



HAL
open science

L'entérite radique chronique : corrélations anatomo-cliniques à partir d'une cohorte monocentrique de 41 patients opérés

Jérôme Didier

► **To cite this version:**

Jérôme Didier. L'entérite radique chronique : corrélations anatomo-cliniques à partir d'une cohorte monocentrique de 41 patients opérés. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02278838

HAL Id: dumas-02278838

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02278838>

Submitted on 4 Sep 2019

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 97

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

L'entérite radique chronique : corrélations anatomo-cliniques à
partir d'une cohorte monocentrique de 41 patients opérés

Présentée et soutenue publiquement
le 12 juin 2018

Par

Jérôme DIDIER

Né le 2 mai 1989 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Dominique Cazals-Hatem, PH

Jury :

Mme Le Professeur Francisca Joly, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Yves Panis, PU-PH

M. Le Professeur Benoît Terris, PU-PH

Remerciements :

Au Professeur Francisca Joly. L'ensemble de votre travail sur l'insuffisance intestinale chronique, sur ses causes et sur sa prise en charge témoigne de votre autorité scientifique sur ce sujet. Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury.

A Dominique Cazals-Hatem qui a fait bien plus que m'encadrer pour ma thèse. Tu as porté ce travail par ton organisation et par ton suivi. Tu as su répondre à toutes les questions que je me suis posées et tu as su me guider, grâce à ton expérience scientifique, sur la rédaction de la thèse. Lorsque j'étais à Beaujon, tu m'as expliqué avec beaucoup de pédagogie les dessous des lésions gastriques, intestinales et colorectales que nous voyions au microscope bi-tête. Tu corrigeais, lorsque cela était nécessaire et avec ce qu'il fallait comme patience, le fond et la forme des descriptions et des interprétations des lésions que je rapportais. Je te remercie pour ton intelligence, ton énergie et surtout pour ton amitié.

Au Professeur Yves Panis. Votre présence dans ce jury souligne l'indispensable collaboration entre anatomopathologistes et chirurgiens. Je vous remercie d'avoir contribué à mon travail en acceptant de faire partie de mon jury.

Au Professeur Benoît Terris. Votre présence dans ce jury m'honore. Compte tenu de toutes vos connaissances en anatomopathologie et plus spécifiquement sur les pathologies digestives, je suis certain de votre justesse en tant que rapporteur de ce travail.

A Jean-Yves Scoazec, Marie-Christine Matthieu, Peggy Dartigues, Odile Casiraghi, Catherine Genestie, Valérie Leroux-Kozal et Aïcha Ben Lakdhar pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas en anatomopathologie.

A Vincent Thomas de Montpreville, Peter Dorfmueller et Maria Rosa Ghigna pour votre enseignement en pathologie thoracique.

A Fabien Guimiot, Suonavy Khung-Savatovsky et Marie-Hélène Saint-Frison pour m'avoir fait découvrir la fœtopathologie.

A Valérie Paradis, Nathalie Guedj, Jérôme Cros et Nicolas Poté pour avoir partagé vos connaissances en pathologies hépatique et digestive. A Michèle Felce pour tous ces cas de cytologie pancréatique et pour avoir partagé ton bureau avec moi.

A Jean-François Emile, Catherine Julié et Cristi Marin pour vos cas du jour, vos challenges diagnostiques et autres questions que vous m'avez posé tout au long du semestre. A Ute Zimmermann et Pierre Romero pour la pédagogie dont vous avez fait preuve en dermatopathologie.

A Yves Allory, Camélia Radulescu et Clément Cherbonnier pour tous ces moments passés à m'apprendre l'uropathologie. A Christelle Pouliquen pour tes explications sur la pathologie ORL. A Michèle Bernier et Elisabeth Longchamp pour m'avoir montré vos cas difficiles. A Husa pour avoir inauguré avec moi la salle du multi-têtes de l'hôpital Foch.

A mes co-internes Matthieu, Noémie et Sophie, qui, par vos expériences racontées en hématologie clinique, en médecine interne ou en hépato-gastro-entérologie, ont renforcé mon goût pour le diagnostic en anatomopathologie.

A mon co-interne Maxime, pour tes conseils et astuces qui m'ont été plus qu'utiles dans ma pratique quotidienne.

A mes amis que j'ai eu la chance de rencontrer à chaque étape de mon existence et qui m'ont accompagné tout au long de ma vie.

A ma famille pour son soutien sans faille.

Table des matières :

Remerciements.....	2
I – Introduction.....	7
II - Matériel et méthodes.....	13
1) Patients.....	13
A) Critères d'inclusion des patients.....	13
B) Données cliniques.....	13
2) Analyse anatomopathologique.....	14
A) Description des pièces opératoires.....	14
B) Caractérisation de deux phénotypes histologiques	17
3) Corrélation anatomo-clinique.....	17
4) Analyse statistique.....	18
III – Résultats.....	19
1) Caractéristiques des patients.....	20
2) Descriptions anatomo-pathologiques.....	22
A) Résultats macroscopiques.....	22
B) Résultats microscopiques.....	24
C) Caractérisation de deux phénotypes histologiques.....	26
3) Corrélations anatomo-cliniques.....	30
A) Phénotypes histologiques corrélé aux données cliniques initiales.....	30
B) Phénotypes histologiques et évolution péjorative au cours du suivi.....	31
IV – Discussion.....	33
V – Conclusion.....	38
Figures.....	39
Bibliographie.....	48
Abstract.....	51
Résumé.....	52

I - Introduction :

Généralités :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers qui consiste à utiliser des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant préalablement la tumeur pour éviter de léser les tissus sains avoisinants. Lors de la radiothérapie pelvienne, les anses iléales plongeant dans le pelvis (iléon terminal) sont situées dans le champ d'irradiation et sont fatalement irradiées générant une entérite radique avec des manifestations cliniques fréquentes (1). La toxicité des tissus sains adjacents à la tumeur reste l'une des principales complications de la radiothérapie malgré de nombreux progrès techniques utilisant la radiothérapie stéréotaxique, le fractionnement et l'étalement de la dose, la délimitation scannographique des zones à irradier et la mise en place de prothèses pour assurer une position du corps reproductible d'une séance à l'autre.

L'entérite radique est aiguë et/ou chronique en fonction de la chronologie des symptômes digestifs survenant après une dose d'irradiation pelvienne d'au moins 45 à 55 Grays (Gy). L'iléon terminal est le plus sensible aux radiations ionisantes par le caractère fixe du carrefour iléo-caecal, et son taux de renouvellement cellulaire plus élevé que dans le rectum. Un risque potentiel de 5% de complications à 5 ans existe dès qu'un tiers du volume de l'intestin grêle reçoit une dose de 50 Gy (2). L'entérite radique aiguë répond à une inflammation aiguë intestinale et survient chez 20 à 70% des patients exposés dans les jours suivant l'irradiation et régresse en quelques semaines, généralement dans les 2 à 3 mois après l'irradiation complète. Les principaux symptômes de l'entérite radique aiguë sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des ballonnements, des douleurs abdominales, avec potentiellement une dénutrition par fuite protidique. Le principal diagnostic différentiel est l'entérite infectieuse.

L'entérite radique chronique (ERC) est plus rare, mais plus sévère et répond à des symptômes digestifs persistants non spécifiques survenant ou perdurant au-delà de 6 mois, ou classiquement dans les 2 à 10 ans après la fin de la radiothérapie, voire 20 à 40 ans après la radiothérapie (1),(3). Les symptômes les plus fréquents sont l'obstruction intestinale, la malabsorption (marquée par une diarrhée aiguë ou chronique, des nausées, des vomissements, une perte de poids) et, plus rarement, des abcès, des fistules, un méléna (4),(5). La tomodensitométrie (TDM) constitue une aide diagnostique limitée chez ces patients mais permet d'écarter la récurrence tumorale avec carcinose péritonéale. L'incidence de l'ERC est mal évaluée et serait comprise entre 0,5 et 16,9% des patients qui reçoivent une irradiation abdomino-pelvienne. Cette incidence est difficile à estimer du fait d'une banalisation des symptômes digestifs par les patients après une radiothérapie, d'une méconnaissance de cette maladie par les médecins, d'un manque d'accès aux tests diagnostiques, notamment pour évaluer la malabsorption, et du fait qu'il s'agisse d'une complication survenant parfois tardivement après la radiothérapie et donc nécessitant un suivi lors de survie prolongée après le traitement du cancer (6),(7),(8). L'amélioration de la survie des patients ayant eu un cancer expliquerait une augmentation de l'incidence de l'ERC d'apparition tardive.

Les principaux facteurs influençant le risque d'ERC sont l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence de comorbidités, la dose de radiation reçue, le nombre de séances (fractionnement), le volume iléal inclus dans le champ d'irradiation, l'association avec une chimiothérapie (9),(10). Le poids de chacun de ces facteurs de risque a été peu évalué dans les études (11). Une chirurgie d'exérèse ou de réduction tumorale faite avant la radiothérapie semble augmenter considérablement le risque d'ERC et n'est, de fait, jamais proposée dans le traitement des cancers du rectum avancés alors qu'elle continue à être pratiquée en cancérologie gynécologique qui enregistre un fort taux de complications d'ERC.

Physiopathologie :

Les radiations ionisantes entraînent des effets nécrosants, aplasants et mutagènes sur les cellules avec une perte des capacités de division cellulaire, induisant une mort mitotique. Les cellules cancéreuses à fort taux de renouvellement cellulaire sont très sensibles à l'irradiation ; les tissus non-cancéreux sains subissant l'irradiation sont d'autant plus résistants que leur renouvellement cellulaire est lent ; c'est pourquoi, dans un même champ d'irradiation, le rectum et le sigmoïde sont moins atteints que l'intestin grêle qui présente un « turn-over » de régénération cellulaire plus rapide. Du fait de ce renouvellement cellulaire important, la muqueuse iléale est très radiosensible. Le champ irradié présente en outre un retard à la cicatrisation en raison des mitoses retardées ou avortées (allongement de la phase G2 du cycle cellulaire). La réparation de l'ADN pendant la phase S peut intervenir efficacement si le fractionnement de l'irradiation à doses faibles est bien respecté.

L'entérite radique aiguë correspond à une desquamation épithéliale et à un retard à la ré-épithélialisation par diminution du nombre de mitoses dans les cryptes lié à une atteinte des cellules souches épithéliales (12). La mort des cellules épithéliales est responsable d'une rupture de la barrière muqueuse (1). Cela aboutit à une dénudation de l'épithélium et à une perte des électrolytes, d'eau et de protéines. Cela permet un passage des bactéries lumineales dans la paroi intestinale qui exacerbe l'inflammation (13).

Les signes histologiques les plus précoces concernent l'épithélium avec un hyperchromatisme, une augmentation de la taille des noyaux, une augmentation du nombre de corps apoptotiques. Dans les 7 à 14 jours suivant la radiothérapie, il existe une diminution de la cellularité avec une surface épithéliale réduite d'environ 40% par hypoplasie des cryptes et une diminution du nombre de lymphocytes dans la lamina propria. Les érosions de la muqueuse sont fréquentes. Les altérations des cellules endothéliales rendent le lit vasculaire poreux et sont responsables d'œdème de la sous-muqueuse et de la sous-séreuse ; elles sont associées à une vasodilatation,

une exsudation de fibrine, une infiltration fibrinoïde des parois vasculaires voire à des microthromboses (13).

A la fin de l'irradiation, l'épithélium et l'architecture villositaire redeviennent normaux en quelques jours ou semaines. Les cellules mésenchymateuses (fibroblastes et cellules endothéliales) peuvent en revanche présenter des altérations persistantes, à type d'augmentation de la taille des fibroblastes, de vacuolisation du cytoplasme, d'augmentation de la taille du noyau, d'hyperchromatisme, mais le rapport nucléo-cytoplasmique reste normal. Il existe une fibrose de la sous-muqueuse et de la lamina propria. Chez certains patients, il existe une réaction inflammatoire exacerbée, générant des destructions tissulaires plus marquées évoluant vers une cicatrisation mutilante pouvant devenir tardivement symptomatique définissant l'entérite chronique.

L'ERC est liée à des lésions pariétales suffisamment sévères pour générer une occlusion ou une insuffisance intestinale chronique par malabsorption. En histologie, les lésions radio-induites tardives classiquement rapportées dans les pièces d'ERC touchent trois compartiments tissulaires (13) :

- ***l'épithélium*** : lésions d'hypoplasie voire d'aplasie épithéliale ; ulcération voire fistule muqueuse ; défaut de régénération épithéliale.
- ***le mésenchyme*** : dystrophie et raréfaction des cellules conjonctives (fibroblastes), infiltration œdémateuse et dépôts de fibres collagène dans la matrice interstitielle et intercellulaire, conduisant à une fibrose hypertrophique ou mutilante et rétractile.
- ***les vaisseaux*** : fibrose intimale et infiltration xanthomateuse de l'intima des artères conduisant à une artérite oblitérante des artères de petit et moyen calibres ; télangiectasies muqueuses.

Traitements :

La prise en charge de l'ERC est difficile, nécessitant des traitements médicamenteux à visée symptomatique : les diarrhées motrices sont traitées par ralentisseur de transit à type de lopéramide. Les diarrhées cholérrhéiques répondent aux chélateurs d'acides biliaires comme la cholestyramine. En cas de suspicion d'infection bactérienne, une antibiothérapie est proposée (8).

La prise en charge nutritionnelle s'impose chez ces patients souffrant fréquemment de dénutrition liée à une malabsorption touchant tous les nutriments notamment les lipides. Un suivi nutritionnel évalue la quantité des ingesta. Une supplémentation orale en vitamines liposolubles, en particulier A et D est importante. L'absorption en vitamine B12 est diminuée en cas d'entérite radique chronique et nécessite un apport préventif par voie intramusculaire (14).

La nutrition parentérale est préférée à une nutrition entérale complémentaire. La corticothérapie intraveineuse potentialise l'effet de la nutrition parentérale (14).

En dernier recours, une oxygénothérapie hyperbare est proposée par certains centres spécialisés, qui a pour objectif d'induire une néoangiogenèse par restauration d'un gradient de pression en oxygène dans un territoire devenu progressivement hypovasculaire du fait de l'irradiation (8),(14).

En cas de résistance au traitement médical, une prise en charge chirurgicale doit toujours être discutée en réunion multidisciplinaire. L'ERC peut être « guérie » par l'exérèse chirurgicale du segment intestinal atteint à la condition d'éviter des résections trop étendues qui exposent les patients à un fort risque d'insuffisance intestinale irréversible par syndrome du grêle court (15). Environ un tiers des patients présentant une ERC nécessitent une prise en charge chirurgicale (3),(9),(16). Il est impératif d'adresser les patients dans un centre de chirurgie viscérale

spécialisé dans ce domaine en raison d'une chirurgie d'éviscération et de dissection très difficile générant une grande morbidité et une mortalité post-opératoire (17),(18). La reprise opératoire pour complications est nécessaire dans certains centres pour 60% des patients. La mortalité cumulative liée à des opérations chirurgicales itératives est de 5%. Les équipes chirurgicales et médicales de l'Hôpital Beaujon ont récemment démontré que la résection iléo-caecale emportant la valvule est la procédure chirurgicale de référence permettant de diminuer le risque de récurrence des symptômes sans augmenter la morbidité (17).

Objectifs de notre étude :

L'objectif du présent travail était d'analyser rétrospectivement une cohorte de patients atteints d'ERC opérés à l'Hôpital Beaujon et suivis dans le Service de gastroentérologie spécialisé dans l'insuffisance intestinale chronique du Professeur Joly. Cette cohorte était issue du service de chirurgie colorectale du Professeur Panis qui est un des services référents de la chirurgie des « grêles radiques ».

L'analyse de cette cohorte avait pour but :

- 1/ de caractériser les lésions histologiques de l'ERC,
- 2/ de les corréler à la présentation clinique,
- 3/ d'isoler un phénotype lésionnel associé à une évolution post-opératoire péjorative.

II - Matériel et méthode :

1) PATIENTS

A) Critères d'inclusion des patients :

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle et monocentrique incluant tous les patients référés à l'Hôpital Beaujon pour la prise en charge d'ERC et opérés entre juin 2006 et avril 2017 dans le service du Professeur Panis. Le diagnostic clinique d'ERC reposait sur un faisceau d'arguments issus de l'anamnèse (radiothérapie pelvienne de plus de 45 Gy terminée plus de 6 mois avant le début des symptômes digestifs), des symptômes digestifs évocateurs, persistants et rebelles à tout traitement médical, de la présentation radiologique et des résultats de l'endoscopie digestive permettant d'exclure une récurrence tumorale avant la chirurgie du grêle radique.

B) Données cliniques :

Les paramètres cliniques des patients sélectionnés ont été obtenus par consultation des dossiers chirurgicaux et médicaux via le logiciel DX-Care, comprenant :

- le sexe,
- l'âge,
- la nature du cancer ayant nécessité la radiothérapie,
- le caractère néoadjuvant ou adjuvant de la radiothérapie,
- l'existence ou non d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie,
- la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, diabète, HTA, dyslipidémie),

- le délai entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC,
- la récurrence des symptômes digestifs après la chirurgie,
- une réintervention chirurgicale pour une récurrence des symptômes imputable à une ERC,
- la survenue d'une insuffisance intestinale chronique post-opératoire nécessitant une nutrition parentérale prolongée (NPP).

2) ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A) Description des pièces opératoires

Les pièces opératoires ont été rétrospectivement analysées à partir des comptes-rendus accessibles par le logiciel Diamic et des photographies faites à l'état frais ou après fixation formolée du spécimen chirurgical.

Les paramètres macroscopiques étudiés étaient :

- la nature de la résection (résection iléo-caecale ou résection d'intestin grêle sans caecum),
- la longueur de la résection iléale,
- la présence d'une sténose luminale authentifiée dès l'inspection par une striction pariétale et confirmée à l'ouverture ou à la coupe transversale par une réduction majeure du calibre endoluminal (Figures 1.A et 1.B)
- la présence d'une microgrêlie définie par un intestin grêle tubulisé à paroi épaissie et rigide de façon étendue, avec, à la coupe, une lumière intestinale rétrécie (Figures 1.C et 1.D)
- la présence d'adhérences interanses avec brides péritonéales responsables de synéchies entre les anses grêles (Figures 2.A, 2.B, 2.C, 2.D, 2.E et 2.F)

- l'existence d'une encapsulation péritonéale définie par un péritoine diffusément induré englobant en masse des anses intestinales indissécables au sein d'une capsule fibreuse péritonéale. (Figures 3.A, 3.B et 3.C)

Chaque spécimen était échantillonné en concentrant les prélèvements sur les territoires les plus pathologiques macroscopiquement (minimum de 4 blocs prélevés) ; la marge chirurgicale proximale était systématiquement prélevée à part.

Les lames colorées par l'hématéine, l'éosine et le safran (HES) ont été rétrospectivement analysées par deux anatomopathologistes de façon indépendante (JD et DCH) avec un consensus final adopté au microscope multi-têtes en cas de non-concordance des évaluations qualitatives.

Seules les lésions histologiques sévères étaient relevées, définies comme suit selon les trois compartiments tissulaires :

Lésions épithéliales :

- **une atrophie villositaire au moins subtotale et/ou cryptique** définie par une diminution étendue et significative du nombre de cryptes sur au moins un des prélèvements (Figure 4.A),
- **une ulcération et/ou une fistule** visible dès la macroscopie et confirmée à l'examen histologique (Figures 2.E, 2.F et 4.B).

Lésions mésenchymateuses :

- **une fibrose murale mutilante** conduisant éventuellement à une amyotrophie de la musculature propre intéressant au moins une des deux couches musculaires sur plusieurs centimètres de longueur (Figures 5.B, 6.A et 6.B),
- **une fibrose extra-murale mutilante** caractérisée par des bandes hyalines siégeant dans la sous-séreuse et/ou le mésentère, sous-péritonéale ou septale, engendrant des synéchies péritonéales (Figure 5.A).

Lésions vasculaires :

- **une artérite radique oblitérante de la sous-muqueuse** avec une réduction d'au moins 50% de la lumière vasculaire (Figure 7.A).
- **une artérite radique oblitérante de la sous-séreuse et/ou mésentérique** avec une réduction d'au moins 50% de la lumière vasculaire (Figures 7.B, 8.A et 8.B).

La marge chirurgicale proximale de la pièce opératoire reflétait l'état de l'intestin grêle restant ; elle était étudiée parallèlement et de manière identique. Elle était « saine » (Figure 9.B) si aucune lésion histologique sévère listée dans les 3 compartiments ci-dessus n'était présente, et « atteinte » si au moins deux lésions radio-induites listées ci-dessus étaient présentes : épithéliale (ischémie, ulcération ou fistule), ou vasculaire (artérite radique oblitérante), ou mésenchymateuse (fibrose murale ou extra-murale). (Figure 9.A). Une seule lésion radio-induite au niveau de la marge proximale était considérée comme insuffisante pour refléter une résection possiblement incomplète des lésions d'ERC.

B) Caractérisation de phénotypes histologiques d'entérite radique chronique et de 2 groupes de patients

Les patients présentant des lésions d'artérite radique oblitérante ont été regroupés dans le groupe « ERC vasculaire ». Ce groupe est défini par l'existence de lésions d'artérite radique oblitérante touchant la majorité de vaisseaux dans la sous-muqueuse et/ou dans la sous-séreuse. Les lésions macroscopiques et histologiques significativement associées à ce type d'ERC ont été secondairement analysées par analyse statistique standard et par modèle d'association statistique, afin de caractériser et d'illustrer ce phénotype lésionnel histologique.

Les patients non-sélectionnés dans le groupe précédent constituaient le second groupe de patients appelé « ERC non-vasculaire ». De manière similaire, les lésions macroscopiques et histologiques significativement associées ont été analysées afin de déterminer un phénotype lésionnel histologique de l'ERC sans lésions d'artérite radique oblitérante.

3) CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Les deux phénotypes histologiques d'ERC ainsi caractérisés ont été corrélés aux données cliniques initiales des patients :

- l'âge des patients lors de la radiothérapie,
- l'âge des patients lors de la chirurgie,
- le délai entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC,
- la présence d'au moins un facteur de risque cardio-vasculaire (tabagisme, diabète, HTA, dyslipidémie),
- la nature du cancer ayant nécessité la radiothérapie,
- le caractère néoadjuvant ou adjuvant de la radiothérapie,

- l'existence ou non d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie.

Les deux phénotypes histologiques d'ERC ont été corrélés à l'évolution clinique observée au cours du suivi après la première chirurgie de résection pour ERC. Tous les patients (sauf une) ont été régulièrement suivis en consultation dans le service de Gastroentérologie et Nutrition de l'Hôpital Beaujon durant 32 mois en médiane [4 ; 180] après la chirurgie. L'existence dans les comptes-rendus de consultation ou d'hospitalisation et d'au moins un des éléments suivants traduisait une « évolution clinique péjorative » :

- la récurrence des symptômes occlusifs à distance de la chirurgie de l'ERC,
- la nécessité d'une réintervention chirurgicale pour une récurrence des symptômes occlusifs imputables à l'ERC,
- la nécessité d'une nutrition parentérale prolongée (NPP) après la chirurgie de l'ERC.

Enfin, la nécessité d'une NPP était corrélée à la longueur d'intestin grêle réséqué, estimée sur la pièce opératoire analysée en anatomie-pathologie.

4) ANALYSES STATISTIQUES :

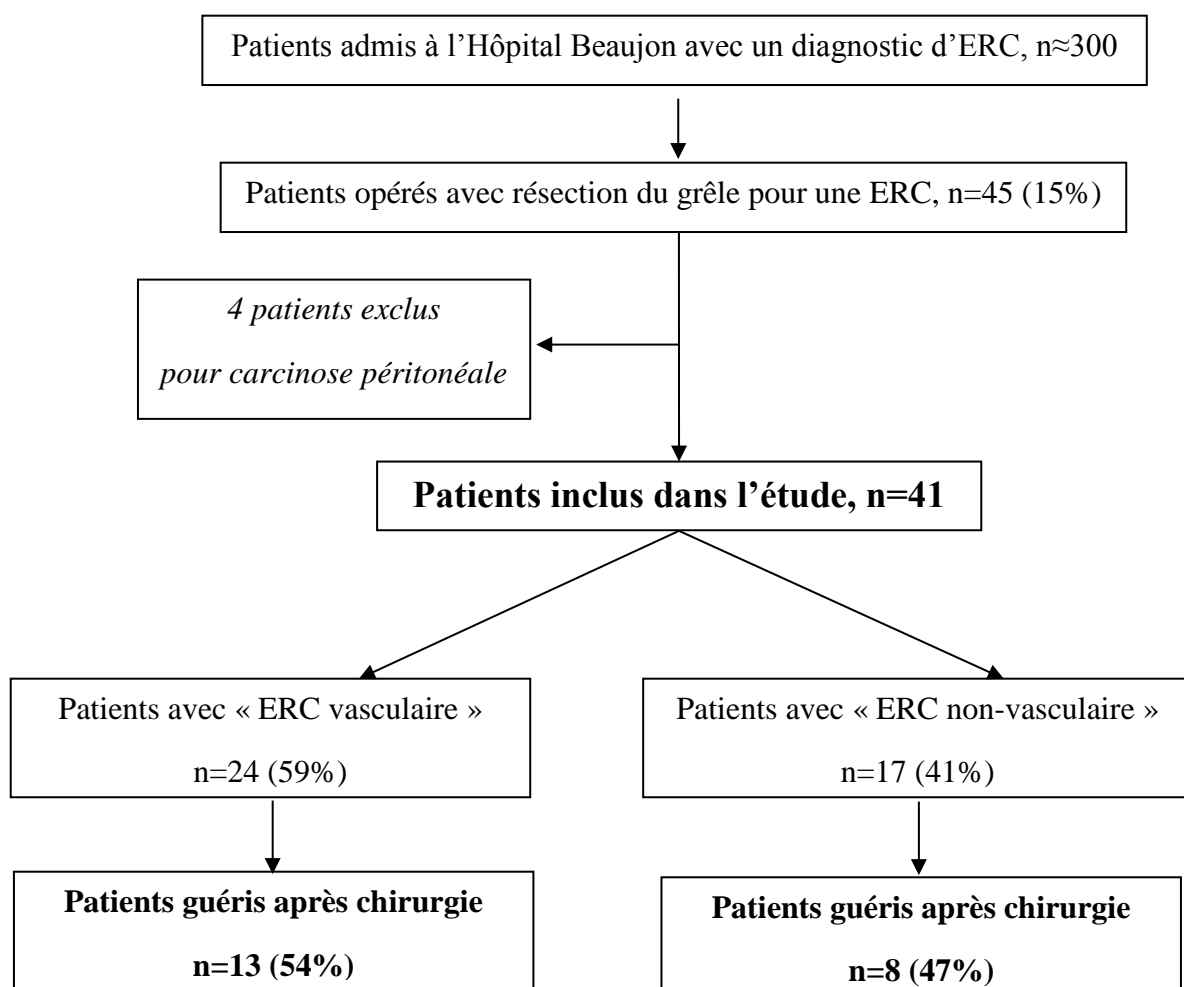
Les données qualitatives sont décrites en valeurs absolues et en pourcentage. Les données quantitatives sont décrites selon les valeurs extrêmes du paramètre analysé, en médiane et en moyenne. Les données des deux groupes de patients sont comparées en utilisant le test exact de Fischer pour les données qualitatives et le test t non apparié pour les données quantitatives. La valeur p est statistiquement significative lorsque p est inférieur à 0,05.

III - Résultats :

Entre 2006 et avril 2017, environ 300 patients ont été admis en consultation et/ou en hospitalisation à l'Hôpital Beaujon pour une ERC. Durant la même période, 45 patients (15%) ont été opérés dans le service de chirurgie digestive du Pr Panis pour syndrome occlusif avec une résection d'intestin grêle, constituant notre groupe de patients sélectionnés.

Quatre patients ont été exclus de l'étude en raison de la découverte fortuite sur la pièce opératoire d'intestin grêle d'une carcinose péritonéale associée aux lésions d'ERC. Quarante et un patients ont donc été analysés dans notre étude (Figure 3).

Figure 3 : Distribution des patients étudiés suivis à l'Hôpital Beaujon entre 2006 et 2017:



1) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (tableau 1) :

Il s'agissait de 39 femmes (95%) et de 2 hommes (5%). Les patients avaient un âge médian de 61 ans lors de la radiothérapie [30-85] et de 65 ans lors de la chirurgie [40-88]. Leur IMC était en moyenne de 20,3 kg/m² : 29 patients (71%) avaient un IMC normal compris entre 18 et 25 kg/m², 7 patients (17%) un IMC inférieur à 18 kg/m². Cinq patients (12%) avaient un IMC>25 kg/m².

Le délai entre la fin de la radiothérapie et la nécessité d'une première chirurgie pour ERC était en médiane de 3 ans [1 ; 41 ans]. Les délais observés étaient très variés et distribués dans les intervalles suivants :

- 8 patients (20%) avaient un délai supérieur à 20 ans entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC. Un seul patient avait eu la radiothérapie plus de 40 ans avant la chirurgie (cancer du testicule traité en 1975, 41 ans avant la chirurgie) ;
- 5 patients (12%) avaient un délai compris entre 11 et 20 ans entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC ;
- 6 patients (15%) avaient un délai compris entre 3 et 10 ans entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC ;
- 22 patients (54%) avaient un délai inférieur ou égal à 3 ans entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC.

Les patientes avaient reçu une radiothérapie pour un cancer gynécologique (n=33, 80%), les plus fréquents étant le cancer du col de l'utérus (n=11, 27%) ou de l'endomètre (n=18, 44%). Six patients avaient un antécédent de cancer digestif (n=6, 15%) ayant nécessité une radiothérapie pelvienne, correspondant à un cancer rectal (n=3, 7%), ou anal (n=3, 7%). Les deux derniers patients de notre cohorte avaient reçu une radiothérapie pour un cancer du testicule (n=1, 2%) et un liposarcome pelvien (n=1, 2%).

La radiothérapie était administrée majoritairement en traitement adjuvant (n=33, 80%) répondant aux cancers gynécologiques. Six patientes (15%) avaient été traitées par radiothérapie sans chirurgie et 2 patients (5%) par radiothérapie néoadjuvante (correspondant à des cancers du rectum).

La radiothérapie externe était majoritairement associée à une curiethérapie (n=26, 63%), ou administrée seule dans 34% des cas (n=14). Une seule patiente (2%) a été traitée par curiethérapie seule. La dose délivrée était toujours supérieure à 45 Gy, conformément aux protocoles de prise en charge des cancers digestifs et gynécologiques.

Vingt-trois patients (56%) avaient reçu une chimiothérapie associée à la radiothérapie, 19 d'entre eux (46%) pour un cancer gynécologique 3 pour un cancer du rectum (7%) et 1 pour un liposarcome (2%).

Le recueil des facteurs de risque cardio-vasculaire présents chez les patients de notre cohorte a permis d'établir que 49% d'entre eux (n=20) avaient au moins un facteur de risque le jour de la chirurgie (HTA, tabac, diabète, dyslipidémie). Parmi ces facteurs de risque, l'HTA était le plus fréquent (39%). Cinq patients (12%) étaient tabagiques chroniques, avec une consommation évaluée entre 15 et 80 paquets/années. Quatre patients (10%) étaient diabétiques. Trois patients (7%) avaient une dyslipidémie. Sept patients (17%) avaient deux facteurs de risque cardio-vasculaire associés. Aucun patient n'avait plus de deux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Quinze patients (37%) présentaient un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne préalable à la chirurgie carcinologique et à la radiothérapie pelvienne. Il s'agissait de chirurgie gynécologique ancienne (8 patients) ou d'appendicectomie simple dans l'enfance chez 7 patients, compliquée de péritonite chez une patiente.

Tableau 1 : Caractéristiques des 41 patients étudiés à la date de la chirurgie de l'ERC.

Femmes (%)	39 (95)
Âge lors de la chirurgie de l'ERC année en médiane [valeurs extrêmes]	65 [40 ; 88]
Âge lors de la radiothérapie année en médiane [valeurs extrêmes]	61 [30 ; 85]
Délai entre la radiothérapie et la chirurgie de l'ERC année en médiane [valeurs extrêmes]	3 [1 ; 41]
Cancer gynécologique	33 (80) :
Endomètre	18 (44)
Col de l'utérus	11 (27)
Ovaire	3 (7)
Sarcome utérin	1 (2)
Cancer non gynécologique	8 (20) :
Rectum	3 (7)
Anus	3 (7)
Testiculaire	1 (2)
Péritonéal	1 (2)
Radiothérapie ≥ 45 Gy	41 (100) :
Radiothérapie adjuvante	33 (80)
Radiothérapie néoadjuvante	2 (5)
Radiothérapie sans chirurgie	6 (15)
Radiothérapie avec chimiothérapie	23 (56)
Radiothérapie sans chimiothérapie	18 (44)
≥ 1 facteur de risque cardio-vasculaire	20 (49) :
Tabagisme	5 (12)
Diabète	4 (10)
HTA	16 (39)
Dyslipidémie	3 (7)

ERC : Entérite radique chronique ; HTA : Hypertension artérielle.

2) DESCRIPTIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

A) Résultats macroscopiques (tableau 2) :

La longueur médiane d'intestin grêle réséqué par patient était de 60 cm, allant de 11 cm à 220 cm pour la résection la plus étendue. Il s'agissait majoritairement de résection iléo-caecale

(n=33, 80%), isolée (n=21, 51%), ou associée à la résection d'un autre segment d'intestin grêle (n=5, 12%) ou à une sigmoïdectomie (n=7, 17%). Notre objectif étant l'étude de l'ERC, les pièces opératoires complémentaires de côlon n'ont pas été prises en compte dans l'analyse histologique.

Tableau 2 : Caractéristiques macroscopiques des 41 pièces opératoires d'ERC

Résection d'intestin grêle sans caecum (%)	8 (20)
Résection iléo-caecale (%) :	33 (80)
Résection iléo-caecale seule	21 (51)
Associée à un autre segment digestif	12 (29)
Longueur d'intestin grêle (cm)	60 [11 ; 220]
Adhérences interanses	32 (78)
Avec encapsulation péritonéale sans sténose	7 (17)
Sténose luminale	27 (66)
Une ou plusieurs sténoses serrées	20 (49)
Microgrêlie sans sténose serrée	7 (20)
Adhérences interanses et sténose luminale	19 (46)
Pas d'adhérences ou de sténose	1 (2)

Les pièces opératoires d'ERC présentaient dès l'inspection des lésions macroscopiques majeures, à type d'adhérences ou de sténoses ou les deux combinées (Figures 1 à 3). Seule une pièce de résection iléale ne présentait ni adhérence ni sténose mais un aspect macroscopique « ischémique » avec une couleur pariétale vineuse et, après ouverture, une muqueuse érosive (Figures 3.E et 3.F).

- La majorité des ERC (n=32, 78%) présentait des adhérences fibreuses interanses par brides péritonéales, dont 7 (17%) généraient une encapsulation péritonéale d'anses indissécables.
- 27 ERC (66%) présentaient une sténose luminale : 20 (49%) avec, à l'ouverture, une ou plusieurs sténoses serrées et 7 (20%) avec une microgrêlie étendue (« intestin ficèle »).
- 19 ERC (46%) présentaient des adhérences associées à une sténose luminale associée.

B) Résultats microscopiques (tableau 3) :

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques des 41 pièces opératoires d'ERC

Lésions épithéliales (%) :	28 (68) :
Atrophie villositaire	26 (63)
Ulcérations et/ou fistules avec ischémie	12 (29)
Ulcération isolée	2 (5)
Lésions mésenchymateuses :	29 (71) :
Fibrose murale (sous-muqueuse et /ou musculieuse)	27 (66)
Avec amyotrophie de la musculieuse	18 (44)
Fibrose extra-murale (sous-séreuse)	10 (24)
Lésions artérielles :	24 (59)
Artérite oblitérante de la sous-muqueuse	16 (39)
Artérite oblitérante de la sous-séreuse	15 (37)
Artérite oblitérante de la sous-muqueuse et de la sous-séreuse	7 (17)
Marge chirurgicale proximale saine	18 (44)
Marge chirurgicale proximale atteinte	6 (15)

Lésions épithéliales : 28 ERC (68%) présentaient des lésions épithéliales sévères d'atrophie ou d'ulcérations et/ou de fistules (Figures 4) :

- 26 ERC (63%) présentaient une atrophie de la muqueuse :
 - 12 ERC (29%) avaient une ou plusieurs ulcérations muqueuses et 1 ERC (2%) avait une fistule.
- 2 ERC (5%) présentaient des ulcérations muqueuses isolées.

Lésions mésenchymateuses : tous les patients présentaient une fibrose visible au sein de la sous-muqueuse, et/ou de la sous-séreuse. Seuls les dépôts fibreux mutilants au sein de la paroi étaient colligés, correspondant à 29 ERC (71%) (Figures 5 et 6).

- 27 ERC (66%) renfermaient une fibrose murale (sous-muqueuse et/ou musculaire), dissociant la musculature dans 18 cas conduisant à une amyotrophie segmentaire par disparition des myocytes (partielle dans 12 cas, totale intéressant les 2 couches musculaires dans 6 cas, Figures 6).
- 10 ERC (24%) renfermaient une fibrose extra-murale, participant aux adhérences interanses.

Lésions vasculaires : un seul patient ne présentait aucune altération vasculaire imputable à l'irradiation, tant dans la sous-séreuse que dans la sous-muqueuse. Quarante des 41 ERC (98%) présentaient des lésions vasculaires imputables à l'irradiation reconnaissables par une dégénérescence de la limitante élastique interne et à une fibrose intimale plus ou moins prononcée (Figures 7 et 8). **Seules les lésions artérielles oblitérantes correspondant à une lumière artérielle réduite (>50%) étaient colligées, présentes dans 24 ERC (59%) :**

- 16 ERC (39%) au niveau de la sous-muqueuse,
- 15 ERC (37%) au niveau de la sous-séreuse,
- 7 ERC (17%) à la fois au niveau de la sous-muqueuse et au niveau de la sous-séreuse ; toutes présentaient concomitamment des ulcérations muqueuses, et une amyotrophie associée.

Une néoangiogenèse murale était observée dans toutes les ERC. En revanche, les télangiectasies muqueuses et sous-muqueuses (bouquets de néovaisseaux veineux ectasiques, classiquement rencontrés dans les rectites radiques chroniques générant des rectorragies) étaient rares, observées dans une seule ERC, sans complication hémorragique.

Marge chirurgicale proximale (Figures 9)

Dix-huit patients avaient une marge chirurgicale proximale saine sans lésion radique (44%). Six (15%) patients avaient une marge chirurgicale proximale atteinte, avec au moins deux lésions radio-induites affectant au moins l'un des compartiments tissulaires (*épithélium – mésenchyme – vaisseaux*). Les 17 patients restants (41%) avaient une marge proximale jugée peu altérée car ne présentant qu'une seule lésion radio-induite.

C) Caractérisation de deux phénotypes histologiques (tableau 4) :

Les lésions macroscopiques et histologiques significativement associées aux « ERC vasculaires » (n=24) sont détaillées dans le tableau 4.

Les « ERC vasculaires » (n=24, 59%) présentaient plus de sténoses (63% vs 29%, $p=0,0578$), d'atrophie épithéliale (96% vs 18%, $p<0,0001$), d'ulcérations (54% vs 6%, $p=0,002$) et de fibrose murale engendrant une amyotrophie de la musculature (79% vs 47%, $p=0,0476$).

En raison d'une atrophie épithéliale quasi-constante par ischémie hypoxique, nous avons attribué à ces « ERC vasculaire » un **phénotype ischémique (Figures 1)**.

Les « ERC non-vasculaires » (n=17, 41%) avaient constamment des adhérences interanses (100% vs 63%, $p=0,005$) et avaient significativement plus d'encapsulation péritonéale (35% vs 4% $p=0,0141$) avec une fibrose extra-murale étendue dans la sous-séreuse (41% vs 13%, $p=0,0632$). Nous avons attribué à ces « ERC non-vasculaires » un **phénotype fibreux (Figures 2 et 3)**.

Longueur et marge chirurgicale proximale des pièces opératoires

Les patients ayant une ERC de phénotype ischémique avaient un risque significative plus élevé d'avoir une limite proximale atteinte comparé aux patients ayant une ERC de phénotype fibreux (15% vs 0%, $p=0,0327$).

Les longueurs de la résection n'étaient pas significativement différentes selon le phénotype ($p=0,2324$) : 61,08 cm chez les patients opérés d'une ERC de phénotype ischémique contre 77,88 cm de phénotype fibreux.

Tableau 4 : caractéristiques anatomopathologiques significativement associées à l' « ERC vasculaire » ou ERC « non-vasculaire », définissant deux phénotypes histologiques.

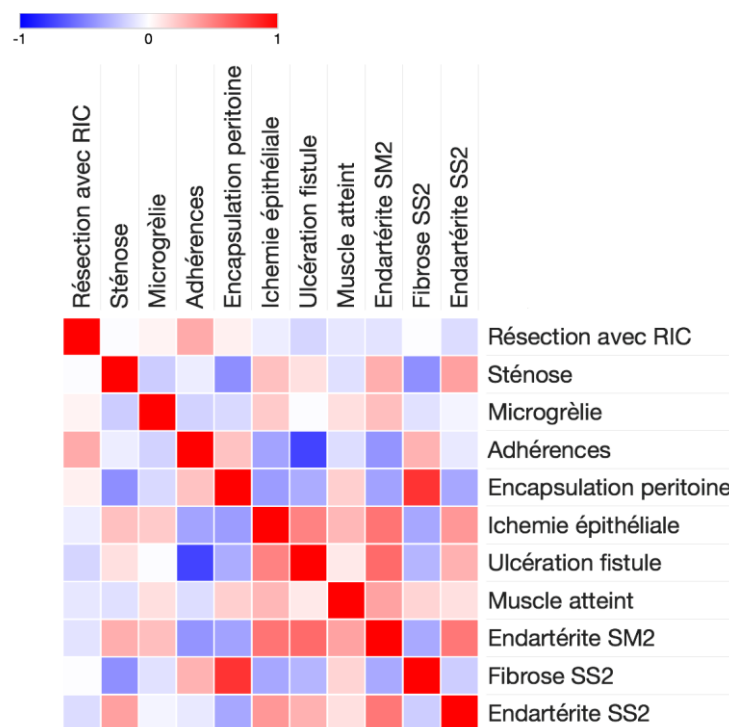
	ERC n=41	« ERC vasculaire » Phénotype ischémique n=24 (59%)	« ERC non- vasculaire » Phénotype fibreux n=17 (41%)	<i>p</i>
Sténose	20	15 (63)	5 (29)	0,057
Microgrêlie	11	9 (38)	2 (12)	0,296
Adhérences	32	15 (63)	17 (100)	0,005
Encapsulation péritonéale	7	1 (4)	6 (35)	0,014
Atrophie épithéliale	26	23 (96)	3 (18)	<0,001
Ulcérations et/ou fistules	14	13 (54)	1 (6)	0,002
Fibrose murale	27	19 (79)	8 (47)	0,0476
Fibrose extramurale	10	3 (13)	7 (41)	0,0632
Limite proximale atteinte	6	6 (25)	0 (0)	0,03
Limite proximale saine	18	10 (42)	8 (47)	0,75
Longueur de la résection (cm)		61,08 +/- 9,75	77,88 +/- 8,982	0,23

Le modèle d'association statistique des données histologiques est illustré dans les **Graphes 4.A.** et **4.B**, isolant bien deux profils distincts, répondant aux phénotypes lésionnels ischémique et fibreux.

Grphe 4.A : Matrice de similarité entre chaque lésion anatomopathologique. Chaque lésion macroscopique ou microscopique est comparée à une autre lésion et classée par similarité de façon non-supervisée.

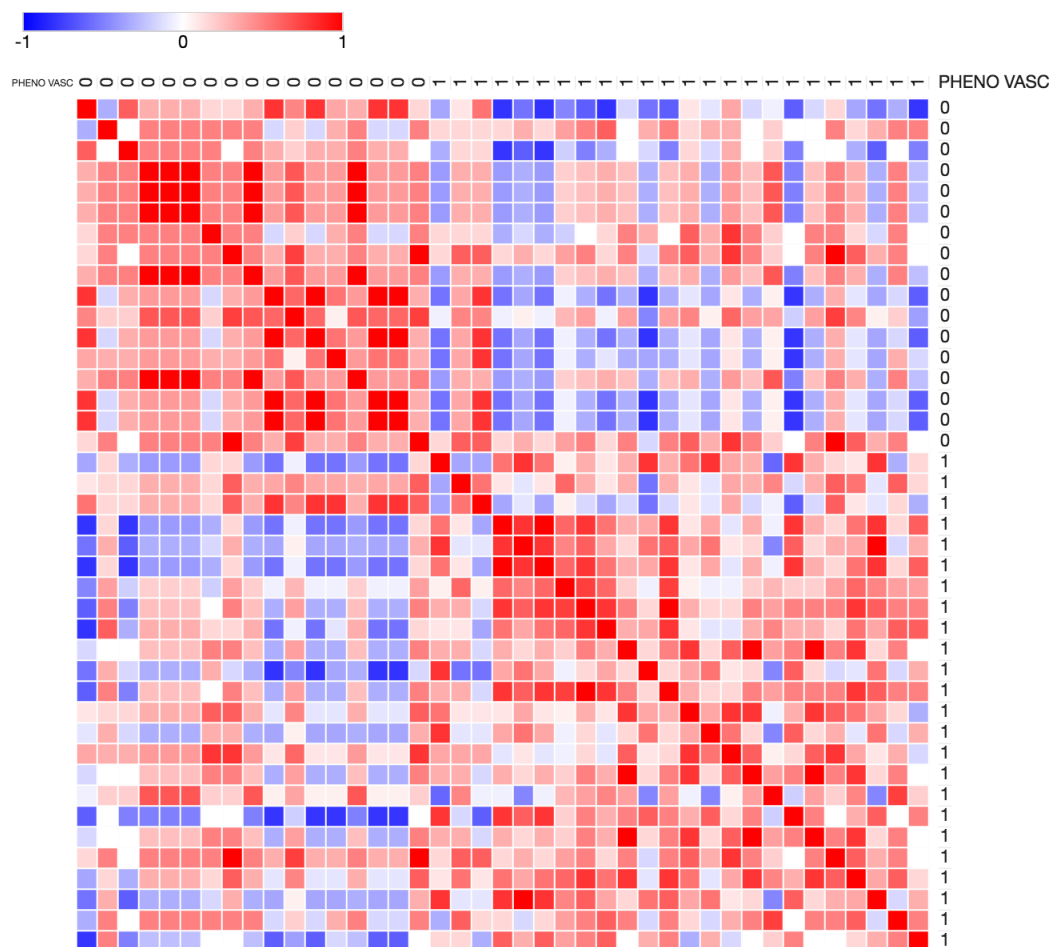
Plus le carré est rouge, plus les lésions se distribuent de façon similaire chez les différents patients. A l'inverse, plus le carré est bleu, moins les lésions se distribuent de façon similaire chez les différents patients.

Cette matrice montre que la présence d'une des lésions : *atrophie villositaire (ischémie épithéliale)*, *ulcérations et/ou fistules (ulcération fistule)*, *amyotrophie (muscle atteint)*, *artérite oblitérante de la sous-muqueuse (endartérite SM2)* et de la sous-séreuse (endartérite SS2), est fortement associée à la présence des autres lésions sus-citées.



Graphe 4.B : Matrice de similarité sur les caractéristiques anatomopathologiques entre les 41 patients.

Chaque patient est comparé par rapport à un autre patient de l'étude. Les patients sont classés par similarité de caractéristiques de façon non-supervisée. Les patients ayant un phénotype ischémique (« ERC vasculaire ») correspondent, en abscisse et en ordonnée aux 1 tandis que les patients ayant un phénotype fibreux (ERC « non-vasculaire ») correspondent, en abscisse et en ordonnée aux 0. Plus le carré est rouge, plus les patients présentent entre eux des caractéristiques similaires. A l'inverse, plus le carré est bleu, plus les patients diffèrent les uns par rapport aux autres. Cette analyse délimite 2 groupes de patients relativement superposables et 4 patients ayant un phénotype intermédiaire (interface 0-1).



3) CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES :

A) Phénotypes histologiques corrélés aux données cliniques initiales

(tableau 5) :

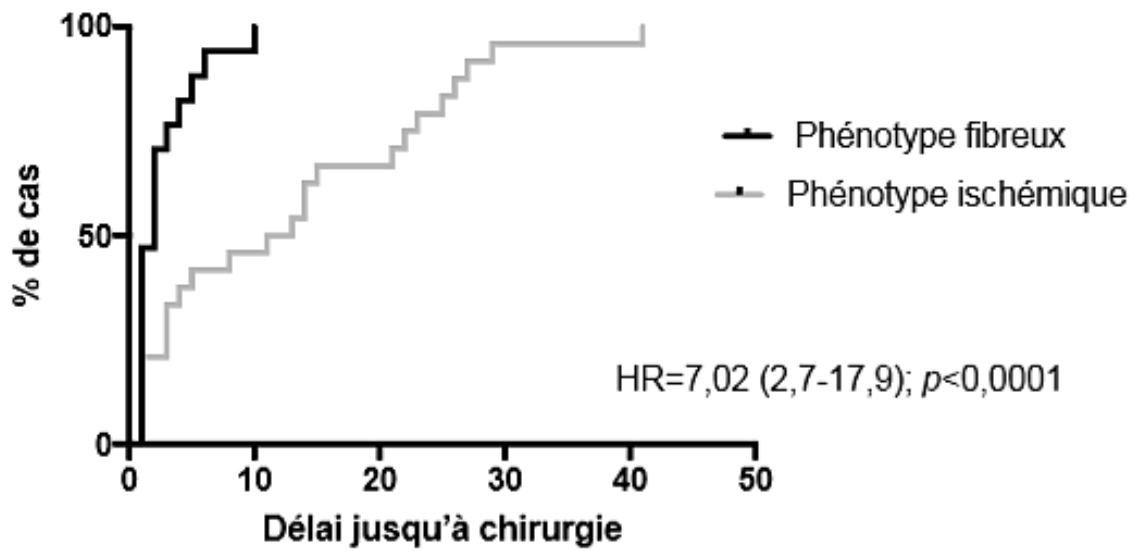
Les phénotypes histologiques d'ERC (ischémique ou fibreux) n'étaient associés à aucune caractéristique clinique des patients, notamment à l'âge lors de la radiothérapie, à la nature du cancer, à l'association à une chimiothérapie, ou à l'existence d'un facteur de risque cardio-vasculaire relevé lors de la chirurgie.

Tableau 5 : Comparaison des données cliniques initiales des 41 patients selon le phénotype histologique observé en histologie.

	ERC n=41	Phénotype ischémique n=24	Phénotype fibreux n=17	<i>p</i>
Age lors de la radiothérapie		65,63 +/- 2,361	63,41 +/- 2,836	0,55
Cancer gynécologique	33	19	14	0,99
Chimiothérapie associée	23	11	12	0,20
≥ 1 facteur de risque cardio-vasculaire	20	11	9	0,75
Tabagisme	5	4	1	0,38
Diabète	4	1	3	0,28
HTA	16	8	9	0,51
Dyslipidémie	3	2	1	>0,99
Délai moyen entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC		13 +/- 2,3	2,6 +/- 0,6	0,0002

En revanche, le délai entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC était significativement plus long chez les patients atteints d'une ERC de phénotype ischémique (délai moyen de 13 ans *versus* 2 ans pour une ERC de phénotype fibreux) ; les patients avec ERC de phénotype fibreux avaient donc un risque relatif d'être opéré précocement 7 fois plus important (*hasard ratio* (HR)=7,02 [2,7 – 17,9 années]) (**Graph 5**).

Graphe 5 : Proportion des patients opérés, en fonction du délai en années entre la radiothérapie et la chirurgie de l'ERC selon leur phénotype histologique :



B) Phénotypes histologiques et évolution péjorative au cours du suivi (tableau 6)

Quarante des 41 patients ont bénéficié d'un suivi post-opératoire prolongé régulier à l'Hôpital Beaujon, de 4 à 180 mois avec une médiane de 32 mois de suivi. Aucun patient n'est décédé.

Au cours de ce suivi, 20 patients (50%) n'ont présenté aucune manifestation ou symptôme digestif d'ERC et ont donc été considérés comme guéris par la chirurgie.

Vingt patients (50%) ont présenté une évolution péjorative suggérant la persistance de la maladie digestive : 10 (25%) ont présenté une récurrence d'un syndrome occlusif, dont 4 (10%)

avec nécessité une réintervention chirurgicale pour syndrome occlusif ; 13 patients (33%) nécessitaient une nutrition parentérale prolongée.

Aucun des phénotypes histologiques observés sur la pièce d'ERC n'était associé à cette évolution péjorative (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Manifestations cliniques observées lors du suivi selon les phénotypes histologiques d'ERC

	Patients suivis n=40 (%)	Phénotype ischémique n=24 (%)	Phénotype fibreux n=17 (%)	<i>p</i>
Evolution péjorative	20 (50)	11 (46)	9 (53)	>0,1
Récidive du syndrome occlusif	10 (25)	6 (25)	4 (24)	>0,1
Réintervention	4 (10)	3 (13)	1 (6)	0,62
Nécessité d'une NPP	13 (33)	7 (29)	6 (35)	>0,1

NPP : nutrition parentérale prolongée

La longueur d'intestin grêle réséqué lors de la chirurgie a été corrélée à la nécessité d'une NPP post-opératoire : elle était bien significativement plus longue chez les patients nécessitant une NPP après la chirurgie ($89,6 \pm 16,2$ cm vs $58,5 \pm 6,2$ cm, $p=0,04$).

IV - Discussion :

L'objectif principal de ce travail était de réaliser une description détaillée des lésions histologiques du grêle radique à partir d'une cohorte documentée de 41 patients. Tous ces patients nécessitaient une résection d'intestin grêle entre 2006 et 2017 malgré un traitement médical optimal et étaient régulièrement suivis dans notre centre spécialisé.

Un recueil rétrospectif des signes histologiques et des données cliniques a permis une corrélation anatomo-clinique essentielle à la compréhension physiopathologique de cette pathologie iatrogène rarement opérée. Le bénéfice à long terme de la chirurgie a été en outre apprécié grâce à un suivi prolongé des patients opérés.

Les caractéristiques épidémiologiques de notre cohorte sont similaires à celles classiquement rencontrés dans la littérature : l'âge médian (62 ans lors de la radiothérapie), le délai médian entre la fin de la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC (3 ans), l'association à une chimiothérapie (56%) et la prédominance féminine (95%) due à la surreprésentation des cancers gynécologiques nécessitant un champ d'irradiation étendu aux aires ganglionnaires responsable d'une augmentation de l'exposition des anses digestives aux radiations ionisantes (10),(17),(18),(19),(20),(21),(22),(23). Cette forte prévalence du grêle radique dans les cancers gynécologiques serait surtout due au caractère adjuvant de la radiothérapie liée au fait que la chirurgie préalable génère une inflammation et des synéchies pelviennes fixant les anses intestinales qui seraient alors surexposées. Cette hypothèse est corroborée par la rareté des grêles radiques rencontrés dans les suites d'un cancer rectal traité par radiothérapie néoadjuvante. La majorité des patients de notre cohorte (80%) ont eu une résection iléo-caecale qui est l'intervention de référence car, comme l'a montrée récemment notre équipe chirurgicale,

elle génère moins de morbidité et limite le risque de réinterventions observées dans une série de 107 patients opérés entre 1980 à 2009 (17).

L'examen macroscopique des pièces opératoires était caractéristique des grêles radiques et expliquait d'emblée le syndrome occlusif : 78% des patients avaient des anses intestinales non dissécables, accolées entre elles par des synéchies allant de la simple bride à l'encapsulation péritonéale (17%) ; 66% présentaient des sténoses et 46% présentaient à la fois des adhérences et des sténoses. Les lésions microscopiques décrites dans notre étude étaient également classiques, notamment la fibrose et les lésions vasculaires qui sont communes à tous les organes irradiés (1),(19),(21),(23). Comparée aux autres études sur l'ERC (6),(22), l'originalité de notre travail était de caractériser la sévérité de l'atteinte vasculaire en ciblant les lésions d'artérite sévère oblitérante considérée comme centrale dans la pathogénie du grêle radique. Ces lésions artérielles sévères étaient inconstantes car observés dans 24 (59%) des 41 ERC étudiées. Elles étaient bien associées à des lésions d'hypoxie sévère prolongée générant des ulcérations muqueuses chroniques, une atrophie villositaire et une amyotrophie, conduisant à définir un groupe d'ERC de phénotype ischémique, générant potentiellement une malabsorption et une dysmotricité. Ce phénotype ischémique opposait clairement aux autres ERC sans lésions artérielles sévères que nous avons alors nommé de « phénotype fibreux » en raison d'adhérences fibreuses péritonéales constantes responsables d'occlusion par synéchies voire d'encapsulation péritonéale.

Le deuxième objectif de notre travail était d'établir une corrélation entre les données histologiques et la présentation clinique des patients. Le recueil des données cliniques initiales de notre cohorte a dégagé deux caractéristiques générales admis comme prédisposant à l'ERC (9): la forte prévalence de facteurs de risque cardio-vasculaires (49% dans notre

cohorte vs 20-30% en moyenne dans la population générale selon l'âge), et l'existence d'antécédents chirurgicaux abdomino-pelviens antérieurs au traitement du cancer (37%) susceptibles d'aggraver les effets secondaires des radiations ionisantes.

En revanche, notre corrélation anatomo-clinique a montré que ni l'âge, ni la chimiothérapie associée à la radiothérapie, ni la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, tabagisme actif, diabète, dyslipidémie) n'étaient associés au phénotype ischémique comme on aurait pu l'imaginer. Les travaux de Hasleton (21) n'avaient pas montré non plus de corrélations entre l'épaisseur de la fibrose intimale des artérioles intestinales et l'âge ou la pression artérielle des patientes opérées d'un grêle radique sévère. Seul le délai entre la radiothérapie et la 1^{ère} chirurgie pour ERC était fortement corrélé aux phénotypes histologiques d'ERC: le phénotype ischémique n'était pas observé précocement après l'irradiation (2 ans en moyenne) alors qu'il dominait chez les patients opérés tardivement (13 ans en moyenne après l'irradiation). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude d'Oya et al. (19) menée en 1996 sur une cohorte de 19 patients avec ERC opérée tantôt précocement, tantôt tardivement (respectivement dans les 2 ans suivant la radiothérapie vs au-delà de 8 ans après la radiothérapie) : les premiers ne présentaient que des d'adhérences séreuses, tandis que les patients opérés tardivement présentaient des sténoses, des ulcères, une fibrose murale et une hyalinisation des artères répondant à notre phénotype ischémique. Notre cohorte renfermait en outre des patients opérés à des temps variés après l'irradiation, ce qui explique que certains partageaient en histologie des caractéristiques mixtes, associant adhérences et lésions vasculaires. Il semblerait donc que certains patients développent rapidement après l'irradiation des occlusions par adhérences sans lésions ischémiques nécessitant une chirurgie, alors que d'autres ne nécessitent une résection que tardivement en raison d'une ischémie intestinale chronique générant alors des sténoses, une dysmotricité par amyotrophie de la musculature et une malabsorption.

Nous savons depuis les descriptions histologiques rapportés en 1985 par Hasleton (21) que les radiations ionisantes provoquent précocement des altérations artériolaires, des thromboses fibrineuses, des ulcérations et une destruction de la musculature. L'aggravation des lésions d'artérite dans le temps a été rapportée dans sa série de 20 patientes, suggérant non seulement une atteinte vasculaire précoce mais surtout une atteinte évolutive et croissante dans le temps, devenant chronique et oblitérante chez les patientes opérées plus tardivement. L'effet nocif des radiations ionisantes se porte donc plus sur les cellules endothéliales que sur les cellules souches épithéliales de la muqueuse. Cette atteinte des micro-vaisseaux intestinaux entraîne une ischémie précoce retardant la cicatrisation de la muqueuse et maintenant une inflammation chronique par une rupture de la barrière épithéliale (24). Selon une étude ancienne de Carr *et al*, cet effet nocif des radiations ionisantes est maximal sur l'iléon terminal jusqu'à 15 cm en amont de la valvule iléo-caecale alors qu'il reste faible au niveau du sigmoïde et du rectum, ce qui correspond bien à la réalité clinique car les atteintes coliques et rectales sont rares (25).

Le troisième objectif de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique du phénotype de l'ERC au cours du suivi des patients après la chirurgie (32 mois de suivi en médiane). La guérison après chirurgie du grêle d'un patient sur deux de notre cohorte constitue un assez bon résultat comparé à la littérature (18),(11). Le phénotype histologique n'était pas corrélé à la guérison. La dépendance à la nutrition parentérale était observée chez seulement 33% de nos patients ce qui était un résultat encourageant comparée au suivi des 107 patients antérieurement opérés par notre équipe (49% nécessitaient une NPP au terme d'un suivi de 6 ans) ; la longueur d'intestin grêle réséqué dans ces 2 cohortes explique en partie cette différence de résultat (60 cm en moyenne d'intestin grêle réséqué dans notre cohorte vs 110 cm en moyenne dans la cohorte des 107 patients opérés entre 1980 et 2009) (18).

Cette évolution favorable traduit une amélioration de nos pratiques dans la prise en charge chirurgicale de ces patients fragiles, en ayant le souci de réduire le risque de syndrome grêle court.

V – Conclusion :

Dans notre cohorte de patients opérés cette dernière décennie, les lésions artérielles oblitérantes s'observaient chez 59% des patients et étaient associées à un phénotype histologique ischémique. Elles s'observaient chez les patients opérés tardivement après la radiothérapie confirmant un effet retardé des radiations ionisantes sur le lit artériel. Une proportion non négligeable des patients (41%) ne présentait pas de lésion ischémique mais requérait quand même une résection intestinale en raison d'adhérences péritonéales générant une occlusion.

Ces résultats montrent l'importance d'une description détaillée des lésions intestinales induites par les rayons pour conforter les pistes de recherche dans le champ d'un traitement préventif du grêle radique. Des protecteurs endothéliaux administrés lors de l'irradiation permettraient de limiter le dommage endothélial induit à l'origine des lésions vasculaires sévères.

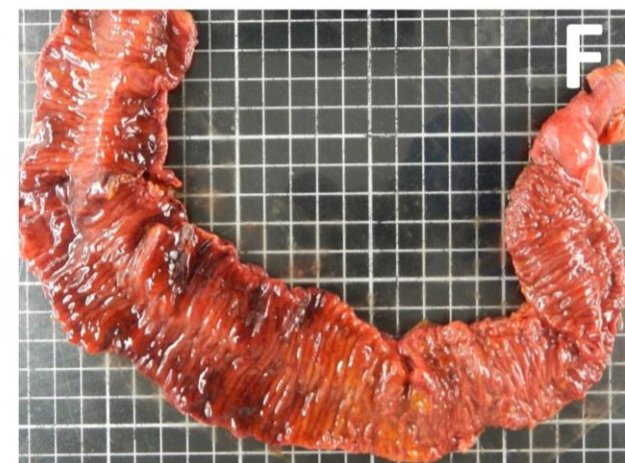
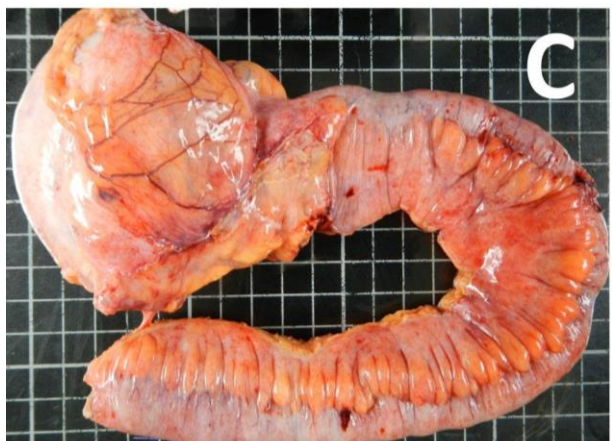
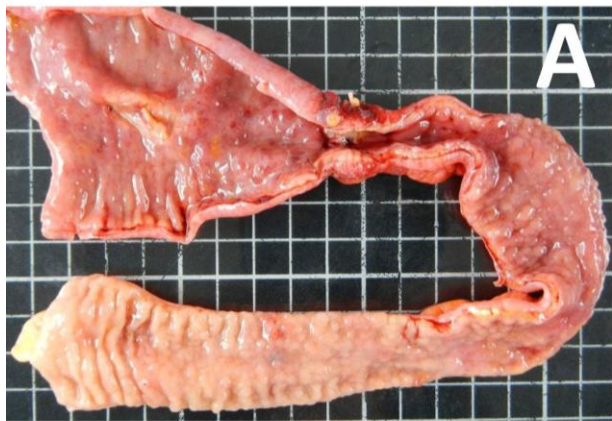
Aussi, la recommandation d'une radiothérapie néoadjuvante plutôt qu'adjuvante pour les cancers gynécologiques permettrait sûrement de limiter la pathologie iatrogène de l'irradiation pelvienne, qui reste efficace pour la guérison des néoplasies gynécologiques mais au prix de synéchies ou de lésions intestinales tardives très invalidantes pour les patientes.

Figures 1 : aspects macroscopiques de l'entérite radique chronique

Sténoses serrées, unique (A) ou multiples (B),

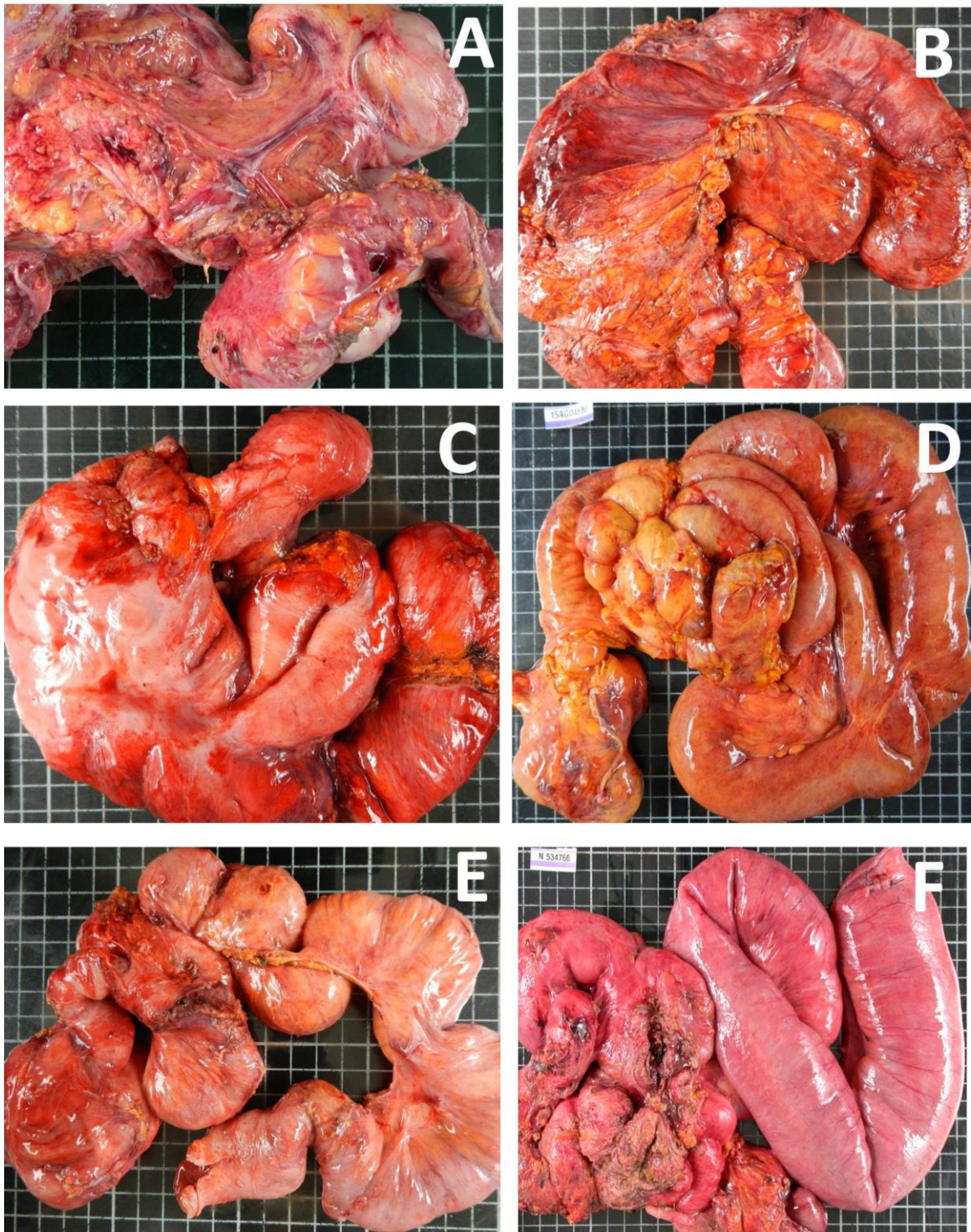
Rétrécissement luminal étendu ou **microgrêlie** à l'ouverture (C et D),

Aspect ischémique avec **ulcérations** multiples à l'ouverture (E et F).



Figures 2 : aspects macroscopiques de l'entérite radique chronique : adhérences interanses

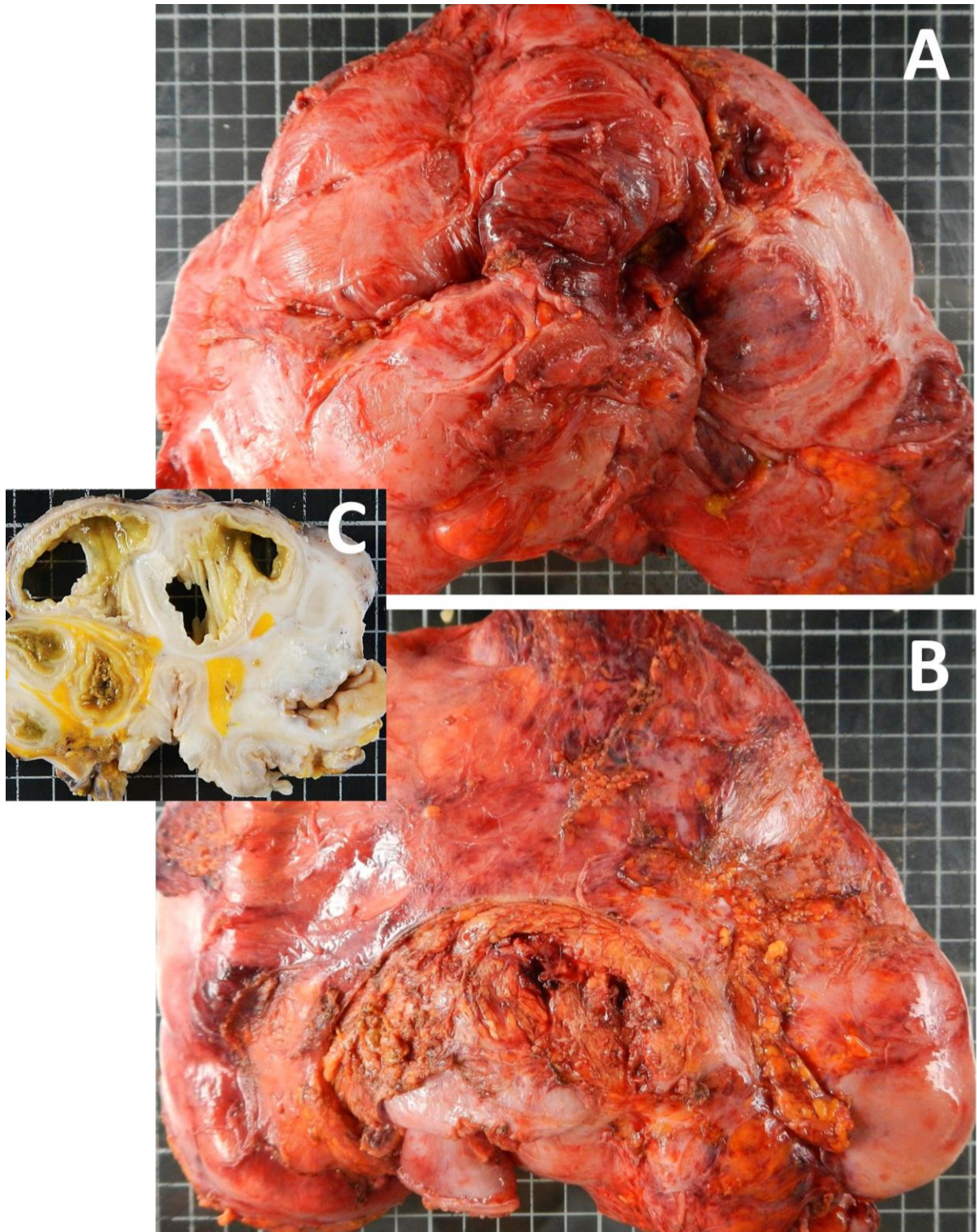
(A – F) : résections iléo-caecales de 6 patients différents avec adhérences interanses plus ou moins étendues, responsables d'occlusion intestinale avec dilatation de l'anse proximale (coudes ou sténoses identifiés à la coupe).



Figures 3 : aspects macroscopiques de l'entérite radique chronique : encapsulation péritonéale.

Patiente opérée 1 an après la radiothérapie avec encapsulation péritonéale rendant indissociables les anses réséquées (120 cm de grêle sans sténose à la coupe)

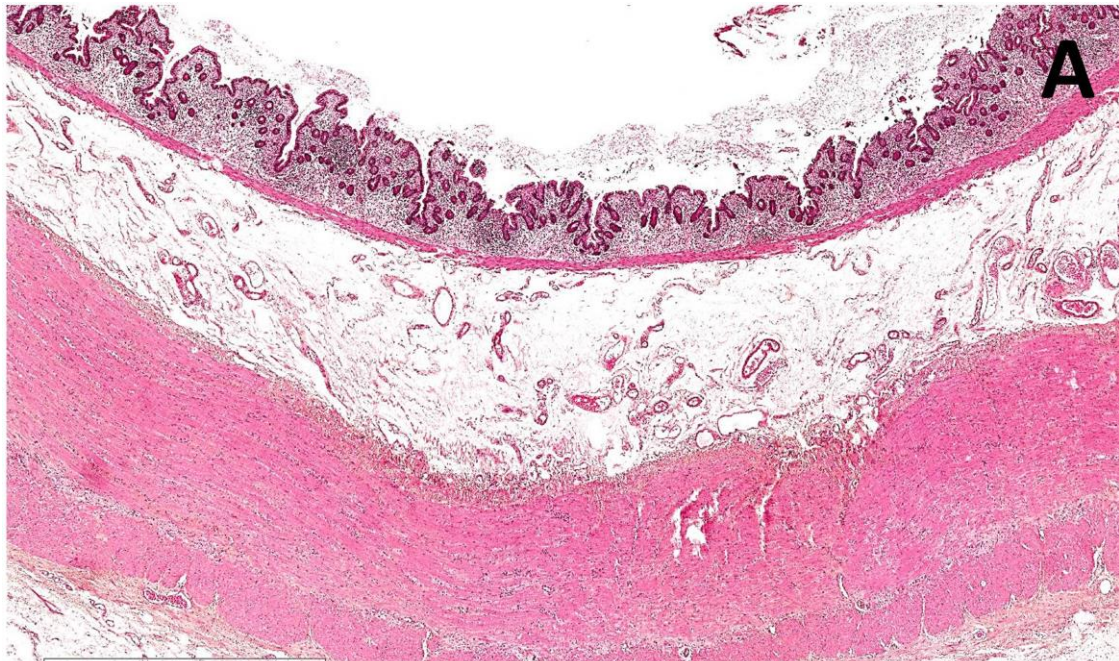
A : face antérieure – B : face postérieure – C : à la coupe après fixation



Figures 4 : aspects microscopiques de l'entérite radique chronique : lésions épithéliales sévères (colorations hématoxyne-éosine-safran).

A : Atrophie épithéliale, avec atrophie villositaire subtotale et cryptique étendue,

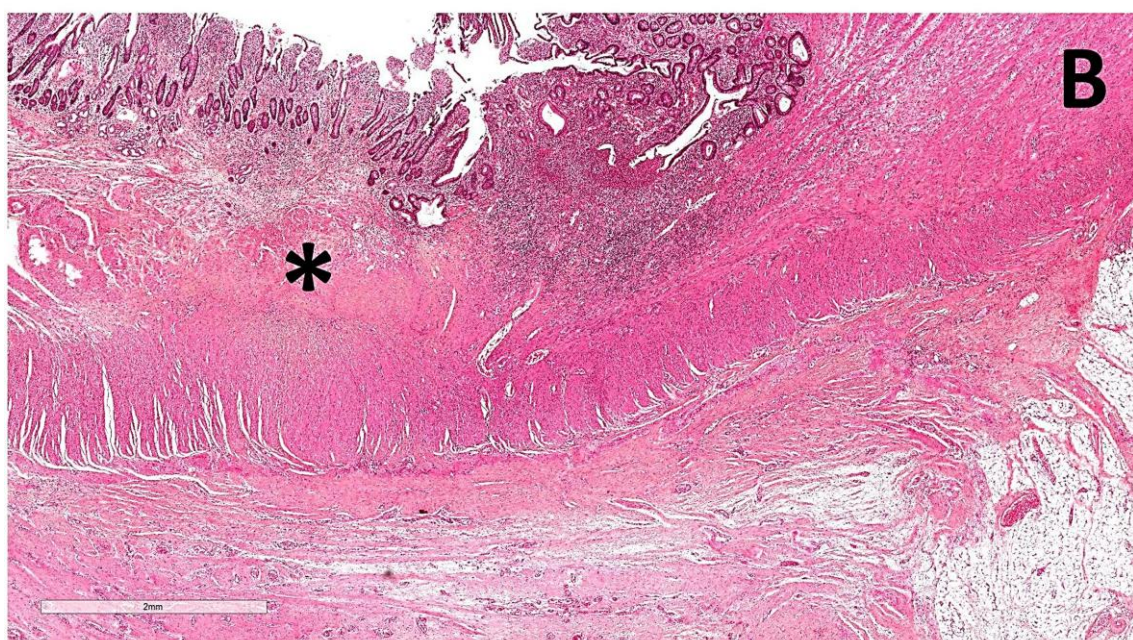
B : Ulcération par ischémie de la muqueuse en regard d'une sténose,



Figures 5 : aspects microscopiques de l'entérite radique chronique : lésions mésoenchymateuses sévères (colorations hémateïne-éosine-safran).

A : Fibrose extramurale (*) dans la sous-séreuse responsable des synéchies interanses

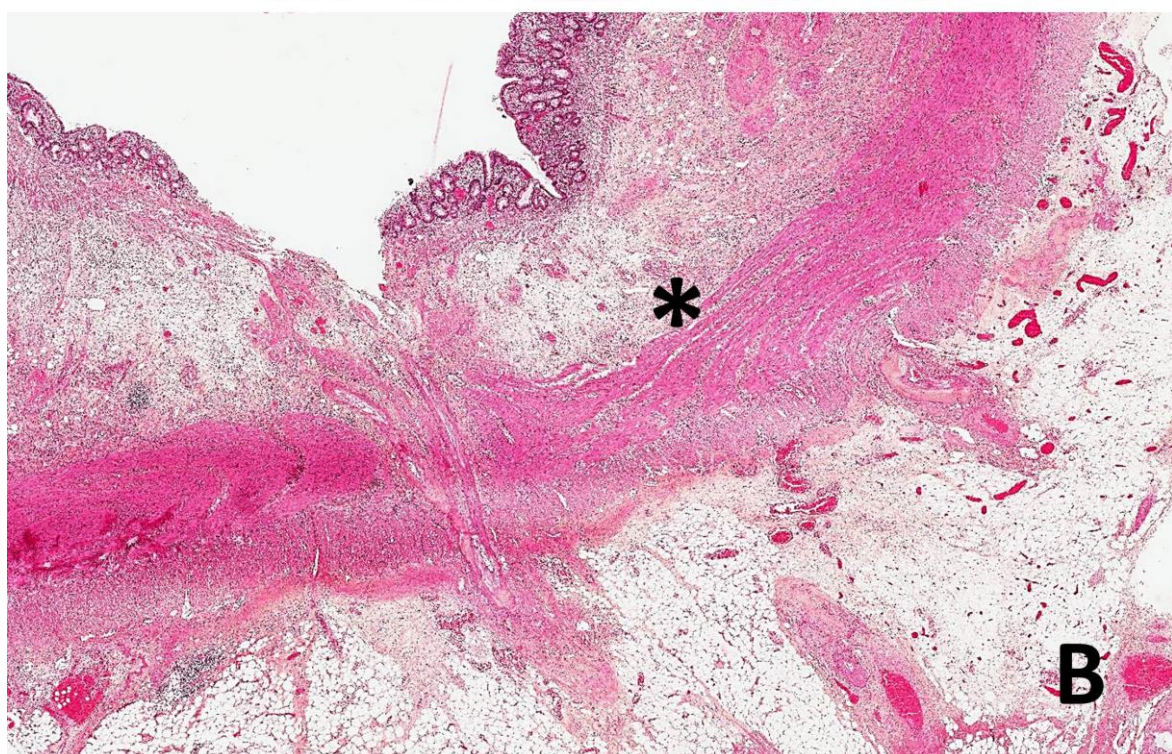
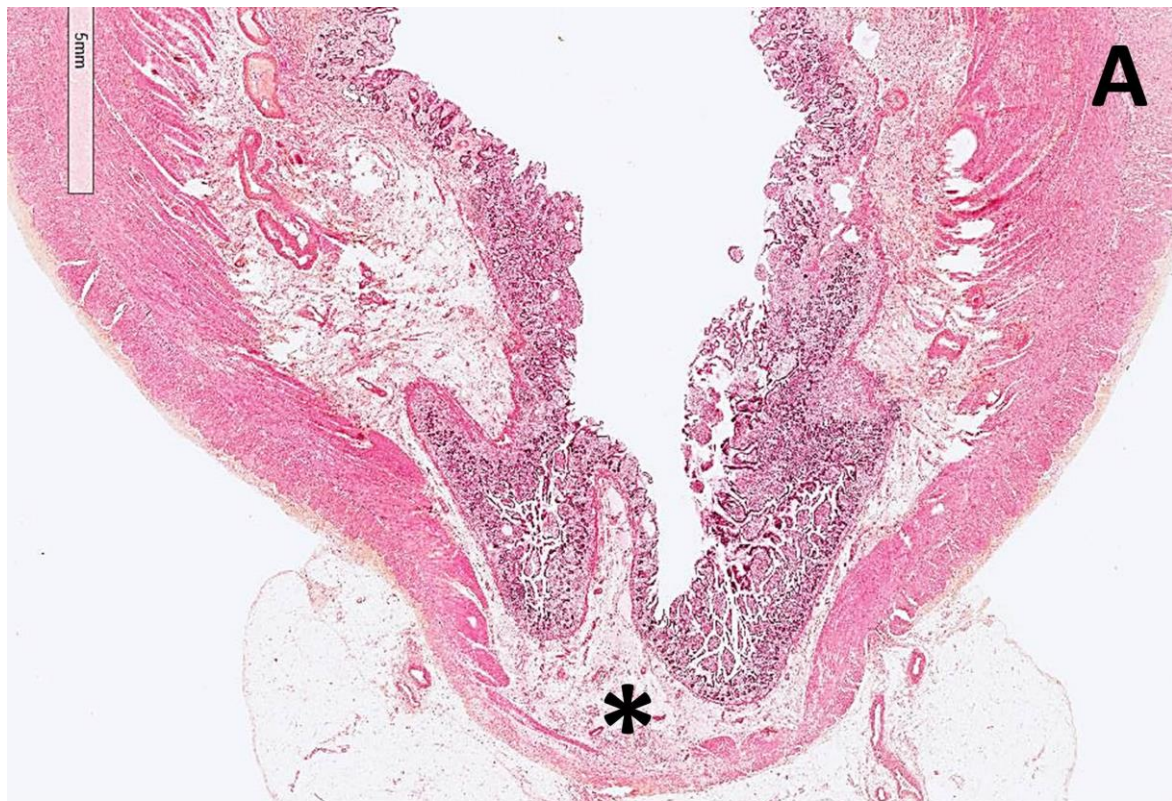
B : Fibrose murale mutilante (*) comblant la sous-muqueuse et dissociant la musculuse.



Figures 6 : aspects microscopiques de l'entérite radique chronique : lésions mésoenchymateuses et vasculaires avec amyotrophie segmentaire de la musculature (colorations hématoxyline-éosine-safran).

A : Amyotrophie complète intéressant les deux couches de la musculature (*)

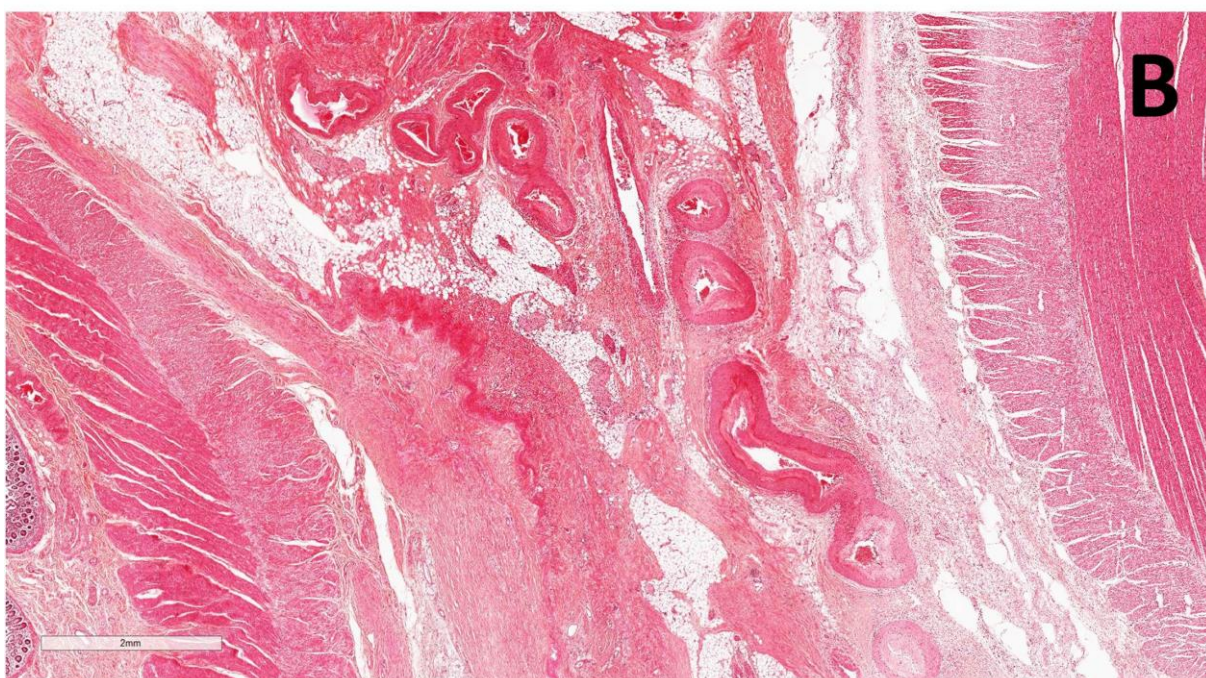
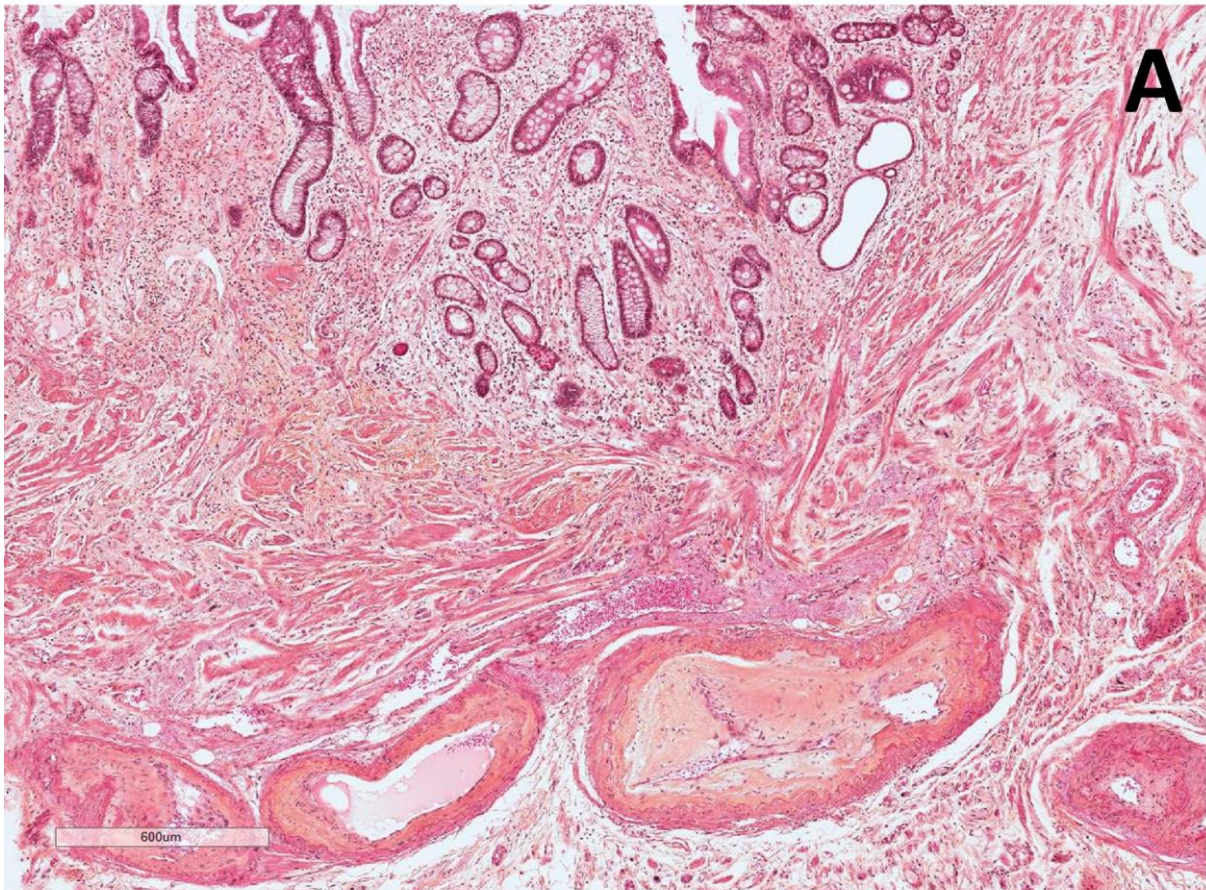
B : Amyotrophie incomplète intéressant une seule couche de la musculature (*)



Figures 7 : aspects microscopiques de l'entérite radique chronique : lésions vasculaires sévères d'artérite oblitérante (colorations hémateïne-éosine-safran).

A : Artères de la sous-muqueuse atteintes avec une réduction de leur lumière de plus de 50%

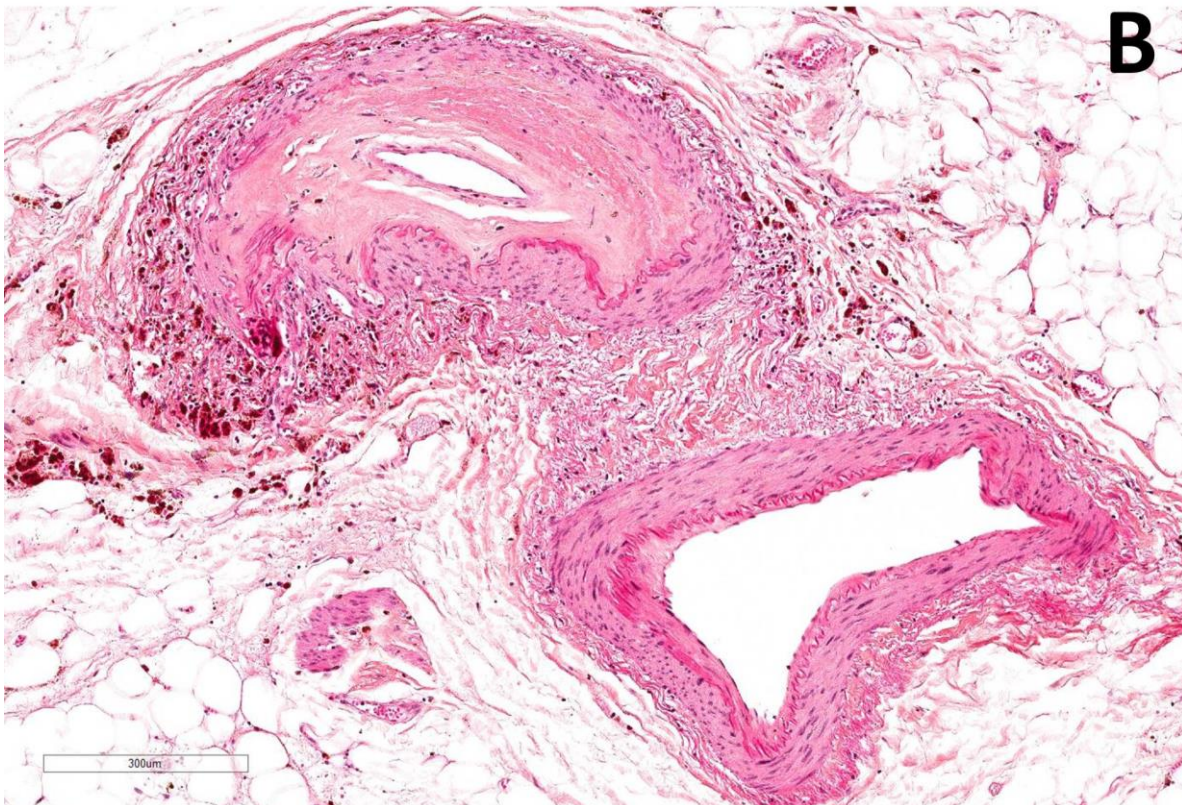
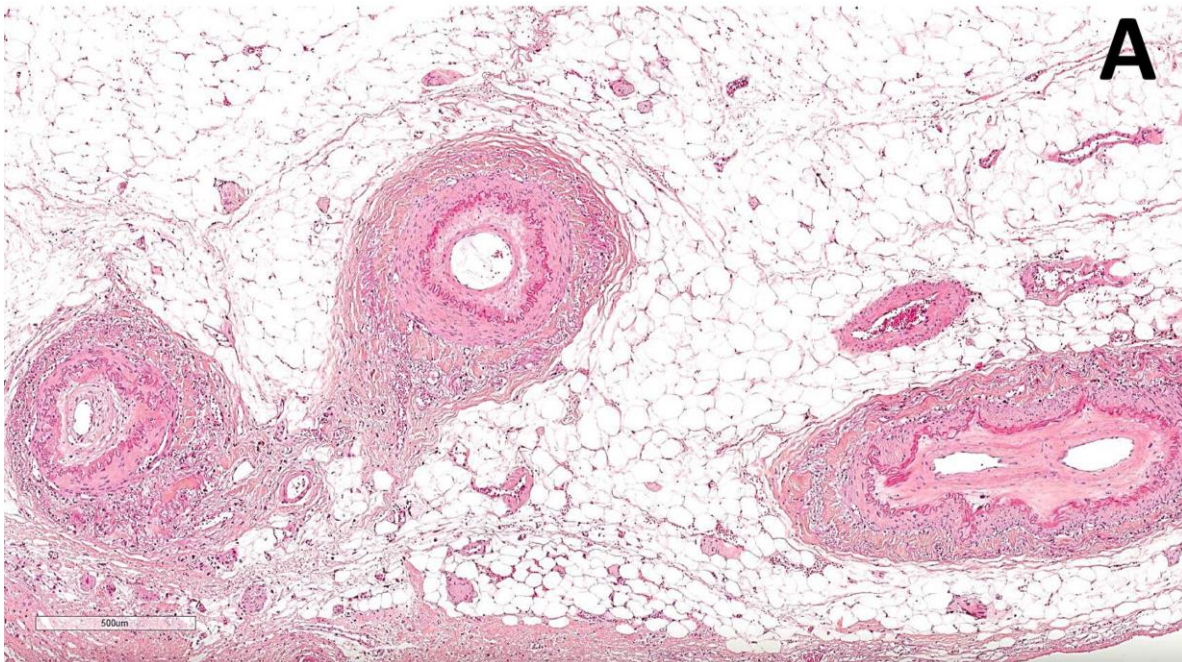
B : Artères de la sous-séreuse diffusément atteintes



Figures 8 : aspects microscopiques de l'artérite radique oblitérante (colorations hématoxyline-éosine-safran).

A : Trois sections d'artères atteintes dans le mésentère iléal avec une média et un adventice fibreux et une fibrose intimale oblitérante.

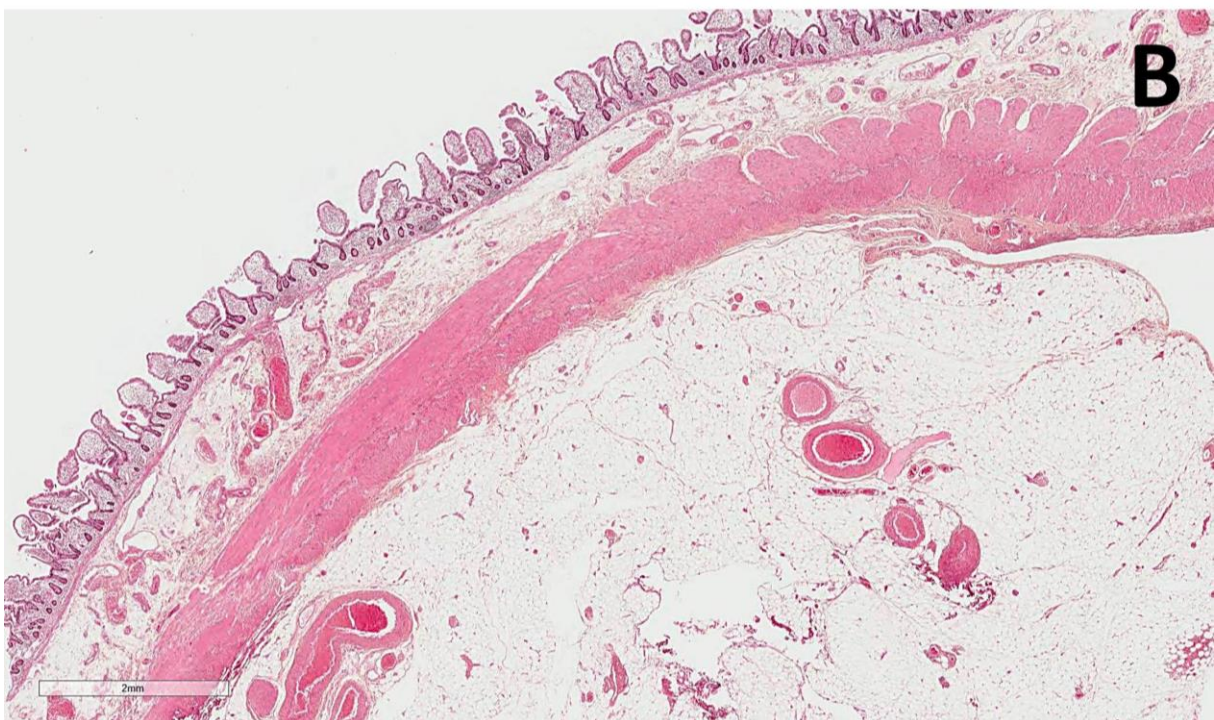
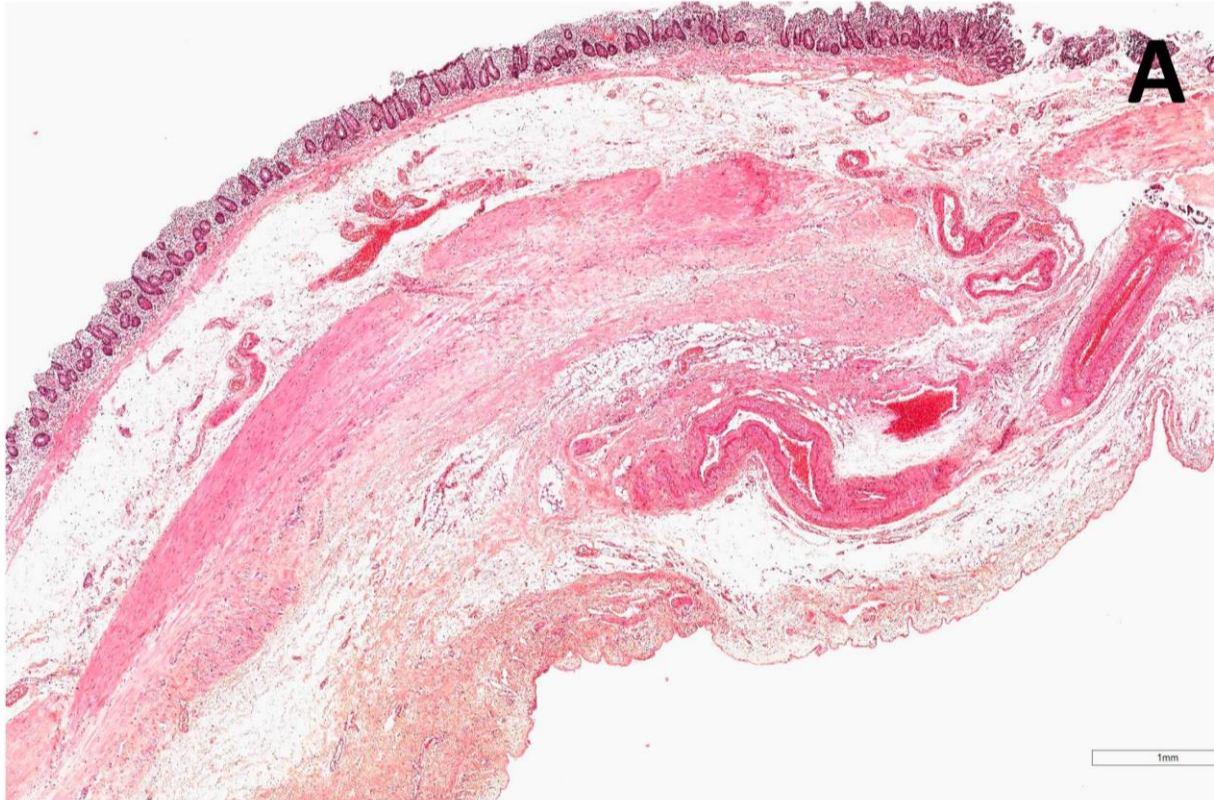
B : A fort grandissement : fibrose intimale hyaline, dégénérescence élastocinique de la limitante élastique et dépôts d'hémossidérine dans l'adventice.



Figures 9 : aspects microscopiques de la marge chirurgicale proximale des pièces opératoires de résection de grêle (colorations hématoxyne-éosine-safran).

A : Paroi intestinale grêle « atteinte » avec au moins 2 lésions sévères d'ERC (atrophie villositaire et cryptique + amyotrophie complète + artérite oblitérante dans la sous-séreuse).

B : Paroi intestinale grêle « saine », sans lésions épithéliales ou vasculaire et sans fibrose.



Bibliographie :

1. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy – pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev GastroenterolHepatol*. 2014 Aug;11(8):470-9.
2. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1991 May 15;21(1):109-22.
3. Joly F, Corcos O, Messing B. Le traitement médical de l'entérite postradique. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*, Vol. XIV - n° 5 - septembre-octobre 2011.
4. Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *CurrGastroenterol Rep*. 2002 Oct;4(5):361-5.
5. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S101-7.
6. Henson CC, Andreyev HJ, Symonds RP, Peel D, Swindell R, Davidson SE. Late-onset bowel dysfunction after pelvic radiotherapy: a national survey of current practice and opinions of clinical oncologists. *lin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Oct;23(8):552-7. doi: 10.1016/j.clon.2011.04.002.
7. Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Dec;19(10):790-9.
8. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb;22(1):70-83. doi: 10.1016/j.clon.2009.10.003.

9. Harb AH, AbouFadel C, Sharara AI. Radiation enteritis. *CurrGastroenterol Rep.* 2014;16(5):383.
10. Hernández-Moreno A, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. Chronic enteritis in patient undergoing pelvic therapy: Prevalence, risk factors and associated complications. *Nutr Hosp.* 2015 Nov 1;32(5):2178-83.
11. Larsen A, Reitan JB, Aase ST, Hauer-Jensen M. Long-term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy: a prospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 14;13(26):3610-3.
12. Beck PL, Wong JF, Li Y, Swaminathan S, Xavier RJ, Devaney KL, Podolsky DK. Chemotherapy- and radiotherapy-induced intestinal damage is regulated by intestinal trefoil factor. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):796-808.
13. MacNaughton WK. Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Aliment PharmacolTher.* 2000 May;14(5):523-8.
14. Reijasse D, Gendre JP, Cosnes J. Traitement médical de l'entérite radique chronique. *GastroenterolClin Biol.* 2002 Aug-Sep;26(8-9):686-95.
15. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *ClinGastroenterolHepatol.* 2006 Jan;4(1):6-10.
16. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, Fagniez PL; French University Association for Surgical Research. Operative and long term results aftersurgery for chronic radiations enteritis. *Am J Surg.* 2001 Sep;182(3):237-42.

17. Lefevre JH, Amiot A, Joly F, Bretagnol F, Panis Y. Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis. *Br J Surg*. 2011 Dec;98(12):1792-7.
18. Amiot A, Joly F, Lefevre JH, Corcos O, Bretagnol F, Bouhnik Y, Panis Y, Messing B. Long-term outcome after extensive intestinal resection for chronic radiation enteritis. *Dig Liver Dis*. 2013 Feb;45(2):110-4.
19. Oya M, Yao T, Tsuneyoshi M. Chronic irradiation enteritis: its correlation with the elapsed time interval and morphological changes. *Hum Pathol*. 1996 Aug;27(8):774-81.
20. Winfred L Sugg, William H. Lawler, Lauren V. Ackerman, and Harvey R. Butcher, Jr. Operative Therapy for Severe Irradiational Injury in the Enteral and Urinary Tracts. *Ann Surg*. 1963 Jan; 157(1): 62–70.
21. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. *Histopathology* 1985, 9, 517-534.
22. Ning L, Weiming Z, Jianfeng G, Yi L, Wenkui Y, Qiyi C, Ling N, Liang Z, Lili G, Jieshou L. Ileal or ileocecal resection for chronic radiation enteritis with small bowel obstruction: outcome and risk factors. *Am J Surg*. 2013 Nov;206(5):739-47.
23. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1213-36.
24. Francois A, Milliat F. Syndrome gastro-intestinal radio-induit : à qui la faute ? *Médecine/Sciences* 2010 ; 26 : 449-73.
25. Carr ND, Pullen BR, Hasleton PS, Schofield PF. Microvascular studies in human radiation bowel disease. *Gut*. 1984 May;25(5):448-54.

Chronical radiation enteritis: anatomoclinic correlations from a monocentric cohort of 41 patients treated by surgery.

Abstract:

Introduction: The aim of our study was 1/characterizing histological lesions of chronical radiation enteritis (CRE), 2/correlating them with clinical presentation, 3/isolating a phenotype associated with a pejorative evolution. **Methods:** The retrospective study dealt with all patients treated for CRE which required an intestinal resection in our hospital between 2006 and 2017. The histological data where correlated with the initial clinical data and the recurrent clinical symptoms observed during the follow-up (the median follow-up was 32 months [4;180] after resection). **Results:** 41 patients were included. Among them, there were 39 (95%) women and 2 men. The intestinal resection, brought 60 [10;220] cm of diseased small bowel. The histological findings showed an amyotrophy, villous atrophy, ulcerations observed among 66, 63 and 34% of the panel respectively. The intestinal wall arteries were obliterated among 24 (59%) patients, significantly associated with villous atrophy, ulcerations and an amyotrophy, defining a CRE of ischemic phenotype. CRE with ischemic phenotype was found among patients lately treated by surgery after a radiotherapy (between 13 years \pm 2,3 vs 2,6 years \pm 0,6, $p=0.0002$). During the follow-up, a recurrence of occlusive syndrome and the necessity of new intervention was observed among 10 (25%) and 4 (10%) patients respectively. The recurrence was the same whatever could be the histological phenotype. **Conclusion:** The intestinal wall arteries diffusely obliterated are observed in 59% of CRE and are associated with an ischemic histological phenotype. However, they are not correlated with postoperative recurrence of CRE symptoms.

L'entérite radique chronique : corrélations anatomo-cliniques à partir d'une cohorte monocentrique de 41 patients opérés.

Résumé :

Introduction : L'objectif de notre étude était : 1/ de caractériser les lésions histologiques de l'entérite radique chronique (ERC), 2/ de les corrélérer à la présentation clinique, 3/ d'isoler un phénotype lésionnel associé à une évolution péjorative. **Matériel et méthode :** Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant tous les patients suivis pour une ERC ayant nécessité une résection intestinale dans notre centre entre 2006 et 2017. Les données histologiques ont été corrélées aux données cliniques initiales et à la récurrence de symptômes cliniques observée au cours du suivi (32 mois en médiane [4 ; 180] après la résection). **Résultats :** 41 patients opérés ont été sélectionnés. Il s'agissait de 39 (95%) femmes et 2 hommes. La résection iléale emportait 60 [10 ; 220] cm d'iléon pathologique. En histologie, une amyotrophie, une atrophie villositaire et des ulcérations étaient observées chez 66, 63 et 34% des patients. Les artères de la paroi intestinale étaient oblitérées chez 24 (59%) patients, associées significativement à de l'atrophie villositaire, des ulcérations et à une amyotrophie, définissant une ERC de phénotype ischémique. Celle-ci était retrouvée chez les patients opérés tardivement après la radiothérapie (délai de 13 ans \pm 2,3 vs 2,6 ans \pm 0,6 ; $p=0,0002$). Au cours du suivi, une récurrence du syndrome subocclusif et la nécessité d'une réintervention étaient observées chez 10 (25%) et 4 (10%) patients et ce, quel que soit le phénotype histologique. **Conclusion :** Les lésions artérielles oblitérantes s'observent dans 59% des ERC et sont associées à un phénotype histologique ischémique mais ne sont pas corrélées à la récurrence post-opératoire des symptômes de l'ERC.