altération de l'état général, de douleurs abdominales, d'une diarrhée, d'un syndrome de Koenig, d'un météorisme abdominal), traitement à l'inclusion . L'altération de l'état général est définie par l'association d'une asthénie, d'une anorexie et d'une perte de poids supérieure ou égale à 5% du poids habituel du patient
- les données de l'imagerie (enteroscanner ou entero-IRM) : longueur de l'atteinte iléale, présence d'abcès, de fistules, éléments aidant à caractériser le statut inflammatoire de l'atteinte (réhaussement, adénopathies, signe du peigne)

c- Constitution des deux groupes cas-témoins

Un cas (patient ayant eu une chirurgie précoce) a été apparié avec deux témoins (patient traité médicalement) suivant trois critères principaux : la durée d'évolution de la maladie, l'antécédent de résection, la longueur de l'atteinte, puis trois critères secondaires : le statut tabagique, l'âge au diagnostic et le sexe. La population finale étudiée comptait donc 17 patients traités chirurgicalement et 34 patients traités médicalement. Les patients choisis du groupe témoins parmi les 55 patients traités médicalement étaient ceux qui s'appariaient le mieux avec les patients du groupe chirurgie.

d- Données relevées au cours du suivi des patients

A 2 ans du diagnostic de l'iléite, les données suivantes ont été recueillies :

- Le type de traitement réalisé dans le groupe traitement médical lors de la prise en charge initiale : 5ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF α
- La nécessité d'intensifier le traitement médical pendant les deux années de suivi, c'est-à-dire la nécessité de modifier le traitement initial proposé : changement de classe thérapeutique ou renforcement d'un traitement en place (augmentation de posologie, association d'immunosuppresseurs).
- Le taux de chirurgie dans les deux groupes durant le suivi
- la quantification du nombre de trimestres moyen de chaque classe thérapeutique reçue par patient dans les deux groupes : corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF α
- le nombre de journées d'hospitalisations dans chaque groupe

e- Analyse statistique

Les données sont analysées avec le logiciel SPSS (SPSS 16.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Il a été réalisé une analyse univariée dans un premier temps. Les variables pour les cas et les témoins ont été comparées en utilisant le test de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues et le test de Fischer ou de Mantel-Haenszel pour les variables dichotomiques. Les Odds Ratio (OR) ont été comparés aux OR ajustés déduits par régression logistique univariée à la recherche de facteurs de confusions.

Les variables les plus informatives ($p < 0,20$) et les facteurs de confusion ont été introduit dans un modèle de régression logistique binaire conditionnelle. Les OR ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% ont été déduits des coefficients estimés de la régression. L'adéquation du modèle final a été contrôlée par le test d'Hosmer-Lemeshow. Les valeurs de P inférieure à 5 % ont été considérées comme significatives.

2) Résultats de l'analyse univariée

a- A l'inclusion

Caractéristiques des patients

Soixante-douze patients ont été inclus dans l'étude : 17 dans le groupe « chirurgie d'emblée » et 55 dans le groupe traitement médical. Après appariement selon les modalités décrites précédemment, 1 patient du groupe chirurgie a été apparié à 2 patients du groupe traitement médical. L'étude a donc porté sur 17 patients pour le groupe chirurgie et 34 patients pour le groupe traitement médical. Les données épidémiologiques des patients pour les critères d'appariement sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : données cliniques et démographiques des patients pour les critères d'appariement

	Chirurgie N=17	Traitement médical N=34	OR	IC95%	p
Sexe (femme) N(%)	9(53)	21(62)	0.70	0.22-2.26	0.547
Tabac N(%)	9(53)	11(32)	2.35	0.71-7.76	0.160
Age du diagnostic de l'iléite (années)	31.2±9.4	33.2±12.5	0.98	0.93-1.04	0.552
< 20 ans N(%)	2(12)	3(9)	1		
20-29 ans N(%)	5(29)	12(35)	0.63	0.08-4.96	0.656
30-39 ans N(%)	7(41)	12(35)	0.88	0.12-6.58	0.897
≥ 40 ans N(%)	3(18)	7(21)	0.64	0.07-6.06	0.699
Durée maladie (années)	5.8±5.6	6.3±5.4	0.98	0.88-1.10	0.753
< 2 ans N(%)	3(18)	7(21)	1		
2-5 ans N(%)	6(35)	10(29)	1.40	0.26-7.58	0.696
> 5 ans N(%)	8(47)	17(50)	1.10	0.22-5.40	0.908
Antécédent de résection N(%)	3(18)	8(24)	0.70	0.16-3.05	0,731
Longueur d'atteinte (cms)	18.9±14.1	24.1±14.0	0.97	0.93-1.02	0.223
< 10 cm N(%)	5(29)	5(15)	1		
10-30 cm N(%)	8(47)	21(62)	0.38	0.09-1.68	0.202
> 30 cm N(%)	4(24)	8(24)	0.50	0.09-2.81	0.431

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été constatée sur les critères d'appariement définis auparavant : sexe, tabac, âge au diagnostic de l'iléite, durée d'évolution de la maladie, antécédent de résection intestinale et longueur de l'atteinte iléale.

Localisation de la maladie

Le nombre de patients ayant une localisation iléale isolée (L1) ou iléo-colique (L3) étaient identiques entre le groupe chirurgie et le groupe traitement médical avec pour la forme L1 : 53% *versus* 47% respectivement, OR à 1 et pour les formes L3 : 47% *versus* 53% respectivement, OR à 0.79 et $p = 0.69$.

Il n'existait également pas de différence entre les deux groupes en terme d'atteinte périnéale associée : 29% des patients opérés *versus* 35% des patients traités médicalement, $p = 0.67$.

Phénotype de la maladie

Les formes d'atteintes de la maladie non sténosante/non fistulisante (B1) et sténosante (B2) étaient statistiquement semblables entre les deux groupes de patients (OR = 1 et OR = 1.33 avec $p = 0.736$ respectivement).

En revanche, les patients ayant une maladie abcédée ou fistulissante, c'est-à-dire une forme B3, étaient statistiquement plus opérés d'emblée (OR= 7.78) (Figure 2). En effet, 59% des patients opérés avaient une forme pénétrante (B3) contre 18% des patients traités médicalement ($p = 0.012$).

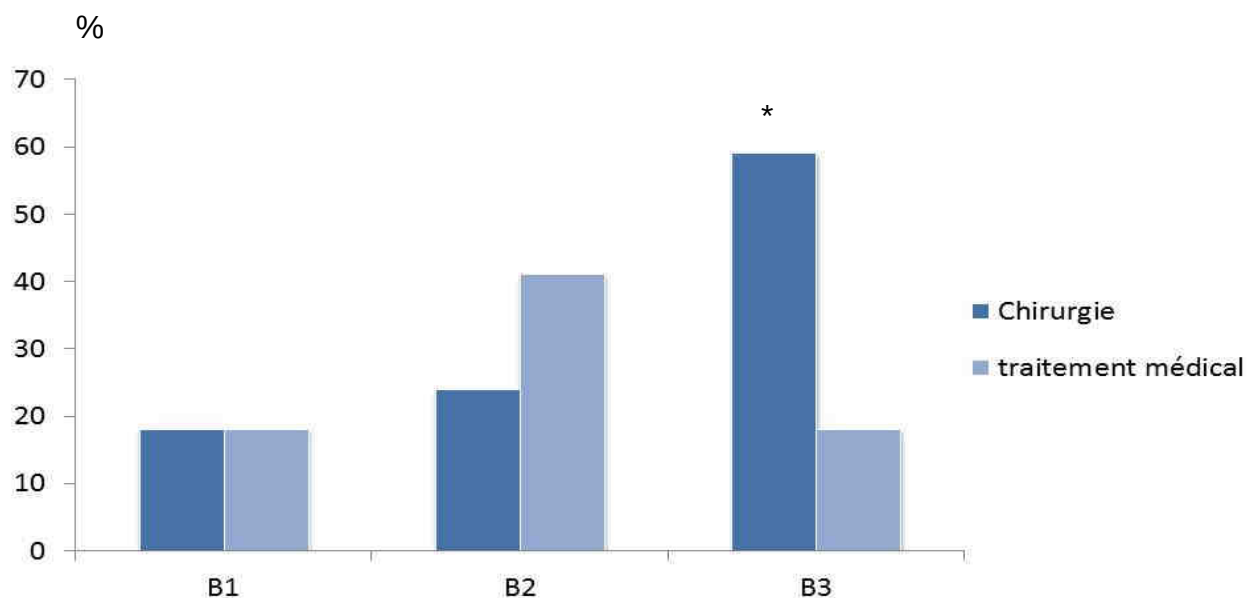


Figure 2 : Phénotype de la maladie en fonction du traitement réalisé : chirurgie *versus* traitement médical. * : $p = 0.012$ *versus* traitement médical

Traitements médicaux lors de l'inclusion dans l'étude

Lors de la prise en charge, 65% des patients du groupe chirurgie contre 79% des patients du groupe médical recevaient un traitement médical (soit par 5-ASA, budésonide, corticoïdes, imurel®, méthotrexate®, purinethol® et/ou anti-TNF α). Cette différence n'était pas significative, $p = 0.315$.

La proportion des différentes classes thérapeutiques reçues par les patients lors de la prise en charge est représentée dans la Figure 3. Pour chaque classe thérapeutique, aucune différence n'était constatée entre les deux groupes.

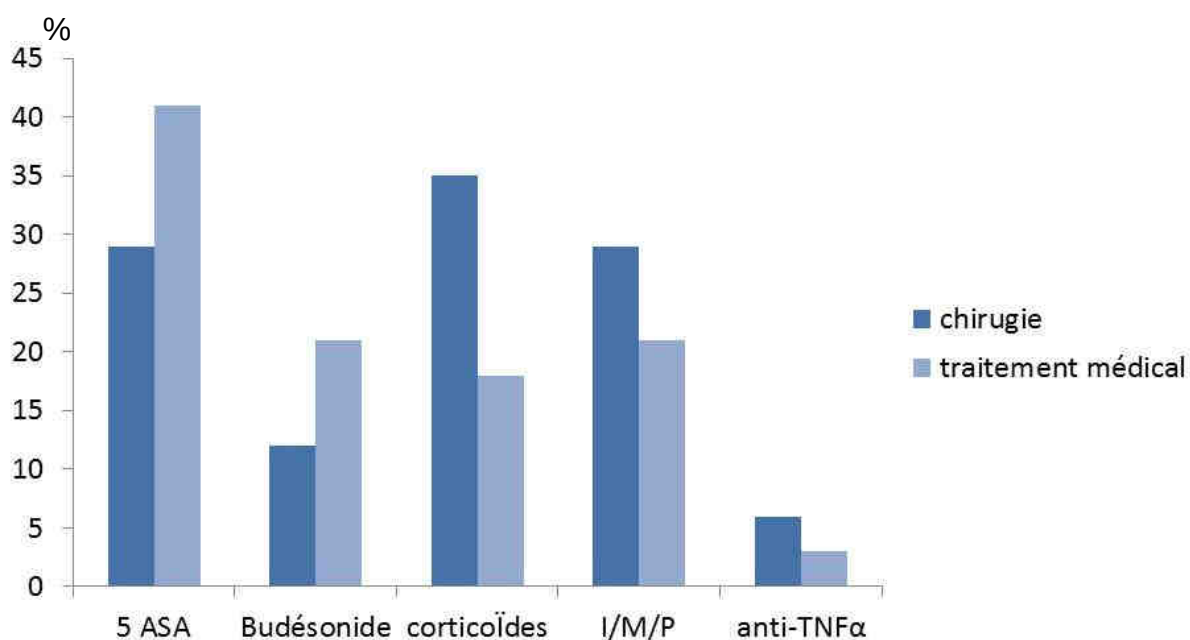


Figure 3 : traitements médicaux en cours lors de l'inclusion dans l'étude pour les patients des deux groupes

Caractéristiques cliniques des patients

Les caractéristiques et les conséquences cliniques de l'atteinte iléale des patients sont représentées dans la Figure 4. Les patients présentant une altération de l'état général et des douleurs abdominales étaient plus souvent opérés d'emblée que traités médicalement ($p = 0.042$, $p = 0.021$ respectivement). En revanche, la diarrhée et le syndrome de Koenig n'orientaient pas vers un traitement médical ou chirurgical.

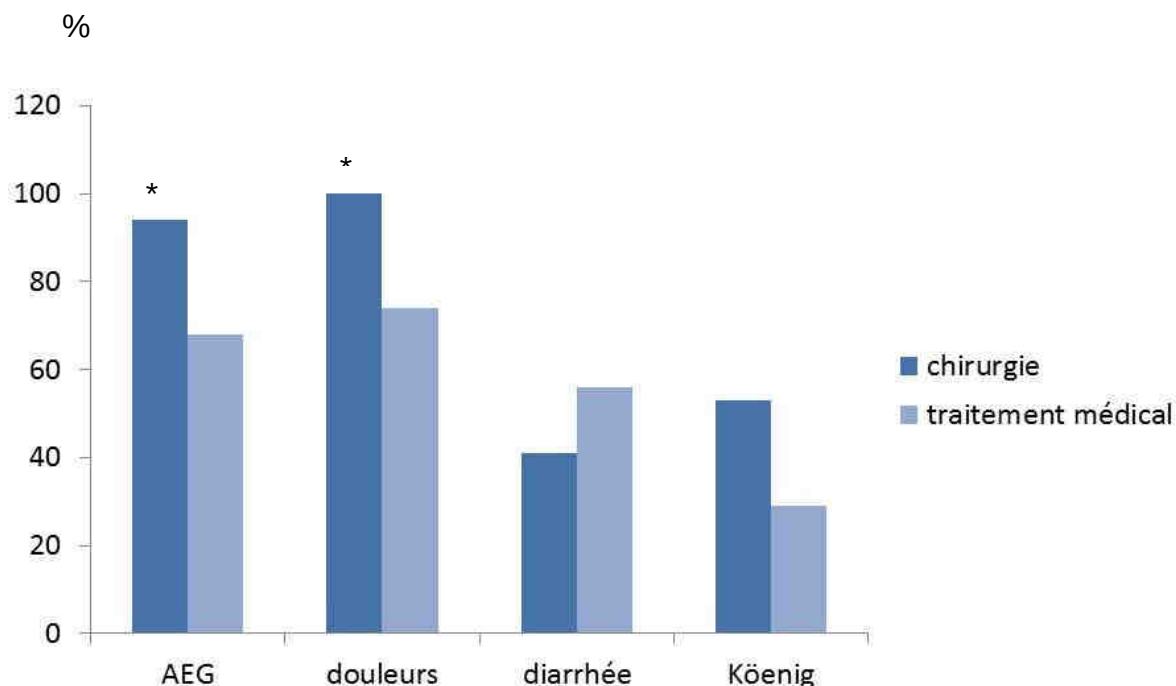


Figure 4 : Caractéristiques cliniques des patients opérés (groupe chirurgie) et traités médicalement (groupe traitement médical) au diagnostic de l'iléite

* $p < 0.05$ versus groupe traitement médical

Caractérisation du syndrome inflammatoire biologique

Le taux de CRP moyen caractérisant le syndrome inflammatoire biologique était statistiquement semblable entre les patients des deux groupes même si celui-ci était plus élevé dans le groupe chirurgie (77.1 mg/L) comparativement au groupe médical (39.7 mg/L ; $p = 0.129$).

Caractéristiques radiologiques de l'atteinte iléale

Tous les patients avaient eu dans les trois mois précédent l'inclusion un examen radiologique, soit une entéro-IRM soit un entero-scanner. Cependant, seul 5.9 % des patients avaient eu une entéro-IRM, ce qui représentait 1 patient du groupe chirurgical et 2 patients du groupe médical. Les autres patients, soit 94.1%, avaient eu un entéro-scanner. Les caractéristiques radiologiques reflétant l'atteinte inflammatoire de l'iléite étaient statistiquement semblables dans les deux groupes : épaissement pariétal, rehaussement muqueux et adénopathies périphériques (figure 5). De plus, la longueur moyenne de la zone sténosée des patients opérés

était de 9.9 cm, statistiquement semblable à celle des patients traités médicalement qui était de 6.7 cm ($p = 0.24$).

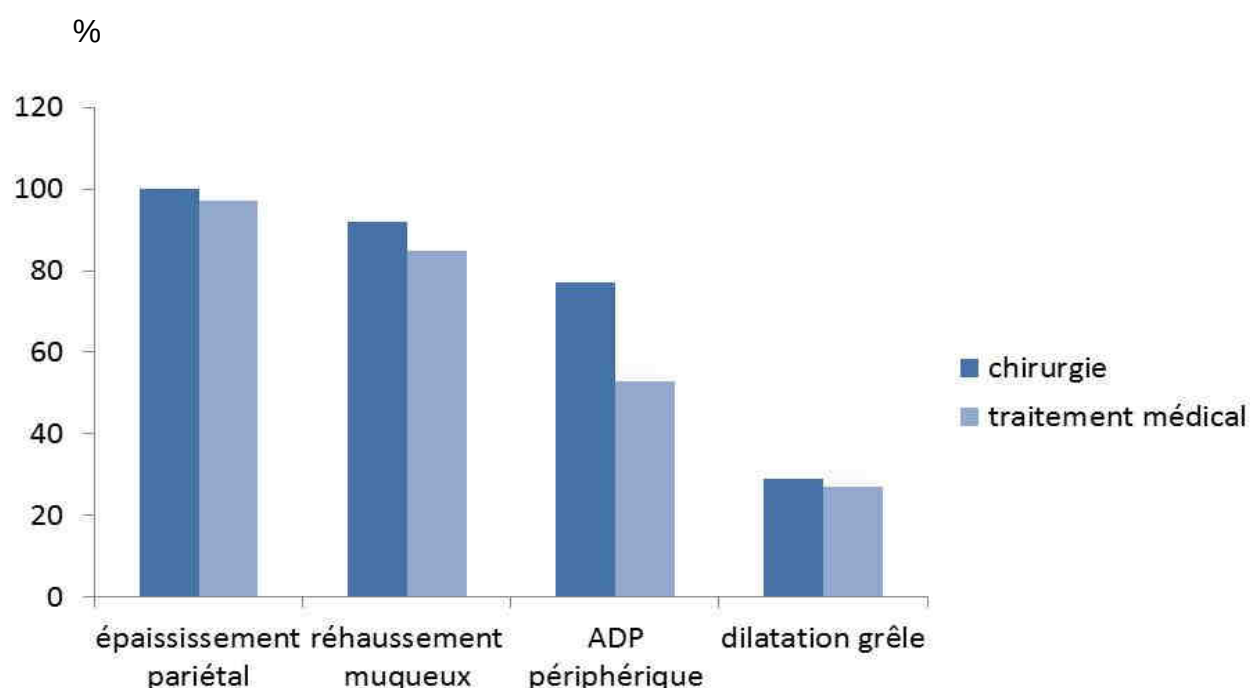


Figure 5 : Caractéristiques radiologiques de l'atteinte iléale visualisée lors de l'entéro-scanner ou de l'entéro-IRM précédant l'inclusion des patients dans chacun des groupes

b- Suivi des patients

Thérapeutique mise en place initialement dans le groupe « traitement médical »

La prise en charge des patients du groupe traitement médical a consisté le plus souvent à la mise en route d'un traitement immunosuppresseur. Les patients ont reçu soit une monothérapie immunosuppressive (azathioprine, methotrexate ou 6 mercaptopurine) dans 47% des cas (16 patients sur 34) ou un anti-TNF α dans 11.8% des cas, soit une bithérapie immunosuppresseurs + anti TNF α (11.8%). Vingt et un pourcent et 44% des patients ont reçu un traitement par budésonide ou une corticothérapie par voie systémique, respectivement. La répartition des différents

traitements reçus par les patients du groupe médical au stade initial de la prise en charge (trois premiers mois) est représentée dans la figure 6.

A noter, que chez deux patients il a été réalisé une dilatation endoscopique de la sténose iléale lors de la prise en charge initiale en plus du traitement médical.

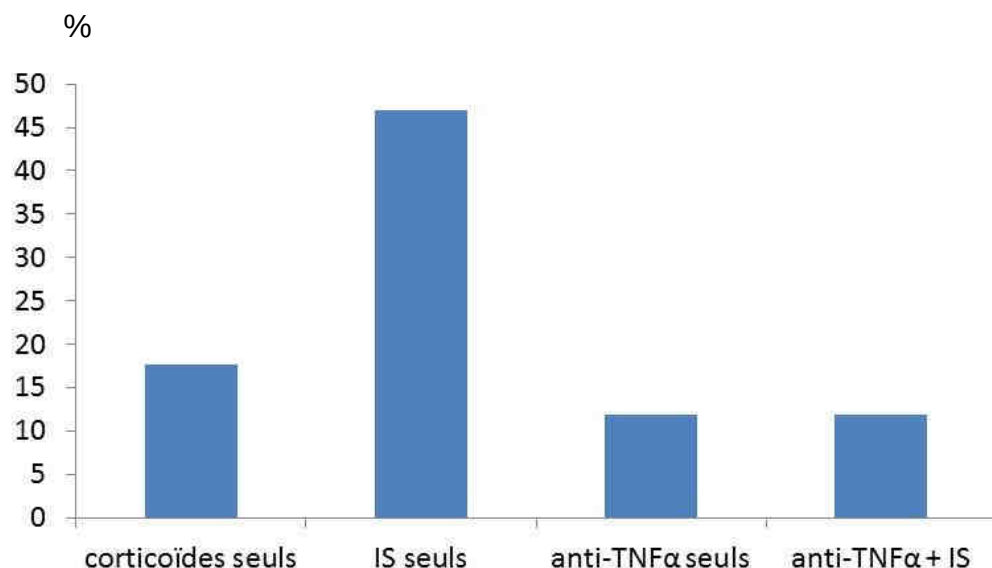


Figure 6 : Traitement médical mis en place lors de la prise en charge initiale

Evolution thérapeutique au cours des deux années de suivi

1. Des patients du groupe traitement médical

Dix patients du groupe traitement médical (soit 29%) ont nécessité une intensification médicamenteuse de leur traitement au cours des deux premières années de suivi. L'intensification de traitement était secondaire à une poussée de la maladie dans 80% des cas (8 patients), à une intolérance médicamenteuse dans 10% des cas (1 patient) et un patient (soit 10% de l'effectif) avait nécessité une adaptation posologique de son traitement en raison d'une prise de poids importante.

Dans le groupe des patients traités médicalement lors du diagnostic de l'iléite, 42 % étaient opérés dans les deux premières années, soit 14 patients. La résection était nécessaire dans la majorité des cas en raison d'un échec au traitement médical (12

patients soit 86%), chez un patient pour la survenue d'une occlusion et chez le patient restant pour la survenue d'un abcès.

2. Des patients du groupe traitement chirurgical

Dans le groupe traitement chirurgical, deux patients (13%) ont nécessité une seconde chirurgie dans les trois mois suivant la première chirurgie pour complications (abcès post-opératoire). Aucun patient de ce groupe n'a eu de seconde chirurgie au cours des deux années de suivi pour une récurrence d'iléite.

Un traitement immunosuppresseur a été introduit ou poursuivi chez 11 patients (65%) sous la forme d'une monothérapie immunosuppressive (azathioprine, 6 mercaptopurine, méthotrexate). Un seul patient a reçu un traitement par anti-TNF α et pendant un seul trimestre (induction en monothérapie seule).

Une évaluation morphologique endoscopique à 6 mois post-opératoire a été réalisée pour 14 patients (82.3%) et a permis de constater une récurrence dans 14.3% des cas représenté par un score de Rutgeerts $\geq$ i,2. Six patients (soit 42.8%) ne présentaient aucune récurrence (score i,0) et six patients (soit 42.8%) présentaient une récurrence minime (i,1). Aucun patient ne présentait une récurrence plus sévère (i,3 et i,4).

Comparaison des traitements médicamenteux reçus dans les deux groupes

1. Pendant les deux années de suivi

Nous avons comparé la quantité de corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α en quantifiant le nombre de trimestres moyen de chaque classe thérapeutique au cours des deux années de suivi dans les deux groupes. Le nombre de trimestre sous corticoïdes était largement supérieur pour les patients du groupe traitement médical par rapport aux patients du groupe traitement chirurgical ($p = 0.042$). Il n'était toutefois observé aucune différence pour le nombre de trimestre sous immunosuppresseurs classiques et sous anti-TNF α entre les deux groupes au cours

des deux années de suivi en analyse univariée ($p = 0.096$ et $p = 0.175$ respectivement). (Figure 7)

Nombre de trimestres

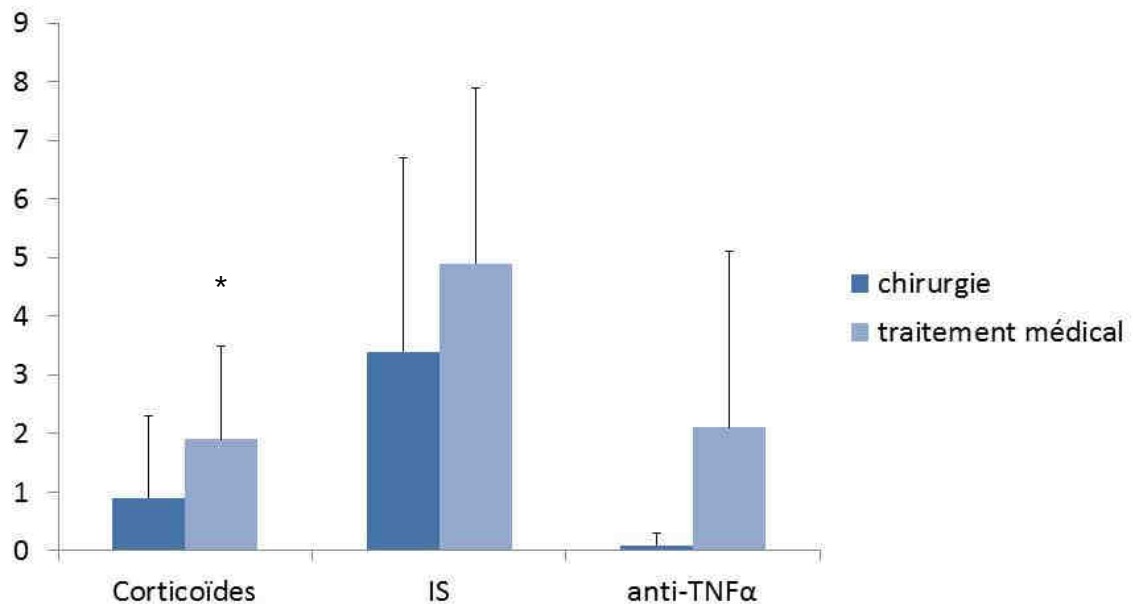


Figure 7 : Nombre moyen de trimestres avec représentations des écarts types en fonction des différents traitements médicaux (corticoïdes, IS = imurel®, méthotrexate ou purinethol® et anti-TNF-α) dans les deux groupes de patients au cours des deux premières années de suivi. * $p = 0.042$ *versus* nombre de trimestres sous corticoïdes dans le groupe chirurgie

2. Pendant la période maximale du suivi

Nous avons étendu cette analyse à la période maximale de suivi disponible dans les deux groupes. Cette durée moyenne de suivi maximal était de 39.6 mois pour les patients du groupe traitement médical *versus* 36.0 mois pour ceux du groupe chirurgical.

Pendant la durée maximale de suivi, les patients opérés avaient reçus significativement moins d'anti-TNFα que ceux traités médicalement (0.1 ± 0.2 *versus* 3.7 ± 5.1 , $p = 0.003$). Il n'y avait par contre aucune différence entre les deux groupes

pour le nombre de trimestre sous corticoïdes (1.2 ± 1.6 *versus* 2.4 ± 2.2 , $p = 0.079$) et le nombre de trimestre sous un autre traitement immunosuppresseurs (imurel®, méthotrexate®, purinethol®) (5.9 ± 6.7 *versus* 7.9 ± 6.5 , $p = 0.294$).

Nombre de jours d'hospitalisation

Le nombre de journées d'hospitalisation était statistiquement semblable entre les patients traités médicalement et ceux traités chirurgicalement avec en moyenne 22.8 jours pour le groupe chirurgie et 14.7 jours pour le groupe traitement médical ($p=0.098$) au cours des deux années de suivi.

Pour le groupe chirurgie, les journées d'hospitalisation comptabilisées étaient représentées majoritairement par le séjour lors de la chirurgie initiale, puis d'éventuelles journées secondaires à des complications post-opératoires ou des hospitalisations pour le suivi (coloscopie post-opératoire).

Pour le groupe traitement médical, les journées d'hospitalisation comptabilisées étaient représentées majoritairement par les hospitalisations pour « poussée » de la maladie, les perfusions d'anti-TNF α et les coloscopies de contrôles.

Récapitulatif des résultats de l'analyse univariée

Tableau 2 : résultats de l'analyse univariée

Variables de suivi	Groupe	Groupe	OR	IC95%	P
	Chirurgie	Médical			
	N = 17	N = 34			
Age diagnostic (années)	25.4±8.3	26.9±11.6	0.99	0.93-1.05	0.623
Phénotype de la maladie N(%)					
B1	3(18)	14(41)	1		
B2	4(24)	14(41)	1.33	0.25-7.08	0.736
B3	10(59)	6(18)	7.78	1.56-38.8	0.012
Localisation de la maladie N(%)					
L1	9(53)	16(47)	1		
L3	8(47)	18(53)	0.79	0.25-2.54	0.692
P	5(29)	12(35)	0.76	0.22-2.69	0.675
Traitement avant la prise en charge thérapeutique N(%)					
	11(65)	27(79)	0.62	0.16-2.36	0.315
Oui	5(29)	14(41)	0.60	0.17-2.07	0.408
5-ASA	2(12)	7(21)	0.51	0.10-2.80	0.699
Budésonide	6(35)	6(18)	2.55	0.67-9.62	0.181
Corticoïdes	5(29)	7(21)	1.61	0.42-6.10	0.503
I/M/P	1(6)	1(3)	2.06	0.12-35.1	1
Anti-TNF					
CRP (mg/L)	77.1±94.8	39.7±58.6	1.01	0.99-1.02	0.129

Caractéristiques cliniques des patients N(%)

Altération de l'état général	16(94)	23(68)	7.65	0.90-65.3	0.042
Douleurs abdominales	16(100)	25(74)	NC	-	0.021
Diarrhée	7(41)	19(56)	0.55	0.17-1.80	0.321
Météorisme	9(53)	11(32)	2.35	0.71-7.76	0.158
Syndrome de Kœnig	9(53)	10(29)	2.70	0.81-9.01	0.104

Caractéristiques de l'imagerie

Longueur sténose (cms)	9.9±9.6	6.7±8.8	1.04	0.98-1.11	0.240
Nombre de sténoses	1.1±0.8	0.9±1.3	1.16	0.71-1.90	0.557
Fistule N(%)	9(56)	7(22)	4.59	1.26-16.8	0.018
Epaississement pariétal N(%)	17(100)	32(97)	NC	-	1
Réhaussement N(%)	12(92)	23(85)	2.09	0.21-20.8	1
ADP périphérique N(%)	13(77)	18(53)	2.89	0.78-10.7	0.098
Dilatation grêle sus-jacent N(%)	5(29)	9(27)	1.16	0.32-4.21	1

Suivi à 1 an

Chirurgie N(%)	2(12)	7(21)	0.51	0.10-2.80	0.699
Intensification TT N(%)	10(63)	9(29)	4.07	1.14-14.6	0.027

Suivi à 2 ans

Chirurgie N(%)	0	7(27)	NC	-	0.074
Intensification TT N(%)	9(60)	1(5)	28.5	2.97-273	0.001

Dans les 2 ans

Chirurgie N(%)	2(13)	14(42)	0.21	0.04-1.08	0.037
Intensification TT N(%)	11(69)	10(42)	3.08	0.81-11.7	0.090
C total (nombre de trimestre)	0.9±1.4	1.9±1.6	0.62	0.39-1.00	0.042
IMP total (nombre de trimestre)	3.4±3.3	4.9±3.0	0.85	0.70-1.03	0.096

TNF total (nombre de trimestre)	0.1±0.2	2.1±3.0	0.38	0.09-1.54	0.175
Nb jours hospitalisation	22.8±17.9	14.7±15.4	1.03	0.99-1.07	0.098
Différence poids après – avant (kgs)	2.3±5.3	2.7±6.1	0.99	0.89-1.10	0.819
Après les 2 ans					
C max (nombre de trimestre)	0.5±0.5	0.6±1.4	0.90	0.47-1.23	0.753
IMP max (nombre de trimestre)	3.9±5.3	3.8±4.6	1.01	0.87-1.17	0.935
TNF max (nombre de trimestre)	0	2.1±3.4	NC	-	0.015
Sur la période de suivi maximal					
Suivi max (mois)	36.5±21.5	39.7±16.1	0.99	0.96-1.02	0.564
Reprise IS post-chirurgie N(%)	12(71)	13(87)	0.37	0.06-2.27	0.402
C suivi (nombre de trimestre)	1.2±1.6	2.4±2.2	0.73	0.50-1.04	0.079
IMP suivi (nombre de trimestre)	5.9±6.7	7.9±6.5	0.95	0.86-1.05	0.294
TNF suivi (nombre de trimestre)	0.1±0.2	3.7±5.1	0.37	0.09-1.46	0.003

OR : Odds ratio ; IC95%: Intervalle de confiance à 95%.

C: corticoides, I/M/P: imurel®/méthotrexate®/purinethol®, TNF: anti-TNF α

TT: traitement médical

3) Résultats de l'analyse multivariée

Au terme de l'analyse univariée (Tableau 2), les variables avec un $p < 0.2$ ont été introduites dans une analyse multivariée. Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 3.

Parmi les paramètres introduits dans l'analyse multivariée, certains paramètres étaient statistiquement différents dans les deux groupes. Il s'agissait :

- du phénotype B3 (fistulisant) de la maladie : le risque d'être opéré était très fortement lié au phénotype fistulisant (OR : 64)
- de la quantité de trimestres sous corticoïdes pendant la période de suivi (C total) et d'immunosuppresseurs (IS total) : le nombre de trimestres sous corticoïdes et immunosuppresseurs étaient statistiquement plus faibles chez les patients du groupe chirurgie comparativement aux patients du groupe médical après un suivi de deux ans (OR : 0.42 et 0.64 respectivement)
- de la nécessité de renforcer la prise en charge initiale un an après le diagnostic : cette nécessité était statistiquement très importante dans le groupe chirurgical, et correspondait aux patients traités par immunosuppresseurs en post-opératoire

Tableau 3 : résultats de l'analyse multivariée (groupe chirurgie *versus* traitement médical)

Facteurs de risque	OR*	IC _{95%}	P
B1 (référence)	1	-	-
B2	4.05	0.33-50.0	0.276
B3	64.60	3.38-1236	0.006
C total	0.42	0.20-0.90	0.026
IS total	0.64	0.42-0.99	0.047
Nécessité de renforcer la prise en charge initiale 1 an après le diagnostic	70.06	3.11-1579	0.007

OR* : Odds ratio ajusté ; IC95%: Intervalle de confiance à 95%.

4) Discussion

La prise en charge des atteintes iléales isolées ou iléo-caecales inflammatoires, sténosantes ou fistulisantes au cours de la MC n'est pas clairement définie et peut faire l'objet de décisions médicales ou chirurgicales. On peut ainsi proposer au patient, en cas d'atteinte iléale isolée ou iléo-caecale soit un traitement médical (le plus souvent des immunosuppresseurs et/ou un anti-TNF α) soit une solution chirurgicale, le plus souvent une résection iléo-caecale. La chirurgie était jusqu'à présent considérée comme un échec au traitement médical et tendait à être retardée le plus longtemps possible par les patients, les médecins et par les chirurgiens eux-mêmes (50,51). Cette étude cas-témoins rétrospective menée au CHU de Nantes a comparé les deux approches chirurgicale et médicale. Elle a permis de mettre en évidence la nécessité d'intensifier le traitement chez 29% des patients traités médicalement et un recours à la chirurgie chez 42% d'entre eux au cours d'un suivi de deux ans. Dans le même temps, 14% des patients opérés d'emblée récidivaient endoscopiquement et 13% étaient réopérés pour complication post-opératoire, aucun pour récurrence. Cette étude démontre également une épargne en corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α chez les patients traités chirurgicalement par rapport à ceux traités médicalement. Cependant, dans le groupe de patients traités chirurgicalement, le nombre de patients recevant des immunosuppresseurs dans les deux années suivant le geste restait élevé (65% de patients sous immunosuppresseurs dans les deux ans). La durée d'hospitalisation était similaire dans les deux groupes.

Dans notre étude, les patients opérés d'emblée présentaient le plus souvent une forme fistulante et/ou abcédée (B3). Il s'agissait majoritairement de patients ayant une symptomatologie de douleurs abdominales et présentant une altération de l'état général. En effet, certains patients ayant une forme fistulante ont pu être opérés d'emblée car il a été démontré que les immunosuppresseurs et les anti-TNF α avaient une efficacité moindre sur les fistules internes (52). De même, ces traitements sont contre-indiqués en cas d'abcès évolutif et ne pouvaient être administrés qu'après résolution complète de l'abcès par un traitement antibiotique. Or, certains patients étant non répondeurs ou ayant rechuté après la prise

d'antibiotiques dans les trois mois post-diagnostic appartenaient au groupe « chirurgie d'emblée ».

Au regard de cette étude, la chirurgie précoce des atteintes iléales de MC apparaît comme une alternative séduisante car elle permet une épargne en corticoïdes et immunosuppresseurs à moyen terme par rapport aux patients traités médicalement. Cette épargne peut être particulièrement intéressante au regard du risque connu de lymphome hépatosplénique induit par l'association anti-TNF α et azathioprine en particulier chez les hommes jeunes et des données du registre TREAT ; celui-ci étudie prospectivement les effets secondaires des anti-TNF α , immunosuppresseurs et corticoïdes au cours des maladies auto-immunes (53,54). Il a démontré une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients traités par corticoïdes et anti-TNF α (infliximab), en particulier de nature infectieuse et un risque similaire ou très peu augmenté de lymphome par rapport à la population générale (54,55). La chirurgie permettant une épargne en corticoïdes et immunosuppresseurs à moyen terme est donc intéressante car elle permet de réduire les risques induits par ces traitements.

Il faut toutefois souligner que l'épargne en immunosuppresseurs constatée au cours de notre étude dans le groupe chirurgical est une épargne en nombre de trimestre et non en nombre de patients recevant des immunosuppresseurs en post-opératoire, qui restait élevé (11/17, 65%). De plus, si nous reprenions notre cohorte de patients opérés, 94% d'entre eux (16 / 17) auraient dû être mis sous immunosuppresseurs au regard des recommandations actuelles (le plus souvent azathioprine) (52). Ces patients présentaient en effet un facteur de haut risque de récurrence post-opératoire pour lesquels un traitement immunosuppresseur est recommandé de façon systématique. Parmi ces facteurs figurent le tabac, une deuxième chirurgie après une première résection iléo-caecale et un phénotype fistulisant (B3) (56,57). Les autres facteurs de risque probables de récurrence post-opératoire sont à un moindre degré les patients porteurs de la mutation NOD2/CARD15 (42) et la présence d'une plexite myentérique sur les marges de résection (58). Les facteurs de haut risque de récurrence doivent donc entrer en ligne de compte dans la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'une iléite car d'eux dépendent la probabilité de recevoir un traitement immunosuppresseur en

post-opératoire. Toutefois, même si ce risque reste élevé, il est proposé quasi systématiquement en post-opératoire une monothérapie immunosuppressive, quand cela est nécessaire, et non une combinaison de traitement par laquelle sont traités de nombreux patients pris en charge médicalement.

Le nombre de jours d'hospitalisation pendant les deux années de suivi était statistiquement semblable entre les deux groupes de patients. Ces journées étaient majoritairement liées à l'intervention chirurgicale et au suivi post-opératoire d'une part et aux injections répétées d'anti TNF α d'autre part. Du nombre de jours d'hospitalisation, des traitements reçus, du phénotype de la MC (coût croissant de la forme B1 à B3) dépendent les coûts directs et indirects de la maladie (59). En Europe, le coût direct de la prise en charge de la MC était estimé en 2006 entre 0.8 et 5.2 milliards d'euros et le coût économique total entre 2.1 et 16.7 milliards d'euros (60). Une étude canadienne a montré que les anti-TNF α permettaient de diminuer le coût engendré par l'accès aux réseaux de santé en diminuant le nombre de jours d'hospitalisation, le nombre de coloscopies et les chirurgies lourdes mais que les coûts directs secondaires aux traitements médicaux avaient augmentés dans le même temps (61). A titre indicatif dans notre étude, une hospitalisation pour résection iléocaecale coutait en moyenne 7429 euros ; dans le même temps un traitement par anti-TNF α revenait à 16000 euros par an environ. La différence de coûts entre ces deux traitements est à pondérer car tous les patients traités médicalement ne sont pas sous anti-TNF α et pour le groupe chirurgie, il ne s'agit que du coût engendré par l'hospitalisation pour la chirurgie première ne prenant pas en compte les éventuelles complications (ni dans les deux cas les coûts indirects). Une étude prospective néerlandaise multicentrique évaluant la prise en charge médicale et la prise en charge chirurgicale des iléites dans la MC vient de débiter et aura pour objectif principal de comparer le coût économique de ces deux prises en charge (62).

Le taux de chirurgie secondaire chez les patients du groupe « traitement médical » dans notre étude (42% dans les deux ans) était plus élevé que ceux décrits dans la littérature (34% à 5 ans). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce taux relativement élevé. Tout d'abord, l'efficacité du traitement médical est d'autant plus importante que le traitement est introduit tôt et qu'il est administré en bithérapie,

immunosuppresseur classique et anti-TNF α (37,63,64). En effet, la bithérapie améliore les chances de sevrage en corticoïdes (56.8% des cas à 26 semaines) et permet l'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique partielle ou totale dans 43.9% des cas à 26 semaines, dont il a été démontré l'importance car garant d'une rémission clinique (64,65). Or, dans notre étude, il n'était pas administré de bithérapie d'emblée chez tous les patients traités médicalement, et « l'escalade thérapeutique » était parfois progressive, notamment en 2005, date du début de recueil de données. Le « retard » au recours aux anti-TNF α pourrait être une raison expliquant l'échec plus important du traitement médical et la nécessité d'une intervention chirurgicale secondaire chez ces patients. Une autre raison pouvant expliquer le taux élevé de chirurgie chez les patients traités médicalement est le fait que certains d'entre eux avaient déjà un traitement immunosuppresseur depuis plusieurs mois lors de l'inclusion dans notre étude avec un risque opératoire devenant plus important.

Ainsi, la prise en charge des atteintes iléales nécessite de faire la distinction entre de multiples situations cliniques possibles (présence de fistule ou de sténose, la sténose est-elle cicatricielle ou inflammatoire ?, caractère uni ou multifocale de l'atteinte, longueur de l'atteinte...) et de prendre en compte les facteurs de risque d'agressivité de la maladie afin de proposer le traitement le plus adapté possible. Il pourrait donc être proposé dans le futur une prise en charge médicale ou chirurgicale en fonction de sous-populations bien définies (statut tabagique, phénotype de la maladie...).

D'autres études sont nécessaires pour formaliser la prise en charge des iléites terminales. Une étude néerlandaise nationale prospective, randomisée, de grande envergure comparant traitement médical (anti-TNF α) et traitement chirurgical est actuellement en cours et devrait permettre de clarifier cette situation (62).

Références

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 mai;140(6):1785-94.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2001 avr;96(4):1116-22.
3. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, Peña S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 janv;19(1):73-8.
4. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 mars;55 Suppl 1:i1-15.
5. Fenoglio-Preiser CM, Lantz P, Listrom M, Noffsinger A, Rilke F. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 2nd Revised edition. Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
6. Chambers TJ, Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. *Gut*. 1979 avr;20(4):269-74.
7. Martin DR, Lauenstein T, Sitaraman SV. Utility of magnetic resonance imaging in small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007 août;133(2):385-90.
8. Lee SS, Kim AY, Yang S-K, Chung J-W, Kim SY, Park SH, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009 juin;251(3):751-61.
9. Hassan C, Cerro P, Zullo A, Spina C, Morini S. Computed tomography enteroclysis in comparison with ileoscopy in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2003 mars;18(2):121-5.
10. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009 août;58(8):1113-20.
11. Grand DJ, Kampalath V, Harris A, Patel A, Resnick MB, Machan J, et al. MR enterography correlates highly with colonoscopy and histology for both distal ileal and colonic Crohn's disease in 310 patients. *Eur J Radiol*. 2012 mai;81(5):e763-769.

12. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001 déc;49(6):777-82.
13. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol*. 2005 sept;19 Suppl A:5-36.
14. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2005 juill;41(1):49-55.
15. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003 avr;52(4):552-7.
16. Magro F, Portela F, Lago P, Ramos de Deus J, Vieira A, Peixe P, et al. Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009 sept;15(9):1343-50.
17. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol*. 2010 févr;105(2):289-97.
18. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Hum. Genet*. 2002 avr;70(4):845-57.
19. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am. J. Gastroenterol*. 2004 nov;99(11):2235-41.
20. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 mars;130(3):650-6.
21. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J. Gastroenterol*. 2010 juin 7;16(21):2600-3.
22. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 oct;7(10):652-9.

23. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008 nov;57(11):1518-23.
24. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD000545.
25. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000067.
26. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1995 févr 2;332(5):292-7.
27. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006884.
28. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 mai 4;359(9317):1541-9.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 févr;130(2):323-333; quiz 591.
30. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 janv;132(1):52-65.
31. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2007 juill 19;357(3):228-38.
32. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2007 juill 19;357(3):239-50.
33. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 févr;4(1):28-62.

34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995 juill;30(7):699-706.
35. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 déc;5(12):1430-8.
36. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010 mai;16(5):830-5.
37. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut.* 2010 sept;59(9):1200-6.
38. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 avr;107(4):579-88.
39. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut.* 2012 avr;61(4):622-9.
40. Levenstein S, Li Z, Almer S, Barbosa A, Marquis P, Moser G, et al. Cross-cultural variation in disease-related concerns among patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 juin;96(6):1822-30.
41. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, Hommes DW, Sprangers MAG, Gouma DJ, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study. *Dis. Colon Rectum.* 2008 juin;51(6):858-67.
42. Cunningham MF, Docherty NG, Coffey JC, Burke JP, O'Connell PR. Postsurgical recurrence of ileal Crohn's disease: an update on risk factors and intervention points to a central role for impaired host-microflora homeostasis. *World J Surg.* 2010 juill;34(7):1615-26.
43. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc.* 2006 juill;20(7):1036-44.
44. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum.* 2000 août;43(8):1141-5.

45. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005 avr;128(4):856-61.
46. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 oct;99(4):956-63.
47. Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2007 nov;13(11):1369-73.
48. Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*. 2008 août;51(8):1211-6.
49. Richards RJ. Management of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc*. 2011 nov 16;3(11):209-12.
50. Latella G, Caprilli R, Travis S. In favour of early surgery in Crohn's disease: a hypothesis to be tested. *J Crohns Colitis*. 2011 févr;5(1):1-4.
51. Shariff U, Narula H, Speake W, Brown S. Terminal ileal Crohn's disease: conservative surgeon and aggressive physician? *Colorectal Dis*. 2009 juin;11(5):522-3.
52. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 févr;4(1):63-101.
53. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm. Bowel Dis*. 2007 août;13(8):1024-30.
54. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006 mai;4(5):621-30.
55. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut*. 2009 oct;58(10):1427-36.
56. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994 mars;106(3):643-8.

57. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 mai;98(5 Pt 1):1123-8.
58. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, et al. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut*. 2009 sept;58(9):1218-25.
59. Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J. Gastroenterol*. 2008 nov 21;14(43):6641-7.
60. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2008 févr;24(2):319-28.
61. Loomes DE, Teshima C, Jacobs P, Fedorak RN. Health care resource use and costs in Crohn's disease before and after infliximab therapy. *Can. J. Gastroenterol*. 2011 sept;25(9):497-502.
62. Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA, Sprangers MAG, Bossuyt PMM, van Milligen de Wit AWM, et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR!C-trial). *BMC Surg*. 2008;8:15.
63. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am. J. Gastroenterol*. 2012 avr;107(4):579-88.
64. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2010 avr 15;362(15):1383-95.
65. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009 sept;15(9):1295-301.

NOM : MACAIGNE SOUFFLET

PRENOM : FLORENCE

Titre de Thèse : Iléite terminale de la maladie de Crohn : y-a-t-il une place pour la chirurgie en première intention ?

RESUME

Contexte : La prise en charge de l'iléale terminale de la maladie de Crohn (MC) n'est pas clairement définie et peut faire l'objet soit d'un traitement médical ayant pour avantage l'épargne digestive soit d'une résection chirurgicale ayant l'avantage de blanchir la maladie.

Objectifs : L'objectif principal était de comparer l'évolution de deux groupes de patients traités médicalement ou chirurgicalement en particulier en évaluant la récurrence de la maladie. Les objectifs secondaires étaient de comparer le besoin en traitement corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α dans chaque groupe au cours du suivi et le nombre de journées d'hospitalisations liées à la maladie.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique cas-témoins dans laquelle dix-sept patients traités chirurgicalement entre 2005 et 2011 ont été chacun appariés à deux patients traités médicalement (durant la même période) selon trois critères majeurs (la durée d'évolution de la maladie, l'antécédent de résection, la longueur de l'atteinte) puis trois critères secondaires (le statut tabagique, l'âge au diagnostic et le sexe). Chaque patient a ensuite été suivi pendant deux ans.

Résultats : Cette étude a permis de mettre en évidence la nécessité d'une intensification thérapeutique chez 29% des patients traités médicalement et un recours à la chirurgie chez 42% d'entre eux. Dans le même temps, 14% des patients opérés d'emblée récidivaient endoscopiquement et 13% étaient réopérés pour complication post-opératoire, aucun pour récurrence. Cette étude démontre une épargne en corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α chez les patients traités chirurgicalement par rapport à ceux traités médicalement ($p=0.026$, $p=0.047$ et $p=0.003$, respectivement). La durée d'hospitalisation était similaire dans les deux groupes.

Conclusion : La chirurgie apparaît donc comme une alternative séduisante dans le traitement des iléites terminales de MC. D'autres études sont nécessaires notamment prospectives afin de mieux formaliser la prise en charge de ces patients.

Mots clés : maladie de Crohn, iléite, immunosuppression, résection iléo-caecale