

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2018

N° 2018 - 15

**Impact de l'atteinte histologique des
marges de résection après résection
iléo-caecale dans la maladie de Crohn**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

SPECIALISÉ EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 23 FÉVRIER 2018

PAR

Clémentine RIAULT

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Monsieur le Docteur Thierry YZET

DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Mathurin FUMERY

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2018

N° 2018 - 15

**Impact de l'atteinte histologique des
marges de résection après résection
iléo-caecale dans la maladie de Crohn**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

SPECIALISÉ EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 23 FÉVRIER 2018

PAR

Clémentine RIAULT

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Monsieur le Docteur Thierry YZET

DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Mathurin FUMERY

À mon Maître,

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépatogastroentérologue)

Chef du Service d'Hépatogastroentérologie

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(DRIME)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie.

Votre savoir et votre rigueur sont un modèle à suivre.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude sincère.

À mon Maître,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologiques)

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie digestive)

Merci de juger ce travail.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Mathurin FUMERY

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Gastro-entérologie)

Mathurin, un grand MERCI de m'avoir confié ce travail.

Ta disponibilité, ton enthousiasme et ton soutien pendant la réalisation de ce travail ont été une aide précieuse.

Tes conseils toujours bienveillants ont permis de mener à bien ce travail.

Je souhaite également te remercier pour ta pédagogie et l'énergie que tu investis dans notre formation durant notre internat.

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Thierry YZET

Praticien Hospitalier

Chef de pôle « Imagerie médicale »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

À ma maman,

Merci pour ton éducation, merci de m'avoir transmis le goût du travail. Merci de m'avoir permis de réaliser mes études de médecine. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien durant ces 10 années de médecine. Merci de m'avoir accompagnée le jour J, c'est sûrement grâce à toi que je suis arrivée là.

À mon papa,

Parti trop tôt pour pouvoir lire ce manuscrit. Je sais qu'il aurait été fier.

À Julien, mon futur-mari,

Tu partages ma vie depuis 10 ans déjà (le temps passe trop vite) et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci de m'avoir encouragée et permis d'arriver jusqu'ici malgré mon caractère un peu « trempé ».

À mes grands-parents,

Papoum et Mam, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours, un soutien sans faille qui m'est très cher. J'ai beaucoup de chance d'avoir des grands-parents comme vous.

À mes frères et sœurs,

Édouard, Floriane, Tristan et Romane, même si vous n'avez pas toujours compris mon acharnement au travail, merci de m'avoir soutenue et d'avoir supporté mon sale caractère pendant ces années de travail.

À mon oncle et ma vieille tante,

Merci pour votre soutien. La porte de chez vous est toujours grande ouverte et j'y viens comme à la maison. J'aime venir voir ma vieille tante et prendre un thé avec toi.

À mes cousins,

Margot, Maxime, Pauline, Martin, Charlotte et Thomas, nous formons une belle équipe et passer du temps avec vous me permet de recharger les batteries en cas de faiblesse. J'ai de la chance de vous avoir.

À ma belle-famille,

Denis, Michèle, Marie et Augustin, me voilà bientôt officiellement dans votre famille, « pièce rapportée » ou « valeur ajoutée » plutôt comme dirait Michèle, merci pour votre soutien durant toutes ces années. Toujours une petite attention pour remonter le moral des troupes. J'ai été gâtée et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir. Encore Merci.

À Alexandre, Aurore, Valentin, Marine,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble (vacances, soirées...) c'est toujours un plaisir de se retrouver. À bientôt à Veauville.

À Anaïs et Sylvain,

Une première année qui aurait eu un tout autre visage sans vous. Merci pour tout. Pour être médecin il faut passer par la première année et sans vous, ce n'était pas gagné. Merci surtout à toi Ana qui m'a prise sous ton aile. J'ai fait de ton appartement ma deuxième maison. Nous avons fait nos vies mais c'est agréable de voir que rien n'a changé. MERCI.

À Chloé et Marion,

5 ans passés à la BU ensemble et bien plus. Merci pour votre soutien et pour votre ouverture d'esprit. Merci Cholé de nous avoir fait partager ton goût pour la mode et le maquillage. Sans toi je n'aurais aucun style encore aujourd'hui.

À Harmonie,

Merci pour ton soutien et ta bienveillance. Ton humeur joyeuse en toutes circonstances est un modèle pour moi.

À Amina et Clémence,

On fait tout de même de belles rencontres à Compiègne... Merci les filles pour votre soutien et à Amina pour nos petites soirées télé du lundi soir.

À Alexis et Léa,

Le stage de radiothérapie aura au moins servi à ça, merci pour tout ! J'ai eu de la chance de vous trouver et croyez-moi, je ne vais pas vous lâcher. Nos diners hebdomadaires sont

devenus indispensables pour passer une bonne semaine et je suis ravie de voir que même à Quevauvillers, vous venez nous rendre visite.

À Aurélie,

Merci pour ton soutien dans mes débuts en oncologie. Ta bonne humeur quotidienne mettait un peu de soleil dans nos journées.

À Valérie,

Merci pour ton soutien tout au long de mon internat. Toujours de bon conseil au travail comme dans la vie. Dans les bons comme dans les mauvais moments, tu as toujours répondu présente et je ne te remercierai jamais assez.

À Aline,

Tes coups de gueule et ton humeur massacrant au travail ne m'ont pas arrêtée. Toujours prête à rendre service, tu as même nourri mon poisson rouge pendant mes vacances. Tes tenues vestimentaires « colorées » nous ont amusés durant quelques soirées...

À mes anciens co-internes devenus chefs :

Marie, Justine, Ruxandra, Quentin, Julien, Marion, merci pour votre soutien en tant que co-interne et votre aide en tant que chefs. Bientôt nous serons co-chefs...

À Constance,

Mon ancienne co-interne devenue chef à Lille. Tu nous manques beaucoup. Je me souviens de nos cours de plongée du mercredi soir, il fallait de la motivation pour sortir à 21 h dans le froid, mais nous l'avons eu ce niveau 1.

À mes co-internes Marion, Julie, Neila, Clément, Xixi, Anouck,

Que de bons moments passés ensemble, quelques apéros improvisés (il y a toujours une bonne excuse) et surtout les soirées des journées DES. Nous sommes une équipe soudée et beaucoup nous envient.

À mes chefs,

Justine T., Pierre V., Mathurin, Henri, Marthe, Morgane, Adrien, Jean-Philippe Sami et Vincent merci pour vos conseils, votre générosité, votre disponibilité et votre bonne humeur. Merci de m'avoir transmis votre savoir et votre motivation.

À Jean-Louis Dupas, Jean-Paul Joly, Richard Delcenserie, Franck Brazier,

Merci pour votre disponibilité, votre dévouement à former les internes et à leur transmettre votre savoir.

À Mme HENRY Anne-rose,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces 6 mois de radiothérapie. Merci pour votre immense gentillesse et votre écoute qui m'ont beaucoup touchée.

Aux infirmières et aides-soignantes des soins intensifs,

Merci pour votre bonne humeur et votre « grain de folie ». Sans être encore passée dans votre service, vous m'accueillez toujours avec autant de gentillesse. À dans 3 mois...

Aux infirmières, aides-soignantes, ASH de l'HGE A et B,

Merci pour toutes ces années passées ensemble.

Aux infirmier(e)s des endoscopies,

Merci pour votre bonne humeur et votre folie. Travailler avec vous est un plaisir. Merci pour votre patience et votre aide dans mes débuts difficiles. Vous êtes une équipe de choc, ne changez pas !

À Catherine,

Ma secrétaire préférée, merci pour ton aide dans la réalisation de ce travail. Sans toi rien n'aurait été possible. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance au quotidien. Nous avons de la chance de t'avoir.

Aux secrétaires, Régine, Louissette, Catherine, Lise,

Merci pour votre patience, votre disponibilité votre implication et votre gentillesse.

À l'Equipe d'HGE Compiègne Dr Duchmann, Dr Latrive, M. Messerschmitt, Virginie, Dumi et toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires,

Merci pour les 6 mois passés ensemble. Merci de m'avoir formée et d'avoir partagé vos connaissances.

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

Anti-TNF- α : Anti-Tumor-Necrosis-Factor- α

ECCO : European Crohn's and Colitis organization

HR : Hazard ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %

IQR : Interquartiles

IS : Immunosuppresseur

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NS : Non significatif

OR : Odd ratio

Q1 : Premier quartile

Q3 : Troisième quartile

RCH : Recto-colite hémorragique

RIC : Résection iléo-caecale

RPO : Récidive post-opératoire

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	19
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	20
2.1. Population étudiée	20
2.2. Collection des données	20
2.3. Définitions	21
2.3.1. Envahissement des marges de résection	21
2.3.2. Récidive clinique	21
2.3.3. Récidive chirurgicale	21
2.3.4. Hospitalisation	21
2.4. Objectifs	22
2.5. Statistiques	22
3. RÉSULTATS.....	23
3.1. Population	23
3.2. Récidive post-opératoire	25
3.3. Impact des marges sur le risque de récurrence	25
4. DISCUSSION	30
5. RÉFÉRENCES.....	36
6. ANNEXES.....	40
7. RÉSUMÉ DE LA THÈSE	41
8. THESIS ABSTRACT	42

1. INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) évoluant par poussée et pouvant toucher l'ensemble du tube digestif (1). La prise en charge de la MC a été profondément modifiée par l'apparition des immunosuppresseurs puis des anti-Tumor-Necrosis-Factor- α (anti-TNF- α). Malgré tout, un quart des patients nécessitent encore d'être opérés dans les cinq années qui suivent le diagnostic et 70 à 80 % des patients sont opérés au cours de leur vie (2–9).

La chirurgie la plus fréquente au cours de la maladie de Crohn est la résection iléo-caecale (RIC). Cette chirurgie n'est pas curatrice. En effet, 5 ans après la chirurgie, 70 % des patients présentent une récurrence endoscopique, 60 % une récurrence clinique et 20 % nécessitent une seconde chirurgie (3,10–12).

La mise en évidence de facteurs de risque de récurrence permettrait d'identifier les patients à risque et de mettre en place une stratégie individualisée visant à prévenir la récurrence post-opératoire. De multiples auteurs se sont intéressés à ce sujet et certains facteurs, plus ou moins reproductibles, ont été mis en évidence. Le facteur de risque le plus reconnu est le tabac qui multiplierait le risque de récurrence par 2,5 (4,13). Les atteintes ano-périnéales (14), le phénotype fistulisant (B3 de la classification de Montréal) et un antécédent de chirurgie pour maladie de Crohn (15) ont également été reconnus comme facteurs de risque de récurrence.

ECCO (European Crohn's and Colitis organisation) a récemment reconnu la présence d'une plexite myentérique comme facteur de risque. Cependant la recherche d'une plexite myentérique n'est pas réalisée en pratique clinique courante et sa définition n'est pas consensuelle (16). L'atteinte des marges de résection est un marqueur simple, dont l'impact sur le risque de récurrence postopératoire est débattu. Quelques anciennes études réalisées à partir de cohortes de faibles effectifs ont présenté des résultats controversés (17). ECCO a récemment reconnu, dans le dernier consensus européen, que de nouvelles études étaient nécessaires afin d'évaluer l'impact de l'histologie sur le risque de récurrence post-opératoire.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de l'atteinte histologique des marges iléales et ou coliques sur le risque de récurrence après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, uni-centrique, au CHU d'Amiens.

2. 1. Population étudiée

Tous les patients opérés pour une maladie de Crohn étaient inclus de façon prospective et consécutive dans une base de données depuis 1982. Dans cette base, les patients atteints d'une maladie de Crohn opérés d'une résection iléo-caecale au CHU d'Amiens entre le 1^{er} janvier 1982 et le 31 décembre 2016 et ayant bénéficié d'au moins une coloscopie post-opératoire ont été identifiés.

Les patients avec iléostomie définitive, ou opérés d'une résection segmentaire de l'intestin grêle ont été exclus.

2. 2. Collection des données

Les données ont été collectées de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux du CHU d'Amiens. Ce recueil a été réalisé de façon standardisée par un unique investigateur.

Étaient collectées, les *variables démographiques* telles que le sexe, la date de diagnostic et le statut tabagique à la chirurgie ; les *variables cliniques* : le phénotype, la localisation de la maladie selon la classification de Montréal (18) et un antécédent de résection intestinale. Les *variables chirurgicales* étaient également recueillies : date de la chirurgie, indication, réalisation dans un contexte d'urgence, la voie d'abord, le type d'anastomose, la date du rétablissement de continuité en cas de d'iléostomie temporaire et le type d'anastomose. Les *variables histologiques* recueillies concernaient la longueur de résection, l'atteinte histologique des marges de résection (sections iléale et colique) et la présence de granulome. Le *suivi post-opératoire* comprenait : la date de la première coloscopie post-opératoire et la présence d'une récurrence endoscopique (score de Rutgeerts), la survenue d'une récurrence clinique, chirurgicale ou d'une hospitalisation liée à la maladie de Crohn ainsi que toute modification thérapeutique (corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF) au cours du suivi.

2. 3. Définitions

2. 3. 1. Envahissement des marges de résection

L'atteinte des marges de résection était définie par la présence de lésions inflammatoires aiguës sur les marges : érosion, ulcération, infiltration du chorion riche en polynucléaires neutrophiles, abcès cryptiques ou lésions de cryptite. Ces critères ont été recherchés sur les marges de résection iléale et colique.

2. 3. 2. Récidive clinique

La récidive clinique était définie par un score de Harvey-Bradshaw supérieur à 4 (19) associé à une modification thérapeutique (initiation de corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF), une hospitalisation ou une résection chirurgicale. Le délai de la récidive était défini comme l'intervalle de temps séparant la date de la chirurgie (ou date du rétablissement de continuité en cas d'iléostomie de protection) et la date de la récidive clinique.

2. 3. 3. Récidive chirurgicale

La récidive chirurgicale était définie par la présence au cours du suivi d'une nouvelle résection intestinale. Le délai de la récidive était défini comme l'intervalle de temps séparant la date de la chirurgie (ou date du rétablissement de continuité en cas d'iléostomie de protection) et la date de la récidive chirurgicale.

2. 3. 4. Hospitalisation

L'hospitalisation était définie par toute hospitalisation survenue après la chirurgie en rapport avec la maladie de Crohn. Le délai de la récidive était défini comme l'intervalle de temps séparant la date de la chirurgie (ou date du rétablissement de continuité en cas d'iléostomie de protection) et la date de la nouvelle hospitalisation.

2. 4. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'impact de l'atteinte des marges de résection sur la récurrence clinique après résection iléo-caecale au cours de la maladie de Crohn.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier le rôle de l'atteinte des marges de résection sur le risque d'hospitalisation et le taux de nouvelle chirurgie après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn.

2. 5. Statistiques

Les variables quantitatives paramétriques ont été calculées sous forme de moyenne, (intervalle) ou de médiane (interquartile range), et les variables qualitatives ont été calculées en pourcentages. La comparaison des variables quantitatives avec la distribution normale a été réalisée par le test t de Student et le test de Mann-Whitney ou par le test de Wilcoxon pour les variables avec une distribution non normale. Pour les variables qualitatives, un test du chi-2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour identifier les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, exprimé en hazard ratio (HR) ou odds ratio (OR) [intervalle de confiance à 95 % (IC)]. Toutes les variables identifiées avec $p < 0,20$ étaient incluses dans un modèle multivarié. L'analyse était effectuée avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

3. RÉSULTATS

3. 1. Population

Deux cent treize patients ont été initialement identifiés. Quarante-vingt-huit patients ont été exclus pour motifs divers : dossiers incomplets, absence de coloscopie post-opératoire, absence de résection iléo-caecale, absence de rétablissement de continuité ou pour diagnostic de rectocolite hémorragique. Cent vingt-cinq patients ont finalement été inclus (**Figure 1**). Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le **Tableau 1**. La moitié (49,6 %, n=62) étaient des femmes et l'âge médian à la chirurgie était de 33 ans [Q1=24–Q3=42]. L'indication opératoire était dans 7,2 % (n=9) des cas une maladie inflammatoire résistante au traitement médical, dans 45,6 % (n=57) des cas une complication sténosante (B2) et dans 47,2 % (n=59) des cas une complication pénétrante. Trente et un pourcent (n=40) des patients étaient fumeurs au moment de la chirurgie. Une stomie temporaire était réalisée chez 36 patients (28,8 %) et la longueur médiane de résection était de 36 centimètres [27-50]. La durée médiane de suivi était de 8 ans [4, 3-15,2].

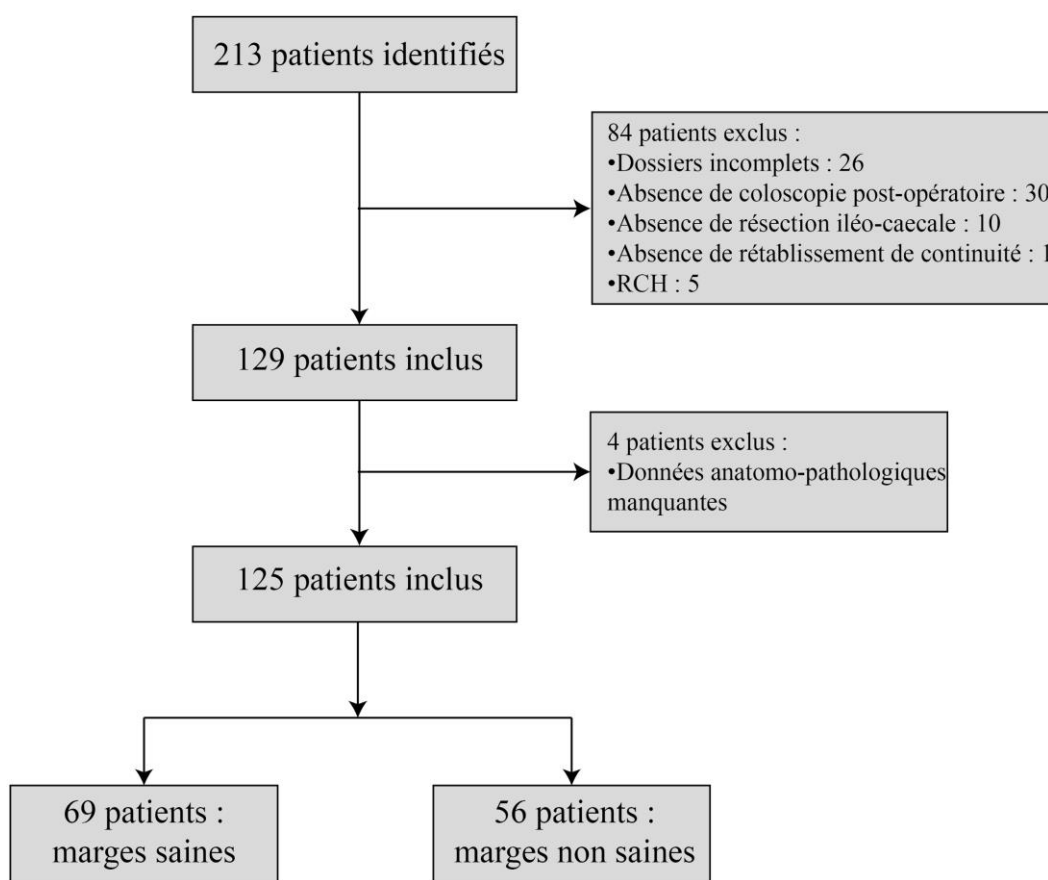


Figure 1. Diagramme de flux. RCH : rectocolite hémorragique.

	n=125
Sexe féminin (n, %)	62 (49,6 %)
Âge au diagnostic (médiane, IQR)	25 [20-32]
Âge à la chirurgie (médiane, IQR)	33 [24-42]
Durée d'évolution de la maladie (médiane, IQR)	5 [1-11]
Localisation (L1 : L2 : L3)	68 : 3 : 54
Phénotype (B1 : B2 : B3)	4 : 51 : 70
L4 (n, %)	18 (14,4 %)
Localisation ano-périnéale (n, %)	30 (24,0 %)
Signe extra-digestifs (n, %)	14 (11,2 %)
Résection antérieure (n, %)	27 (21,6 %)
Tabagisme à la chirurgie (n, %)	40 (32,0 %)
Traitements antérieurs	
- Corticoïdes (n, %)	104 (83,2 %)
- Amino-salicylés (n, %)	71 (56,8 %)
- Immunosuppresseurs (n, %)	52 (41,6 %)
- Anti-TNF α (n, %)	35 (28,0 %)
- Vedolizumab (n, %)	0
- Ustekinumab (n, %)	1 (0,8 %)
- Autres (n, %)	8 (76,4 %)
Traitement à la chirurgie	
- Corticoïdes (n, %)	41 (32,8 %)
- Amino-salicylés (n, %)	9 (7,2 %)
- Immunosuppresseurs (n, %)	12 (9,6 %)
- Anti-TNF α (n, %)	15 (12,0 %)
- Vedolizumab (n, %)	0
- Ustekinumab (n, %)	0
- Autres (n, %)	6 (4,8 %)
Chirurgie en urgence (n, %)	22 (17,6 %)
Indication opératoire	
- Maladie inflammatoire résistante au traitement médical (B1) (n, %)	9 (7,2 %)
- Complication sténosante (B2) (n, %)	57 (45,6 %)
- Complication fistulisante (B3) (n, %)	59 (47,2 %)
Cœlioscopie (n, %)	39 (31,2 %)
Stomie de dérivation (n, %)	36 (28,8 %)
Marges iléales saines (n, %)	85 (68,0 %)
Marges coliques saines (n, %)	94 (75,2 %)
Longueur de résection (cm ; médiane, IQR)	36 [27-50]
Type d'anastomose	
- Mécanique (n, %)	65 (52,0 %)
- Manuelle (n, %)	57 (45,6 %)
Type d'anastomose	
- Termino-latérale (n, %)	12 (9,6 %)
- Latéro-latérale (n, %)	68 (54,4 %)
- Termino-terminale (n, %)	42 (33,6 %)
Complications post-opératoire (n, %)	35 (28 %)

Tableau 1. Caractéristiques de la population.

3. 2. Récidive post-opératoire

Soixante pourcent (n=75) des patients ont présenté une récurrence clinique. Concernant le taux de nouvelle hospitalisation, 27,2 % des patients (n=34) ont été hospitalisés avec un délai médian de 63,1 mois [31-132]. Quinze pourcent (n=19) des patients ont nécessité une nouvelle résection chirurgicale. Le délai médian entre la résection iléo-caecale initiale et cette nouvelle chirurgie était de 71 mois [40-103].

3. 3. Impact des marges sur le risque de récurrence

- Population

Cinquante-six patients (44,8 %) présentaient une atteinte des marges de résection et 69 patients (55,2 %) avaient des marges de résection saines. Les principales caractéristiques des patients avec et sans envahissement des marges de résection étaient comparables (**Tableau 2**).

	Marges saines (n = 69)	Marges atteintes (n = 56)	P
Sexe féminin (n, %)	34 (49,3 %)	28 (51,8 %)	NS
Âge à la chirurgie (médiane, IQR)	34 [26-43]	28,5 [24-40]	NS
Atteinte du tube digestif supérieur (n, %)	9 (13 %)	9 (16,1 %)	NS
Localisation ano-périnéale (n, %)	14 (20,9 %)	16 (28,6 %)	NS
Signes extra-digestifs (n, %)	7 (10,1 %)	7 (12,5 %)	NS
Résection antérieure (n, %)	17 (24,6 %)	10 (17,9 %)	NS
Tabagisme à la chirurgie (n, %)	23 (33,3 %)	17 (30,4 %)	NS

Tableau 2. Caractéristiques des patients selon l'atteinte des marges. IQR : interquartile range ; NS : non significatif.

- *Récidive clinique*

Cinq ans après la chirurgie, respectivement 29 (51 %) et 23 (34 %) patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique ($p=0,034$). À la fin du suivi, respectivement 34 (60 %) et 33 (47 %) patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique ($p=0,07$) (**Figure 2**) (**Tableau 4**). Le délai médian de la récurrence était de 3,4 ans [1,0-10] chez les patients avec des marges atteintes contre 9 ans [70-191] chez les patients avec des marges saines ($p=0,0001$) (**Tableau 3**).

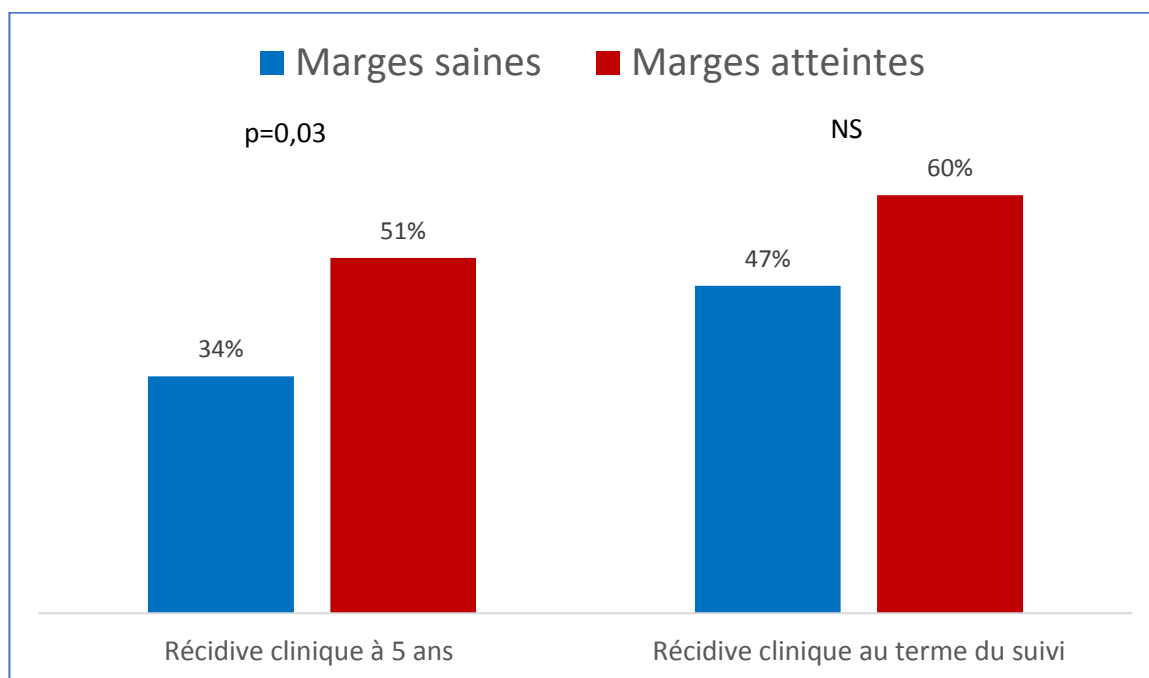


Figure 2. Risque de récurrence à 5 ans et au terme de suivi chez les patients avec et sans atteintes des marges de résection. NS : non significatif.

- *Récurrence chirurgicale et nouvelle hospitalisation*

Le taux d'hospitalisation liée à la MC au terme du suivi était de 37,5 % ($n=21$) chez les patients avec marges atteintes contre 18,8 % ($n=13$) chez les patients avec des marges saines ($p=0,02$). Quatorze patients (25 %) avec des marges atteintes étaient réopérés au terme du suivi contre cinq patients (7 %) avec des marges saines ($p=0,04$) (**Figure 3**). Les délais médians de récurrence chirurgicale et de nouvelle hospitalisation n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes (**Tableau 3**).

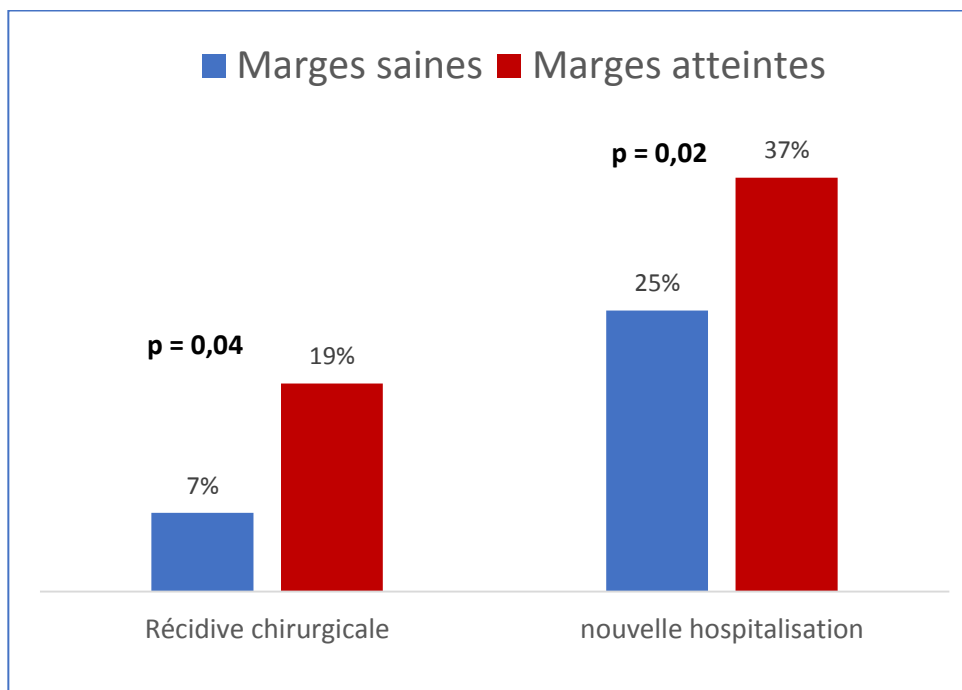


Figure 3. Risque de récurrence chirurgicale et de nouvelle hospitalisation chez les patients avec et sans atteintes des marges de résection.

	Marges saines (n=69)	Marges atteintes (n=56)	p
Délai médian de récurrence clinique	9 ans [70-191]	3.4 ans [1.0-10]	0,0001
Délai médian de nouvelle hospitalisation	94,7 mois [36-132]	60 mois [22.5-105.5]	NS
Délai médian de récurrence chirurgicale	71,5 mois [36-132]	69 mois [45-98]	NS

Tableau 3. Délais de récurrence selon l'envahissement ou non des marges de résection.

NS : non significatif.

	Marges saines (n=69)	Marges atteintes (n=56)	p
Récurrence clinique à 5 ans	23 (34 %)	29 (51 %)	0,034
Récurrence clinique au terme du suivi	33 (47 %)	34 (60 %)	NS
Nouvelle hospitalisation	13 (18,8 %)	21 (37,5 %)	0,02
Récurrence chirurgicale	5 (7,2 %)	14 (25 %)	0,04

Tableau 4. Taux de récurrences selon l'envahissement ou non des marges de résection.

NS : non significatif.

L'analyse multivariée confirme que l'atteinte des marges de résection était indépendamment associée au risque de nouvelle hospitalisation et à la récurrence chirurgicale avec des odds ratio (OR) à 2,5 [1,1-5,5] p=0,03 et 4 [1,3-12,5] p=0,01 respectivement (Tableau 5 et Tableau supplémentaire 1).

Analyses	Délai récurrence clinique HR (IC95 %)		Nouvelle hospitalisation OR (IC95 %)		Récurrence chirurgicale OR (IC95 %)	
	Uni-variée	Multi-variée	Uni-variée	Multi-variée	Uni-variée	Multi-variée
Marges iléales	1,12 [0,67-1,89] p=0,6756	/	1,81 [0,8-4,1] p=0,1543	/	2,17 [0,80-5,88] p=0,1229	/
Marges coliques	0,96 [0,55-1,69] p=0,8981	/	2,17 [0,9-5,2] p=0,0797	/	2,0 [0,71-5,88] p=0,1829	/
Totaux	1,35 [0,83-2,22] p=0,2277	/	2,5 [1,09-5,5] p=0,0287	2,9 [1,21-7,14] p=0,0166	4,0 [1,33-12,5] p=0,0134	4,69 [1,44-15,31] p=0,0104

Tableau 5. Impact des marges sur le risque de récurrence (analyses uni et multivariée)

OR : odd ratio ; HR : Hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

- Expositions aux corticoïdes, immunosuppresseurs (IS) et anti-TNF- α

En post-opératoire, les patients avec marges atteintes étaient plus souvent exposés aux corticoïdes, aux IS et aux anti-TNF- α en comparaison avec les patients ayant des marges saines avec des expositions respectives à 50 % (n=28) versus 40 % (n=28) (p=0,19) ; 64 % (n=36) versus 46 % (n=32) (p= 0,034) et 47 % (n= 28) versus 39 % (n= 27) (p=0,11) (**Figure 4**).

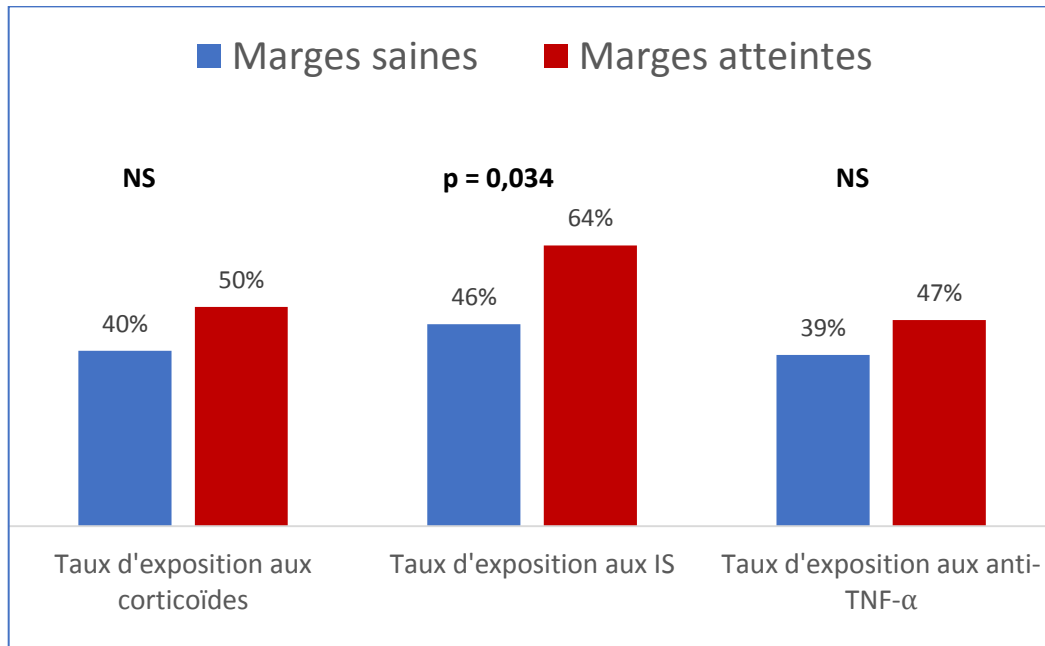


Figure 4. Taux d'exposition post-opératoire aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs (IS) et aux anti TNF- α chez les patients avec et sans atteinte des marges de résection. IS : immunosuppresseurs ; NS : non significatif.

4. DISCUSSION

Nous avons mis en évidence dans cette étude de cohorte rétrospective, l'impact de l'atteinte histologique des marges de résection après RIC pour MC sur le risque de récurrence clinique et chirurgicale ainsi que sur le risque d'hospitalisation.

Dans la MC, la chirurgie n'est malheureusement pas curative. Le taux de récurrence postopératoire (RPO) varie selon la définition utilisée, qu'elle soit clinique, endoscopique, radiologique ou chirurgicale. Globalement, dans les études en population, le taux de récurrence clinique varie de 28 à 45 % et de 36 à 61 % à 5 et 10 ans, respectivement.

La stratégie de prévention de la RPO après RIC est basée en 2018 sur la présence ou non de différents facteurs de risque de récurrence. Les patients fumeurs ont un risque de récurrence clinique deux fois plus élevé que les non-fumeurs, le tabagisme étant le seul facteur systématiquement rapporté dans les essais cliniques. La maladie perforante est un facteur de risque indépendant de récurrence postopératoire. Une localisation ano-perinéale et la résection étendue du grêle (> 50 cm) sont également des facteurs de risque établis. ECCO reconnaît aussi dans son dernier consensus, la présence de granulome et d'une plexite myentérique comme des facteurs de risque indépendants de RPO (16). ECCO recommande un traitement préventif après résection chez les patients présentant au moins un facteur de risque de récurrence et reconnaît les thiopurines ou les anti-TNF comme les traitements de choix (16). D'autres facteurs potentiellement à risque de RPO sont encore débattus. ECCO recommande de nouvelles études afin de clarifier l'impact du sexe, de la durée d'évolution de la maladie, du type de chirurgie ou des marges de résection.

En effet, concernant l'impact des marges de résection, les données de la littérature sont conflictuelles. À ce jour, quatorze études (**Tableau 6**) ont rapporté l'impact de l'atteinte des marges sur le risque RPO (17,20–33). Ces études sont, cependant, difficilement comparables en raison d'importantes différences méthodologiques, notamment dans la définition de la récurrence et de l'atteinte des marges.

Pennington *et al.* (20) définissent la récurrence comme la nécessité d'introduire ou d'augmenter les traitements de la MC ; Heuman *et al.* (21), Cooper *et al.* (22), Heimann *et al.* (28) et Lindhagen *et al.* (29) définissent la récurrence comme une combinaison de symptômes associés à des arguments endoscopiques, radiographiques ou histologiques. Fazio *et al.* (23) et Kinchen *et al.* (30) définissent la récurrence comme la nécessité d'une nouvelle chirurgie pour récurrence pré-anastomotique. Dans notre étude nous avons distingué deux types de récurrence : (i)

la récurrence clinique définie comme l'association d'un score de Harvey-Bradshaw > 4 et d'une modification thérapeutique, d'une hospitalisation ou d'une nouvelle résection et (ii) la récurrence chirurgicale. Ces définitions nous ont permis une évaluation stricte et objective de la récurrence. Cela nous a permis de ne pas considérer à tort en récurrence clinique les patients présentant des symptômes isolés qui peuvent mimer une récurrence clinique, mais aussi être une conséquence directe de la résection iléo-caecale par perte de la continence valvulaire et non liée à une maladie récidivante (34).

La définition de l'atteinte des marges était aussi différente dans ces quatorze études. À ce jour, il n'existe pas de définition consensuelle de l'activité histologique dans la MC et contrairement à la RCH, il n'existe pas de score d'activité histologique. Dans notre étude, nous avons utilisé une définition proposée par l'équipe d'anatomopathologie du CHU d'Amiens incluant la présence de lésions inflammatoires aiguës sur les marges : érosion, ulcération, infiltration du chorion riche en polynucléaires neutrophiles, abcès cryptiques ou lésions de cryptite. Cette définition a pour avantage d'être simplement réalisable en pratique clinique. Sa reproductibilité devrait cependant être évaluée, ainsi que le poids des différentes lésions histologiques présentes dans cette définition de façon indépendante. En effet, dans la littérature, les auteurs définissent généralement plusieurs groupes de patients en fonction de la sévérité de l'atteinte histologique (20,21,23,25,26,28,29) : (i) marges indemnes de lésion inflammatoires, (ii) inflammation non spécifique, (iii) inflammation objective avec stigmates de MC (granulome, cryptite, abcès, ulcères). Certains distinguent également les lésions inflammatoires aiguës et chroniques (20,22). Krause *et al.* (32) définissent l'envahissement des marges uniquement sur l'aspect macroscopique de la pièce opératoire apprécié par le chirurgien en per-opératoire.

La durée de suivi des études ayant évalué l'impact des marges de résection est variable et la majorité présentent des durées médianes de suivi inférieures à notre étude (8 ans). Des délais de suivi courts pourraient expliquer la négativité de certaines de ces études. La plupart des études disponibles sont anciennes et ont été publiées avant l'ère des biothérapies. Ces nouvelles molécules utilisées de plus en plus précocement ont probablement modifié l'histoire naturelle de la récurrence postopératoire. Notre étude a inclus 125 patients opérés entre le 1^{er} janvier 1982 et le 31 décembre 2016 dont 100 patients opérés après le 1^{er} janvier 2000.

Finalement, six études ont rapporté un impact des marges de résection sur le risque de RPO. Lindhagen *et al.* (29) ont observé un taux de récurrence de 73 % chez les patients présentant un envahissement microscopique majeur des marges de résection (ulcères, abcès cryptiques ou granulomes), 47 % chez les patients présentant une atteinte minime des marges

de résection (augmentation des cellules inflammatoires muqueuses et sous muqueuses) et 39 % chez les patients indemnes d'envahissement des marges. Kinchen *et al.* (30) ont mis en évidence un risque de récurrence chirurgicale à 5 ans de 15,4 % chez les patients avec atteintes des marges de résection contre 2,5 % chez les patients avec marges saines avec un Hazard Ratio à 9,59 ; $p=0,002$. Karesen *et al.* (27) ont observé un taux de récurrence plus élevé en cas de marges de résection atteintes comparé aux patients ayant des marges de résection saines (66 % $n=8/12$ versus 14 % $n= 6/42$). Nygaard *et al.* ont mis en évidence un taux de récurrence à 1 an de 9 % en cas de chirurgie radicale (marges de résection saines macroscopiquement et microscopiquement) et de 53 % ($p<0,001$) en cas de chirurgie non radicale (atteinte histologique des marges de résection), Krause *et al.* (32) ont observé après un suivi de médian de 18 ans, un taux de récurrence de 31 % en cas de chirurgie radicale (marges de résection macroscopiquement saines sur au moins 10 cm) comparé à 83 % en cas de résection non radicale (marge macroscopique <10 cm) ($p<0,01$). Wolff *et al.* (33) retrouvaient une augmentation du taux de récurrence chez les patients ayant une atteinte microscopique des marges de résection (avec 89,4 % de récurrence) comparée à la population de patients de la Mayo Clinique ayant une résection pour MC (15 % à 2 ans, 40 % à 5 ans et 55 % à 10 ans).

Si l'atteinte des marges de résection semble avoir un impact négatif, la marge de résection reste à définir et varie de 2,5 à 45 cm selon les auteurs (27,31,35–37). De nouvelles études sont nécessaires afin de répondre à cette question. L'enjeu est important dans une stratégie d'épargne de résection de grêle afin d'éviter à terme l'insuffisance intestinale.

L'atteinte isolée des marges de résection iléale ou colique n'était pas associée à la RPO. L'effectif faible dans chacun de ces groupes pourrait expliquer ces résultats.

Nous sommes bien conscient des faiblesses de notre étude. Son caractère rétrospectif rend plus difficile le recueil de données. Le caractère uni-centrique de notre travail est également une limite mais permet une évaluation standardisée par un investigateur unique. L'absence de relecture systématique des pièces anatomopathologique pourrait aussi influencer nos résultats. La reproductibilité de cette définition serait à déterminer.

Notre étude a aussi quelques forces. La récurrence a été définie par plusieurs critères, stricts et objectifs. Le délai de suivi de notre étude, a permis une évaluation à long terme de l'impact des marges de résection.

En conclusion, nous avons identifié l'atteinte histologique des marges de résection après résection iléo-caecale dans la MC comme un facteur de risque indépendant de récurrence clinique, de récurrence chirurgicale et de nouvelle hospitalisation. L'atteinte de marges de résection pourrait rentrer comme facteur de risque dans les algorithmes de prise en charge de la RPO. Les résultats de notre étude devront être confirmés par une étude prospective, multicentrique et de large effectif.

Auteurs	Année	Résections (n=)	Médiane de suivi	Type d'envahissement	Objectifs de l'étude	Résultats
Pennington et al. (20)	1980	103	5,4 ans	Microscopique	Evaluer l'influence de l'atteinte des marges de résection sur la récurrence clinique (nécessité d'introduire ou d'augmenter un traitement anti-inflammatoire) et les complications anastomotiques	Il n'existe pas d'impact de l'atteinte des marges de résections sur la récurrence clinique, sur la récurrence anastomotique, le délai de la récurrence anastomotique ni sur le taux de nouvelle chirurgie
Heuman et al. (21)	1983	67	5,6 ans	Microscopique	Evaluation de l'influence de l'atteinte histologique des marges de résection sur la récurrence définie par des symptômes associés à des arguments radiologiques (baryum)	Il n'existe pas d'impact de l'atteinte des marges de résection sur la récurrence
Cooper et Williams (22)	1986	154	6 ans	Microscopique	Déterminer si la présence d'un envahissement microscopique des marges de résection augmente significativement le risque de récurrence (symptômes confirmés par la radiologie +/- l'histologie)	Il n'existe pas de différence significative chez les patients ayant un envahissement microscopique ou non sur le risque de récurrence clinique, le délai de cette récurrence ou sur le risque de récurrence chirurgicale
Adloff et al. (25)	1987	58	3 ans	Microscopique	Influence d'un résidu microscopique sur les marges de résection sur le risque de récurrence chirurgical	Aucune différence significative entre les patients ayant un envahissement des marges et ceux indemnes sur le taux de récurrence chirurgicale
Kotanagi et al. (26)	1991	100	11,5 ans	Microscopique	Etudier si l'atteinte histologique des marges de résection influence le risque de récurrence anastomotique	La récurrence anastomotique n'est pas influencée par des paramètres cliniques ou histologiques
Fazio et al. (23)	1996	131	4,6 ans	Macroscopique et microscopique	Evaluer l'impact des marges de résections sur la récurrence (définie par une nouvelle chirurgie pour récurrence pré-anastomotique)	La récurrence n'est pas influencée par la largeur de la marge de résection macroscopique. Le risque de récurrence n'est pas augmenté en cas d'atteinte microscopique des marges de résection
Kurer et al. (24)	2007	60	36 mois	/	Identification des facteurs prédictifs de récurrence symptomatique précoce (<36 mois) après résection (symptômes confirmés par les données radiologiques, endoscopiques ou histologiques)	Récurrence symptomatique précoce imprévisible
Karesen et al. (27)	1981	59	10 ans	Microscopique	Evaluation à long terme des résultats du traitement chirurgical, évaluation du risque de récurrence (prenant en compte les symptômes, le syndrome inflammatoire biologique, l'imagerie et la nécessité d'une nouvelle chirurgie) selon l'envahissement ou non des marges de résection	Le taux de récurrence est plus faible chez les patients ayant des marges de résection indemnes d'envahissement histologique comparé aux patients présentant un envahissement microscopique des marges
Heimann et al. (28)	1993	164	36 mois	Microscopique	Identifier les facteurs de risque de récurrence symptomatique précoce (symptômes confirmés par les données endoscopiques, radiologiques ou histologiques)	Les patients à haut risque de récurrence symptomatique précoce sont les patients avec des résections avec anastomoses multiples et présentant une inflammation microscopique des marges

Lindhagen et al. (29)	1983	110	9,3 ans	Microscopique	Evaluer l'influence de l'atteinte histologique des marges de résection sur la récurrence (symptômes confirmés par les données endoscopiques, radiologiques ou histologiques)	L'atteinte histologique des marges de résection (ulcères, granulome) est corrélée à une augmentation significative du taux de récurrence
Kinchen et al. (30)	2012	224	5 ans	Microscopique	Evaluation du risque de récurrence chirurgicale selon l'envahissement des marges de résection	La présence de lésions actives au niveau des marges de résection est associée à un risque plus élevé de nouvelle résection à 5 ans
Nygaard et Fausa (31)	1977	76	4 ans	Macroscopique et microscopique	Evaluation du risque de récurrence à un an (symptômes confirmés par endoscopie ou nouvelle chirurgie) selon l'atteinte ou non des marges de résection	Le risque de récurrence durant la première année est significativement plus faible après une résection radicale (marges de résection macroscopiquement et microscopiquement saines) par rapport à une résection non radicale. Pas de différence significative après
Krause et al. (32)	1985	179	18 ans	Macroscopique	Résultats à long-terme du taux de récurrence selon l'envahissement macroscopique ou non des marges de résection après chirurgie dans la MC	Le caractère macroscopiquement sain des marges de résection est associé à un taux de complication plus faible (récurrence, nouvelle chirurgie, meilleure qualité de vie)
Wolff et al. (33)	1983	710	5 ans	Microscopique	Evaluation de l'importance des marges de résection sur la récurrence (symptômes, nécessité d'une nouvelle chirurgie, arguments endoscopique ou d'imagerie) dans la maladie de Crohn	Le taux de récurrence est statistiquement plus élevé chez les patients avec envahissement microscopique des marges de résection comparé au taux de récurrence connu après résection dans la maladie de Crohn
Riault et al.	2018	125	8 ans	Microscopique	Evaluation du risque de récurrence clinique, chirurgicale et de nouvelle hospitalisation selon l'atteinte histologique des marges de résection	L'atteinte histologique des marges de résection après RIC dans la MC est un facteur de risque indépendant de récurrence clinique, de récurrence chirurgicale et de nouvelle hospitalisation

Tableau 6. Études s'intéressant à la relation entre l'atteinte histologique des marges de résection et la récurrence.

5. RÉFÉRENCES

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389:1741–55.
2. Bobanga ID, Bai S, Swanson MA, Champagne BJ, Reynolds HJ, Delaney CP, et al. Factors influencing disease recurrence after ileocolic resection in adult and pediatric onset Crohn's disease. *Am J Surg*. 2014;208:591–6.
3. Decousus S, Boucher A-L, Joubert J, Pereira B, Dubois A, Goutorbe F, et al. Myenteric plexitis is a risk factor for endoscopic and clinical postoperative recurrence after ileocolonic resection in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48:753–8.
4. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3971–9.
5. Buisson A, Chevaux J-B, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Dig Liver Dis*. 2012;44:453–60.
6. De Cruz P, Bernardi M-P, Kamm MA, Allen PB, Prideaux L, Williams J, et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease: impact of endoscopic monitoring and treatment step-up: Postoperative recurrence of Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2013;15:187–97.
7. Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, et al. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctology*. 2014;18:365–71.
8. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*. 2015;385:1406–17.
9. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59:1200–6.
10. Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS, Mayberry JF. Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut*. 1989;30:990–5.
11. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FL. Recurrence and Reoperation for Crohn's Disease: The Role of Disease Location in Prognosis. *N Engl J Med*. 1981;304:1586–8.

12. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:625–33.
13. Kuenzig ME, Lee SM, Eksteen B, Seow CH, Barnabe C, Panaccione R, et al. Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration. *BMC Gastroenterol.* 2016;16.
14. Yang KM, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, et al. Risk factors for postoperative recurrence after primary bowel resection in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:7016–24.
15. Ng SC, Arslan Lied G, Arebi N, Phillips RK, Kamm MA. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection in a specialist unit: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:551–7.
16. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* 2017;11:135–49.
17. Bressenot A, Peyrin-Biroulet L. Histologic Features Predicting Postoperative Crohn's Disease Recurrence: *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:468–75.
18. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A–36A.
19. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl.* 1980;1:514.
20. Pennington L, Hamilton SR, Bayless TM, Cameron JL. Surgical management of Crohn's disease. Influence of disease at margin of resection. *Ann Surg.* 1980;192:311–8.
21. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjö Dahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg.* 1983;70:519–21.
22. Cooper JC, Williams NS. The influence of microscopic disease at the margin of resection on recurrence rates in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 1986;68:23–6.

23. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996;224:563-571-573.
24. Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IMJ, Leveson SH. Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2007;9:567-71.
25. Adloff M, Arnaud JP, Ollier JC. Does the histologic appearance at the margin of resection affect the postoperative recurrence rate in Crohn's disease? *Am Surg.* 1987;53:543-6.
26. Kotanagi H, Kramer K, Fazio VW, Petras RE. Do microscopic abnormalities at resection margins correlate with increased anastomotic recurrence in Crohn's disease? Retrospective analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:909-16.
27. Kåresen R, Serch-Hanssen A, Thoresen BO, Hertzberg J. Crohn's disease: long-term results of surgical treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16:57-64.
28. Heimann TM, Greenstein AJ, Lewis B, Kaufman D, Heimann DM, Aufses AH. Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann Surg.* 1993;218:294-298-299.
29. Lindhagen T, Ekelund G, Leandroer L, Hildell J, Lindström C, Wenckert A. Recurrence Rate after Surgical Treatment of Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:1037-44.
30. Kinchen J, Rajaratnam K, Kingston G, Mee AS, De Silva AN. 1068 The Presence of Microscopic Disease at the Resection Margins Predicts Post-Surgical Relapse in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2012;142:S-189-S-190.
31. Nygaard K, Fausa O. Crohn's Disease: Recurrence after Surgical Treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12:577-84.
32. Krause U, Ejerblad S, Bergman L. A Long-Term Study of the Clinical Course in 186 Patients. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20:516-24.
33. Wolff BG, Beart RW, Frydenberg HB, Weiland LH, Agrez MV, Ilstrup DM. The importance of disease-free margins in resections for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1983;26:239-43.
34. Lennard-Jones JE, Stalder GA. Prognosis after resection of chronic regional ileitis. *Gut.* 1967;8:332-6.
35. Bergman L, Krause U. Crohn's disease. A long-term study of the clinical course in 186 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12:937-44.

36. Fausa O, Gjone E, Klevmark B, Fretheim B. [Crohn's disease (granulomatous enterocolitis)]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 1971;91:509–11.
37. Weterman IT, Peña AS. The long-term prognosis of ileorectal anastomosis and proctocolectomy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11:185–91.

6. ANNEXES

Variables	Délai récurrence clinique		Récurrence chirurgicale		Nouvelle hospitalisation	
	HR (IC95 %)	p value	OR (IC95 %)	p value	OR (IC95 %)	p value
Age	1,00 [0,99 - 1,02]	0,5953	0,98 [0,98 - 1,03]	0,4156	0,99 [0,95 - 1,02]	0,5214
Montreal localisation				0,8951		
1 vs. 3	0,70 [0,23 - 2,11]	0,5264	1,85 [0,15 - 23,06]	0,3320	1,83 [0,28 - 12,07]	0,8005
2 vs. 3	0,99 [0,45 - 2,19]	0,9823	2,67 [0,33 - 21,83]		2,36 [0,49 - 11,29]	0,2936
Montreal Behavior	0,44 [0,27 - 0,73]	0,0014	1,06 [0,41 - 2,73]	0,9005	1,01 [0,47 - 2,20]	0,9707
Atteinte ano-périnéale	0,81 [0,48 - 1,38]	0,2429	0,91 [0,31 - 2,73]	0,8727	1,22 [0,49 - 3,03]	0,6727
Antécédent résection	1,51 [0,90 - 2,54]	1,1203	0,76 [0,23 - 2,48]	0,6517	1,28 [0,49 - 3,33]	0,6079
Tabagisme actif à la chirurgie	1,23 [0,77 - 1,98]	0,3882	1,40 [0,53 - 3,72]	0,4947	0,87 [0,38 - 1,99]	0,7505
Atteinte oeso-gastro-duodénale L4	1,49 [0,77 - 2,86]	0,2429	1,52 [0,45 - 5,16]	0,5049	2,21 [0,80 - 6,06]	0,1238
Manifestations extra-intestinales	0,77 [0,31 - 1,93]	0,5789	1,07 [0,21 - 5,28]	0,9370	1,20 [0,35 - 4,19]	0,7703
Traitement préopératoire par 5ASA	1,83 [1,11 - 3,01]	0,0168	1,22 [0,47 - 3,19]	0,6869	1,33 [0,60 - 2,96]	0,4790
Traitement préopératoire corticoïdes	1,48 [0,79 - 2,78]	0,2211	1,11 [0,37 - 3,31]	0,8548	1,00 [0,41 - 2,44]	0,9915
Traitement préopératoire par Entocort	1,43 [0,84 - 2,45]	0,1873	0,36 [0,11 - 1,15]	0,0854	0,40 [0,16 - 0,98]	0,0453
Traitement préopératoire par immunosuppresseurs	1,24 [0,75 - 2,06]	0,3918	0,38 [0,13 - 1,11]	0,0757	0,25 [0,10 - 0,62]	0,0029
Traitement préopératoire par anti-TNF	1,17 [0,63 - 2,21]	0,6150	0,23 [0,05 - 1,04]	0,0569	0,35 [0,12 - 0,99]	0,0483
Indication opératoire	0,76 [0,52 - 1,11]	0,1586	0,80 [0,39 - 1,66]	0,5379	0,82 [0,45 - 1,51]	0,5896
Longueur de résection	0,99 [0,98 - 1,01]	0,4811	1,01 [0,98 - 1,03]	0,5486	1,00 [0,98 - 1,02]	0,9056
Type de chirurgie	0,76 [0,56 - 1,01]	0,0574	1,44 [0,80 - 2,58]	0,2200	1,45 [0,91 - 2,30]	0,1189
Urgence	0,51 [0,23 - 1,13]	0,0972	1,15 [0,35 - 3,82]	0,8193	0,89 [0,32 - 2,48]	0,8301
Anastomose mécanique vs manuelle	0,93 [0,56 - 1,56]	0,7969	3,26 [1,16 - 9,15]	0,0252	1,74 [0,79 - 3,84]	0,1671
Type d'anastomose	1,09 [0,74 - 1,60]	0,6658	2,46 [1,06 - 5,75]	0,0372	1,71 [0,88 - 3,30]	0,1104
Complications post-opératoires	0,77 [0,42 - 1,43]	0,4089	1,89 [0,71 - 5,07]	0,2042	1,52 [0,66 - 3,52]	0,3260
Présence de granulome	0,85 [0,52 - 1,40]	0,5308	0,94 [0,36 - 2,46]	0,9051	1,35 [0,61 - 2,99]	0,4544
Marge atteintes	1,35 [0,83 - 2,22]	0,2277	4,0 [1,33 - 12,5]	0,0134	2,50 [1,09 - 5,5]	0,0287
Marge iléale atteintes	1,12 [0,67 - 1,89]	0,6756	2,17 [0,80 - 5,88]	0,1229	1,81 [0,8 - 4,1]	0,1543
Marge colique atteinte	0,96 [0,55 - 1,68]	0,8981	2,00 [0,71 - 5,88]	0,1829	2,17 [0,9 - 5,2]	0,0797

Tableau Supplémentaire 1. Données de l'analyse uni-variée OR : odd ratio ; HR : Hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

7. RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Impact de l'atteinte histologique des marges de résection après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn

Introduction : La résection chirurgicale n'étant pas curative dans la maladie de Crohn, la récurrence postopératoire est une situation pathologique fréquente. L'identification des patients à haut risque de récurrence reste décevante en pratique clinique. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'atteinte des marges iléales et ou coliques sur le risque de récurrence après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU d'Amiens incluant tous les patients opérés d'une résection iléo-caecale entre janvier 1982 et décembre 2016 et ayant bénéficié d'au moins une coloscopie post-opératoire. Les données démographiques, les variables cliniques, chirurgicales et histologiques étaient collectées. L'atteinte des marges était définie par la présence de lésions inflammatoires aiguës sur les marges : érosion, ulcération, infiltration du chorion riche en polynucléaires neutrophiles, abcès cryptiques ou lésions de cryptite.

Résultats : 125 patients ont été inclus, avec une durée médiane de suivi de 8 ans [4, 3-15,2]. La moitié (49,6 %, n=62) étaient des femmes et l'âge médian à la chirurgie était de 33 ans [24-42]. Respectivement 56 (44,8 %) et 69 (55,2 %) patients présentaient des marges atteintes et saines. Cinq ans après la chirurgie, respectivement 29 (51 %) et 23 (34 %) patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique (p=0,034). À la fin du suivi, respectivement 60 % (n=34) et 47 % (n=33) des patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique (p =0,07). Le taux d'hospitalisation liée à la MC au terme du suivi était de 37,5 % (n=21) chez les patients avec marges atteintes contre 18,8 % (n=13) chez les patients avec des marges saines (p=0,02). Quatorze patients (25 %) avec des marges atteintes étaient réopérés au terme du suivi contre cinq patients (7 %) avec des marges saines (p=0,04). L'analyse multivariée confirme que l'atteinte des marges de résection était indépendamment associée au risque de nouvelle hospitalisation (Odds Ratio (OR) : 2,5 [1,1-5,5], p=0,03) et à la récurrence chirurgicale (OR : 4 [1,3-12,5], p=0,01).

Conclusion : L'atteinte histologique des marges de résection après résection iléo-caecale pour maladie de Crohn était associée à une augmentation des risques de récurrence clinique, chirurgicale et de nouvelle hospitalisation.

Mots clés : Maladie de Crohn, récurrence post-opératoire, marges de résection, histologie.

8. THESIS ABSTRACT

Impact of histologic disease at the resection margins after ileocaecal resection in Crohn's disease

Introduction: Since surgical resection is not curative in Crohn's disease, recurrence after surgery is a common situation. The identification of patients at high risk of recurrence remains disappointing in clinical practice. Our study aimed to evaluate the impact of residual microscopic disease on the ileal and colic margins on the risk of recurrence after ileocaecal resection in Crohn's disease.

Materials and methods: We carried out a retrospective study at the Amiens University Hospital, including all patients who underwent ileocaecal resection between January 1982 and December 2016 and who received at least one postoperative colonoscopy. Demographic data, clinical, surgical and histological variables were collected. Microscopic invasion of margins was defined by the presence of acute inflammatory lesions on margins: erosion, ulceration, infiltration of chorion rich in neutrophilous polynuclears, cryptic abscesses or cryptitis lesions.

Results: 125 patients were included, with a median follow-up time of 8 years 4.3-15.2. Half (49.6%, n=62) were women, and the median age at surgery was 33 years 24-42. 56 (44.8%) and 69 (55.2%) patients, respectively, had damaged and healthy margins. Five years after surgery, 29 (51%) and 23 (34%) patients with damaged and healthy margins had clinical recurrence (p=0.034) respectively. At the end of the follow-up, 60% (n=34) and 47% (n=33) patients with damaged and healthy margins had clinical recurrence (p=0.07), respectively. The hospitalization rate for CD at the end of the follow-up was 37.5% (n=21) for patients with damaged margins versus 18.8% (n=13) for patients with healthy margins (p=0.02). 14 patients (25%) with damaged margins were reoperated at the end of the follow-up compared to 5 patients (7%) with healthy margins (p=0.04). The multivariate analysis confirmed that the invasion of the resection margins was independently associated with high risk of new hospitalization (Odds Ratio (OR): 2.5 1.1-5.5, p=0.03) and surgical recurrence (OR: 4 1.3-12.5, p=0.01).

Conclusion: Histological invasion of resection margins after ileocaecal resection for Crohn's disease was associated with an increased risk of clinical and surgical recurrence as well as re-admission to hospital.

Keywords: Crohn's disease, postoperative recurrence, resection margins, histology.

Impact de l'atteinte histologique des marges de résection après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn

Introduction : La résection chirurgicale n'étant pas curative dans la maladie de Crohn, la récurrence postopératoire est une situation pathologique fréquente. L'identification des patients à haut risque de récurrence reste décevante en pratique clinique. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'atteinte des marges iléales et ou coliques sur le risque de récurrence après résection iléo-caecale dans la maladie de Crohn.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU d'Amiens incluant tous les patients opérés d'une résection iléo-caecale entre janvier 1982 et décembre 2016 et ayant bénéficié d'au moins une coloscopie post-opératoire. Les données démographiques, les variables cliniques, chirurgicales et histologiques étaient collectées. L'atteinte des marges était définie par la présence de lésions inflammatoires aiguës sur les marges : érosion, ulcération, infiltration du chorion riche en polynucléaires neutrophiles, abcès cryptiques ou lésions de cryptite.

Résultats : 125 patients ont été inclus, avec une durée médiane de suivi de 8 ans [IQR, 4, 3-15,2]. La moitié (49,6 %, n=62) étaient des femmes et l'âge médian à la chirurgie était de 33 ans [24-42]. Respectivement 56 (44,8 %) et 69 (55,2 %) patients présentaient des marges atteintes et saines. Cinq ans après la chirurgie, respectivement 29 (51 %) et 23 (34 %) patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique (p=0,034). À la fin du suivi, respectivement 60 % (n=34) et 47 % (n=33) des patients avec des marges atteintes et saines présentaient une récurrence clinique (p=0,07). Le taux d'hospitalisation liée à la MC au terme du suivi était de 37,5 % (n=21) chez les patients avec marges atteintes contre 18,8 % (n=13) chez les patients avec des marges saines (p=0,02). Quatorze patients (25 %) avec des marges atteintes étaient réopérés au terme du suivi contre cinq patients (7 %) avec des marges saines (p=0,04). L'analyse multivariée confirme que l'atteinte des marges de résection était indépendamment associée au risque de nouvelle hospitalisation (Odds Ratio (OR) : 2,5 [IC95%, 1,1-5,5], p=0,03) et à la récurrence chirurgicale (OR : 4 [IC95%, 1,3-12,5], p=0,01).

Conclusion : L'atteinte histologique des marges de résection après résection iléo-caecale pour maladie de Crohn était associée à une augmentation des risques de récurrence clinique, chirurgicale et de nouvelle hospitalisation.

Mots clés : Maladie de Crohn, récurrence post-opératoire, marges de résection, histologie.

Impact of histologic disease at the resection margins after ileocaecal resection in Crohn's disease

Introduction: Since surgical resection is not curative in Crohn's disease, recurrence after surgery is a common situation. The identification of patients at high risk of recurrence remains disappointing in clinical practice. Our study aimed to evaluate the impact of residual microscopic disease on the ileal and colic margins on the risk of recurrence after ileocaecal resection in Crohn's disease.

Materials and methods: We carried out a retrospective study at the Amiens University Hospital, including all patients who underwent ileocaecal resection between January 1982 and December 2016 and who received at least one postoperative colonoscopy. Demographic data, clinical, surgical and histological variables were collected. Microscopic invasion of margins was defined by the presence of acute inflammatory lesions on margins: erosion, ulceration, infiltration of the chorion rich in neutrophilous polynuclears, cryptic abscesses or cryptitis lesions.

Results: 125 patients were included, with a median follow-up time of 8 years (IQR, 4.3-15.2). Half (49.6%, n=62) were women, and the median age at surgery was 33 years 24-42. 56 (44.8%) and 69 (55.2%) patients, respectively, had damaged and healthy margins. Five years after surgery, 29 (51%) and 23 (34%) patients with damaged and healthy margins had clinical recurrence (p=0.034) respectively. At the end of the follow-up, 60% (n=34) and 47% (n=33) patients with damaged and healthy margins had clinical recurrence (p=0.07), respectively. The hospitalization rate for CD at the end of the follow-up was 37.5% (n=21) for patients with damaged margins versus 18.8% (n=13) for patients with healthy margins (p=0.02). 14 patients (25%) with damaged margins were reoperated on at the end of follow-up compared to 5 patients (7%) with healthy margins (p=0.04). Multivariate analysis confirmed that damaged margin was independently associated with the risk of new hospitalization (Odds Ratio (OR): 2.5, 95%CI 1.1-5.5, p=0.03) and surgical recurrence (OR: 4, 95%CI 1.3-12.5, p=0.01).

Conclusion: Histological invasion of resection margins after ileocaecal resection for Crohn's disease was associated with an increased risk of clinical and surgical recurrence as well as re-admission to hospital.

Keywords: Crohn's disease, postoperative recurrence, resection margins, histology.