



HAL
open science

Impact de la réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine : résultats d'une méta-analyse

Léopold Gaichies

► **To cite this version:**

Léopold Gaichies. Impact de la réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine : résultats d'une méta-analyse. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02326572

HAL Id: dumas-02326572

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02326572>

Submitted on 22 Oct 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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 10 juillet 2019

par

Mr Léopold GAICHIES

Né le 26 septembre 1988 à Montmorency (95)

TITRE DE LA THÈSE :

Impact de la réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine : résultats d'une méta-analyse.

Président : Madame le Professeur Raffaèle FAUVET

Membres : Monsieur le Professeur Michel Dreyfus
Madame le Docteur Anne-Cécile Pizzoferrato
Madame le Docteur Mélusine Turck

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Arnaud ALVES

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul Milliez (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia Dollfus & Professeur Evelyne Emery (3ème cycle)

Responsable administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie

M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie

M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018 Médecine générale

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie
Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig Anglais

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul Milliez (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia Dollfus & Professeur Evelyne Emery (3ème cycle)

Responsable administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie

M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. LANDEMORE Gérard sera en retraite à partir du 01/01/18	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2017	Génétique
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. REPESSÉ Yohann	Hématologie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M. GRUJARD Philippe	Médecine générale
M. LE BAS François	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine général

REMERCIEMENTS

Au Professeur Fauvet pour votre accompagnement tout au long de mon internat et votre soutien dans les projets que j'entreprends. Merci d'avoir encadré ce travail de thèse.

Au Professeur Alves pour votre enseignement, votre disponibilité, votre confiance. Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir encadré de la sorte.

Au Professeur Dreyfus, il y a cinq ans vous m'avez permis de rejoindre votre spécialité, je vous en serai toujours reconnaissant. Merci de faire partie de mon jury de Thèse.

A Mélusine pour ta rigueur et ton expertise chirurgicale que j'admire. Merci de faire partie de mon jury de Thèse.

A Anne-Cécile pour ta bienveillance et tes connaissances qui rendent si agréable d'apprendre à tes côtés. Merci de faire partie de mon jury de Thèse.

A Clara et Alice, vous m'apportez tant de bonheur au quotidien. Clara, des bancs de la P1 jusqu'à ce jour, tu m'as soutenu sans jamais hésiter. Sans ton soutien je n'en serai pas là. Je te dédie ce travail.

A mon frère, Virginie, Léon, Adèle, nous sommes loin mais si proches. Je vous admire dans les projets que vous menez avec tant d'entrain, ne lâchez rien ! J'espère qu'un jour nous serons plus proches les uns des autres, je vous embrasse tous.

A Maman, à papa. Merci de m'avoir soutenu durant ces longues années. Vous avez su m'écouter et m'aider dans les moments les plus difficiles. Je suis fier des valeurs que vous m'avez transmises, fier d'avoir des parents comme vous. Vous m'avez appris à ne jamais renoncer, que rien n'était impossible. Me voilà à la fin de mon internat, je vous dédie ce travail.

A Maguy et Olivier, merci de m'avoir soutenu durant ces longues années. Ludo, Gwendo, Lilwenn, Louis, je vous embrasse.

A mes amis Matthieu & Elodie, Priscilla & Mickael, Alexandre, Stéphane & Alix, Antoine & Pauline, Manu, Lénaïc, Dan & Stéphanie, Yassine & Julie, Alexis & Audrey, Hélène & François, Maxime & Laure, Stan (mais au fait, quand est ce que t'achètes ton matos de kite ?!) ...

Au Docteur Nicolas Vigneron : merci encore pour ta patience et ton aide au cours de l'année de Master 2. Je n'en serais pas là sans ton précieux encadrement. Aux projets à venir !

A mes collègues internes, caennais et parisiens, à mes collègues de Master 2, spécialement à Pierre-Marie et Zoé !

A toute l'équipe de la maternité du CHU de Caen.

A toute l'équipe du Professeur Morice de l'institut Gustave Roussy dont l'expertise et la gentillesse m'ont marqué.

A l'ensemble des médecins ayant contribué à ma formation, chacun m'a marqué par sa bienveillance, son humilité et ses connaissances. Je vous dois tout ce que j'ai appris.

Sommaire

INTRODUCTION	1
Problématique	1
Coloproctectomie avec anastomose iléo-anale.....	1
L'intervention peut être réalisée en plusieurs temps.....	2
Technique chirurgicale	2
Éléments à analyser avant d'envisager une CPT+AIA	4
Principales indications de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale	9
La polypose adénomateuse familiale	9
La rectocolite hémorragique	13
Modalités d'accouchement après coloproctectomie avec anastomose iléo-anale.....	15
Impact de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine.....	16
Lecture d'une méta-analyse : les points clés	17
Objectif principal.....	24
PATIENTES ET METHODES	25
Revue systématique de la littérature.....	25
Critères d'inclusion et d'exclusion	25
Les critères d'inclusion	25
Les critères d'exclusion	25
Critère de jugement principal	26
Analyses statistiques.....	26
RESULTATS	27
Revue systématique de la littérature.....	27
Résultats de la méta-analyse.....	34
DISCUSSION	38
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE	44

ABREVIATIONS

RCH :	Rectocolite hémorragique
PAF :	Polypose adénomateuse familiale
AIA :	Anastomose iléo-anale
IPAA :	Ileal pouch-anal anastomosis
AIR :	Anastomose iléo-rectale
CPT :	Coloproctectomie totale
CT :	Colectomie totale
CCR :	Carcinome colorectal
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ECCO :	European Crohn and Colitis Organisation

INTRODUCTION

Problématique

L'exérèse complète du côlon et du rectum avec rétablissement de la continuité à l'aide d'une anastomose iléo-anale est un traitement chirurgical pouvant être indiqué dans la rectocolite hémorragique (RCH), la polypose adénomateuse familiale (PAF) et de rares cas de maladie de Crohn. Cette intervention a pour but de contrôler la maladie en cas d'atteinte du côlon et du rectum et de réduire le risque carcinologique en préservant au maximum la qualité de vie. La réalisation d'une anastomose iléo-anale permet de rétablir la continuité digestive. Elle permet d'éviter la réalisation d'une iléostomie terminale définitive qui peut être mal vécue par les patientes. L'alternative chirurgicale, lorsque la conservation du rectum est possible, est la réalisation d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. L'efficacité thérapeutique de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale et son acceptabilité en terme de qualité de vie ont été démontrés. Cependant, les données de la littérature suggèrent un impact fortement négatif sur la fertilité féminine ce qui est problématique compte tenu du jeune âge des patientes opérées. Les données disponibles sont très hétérogènes, retrouvant de 17 à 93 % d'infertilité post-opératoire (1,2). Deux méta-analyses de la littérature datant de 2006 et 2011 ont montré un risque relatif d'infertilité après anastomose iléo-anale allant de 2,42 [1,99 ; 2,96] à 3,91 [2,06 ; 7,44], (3,4). Cependant la méthodologie de ces deux études est discutable. L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse quantitative des données actuelles de la littérature pour tenter de définir l'impact de la réalisation d'une anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine.

Coloproctectomie avec anastomose iléo-anale

Il s'agit de l'intervention décrite par Parks et Nicholls en 1978, elle est le traitement chirurgical de référence de la RCH et de la polypose adénomateuse familiale car elle répond au double objectif de guérison (résection de l'ensemble de la muqueuse colorectale) et de conservation sphinctérienne (5).

L'intervention peut être réalisée en plusieurs temps

En trois temps : colectomie subtotala avec iléostomie et sigmoïdostomie (dans le même orifice cutané), 2 mois plus tard : proctectomie complémentaire avec AIA protégée par une iléostomie, puis fermeture de cette iléostomie 6 semaines plus tard. Cette intervention est réalisée en cas d'urgence ou chez les patients sous corticothérapie au long cours chez qui la fragilité des tissus fait craindre des complications septiques post-opératoires.

En deux temps : coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (CPT + AIA) et stomie temporaire fermée dans un second temps. Cette intervention est réalisée pour des RCH chroniques, sans colite grave, chez les patients sous immunosuppresseurs au long cours ou dénutris.

En un temps : chirurgie complète sans stomie de protection. Lorsque les conditions opératoires sont très favorables sans corticothérapie au long cours ni immunosuppresseurs, avec une anastomose sans tension, sans saignement pelvien et en l'absence de dénutrition. Cette situation se rencontre surtout lors des polyposes familiales, mais aussi chez certains patients très sélectionnés souffrant de RCH.

Technique chirurgicale

Nous décrivons ici la technique chirurgicale par voie coelioscopique, actuellement recommandée par l'ECCO (6).

Premier temps : décollement colo épiploïque gauche. Ce décollement est poursuivi vers le côlon transverse droit le plus loin possible. La dissection est poursuivie par l'abaissement de l'angle colique gauche et la libération du côlon gauche du fascia de Toldt, avec repérage de l'uretère gauche. Le méso-côlon gauche est ensuite sectionné depuis le sigmoïde en remontant jusqu'au côlon transverse droit.

Deuxième temps : Le décollement colo-épiploïque droit est terminé vers la droite, puis l'angle colique droit est abaissé jusqu'en regard du duodénum. Le côlon droit est décollé du fascia de Toldt jusqu'au niveau du caecum. Un décollement duodéno-pancréatique a minima est réalisé avec un décollement complet de la racine du mésentère jusqu'à l'angle de Treitz ainsi qu'une libération du bord droit de la veine mésentérique supérieure jusqu'au pancréas. Le méso-côlon transverse droit est ensuite sectionné jusqu'au niveau du pédicule iléo-caeco-appendiculaire, qui sera sectionné par voie ouverte. Un drain tubulaire de 22 F est alors introduit par voie transanale jusqu'au côlon sigmoïde sous contrôle laparoscopique. Le rectum est alors

agrafé avec le drain et sectionné au niveau de la charnière. **Figure 1a.**

Troisième temps : L'insufflation est arrêtée et il est effectué une laparotomie de 5 cm sur l'orifice de trocart situé en fosse iliaque droite permettant de faire sortir toute la colectomie. Le pédicule iléo-caecal est alors sectionné et la dernière anse iléale est agrafée à la pince GIA près de la valvule. Un réservoir iléal en J de 16 à 18 cm est confectionné à la pince mécanique. On évalue alors la bonne descente du réservoir dans le pelvis, son extrémité devant passer aisément la symphyse pubienne. Une descente insuffisante après avoir réalisé la dissection rectale obligerait à réaliser une iléostomie définitive. **Figure 1b.** L'enclume de la pince à agrafes circulaire est introduite dans le réservoir en vue de l'anastomose iléo-anale. Le réservoir est ensuite réintégré dans la cavité abdominale et repéré par une pince coelioscopique. Seule la peau de l'incision de fosse iliaque droite est fermée (elle sera rouverte en fin d'intervention pour confectionner l'iléostomie de protection).

Quatrième temps : Assuré de la bonne descente du réservoir on poursuit alors la dissection rectale la plus économe possible dans le méso-rectum pour préserver les nerfs, jusqu'au plancher des releveurs. La patiente est installée en position gynécologique, le drain trans-anal, fixé par l'agrafage laparoscopique, permet une éversion transanale du rectum et un agrafage 2 cm au-dessus de la ligne pectinée. **Figure 1c.**

Cinquième temps : La pince circulaire est insérée dans le canal anal et son trocart déployé sous contrôle coelioscopique. L'enclume du réservoir est amenée sur le trocart en descendant le réservoir dans le pelvis. L'AIA mécanique est réalisée en s'assurant qu'il n'y a pas de tension ni de twist. **Figure 1d.** Deux drains aspiratifs sont placés par l'orifice de la fosse iliaque gauche et positionnés dans le pelvis. L'iléostomie est extériorisée sur baguette par l'incision de fosse iliaque droite.

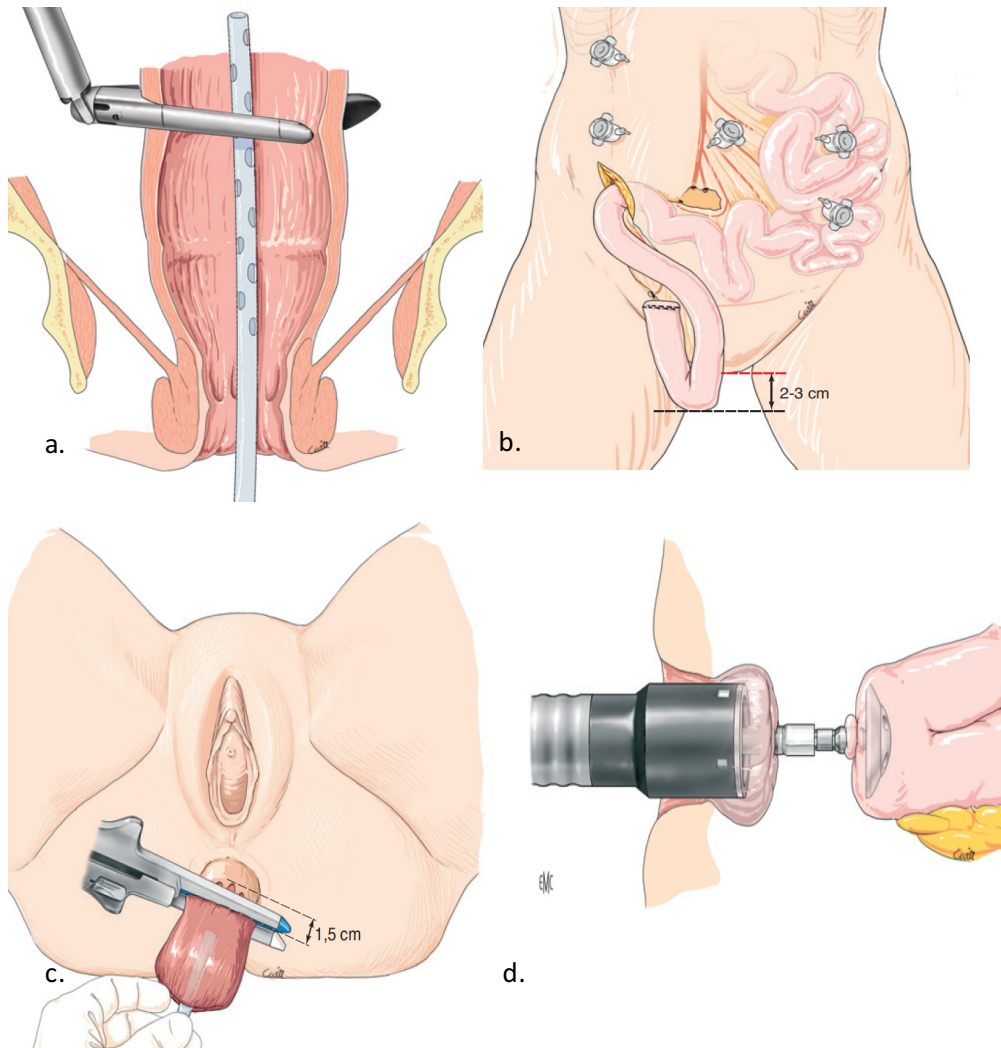


Figure 1a, b, c, d
Illustration de la technique chirurgicale des AIA
D'après Couchard et al, EMC 2005 (7)

Éléments à analyser avant d'envisager une CPT+AIA

Existe-t-il une contre-indication à sa réalisation ?

La contre-indication principale de l'AIA est le mauvais état sphinctérien. Celui-ci est évalué avant tout par le toucher rectal mais aussi par une manométrie ano-rectale réalisée en cas de troubles sphinctériens connus ou suspectés et chez les patients âgés de plus de 70 ans. Les autres contre-indications sont le cancer du rectum envahissant l'appareil sphinctérien et le refus du patient.

Quelle voie d'abord choisir ?

Depuis 2007, deux méta-analyses et une large étude comparative ont identifié plusieurs avantages à la voie d'abord laparoscopique par rapport à la voie ouverte : diminution des pertes sanguines peropératoires, diminution de la morbidité postopératoire globale (en particulier, le taux de complications septiques est diminué par 2 : 5,6 % versus 11 % ; $p = 0,01$), réduction du délai de reprise du transit et d'une alimentation normale, réduction de la durée d'hospitalisation et meilleurs résultats cosmétiques (8–10). Le taux de reprise chirurgicale et de réadmission ainsi que la mortalité postopératoire sont similaires dans les deux techniques. En ce qui concerne la durée opératoire, qui est allongée en laparoscopie, Lefèvre *et al* ont montré qu'elle diminuait significativement après les 40 premiers cas (11). Enfin, la voie d'abord laparoscopique est associée à moins d'adhérences, et à moins de douleurs postopératoires (12). Deux revues de la littérature Tilney *et al* (9) et Ahmed Ali *et al* (8) ayant inclus respectivement 329 et 607 patients ont rapporté des résultats opératoires comparables entre les deux voies d'abord en termes de mortalité, morbidité, ré opération et ré hospitalisation ; mais de meilleurs résultats cosmétiques après la laparoscopie. Toutefois, les deux indications PAF et RCH étaient incluses. Une étude comparative plus récente ayant inclus 63 patients atteints d'une PAF conclut à une durée opératoire significativement plus longue après laparoscopie, mais des résultats comparables en termes de morbidité et de durée d'hospitalisation (13).

Dans une étude cas-témoins réalisée sur 100 AIA laparoscopiques et 200 par laparotomie, le résultat fonctionnel à 1 an était équivalent après laparoscopie et laparotomie (14). A long terme, la morbidité après AIA était comparable entre les deux voies d'abord en termes d'éventration (8,4 vs 5,9%) ou d'épisode d'occlusion intestinale (8,4 vs 11,8%), (15).

La voie laparoscopique permet de diminuer les adhérences pelviennes et de maintenir un taux de fertilité comparable à celui observé après appendicectomie laparoscopique (12,16). La voie coelioscopique doit donc être considérée comme la voie d'abord de référence pour réaliser une AIA.

Faut il réaliser un curage ganglionnaire ?

Le curage ganglionnaire colique et ou rectal est recommandé en cas de cancer colorectal prouvé ou de forte suspicion (dysplasie sévère, polype > 3 cm, ou âge > 30 ans). En cas de cancer du rectum, une exérèse extra fasciale est recommandée comme

dans un cancer du rectum standard (17). En dehors de cette situation, la préservation du mésorectum permet d'éviter les séquelles génito-urinaires liée à la préservation du système nerveux autonome (18).

Faut il réaliser une anastomose iléo-anale manuelle ou mécanique ?

En théorie, la réalisation d'une AIA mécanique permet de gagner de la longueur en conservant la zone transitionnelle et donc d'éviter les problèmes liés à la descente du réservoir, en particulier chez les sujets obèses. L'autre avantage théorique de l'AIA mécanique est de moins traumatiser le canal anal au moment de la réalisation de l'AIA et donc de réduire le risque de troubles de la continence post-opératoire, en maintenant la zone transitionnelle permettant la discrimination des gaz et des selles. Toutefois, la mucosectomie associée à une AIA manuelle est recommandée en cas de cancer du bas rectum nécessitant une anastomose basse ou en cas d'adénome sur la zone transitionnelle. L'AIA mécanique est associée à la persistance d'une muqueuse glandulaire rectale dans 84% des cas comparée à 42% suite à une AIA manuelle. Les données publiées par Van Duijvendijk *et al* issues de 5 registres européens montrent que le risque de développer un adénome en dysplasie est multiplié par 3 après AIA mécanique versus AIA manuelle (31% versus 10%, $p=0,03$, sur 97 patients suivis pendant 7 ans) (19). Dans cette série, le risque cumulé d'adénome était de 8% à 3,5 ans et de 18% à 7 ans. Selon la plus grande série publiée à ce jour ayant inclus 206 patients avec un suivi médian de 10,3 mois, le risque d'adénome sur la zone ano-rectale est deux fois plus fréquent après AIA mécanique (51% versus 22%, $p<0,001$) et d'apparition significativement plus précoce (6,5 versus 10,1 ans, $p<0,001$) (20). La récurrence adénomateuse sur la zone transitionnelle est significativement plus fréquente après AIA mécanique par rapport à l'AIA manuelle (20,9% versus 33,9%, $p=0,03$), avec un risque cumulé respectif à 5 et 10 ans de 2,3 et 11,6% pour l'AIA manuelle et de 20,7% et 29,9% pour l'AIA mécanique. Toutefois, grâce au suivi endoscopique, seul 4 patients ont développé un adénocarcinome, sans association significative entre les deux techniques (1,2% vs 1,7%). Si la prévalence de la récurrence adénomateuse est significativement augmentée après AIA mécanique, elle est également plus précoce (médiane à 7 vs 40 mois) (21) .

En termes de résultats fonctionnels, l'anastomose mécanique semble avantageuse. Deux méta-analyses ont été publiées en 2006. La première, publiée par Schluender *et al*, n'a inclus que des essais randomisés soit 86 patients avec une AIA manuelle et

98 avec une AIA mécanique (22). Les résultats fonctionnels cliniques et manométriques n'étaient pas statistiquement différents entre les deux techniques. La seconde publiée par Lovegrove *et al*, a inclus 4183 patients (23). La confection d'une AIA mécanique était significativement associée à un meilleur résultat fonctionnel. En effet, les souillures nocturnes (OR : 2,78) et l'utilisation de protection (OR : 4,12) étaient significativement plus fréquentes après AIA manuelles. Bien que non significatif, le risque de dysplasie sur la muqueuse transitionnelle était supérieur après AIA mécanique. Toutefois, les auteurs avaient inclus dans cette étude les patients atteints de PAF et de RCH. Récemment, l'équipe de Kirat *et al* a rapporté les résultats de leur expérience chez 2635 patients dont la majorité présentait une RCH (24). La réalisation d'une AIA mécanique était significativement associée à une diminution des complications postopératoires en termes de complications septiques pelviennes, de sténose anastomotique, d'occlusion intestinale et d'échec d'AIA. Un avantage significatif en faveur de l'AIA mécanique était observé en termes de résultats fonctionnels incluant les épisodes d'incontinence, de fuite, d'utilisation de protection et de nécessité d'un régime alimentaire ; l'ensemble conduisant à une amélioration significative de la qualité de vie mesurée à l'aide d'un score local.

En résumé, en l'absence d'indication formelle (cancer du bas rectum, adénome sur la zone transitionnelle), la réalisation d'une AIA mécanique diminue les complications à long terme tout en améliorant les résultats fonctionnels. La récurrence précoce et plus nombreuse d'adénome nécessite une surveillance endoscopique. En cas d'AIA manuelle, la mucosectomie doit être complète afin d'éviter une récurrence adénomateuse sur les ilots restants.

Faut-il réaliser une iléostomie temporaire ?

La justification de la stomie de protection est de limiter les conséquences d'un éventuel sepsis pelvien en facilitant sa gestion, mais pas de le prévenir. Les conséquences d'une fistule peuvent être dramatiques pour la fonction ultérieure du réservoir, par la sclérose cicatricielle pelvienne qui empêche l'expansion du réservoir et l'éventuelle sténose anastomotique cicatricielle. C'est pourquoi beaucoup d'auteurs considèrent qu'une AIA en deux temps opératoires reste la solution de sécurité à proposer pour la majorité des patients.

L'iléostomie de protection est recommandée dans les AIA par la conférence de consensus ECCO, néanmoins il est précisé qu'elle peut être évitée dans certains cas

sélectionnés de RCH, à savoir en l'absence de complication peropératoire, si la paroi abdominale est très épaisse ou si les mésos sont courts (grade C), (25). Les études incluant RCH et PAF ne montrent pas de différence en termes de morbidité postopératoire, de fonction et de qualité de vie suivant qu'une iléostomie de protection ait été confectionnée ou non (26). Les études rétrospectives portant uniquement sur les RCH ont des résultats plus contradictoires. Ainsi, dans une étude cas-témoins portant sur 171 patients, Heuschen *et al* retrouvaient une diminution significative des complications globales et tardives en l'absence d'iléostomie, tandis que dans l'étude de Mennigen *et al* l'absence d'iléostomie était associée à une augmentation du taux de complications septiques sur réservoir (18,2 % versus 5,6 % ; $p = 0,031$) et du taux de laparotomie en urgence (30,3 % versus 4,5 % ; $p < 0,01$), (27,28). Ces études retrouvent aussi un allongement de la durée d'hospitalisation mais une diminution des sténoses anastomotiques en l'absence d'iléostomie. Enfin, une étude récente (incluant 50 % d'AIA et 50 % de proctectomies avec anastomoses colo-anales ou colo-rectales) a mis en évidence une morbidité associée à la fermeture d'iléostomie de 20 %, incluant 70 % de complications mineures, 4 % de fistules et 8 % de ré interventions (29).

Quelques équipes ont rapporté la faisabilité de l'AIA sans iléostomie et sans augmentation de la morbidité (26,30). Selon une méta-analyse publiée en 2008 ayant inclus 1486 patients avec ($n=721$) et sans iléostomie ($n=765$), l'absence de stomie était significativement associée à une augmentation de fistule anastomotique (OR : 2,37, $p=0,002$) mais aussi à une diminution de la prévalence de la sténose anastomotique (OR : 0,31, $p=0,045$), (31). Au vu des résultats, incluant non seulement des PAF et des RCH, il est possible de ne pas réaliser de stomie chez des patients sélectionnés : absence de dénutrition, de corticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs et conditions peropératoires optimales (absence de saignement, anastomose sans tension). Dans l'étude de Hor *et al*, ayant inclus 90% des patients avec une PAF sans stomie, la morbidité globale était de 23%, un sepsis pelvien était observé dans 14% des cas et une fistule anastomotique dans 8% des cas (32).

Le choix de la stomie dépend donc de la pathologie traitée, du contexte clinique du malade et des données per opératoires. L'attitude la plus fréquente reste de confectionner une iléostomie de protection de manière systématique dans les RCH, contrairement aux PAF.

Principales indications de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale

La polypose adénomateuse familiale

Les polyposes adénomateuses sont des maladies génétiques en lien avec deux gènes : le gène APC localisé sur le chromosome 5q21 avec une transmission autosomique dominante, responsable des polyposes adénomateuses familiales (PAF), et le gène MYH avec une transmission autosomique récessive, responsable des polyposes adénomateuses atténuées.

La PAF existe sous forme profuse ou atténuée. La forme profuse est la polypose adénomateuse digestive héréditaire la plus fréquente (1 individu sur 10 000). Elle est liée à une mutation germinale inactivatrice du gène *APC* qui induit des polypes adénomateux du tube digestif. La transmission est autosomique dominante et sa pénétrance est proche de 100%. La PAF représente 1% des formes héréditaires de cancer colorectal (33). Dans sa forme profuse la PAF se présente sous la forme d'une polypose adénomateuse colorectale importante (centaines, voire millier de polypes), débutant pendant l'adolescence et conduisant à un risque inéluctable de carcinome colorectal avant 40 ans. Elle associe des adénomes duodénaux ; le risque de développer un adénocarcinome duodénal étant 300 fois supérieur que dans la population générale. Des tumeurs desmoïdes surviennent dans 10-15 % des cas, à l'âge médian de 30 ans, et constituent la première cause de mortalité des patients atteints de PAF après chirurgie colorectale prophylactique. Il s'agit de tumeurs mésoenchymateuses préférentiellement intra abdominales, bénignes (pas de risque métastatique) mais qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital par leurs complications locorégionales. Les autres tumeurs associées sont rares (1-2 % des patients) et comprennent l'hépatoblastome (surtout chez le garçon, entre 6 mois et 3 ans), les tumeurs cérébrales affectant l'enfant ou l'adolescent (médulloblastomes principalement ; association historiquement appelée syndrome de Turcot), le cancer papillaire de la thyroïde et le cancer du pancréas.

La forme atténuée de la PAF est secondaire à une mutation du gène APC sur un locus différent de la forme profuse et représente environ 8 % des individus porteurs d'une mutation APC.

Dans la forme atténuée le nombre de polypes adénomateux est inférieur à 100, l'âge d'apparition plus tardif (entre 30 et 40 ans) et le rectum est le plus souvent épargné. La polypose atténuée est associée à MYH et est autosomique récessive. En population générale, 2% des personnes seraient porteuses d'une mutation mono-allélique du gène MYH et entre 1 et 2 personnes sur 10000 d'une mutation bi-allélique. La fréquence des mutations bi-alléliques du gène MYH est d'environ 14% chez les patients atteints de polypose adénomateuse non liée à APC. Les polyposes associées à MYH sont atténuées avec entre 15 et 100 polypes colorectaux. L'âge de diagnostic se situe entre 45 et 48 ans avec souvent une polypose dégénérée au moment du diagnostic en raison de l'absence de dépistage familial préalable du fait de son caractère récessif et donc de l'absence programme de surveillance endoscopique systématique.

Surveillance endoscopique

En l'absence de surveillance endoscopique un carcinome colo rectal survient dans près de 100% des cas avant l'âge de 40 ans (34). De plus, le risque de développer un cancer colo rectal est de 0,2% avant l'âge de 15 ans et de 1,3% avant l'âge de 20 ans (35). Les recommandations de 2017 préconisent donc un dépistage endoscopique colorectal dès l'âge de 10-12 ans (34). Cette surveillance endoscopique commence par une recto-sigmoïdoscopie puis, en l'absence de lésion identifiable, par une coloscopie totale dès l'âge de 16 ans. La coloscopie totale doit être associée à une chromo-endoscopie à l'indigo-carmin afin de permettre un dépistage de tous les polypes.

Dans le cadre des polyposes associées à MYH, la recto-sigmoïdoscopie n'est pas recommandée en raison de l'atteinte rare du rectum. L'âge de début de la surveillance recommandée est de 20 ans, puisqu'il n'existe pas de tumeur colorectale rapportée avant 24 ans (36). Une surveillance de l'estomac et du duodénum est recommandée dans tous les cas. Cette surveillance endoscopique peut amener à proposer une chirurgie prophylactique.

Chirurgie prophylactique

Actuellement il n'existe pas de consensus sur l'âge et le type d'intervention à proposer (37). Le risque de découverte d'un CCR augmente avec l'âge de la chirurgie, de ce fait, en Europe la chirurgie est proposée dès l'âge de 20 ans car le risque de CCR

augmente nettement après la 3^{ème} décennie. En effet, le risque de CCR dans la forme profuse de la PAF serait de 10% vers l'âge de 28 ans et de 25% à 32 ans. A l'inverse dans la forme atténuée, l'incidence des carcinomes est plus tardive : 10% à l'âge de 31 ans et 25% à 35 ans ; raison pour laquelle certains auteurs suggèrent de réaliser une chirurgie prophylactique avant l'âge de 31 ans (38). On constate donc bien que l'intervention aura lieu chez des patients potentiellement très jeunes.

Le nombre, la taille ainsi que l'atteinte rectale sont des critères importants pour décider de l'intervention la plus adaptée :

- La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (CT+AIR) est indiquée dans toutes les formes dès lors qu'il existe moins de 5 polypes rectaux et en l'absence de cancer colorectal. Elle devra être discutée au cas par cas si le nombre de polypes dans le rectum est compris entre 5 et 19, sans cancer colique associé (37).
- La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (CPT+AIA) reste l'intervention de référence dans la PAF classique, avec un grade de recommandation 1B selon les recommandations de l'ASCRS (39). Toutefois, en cas de refus du patient, d'incompétence sphinctérienne et/ou de cancer du bas rectum ne permettant pas la conservation sphinctérienne, l'alternative est la réalisation d'une coloproctectomie avec iléostomie définitive (CPT+I).

Le choix le plus adapté réside dans la balance entre la meilleure réduction du risque carcinologique d'un côté et le moins de morbidité avec la meilleure fonction digestive de l'autre côté.

La méta-analyse d'Aziz O *et al*, ayant inclus 1002 patients (53,4% d'AIA et 46,6% d'AIR), permet de nous éclairer sur les avantages et inconvénients de chaque technique (40). A court terme, la morbidité globale était comparable que ce soit pour la prévalence de l'iléus, de l'hémorragie, de l'abcès intra-abdominal et de l'abcès de paroi. A l'inverse, l'AIA était significativement associée à plus de réintervention à 30 jours (23,4% versus 11,6%, OR : 2,11 [1,21 ; 3,70] IC 95%). A long terme, le taux d'irritations périnéales (62,7% versus 57,4%), la sténose anastomotique (8,1% versus 2%) étaient significativement plus fréquentes après AIA comparée à l'AIR. Toutefois, l'AIR était significativement associée à la nécessité d'une chirurgie itérative (27,7% versus 3,1%), liée principalement au cancer du rectum observé dans 5,5% des cas sur le rectum restant. En termes de résultats fonctionnels, l'AIR était significativement associée à une réduction de la poly-exonération (OR : 1,62 [1,05 ; 2,20] IC 95%), de

la survenue de selles nocturnes (OR : 6,64 [2,99-14,94] IC 95%), et l'utilisation de protection (OR : 2,72 [1,02 ; 3,70] IC 95%) mais à une augmentation de la survenue d'impériosités (OR : 0,57 [0,07 ; 0,77] IC 95%).

L'un des éléments opposables à l'AIR est la survenue d'un cancer sur le rectum conservé. Ainsi, dans la méta-analyse d'Aziz *et al*, le risque de cancer rectal était nul après CPT+AIA versus 5,5% après CT+AIR (OR : 0,13 [0,03 ; 0,61] IC 95%). La prévalence du cancer du rectum augmentait avec le temps passant de 4% à 5 ans jusqu'à 25% à 20 ans. Dans la littérature, la prévalence de cancer du rectum après CT+AIR varie de 13 à 59% à 25 ans. Toutefois, ce risque est probablement surestimé en raison du caractère historique et ancien de ces séries constituées avant l'apparition et le développement de la CPT+AIA impliquant un biais dans la sélection des patients éligibles à cette intervention. Ainsi dans une étude européenne de 2008, Bulow *et al*, rapportaient chez 776 patients un risque cumulé de développer un cancer du rectum après CT+AIR diminué par 5 avant et après l'apparition de la CPT+AIA (10% versus 2%). Le nombre de procédures de CT+AIR passait de 576 à 200, témoignant d'une meilleure sélection des patients pour cette intervention (41).

Un des points fondamentaux du choix d'une chirurgie prophylactique est la qualité de vie globale, le risque de séquelles génito-urinaires et la préservation de la fertilité. En termes de qualité de vie ; l'étude de Van Duijvendijk *et al* rapporte une qualité de vie comparable entre les deux procédures pour la PAF (19). A ce jour aucune étude randomisée, n'a comparé les résultats de l'AIR et de l'AIA en ce qui concerne la fertilité. Toutefois, Olsen *et al* ont évalué la fertilité de 230 femmes atteinte une PAF avant et après une intervention colorectale prophylactique (42). Si la fertilité des patientes était supérieure à celle de la population générale avant l'intervention, elle était différente en post-opératoire selon l'intervention réalisée. Ainsi, après CT+AIR, la fertilité n'était pas statistiquement différente (1 versus 1, p=0,79) alors que la réalisation d'une CPT+AIA réduisait significativement la fertilité avant et après l'opération (0,46 versus 1, p=0,001).

L'ensemble de ces données apporte un regard différent dans le choix de l'intervention à proposer aux patientes jeunes nullipares dont la conservation du rectum est discutable (entre 5 et 19 polypes rectaux). Les données relatives à l'impact sur la fertilité d'une CPT avec AIA pourraient inciter à réaliser une CT avec AIR complétée, après réalisation du projet de grossesse, par une exérèse du rectum restant.

La rectocolite hémorragique

Il s'agit d'une maladie inflammatoire idiopathique dont le pic d'incidence se situe entre 30 et 40 ans. La prévalence européenne est de 505 cas pour 100000 habitants. L'âge de survenue semble associé à la gravité de la maladie (les patients jeunes ont une atteinte plus grave). L'antécédent familial de RCH est le principal facteur de risque identifié (présent dans 14% des cas). Le tabagisme est le principal facteur environnemental protecteur identifié (odds ratio 1.79 [1,37 ; 2,34] IC 95%).

La physiopathologie de la RCH est très complexe. Des perturbations dans les fonctions exocrines des cellules épithéliales du tube digestif sont à la base d'une altération de la barrière sécrétrice des colonocytes. Ces altérations associées à une perturbation du microbiote intestinal conduisent à une activation des cellules immunitaires délétère au niveau de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles) dans un contexte d'abondance de facteurs pro inflammatoires tels que les interleukines, ainsi que de l'immunité adaptative (lymphocytes T CD4 notamment), (43).

La RCH touche la muqueuse digestive de façon ascendante depuis la muqueuse rectale. Cette maladie chronique évolue par poussées. Dans 15 % des cas le mode de révélation peut être une colite grave définie comme l'émission de plus de 6 selles par jour associée à une tachycardie fébrile et une anémie. La mortalité des colites aiguës graves est de 1%. Les symptômes classiques de la RCH sont une diarrhée chronique, associée à des douleurs abdominales et un amaigrissement. Les symptômes dépendent de l'étendue de l'atteinte digestive : de la rectite (ténésmes, épreintes, émissions de mucus) à la pancolite avec des diarrhées sanglantes. Dans 30 à 60% des cas la maladie touche le rectum, dans 16 à 45% le côlon droit, et dans 15 à 35% l'intégralité du côlon. Les manifestations extra digestives sont présentes dans un tiers des cas (arthrite périphérique, cholangite sclérosante, pyoderma gangrenosum). L'atteinte périnéale à type de fistule est possible mais doit faire évoquer une maladie de Crohn (43).

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, biologiques. L'exclusion d'un diagnostic différentiel est important (colite infectieuse, ischémique, médicamenteuse, diverticulite, maladie de Crohn). La biologie révèle une dénutrition associée à un syndrome inflammatoire corrélé à la sévérité de la maladie. La coloscopie avec iléoscopie permet de réaliser des biopsies et indique l'étendue de la maladie. L'aspect endoscopique typique est la présence d'ulcérations sur une

muqueuse érythémateuse granuleuse, hémorragique. Les anomalies sont circonférentielles, ascendantes à limites nettes sans intervalle sain. L'analyse histologique des biopsies montre une altération de l'architecture de la muqueuse associée à un infiltrat inflammatoire ainsi qu'une déplétion du contenu mucineux des cellules glandulaires.

Au long cours, la maladie est associée à un sur-risque de développer un cancer colorectal. Une méta-analyse a évalué le risque de cancer colorectal dans la RCH à 2 % après dix ans d'évolution, 8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans (44). Plusieurs études plus récentes ont cependant revu ces chiffres à la baisse. Pour Rutter *et al*, le risque actuel de cancer est de 2,5 % à 20 ans, 7,6 % à 30 ans et 10,8 % à 40 ans (45). Dans l'étude de registre de Jess il n'y avait un sur-risque de cancer colorectal que dans certains sous-groupes, notamment les colites anciennes et les malades ayant une cholangite sclérosante associée (46). Les politiques et les progrès techniques dans la surveillance participent probablement à ces progrès. Le pronostic du cancer développé sur RCH semble équivalent à celui des cancers colorectaux sporadiques avec une survie à cinq ans comparable (54 % versus 53 %, $p = 0,94$) (47).

La prise en charge médicale repose sur des traitements topiques en cas d'atteinte purement rectale, ou par voie systémique en cas de maladie sévère ou étendue. Les molécules utilisées sont le 5-ASA, les corticostéroïdes dans les formes légères ; les thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine), les anti TNF- α et le Vedolizumab dans les formes modérées à graves.

La probabilité de recours à une chirurgie à 5 ans du diagnostic est de 11%. Les facteurs de risque de recours à la chirurgie sont le jeune âge au diagnostic, l'étendue de la maladie, le syndrome inflammatoire marqué et la cortico dépendance. Les indications de chirurgie en urgence concernent les colites aiguës graves réfractaires au traitement médical ou les hémorragies digestives. Le traitement chirurgical consiste en une coloproctectomie totale avec iléostomie terminale.

Le traitement de référence de la RCH est la CPT avec AIA par laparoscopie. Ses indications sont la résistance au traitement médical, la présence d'une microrectie et l'existence d'une dégénérescence en dysplasie ou cancer. La résistance au traitement médical est définie comme suit : poussées fréquentes (plus de deux poussées par an), rechutes précoces (avant trois mois de rémission) malgré un traitement médical bien conduit (48). Selon le consensus ECCO, une rémission est obtenue sous traitement médical si la fréquence des selles est inférieure à trois par jour, sans saignement ni

impériosité (6). En cas de cortico résistance ou d'échec des immunosuppresseurs, les anti-TNF sont généralement proposés en première ligne, et la chirurgie en seconde ligne (48). La dénutrition et/ou l'imprégnation cortisonique doivent faire préférer une intervention chirurgicale en trois temps. La fertilité préopératoire des patientes présentant une RCH est comparable à celle de la population générale, y compris sous traitement médical (42,49). En outre, la grossesse est d'évolution normale en cas de quiescence de la maladie. L'ensemble des données exposées précédemment quant à l'altération de fertilité après chirurgie sont aussi valables pour la RCH puisque les études sur la fertilité après CPT+AIA incluent quasi systématiquement des patientes atteintes de RCH pour des raisons épidémiologiques.

Modalités d'accouchement après coloproctectomie avec anastomose iléo-anale

La complexité de l'intervention et le risque présumé de répercussions mécaniques sur l'anastomose iléo-anale sont à l'origine d'un taux de césarienne élevé chez les patientes opérées. Cependant, il n'existe pas actuellement de recommandation des sociétés savantes quant à la voie d'accouchement préconisée en cas d'AIA. Dans une revue systématique de la littérature incluant 10 études et 470 patientes Foulon *et al* retrouvaient un taux de césarienne de 56 % après réalisation d'une anastomose iléo-anale (50). La plus importante série rétrospective évaluant l'impact de la voie d'accouchement sur la fonctionnalité de l'anastomose iléo-anale a été publiée par Hahnloser *et al* en 2004 chez 135 patientes (51). Les auteurs retrouvaient plus d'incontinence fécale diurne après accouchement, tous modes confondus, 36% versus 20% avant accouchement ($p=0,01$), avec un suivi moyen de 58 mois après AIA puis de 158 mois après accouchement. Cependant, aucune différence significative sur la continence n'était liée au mode d'accouchement (césarienne versus voie basse). En revanche, les patientes ayant accouché par voie basse avec extraction instrumentale par forceps présentaient significativement plus d'incontinence fécale diurne 33% contre 54% ($p=0,04$). Ces données sont soutenues par l'étude menée par Polle *et al* en 2006, les patientes ayant eu une extraction instrumentale, déchirure ou épisiotomie, césarienne en urgence, poids de naissance supérieur à 4 kg, présentaient une incontinence anale significativement augmentée avec le temps, sur un suivi moyen de

7,2 ans ($p < 0,001$), (52). Remzi *et al* ont montré que le taux de lésions occultes du sphincter externe s'élevait à 50 % après accouchement par voie basse sur AIA tandis qu'il était significativement plus bas après césarienne programmée : 13 % ($p=0,012$), (26). Ces lésions n'avaient cependant aucun retentissement sur la fonction sphinctérienne ni sur la qualité de vie des patientes.

La possibilité d'accouchement par voie basse en cas d'AIA est donc à discuter au cas par cas et de façon pluridisciplinaire. La présence de facteurs de risques tels que la macrosomie fœtale peut orienter vers la césarienne. En revanche, en cas de maladie de Crohn, la présence de lésions ano-périnéales actives au moment de l'accouchement est une indication de césarienne en raison du risque de leur aggravation (53).

Impact de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sur la fertilité féminine

Plusieurs études ont évalué la baisse de fertilité après AIA et suggèrent son rôle délétère. Les résultats varient beaucoup d'une étude à l'autre avec des taux d'infertilité post opératoire allant de 17% à 92 % (1,2). Si toutes ces études montrent une fertilité inférieure à celle de la population générale après chirurgie, l'hétérogénéité des résultats rend très difficile leur interprétation. Dans ce contexte deux méta-analyses ont été réalisées en 2006 et 2011. Ces deux méta-analyses retrouvaient un taux d'infertilité pondéré, en post opératoire, de 43 % et 63 % et un risque relatif d'infertilité après chirurgie allant de 2,42 à 3,9 (IC 95% excluant 1 dans les deux cas, $p<0,05$), (3,4). Les auteurs étudiaient le même paramètre : la fertilité post-opératoire, les patientes étaient exposées à la même intervention, cependant les études incluses variaient d'une méta-analyse à l'autre sans justification précise. De plus, ces méta-analyses ont huit ans et ne bénéficient pas de l'ensemble des données actuellement disponibles.

Pour ajouter à la complexité de la synthèse de la littérature, il faut préciser que la voie d'abord chirurgicale a évolué avec les années. La démocratisation de la voie coelioscopique a apporté de nouvelles données suggérant un impact plus faible des AIA sur la fertilité féminine. Ainsi, Bartels *et al* ont comparé la fertilité de 27 femmes ayant désiré une grossesse après AIA laparoscopique et 23 après AIA par laparotomie

(54). Il existait un taux de grossesse supérieur dans le groupe laparoscopie ($p=0,03$). Ces résultats sont soutenus par une étude plus récente de Beyer Berjot *et al* portant sur 63 patientes opérées par laparoscopie (16). Le taux d'infertilité post opératoire était de 27 % et il n'existait pas de différence de fertilité postopératoire comparé à un groupe contrôle de patientes ayant eu une appendicectomie coelioscopique ($p = 0,397$). L'impact observé de la chirurgie sur la fertilité peut s'expliquer par la création d'adhérences pelviennes à l'origine d'obstructions tubaires. Pour soutenir cette théorie Oresland *et al* ont réalisé des hystérosalpingographies chez 21 femmes ayant été opérées par laparotomie (2). Une obstruction tubaire uni ou bilatérale était décelable chez 11 patientes. Par ailleurs, l'équipe de Hull *et al* a évalué les adhérences pelviennes de 43 patientes ayant eu une anastomose iléo-anale (28 par voie coelioscopique et 12 par laparotomie) en réalisant une cœlioscopie exploratrice au moment de la fermeture de l'iléostomie (12). Les scores de quantification des adhérences, notamment le score de l'American Fertility Society, étaient significativement plus faibles chez les patientes opérées par voie coelioscopique (55). Les meilleurs résultats de la voie coelioscopique peuvent donc s'expliquer d'une part par la diminution des adhérences pelviennes et d'autre part par la technique de dissection pelvienne qui, en l'absence de dysplasie ou cancer, est réalisée au contact du rectum, respectant ainsi l'anatomie pelvienne.

Lecture d'une méta-analyse : les points clés

La méta-analyse est un outil statistique permettant de combiner les résultats de plusieurs études en un seul estimateur. La sélection des études est faite par le biais d'une revue systématique de la littérature, c'est-à-dire méthodologiquement définie et reproductible (à l'inverse des revues narratives, ne répondant pas aux critères PRISMA). La méta-analyse des études incluses apporte une synthèse quantifiable des essais inclus.

La combinaison des résultats de plusieurs études améliore leur validité externe et augmente la puissance statistique de l'analyse. La méta-analyse permet donc l'analyse de variables n'étant pas le critère de jugement principal des études incluses grâce au gain de puissance obtenu par leur association. Cependant, la réalisation d'une méta-analyse n'est pas adaptée en cas de forte hétérogénéité des essais inclus

ou si les critères d'inclusion de ces études sont biaisés. Par ailleurs, l'analyse quantitative d'articles présentant des biais sera par nature elle-même biaisée. La méta-analyse n'efface donc pas les biais propres à chaque étude et nécessite une grande rigueur dans la sélection des essais.

Il existe deux types de méta-analyse :

- La méta-analyse sur données publiées : les données utilisées sont fournies par les auteurs directement dans les articles. Il est possible de déterminer une donnée manquante en la calculant à partir des données fournies.
- La méta-analyse sur données individuelles : analyse rétrospective d'essais intégrant l'ensemble des données disponibles pour les populations incluses, fournies par les auteurs, à la demande des rédacteurs de la méta-analyse. Elle permet une mise à jour des données individuelles des patients et l'inclusion de l'ensemble des résultats connus. Cependant sa réalisation est complexe et souvent mise à mal par le recueil de données difficile en contactant les auteurs de chaque étude.

La réalisation d'une méta-analyse est codifiée par la Cochrane qui définit les étapes obligatoires pour la réalisation d'un travail de qualité :

- Définir le problème à analyser : l'événement étudié doit être clairement défini
- Identifier les sources : revue systématique menée en interrogeant les différentes bases de données bibliographiques : Pub Med, Embase, Cochrane, Web Of Science, Scopus... ainsi que les essais non publiés : clinicaltrials.gov, abstracts de congrès...
- Décrire un protocole de recherche avec les critères d'inclusion, l'algorithme d'identification des études, les analyses statistiques prévues : dans un but de transparence et de reproductibilité. Ce protocole sera défini a priori et soumis au registre international prospectif des revues systématisées : PROSPERO
- Analyse des biais des études identifiées
- Appliquer les critères d'inclusion
- Extraction des données : cette étape se fait par deux lecteurs indépendants. Un troisième lecteur contrôle les données en cas de désaccord
- Synthèse quantitative des résultats : méta-analyse à proprement parler à l'aide d'un logiciel statistique tel que Review Manager (édité par la Cochrane)
- Analyse des tests d'hétérogénéité et étude de sensibilité si nécessaire
- Analyse critique des résultats, analyse du biais de publication.

Lors de la phase d'inclusion, l'ensemble des études doit être évalué à la recherche de biais compromettant leur qualité. La méta-analyse restitue les biais de chaque étude et peut donc être ininterprétable faute de rigueur lors de la sélection. Les différents biais sont :

- Biais de détection :

Il existe un biais de détection quand la recherche des études est non exhaustive. Une méthodologie rigoureuse et systématisée dans la recherche des études permet de diminuer ce type de biais. L'ensemble des bases de données disponibles doivent être consultées : Embase, Medline, Cochrane, Web Of Science, Scopus, abstracts de congrès. Les bibliographies doivent être recoupées du fait de l'indexation d'une même référence dans plusieurs bases de données. Les mots clés définis à partir des termes MeSH (Medical Subject Headings, thésaurus de référence dans le domaine biomédical) sont combinés en une équation de recherche permettant d'interroger les bases de données en conservant les associations recherchées sur chaque base.

- Biais de sélection :

Fait référence aux différences systématiques entre les caractéristiques des deux groupes comparés. Le seul moyen de diminuer ce biais est la randomisation des sujets.

- Biais de performance :

Fait référence à la différence de résultats obtenus par l'exposition à un autre facteur que le traitement ou bien à une différence dans son administration. Le moyen de diminuer ce biais est de réaliser un essai en double aveugle.

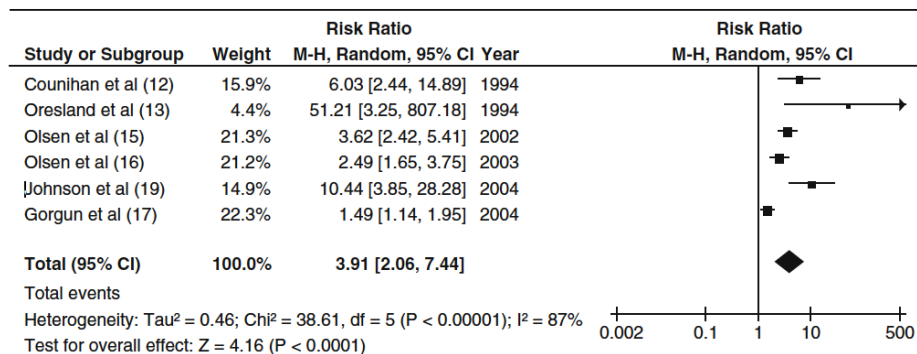
- Biais de publication :

Il s'agit d'un biais de notification : biais qui conduit à la dissimulation de résultats. Les résultats significatifs ont davantage de chance d'être publiés. Il existe de rares revues spécialisées dans la publication d'essai négatifs. Par ailleurs la publication d'essais non en Anglais est aussi limitée. Enfin, les travaux en cours ne sont pas recensés. Ce biais induit des estimateurs biaisés avec une conclusion sur l'effet du traitement trop optimiste. Les conséquences réelles de ce biais sur les analyses restent mal connues. Le funnel plot permet d'identifier un biais de publication.

Les résultats d'une méta-analyse doivent faire apparaître quatre figures au minimum : le *flow-chart*, le *forest plot*, le *funnel plot* ainsi que le tableau des caractéristiques des

études incluses :

- Le *flow-chart*, ou diagramme de flux, permet de suivre les différentes étapes de sélection des essais dans la revue systématique. Les raisons des exclusions sont mentionnées. Sa réalisation est codifiée par la PRISMA et permet d'assurer la transparence et la reproductibilité de la recherche.
- Le *forest plot* synthétise les données de plusieurs études. La colonne de gauche liste le nom des études. La colonne de droite représente les odds ratio sous la forme d'un carré (d'aire proportionnelle au poids de l'étude dans la méta-analyse) avec une barre horizontale (l'intervalle de confiance à 95 % de l'étude). Le résultat de la méta-analyse est représenté par un losange. La distance entre les points latéraux du losange représente son intervalle de confiance. Une ligne verticale représentant l'absence d'effet (la valeur 1) est aussi représentée en trait plein. Si l'intervalle de confiance d'une des études croise cette ligne, cela signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (la variable mesurée n'est ni un facteur protecteur ni un facteur de risque). Il en est de même pour le résultat de la méta-analyse. Si le losange croise la ligne verticale, la méta-analyse n'a pas trouvé d'effet significatif de la variable étudiée.



Exemple de forest plot.

Les différentes études sont représentées par ordre chronologique à gauche, avec sur la même ligne leur poids dans le résultat de la méta-analyse et le risque relatif ainsi que son intervalle de confiance.

Les intervalles de confiance des études se superposent plus ou moins selon l'hétérogénéité des études. Le résultat de la méta-analyse est exprimé numériquement et représenté sous la forme d'un losange. Les tests d'hétérogénéité (i^2 , Chi^2) ainsi que le test Z sont représentés en dessous.

Le forest plot présente aussi les résultats des tests d'hétérogénéité (détaillés plus bas). L'effet global « overall effect » est testé par le test Z, qui évalue l'

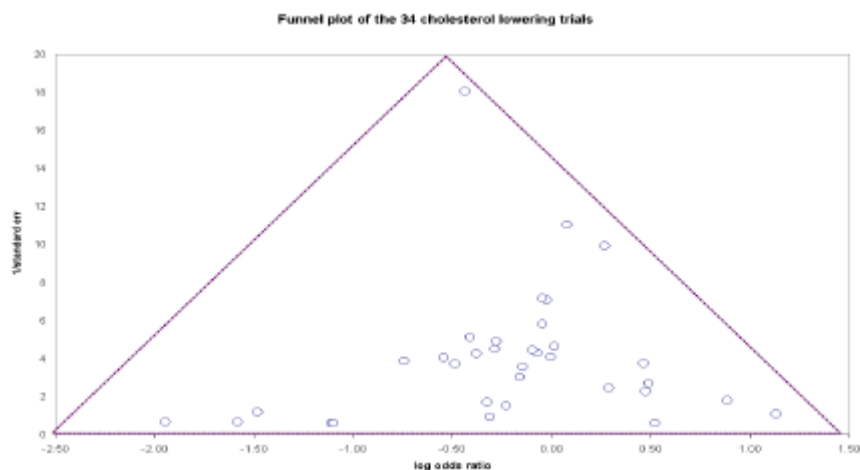
« effect size » moyen pondéré. Le test Z teste l'hypothèse H0 suivante : l'« effect size » moyen est nul. Un test Z significatif rejette l'hypothèse nulle. Ainsi le test Z permet d'exprimer la significativité statistique du résultat de la méta-analyse. Le résultat de la méta-analyse exprime un risque relatif. Il s'agit du rapport des incidences de la maladie chez les personnes exposées et non exposées au facteur étudié. L'odds ratio, dans le cadre d'une étude de cohorte, permet une estimation de la valeur du risque relatif (RR). L'interprétation du risque relatif se fait comme tel :

- $RR < 1 \Rightarrow$ amélioration en cas d'exposition au facteur étudié

- $RR > 1 \Rightarrow$ association du facteur étudié à la maladie

- Significativité statistique : l'IC 95% doit exclure la valeur 1. L'intervalle de confiance permet de donner la significativité des résultats. Un intervalle de confiance incluant une valeur nulle (1) signifie qu'il n'y a pas d'effet ou que l'effet est non concluant en raison de la taille de l'échantillon.

- Le *funnel plot* (graphique en entonnoir) permet d'identifier un biais de publication. Les estimations ponctuelles des différentes études et la moyenne de la méta-analyse sont reportées sur l'axe des x. Le funnel plot permet de vérifier la répartition autour de la moyenne. L'erreur standard des différentes études est reportée sur l'axe des y (écart type). Les études les plus puissantes sont en haut de la pyramide car elles donnent un résultat le plus proche de la « vraie » valeur et de la valeur moyenne de l'ensemble des études. Au contraire, les petites études seront réparties des deux côtés de la moyenne avec une plus grande distance à la moyenne. Elles sont représentées en bas du graphique. Quand le nuage de points représente un entonnoir symétrique, la répartition des études semble homogène. Dans le cas d'un biais de publication, il existe moins d'études publiées d'un côté de la moyenne. Il s'agit donc idéalement d'une figure en entonnoir symétrique. En l'absence d'étude située à gauche du triangle on suspectera un biais de publication. Le funnel plot permet donc de contrôler le niveau de preuve de la méta-analyse.



Exemple de funnel plot.

Les grandes études sont représentées au sommet de la pyramide avec un résultat proche de celui de la méta-analyse et un intervalle de confiance réduit. Les études de plus faible effectif sont réparties à la base de la pyramide, autour de la moyenne de la méta-analyse avec un fort intervalle de confiance. L'asymétrie liée à une forte proportion d'études réparties sur la droite (effet positif) suggère un biais de publication.

La notion d'hétérogénéité est primordiale dans la lecture d'une méta-analyse.

L'hétérogénéité exprime l'impossibilité de considérer que l'efficacité du traitement est constante dans tous les essais. L'hétérogénéité peut provenir d'une forte variabilité des résultats d'un essai à l'autre, sans raison apparente, notamment clinique. Cet effet, considéré comme aléatoire, peut être pris en compte par une méthode statistique adaptée : le modèle à effets aléatoires. L'hétérogénéité entre des essais peut aussi résulter de différences évidentes entre les essais : doses différentes, profils différents des patients inclus, etc.

L'hétérogénéité est évaluée par le calcul de X^2 ou Q-test de la Cochran. Un test non significatif (p -value $>0,05$) montre une hétérogénéité. Cependant ces tests ont peu de puissance. En cas d'un faible nombre d'études incluses le seuil de significativité sera donc abaissé à 0,1 (au lieu de 0,05). De plus, si l'effectif des études est important le test a tendance à sur estimer l'hétérogénéité. Un autre indicateur de l'hétérogénéité est la mesure du I^2 allant de 0 à 100%. Des seuils à 25%, 50%, 75 % montrent des hétérogénéités de faibles à élevées. Un seuil supérieur est 50% est la limite acceptable, l'idéal étant une valeur $<25\%$. Le I^2 décrit le pourcentage de variabilité de l'effet lié à l'hétérogénéité. Par exemple un I^2 égal à 50 % traduit 50% de variabilités liées aux fluctuations d'échantillonnage et 50 % liées au traitement étudié.

L'hétérogénéité limite la puissance des tests statistiques et peut empêcher l'estimation d'une différence de traitement et la réalisation d'analyse de sous-groupe. De plus, en cas d'hétérogénéité, les analyses de sous-groupe sont encore plus douteuses quand elles sont réalisées post hoc puisque les sous-groupes ne sont pas soumis à la randomisation initiale. L'hétérogénéité est diminuée en cas de méta-analyse sur données individuelles qui permet de mieux analyser les interactions entre les paramètres des patients. Une forte hétérogénéité doit conduire à réaliser une méta-régression c'est à dire une analyse en sous-groupes d'études (et non en sous-groupes de patients). La méta-régression peut être utilisée en cas d'hétérogénéité entre les essais, mais peut aussi être prévue de manière systématique lorsque l'on a décidé de combiner des essais dotés de caractéristiques différentes. La méta-régression permet d'étudier la relation entre une ou plusieurs caractéristiques d'études et l'importance de l'effet du traitement. Le modèle de méta régression utilisé pour les analyses statistiques sera toujours spécifié dans la méthodologie :

- Modèle à effet fixe

On pose l'hypothèse qu'il n'existe pas d'hétérogénéité entre les études, l'effet du traitement quelle que soit la population est supposé le même. Ce modèle utilise la méthode de l'inverse de la variance ou la méthode de Mantel-Haenszel. Il s'applique pour les variables qualitatives. Le modèle de Mantel-Haenszel est utilisé si beaucoup d'études sont à combiner et si la taille des échantillons est petite. Un modèle fixe s'applique donc pour une population source homogène unique, les intervalles de confiance sont étroits et la variabilité est diminuée.

- Modèle à effet aléatoire

On pose l'hypothèse que chaque essai estime un effet du traitement différent. Ces effets sont supposés varier de manière aléatoire et la distribution de ces effets est supposée être de distribution normale. Ce modèle inclus donc deux sources de variations : inter et intra-études. Ce modèle estime la variance entre études caractérisée par τ^2 . $\tau^2 < \text{ou} = 0$: absence d'hétérogénéité, $\tau^2 > 0$: présence d'hétérogénéité. Les intervalles de confiance sont plus larges qu'avec un modèle à effet fixe, l'augmentation des intervalles est dû à l'intégration des variations entre les études. Les modèles aléatoires s'appliquent donc pour des populations hétérogènes et multiples.

Objectif principal

Nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature traitant de l'impact des anastomoses iléo-anales sur la fertilité féminine chez des patientes atteintes de polypose adénomateuse familiale, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn.

Une méta-analyse des données sélectionnées a ensuite été réalisée afin de définir l'impact de la réalisation d'une anastomose iléo-anales sur la fertilité féminine.

PATIENTES ET METHODES

Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur l'ensemble des publications disponibles jusqu'en mars 2019. Les bases de données Medline, Cochrane database, Web of science, Scopus et Embase ont été interrogées en utilisant les termes de recherche suivants : « fertility », « adenomatous polyposis coli », « ulcerative colitis » ainsi que leurs homonymes identifiés dans le thésaurus meSH.

Pour rendre la recherche reproductible, ces termes étaient combinés dans l'équation de recherche suivante : « Fertility OR Fecundability OR Fecundity AND (Adenomatous Polyposis Coli OR Familial Multiple Polypos* OR Polyposis Colus OR Familial Polyposis of the Côlon OR Hereditary Polyposis Col* OR Myh-Associated Polypos* OR Adenomatous Intestinal Polypos* OR "Colitis, Ulcerative" OR Idiopathic Proctocolitis OR Ulcerative Colitis OR Colitis Gravis OR Proctocolectomy OR Coloproctectomy OR ileal pouch-anal anastomosis OR total colectomy) ».

La revue de la littérature a été conduite en suivant les critères méthodologiques de la checklist PRISMA éditée en 2009 (56).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient : études fournissant les données de fertilité d'un groupe de patientes avant et après réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales. Les pathologies concernées étaient : la polypose adénomateuse familiale, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn.

Les critères d'exclusion étaient : études incluant des patientes mineures, études incluant des patientes ayant une pathologie tumorale colorectale, les cas rapportés.

L'évaluation critique et l'extraction des données étaient conduites de manière indépendante par deux lecteurs (L. Gaichies, Dr Y. Eid), les divergences étaient résolues par l'intervention consensuelle d'un troisième investigateur (Pr A. Alves).

La qualité des études était vérifiée avec les critères PRISMA et l'échelle JADAD (aussi appelée échelle d'Oxford), (57).

L'ensemble de la méthodologie utilisée a été approuvée et enregistrée dans le registre

prospectif international des revues systématiques et des méta-analyses PROSPERO sous l'identifiant **CRD42019121205**.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux d'infertilité féminine. L'infertilité était définie par l'absence de grossesse spontanée dans un délai d'une année après l'arrêt de la contraception chez une patiente désirant une grossesse. Il s'agissait de la définition la plus employée par les auteurs. De plus, il s'agissait de la définition de l'infertilité selon l'OMS, (58).

L'évaluation du taux fertilité nécessitait que les auteurs fournissent deux données : le nombre de femmes désireuses d'une grossesse avant et après chirurgie et le nombre de femmes ayant obtenu une grossesse avant et après chirurgie. De plus, il devait être mentionné si la survenue de la grossesse était spontanée ou avec aide médicale à la procréation. Certaines données n'étaient pas fournies mais ont pu être déduites par calculs à partir des tableaux de caractéristiques des populations incluses.

Analyses statistiques

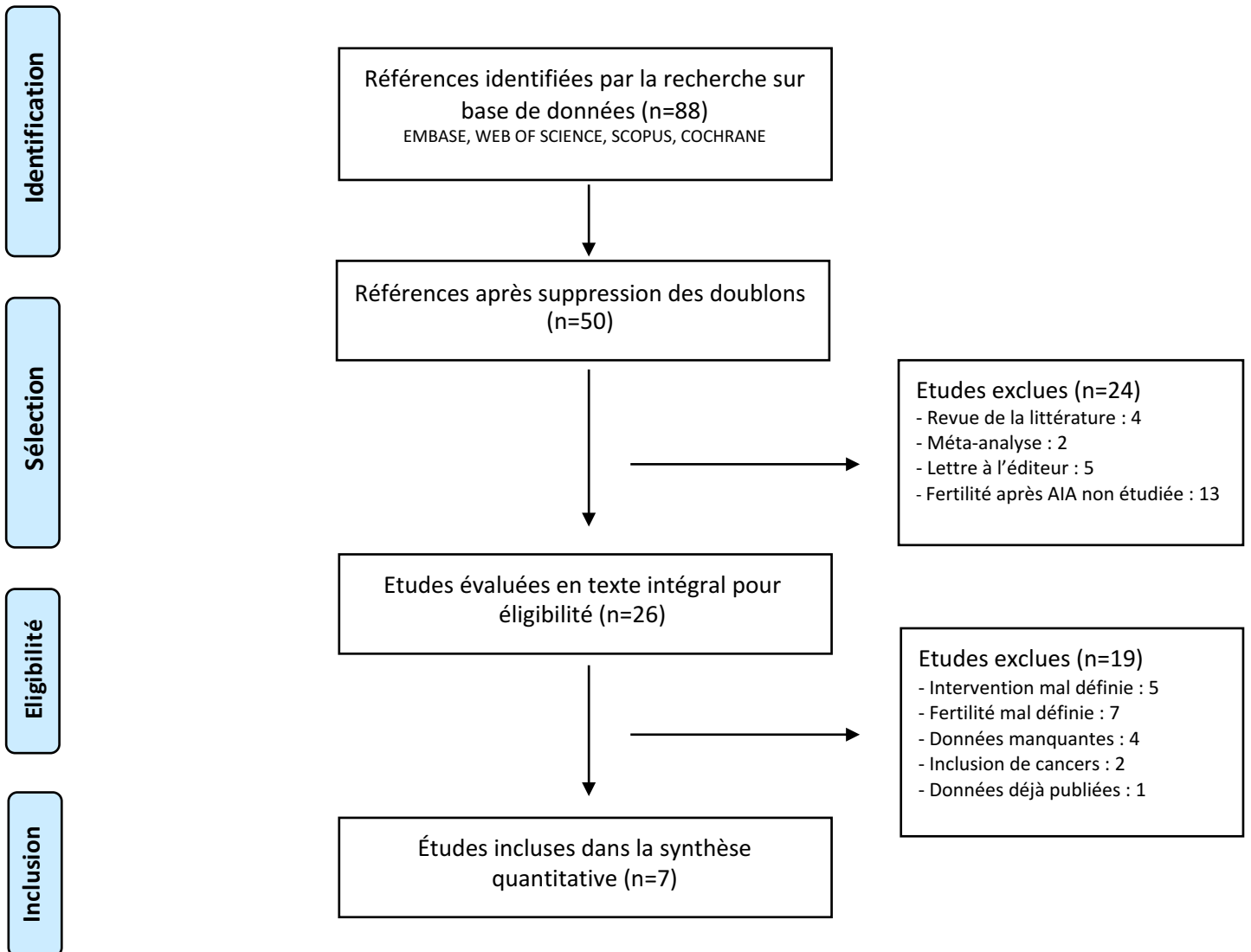
Toutes les analyses statistiques étaient effectuées grâce au logiciel Review Manager version 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Du fait de la très probable hétérogénéité, un modèle d'analyse de l'effet aléatoire a été utilisé. L'hétérogénéité était évaluée par le calcul du I^2 , en cas de valeur $>50\%$, on considérait qu'il existait une hétérogénéité significative. Les Odds ratios (OR) étaient calculés pour chaque essai à partir du nombre de patientes évaluables, et les intervalles de confiance (IC) étaient calculés pour confirmer l'estimation de l'effect size et le critère du test. Le calcul du rapport de côtes de Mantel-Haenszel était calculé pour les variables binaires. Pour les variables continues, la valeur de p pour l'analyse de l'effet global était calculée en utilisant un test de Z, avec une valeur de $p < 0,05$ considérée comme statistiquement significative. Des analyses de sensibilité et l'estimation du biais de publication étaient également réalisées.

RESULTATS

Revue systématique de la littérature

Au total, 88 articles cohérents avec la thématique ont été identifiés sur l'ensemble des bases de données interrogées, dont 50 après suppression des doublons. Les analyses successives à partir des abstracts puis des textes intégraux ont permis de sélectionner 26 études à évaluer pour être incluses dans la méta-analyse. Parmi ces études, 19 ont été exclues ; 5 parce que l'intervention chirurgicale n'était pas clairement définie (59–63), 7 parce que la notion de fertilité décrite par les auteurs ne correspondait pas au critère de jugement principal de notre étude (1,42,51,64–67), 4 car des données manquaient pour le calcul du taux de fertilité (même après avoir contacté les auteurs) (16,32,68,69), 2 parce que l'étude incluait des cas de cancers colorectaux (38,70) et enfin, une qui présentait des données déjà publiées (71). Sept études ont finalement été incluses dans l'analyse (2,49,54,72–75). Les différentes étapes d'inclusion sont présentées dans le diagramme d'inclusion, **figure 2**.

Figure 2 : Diagramme d'inclusion.



Revue systématique de la littérature, selon les critères PRISMA 2009

Les sept études incluses étaient des essais rétrospectifs publiés de 1994 à 2013. Le **tableau 1** résume leurs caractéristiques. Les populations incluses étaient atteintes de RCH dans 6 études sur 7. Les cas de PAF étaient donc faiblement représentés. L'essai était contrôlé dans quatre cas, les groupes contrôles utilisés variaient d'un essai à l'autre : population saine issue d'un registre national, patientes ayant bénéficié d'une appendicectomie coelioscopique, patientes traitées médicalement pour la pathologie étudiée. La présence d'un groupe contrôle permettait aux auteurs d'évaluer l'impact des AIA par rapport à une population de référence ou de calculer leur critère de jugement principal (quand il s'agissait d'établir un ratio annuel du taux de grossesse par exemple). L'absence de groupe contrôle n'était pas un critère d'exclusion de notre méta-analyse dans la mesure où nous avons étudié l'infertilité avant et après chirurgie au sein d'une même population. Cependant, l'emploi d'un groupe contrôle adapté améliorerait la qualité méthodologique de l'essai. L'intervention était toujours une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale en un, deux ou trois temps. Cependant, la voie d'abord n'était pas précisée dans la plupart des études, tout comme la réalisation de l'intervention en 1,2 ou 3 temps, ce qui empêchait les analyses de sous groupe portant sur ces variables.

Différents critères de jugement principaux étaient utilisés par les auteurs :

- *Time to first pregnancy* : durée entre la chirurgie et la survenue d'une grossesse, chaque grossesse constituant un événement.
- *Fecundability* : la probabilité d'obtenir une grossesse par période de temps sans contraception.
- *Fertility* : le nombre de femmes désirant et ayant obtenu une grossesse à moins d'un an sans contraception.

Si certains auteurs utilisaient un critère de jugement principal différent du notre, ils devaient cependant fournir les données de fertilité à un an, nécessaires à l'inclusion dans la méta-analyse. Les données relatives à la fertilité fournies par les études incluses sont synthétisées dans le **tableau 2**.

Tableau 1 : Caractéristiques des sept études incluses dans la méta-analyse.

Auteur	Année	Pays	Effectif	Reccueil	Modalités	Contrôle	Multi-centrique	Pathologie	Critère de jugement	Intervention	Voie d'abord	Age moyen	Forces	Limites
TULCHINSKY	2013	Israël	41	Rétrospectif	Questionnaire	non	non	RCH	Fertilité	CPT+AIA 1, 2, 3	Coelioscopie	30	Intervention bien définie, population homogène	Rétrospective
BARTELS	2012	Belgique	50	Rétrospectif	Questionnaire	non	oui	RCH, PAF, autre	Fertilité	CPT+AIA	Coelioscopie Laparotomie	26	Analyse selon la voie d'abord chirurgicale	Population hétérogène
LEPISTÖ	2007	Finlande	138	Rétrospectif	Questionnaire	oui	non	RCH	Taux de grossesse annuel	CPT+AIA	-	30	Explorations diagnostiques des infertilités après AIA	Population hétérogène, intervention mal définie, critère imprécis
GORGUN	2004	Etats-Unis	206	Rétrospectif	Questionnaire	oui	non	RCH	Fertilité	CPT+AIA	-	28	Analyse selon l'âge, données de 52 patientes avant et après chirurgie	Fort taux d'infertilité avant AIA inexplicé
JOHNSON	2004	Canada	153	Rétrospectif	Questionnaire	oui	non	RCH	Fertilité	CPT+AIA	-	31	Analyse selon l'âge, groupe contrôle pertinent : RCH traitée médicalement	Intervention mal définie
OLSEN	2002	Danemark	290	Rétrospectif	Questionnaire	oui	oui	RCH	Taux de grossesse mensuel	CPT+AIA	-	28	Multicentrique contrôlée	Critère inadapté, intervention mal définie
ÖRESLAND	1994	Suède	21	Rétrospectif	Questionnaire	non	non	RCH	Fertilité	CPT+AIA 2, 3	Laparotomie	29	Explorations diagnostiques des infertilités après AIA	Faible nombre de sujets inclus

CPT+AIA 1 : coloproctectomie avec anastomose iléo-anale en un temps, CPT+AIA 2 : en deux temps, CPT+AIA 3 : en trois temps. RCH : rectocolite hémorragique, PAF : polypose adénomateuse familiale

Tableau 2 : données de fertilité issues des sept études incluses dans la méta-analyse

Auteur	Effectif	Avant AIA				Après AIA			
		Infertile (n=)	fertile (n=)	souhait G (n=)	Infertilité (%)	Infertile (n=)	fertile (n=)	souhait G (n=)	Infertilité (%)
TULCHINSKY	41	0	26	26	0,00	10	17	27	37,04
BARTELS	50	4	11	15	26,67	22	28	50	44,00
LEPISTÖ	138	5	89	94	5,32	28	25	53	52,83
GORGUN	206	48	79	127	37,80	76	59	135	56,30
JOHNSON	153	4	91	95	4,21	29	37	66	43,94
OLSEN	290	19	65	84	22,62	122	27	149	81,88
ÖRESLAND	21	0	7	7	0,00	13	1	14	92,86

Nous détaillons ci dessous les caractéristiques des essais inclus.

Tulchinsky *et al* ont publié une étude rétrospective mono centrique Israélienne en 2013. Le critère de jugement principal était la fertilité féminine, définie comme la non survenue d'une grossesse après une année de tentatives. Les auteurs ont envoyé un questionnaire à 47 patientes souffrant de RCH ayant subi une AIA, 41 ont été incluses après réception des questionnaires. L'âge moyen lors de la chirurgie était de

30 ans avec un diagnostic établi depuis 10,2 ans en moyenne. L'intervention, par voie coelioscopique, se déroulait en deux temps pour 26 cas, en trois temps pour 10 cas, et en un temps pour 5 cas. Avant chirurgie, 26 patientes souhaitaient une grossesse, toutes ont été enceintes, le taux de fertilité était de 100%. Après chirurgie 27 souhaitaient une grossesse, 10 n'ont pas obtenu de grossesse. Le taux d'infertilité passait de 0% en pré opératoire à 37 % après chirurgie $P=0,0006$. Parmi les 7 femmes ayant désiré une grossesse avant et après l'AIA, aucune n'était infertile avant contre 54,5% après AIA. L'âge lors de la grossesse était plus faible avant AIA : 27,4 (+/- 4,4) ans contre 31,9 (+/-5,1) ans après AIA. Avant AIA le recours à une procréation médicalement assistée concernait 6 grossesses (stimulation ovarienne : 3, FIV : 3) contre 11 après (induction : 5, FIV 6).

Bartels *et al* ont publié en 2012 une étude belge multicentrique rétrospective. La population était composée de femmes ayant subi une AIA, âgées de 18 à 41 ans sans limitation d'indication (mais sans cas de cancer colorectal inclus). Le critère de jugement principal était la fertilité définie comme la survenue d'une grossesse à un an sans contraception. Les patientes étaient contactées par courrier, 179 étaient éligibles, (132 RCH, 45 PAF, 1 constipation avec pseudo occlusion, 1 colite ischémique). Après analyse des questionnaires, 50 patientes ont été incluses, 23 dans le groupe laparotomie et 27 dans le groupe coelioscopie. L'âge moyen lors de l'AIA était de 25,6 ans dans le groupe laparotomie et 26,2 ans dans le groupe coelioscopie. Au total 15 patientes souhaitaient une grossesse avant intervention, et 11 ont eu une grossesse naturellement. Après l'intervention, parmi les 50 patientes qui souhaitaient une grossesse, 19 ont eu une grossesse spontanée dans le groupe coelioscopie et 9 dans le groupe laparotomie (après 1 an de tentative). En fusionnant les données, le taux d'infertilité était de 26,7% en pré opératoire contre 44% après AIA. Les auteurs ont mené une analyse de sous-groupe pour les 37 patientes atteintes de RCH et ont montré une différence significative en faveur du groupe coelioscopie pour le délai de survenu d'une grossesse : 11 patientes (56%) étaient enceintes à 1 an dans le groupe coelioscopie contre 6 dans le groupe laparotomie (35%), $p<0,033$.

Lepistö *et al* ont publié en 2007 un essai finlandais mono centrique rétrospectif et contrôlé. Le critère de jugement principal était la fertilité post opératoire définie comme l'incidence annuelle des grossesses spontanées chez les femmes désireuses d'une grossesse sans contraception. Le groupe contrôle était constitué de femmes opérées d'appendicectomie par voie coelioscopique. Un questionnaire a été envoyé à

160 femmes ayant subi une coloproctectomie totale avec AIA pour une RCH. Une iléostomie de protection était réalisée dans environ 30% des cas. Parmi les 160 patientes, 138 ont retourné le questionnaire dans le groupe AIA (âge moyen 30 [18-40] ans) et 130 dans le groupe témoin (âge moyen 30 [17-40] ans). Le taux d'infertilité était de 3,6% (5 patientes) dans le groupe AIA en pré opératoire. Après AIA, 54 patientes souhaitaient une grossesse, 1 patiente du groupe AIA a été exclue pour données manquantes sur la date de début des tentatives. Parmi les 53 souhaitant donc une grossesse, 25 ont été spontanément enceintes à 1 an du début des tentatives (47%). Dans le groupe contrôle 81 % des patientes étaient enceintes à un an. Parmi les patientes n'ayant pas été enceintes à 1 an 13 ont bénéficié d'explorations, 4 avaient une obstruction tubaire, 2 infertilités étaient d'origine masculine et 7 n'ont pas eu d'étiologie retrouvée. L'objectif principal des auteurs était l'incidence cumulée de grossesse par année, ils ont raisonné sur le taux de grossesse à 4 ans. Ce critère de jugement n'était pas adapté à notre critère de jugement principal, cependant les données fournies par les auteurs permettaient de calculer les taux à un an et donc d'inclure l'essai dans la méta-analyse.

L'étude américaine de Gorgun *et al* datant de 2004 était rétrospective mono centrique et contrôlée. Le critère de jugement principal était le taux d'infertilité défini comme la non survenue d'une grossesse après un an d'essai chez des femmes souffrant de RCH et de PAF. Le groupe contrôle était constitué de femmes en bonne santé, issues d'un registre national. Un questionnaire a été envoyé à 500 patientes, 206 ont été incluses après retour des questionnaires. Parmi les 127 désirant une grossesse avant l'intervention, 48 n'ont pas été enceintes à un an, le taux d'infertilité était de 38%. Parmi les 135 patientes désirant une grossesse après l'intervention, 76 n'ont pas été enceintes, le taux d'infertilité après AIA était de 56%. De façon intéressante, l'âge au moment de l'intervention était significativement associé à une augmentation du taux d'infertilité en post opératoire : 47 % pour les 25-29 ans (22 patientes sur 47) et 81 % pour les 30-34 ans (25 patientes sur 31) $p < 0,001$. Chez les 52 patientes ayant désiré une grossesse avant et après l'intervention, le taux d'infertilité passait de 46 à 69% $p < 0,005$. Dans cette étude le taux d'infertilité avant l'intervention nous semblait assez élevé sans explication fournie par les auteurs. Il est possible que ce fort taux d'infertilité provienne de la sévérité de la maladie des patientes incluses liée au fait qu'il s'agit d'un essai mono centrique dont la population a été prise en charge dans un centre de référence pour les RCH.

Jonhson *et al* ont publié une étude canadienne en 2004, mono centrique rétrospective contrôlée. Le critère de jugement principal était le taux d'infertilité après AIA, défini comme la non survenue d'une grossesse après un an d'essai chez des femmes désireuses d'une grossesse. Le groupe contrôle était constitué de 60 femmes souffrant de RCH traitées médicalement (âge moyen : 28 ans [12-43]). Un questionnaire a été envoyé à 323 patientes ayant subi une AIA pour RCH, 153 ont été incluses après analyse des réponses. Les patientes du groupe AIA étaient âgées de 31ans (de 18 à 43 ans) et en couple depuis plus d'un an au moment de l'étude. Le taux d'infertilité était de 38,6% [30,9 ; 46,3] IC 95%, dans le groupe AIA versus 13,3% [4,7 ; 21,9] IC 95% dans le groupe contrôle. Dans le groupe AIA le taux d'infertilité avant chirurgie était de 4,2% contre 43,9% après chirurgie. L'Odds ratio de survenue d'une grossesse après AIA versus avant AIA était de 0,021 [0,005 ; 0,097] IC 95% $p < 0,0001$. Il n'y avait pas de différence du taux de fertilité dans le groupe AIA avant chirurgie et le groupe contrôle. Les auteurs ont analysé l'effet de l'âge sur la fertilité. De façon globale, chaque année d'âge en plus en plus augmentait l'Odds ratio de l'infertilité de 1,136 points [1,02 ; 1,34] IC 95% $p = 0,027$. Dans le groupe AIA, après chirurgie, l'âge moyen des patientes ayant eu une grossesse était de 26,6 ans contre 29,4 ans pour les autres.

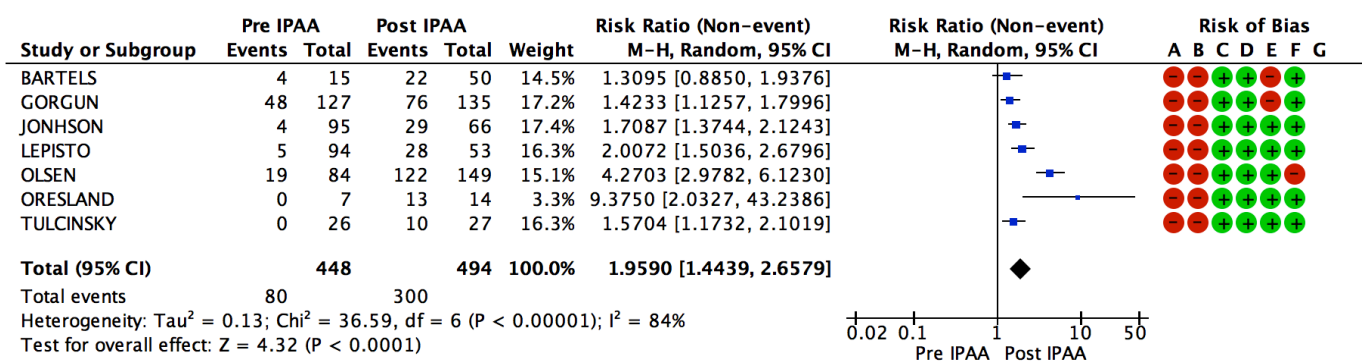
L'étude danoise rétrospective de Olsen *et al* datant de 2002 était multicentrique et contrôlée. La population comportait des patientes souffrant de RCH et un groupe contrôle de femmes en bonne santé âgées de 25 à 40 ans. Le critère de jugement principal était la fécondité définie comme la probabilité d'obtenir une grossesse chaque mois passé sans contraception. Les auteurs ont calculé des ratios de fécondité pour comparer les groupes. Les 343 patientes éligibles ont été contactées par courrier puis par téléphone pour la collecte des informations, 290 ont été incluses après analyse des questionnaires. L'âge moyen lors de la procédure chirurgicale était de 27,9 ans. Les ratios de fécondité (par rapport au groupe contrôle) étaient de 1,01 avant AIA puis de 0,20 $p < 0,0001$ après AIA. Parmi les 84 femmes ayant désiré une grossesse avant la chirurgie, 65 ont été enceintes. Après AIA, parmi les 149 femmes ayant désiré une grossesse, 27 ont été enceintes à un an. Le taux d'infertilité était de 22,6 % en pré opératoire contre 81,8 % en post opératoire.

Öresland *et al* ont publié une étude rétrospective mono centrique suédoise en 1994. La population comportait 60 femmes ayant subi une anastomose iléo-anale. Les patientes ont été contactées par le biais d'un questionnaire, 21 femmes souffrant de

RCH et ayant subi une AIA en deux ou trois temps ont été incluses après analyse des questionnaires. L'âge moyen était de 29 ans (23-38). L'objectif était d'étudier la fertilité féminine et les changements anatomiques pelviens induits par la réalisation d'une AIA. Un questionnaire sur la vie sexuelle et la fertilité était envoyé aux patientes et un examen gynécologique ainsi qu'une hystérosalpingographie étaient réalisés. Avant chirurgie, 7 femmes souhaitaient une grossesse et ont obtenu une grossesse. Après chirurgie, seulement une des 14 femmes souhaitant une grossesse a obtenu une grossesse. Chez les 21 femmes ayant réalisé l'hystérosalpingographie, 7 n'objectivaient pas d'anomalie, 3 objectivaient des adhérences pelviennes, 2 objectivaient une obstruction tubaire bilatérale et 9 obstructions unilatérales en lien avec un hydrosalpinx.

Résultats de la méta-analyse

Les données relatives à la fertilité pré et post chirurgicale ont permis de calculer les taux d'infertilité de la population. Les sept études ont inclus 448 patientes avant chirurgie et 494 après chirurgie. Le taux pondéré d'infertilité avant chirurgie était de 17,9 % (de 0 à 37,8%). Le taux pondéré d'infertilité après chirurgie était de 60,7 % (de 37 à 92,7%). Le risque relatif d'infertilité après chirurgie était de 1,96 [1,44, 2.76] IC 95%, Z=4,32 p<0,0001. Les résultats de la méta-analyse sont représentés dans la figure 3.



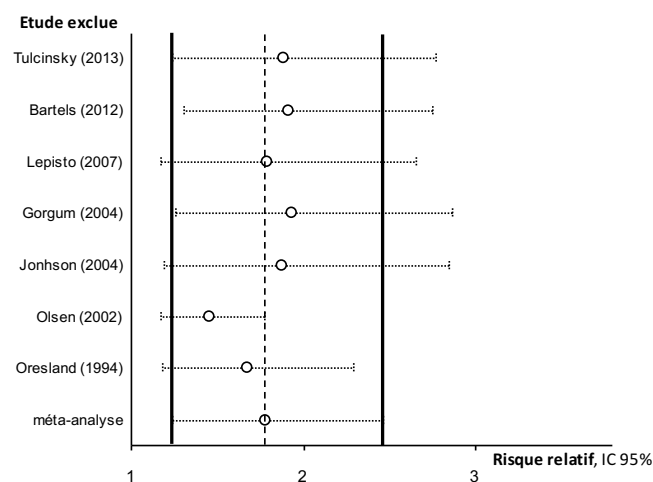
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figure 3 : Méta-analyse du risque relatif d'infertilité avant et après réalisation d'une AIA

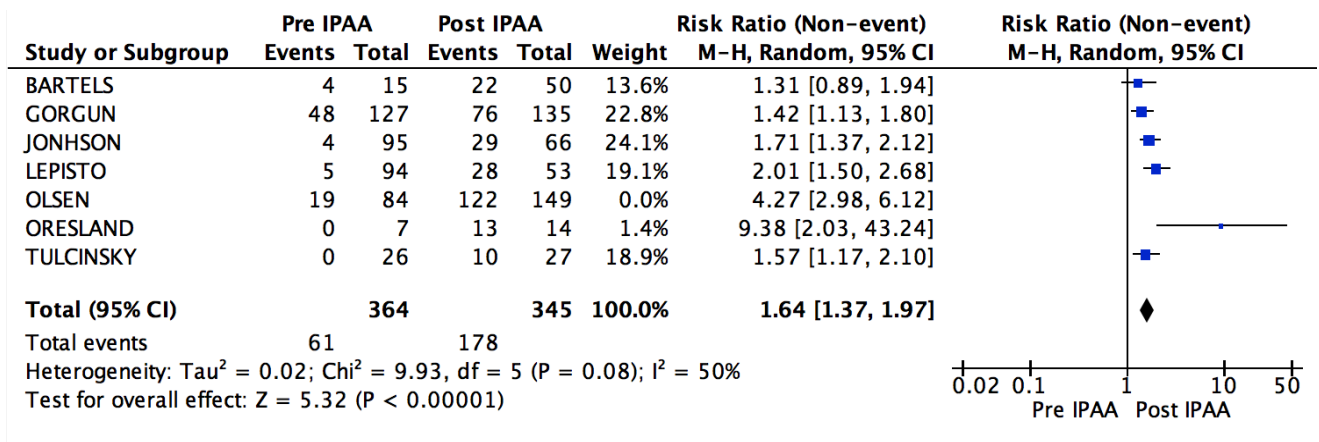
Une hétérogénéité significative était retrouvée ($\text{Chi}^2 = 36,6$ $p < 0,00001$; $I^2 = 84\%$). L'hétérogénéité a été traitée par une analyse de sensibilité représentée dans la **Figure 4a, b**. L'étude de Olsen *et al* expliquait une grande partie de l'hétérogénéité, son exclusion abaissait l'hétérogénéité à 50%, limite acceptable. Le risque relatif d'infertilité après chirurgie était alors de 1,64 [1,37 ; 1,97] IC 95%, $Z = 5,32$ $p < 0,00001$. Cela s'expliquait par le taux d'infertilité élevé après AIA rapporté par les auteurs et le grand effectif impliquant une forte pondération de l'étude dans la méta-analyse avec un M-H ratio élevé. Dans l'étude de Gorgum *et al* le taux d'infertilité pré opératoire était très élevé au regard des autres études. (73) Cela pouvait s'expliquer par le caractère mono-centrique de l'étude basée sur un centre de référence dans la pathologie étudiée. Les patientes pouvaient présenter des maladies plus sévères avec donc un retentissement sur la fertilité. Cependant il s'agissait de l'étude incluant le plus de patientes (127 avant chirurgie et 135 après chirurgie) et donc potentiellement l'étude la plus puissante pour mettre en évidence une différence de fertilité non liée au hasard. L'exclusion de la méta-analyse n'avait pas d'impact sur l'hétérogénéité. L'étude de Oresland *et al* retrouvait un taux d'infertilité pré AIA de 0% contre 92,9% post AIA, le risque ratio d'infertilité était de 9,38 [2 ; 43.2] IC 95%. (2) Le très large intervalle de confiance de ce ratio laissait supposer son implication dans l'hétérogénéité, cependant son exclusion n'améliorait pas l'hétérogénéité du fait de son faible effectif.

Figure 4a : Analyse de sensibilité.



Le résultat de la méta-analyse des sept essais est représenté en bas de la liste. L'exclusion de l'étude d'Olsen *et al* abaissait légèrement le risque relatif d'infertilité avec un intervalle de confiance plus étroit.

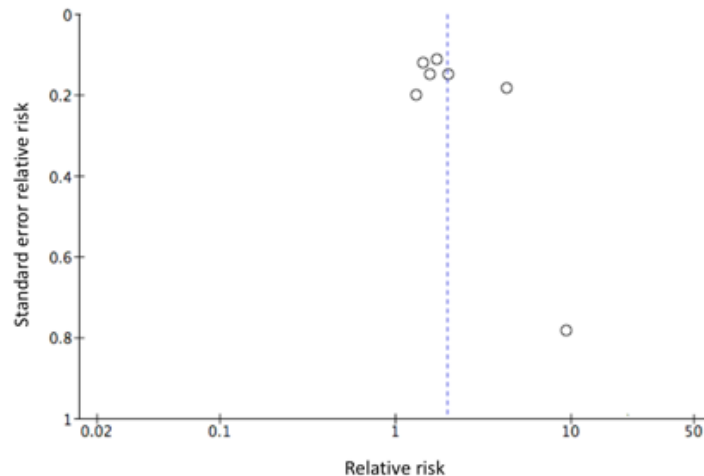
Figure 4b : Forest plot après exclusion de l'étude d'Olsen *et al* de la méta-analyse.



Le résultat de l'analyse objective un sur-risque d'infertilité après AIA abaissé quand on exclut l'étude d'Olsen *et al*, l'intervalle de confiance exclut 1, $p < 0.00001$. L'hétérogénéité de la méta-analyse est alors acceptable : $I^2 = 50\%$.

Le funnel plot de la méta-analyse, présenté dans la **figure 5**, montre un nuage de points asymétrique. La répartition des études sur le graphique semble inhomogène suggérant un biais de publication.

Figure 5 : Funnel plot des études incluses dans la méta-analyse.



La répartition des études suggère un biais de publication : les études ont une puissance équivalente et sont centrées autour du résultat de la méta-analyse.

Il est cependant peu probable qu'une étude retrouvant un impact nul ou positif sur la fertilité après AIA n'ait pas été publiée. Il serait envisageable d'incriminer en premier lieu l'exhaustivité de notre revue de la littérature. En réalité aucun essai n'a été conçu

de manière prospective pour analyser l'impact des AIA sur la fertilité (pour des raisons éthiques évidentes) ce qui explique en partie le biais constaté.

DISCUSSION

Nous avons extrait les données des 7 articles inclus et réalisé une méta-analyse du risque relatif d'infertilité après coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. Les pathologies concernées étaient la RCH et la PAF. Le résultat de la méta-analyse était en faveur d'un risque relatif d'infertilité après anastomose iléo-anale de 1,96 [1,44 ; 2,76] IC 95%, $Z=4,32$ $p<0,0001$.

Deux méta-analyses ont exploré la même problématique et retrouvé un risque relatif plus élevé. Cependant, leur méthodologie est critiquable. Dans la première méta-analyse datant de 2006, Waljee *et al* ont inclus 8 études (4). Après analyse de sensibilité et exclusion de l'étude de Gorgum *et al* responsable d'une forte hétérogénéité (du fait d'un taux d'infertilité pré opératoire trop élevée (38%)) les auteurs présentaient les résultats de la méta-analyse sur 7 études (73). Le risque relatif d'infertilité après AIA était de 3.17 [2,41 ; 4.18] IC 95% . Le taux d'infertilité pondéré avant chirurgie était de 15% et de 48 % après chirurgie. Les auteurs avaient inclus des articles allant jusqu'à 2004, dont certains que nous avons exclu de notre méta-analyse pour les raisons suivantes :

- L'étude de Wikland *et al* datant de 1989 évaluait les troubles sexuels, anatomiques et la fertilité après coloproctectomie avec iléostomie terminale. L'intervention ne comportait pas d'anastomose iléo-anale ce qui rendait les résultats non analysables dans la méta-analyse (63).
- L'étude de Counihan *et al* datant de 1994 étudiait bien la fertilité après anastomose iléo-anale, cependant les caractéristiques de la population incluse étaient insuffisamment précises: le type de pathologie justifiant l'anastomose iléo-anale n'étant pas précisé. De plus, les auteurs fournissaient les taux d'infertilité avant et après chirurgie sans information sur le nombre de patientes analysées dans chaque groupe ce qui empêchait l'analyse des taux d'infertilité pondérés avant et après chirurgie dans notre méta-analyse (69).
- Dans l'étude de Sjögren *et al* datant de 1995, les auteurs ont étudié la qualité de vie sexuelle après AIA. Les données fournies par les auteurs sur la fertilité ne permettaient pas de déterminer avec fiabilité les taux d'infertilité avant et après chirurgie (1).

- Dans l'étude de Hudson *et al*, publiée en 1997, les patientes avaient subi soit une CPT avec iléostomie terminale (n=16) soit une CT avec AIR (n=2) soit une CPT avec AIA (n=2), l'analyse de fertilité portait sur l'ensemble des patientes sans distinction du type d'intervention, résultant à un biais majeur. De plus, des patientes mineures étaient incluses et l'infertilité était définie après deux années de tentatives sans succès (62).

Pour les autres études incluses (Oresland *et al*, Olsen *et al*, Johnson *et al*), nous avons déterminé des taux d'infertilité superposables à ceux calculés par Waljee *et al*. Pour conclure, le risque relatif déterminé par Waljee *et al* reposait donc sur des études non analysables au regard de nos critères.

Dans la méta-analyse de Rajaratnam *et al*, plus récente (2011), le risque relatif d'infertilité après AIA était de 3,91 [2,06 ;7.44] IC 95%. Le taux d'infertilité pondéré avant chirurgie était de 20% et de 63 % après chirurgie (3). Les auteurs avaient inclus 6 articles, jusqu'en 2007, dont deux que nous avons exclu de notre méta-analyse pour les raisons suivantes :

- L'étude de Olsen *et al* datant de 2003 fournissait des données insuffisantes pour le calcul des taux d'infertilité pré et post opératoires. Le facteur étudié par les auteurs était la fécondabilité, caractérisée par le nombre de grossesses dans un intervalle de temps défini. Les auteurs ont aussi comparé le délai moyen de survenue des grossesses après intervention (42). Ces deux critères ne permettaient pas de calculer un taux d'infertilité puisque le nombre de patientes désirant une grossesse et le nombre de patientes infertiles n'étaient pas précisés. Rajaratnam *et al* ont considéré l'effectif de chaque groupe comme le nombre de patientes désirant une grossesse. De plus, ils ont utilisé le nombre de grossesses à 12 mois pour calculer un taux d'infertilité.
- L'étude de Counihan *et al* de 1994, pour les raisons déjà précisées ci dessus (69).

Nous retrouvons des données superposables pour trois des quatre autres études incluses (Olsen *et al*, Gorgum *et al*, Johnson *et al*). En revanche, pour l'étude de Oresland *et al*, les auteurs avaient calculé un taux d'infertilité post opératoire de 79% (contre 92% dans notre analyse) (2). Dans leur étude, Oresland *et al* précisaient clairement (tableau 3) que 14 patientes sur 21 désiraient une grossesse après chirurgie et que seule 1 avait été enceinte. Il semble donc que Rajaratnam *et al* aient sous-estimé le taux d'infertilité post chirurgicale dans cette étude. Le forest plot de la

méta-analyse de Rajaratnam indiquait une forte hétérogénéité ($I^2=87\%$). Le M-H ratio de l'étude de Oresland *et al* était de 51,21 [3,25 ; 807,18] IC 95% et pouvait donc expliquer l'hétérogénéité de la méta-analyse. Une analyse de sensibilité aurait amélioré la méthodologie de cette méta-analyse.

La vérification des données est une étape primordiale de la lecture d'une méta-analyse. Le résultat obtenu dépend directement de la qualité méthodologique des études incluses. Cette étape d'inclusion est d'autant plus importante que nous ne disposons pas d'essais prospectifs randomisés pour la thématique étudiée. Les résultats de ces deux méta-analyses sont donc à interpréter avec précaution. Le risque relatif d'infertilité a probablement été surestimé. Cela justifiait la réalisation d'une nouvelle méta-analyse incluant des essais plus récents, et mieux sélectionnés.

Si le risque relatif d'infertilité après AIA est certain, il faut encore déterminer des critères pour identifier les patientes les plus à risque. Les sept études incluses dans notre méta-analyse n'apportaient pas les informations nécessaires à la réalisation d'analyses de sous-groupes pour déterminer des facteurs en lien avec la survenue d'une infertilité post opératoire. Seule l'étude de Gorgum *et al* a montré une association entre la transfusion sanguine durant la procédure chirurgicale et la survenue d'une infertilité après chirurgie, (laissant supposer une difficulté opératoire) (73). Une méta-analyse sur données individuelles aurait certainement permis de réaliser une analyse de sous-groupe.

La dissection chirurgicale réalisée lors de la proctectomie serait à l'origine d'adhésions péritonéales responsables d'obstructions tubaires et d'infertilité. En effet, dans leur étude Oresland *et al* ont montré des anomalies tubaires à l'hystérosalpingographie chez 14 des 21 femmes après avoir subi une AIA (2). Ces données sont appuyées par l'étude d'Asztely *et al* (76). Les répercussions d'une AIA sur la sexualité féminine ont aussi probablement un lien avec la baisse de fertilité post-opératoire. En théorie, l'absence de dissection du mésorectum et du rectum préviendrait les séquelles génito-urinaires qui sont loin d'être négligeables (18). C'est pourquoi, en l'absence de dysplasie, le plan de section du rectum vise à conserver le mésorectum et les nerfs pelviens. Il apparaît cependant que la moitié des femmes présenterait des troubles de la fonction sexuelle après la réalisation d'une AIA (77). L'incidence des dysfonctions sexuelles passait de 8 % en préopératoire à 25 % en postopératoire (78). Ogilvie *et al*

ont étudié la qualité de la vie sexuelle féminine dans un groupe de 90 patientes ayant subi une AIA. Les auteurs rapportaient que pour 47 % (n=38) des patientes le score FSFI (Female Sexual Function Index) était ≤ 26 , attestant d'une altération de la qualité de la vie sexuelle, (suivi médian de 6,2 ans depuis l'intervention), (79). La voie d'abord chirurgicale ne semblait pas être associée à l'altération de la vie sexuelle. De même, l'étude de Baek *et al* a montré sur 149 AIA (58 coelioscopie et 91 laparotomie avec un suivi médian de 8 ans), qu'il n'y avait pas d'association significative entre la dysfonction sexuelle et le type de voie d'abord chirurgicale. En revanche la survenue de complications tardives de l'intervention était associée à une altération de la sexualité ($p=0,05$), (80). Dans une autre étude, Hor *et al* ont mis en évidence que les symptômes digestifs nocturnes « nocturnal pouch activity » étaient significativement associés à l'altération de la vie sexuelle (OR 3,3 [1,2 ; 2.9], $p=0,0235$) (32). L'altération de la qualité de la vie sexuelle pourrait être liée aux modifications anatomiques et nerveuses du pelvis du fait de la dissection chirurgicale. La survenue d'une infertilité est donc aussi probablement liée à l'altération de la qualité de vie sexuelle. Il convient de présenter clairement ce risque aux patientes dans le cadre de l'information bénéfices-risques avant chirurgie.

Si la méta-analyse que nous avons menée répond à des critères méthodologiques rigoureux, plusieurs facteurs limitent encore la validité des résultats obtenus. En premier lieu, le biais de publication suggéré par le funnel plot a pu conduire à une estimation erronée du risque relatif d'infertilité. Il est cependant peu probable que des essais non publiés aient pu conclure à un effet nul ou positif d'une AIA sur la fertilité féminine. En revanche, le faible nombre d'études identifiées a pu mener à une sur-estimation du risque relatif.

Les biais propres à chaque étude limitent aussi le résultat de la méta-analyse. Nous avons identifié un biais de sélection récurrent. Les caractéristiques des différents groupes (avant/après chirurgie) étaient hétérogènes du fait du type de pathologie plus ou moins représentée (RCH ou PAF) et du fait du facteur confondant majeur qu'est l'âge des patientes forcément plus avancé dans la population après chirurgie. Ce biais aurait pu être limité par la randomisation des patientes. Un autre biais important est le biais de performance liée à une différence dans l'exposition au traitement. En effet, même si l'AIA était le plus souvent réalisée par laparotomie, des différences existaient : quelques cas de chirurgie par coelioscopie inclus, complications opératoires non

précisées, AIA en deux ou trois temps. Le biais de performance est dû au caractère rétrospectif des études ne permettant pas d'inclure une population exposée uniformément au traitement étudié. S'ajoutent à ces biais systématiques des facteurs confondants tels que les données de fertilité concernant les partenaires masculins qui devraient être recherchées et plus explicitement exposées pour améliorer l'imputabilité de l'AIA dans la survenue d'une infertilité. Il s'agit, là encore, d'un inconvénient des essais rétrospectifs.

Enfin, l'hétérogénéité des essais inclus dans la méta-analyse limitait l'interprétation des résultats. S'il est difficile de réaliser une méta-analyse d'essais parfaitement homogènes, l'analyse de sensibilité a permis de déterminer l'impact de l'étude d'Olsen dans l'hétérogénéité (42). Cependant, si son retrait de la méta-analyse abaissait légèrement le risque relatif d'infertilité après AIA, cela ne modifiait pas le sens de l'analyse et sa significativité.

Malgré une méthodologie rigoureuse, ces biais ne seraient corrigeables que par l'inclusion d'essais prospectifs randomisés, peu éthiques dans ce contexte. Au mieux, une méta-analyse sur données individuelles, issues d'essais randomisés, permettrait d'étudier l'interaction des différents facteurs pour annuler leur effet. Une analyse sur données publiées permettrait aussi de réaliser des analyses de sous-groupes pour déterminer des facteurs prédictifs d'infertilité post opératoire.

CONCLUSION

Le résultat de la méta-analyse est en faveur d'un risque relatif d'infertilité après coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale de 1,96 [1,44 ; 2.76] IC 95%, $Z=4,32$ $p<0,0001$. Ce risque relatif est essentiellement valide pour la rectocolite hémorragique et les polyposes adénomateuses familiales du fait des populations incluses. Ce résultat est en faveur d'une forte altération de la fertilité après anastomose iléo-anale. La problématique de la fertilité est un élément devant être discuté avant la chirurgie chez les patientes en âge de procréer. Si l'intervention est difficilement reportable quand elle est envisagée pour une rectocolite hémorragique il en est autrement dans les polyposes. Une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale pourrait être proposée chez les patientes désirant une grossesse pour lesquelles un suivi endoscopique optimisé permet de conserver le rectum (entre 5 et 19 polypes), dans l'attente d'une proctectomie avec anastomose iléo-anale une fois les projets de grossesse réalisés. Cette chirurgie en deux étapes éviterait aussi les potentielles répercussions d'un accouchement sur l'intégrité de l'anastomose iléo-anale et la morbidité obstétricale induite par la césarienne. La réalisation d'une méta-analyse sur données individuelles permettrait d'étudier les facteurs associés à la survenue d'une infertilité après AIA pour améliorer la sélection des patientes éligibles à une telle prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sjögren B, Poppen B. Sexual life in women after colectomy-proctomucosectomy with S-pouch. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Jan;74(1):51–5.
2. Oresland T, Palmblad S, Ellström M, Berndtsson I, Crona N, Hultén L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis.* 1994 May;9(2):77–81.
3. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Nov;26(11):1365–74.
4. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006 Nov;55(11):1575–80.
5. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J.* 1978 Jul 8;2(6130):85–8.
6. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649–70.
7. Couchard A-C, Panis Y, Alves A, Mariani P, Valleur P. Techniques d’anastomoses iléoanales avec réservoir. *EMC - Chir.* 2005 Apr 1;2(2):123–39.
8. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006267.
9. Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, Purkayastha S, Constantinides V, Nicholls RJ, et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007 May;22(5):531–42.
10. Fleming FJ, Francone TD, Kim MJ, Gunzler D, Messing S, Monson JRT. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2011 Feb;54(2):176–82.
11. Lefevre JH, Bretagnol F, Ouaïssi M, Taleb P, Alves A, Panis Y. Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc.* 2009 Jan;23(1):166–

73.

12. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2012 Feb;99(2):270–5.

13. Campos FG, Real Martinez CA, Monteiro de Camargo MG, Cesconetto DM, Nahas SC, Ceconello I. Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy for Familial Adenomatous Polyposis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Jan;28(1):47–52.

14. Takao Y, Gilliland R, Noguera JJ, Weiss EG, Wexner SD. Is age relevant to functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis?: prospective assessment of 122 cases. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):187–94.

15. Benlice C, Stocchi L, Costedio M, Gorgun E, Hull T, Kessler H, et al. Laparoscopic IPAA is not associated with decreased rates of incisional hernia and small-bowel obstruction when compared with open technique: long-term follow-up of a case-matched study. *Dis Colon Rectum*. 2015 Mar;58(3):314–20.

16. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):275–82.

17. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2017 Feb;19(2):115–22.

18. Abdelli A, Tillou X, Alves A, Menahem B. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: What to tell patients in 2017. *J Visc Surg*. 2017 Apr;154(2):93–104.

19. Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, Oosterveld P, Sprangers MA, Obertop H, et al. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2000 May;87(5):590–6.

20. von Roon AC, Will OCC, Man RF, Neale KF, Phillips RKS, Nicholls RJ, et al. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):314–7.

21. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi C, Büchler MW, Kadmon M. Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)--a critical issue. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Feb;400(2):213–9.

22. Schluender SJ, Mei L, Yang H, Fleshner PR. Can a meta-analysis answer the question:

is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *Am Surg*. 2006 Oct;72(10):912–6.

23. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):18–26.
24. Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery*. 2009 Oct;146(4):723–9; discussion 729–30.
25. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769–84.
26. Remzi FH, Fazio VW, Gorgun E, Ooi BS, Hammel J, Preen M, et al. The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum*. 2006 Apr;49(4):470–7.
27. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Lucas M, Heuschen G, Herfarth C. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2001 Dec;234(6):788–94.
28. Mennigen R, Senninger N, Bruwer M, Rijcken E. Impact of defunctioning loop ileostomy on outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2011 May;26(5):627–33.
29. van Westreenen HL, Visser A, Tanis PJ, Bemelman WA. Morbidity related to defunctioning ileostomy closure after ileal pouch-anal anastomosis and low colonic anastomosis. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Jan 1;27(1):49–54.
30. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom JW, Lavery IC, Oakley JR, Fabre JM. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy--is it safe? *Dis Colon Rectum*. 1993 Nov;36(11):1007–14.
31. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJM, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Apr;143(4):406–12.
32. Hor T, Lefevre JH, Shields C, Chafai N, Turet E, Parc Y. Female sexual function and fertility after ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Mar;31(3):593–601.
33. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):385–98.
34. Herzig D, Hardiman K, Weiser M, You N, Paquette I, Feingold DL, et al. The American

Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Inherited Polyposis Syndromes. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(9):881–94.

35. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2002 Jul;45(7):887–9.
36. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):444–51.
37. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008 May;57(5):704–13.
38. Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, et al. Childbirth after surgery for familial adenomatous polyposis in Japan. *Surg Today*. 2017 Feb;47(2):233–7.
39. Strong S, Steele SR, Boutros M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, et al. Clinical Practice Guideline for the Surgical Management of Crohn’s Disease. *Dis Colon Rectum*. 2015 Nov;58(11):1021–36.
40. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006 Apr;93(4):407–17.
41. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003 May;52(5):742–6.
42. Olsen KØ, Juul S, Bülow S, Järvinen HJ, Bakka A, Björk J, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2003 Feb;90(2):227–31.
43. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 2017 29;389(10080):1756–70.
44. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526–35.
45. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004 Dec;53(12):1813–6.
46. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):375–81.e1; quiz e13–4.
47. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV. Colorectal cancer

prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Mar;4(3):335–42.

48. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012 Dec;6(10):965–90.

49. Tulchinsky H, Averboukh F, Horowitz N, Rabau M, Klausner JM, Halpern Z, et al. Restorative proctocolectomy impairs fertility and pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2013 Jul;15(7):842–7.

50. Foulon A, Dupas J-L, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):712–20.

51. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jul;47(7):1127–35.

52. Polle SW, Vlug MS, Slors JFM, Zwinderman AH, van der Hoop AG, Cuesta MA, et al. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg.* 2006 Nov;93(11):1394–401.

53. Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11):3274–8.

54. Bartels SAL, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):1045–8.

55. The american fertility society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988 Jun 1;49(6):944–55.

56. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):e1–34.

57. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1–12.

58. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology

(ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009 Nov;24(11):2683–7.

59. Mortier P-E, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris J-C, Quandalle P, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Apr;30(4):594–7.

60. Friedman S, Larsen PV, Fedder J, Nørgård BM. The Efficacy of Assisted Reproduction in Women with Inflammatory Bowel Disease and the Impact of Surgery-A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):208–17.

61. Nieuwenhuis MH, Douma KF, Bleiker EM, Bemelman WA, Aaronson NK, Vasen HF. Female fertility after colorectal surgery for familial adenomatous polyposis: a nationwide cross-sectional study. *Ann Surg*. 2010 Aug;252(2):341–4.

62. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1997 Aug;58(2):229–37.

63. Wikland M, Jansson I, Asztély M, Palselius I, Svaninger G, Magnusson O, et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1990 Feb;5(1):49–52.

64. Pachler FR, Brandsborg SB, Laurberg S. Paradoxical Impact of Ileal Pouch-Anal Anastomosis on Male and Female Fertility in Patients With Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jun;60(6):603–7.

65. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2002 Oct;45(10):1283–8.

66. Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery and pouch function. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(2):84–7.

67. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch--anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Feb;34(2):185–8.

68. Johansen C, Bitsch M, Bülow S. Fertility and pregnancy in women with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis*. 1990 Dec;5(4):203–6.

69. Counihan TC, Roberts PL, Schoetz DJ, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Fertility and sexual and gynecologic function after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1994 Nov;37(11):1126–9.

70. Cornish JA, Tan E, Singh B, Bundock H, Mortensen N, Nicholls RJ, et al. Female infertility following restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology*

G B Irel. 2011 Oct;13(10):e339–44.

71. Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1999 Apr;86(4):493–5.
72. Lepistö A, Sarna S, Tiitinen A, Järvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007 Apr;94(4):478–82.
73. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull TL, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*. 2004 Oct;136(4):795–803.
74. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jul;47(7):1119–26.
75. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):15–9.
76. Asztély M, Palmblad S, Wikland M, Hultén L. Radiological study of changes in the pelvis in women following proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis*. 1991 May;6(2):103–7.
77. van Balkom KA, Beld MP, Visschers RGJ, van Gemert WG, Breukink SO. Long-term results after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis at a young age. *Dis Colon Rectum*. 2012 Sep;55(9):939–47.
78. Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 Jan;5(1):87–94.
79. Ogilvie JW, Goetz L, Baxter NN, Park J, Minami S, Madoff RD. Female sexual dysfunction after ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg*. 2008 Jul;95(7):887–92.
80. Baek S-J, Lightner AL, Boostrom SY, Mathis KL, Cima RR, Pemberton JH, et al. Functional Outcomes Following Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Chronic Ulcerative Colitis: Long-Term Follow-up of a Case-Matched Study. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2017;21(8):1304–8.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O
Le Doyen