



**HAL**  
open science

# Les plexites sous muqueuses et myentériques sont elles prédictives de récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn après une résection iléale ou iléo-caecale ?

Mathilde Dero

## ► To cite this version:

Mathilde Dero. Les plexites sous muqueuses et myentériques sont elles prédictives de récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn après une résection iléale ou iléo-caecale ?. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00763081

**HAL Id: dumas-00763081**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00763081>**

Submitted on 10 Dec 2012

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

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

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2012

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

**Mathilde DERO**

Née le 13 décembre 1983 à Sainte Adresse

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2012

Les plexites sous muqueuses et myentériques sont elles prédictives de  
récidive post-opératoire de la maladie de Crohn après une résection  
iléale ou iléo-caecale?

Président du jury: Monsieur le Professeur Eric Lerebours

Jury:

Monsieur le Professeur Guillaume Savoye (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Jean-Jacques Tuech

Madame le Docteur Florence Le Pessot

Monsieur le Docteur Michel Antonietti

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
**U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUTTRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEU	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE
----------------

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique



M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

### PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

### MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE
-------------------------

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Antoine OUVRARD-PASCAUD

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Serguei FETISSOV

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

## A Monsieur le Professeur Lerebours

Vous m'avez fait prendre conscience de mon attachement à ma spécialité  
Vous m'avez accueillie dans votre service et être votre élève fut un privilège  
Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, qui pour moi est un honneur

A Monsieur le Professeur Guillaume Savoye

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir guidée et conseillée  
Je vous remercie pour votre disposition et votre aide  
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma profonde reconnaissance

Au Docteur Florence Le Pessot

Pour son implication dans l'étude et son rôle dans le travail d'anatomopathologie  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Tuech  
Au Docteur Michel Antonietti

Veuillez trouver dans ce travail que vous avez accepté de juger, l'expression de ma gratitude  
pour l'enseignement reçu à vos côtés

A Monsieur le Professeur Pierre Michel

Veuillez trouver ici mes sincères remerciements pour les connaissances dispensées et pour  
votre rigueur scientifique

A Monsieur le Professeur Ducrotté

Pour votre enseignement et votre soutien durant ces quatre années

Merci à toutes et à tous mes co-internes

Plus particulièrement à Lucie et Halima

Pour votre soutien et pour le plaisir que j'ai eu de travailler avec vous

Aux médecins du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Rouen

Pour leurs conseils quotidiens, leur soutien, que ce travail soit l'expression de mes remerciements



A mon père, à qui je dédie cette thèse pour mon départ à la Réunion

A ma mère, pour son éternel soutien

A Laure et Gregory

A Louis

A Hortense

A mes grands parents

A Julia, Arnaud, Victor, Catherine et Fabrice

A David

Pour son amour, sa patience, son soutien dans ma vie de tous les jours

# Sommaire :

## **I- Introduction (p3 - 21)**

- 1) Généralités concernant la maladie de Crohn (p3)
  - a) Définition (p3)
  - b) Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie de Crohn (p5)
- 2) Prise en charge de la maladie de Crohn (p6)
  - a) Les traitements médicaux : évolution des objectifs thérapeutiques (p6)
  - b) La chirurgie (p7)
- 3) Les récurrences post-opératoires (p8)
  - a) Définition et épidémiologie (p8)
  - b) Le score de Rutgeerts (p10)
- 4) Les facteurs prédictifs de la récurrence post-opératoire (p11)
  - a) Les facteurs dits hautement prédictifs (p11)
  - b) Les facteurs dits établis (p11)
  - c) Les facteurs considérés comme non prédictifs (p13)
  - d) Les facteurs non établis par manque de données (p13)
- 5) Prise en charge médicale post-opératoire (p17)

Objectif de l'étude (p21)

## **II- Matériels et méthodes (p22 – 29)**

- 1) Patients de l'étude et données cliniques (p22)
- 2) Analyse statistiques (p29)

### **III- Résultats (p30 – 45)**

- 1) Caractéristiques cliniques de la population (p30)
- 2) Facteurs prédictifs de la récurrence endoscopique anastomotique (p35)
- 3) Facteurs prédictifs de la récurrence clinique anastomotique (p40)

### **IV- Discussion (p46 – 50)**

### **V- Conclusion (p50)**

### **VI- Références bibliographiques (51 – 54)**

### **VII- Résumé (p55 – 56)**

# Introduction

## 1) Généralités concernant la maladie de Crohn

### a) Définition

La maladie de Crohn appartient au groupe des maladies inflammatoires chroniques intestinales avec la rectocolite hémorragique et les colites inclassées. Elle se caractérise par une inflammation chronique, transmurale, pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif, allant de la bouche à l'anus, contrairement à la rectocolite hémorragique qui atteint exclusivement le rectum et le colon et dont l'inflammation chronique n'est pas transmurale. A ce jour, l'étiopathogénie de la maladie de Crohn reste inconnue. L'hypothèse actuelle est une physiopathologie multifactorielle résultant d'une combinatoire de plusieurs facteurs de risque dont certains sont génétiques, d'autres environnementaux (Figure 1). La résultante en serait une réaction immunitaire inadaptée, chronique, initiée par la flore bactérienne du tube digestif.

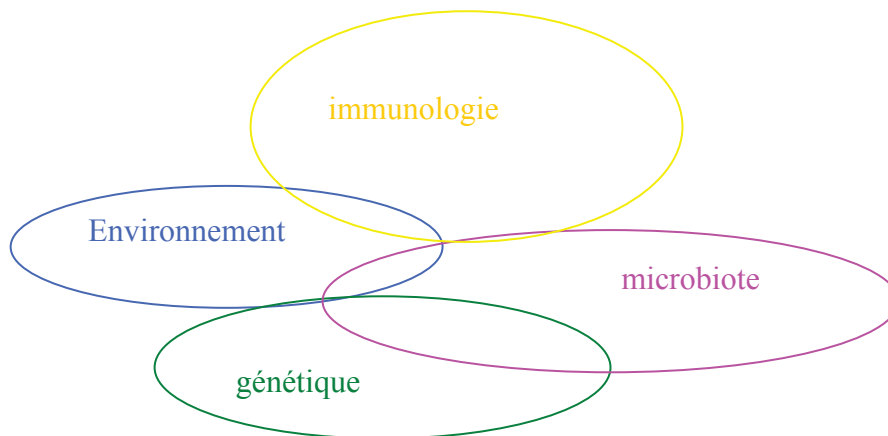


Figure 1 : Modèle de maladie multifactorielle applicable à la maladie de Crohn

La part génétique de la maladie est aujourd'hui bien admise d'une part par l'existence d'un caractère familial et d'autre part par la mise en évidence de mutations de gènes de prédisposition. En effet, 8 à 10% des sujets atteints de maladie de Crohn ont un ou plusieurs parents, tous liens de parenté confondus, atteint de maladie de Crohn.

En reprenant les données de la littérature, un risque empirique a pu être calculé : ce risque pour les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de maladie de Crohn est de l'ordre de 1 à 3% (1,2). Plus récemment, des mutations de prédisposition de certains gènes ont été mises en évidence, les plus connues d'entre elles étant les mutations au niveau du gène NOD2/CARD15 situé sur le chromosome 16 et codant pour une protéine intervenant dans l'immunité innée (3,4). Ainsi, il a pu être estimé que le gène NOD2/CARD15 représente environ 20% de la prédisposition de la maladie de Crohn et que des mutations du gène sont présentes chez près de 30% des malades.

Mais, ces facteurs génétiques ne sont pas suffisants et des facteurs environnementaux sont capables de déclencher ou d'entretenir la maladie. Au cours de la maladie de Crohn, le rôle du tabac est aujourd'hui clairement défini : il en favorise le développement et aggrave son évolution. En effet, le risque relatif de développer cette affection est 2 fois plus élevé chez les fumeurs et une fois déclarée, elle a une évolution plus sévère même chez ceux dont la consommation est faible (moins de 10 cigarettes par jour) (5,6). Le rôle protecteur de l'appendicectomie observé au cours de la RCH n'est pas retrouvé pour la maladie de Crohn et les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont le plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic, suggérant que l'indication chirurgicale est été portée pour une maladie de Crohn ignorée (7,8). D'autres facteurs environnementaux sont discutés et leur rôle reste encore à définir: facteurs alimentaires (consommation de saccharose), anti-inflammatoires non stéroïdiens, amélioration des conditions d'hygiène dans l'enfance favorisant la survenue de maladies allergiques, auto-immunes, dysimmunitaires dont la maladie de Crohn.

Le rôle du microbiote intestinal est en cours d'étude. La microflore intestinale possède trois principaux rôles :

- fermentation des sucres, protéines, métabolisme des acides biliaires, xénobiotiques...
- effet de barrière s'opposant à la colonisation de l'intestin par des micro-organismes pathogènes
- développement des réponses immunitaires (immunité innée et adaptative)

Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle de la microflore. D'une part, la présence et la persistance d'un micro-pathogène entraînant une inflammation muqueuse et sa chronicisation. D'autre part, la présence d'une microflore anormale (9) ou dysbiose. Cette deuxième hypothèse est actuellement privilégiée, la première ayant des

résultats discordants. Le microbiote de sujets atteints de MICI diffère de celui de sujets sains et il a été mis en évidence un déséquilibre entre bactéries commensales « protectrices » et bactéries commensales « délétères » (dysbiose) avec diminution des Firmicutes et augmentation des Bacteroidetes (10,11,12).

## b) Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie de Crohn

### *Incidence et prévalence*

Les incidences les plus élevées de MICI ont été rapportées en Amérique du Nord et Europe du Nord. L'incidence de la maladie de Crohn est généralement inférieure à celle de la RCH à l'exception du Canada et de certaines régions d'Europe du Nord dont le nord de la France et la Belgique. Depuis les années 1990, l'incidence de la maladie de Crohn varie de 0,5 à 20 /100 000 habitants (14). La prévalence, estimée à partir de données d'incidence, a été rapportée de 8 à 320 /10 000 habitants. Dans la région Nord-Ouest de la France concernée par le registre EPIMAD (regroupant la région Nord Pas de Calais, la somme, et la haute Normandie), sur la période de 1988 à 2005, l'incidence de la maladie de Crohn est en moyenne de 6,3 /100 000 habitants (13). L'incidence de la maladie de Crohn a augmenté en Europe des années 50 jusqu'au années 80 pour ensuite se stabiliser en plateau. Cette augmentation varie suivant les zones géographiques (14).

### *Répartition par âge et par sexe*

Le pic d'incidence se situe entre 20 et 30 ans (13). Certaines études suggèrent un 2<sup>ème</sup> pic vers 60 et 70 ans mais cette distribution bimodale n'est pas retrouvée dans toutes les études épidémiologiques (15-18). Les formes pédiatriques représentent 7 à 20% de l'ensemble des cas, et la maladie de Crohn par rapport à la RCH est plus fréquente. Selon le registre EPIMAD, son incidence est de 5,2 / 100 000 habitants. La répartition par sexe retrouve une prédominance féminine, plus accentuée dans les pays à forte incidence. Chez les enfants, cette répartition s'inverse entre les âges de 14 à 17 ans où la maladie de Crohn est plus fréquente chez les garçons.

### *Histoire naturelle*

Seules les études en population donnent des données fiables, les études menées au sein de centres d'experts tels que les CHU ayant des patients avec des maladies plus sévères. La maladie de Crohn peut toucher n'importe quel segment du tube digestif et au moment du diagnostic environ un tiers des patients auront une atteinte iléale pure, un tiers auront une atteinte colique pure et un tiers une atteinte iléo-colique (14). Elle évolue de façon chronique par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues mais elle peut évoluer sur un mode continu, chronique, dans 10 à 15% des cas (14). Environ 10 à 15% des patients ont une atteinte digestive supérieure associée. Concernant les atteintes ano-périnéales, elles touchent environ 20 à 30% des patients et au cours de l'évolution de la maladie, le risque cumulé de développer une atteinte périnéale est d'environ 50% (19). Au cours d'une maladie de Crohn iléale, des lésions coliques apparaissent chez moins de 20% des patients à 10 ans du diagnostic. De la même façon, moins de 20% des patients avec une atteinte colique présentent une extension de leur maladie à l'intestin grêle après 10 ans d'évolution (20).

## **2) Prise en charge de la maladie de Crohn**

### a) Les traitements médicaux : évolution des objectifs thérapeutiques

Bien que des progrès aient été récemment faits, la (ou les) cause(s) exacte(s) de la maladie de Crohn reste(nt) à ce jour inconnue. La principale conséquence de cette méconnaissance est l'absence d'aucune thérapeutique spécifique, curative, rendant donc impossible toute guérison définitive. Les objectifs thérapeutiques dans les MICI ont évolués au fil des ans, allant du contrôle des poussées avec réduction voire disparition de la mortalité dans les formes graves à une rémission prolongée sans corticoïde avec retour à une vie normale. L'extension de l'utilisation des immunomodulateurs d'action lente (essentiellement l'azathioprine) dans les années 1980-90 et l'irruption à la fin des années 90 des biothérapies ont accéléré cette évolution.

Malgré cette amélioration du traitement médical et des stratégies thérapeutiques, la chirurgie reste fréquente et au cours des dernières décennies, en dépit d'une utilisation



plus importante et plus précoce des traitements immunosuppresseurs, elle ne semble pas en diminution et son taux de recours est resté stable.

#### b) La chirurgie

La prise en charge chirurgicale des patients atteints de maladie de Crohn reste fréquente : 80% des patients seront un jour opérés au cours de leur vie (21,22,23). En effet, le risque cumulé de première résection intestinale à 1 an, 10 ans et 20 ans est de l'ordre de 17%, 46% et 64% respectivement (32). Cependant, la conception de la prise en charge chirurgicale a considérablement changé au cours des dernières décennies. Auparavant, chirurgie et traitement médical de la maladie de Crohn étaient considérés comme complémentaires. Cette stratégie a changé à l'aide des biothérapies et traitements immunosuppresseurs permettant un traitement de deuxième puis de troisième ligne en cas d'échec thérapeutique. La chirurgie est alors devenue le traitement de dernier recours. En effet, dans la situation d'échec du traitement médical, elle trouve de bonnes indications, et le comité d'experts européens en 2009 les a ainsi déterminées au cours de la maladie de Crohn iléale et iléo-colique (41) :

1. sténoses fibreuses iléo-caecales avec symptômes obstructifs,
2. complications à type d'abcès abdominaux et pelviens où antibiothérapie et drainage percutané ou chirurgical sont recommandés en association,
3. certaines formes non compliquées mais résistantes au traitement médical,
4. cas particuliers des stricturoplasties comme technique alternative d'une résection en cas de sténose courte (< 10 cm).

Cependant, aucune thérapeutique n'étant curative, la récurrence de la maladie est la règle et le taux de rechutes nécessitant un deuxième geste d'exérèse est de l'ordre de 25 à 60% à 10 ans (24,25). La prise en charge chirurgicale de ces patients à risque de résections itératives doit donc faire prévaloir le principe d'épargne intestinale car la chirurgie risque d'être mutilante et ce à trois niveaux :

- nutritionnel : insuffisance intestinale par résection étendue du grêle,
- psychologique : stomie définitive,
- fonctionnel : accélération du transit.

La chirurgie permet donc de passer un cap, mais elle ne permet pas de contrôler l'évolutivité de la maladie qui va récidiver.

### 3) Les récidives post-opératoires

#### a) Définition – épidémiologie

Il est important de différencier la rechute de la récidive postopératoire. La première se définit comme la réapparition de signes cliniques de la maladie après un intervalle libre chez un malade ayant des lésions anatomiques de maladie de Crohn connues. La récidive se définit quant à elle par la réapparition de lésions, presque toujours péri-anastomotiques, chez un malade qui avait été préalablement blanchi par un geste chirurgical (exérèse de l'ensemble des lésions macroscopiques).

Ainsi, l'expression clinique de ces récidives postopératoires est très variable et l'on peut distinguer trois principaux types de récidives:

- les récidives asymptomatiques, par la découverte de lésions endoscopiques, ou *récidives endoscopiques*,
- les récidives symptomatiques avec la réapparition de symptômes liés à l'activité de la maladie mise en évidence par des examens complémentaires (biologiques, endoscopiques ou radiologiques) ou *récidives cliniques*,
- les récidives nécessitant un nouveau geste d'exérèse, ou *récidives chirurgicales*.

La distinction entre récidives cliniques et récidives endoscopiques s'est faite dans les années 90 par l'équipe de Paul Rutgeerts (29). En effet, il avait été démontré dans les années 80 par des études de suivi endoscopique (30,31) qu'après une résection iléo-caecale, des lésions réapparaissent précocement durant la première année suivant la chirurgie et ce chez des patients asymptomatiques. Ces lésions se développent essentiellement en péri-anastomotique, et plus précisément au niveau du néo-iléon terminal. La lésion inaugurale, observée dès les 8 premiers jours, est un infiltrat inflammatoire focal sur le néo-iléon terminal, puis apparaissent des ulcérations aphtoïdes, visibles chez deux patients sur trois à 6 mois, puis des ulcérations superficielles de plus en plus larges, puis creusantes, précédant la constitution d'une sténose. La nature exacte de ces lésions était inconnue: étaient elles liées à la chirurgie?

Ou étaient-elles des lésions de maladie de Crohn de novo? De même, quelle en était leur évolution et avaient-elles une valeur prédictive sur l'histoire naturelle de la maladie? Afin de répondre à ces diverses questions, l'équipe belge de Paul Rutgeerts a mené une étude prospective de janvier 1979 à décembre 1984, incluant 89 patients ayant une première ou seconde résection pour iléite chronique (29). Dans cette analyse, la variable la plus déterminante sur l'évolution de la maladie en terme de survie sans récurrence était le statut endoscopique du néo-iléon terminal durant la première année suivant la chirurgie. D'autres variables étaient également prédictives: l'indication opératoire (fistule/abcès) et un antécédent de première résection étaient des variables pour lesquelles les patients étaient à haut risque de récurrence clinique. Seulement, ces variables étaient dépendantes de l'activité de la maladie en préopératoire qui était sévère contrairement aux constatations endoscopiques à 1 an. Cette analyse a également précisé l'origine crohnienne des lésions en comparant le groupe de patient à un groupe contrôle fait de 10 patients opérés pour cancer dans lequel aucune lésion endoscopique n'a été retrouvée à un an.

L'analyse retrouvait également les résultats de la littérature en montrant que les lésions endoscopiques survenaient plus précocement comme le montre la figure 2. (29).

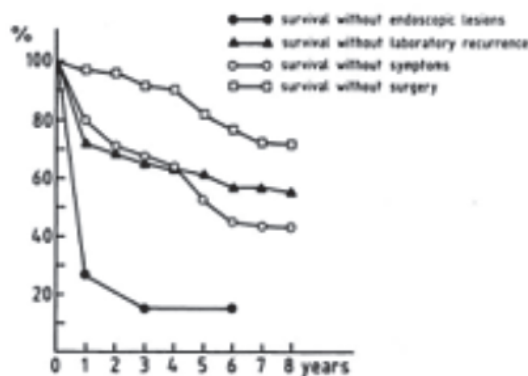


Figure 2: Courbes de survie (Kaplan-Meier) sans lésions endoscopiques (●), sans symptômes (○), sans anomalies biologiques (▲), sans nouvelle chirurgie (□). Rutgeerts et al.

Ainsi en l'absence de traitement postopératoire, le taux de récurrence endoscopique était d'environ 65% à 90% à 12 mois et de 80% à 100% à 3 ans de la chirurgie. Le taux de récurrence clinique étant en l'absence de traitement de l'ordre de 20 à 25% par an. Ces constatations démontrent donc que l'évolution postopératoire clinique est le mieux prédite par la sévérité des lésions endoscopiques.

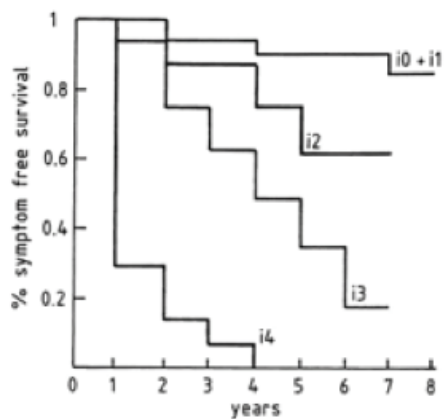
b) Le score de Rutgeerts

Une classification de ces lésions endoscopiques en un score de 5 grades de sévérité avait été décrite au cours d'une étude de suivie en 1984 (30) (tableau 1).

**Tableau 1: score endoscopique de Rutgeerts**

<b>i,0</b>	Absence de lésion
<b>i,1</b>	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (< ou = 5)
<b>i,2</b>	Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale Ou zones isolées de lésions plus larges Ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins d'1 cm de long)
<b>i,3</b>	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercaclaire inflammatoire
<b>i,4</b>	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

En reprenant ce score dans l'étude de 1990, l'équipe a pu répondre aux questions concernant l'évolution de ces lésions et leur impact dans l'histoire naturelle de la maladie de Crohn (29). Ainsi, les patients ayant un score i,0 ou i,1 avaient un risque de récurrence clinique inférieur à 15% à 4 ans alors que les patients qui avaient un score i,4 récidivaient dans 70% des cas à 1 an (figure 3).



**Figure 3:** Analyse des récurrences cliniques selon le score de Rutgeerts à l'endoscopie réalisée 1 an suivant la chirurgie. Rutgeerts et al.

#### 4) Les facteurs prédictifs de la récurrence post-opératoire

La prise en charge postopératoire implique de connaître les facteurs favorisant la récurrence. En effet, leur identification est majeure puisqu'elle permettrait la réalisation d'outils simples en pratique courante pour déterminer les patients à haut risque de récurrence nécessitant un traitement prophylactique plus ou moins agressif en post opératoire immédiat. Au cours de ces 20 dernières années, de nombreux facteurs ont été étudiés et l'on peut les considérer aujourd'hui en 4 groupes :

- les facteurs dits hautement prédictifs,
- les facteurs dits établis,
- les facteurs considérés comme non prédictifs,
- les facteurs non établis par manque de données.

##### a) Facteur dit hautement prédictifs

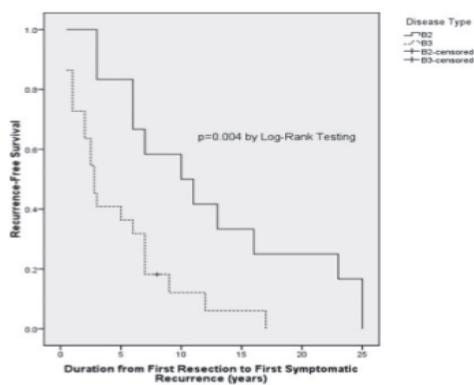
*Le tabac* est le seul facteur hautement prédictif de récurrence chirurgicale clairement démontré à ce jour. Ainsi à 10 ans, dans une étude menée en 1990, parmi 174 patients opérés, le taux de récurrence chirurgicale était de 70% chez les fumeurs contre 41% chez les non fumeurs, et cette différence était plus marquée chez les femmes (33). Cottone et al ont confirmé ces résultats en 1994 en évaluant l'effet du tabagisme actif sur le maintien en rémission après une chirurgie (34).

Il a également été démontré une relation effet-dose avec un taux de rémission plus important chez les fumeurs légers par rapport aux gros fumeurs, et les patients ayant sevré leur consommation tabagique retrouvent le même taux de rechute que les non fumeurs.

##### b) Facteurs dits établis

*Le phénotype pénétrant*, B3 de la classification de Montréal s'opposant aux phénotypes dits sténosant B2 et inflammatoire B1, a été démontré comme facteur prédictif de récurrence par plusieurs études. Sachar et al ont mené une étude rétrospective

en 2004 afin de comparer l'évolution post opératoire en terme de survie sans récurrence clinique de patients atteints de maladie de Crohn et ayant eu une première résection iléo-colique en fonction du phénotype pénétrant B3 ou sténosant B2 de la maladie (35). Le phénotype B3 ou B2 était défini après analyse de la pièce opératoire et l'objectif principal de l'étude était la survenue d'une récurrence clinique précoce (dans les 3 ans suivant la chirurgie) ou tardive (au delà de 3 ans). Douze patients B2 étaient comparés à 22 patients B3. Aucun des patients n'avaient de traitement immunosuppresseur dans les 90 jours suivant la chirurgie. A 3 ans de l'intervention, aucun patient B2 ne récidivait contre 54,5% des patients B3, résultat significatif ( $p = 0,002$ ). Au delà des 3 ans, 100% des patients B2 et B3 présentaient une récurrence clinique. En analysant les courbes de survie sans récurrence selon le phénotype (figure 4), la survenue globale des récurrences cliniques des patients B3 était significativement plus précoce que celle des patients B2 ( $p=0,013$ ).



**Figure 4:** Courbe de survie sans récurrence (Kaplan Meir) des formes sténotiques simples (courbe du haut) et des formes fistulisantes (courbe du bas). Sachar et al.

Une *localisation périnéale* de maladie de Crohn, P de la classification de Montréal, est également considérée comme facteur prédictif de récurrence postopératoire. Trois études retrouvent ce résultat dont l'une comprenant 907 patients avec un risque relatif de 1,6 ( $p=0,003$ ) (36). Une autre cohorte de 127 patients opérés retrouvait une franche augmentation du risque de récurrence chez les patients qui avaient un antécédent d'atteinte périnéale (HR 16,9) (médiane de la période de suivi 41 mois) (37,32).

Enfin, deux autres facteurs sont actuellement reconnus comme facteur de risque de récurrence postopératoire : un *antécédent de résection antérieure* (appendicectomie incluse) et une *résection étendue du grêle* (comprise entre 20 et 50 cm et plus) (32,41).

Il faut souligner l'importance du traitement prophylactique postopératoire chez ces patients ayant un ou plusieurs de ces facteurs chez qui l'absence de traitement constituerait un haut facteur de risque de récurrence.

c) Facteurs considérés comme non établis

Ne sont plus à considérés comme facteur prédictif de récurrence : le *type d'anastomose*, la *procédure chirurgicale* (voie par laparoscopie vs laparotomie), les *marges de résection*, l'*âge au moment du diagnostic*, la *localisation de la maladie*, la *durée d'évolution* avant la chirurgie, les *complications chirurgicales*, la présence histologique de *granulomes* sur la pièce de résection, l'*antécédent familial de maladie de Crohn*, le *taux de CRP* au moment de la chirurgie (32,44).

d) Facteurs non établis par manque de données

- *La plexite myentérique*

Le système nerveux entérique est organisé en deux plexus principaux : le plexus myentérique intermusculaire (plexus d'Auerbach), le plus grand, et le plexus sous muqueux (plexus de Meissner) (figure 5). Ce système est capable d'initier et de régler à lui seul les principales fonctions du tractus digestif (essentiellement les sécrétions et la motricité intestinales). Plus récemment, certaines données suggèrent aussi son rôle dans le contrôle de l'inflammation (38).

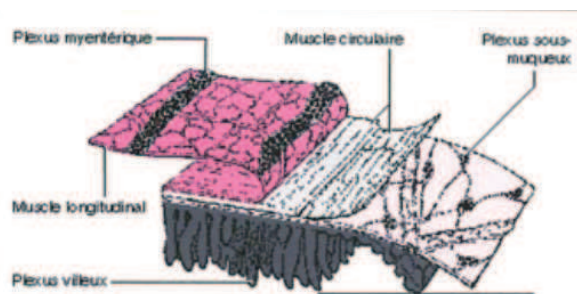
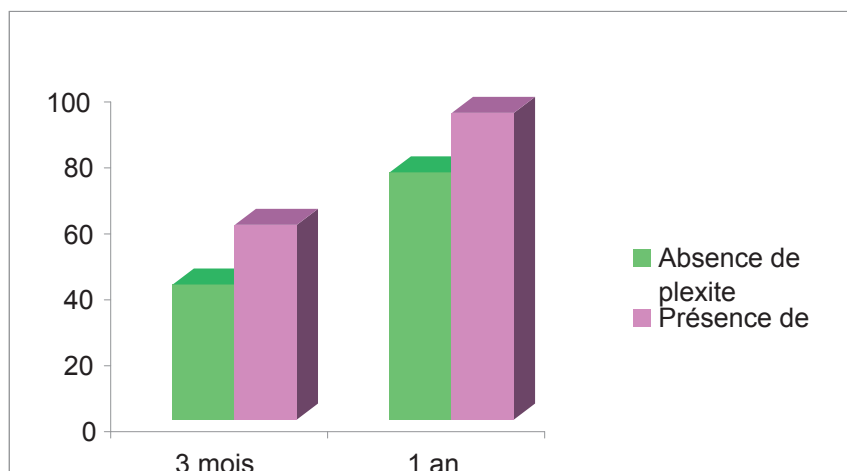


Figure 5: schéma représentant l'arrangement des plexus intrapariétaux dans la paroi de l'intestin.

Au cours de la maladie de Crohn, des anomalies histologiques de ce système nerveux entérique sur les pièces opératoires ont été décrites depuis les années 60. Ces lésions ont été décrites non seulement au niveau des segments atteints mais aussi au niveau de marges macroscopiquement saines suggérant ainsi leur rôle dans la pathogénèse de la maladie (28). Ferrante et al ont mené une étude prospective publiée en 2006 évaluant la relation entre la présence et la sévérité des lésions neuronales dans les marges de résection proximale et distale et les récides endoscopiques, cliniques et chirurgicales (28). La plexite était définie par la présence d'une ou plusieurs cellules inflammatoires (éosinophiles, lymphocytes, mastocytes, plasmocytes, mastocytes ou granulocytes) apposées ou situées au sein d'un ganglion ou d'un faisceau nerveux entérique. La récide endoscopique était évaluée par une iléo-coloscopie faite à 3 mois après la résection iléo-caecale pour la majorité des patients et certains ont eu une deuxième endoscopie à 12 mois. Une récide était définie par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à 1,2. Ainsi, 59 patients ayant bénéficié d'une résection iléo-caecale pour maladie de Crohn ont été inclus. Une plexite myentérique (intermusculaire) sur la marge de résection proximale était présente chez 54% des patients et était fortement corrélée à la récide endoscopique à 3 mois et à 1 an. En effet, comme le montre la figure 6 ci après, il était constaté 75% et 93% de récide endoscopique à 3 mois et 1 an dans le groupe avec plexite myentérique contre 41% et 59% dans le groupe sans plexite ( $p = 0,008$  et  $0,04$ ). Aussi, la sévérité de la récide endoscopique et le grade important de la plexite étaient également corrélés de manière significative (28).



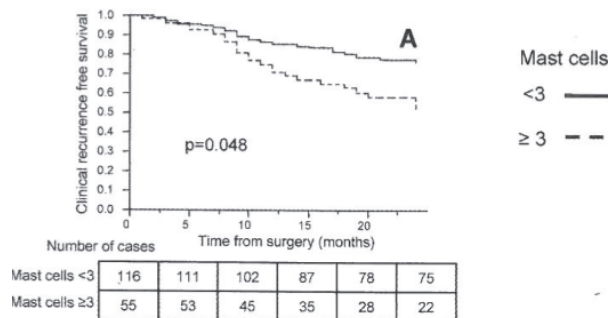
**Figure 6:** Récide endoscopique à 3 mois et à 1 an (32 patients) en fonction de la présence d'une plexite myentérique sur la marge de résection proximale ( $p=0,008$  et  $p=0,041$  respectivement). Ferrante et al.



Une deuxième étude menée par Sokol, publiée en 2009, a cherché à confirmer ce résultat (27). Il s'agissait d'une étude rétrospective de patients opérés entre 1995 et 2006 d'une résection iléale, iléo-caecale ou iléo-colique droite pour maladie de Crohn. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la plexite comme facteur prédictif de la récurrence postopératoire clinique précoce, c'est à dire dans les 24 mois suivant la chirurgie, et non pas comme Ferrante de la récurrence endoscopique (28). L'analyse anatomo-pathologique, réalisée par un examinateur ne connaissant pas l'évolution clinique, consistait à examiner la marge de résection proximale en y précisant la présence ou non d'anomalies macroscopiques typiques de maladie de Crohn (infiltrat inflammatoire, abcès cryptiques, altérations architecturales, granulomes, érosions/ulcérations, fistules), la longueur de la marge en l'absence de maladie quand elle l'était, et enfin la description du système nerveux entérique. Les deux plexus, myentérique et sous muqueux ont été analysés indépendamment. La plexite était définie par la présence d'au moins une cellule inflammatoire (éosinophiles, lymphocytes ou mastocytes) apposée ou au sein d'un ganglion ou d'un faisceau entérique. A la différence de Ferrante, la coloration HES (mettant en évidence facilement les éosinophiles) était complétée par une analyse immuno-histochimique recherchant plus spécifiquement les mastocytes (marqueurs anti-CD117) et les lymphocytes (marqueurs anti-CD3). Ainsi, 164 patients ont été inclus permettant d'analyser 171 périodes post-opératoires. Une population contrôle faite de 10 patients opérés d'une résection iléo-colique pour carcinome caecal a également été évaluée. Parmi les 171 cas, tous présentaient des lésions typiques de maladie de Crohn sur la pièce de résection. Aucune inflammation n'a été retrouvée sur les pièces de résection des contrôles. Il existait significativement plus de ganglions nerveux sous muqueux chez les patients atteints de maladie de Crohn que les contrôles, le nombre de ganglions myentériques étant identique dans les deux groupes. Seule la plexite sous muqueuse était plus prononcée dans le groupe maladie de Crohn et plus spécifiquement pour les cellules lymphocytaires et mastocytaires. En analyse univariée, la plexite sous muqueuse définie par la présence d'au moins 3 mastocytes était significativement associée à un taux de récurrence clinique post opératoire précoce plus élevé : 47,9% de plexites dans le groupe récurrence vs 26% dans le groupe sans récurrence (RR 2,27 ; IC95% (1,27 – 4,04) ; p=0,004). Aucune différence n'a été retrouvée concernant les cellules lymphocytaires et mastocytaires au niveau sous muqueux. Enfin, il n'y avait pas de corrélation entre

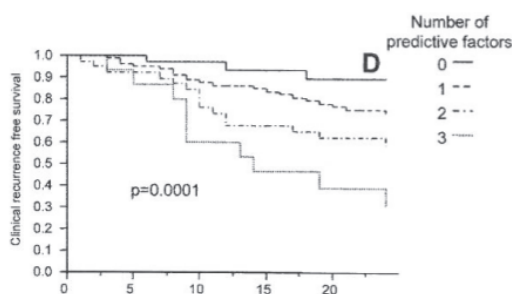
plexite myentérique et récidence clinique. En analyse multi-variée, 2 facteurs étaient prédictifs significativement de récidence post opératoire précoce :

- le tabagisme actif (HR = 1,94 ; IC95% (1,06 – 3 ,6) ; p=0,033)
- la présence d'une plexite sous muqueuse définie par la présence d'au moins 3 mastocytes était prédictive de récidence clinique précoce post-opératoire (HR 1,87 ; IC95% (1,00 – 3,46) ; p=0,048) (figure 7)



**Figure 7:** Courbes de survie sans récidence selon la présence d'une plexite sous muqueuse à mastocytes (plus de 3 mastocytes). Analyse multivariée. Sokol et al.

Un troisième facteur était associé à une tendance plus élevée de récidence post opératoire : une marge saine de résection supérieure à 5 cm (HR = 0 ,52 ; IC95% (0,27 – 1,02) ; p=0,059). Lorsque ces trois facteurs étaient combinés chez un même patient, le taux de récidence clinique précoce était significativement plus élevé que lorsque seuls 2, 1 ou aucun n'étaient retrouvés avec des taux à 89,3%, 75,2%, 62,3% et 38,9%, respectivement (p = 0,0001) (figure 8).



**Figure 8:** Courbes de survie sans récidence selon la présence de 3, 2, 1 ou aucun facteurs prédisposants : plexite sous muqueuse à mastocytes, tabagisme actif postopératoire, marge de résection supérieure à 5 cm). Sokol et al.

- Autres facteurs non établis par manque de donnée

Des données de la littérature restent contradictoires par manque de puissance le plus souvent concernant : la *mutation NOD2/CARD15*, le *taux de TGF bêta*, le *taux d'ARNm de l'IL10*. (32,44).

## 5) Prise en charge médicale post-opératoire :

De nombreuses stratégies médicales ont été évaluées pour prévenir les récurrences postopératoires et une récente méta-analyse a été publiée (26).

### *La mesalazine*

Les dérivés de l'acide salicylique ont été largement évalués dans la prévention de la récurrence postopératoire clinique et endoscopique et il est donc possible de tirer certaines conclusions concernant son efficacité. Dans une méta-analyse de 5 études évaluant la mesalazine contre placebo dans la prévention des récurrences endoscopiques (score de Rutgeerts  $>$  ou  $=$  i,2), la réduction globale du risque était en moyenne de 13,5%, mais ce résultat était non significatif (IC95% -6-33%,  $p=0,175$ ) (26). Concernant les récurrences cliniques, la méta-analyse incluait 4 études (toujours contre placebo) et retrouvait une efficacité significativement supérieure de la mesalazine (26). Concernant la posologie, Caprilli et al ont comparé deux dosages : 2,4g par jour versus 4g par jour. Il n'y avait aucune différence significative (39).

### *Metronidazole / Ornidazole*

Ces antibiotiques nitroimidazolés ont été évalués par Rutgeerts et al. dans deux études contrôlées contre placebo (40,41). Le métronidazole était donné à la dose de 20 mg/kg par jour pendant 3 mois et était significativement supérieure au placebo en terme de réduction des récurrences cliniques postopératoires à 1 an. Ce résultat n'était pas retrouvé à 3 ans (40). L'ornidazole était donné à la dose d'1g par jour dans la première semaine suivant la chirurgie, et était poursuivi pendant 1 an. Le taux des récurrences cliniques à 1 an était significativement plus faible dans le groupe ornidazole (7,9% vs 37,5% de récurrences dans le groupe placebo,  $p=0,0046$ ). Concernant les récurrences

endoscopiques, 79% des patients récidivaient à 1an dans le groupe placebo contre 53,6% des patients dans le groupe ornidazole ( $p=0,037$ ) (41). Ces résultats sont donc en faveur d'une efficacité des nitroimidazolés dans la prévention des récives, seulement trop d'effets indésirables liés à l'exposition prolongée à ces molécules survenaient, avec notamment les polyneuropathies périphériques sous métronidazole plus ou moins réversibles à l'arrêt du traitement. Dans le groupe ornidazole, les données de tolérance retrouvaient que plus d'un tiers des patients arrêtaient le traitement avant la fin de l'essai. Pour ces raisons de tolérance, ils ne sont pas recommandés en pratique clinique.

### *Thiopurines*

Leur efficacité est encore incertaine. Quatre grandes études ont comparé l'azathioprine et la 6-mercaptopurine contre placebo ou mesalazine. Globalement, les thiopurines étaient plus efficaces en terme de récive clinique à 2 ans que le placebo ou la mesalazine, résultat qui n'était pas retrouvé à 1an. Le taux des récives endoscopiques à 1 an et à 2 ans était en faveur des thiopurines. Concernant le taux des récives chirurgicales, l'azathioprine administrée pendant 1 an n'était pas plus efficace que la mesalazine, avec un taux de 6% versus 10% dans le groupe mesalazine ( $p=0,5$ ). (42). Une autre étude plus récente a démontré la supériorité de l'azathioprine par rapport à la mesalazine avec un nombre de patients ayant présenté une récive clinique de zéro sur 41 dans le groupe azathioprine versus 4 sur 37 dans le groupe mesalazine ( $p=0,031$ ). Cette étude démontrait également la régression des lésions endoscopiques (réduction minimale d'un point du score de Rutgeerts à un an) sous azathioprine chez 19 sur 30 patients contre 11 sur 32 patients dans le groupe mesalazine ( $p=0,023$ ) (43). De ces données de la littérature et des connaissances concernant leur efficacité dans le traitement général de la maladie de Crohn, le comité d'experts européens retient son indication comme traitement prophylactique chez les patients opérés et à haut risque de récive. (44).

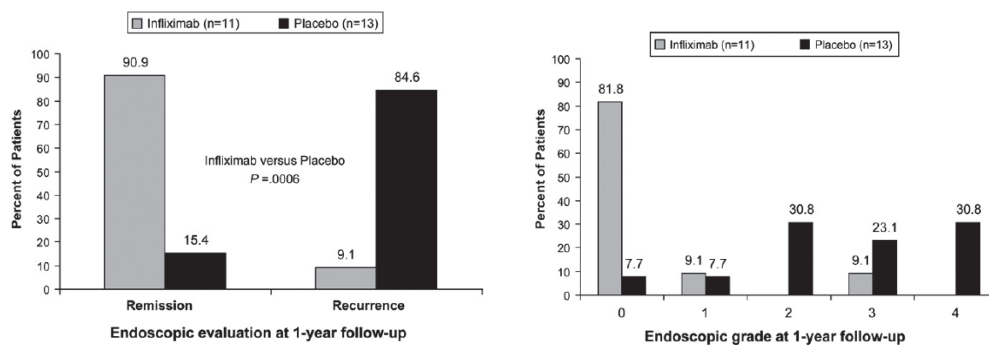
### *Budésonide*

De par sa bonne tolérance permettant son administration prolongée, le budésonide a été évalué dans deux grandes analyses. Le budésonide était administré à des posologies de 3 et 6 mg/jour dans les 15 jours suivant l'intervention et poursuivi pendant 1 an. Aucun succès ni sur la récive endoscopique (OR : 0,87 IC95% : 0,5-1,49) ni sur la récive clinique (OR 0,88 IC95% : 0,48-1,60) n'était observé. Il n'est

donc pas recommandé dans le traitement postopératoire de la maladie de Crohn. (45-47).

### *Infliximab – adalimumab*

Regueiro et al ont mené une étude randomisée, contrôlée contre placebo évaluant l'infliximab à la dose de 5 mg/Kg, et administré dans les 4 semaines suivant une intervention (48). La cohorte comprenait 24 patients. L'infliximab était administré avec un schéma d'induction aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines pendant 1 an. Le taux de récurrences endoscopiques à 1 an était significativement inférieur dans le groupe infliximab comparé au groupe placebo : 1 patient (9,1%) sous infliximab récidivait avec un score de Rutgeerts i,3 contre 11 patients (84,6%) dans le groupe placebo (p=0,0006). Les lésions endoscopiques étaient significativement plus sévères dans le groupe placebo : il constatait plus de patients avec un score i,3 et i,4 (p=0,0008). Concernant les récurrences cliniques, l'infliximab était plus efficace avec un taux de récurrences à 1 an de 20% contre 46,2% dans le groupe placebo mais ce résultat n'était pas significatif (p=0,38) (figure 9).



**Figure 9:** à droite pourcentage de patients en rémission vs en récurrence dans les groupes infliximab (gris) et placebo (noir). A gauche, pourcentage de patients selon le score endoscopique de Rutgerts sous infliximab (gris) et sous placebo (noir). Regueiro et al. 2009.

L'adalimumab a été récemment évalué par une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo par Papamichael et al (49). Ainsi, 23 patients ayant subi une résection iléo-caecale et à haut risque de récurrence postopératoire ont reçu l'adalimumab soit dans les 14 jours suivant l'intervention (groupe I, 8 patients), soit à 6 mois de

l'intervention après mise en évidence d'une récurrence endoscopique malgré un traitement par azathioprine, infliximab ou 5-ASA (groupe II, 15 patients). Parmi le groupe I, 1 patient récidivait endoscopiquement à 6 mois et un second était en récurrence endoscopique et clinique à 24 mois. Dans le groupe II, après 24 mois de traitement, 60% des patients obtenait un score endoscopique inférieur ou égal à i,2 de Rutgeerts et 56% des patients symptomatiques à 6 mois étaient en rémission clinique à 24 mois. Cette étude pilote suggère donc une efficacité de l'adalimumab à la fois comme traitement préventif mais aussi comme traitement curatif des récurrences endoscopiques et cliniques postopératoires (49). Des premiers résultats de l'étude POCER confirment ces résultats en mettant en évidence l'efficacité de l'adalimumab dans la prévention de la récurrence endoscopique et sa supériorité par rapport aux thiopurines (15 patients sur 16 (94%) en rémission endoscopique à 6 mois dans le groupe adalimumab contre 28 patients sur 45 (62%) dans le groupe thiopurines,  $p=0,024$ ) (50).

#### *Probiotiques*

Une méta-analyse de trois études contrôlées n'a montré aucune différence entre probiotiques et placebo pour les récurrences endoscopiques. Il en est de même concernant le taux de récurrence clinique (2 études). (26).

#### *Interleukine-10 (IL-10)*

Un essai contrôlé comparant l'injection sous cutanée d'interleukine 10 à un placebo ne retrouvait pas de différence dans le taux des récurrences endoscopiques à 12 semaines de suivi (53% dans le groupe IL10 vs. 55% dans le groupe placebo) (26,51).

Ainsi, il existe des traitements efficaces dans la prévention des récurrences postopératoires, essentiellement représentés par les immuno-suppresseurs et les biothérapies, qui restent des thérapeutiques agressives pour des patients à priori asymptomatiques au décours d'une chirurgie. Il est donc indispensable de stratifier au mieux le risque de récurrence pour chaque patient et l'analyse de la pièce opératoire étant disponible pour tous nous semblait être une piste intéressante.

## **Objectif de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer si la présence de cellules inflammatoires au sein des plexus sous-muqueux et myentériques sur la marge proximale de résection iléale ou iléo-caecale était prédictive des récurrences endoscopiques et cliniques.

Les objectifs secondaires étaient de réévaluer les différents facteurs prédictifs connus dans la littérature de la récurrence post-opératoire clinique après une résection pour maladie de Crohn.

## **Matériel et méthodes :**

### **1. Patients de l'étude**

Les patients ont été recrutés de manière rétrospective parmi la liste exhaustive des résections iléales et iléo-coliques chez des patients atteints de maladie de Crohn et effectuées entre janvier 2000 et juin 2010 au Centre Hospitalo-Universitaire Charles Nicolle de Rouen. Cette liste a été obtenue à partir du fichier informatique du service d'anatomo-pathologie et tous les patients suivis dans le service d'Hépatogastroentérologie et de nutrition du CHU de Rouen (Professeur Michel) ont été inclus.

#### *Critères d'inclusion et d'exclusion :*

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients âgés de plus de 18 ans au moment de l'inclusion, régulièrement suivis dans le service, atteints de maladie de Crohn iléale ou iléo-colique, et ayant une résection iléale ou iléo-colique durant la période de l'étude. Le diagnostic de maladie de Crohn était réalisé à partir de données cliniques, biologiques, radiologiques et/ou endoscopiques utilisées en pratique courante par les gastro-entérologues.

Les critères d'exclusion étaient : les patients ayant eu une iléostomie définitive, les patients atteints de rectocolite hémorragique, de maladie de Crohn exclusivement colique, de cancer, et les patients dont le suivi n'était pas disponible. De même, ont été exclus, les patients dont les données concernant la chirurgie et la pièce opératoire, notamment la marge proximale, étaient manquantes.



Recueil des données cliniques:

Pour chaque patient inclus, ont été recueillies à partir du dossier médico-chirurgical les données suivantes :

- Caractéristiques démographiques

L'âge, le sexe, le statut tabagique en périodes pré et post-opératoires étaient retenus. Un tabagisme actif était défini par une consommation dans les mois précédents la chirurgie et poursuivie en période post-opératoire les 24 mois suivants.

- Caractéristiques de la maladie de Crohn

Il s'agissait de l'année et de l'âge du patient au moment du diagnostic de maladie de Crohn, de la topographie et du phénotype de la maladie au moment du diagnostic par la classification de Montréal (tableau 2), présence ou non de lésions ano-périnéales, antécédents de résection grêlique ou iléo-colique pour maladie de Crohn, antécédent d'appendicectomie.

Tableau 2: Classification de Montréal	
<b><u>Age au diagnostic</u></b>	A1 : âge < 16 ans A2 : âge compris entre 17 et 40 ans A3 : âge > 40 ans
<b><u>Topographie</u></b>	L1 : iléale L2 : colique pure L3 : iléo-colique L4 : tractus digestif supérieur
<b><u>Phénotype</u></b>	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : pénétrant P : lésions ano-périnéales

- Caractéristiques de la chirurgie

Il s'agissait de: la date de la résection, la durée d'évolution de la maladie de Crohn au moment de la chirurgie, la prescription ou non d'une corticothérapie dans les 3 derniers mois précédents la chirurgie et son type quand elle l'était (budésonide ou prednisolone), l'indication de la résection (atteinte inflammatoire, sténose, fistule, abcès ou perforation), les longueurs de la pièce de résection, totale et grêlique (longueurs histologiques ou à défaut chirurgicales), le type d'anastomose (latéro-latérale, latéro-terminale ou termino-terminale), la remise en continuité immédiate ou dans un second temps, les complications postopératoires immédiates définies par une complication survenant dans le mois suivant la résection initiale et nécessitant une reprise chirurgicale.

- Caractéristiques de la période post-opératoire

Le type de traitement prophylactique, le tabagisme actif, la durée du suivi post-opératoire, les données concernant l'endoscopie de surveillance réalisée dans les 3 à 12 mois suivant la chirurgie ont été recueillis. On définissait ainsi :

- *la récurrence endoscopique anastomotique* par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à i,2 à l'endoscopie,
- *la récurrence clinique anastomotique* par la réapparition de symptômes de la maladie de Crohn (douleur abdominale, syndrome de Koenig) associée à des signes biologiques, radiologiques et/ou endoscopiques de récurrence et nécessitant l'introduction d'un traitement spécifique (aminosalicylés, immunosuppresseurs, corticothérapie, antiTNFalpha),
- *la récurrence chirurgicale anastomotique* par la réapparition de lésions de maladie de Crohn nécessitant un nouveau geste d'exérèse chirurgical.

Recueil des données histologiques de la pièce opératoire :

Lors de la chirurgie, la pièce de résection était mesurée et plusieurs prélèvements sur les segments les plus intéressants étaient réalisés, notamment sur les segments les plus atteints, sur les marges de résection proximale et distale. Ces prélèvements étaient placés dans des cassettes puis archivés dans le service d'anatomo-pathologie du CHU. Pour chaque observation, à partir des compte rendus, ont été relevées les données suivantes : longueurs de résection histologiques, totale et grêlique, la présence ou non d'un infiltrat inflammatoire transmural, de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, et le caractère sain ou pathologique de la résection au niveau proximal.

Dans ce travail, l'étude anatomo-pathologique des plexus nerveux s'est portée au niveau de la marge proximale saine puisqu'elle correspond le plus souvent au site de récurrence sur le néo-iléon terminal (Ferrante). Pour chaque observation dont la limite proximale était décrite comme saine, les comptes rendus anatomopathologiques ainsi que les lames HES (Hématéine-Eosine-Safran) ont donc été revus. Le bloc paraffiné correspondant à la limite chirurgicale proximale a été désarchivé. Une nouvelle lame HES à 4 µm a été réalisée lorsque la lame initiale était décolorée. Une étude immunohistochimique a été effectuée avec les anticorps CD3 (anticorps monoclonal, clone F 7.2.38, Dako®, référence M7254, dilution au 1/30<sup>ème</sup>), CD20 (anticorps monoclonal, clone L26, Dako®, référence M0755, dilution au 1/600<sup>ème</sup>) et CD117 (anticorps polyclonal, clone A4502, Dako®, dilution au 1/50<sup>ème</sup>) afin d'étudier respectivement les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes. Les immunomarquages ont été effectués par l'automate BenchMark XT (Ventana Medical Systems®), à partir de coupes déparaffinées de 5 µm. Le système de révélation utilisé (*UltraView* Universal DAB Detection Kit de Ventana Medical Systems®) mettait en évidence, s'il y avait lieu, l'antigène recherché, réaction traduite par une coloration brune, alors que le reste de la lame était contre colorée en bleu par l'hémalum. Les polynucléaires éosinophiles étaient comptabilisés sur la lame HES.

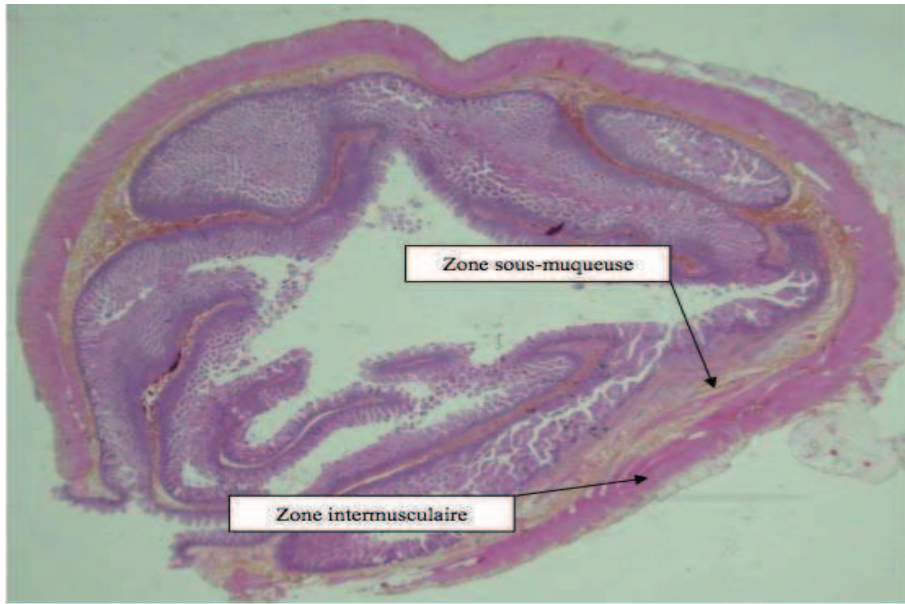


Figure 10: Vue générale de la paroi d'une marge de résection iléale (coloration HES).

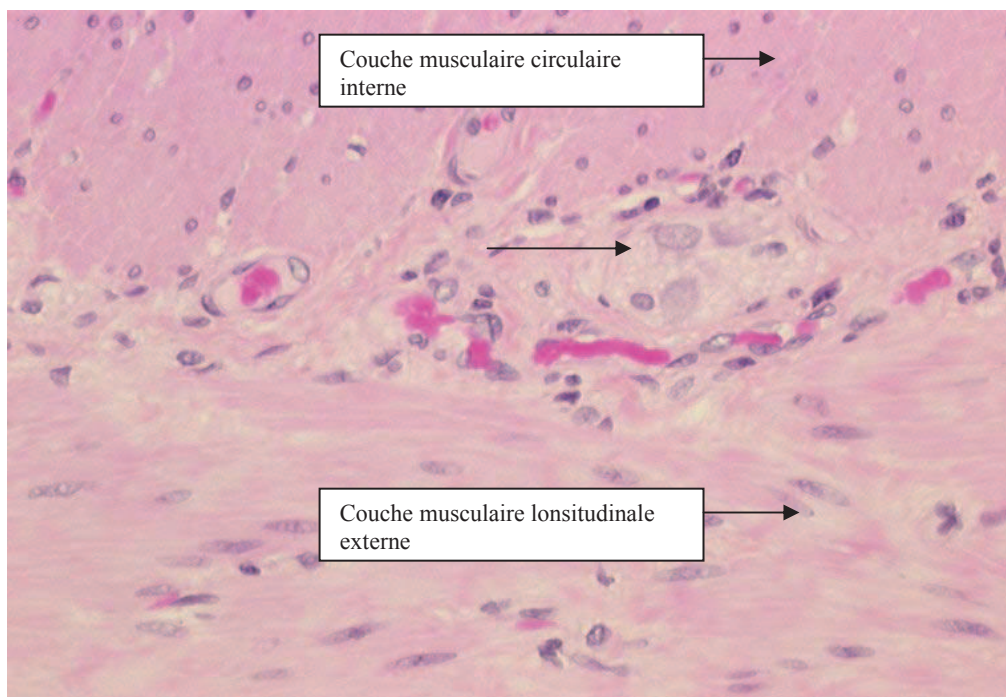


Figure 11: ganglion nerveux intermusculaire (HES, x20)

L'analyse des lames histologique a été réalisée par un anatomopathologiste expert qui ne connaissait pas l'évolution clinique du patient correspondant (Dr Florence Le Pessot, CHU de Rouen).

Nous avons retenu pour l'analyse au niveau de la limite proximale:

- la longueur du segment proximal en l'absence d'anomalie histologique ainsi que son épaisseur (mésentère exclus),
- la présence de lésions inflammatoires: présence ou non d'un infiltrat inflammatoire et son caractère transmural ou non, d'abcès cryptiques, d'érosions/ulcérations, de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires,
- les altérations architecturales,
- les lésions nerveuses: nombres de ganglions et de filets nerveux au niveau sous muqueux et intermusculaire, nombres de mastocytes, polynucléaires éosinophiles, lymphocytes T et B au sein des ganglions et filets nerveux.

*Définition de la plexite pathologique, myentérique et sous muqueuse :*

Rapidement, après l'analyse de premières lames, la définition d'une plexite pathologique s'est posée. Dans les deux précédentes études elle était définie par la présence d'au moins une cellule inflammatoire (éosinophiles, lymphocytes et mastocytes dans l'étude de Sokol et al, Ferrante et al comprenant en plus les granulocytes et plasmocytes) *apposée et/ou au sein* d'un ganglion et/ou faisceau nerveux. Nous avons décidé d'analyser uniquement les limites proximales saines macroscopiquement (sans érosion ni ulcération, ni fissure, ni fistule) et de comptabiliser uniquement les cellules inflammatoires situées au sein des ganglions et filets nerveux pour ne pas porter par excès un diagnostic de plexite puisque ce type de lésions au niveau des plexus nerveux était observé chez tous les patients dont la limite proximale était pathologique macroscopiquement. Ainsi notre définition de la plexite était la présence d'au moins une cellule inflammatoire (polynucléaire éosinophile, lymphocyte B, lymphocyte T et/ou mastocyte) au sein d'un ganglion ou filet nerveux. L'intensité de la plexite était définie comme légère en présence de moins de 4 cellules inflammatoires, comme modérée pour un nombre de cellule compris entre 4 et 9 cellules et enfin comme sévère en présence de plus de 10 cellules inflammatoires.

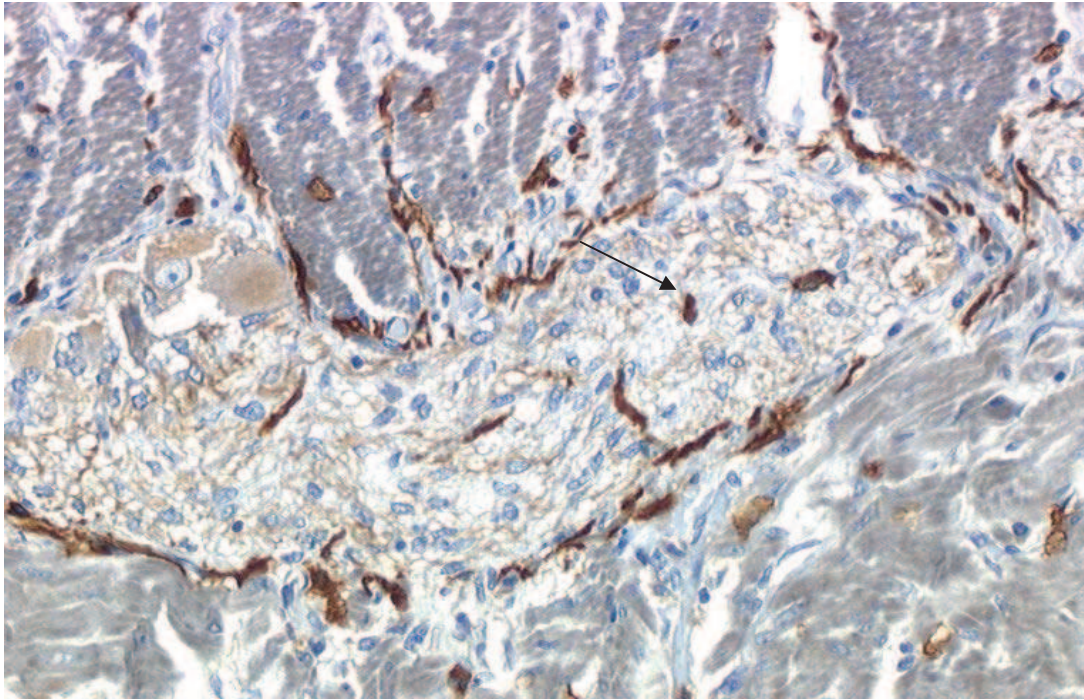


Figure 12: Mastocytes (flèche) au sein d'un plexus myentérique (immuno-marquage anti CD117, x 20)

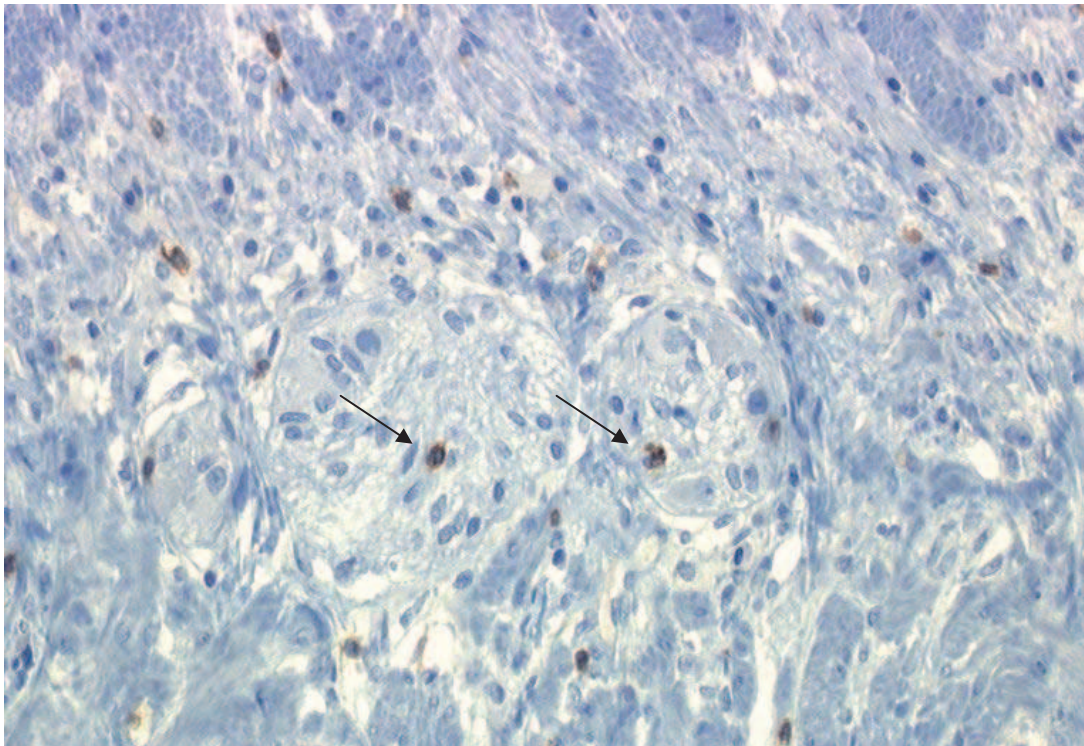


Figure 13: Lymphocytes T (flèches) au sein de filets nerveux myentériques (immuno-marquage antiCD3, x20)

## **2. analyses statistiques**

L'ensemble des données ont été anonymisées et entrées dans une base de données informatique. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel Biostat disponible en ligne. Les comparaisons statistiques étaient réalisées de façon bilatérale et le seuil de signification statistique (p) retenu était de 0,05.

Les caractéristiques de la population cliniques et histologiques étaient décrites en médiane avec les deux extrêmes pour les variables quantitatives et en pourcentages pour les variables qualitatives. L'analyse uni-variée consistait en la comparaison des données quantitatives par un test t de Student et des variables qualitatives par un test exact de Fisher ou un test du Chi-2 (selon les effectifs attendus). Cette analyse a été effectuée à 5 ans suivant la chirurgie qui était le délai médian du suivi des patients.

L'analyse multi-variée reprenait les variables pour lesquelles l'analyse uni-variée retrouvait un seuil statistique inférieur ou égal à 0,20 et pour lesquelles il existait moins de 10% de données manquantes. L'analyse histologique n'a donc pas été incluse dans cette analyse.

Une analyse de la survie sans récurrence clinique complémentaire est cours de réalisation selon la méthode Kaplan-Meier avec le test du log-rank.

# Résultats

## 1- Caractéristiques cliniques de la population :

La liste des résections iléales et iléo-coliques pour maladie de Crohn réalisées entre janvier 2000 et juin 2010, tirée du fichier informatique du service d'anatomo-pathologie, comportait 226 examens. De cette liste, 73 patients remplissaient l'ensemble des critères d'inclusion et ont donc été inclus (figure 14).

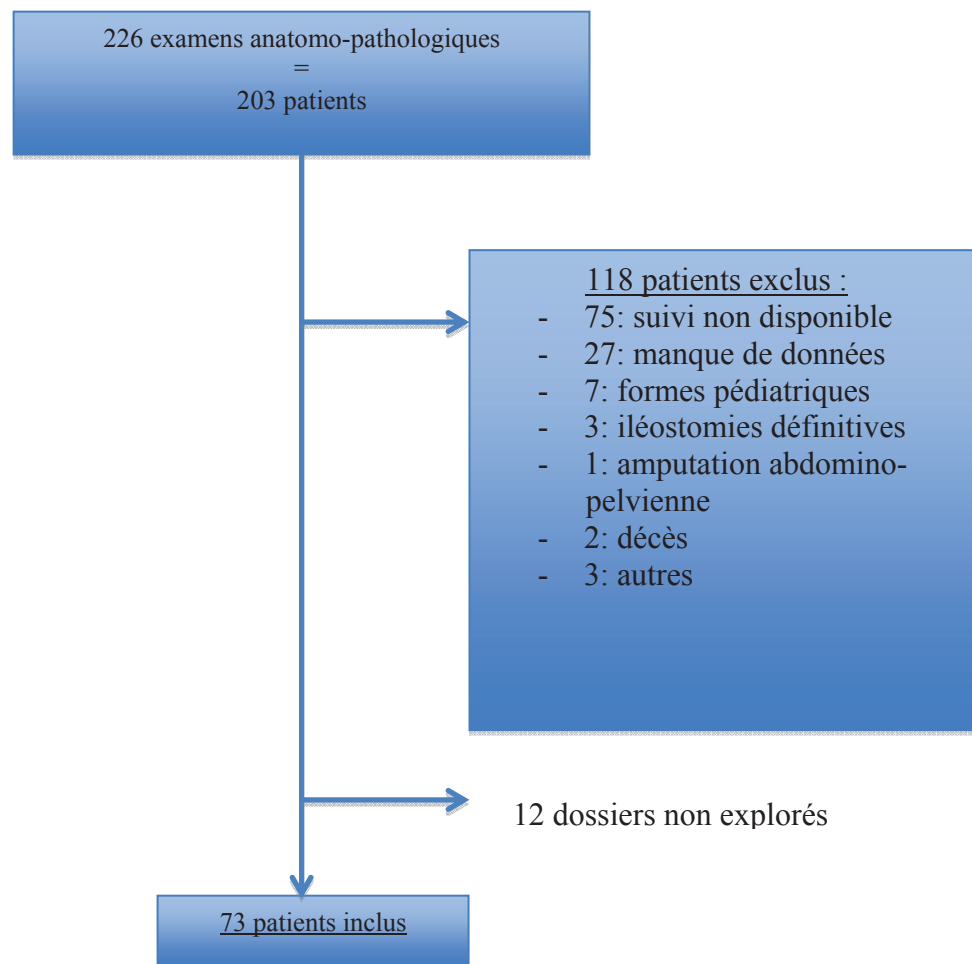


Figure 14 : Modèle de l'étude.



L'analyse de leur dossier médical a été complète. Les patients avaient un âge médian au moment du diagnostic de la maladie de 25 ans. La localisation de la maladie était essentiellement grêlique comme le montre la figure et le phénotype était pénétrant dans 58% des cas (figure 14). Concernant les localisations digestives supérieures et ano-périnéales, elles touchaient 15% et 18% des patients respectivement (figure 15).

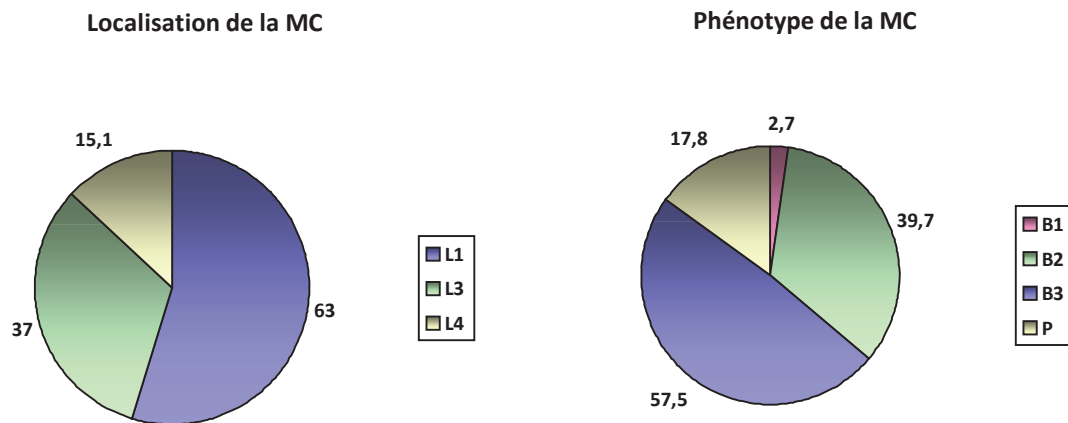


Figure 15: Classification de Montréal: localisation L (à gauche) et phénotype P (à droite) au moment du diagnostic de la maladie de Crohn

Environ 61% des patients avaient un tabagisme actif en période pré-opératoire. Les différentes données cliniques préopératoires sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques pré-opératoires (73 patients)	
Age au diagnostic	25 (13 – 79)
Sexe ratio F/H	39/33
Antécédent de résection pour MC	26 (35,6%)
Antécédent de résection pour MC $\geq$ 2	9 (12,3%)
Antécédent d'appendicectomie	15 (22,1%)
Tabagisme actif préopératoire	39 (60,9%)

L'âge médian des patients au moment de la chirurgie était de 31 ans. La durée médiane d'évolution de la maladie au moment de la chirurgie était de 45 mois. La principale étiologie

de la chirurgie était une sténose dans 75,2% des cas, les autres étiologies étant une iléite, une fistule, un abcès et une perforation dans 5,5%, 11%, 16,4% et 2,7% des cas respectivement (figure 16).

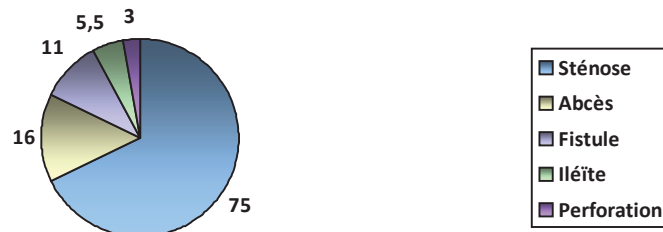


Figure 16: Etiologies de la prise en charge chirurgicale (%)

L'anastomose était effectuée en un temps chez 61 patients (83,6%) alors que 12 patients (16,4%) ont eu une stomie temporaire. Dans environ 8 cas sur 10, l'anastomose était de type latéro-latérale. Les différentes caractéristiques au moment de la chirurgie sont résumées dans le tableau 4.

Age médian au moment de la chirurgie	31 (15 – 79)
Durée médiane d'évolution de la maladie (mois)	45 (0 – 564)
Albuminémie médiane	33,5 (18,8 – 41,8)
Dénutrition sévère	8 (32%)
Corticothérapie dans les 3 mois	30 (42,9%)
Type de résection	
Grêlique	6 (8,2%)
Iléo-colique	67 (91,8%)
Longueur médiane de la pièce (cm)	
Totale	32 (16 – 83)
Grêlique	23,5 (5 – 100)
Remise de continuité	
Immédiate	61 (83,6%)
En 2 temps	12 (16,4%)
Type d'anastomose	
Latéro-latérale	47 (78,3%)
Latéro-terminale	3 (5%)
Termino-terminale	10 (10,7%)

Concernant l'analyse anatomopathologique des pièces de résection intestinale, parmi les 73 patients inclus dans cette étude, 48 (65,8%) ont eu au moment de la chirurgie une analyse de leur limite proximale décrite dans le compte rendu d'anatomo-pathologie. Parmi celles-ci, 27 limites (56,25%) ont été décrites comme saines. La relecture des lames dont la limite proximale était précisée mais non décrite a permis d'identifier 7 nouvelles lames saines permettant ainsi une analyse histologique complémentaire de 34 lames aux limites saines au total.

En post-opératoire immédiat, 51 patients (70,8%) ont reçu un traitement prophylactique, principalement un amino-salicylé (47% des cas) ou un analogue des purines (30% des cas). La poursuite de l'intoxication tabagique concernait 31 patients (50%) alors que 8 patients ont été sevrés. Les caractéristiques cliniques post-opératoires sont ainsi résumées dans le tableau 5.

Tabagisme actif postopératoire	31 (50%)
Traitement prophylactique postopératoire	51 (70,8%)
Pentasa	22 (46,8%)
Imurel	14 (29,8%)
Imurel + pentasa	4 (8,5%)
Imurel + rémicade	2 (4,3%)
Rémicade	1 (2,1%)
Humira + pentasa	1 (2,1%)
Purinethol	1 (2,1%)
Purinethol + pentasa	1 (2,1%)
Entocort	1 (2,1%)
Autres	4 (8,5%)
Endoscopie postopératoire	52 (71,2%)
Récidives cliniques anastomotiques	36 (50%)
Délai médian par rapport à la chirurgie (mois)	19 (1 – 60)
Récidives chirurgicales anastomotiques	7 (9,6%)
Délai médian par rapport à la chirurgie (mois)	54 (7 – 156)
Durée médiane du suivi (mois)	60 (12 – 120)

Une iléo-coloscopie de surveillance entre 3 et 12 mois suivant la chirurgie a été réalisée chez 52 patients (71,2%). Parmi eux, 21 patients (40,4%) avaient un score de Rutgeerts supérieur ou égal à i,2 et étaient donc considérés en récurrence endoscopique anastomotique (figure 17). Parmi ces 21 patients, 15 (71,4%) d'entre eux ont été traités. Le traitement

instauré était un immunosuppresseur (méthotrexate, analogues des purines) dans 60% des cas, un anti TNF dans 26,7% des cas (3 patients sous adalimumab et 1 patient sous vedolizumab).

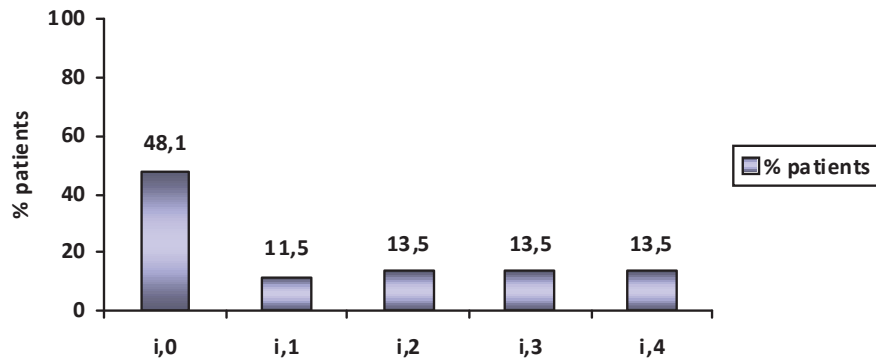


Figure 17.: Répartition du score de Rutgeerts à l'endoscopie réalisée dans les 3 à 12 mois suivant la chirurgie

Les caractéristiques concernant les données de l'endoscopie de surveillance sont résumées dans le tableau 6.

Délai médian par rapport à la chirurgie (mois)	6,5 (4 – 12)
Instauration d'un traitement si récurrence endoscopique	15 (71,4%)
Immunosuppresseur	9 (60%)
Anti-TNF	4 (26,7%)
Entocort	2 (13,3%)

Une récurrence clinique est survenue chez 50% des patients dans un délai médian suivant la chirurgie de 19 mois. Toutes les récurrences cliniques ont été observées dans les 5 ans suivant la chirurgie. Une récurrence chirurgicale survenait chez 7 patients (10%) dans un délai médian de 54 mois suivant la chirurgie.

## 2- Facteurs prédictifs de la récurrence endoscopique anastomotique :

Dans la population étudiée, 52 patients ont bénéficié d'une endoscopie de surveillance entre 4 et 12 mois suivant la chirurgie. Parmi ces patients, 21 (40,4%) avaient un score de Rutgeerts supérieur ou égal à i,2 et le taux de récurrences cliniques était de 67% contre 33% des patients ayant un score inférieur ou égal à i,2 (p=0,015).

Les patients en récurrence endoscopique avaient une maladie plus souvent de localisation iléo-colique au moment du diagnostic par rapport aux patients en rémission, différence significative (figure 18).

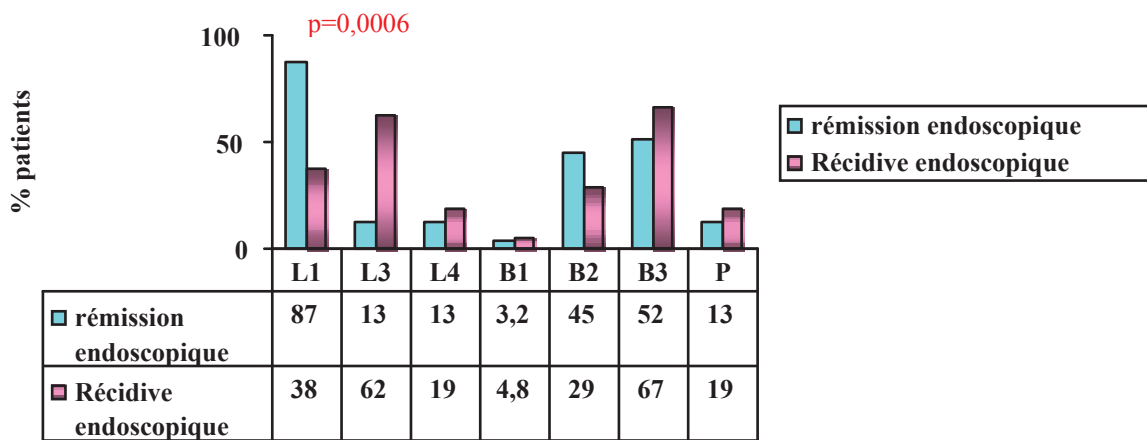


Figure 18: Récurrence endoscopique selon la classification de Montréal (p=0,0006, p=0,0006, p=0,6997, NS, p=0,26, p=0,28, p=0,6997 respectivement)

Le tabagisme actif en période pré-opératoire était retrouvé comme facteur favorisant la récurrence mais cette différence n'était pas significative (71,4% de fumeurs dans le groupe récurrence contre 44,8% dans le groupe non récurrence, p=0,061). Les caractéristiques cliniques pré-opératoires sont résumées dans le tableau 7.

	Groupe récurrence endoscopique (n=21)	Groupe rémission endoscopique (n=31)	p
Age médian au diagnostic	25,5 (14-36)	24 (13-79)	0,67
Antécédent de résection digestive	9 (42,9%)	10 (32,3%)	0,44
Antécédent d'appendicectomie	3 (16,7%)	6 (22,2%)	0,74
Tabagisme pré-opératoire	15 (71,4%)	13 (44,8%)	0,061

Au moment de la chirurgie, dans le groupe de patients en récurrence endoscopique, la maladie de Crohn évoluait depuis plus longtemps (durée médiane de 85,5 mois dans le groupe en récurrence contre 12 mois dans le groupe sans récurrence,  $p=0,02$ ). Le type d'anastomose et la longueur de la pièce de résection n'influençaient pas la récurrence endoscopique. Les différentes variables au moment de la chirurgie sont résumées dans le tableau 8.

<b>Tableau 8 : Caractéristiques cliniques au moment de la chirurgie</b>			
	<u>Groupe récurrence endoscopique (n=21)</u>	<u>Groupe rémission endoscopique (n=31)</u>	p
<b>Durée médiane d'évolution (mois)</b>	<b>85,5 (0-564)</b>	<b>12 (0-360)</b>	<b>0,02</b>
Age médian à la chirurgie	32 (17-61)	28 (15-79)	0,80
Etiologie			
Iléite	1 (4,8%)	2 (6,5%)	1
Sténose	14 (66,7%)	21 (67,7%)	0,935
Fistule	2 (9,5%)	5 (16,1%)	0,687
Abscess	5 (24,3%)	6 (19,4%)	0,617
Perforation	1 (4,8%)	0	0,404
Type d'anastomose			
Latéro-latérale	15 (88,2%)	19 (79,2%)	0,679
Latéro-terminale	1 (5,9%)	2 (8,3%)	1
Termino-terminale	1 (5,9%)	3 (12,5%)	0,629
Longueur de la pièce (cm)			
Totale	33,5 (16-58)	32 (18-83)	0,29
Grêlique	22 (14-51)	21 (9-71)	0,59

La prescription d'un traitement prophylactique au décours immédiat de la chirurgie était associée à un risque moindre de récurrence endoscopique ( $p=0,055$ ). De même, un tabagisme actif poursuivi en période post-opératoire était significativement prédictif de récurrence endoscopique (70% de fumeurs dans le groupe en récurrence contre 21,4% dans le groupe sans récurrence,  $p=0,00077$ ) (figure 19 ci après).

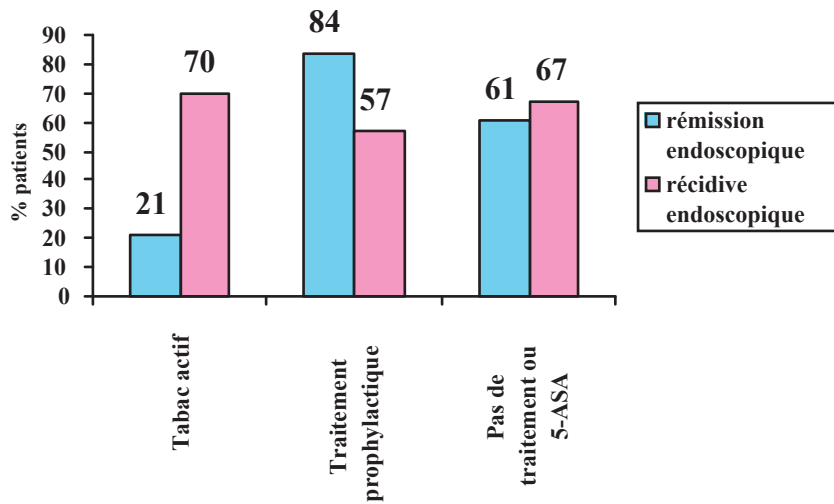


Figure 19: Taux de récurrences et de rémissions endoscopiques selon la présence d'un tabagisme actif et d'un traitement prophylactique en post-opératoire (p=0,0008, p=0,055, p=0,15).

Les caractéristiques post-opératoires des patients selon l'existence d'une récurrence endoscopique sont résumées dans le tableau 9.

	Groupe récurrence endoscopique (n=21)	Groupe rémission endoscopique (n=31)	P
<b>Tabagisme post-opératoire</b>	<b>14 (70%)</b>	<b>6 (21,4%)</b>	<b>0,00077</b>
<b>Traitement prophylactique</b>	<b>12 (57,1%)</b>	<b>26 (83,9%)</b>	<b>0,055</b>
Pas de traitement ou ASA	14 (66,7%)	19 (61,3%)	0,69
<b>Récurrence clinique anastomotique</b>	<b>14 (66,7%)</b>	<b>10 (32,3%)</b>	<b>0,015</b>
<b>Délai médian (mois)</b>	<b>12 (1-51)</b>	<b>24,5 (4-60)</b>	
<b>Délai moyen (mois)</b>	<b>16</b>	<b>37</b>	<b>0,035</b>
<b>Suivi médian (mois)</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>0,62</b>

***Facteurs prédictifs histologiques de la récurrence endoscopique: analyse de la marge proximale***

Une limite proximale décrite comme saine n'était pas prédictive de rémission endoscopique. En effet, elles étaient saines chez 50% des patients en récurrence endoscopique et chez 33,3% des patients en rémission ( $p=0,78$ ). En revanche, les patients qui présentaient une récurrence endoscopique avaient au niveau de leur marge proximale un infiltrat inflammatoire jugé comme plus intense: 80% des patients en rémission avaient un infiltrat jugé comme léger contre 27% des patients en récurrence ( $p=0,03$ ) et 45,5% des patients en récurrence avaient un infiltrat inflammatoire jugé comme modéré contre aucun patient en rémission ( $p=0,035$ ). Les données sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10: caractéristiques histologiques de la zone proximale macroscopiquement saine			
	Groupe récurrence endoscopique (n=11)	Groupe rémission endoscopique (n=10)	p
Longueur médiane	25 (13 – 44)	27,5 (25 – 32)	0,57
Infiltrat inflammatoire			
Absent	3 (27,3%)	2 (20%)	0,11
Transmural	4 (36,4%)	6 (60%)	0,15
Non transmural	4 (36,4%)	2 (20%)	0,15
<b>Léger</b>	<b>3 (27,3%)</b>	<b>8 (80%)</b>	<b>0,03</b>
<b>Modéré</b>	<b>5 (45,5%)</b>	<b>0</b>	<b>0,035</b>
Sévère	0	0	
Abcès cryptiques	1 (9,1%)	1 (10%)	1
Erosions/ulcérations	3 (13%)	0	0,21
GEGC	3 (13%)	3 (27,3%)	1
Altérations architecturales	8 (72,7%)	7 (70%)	1

Le nombre de ganglions et de filets nerveux examinés au sein de chaque plexus était analogue dans les deux groupes.

L'inflammation au niveau des plexus, sous-muqueux et myentériques, était similaire dans les deux groupes: en effet, les cellules mastocytaires, les polynucléaires éosinophiles, les lymphocytaires B et T étaient également présents chez les patients en récurrence et chez les patients en rémission (figures 20 et 21).



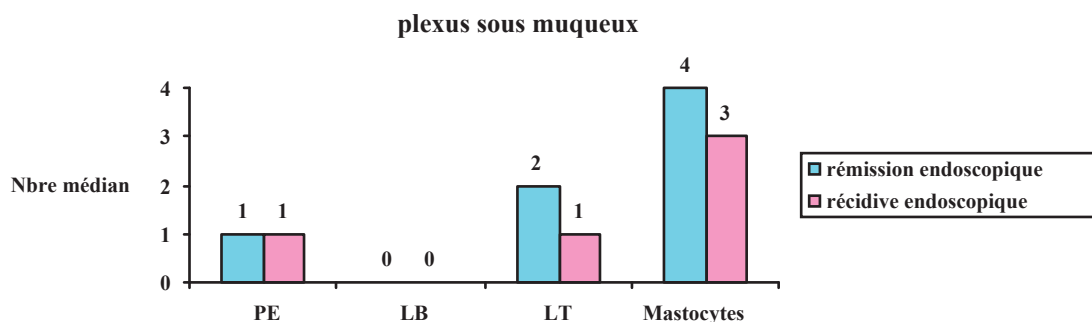


Figure 20: Nombre médian des cellules au sein des plexus sous muqueux selon le statut en rémission ou en récurrence endoscopique en post opératoire (p=0,35, p=0,35, p=0,25, p=0,52 respectivement)

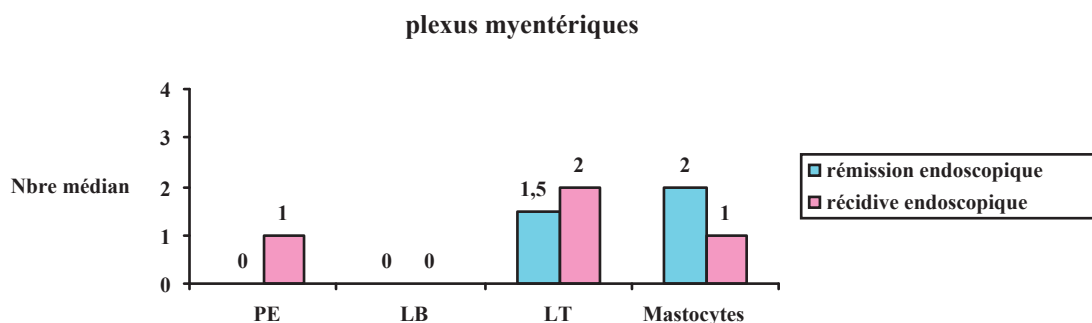


Figure 21: Nombre médian des différentes cellules au sein des plexus myentériques selon le statut en rémission ou en récurrence endoscopique en post opératoire (p=0,75, p=0,49, p=0,49, p=0,91 respectivement)

L'intensité de la plexite n'était pas significativement supérieure chez les patients en récurrence endoscopique tant au niveau sous muqueux (NS) qu'au niveau myentérique (NS).

En analyse multi-variée, une localisation L1 au diagnostic (OR :0,135 IC95% 0,025-0,747, p=0,02), un tabagisme actif post-opératoire (OR :18,3 IC95% 2,773-121,020, p=0,0025) et une durée d'évolution pré-chirurgicale plus longue (OR :1,008 IC95% 1,001-1,015, p=0,03) étaient significativement associés à un sur-risque de récurrence clinique et ce de manière indépendante.

### 3- Facteurs prédictifs de la récurrence clinique anastomotique :

Le taux de récurrence clinique anastomotique était de 50% (36 patients). Toutes les récurrences cliniques sont survenues avant 60 mois avec un délai médian par rapport à la chirurgie de 19 mois.

Un tabagisme actif en période pré-opératoire était prédictif de récurrence clinique anastomotique. En effet, 73% des patients en récurrence fumaient pendant la période préopératoire contre 50% des patients en rémission ( $p=0,059$ ). Le phénotype de la maladie de Crohn ou encore la présence de lésions ano-périnéales au moment du diagnostic n'était pas prédictif de rechute ultérieure. Les données concernant la période pré-opératoire sont résumées dans le tableau 11.

	Groupe récurrence clinique (n=36)	Groupe rémission clinique (n=34)	p
Age médian au diagnostic	25	24,5	0,687
Classification de Montréal			
L1	22 (59,5%)	24 (70,6%)	0,326
L3	15 (40,5%)	10 (29,4%)	0,326
L4	6 (16,2%)	5 (14,7%)	0,86
B1	1 (2,7%)	1 (2,8%)	0,98
B2	17 (46%)	11 (32,4%)	0,24
B3	19 (51,4%)	22 (64,7%)	0,25
P	7 (18,9%)	3 (8,8%)	0,22
Antécédent de résection digestive	11 (30,6%)	14 (41,2%)	0,354
Antécédent d'appendicectomie	9 (25,7%)	5 (14,3%)	0,37
<b>Tabagisme pré-opératoire</b>	<b>22 (73,3%)</b>	<b>16 (50%)</b>	<b>0,059</b>

Au moment de la chirurgie, la durée d'évolution de la maladie était analogue dans les deux groupes ( $p=0,59$ ). La longueur de résection et le type d'anastomose n'étaient pas

prédictifs de récurrence clinique post-opératoire. Les données au moment de la chirurgie sont décrites dans le tableau 12.

	Groupe récurrence clinique (n=36)	Groupe rémission clinique (n=34)	p
Durée médiane d'évolution	45 (0 – 408)	46 (1 – 564)	0,59
Age médian à la chirurgie	31,5 (17-79)	35 (15-68)	0,89
Albumine pré-opératoire	35,4	32	0,43
Etiologie			
Iléite	2 (5,4%)	1 (2,9%)	1
Sténose	27 (73%)	24 (70,6%)	0,82
Fistule	3 (8,1%)	5 (14,7%)	0,47
Abscess	5 (13,5%)	9 (26,5%)	0,24
Perforation	2 (5,4%)	0	0,49
Type d'anastomose			
Latéro-latérale	22 (73,3%)	24 (88,9%)	0,186
Latéro-terminale	1 (3,3%)	0	1
Termino-terminale	7 (23,3%)	3 (11,1%)	0,304
Longueur de la pièce (cm)			
Totale	34 (16-83)	27 (18-75)	0,49
Grêlique	25 (14-100)	22 (9-70)	0,189

Au décours de la chirurgie, la poursuite d'un tabagisme post-opératoire était hautement prédictive de récurrence clinique comme le montre la figure 22. De même, l'instauration d'un traitement prophylactique en post opératoire immédiat était significativement associée à risque de récurrence moindre (figure 22). Ce traitement était au moins un immunosuppresseur chez 66% des patients en rémission et seulement chez 30% des patients en récurrence, différence significative.

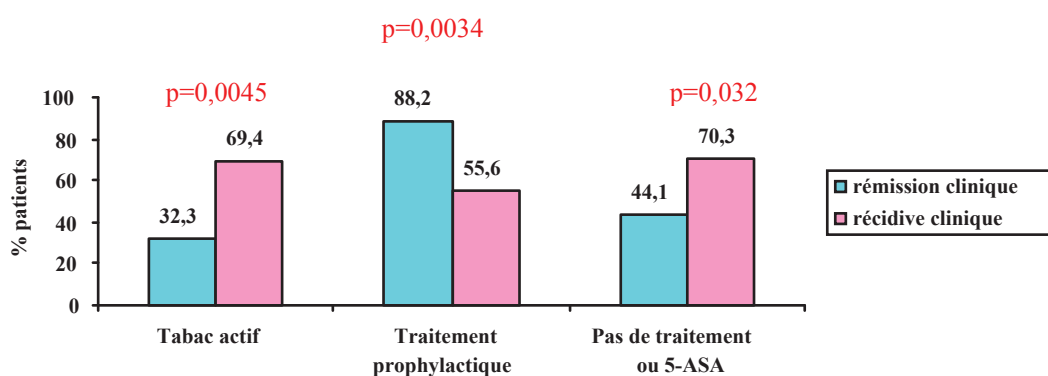


Figure 22: Taux de récurrences et de rémissions selon la présence d'un tabagisme actif et d'un traitement prophylactique en post-opératoire (p=0,0045, p=0,0034 et p=0,032 respectivement).

Le suivi médian des patients était différent avec un suivi de 82 mois pour les patients en récurrence et de 35 mois pour les patients dont la maladie était quiescente en post-opératoire

(p=0,001). Les différentes caractéristiques post-opératoires sont résumées dans le tableau 13 ci dessous.

<u>Tableau 13</u> : caractéristiques cliniques post-opératoires			
	<u>Groupe récurrence clinique (n=36)</u>	<u>Groupe rémission clinique (n=34)</u>	p
<b>Tabagisme post-opératoire</b>	<b>20 (69,4%)</b>	<b>10 (32,3%)</b>	<b>0,0045</b>
<b>Traitement prophylactique</b>	<b>20 (55,6%)</b>	<b>30 (88,2%)</b>	<b>0,0039</b>
<b>Pas de traitement ou ASA</b>	<b>25 (69,4%)</b>	<b>15 (44,1%)</b>	<b>0,032</b>
<b>Suivi médian</b>	<b>82 (24-144)</b>	<b>35 (12-220)</b>	<b>0,001</b>

Concernant l'endoscopie de surveillance, elle a été réalisée chez 52 patients (71%). Un aspect du néo-iléon terminal normal, stade i,0 de Rutgeerts, était associé de manière significative à un taux supérieur de rémissions post-opératoires (p=0,0059). De même, un aspect d'iléite diffuse aphteuse, score i,3 de Rutgeerts, était prédictif de manière significative à un sur-risque de récurrence clinique post-opératoire : 6 patients en récurrence clinique avaient un score de Rutgeerts i,3 contre 1 patient en rémission (p=0,041) (figure 23).

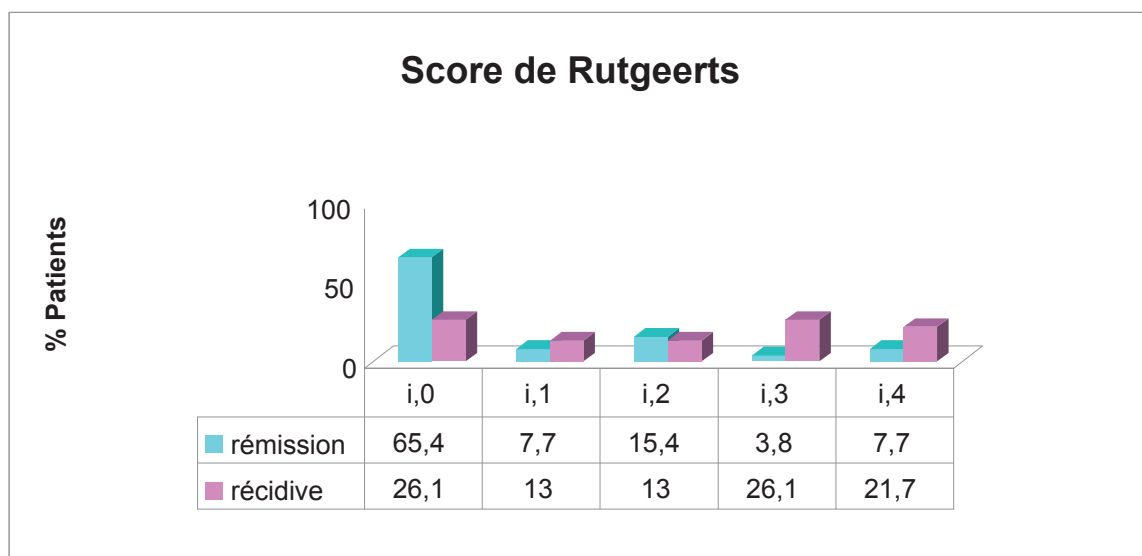


Figure 23: Pourcentages de patients en rémission et en récurrence selon le score endoscopique de Rutgeerts (p=0,0059, p=0,65, p=1, p=0,041, p=0,24 respectivement).

Ainsi, une récurrence endoscopique (score de Rutgeerts supérieur ou égal à i,2) dépistée entre 3 et 12 mois était prédictive de récurrence clinique ultérieure (p=0,017) (figure 24).

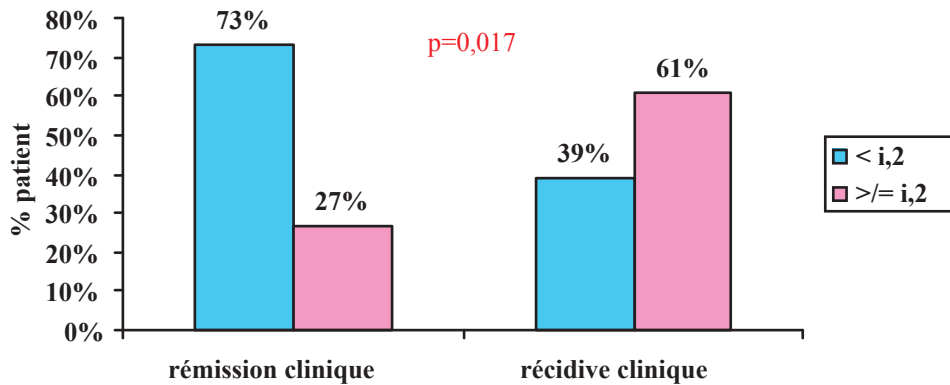


Figure 24: Taux de rémissions et de récurrences cliniques en postopératoire selon le score de Rutgeerts (p=0,017)

### *Facteurs prédictifs histologiques de la récurrence clinique: analyse de la marge proximale*

Une limite proximale décrite comme saine n'était pas prédictive de rémission ultérieure. En effet, elles étaient saines chez 56,7% des patients en récurrence clinique et chez 52,6% des patients en rémission (p=0,78). Cependant, les patients qui présentaient une récurrence clinique ultérieure avaient significativement une marge proximale saine plus courte par rapport aux patients en rémission avec une longueur saine médiane de 25 mm et 30 mm dans les groupes en récurrence et en rémission respectivement (p=0,007). L'intensité de l'infiltrat inflammatoire au niveau de la marge proximale était également prédictif de récurrence clinique: 39% des patients qui ont récidivé avaient un infiltrat modéré contre 9% des patients en rémission (p=0,004) et à l'inverse, 82% des patients en rémission avaient un infiltrat jugé comme léger contre 22% dans le groupe récurrence (p=0,002) (figure 25 ci après). Le caractère transmural ou non n'influait pas l'évolution ultérieure (p=0,15).

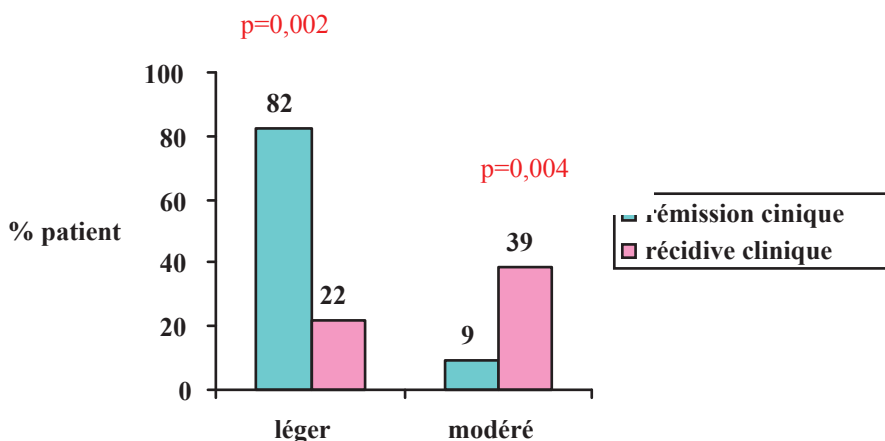


Figure 25: Intensité de l'infiltrat inflammatoire au niveau de la marge proximale selon l'évolution postopératoire (p=0,002 et p=0,004)

Concernant les autres anomalies microscopiques spécifiques de la maladie de Crohn, la présence d'abcès cryptiques, de granulomes ou d'érosions/ulcérations n'était pas associée à un risque de récurrence ultérieure. Les différentes données sont résumées dans le tableau 14.

	Groupe récurrence clinique (n=23)	Groupe rémission clinique (n=11)	p
<b>Longueur médiane</b>	<b>25 (10 – 40)</b>	<b>30 (25 – 39)</b>	<b>0,007</b>
Infiltrat inflammatoire			
Absent	9 (39,1%)	1 (9,1%)	0,11
Transmural	8 (34,8%)	7 (63,6%)	0,15
Non transmural	5 (21,7%)	3 (27,3%)	0,15
<b>Léger</b>	<b>5 (21,7%)</b>	<b>9 (81,8%)</b>	<b>0,002</b>
<b>Modéré</b>	<b>9 (39,1%)</b>	<b>1 (9,1%)</b>	<b>0,004</b>
Sévère	0	0	
Abscès cryptiques	2 (8,7%)	1 (9,1%)	1
Erosions/ulcérations	3 (13%)	1 (9,1%)	1
GEGC	5 (21,7%)	3 (27,3%)	1
Altérations architecturales	13 (50,5%)	8 (72,7%)	0,47

Le nombre de ganglions et de filets nerveux examinés au sein de chaque plexus était analogue dans les deux groupes.

L'inflammation au niveau des deux plexus, sous-muqueux et myentériques, était similaire dans les deux groupes: en effet, les cellules mastocytaires, les polynucléaires éosinophiles, les lymphocytes B et T étaient également présents chez les patients en récurrence

et chez les patients en rémission (figures 26 et 27). L'intensité de la plexite n'était pas significativement supérieure chez les patients en récurrence clinique tant au niveau sous muqueux ( $p=0,46$ ,  $p=0,26$ , NS) qu'au niveau myentérique (NS).

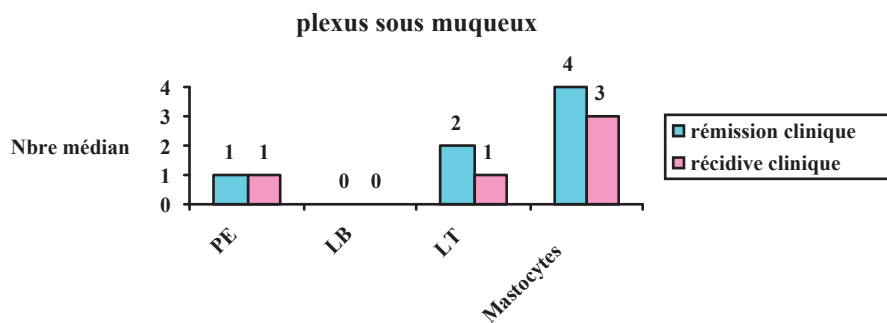


Figure 26: Nombre médian des cellules au sein des plexus sous muqueux selon le statut en rémission ou en récurrence clinique en post opératoire ( $p=0,6$ ,  $p=0,39$ ,  $p=0,91$ ,  $p=0,56$  respectivement).

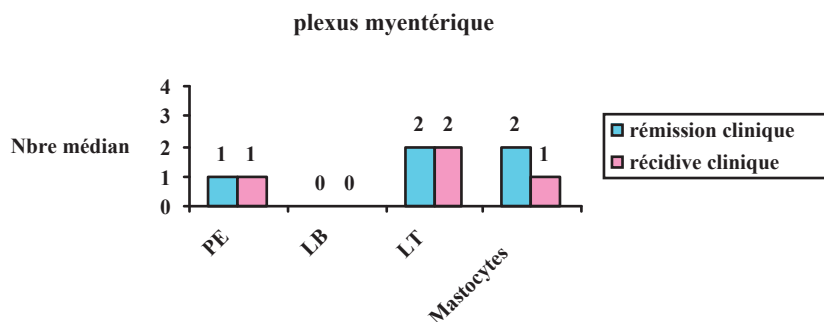


Figure 27: Nombre médian des cellules au sein des plexus myentériques selon le statut en rémission ou en récurrence clinique en post opératoire ( $p=0,4$ ,  $p=0,75$ ,  $p=0,45$ ,  $p=0,55$  respectivement).

En analyse multi-variée, le tabagisme post-opératoire (OR :3,26 IC95% 1,126-9,428,  $p=0,02$ ) et un traitement prophylactique au décours de la chirurgie (OR :0,218 IC95% 0,060-0,783) étaient des facteurs prédictifs de récurrence clinique post-opératoire et ce de manière indépendante.

## Discussion

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, ayant étudié 73 patients opérés pour maladie de Crohn d'une résection iléale et iléo-colique dans 8% et 92% des cas respectivement. L'âge moyen des patients au moment de la chirurgie était d'environ 33 ans. Le suivi post-opératoire médian était de 60 mois et le suivi disponible des patients qui présentaient une récurrence clinique était significativement plus long par rapport à celui des patients en rémission clinique. Cependant, nous avons conduit l'analyse statistique à 5 ans puisque tous les patients avaient récidivé dans le groupe récidive. Ainsi, en prenant cet instant donné, nous avons minimisé l'effet temps-dépendant. Toutefois une analyse complémentaire de la survie sans récurrence prenant en compte ce facteur est en cours pour confirmer nos résultats obtenus au temps fixé arbitrairement. Le taux de récurrence chirurgicale était quant à lui plus faible, de l'ordre de 10% des patients (7 patients). Il s'agissait alors d'une autre résection réalisée plus tardivement dans un délai médian de 54 mois. Compte tenu de la durée de suivi disponible, la récurrence chirurgicale n'a pas pu être appréciée de façon fiable dans ce travail (32). Concernant les facteurs prédictifs de récurrence, le rôle néfaste du tabagisme actif a été mis en évidence de manière significative durant la période post-opératoire, et à la limite de la significativité durant la période pré-opératoire que ce soit pour la récurrence endoscopique que clinique. De plus, les patients n'ayant pas reçu de traitement prophylactique en post-opératoire immédiat, par immunosuppresseur ou biothérapie, étaient beaucoup plus à risque de récurrences endoscopique et clinique. Le score endoscopique de Rutgeerts était également prédictif de la récurrence clinique ultérieure. De plus, la présence de lésions plus sévères prédisait également une récurrence plus précoce. Deux autres facteurs de la maladie étaient retrouvés comme associés à un sur-risque de récurrence endoscopique : une maladie diagnostiquée à un âge plus jeune et une maladie plus étendue, iléo-colique. Enfin concernant notre objectif principal, l'analyse histologique de la pièce opératoire retrouvait deux facteurs prédictifs. D'une part, la longueur microscopique proximale saine et d'autre part, l'intensité de l'infiltrat inflammatoire environnant la zone saine. Concernant l'analyse des plexus, ce travail n'a pas mis en évidence de relation entre plexite sous muqueuse ou myentérique et récurrence post-opératoire.



Une des limites de notre étude était son caractère rétrospectif et certaines données n'ont pas pu être recueillies limitant l'analyse multi-variée. Ainsi, l'analyse des marges saines et les données de l'endoscopie n'ont pu être incluses dans l'analyse multivariée car ces données étaient manquantes chez plus de 20 % des patients inclus. En revanche, nous avons pu confirmer en analyse multivariée le rôle du tabagisme actif en période post-opératoire qui était comme attendu significativement associé à un taux de récurrence supérieur tant au niveau clinique qu'endoscopique. Cependant, les données étaient limitées à l'aspect qualitatif, à savoir l'existence ou non d'une consommation à un instant donné (pré-opératoire et post-opératoire). L'effet bénéfique du sevrage sur l'histoire naturelle de la maladie de Crohn est largement connu dans la littérature (33,34) et cet effet semble être obtenu dès la première année du sevrage. Dans notre étude, les patients ayant sevré leur consommation un an après la chirurgie ont été considérés comme fumeurs, l'information concernant le délai entre la chirurgie et le sevrage n'étant pas disponible, et ce critère de sélection pourrait donc surestimer l'effet néfaste du tabac dans ce travail. Aussi, il a été démontré un effet dose-dépendant avec un seuil de 15 cigarettes par jour déterminant une consommation faible versus une consommation élevée (53). Nous ne disposons pas de cette information et il serait intéressant de la prendre en compte dans des travaux ultérieurs afin de vérifier un sur-risque de récurrence clinique chez les gros fumeurs versus chez ceux dont la consommation est plus faible.

Concernant les facteurs cliniques dits établis de la récurrence post-opératoire décrits dans la littérature, certains facteurs n'ont pas été retrouvés dans notre travail. Ainsi, la présence de lésions ano-périnéales n'était pas associée à un sur-risque de récurrence clinique ou endoscopique. La prévalence d'une atteinte périnéale avant ou après le diagnostic de la maladie de Crohn varie de 10 à 14% (54,55) dans les centres experts. Une étude en population générale, plus récente, retrouvait parmi 715 patients atteints de maladie de Crohn, la présence d'une atteinte périnéale dans 26,6% des cas (56). Dans notre étude, nos données semblent inférieures avec un taux d'atteintes ano-périnéales de 18%. Un manque de puissance dans notre étude pourrait ainsi expliquer ce résultat négatif. Aussi, nous n'avons pas traité le taux de récurrences selon le caractère symptomatique de l'atteinte périnéale chez nos patients ce qui peut également expliquer notre résultat négatif car l'étude qui retrouvait une association significative avait évalué le taux de récurrence en fonction des atteintes périnéales fistulisantes et symptomatiques au moment de la chirurgie (57). De même, le phénotype pénétrant B3 n'était pas prédictif dans notre travail. Même si le phénotype pénétrant est actuellement reconnu comme facteur prédictif de récurrence (44), les données de la littérature restent

discordantes (58-60). Une étude rétrospective récente, avait évalué 12 patients avec un phénotype B2 contre 22 patients avec un phénotype B3 (35). Le délai médian des récurrences cliniques dans cette étude était de 6 ans et était donc plus long que dans notre étude dont le délai médian était de 19 mois (1,6 ans). De plus, le phénotype de la maladie dans l'étude de Sachar et al était établi de manière précise selon les données cliniques et les données histologiques à la chirurgie, alors que dans notre étude le phénotype était établi sur l'ensemble des données cliniques, endoscopiques et radiologiques et non histologique pouvant aussi expliquer l'absence d'association dans ce travail.

L'objectif principal de notre travail portait sur l'évaluation des données de l'analyse anatomopathologique des pièces et particulièrement sur l'existence ou non d'une plexite. Notre étude n'a pas mis en évidence de sur-risque de récurrence clinique ou endoscopique selon la présence et le nombre de cellules inflammatoires au niveau des plexus sous muqueux et myentériques. L'originalité de notre étude résidait dans la définition de la plexite dite pathologique. Contrairement à Ferrante et al et Sokol et al (27,28), nous n'avons pas pris en considération les cellules inflammatoires qui étaient apposées aux ganglions ou aux filets nerveux et nous n'avons comptabilisé que les cellules présentes en leur sein. En effet, la définition utilisée dans les deux précédentes études expose à notre point de vue à deux confusions. La première est d'ordre qualitatif : en effet, les cellules apposées et non au sein des plexus semblent surestimer le nombre de plexites. Il nous a donc pas paru judicieux de prendre en compte ces cellules puisque l'origine de leur présence à ce niveau ne peut être précisée: inflammation primaire du ganglion ou contiguïté de l'infiltrat inflammatoire spécifique de la maladie de Crohn? Ainsi dans l'étude belge, il existait une association entre plexite myentérique et récurrence endoscopique à 3 mois et 1 an ( $p=0,008$  et  $p=0,041$  respectivement) (28). Il est intéressant de noter que nous avons observé un lien statistique entre l'intensité de l'infiltrat inflammatoire et le risque de rechute. Ainsi, ceci laisse à penser qu'en utilisant une définition plus large de la plexite, nos résultats auraient été comparables à ceux des deux équipes qui ont déjà rapporté leur expérience sur le sujet où les taux de plexites d'intensité légère (soit un nombre de cellules inférieur à 4) étaient élevés et concernaient jusqu'à 84% des patients. Il aurait été intéressant de vérifier si la significativité persistait en excluant les cellules inflammatoires apposées aux ganglions et aux filets nerveux myentériques dans les travaux publiés par Ferrante et al et Sokol et al.

Une deuxième confusion liée à la définition de la plexite utilisée dans la littérature était d'ordre quantitatif : aucune relation surface/volume définissant une concentration de cellules par ganglion ou filet nerveux n'a été utilisée. Ceci peut également biaiser à la hausse

l'estimation du nombre de plexites. En effet, la taille des ganglions analysés au niveau des lames est très variable expliquant l'intérêt de définir une plexite par un nombre de cellules par surface de ganglion ou de filet nerveux examiné, mesure nécessitant un logiciel de volumétrie spécifique.

De plus, après l'analyse des premières lames, nous avons constaté que tous les patients ayant une limite proximale pathologique présentaient des lésions au niveau des plexus sous-muqueux et myentériques avec la présence d'un grand nombre de cellules inflammatoires apposées et au sein des ganglions et faisceaux nerveux. Nous avons donc décidé de réaliser l'analyse des plexus situés exclusivement en zone saine proximale afin de limiter au maximum les diagnostics de plexite par excès. On notera que dans l'étude française de l'hôpital Saint Antoine, 15% des limites proximales étaient en zone pathologique ce qui a probablement entrainer une surestimation de fait du nombre de plexites dites pathologiques dans ce travail (27).

Dans notre étude, l'intensité de l'infiltrat inflammatoire au niveau de la zone proximale saine était prédictive de manière significative de récidives clinique et endoscopique. Il en était de même concernant la longueur histologique pour les récidives endoscopiques. Ces deux résultats suggèrent l'importance de l'analyse de la pièce opératoire chez ces patients afin d'optimiser la stratification du risque de récurrence ultérieure. En cancérologie, depuis plusieurs années, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est posée sur des critères entre autres histologiques. En effet, pour les tumeurs dont la taille ne semble pas prédire les récidives ultérieures (néoplasies coliques stade II par exemple, c'est à dire tumeur T3 et T4 N0M0), il est recommandé de prendre en compte entre autre le nombre de ganglions examinés, et la présence d'emboles veineux, périnerveux ou lymphatiques. Il est étonnant de constater que l'estimation du risque de récurrence post-opératoire des patients atteints de maladie de Crohn en pratique quotidienne ne prend pas en compte la pièce opératoire. Par analogie avec la situation des patients opérés pour cancer, les travaux antérieurs sur la plexite et nos constatations sur l'importance de longueur de la marge saine et sur le poids de l'infiltrat inflammatoire sur ces marges, plaident pour la prise en compte des signes histologiques dans les décisions de mise en route d'un traitement prophylactique.

Concernant le choix de ces thérapeutiques, notre travail est en faveur d'une mise en route de traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF en post-opératoire puisque seules ces molécules avaient un effet protecteur sur la rechute clinique notamment. Le moment de la prescription reste débattu. Il peut être décidé dès le post-opératoire immédiat sur des facteurs de risque ou mis en route à distance de quelques mois lors de la constatation d'une récurrence

endoscopique significative (44). Cette seconde option repose sur le caractère prédictif du score de Rutgeerts (29). Nous avons pu confirmer l'intérêt de l'endoscopie post-opératoire et du score de Rutgeerts dans notre cohorte ou le score reste prédictif de la rechute clinique et de sa précocité même dans notre groupe de patients qui ont pourtant reçu un traitement prophylactique dans leur grande majorité. Nous avons toutefois pas pu inclure les données de l'endoscopie dans l'analyse multivariée car du fait de son caractère rétrospectif et des inclusions sur plus de 10 ans le recours à l'endoscopie a évolué au cours du temps et n'était pas systématique notamment pour les premiers malades inclus. Ceci ne remet toutefois pas en cause son intérêt en pratique clinique.

En conclusion, même si nous n'avons pas retrouvé d'association entre plexite sous-muqueuse et/ou myentérique et récurrence postopératoire chez les patients opérés pour maladie de Crohn, notre étude suggère par la mise en évidence du rôle prédictif du niveau de l'inflammation et de la longueur des marges réputées saines que l'analyse de la pièce opératoire a sa place dans l'évaluation du risque de récurrence post-opératoire.

## Bibliographie

- 1- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124 : 521-36.
- 2- Cho JH, Weaver CT. Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133 : 1327-39.
- 3- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H and al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411: 599-603.
- 4- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N and al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411: 537-539.
- 5- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 1841-54.
- 6- Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB and al. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993;88(3) : 356-9.
- 7- Andersson RE, Olaison G, Tysk C and al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 808-14.
- 8- Kaplan GG and coll. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy : a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 2007;56 : 1387-139.
- 9- Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The Commensal Microbiota and Enteropathogens in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;140 (6) : 1720-1728.
- 10- Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G and al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003 ; 52(2) : 237-42.
- 11- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008. 134(2) : 577-94.
- 12- Sokol H, Seksik P, Furet JP and al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ;15 ( 8) : 1183-1189.
- 13- Chouraki V, Savoye G, Dauchet and 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 : 1133-42.
- 14- Cosnes J, Gower Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and naturel history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2001 ;140(6) : 1785-94.
- 15- Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ and al. Crohn's disease in Olmsted county Minnesota 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-8.
- 16- Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ and al. Ulcerative colitis in Olmsted county Minnesota 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-43.
- 17- Loftus CG, Loftus EV, Harmsen and al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-61.
- 18- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 916-24.
- 19- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease : classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis* 2007 ;39 :959-962.
- 20- Hamon JF, Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Le Quintrec Y. [The risk of extra-colonic extension in Crohn's colitis]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1993; 29: 1-10.

- 21- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M and al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 699-706.
- 22- Solberg IC, Vatn MH, Hoie O and al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;133: 412-422.
- 23- Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ and al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implication for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2712-2718.
- 24- Trnka YM, Glotzer DJ, Kasdon EJ and al. The long-term outcome of restorative operation in Crohn's disease. Influence of location, prognostic factors and surgical guidelines. *Ann Surg* 1982;196: 345-55.
- 25- Michelassi F, Balestracci T, Chappell R and al. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214: 230-8.
- 26- ES van Loo et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Journal of Crohn'and Colitis*, 2012. 6,637-646.
- 27- Sokol et al. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009 ; 58 : 1218-1225
- 28- Ferrante et al. The value of Myenteric Plexitis to Predict Early Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Gastroenterology* 2006 ;130 :1595-1606
- 29- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the Postoperative Course of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1990 ;99 :956-963.
- 30- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Natural history of recurrent Crohn's Disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984 ;25 :665-672.
- 31- Malchow et al. The early signs of Crohn's Disease after surgery – a prospective trial. *Gastrointest Endosc* 1987 ;33 :163.
- 32- Buisson A, Peyrin Biroulet L. Review article : the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012 ;35 :625-633.
- 33- Sutherland et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990 ; 98(5 Pt 1) :1123-8.
- 34- Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994 ;106 : 643-8
- 35- Sachar et al. Recurrence Patterns After First Resection for Stricturing or Penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ;15 :1071-1075.
- 36- Bernell et al. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000 ;87 :1697-701.
- 37- Parente et al. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong of symptomatic recurrence of Crohn's disease : a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ;20 :959-68.
- 38- Grundy D, Schemann M. Enteric nervous system. *Curr Opin Gastroenterol* 2007 ;23:121-6
- 39- Caprilli R, Cottone M, Tonelli F and al. Two mesalazine regimens in the prevention of the postoperative recurrence of Crohn's disease : a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ;17 :517-23.
- 40- Rutgeerts et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995 ;108(6) :1617-21.

- 41- Rutgeerts et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005 ;128(4) :856-61.
- 42- Ardizzone et al. Azathioprine and Mesalamine for Prevention of Relapse After Conservative Surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 ;127 :730-740.
- 43- Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W and al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence : efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2010 ;59 : 752-759.
- 44- Van Assche G. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010 ;4,63-101.
- 45- Hellers et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999 ;116 :294-300.
- 46- Ewe et al. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease : a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ;11 :277-82
- 47- Papi et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease : a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ;14 :1419-28.
- 48- Regueiro et al. Infliximab Prevents Crohn's disease Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology* 2009 ;136 :441-450.
- 49- Papamichael et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012.
- 50- De Cruz P, Kamm M, Hamilton AL and al. Adalimumab prevents post-operative Crohn's disease recurrence, and is superior to thiopurines : Early results from the prospective POCER study. ECCO Barcelona February 2012. Abstract P342.
- 51- Colombel et al. Interleukine 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2001 ;49 (1) :42-6.
- 52- Peyrin-Biroulet et al. The natural history of adult Crohn's disease in population based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 289-97.
- 53- Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(11): 1403-11.
- 54- Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm Country during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006; 12:75-81
- 55- Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130-4.
- 56- Erlington TW, Barclay ML, Geary RB and al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012;55: 773-7.
- 57- Hofer B, Bottger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001;48: 152-5.
- 58- Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB and al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29: 588-592.

59- Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, an zl. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease: a study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;38:80-87.

60- Makowiec F, Jehle EC, Koveker G and al. Intestinal stenosis and perforating complications in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993;8:197-200.



## Résumé:

**Objectif:** La prise en charge post-opératoire des patients opérés pour maladie de Crohn iléale ou iléo-colique reste difficile. Certains facteurs sont considérés comme prédictifs établis et d'autres facteurs sont dits non établis par manque de données, comme par exemple la plexite myentérique ou sous-muqueuse. L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer la relation entre la présence d'une plexite sous-muqueuse et/ou myentérique et la survenue de récurrences endoscopiques et cliniques post-opératoires.

**Méthodes:** Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, ayant évalué 73 patients opérés d'une résection iléale ou iléo-colique pour maladie de Crohn. Les caractéristiques recueillies étaient les données démographiques, les caractéristiques de la maladie de Crohn au diagnostic et à la chirurgie, les données concernant l'endoscopie de surveillance avec la présence ou non d'une récurrence endoscopique définie par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à 1,2, les traitements reçus et enfin les données concernant une récurrence clinique éventuelle. Les lames correspondant à la limite proximale de résection dont l'aspect macroscopique était sain ont été revues en aveugle et leur analyse complétée par une nouvelle coloration et une analyse immuno-histochimique. Les liens entre les données cliniques, la plexite myentérique et/ou sous-muqueuse avec les récurrences cliniques et endoscopiques ont été évalués.

**Résultats:** Parmi les 73 patients inclus, 36 ont présenté une récurrence clinique anastomotique dans un délai médian de 19 mois. Parmi les 52 patients ayant eu une endoscopie de surveillance, 21 patients présentaient une récurrence endoscopique. Le nombre de cellules inflammatoires au sein des ganglions et filets nerveux tant au niveau sous-muqueux que myentérique ne différait pas selon le statut vis à vis de la récurrence. En revanche, les patients qui présentaient un infiltrat inflammatoire jugé comme modéré au niveau de la limite proximale étaient plus à risque de récurrences endoscopiques et cliniques ( $p=0,03$  et  $p=0,004$ ). De même, une longueur de marge saine plus courte était associée à un risque de récurrence clinique supérieur ( $p=0,007$ ). Enfin, ont été associés à risque supérieur de récurrence: le tabagisme actif post-opératoire, l'absence de traitement prophylactique. Le score de Rutgeerts

était également prédictifs des récurrences cliniques ultérieures et notamment prédisait des récurrences cliniques plus précoces.

**Conclusion:** Ce travail ne retrouve pas d'association significative entre la présence d'une plexite sous-muqueuse et/ou myentérique et les récurrences post-opératoires après une chirurgie pour maladie de Crohn. En revanche, elle suggère l'importance de l'analyse de la pièce opératoire dans la stratification du risque de récurrence et notamment l'importance de la description des marges de la pièce.

**Mots clés:** récurrence post-opératoire, maladie de Crohn, plexite