

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

2016

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement  
le 21 septembre 2016 à Poitiers  
par Monsieur Alexandre CHERON

**Un traitement médical précoce réduit-il le risque de première résection chirurgicale dans la maladie de Crohn ?**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Madame le Professeur Christine SILVAIN

**Membres** : Monsieur le Professeur David TOUGERON  
Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Philippe BEAU



## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2018)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2018)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christine SILVAIN,

Je vous remercie de votre implication sans limite dans notre formation tout au long de nos études. Je suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous faites pour vos internes.

A Monsieur le Professeur David TOUGERON,

Je te remercie pour ton dynamisme, ta disponibilité, ta pédagogie et pour ton humour toujours si cinglant.

A Monsieur le Professeur Michel CARRETIER,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe BEAU,

Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre disponibilité et votre implication dans ce travail.

Je veux aussi vous remercier pour votre pédagogie tout au long de mes études, vous les avez marquées par votre sens clinique.

Je tiens aussi à remercier tout les médecins qui m'ont permis d'apprendre cette spécialité riche et difficile qu'est l'hépto-gastro-entérologie dans la bonne humeur : Marc, Florian, Paul-Arthur, Benoit pour les discussions souvent douteuses ; Fred, Laura Pauline qui restent plus subtiles que les mecs (pas tout le temps quand même !) ; Mr BARRIOZ pour sa pédagogie. Je vous remercie en tout cas tous pour votre disponibilité, on ne se sent jamais seul dans ce service.

Je remercie aussi les Rochelais (Eloi, Delphine et Sylviane) qui m'ont supporté au cours de mes deux semestres (très difficile) à La Rochelle.

Je remercie tout mes co-internes qui ont vécu comme moi les bons et les moins bons moments au sein du service avec des petits moments de décompression tard en sortant de stage et ses journées DES toujours aussi sympa. Je pense à Quentin, Romain, Camille, Benjamin, Anais, Clémence, Elodie, Rayan, Camille, Raphael, Estelle, Astrid, Maud et Maud.

Je remercie toute l'équipe paramédical du service et d'endoscopie.

Je remercie ma mère qui même si elle est toujours aussi « maman poule » m'a toujours accompagnée et soutenue dans ces longues études avec les hauts et les bas ; Mon père qui m'a épaulé pour la relecture de ce travail malgré sa « déception » (oui je sais que c'était une blague 😊) de ne pas me voir choisir la Neurologie il y a 4 ans.

Mon frère et ma sœur qui même si on ne se voit pas beaucoup restent dans mon cœur.

Je remercie aussi tout mes amis qui m'ont accompagné toutes ces années.

En commençant par les Basques : Seb, Jérôme, Carlito, Olivier qui m'ont soutenu pendant mes années bordelaises avec quelques verres pris le soir pour décompresser au Charles Dickens. Mais aussi les autres qui mêmes s'ils sont plus éloignés ont toujours été là : Kazaa, Alex, Camille, Claire, Julien, Nono.

Les poitevins ou ceux rencontrés grâce à eux : Jean, Arnaud, Marine, Mirza, Minea, Pierre, Hadri, Gautier.

Puis viennent les Rochelais avec qui j'ai partagé quelques soirées mémorables : Greg, Camille, Armance, Charles, Nico, Baptiste, Martin, Etienne, Fabi, Kija, Ben, Cécile, Yolene, Camille.

Je garde la meilleure pour la fin.

Je parle d'une personne qui a marquée ma vie depuis sa rencontre. Carine je te remercie pour ton soutien tout au long de ce travail même si je n'étais pas toujours facile à vivre. Je t'aime profondément et je suis impatient de venir te retrouver à La Rochelle.

Je remercie tout les autres qui m'ont permis d'arriver en fin d'internat et qui m'ont soutenue dans mes choix.

A vous tous merci beaucoup, je vous dédie ce travail.

# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
1.1	GENERALITES	8
1.2	PHYSIOPATHOLOGIE	9
1.2.1	<i>Causes distales</i>	9
1.2.2	<i>Causes proximales</i>	10
1.2.3	<i>Conclusion</i>	11
1.3	HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE DE CROHN	11
1.3.1	<i>Localisation et phénotype</i>	11
1.3.2	<i>Atteintes ano-périnéales</i>	11
1.3.3	<i>Activité de la maladie et taux de rechutes</i>	12
1.3.4	<i>Facteurs prédictifs d'une évolution sévère</i>	12
1.4	TRAITEMENT MEDICAL DE LA MALADIE DE CROHN	13
1.4.1	<i>Traitement de la poussée</i>	13
1.4.2	<i>Traitement de fond</i>	13
1.5	MALADIE DE CROHN ET CHIRURGIE	15
1.5.1	<i>Principes de la chirurgie dans la maladie de Crohn</i>	15
1.5.2	<i>Histoire naturelle de la chirurgie dans la maladie de Crohn</i>	15
1.5.3	<i>Effet du traitement médical sur le risque de chirurgie dans la maladie de Crohn</i>	16
<b>2</b>	<b>MALADES ET METHODES</b>	<b>19</b>
2.1	CRITERES D'INCLUSION	19
2.2	CRITERES D'EXCLUSION	19
2.3	RECUEIL DES DONNEES	19
2.4	ANALYSE STATISTIQUE	20
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>21</b>
3.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	21
3.2	INFLUENCE DU TRAITEMENT PRECOCE SUR LE RISQUE DE CHIRURGIE	24
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>32</b>
	<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</b>	<b>33</b>
	<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>34</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>35</b>
	<b>RESUME</b>	<b>40</b>

# 1 INTRODUCTION

L'histoire naturelle de la maladie de Crohn (MC), établie à partir des études portant sur des populations non sélectionnées, indique que seulement 10 à 20% des patients auront une rémission clinique prolongée après leur poussée initiale. Environ 50% des patients adultes auront une complication de leur maladie imposant une résection chirurgicale dans les 10 années suivant le diagnostic ; 50% des malades opérés auront une récurrence de leur MC 10 ans après leur résection intestinale.

Pour essayer de limiter le risque de complications et de chirurgie, les objectifs les plus récents de la prise en charge de la MC sont d'obtenir rapidement une rémission clinique et endoscopique afin d'éviter que ne se constituent des lésions intestinales irréversibles, en particulier des sténoses et des fistules <sup>1</sup>. L'utilisation précoce des médicaments les plus efficaces dans la MC est ainsi recommandée, en particulier les anti-TNF utilisés seuls ou en association avec les immunomodulateurs.

Depuis les années 1990, les immunomodulateurs (essentiellement les thioguanines) puis à partir des années 2000, les anti-TNF ont été utilisés de plus en plus largement et de plus en plus précocement. Ainsi, dans la cohorte prospective européenne (ECCO-Epicom cohort), la probabilité de recevoir dans l'année qui suit le diagnostic de MC des immunomodulateurs ou des thérapeutiques biologiques était de respectivement 57% et 21% en Europe de l'Ouest <sup>2</sup>. Le taux de chirurgie à un an dans cette étude récente était de 16%.

L'efficacité d'une utilisation précoce de médicaments considérés comme efficaces dans la MC, permettant d'obtenir une cicatrisation muqueuse chez un certain nombre de malades, devrait pouvoir se mesurer en particulier en montrant une réduction du taux de chirurgie, considéré (peut-être en partie à tort) comme un témoin de la gravité de la MC. L'intérêt d'un traitement médical précoce sur la réduction du risque chirurgical devrait pouvoir se mesurer d'autant plus facilement que de plus en plus de MC sont diagnostiquées au stade inflammatoire, avant que ne constituent des lésions de type sténose et fistules peu ou pas réversibles <sup>3</sup>.

Les données les plus nombreuses concernent les thioguanines ; le bénéfice de cette classe thérapeutique dans la réduction du risque de chirurgie reste discuté <sup>4-7</sup>. Les difficultés pour démontrer l'efficacité des thioguanines en prévention du risque de chirurgie sont liées à :

- L'absence d'études prospectives de longue durée
- L'imprécision des études rétrospectives sur la date de début du traitement par rapport au diagnostic de MC, la durée et la dose du traitement
- L'importance des lésions initiales de la MC : des lésions récentes inflammatoires auront plus de chance de répondre que des lésions déjà anciennes et/ou compliquées
- Un certain nombre de malades sont opérés d'emblée soit pour complication, soit que le diagnostic de MC n'ait pas été porté en pré-opératoire
  
- L'évolution au cours du temps de la place de la chirurgie dans la MC : très rapide dans les années 70 puis de plus en plus retardé après l'avènement des anti-TNF  $\alpha$  ; toutefois,

certaines données suggèrent que le nombre d'indications chirurgicale aurait diminué avant le début de l'utilisation des anti-TNF  $\alpha$  dans la MC.

A partir de notre cohorte de MC, suivie sur une très longue durée par le même praticien, avec une stratégie homogène au cours du temps vis-à-vis des indications chirurgicales dans la MC, nous avons recherché si un traitement par azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$  débuté au cours de la première année suivant le diagnostic était susceptible de diminuer le risque d'une première chirurgie de résection intestinale.

## **1.1 Généralités**

L'incidence de la MC en France est de 6,3 pour 100000 habitants <sup>8</sup> et est supérieure à l'incidence de la recto-colite hémorragique (4,1/100000 habitants) ce qui nous différencie des autres pays européens.

Maladie du sujet jeune avec une prédominance d'âge entre 20 et 30ans au moment du diagnostic, mais elle toutefois débute à tout âge. Il existe moins de 10% de forme pédiatrique.

La présentation clinique la plus habituelle est une diarrhée <sup>9</sup> évoluant depuis au moins 6 semaines, glairo-sanglantes dans près de 50% des cas. Perte de poids ou douleurs abdominales précèdent le diagnostic de MC chez respectivement 70% et 60% des malades. Les fissures annales multiples ou de siège inhabituelle (latérale, antérieure), les abcès récidivants et les fistules complexes ou récidivantes doivent aussi faire évoquer le diagnostic.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'argument clinique, biologique (syndrome inflammatoire biologique, anémie, anticorps anti-saccharomyces cerevisiae ou ASCA, calprotectine fécale augmentée), endoscopique et histologique.

Le premier examen réalisé est souvent une iléo-coloscopie qui peut retrouver des signes d'inflammation intestinale : des lésions non ulcérées (érythème, aspect granité ou œdémateux de la muqueuse), des ulcérations (aphtoides, en puits ou linéaires), ou des lésions compliquées (sténoses et fistules). Les lésions sont typiquement séparées par des intervalles de muqueuse saine.

Les biopsies recherchent des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse de la lamina propria, lésion spécifique de la MC. L'inflammation chronique intestinale est caractérisée par un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion muqueux associé à une irrégularité des cryptes <sup>10</sup>.

## 1.2 Physiopathologie

Elle n'est pas entièrement élucidée de nos jours.

Le développement d'une MC est probablement d'origine multifactoriel : environnemental comme le suggèrent les données épidémiologiques avec une augmentation de l'incidence de la MC au fil des années<sup>8</sup> mais aussi génétique avec la mise en évidence de plusieurs dizaines de polymorphismes géniques associés au développement de la MC<sup>11</sup>.

On distingue deux groupes de facteurs responsables du développement de la MC. Les causes distales qui sont les plus éloignées du mécanisme biologique aboutissant à l'inflammation muqueuse et qui définissent un terrain à risque de MC et les causes proximales qui correspondent aux fonctions biologiques altérées dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales, et chaque fonction doit être dans un état « pré morbide » compatible avec la maladie pour que celle-ci s'exprime.

### 1.2.1 Causes distales

#### 1.2.1.1 Facteurs environnementaux

- *Tabagisme*

Le risque de MC est augmenté en cas de tabagisme (OR 1,76 ; IC95% 1,40-2,22 ;  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. L'évolution de la maladie chez les fumeurs est plus sévère<sup>13</sup>, avec une augmentation de 50% du nombre de poussées, une augmentation de l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs et une augmentation du risque d'être opéré (RR 3,9 ; IC95% 2,2-6,9)<sup>14</sup>, d'avoir une récurrence post opératoire ou d'être réopéré en comparaison aux patients non fumeur.

L'arrêt du tabac au cours de la MC a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie et représente un élément essentiel de sa prise en charge<sup>15</sup>.

- *Alimentation*

La consommation de saccharose est associée à une augmentation du risque de développer la MC<sup>16,17</sup>.

Une alimentation riche en protéines animales semble augmenter aussi ce risque<sup>18,19</sup>.

- *Hygiène domestique*

L'usage d'antibiotique dans l'enfance est associé à l'augmentation du risque de développer une MC<sup>20</sup>, tout comme les infections digestives dans l'enfance<sup>21,22</sup>.

### 1.2.1.2 Facteurs génétiques

L'existence de familles porteuses de maladies inflammatoires chroniques intestinales nous suggère une part de génétique dans leur genèse.

En 2001, un premier gène de susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques intestinales a été mis en évidence : le gène NOD 2<sup>23</sup>.

Depuis, plus de 160 gènes impliqués dans la prédisposition génétique au MICI ont été découverts<sup>11</sup>.

Mais toutes ces variations prises individuellement n'augmentent que faiblement le risque relatif de développer une maladie inflammatoire chronique intestinale.

## 1.2.2 Causes proximales

### 1.2.2.1 Microbiote intestinal

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont associées à un déséquilibre du microbiote qu'on appelle dysbiose<sup>24</sup>, et en particulier la MC.

Nous ne savons pas aujourd'hui si cette dysbiose est la cause ou la conséquence de la maladie, mais les travaux en cours sur la transplantation fécale nous permettront probablement de répondre à cette question.

### 1.2.2.2 Causes épithéliales

La cellule de Paneth est une cellule épithéliale digestive sécrétrice de peptides ayant pour fonction de contrôler la prolifération microbienne dans les cryptes et le mucus en surface. Les cellules de Paneth sont sensibles au stress du réticulum endoplasmique et ce stress induit une réponse spécifique appelée « unfolded protein response » ou UPR qui est associée à une iléite chez l'animal<sup>25</sup>.

Des anomalies morphologiques et fonctionnelles des cellules de Paneth sont retrouvées chez la souris déficiente en gène ATG16L1 et XBP1 (qui sont des gènes associés à la MC)<sup>25</sup>e.

Chez l'homme des anomalies similaires appelées crinophagie (qui correspondent à une autophagie des granules de sécrétions) ont été retrouvées sur les cellules de Paneth<sup>26</sup>.

Les cellules de Paneth sont probablement associées à l'inflammation intestinale chez l'homme.

### 1.2.2.3 Perméabilité intestinale

Il est reconnu que la perméabilité intestinale est augmentée dans la MC <sup>27</sup> et elle est associée aux mutations du gène NOD2.

Les souris mutées pour NOD 2 ont une hyperplasie du tissu lymphoïde associé à l'intestin <sup>28</sup> et notamment une augmentation des lymphocytes T-CD4+ activés sécrétant du TNF $\alpha$  et de l'IFN $\gamma$  qui sont deux cytokines augmentant la perméabilité intestinale par rapport à la population générale.

### **1.2.3 Conclusion :**

La physiopathologie des maladies inflammatoires intestinales n'est pas totalement éclaircie mais elle fait appel à de nombreux facteurs de risques génétiques et environnementaux. Aucun de ces facteurs de risques n'est ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie s'exprime, ils modulent un risque de la développer en favorisant ou non certains états fonctionnels ou fonctions biologiques clés impliqués dans la maladie et c'est cette chaîne de causalités qui déterminera si la maladie s'exprimera ou non.

## **1.3 Histoire naturelle de la maladie de Crohn**

### **1.3.1 Localisation et phénotype**

Dans une cohorte américaine entre 1970 et 2004 la MC était de localisation iléale à 45,1%, colique à 32,0% et iléo-colique dans 18,6% des cas au moment du diagnostic <sup>29</sup>.

Le risque de développer des complications (sténoses, fistules) dans cette cohorte était de 33,7% à 5 ans et de 50,8% à 20 ans.

Une cohorte norvégienne entre 1990 et 1993 retrouvait des changements de localisations de la maladie dans 13,5% des cas et de phénotypes dans 17,5% à 5 ans de suivi <sup>30</sup>.

### **1.3.2 Atteintes ano-périnéales**

En suède, entre 1990 et 2001 des lésions ano-périnéales étaient rapportés chez 14% des patients <sup>31</sup>.

Dans le comté d'Olmsted aux USA, après 20ans d'évolution de la maladie l'incidence cumulée des fistules ano-périnéales était de 26% <sup>32</sup>.

### 1.3.3 Activité de la maladie et taux de rechutes

Parmi 103 patients avec une maladie de Crohn diagnostiquée entre 1943 et 1982 aux USA, 13% avaient une maladie active durant toute la période de suivi, 75% avaient une alternance de poussées et de rémissions et 10% en rémission clinique spontanée<sup>33</sup>.

Dans une études de population danoise entre 1962 et 1987<sup>34</sup> la probabilité de ne pas présenter de poussée de la maladie était de 22% 5 ans après le diagnostic pour chuter à 12% après 10 ans d'évolution. Durant les 7 premières années, la maladie était active dans 20% des cas, inactive dans 13% et en alternance de poussée et de rémission dans 67% (Figure 1)<sup>34</sup>.

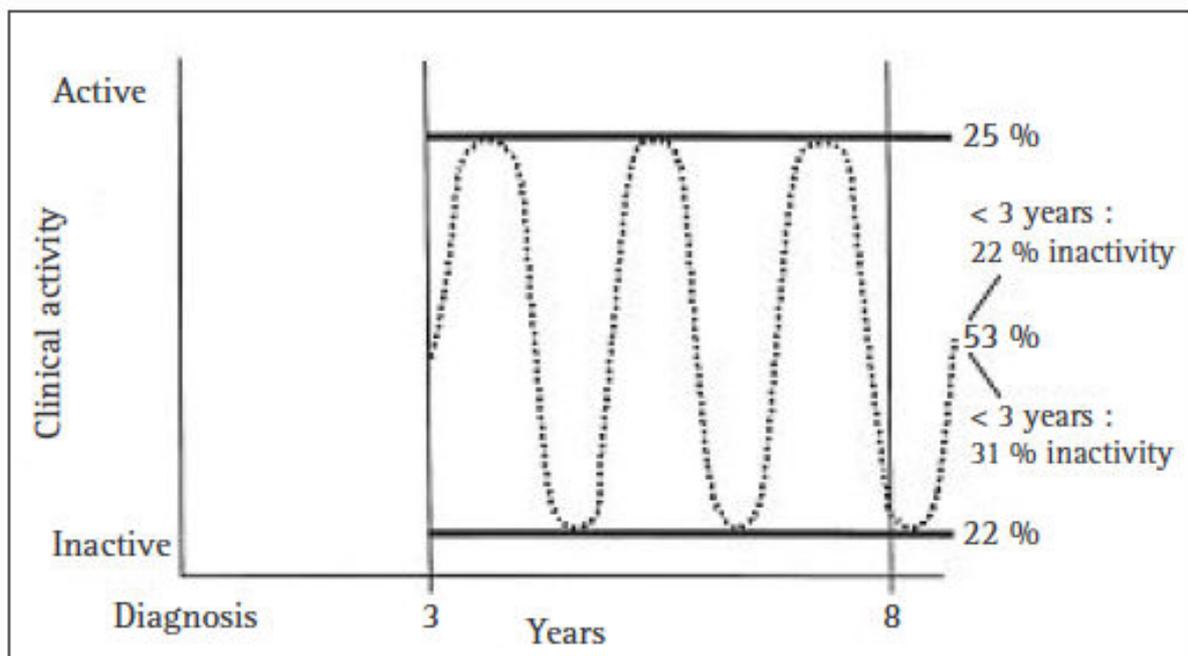


Figure 1. Evolution de l'activité de la maladie de Crohn au cours du temps chez 171 patients dans la région de Copenhague<sup>34</sup>

Globalement il faut retenir que 1% des malades auront une maladie constamment active et 10% des patients seront en rémission prolongée spontanée. Les autres patients ayant une évolution avec alternance de période de poussée et de rémission.

### 1.3.4 Facteurs prédictifs d'une évolution sévère

- Critères cliniques :

La localisation iléale ou iléocolique est associée à un risque 5 à 7 fois plus élevé de développer des complications de la maladie (sténose, abcès, fistules)<sup>29</sup>.

L'âge inférieur à 40ans au moment du diagnostic, la survenue de sténose ou de fistules et la localisation iléale terminale sont associés à un risque accru de recourir à une chirurgie<sup>30</sup>.

Le tabagisme augmente le risque de complications, de récurrences et de recours au traitement médical (corticoïdes ou immunosuppresseur) et chirurgical.<sup>15</sup>

- Critères biologiques :

Seule la protéine C-réactive (CRP) a été identifiée comme un facteur prédictif d'évolution péjorative de la maladie de Crohn, les patients ayant une CRP élevée au diagnostic ont plus de chance d'être opérés dans les 5 ans<sup>35</sup>.

- Critères endoscopiques :

Une cicatrisation muqueuse endoscopique à un an est associée à un moindre recours à la corticothérapie mais les taux de rechutes, de chirurgie et de complication sont indépendants de l'activité endoscopique<sup>36</sup>.

## **1.4 Traitement médical de la maladie de Crohn**

Le plan de traitement prend en compte la localisation, l'activité et le phénotype (inflammatoire, sténosant, fistulisant) de la maladie. Il faut aussi prendre en compte les éventuels traitements antérieurs et leur tolérance.

La première mesure à prendre est un arrêt du tabac car comme nous l'avons vu précédemment celui-ci aggrave la maladie et son arrêt améliore son évolution<sup>15</sup>.

### **1.4.1 Traitement de la poussée**

Le traitement de la poussée repose essentiellement sur la corticothérapie qui peut être proposé par voie intraveineuse en cas de signe de gravité ou per os.

Une première étude avait montré que les corticoïdes induisent une rémission à 17 semaines chez 60% des malades contre 30% sous placebo<sup>37</sup>.

Une étude européenne retrouvait 83% de rémission sous corticoïde à 18 semaines contre 38% sous placebo<sup>38</sup>.

En revanche, les corticoïdes ne permettent pas de maintenir une rémission à long terme<sup>39</sup>.

### **1.4.2 Traitement de fond**

Il regroupe les immunomodulateurs (thiopurines et méthotrexate) et les anti-TNF  $\alpha$  qui ont pour but d'induire mais aussi de maintenir la rémission à long terme.

Les traitements peuvent être associés c'est ce qu'on appelle une combothérapie.

#### **1.4.2.1 Traitement par thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine)**

La revue Cochrane de 2000 montre un odds ratio de réponse avec les thiopurines comparée au placebo de 2,36 (IC à 95% 1,53-3,53)<sup>40</sup>.

Il est reconnu que le traitement par thiopurines permet le maintien de la rémission à long terme dans la maladie de Crohn<sup>41,42</sup> mais la généralisation du traitement a été effective à partir des années 90.

Les thiopurines permettent une rémission clinique avec moins de recours à la corticothérapie et un risque de rechute plus faible dans une population pédiatrique<sup>4</sup>.

C'est aujourd'hui le traitement de première intention mis en place dans le cadre de maladie de Crohn modérée à sévère mais qui a pour inconvénient un délai d'action retardé d'au minimum un mois après l'introduction du traitement.

#### 1.4.2.2 Traitement par methotrexate

C'est un traitement immunomodulateur utilisé pour le maintien de la rémission dans la MC. Sous methotrexate 65% des patients sont en rémission contre 39% sous placebo ( $p = 0,04$ ) avec une diminution du risque absolu de récurrence clinique de 26,1%<sup>43</sup>

Il est peu utilisé en pratique courante en raison de ses effets indésirables (hématologiques, hépatiques, rénaux, etc..) et de sa tératogénicité qui contre indique sa prescription en cas de grossesse ou de désir de grossesse.

#### 1.4.2.3 Traitement par anti-TNF $\alpha$

Il existe deux molécules disponibles en France à ce jour : l'infliximab (intra-veineux) et l'adalimumab (sous-cutanée).

Une méta-analyse<sup>44</sup> récente regroupant toutes les études contrôlées contre placebo des anti-TNF  $\alpha$ , a montré qu'ils sont efficaces pour induire la rémission à la 4ème semaine (différence moyenne à 11% ; IC 95% : 6-16% ;  $p < 0,001$ ).

De plus, cette méta-analyse retrouve aussi une différence significative de maintien de la rémission clinique de la 20ème à la 30ème semaine chez les patients ayant répondu à l'induction (différence moyenne de 23% ; IC 95% : 18-28% ;  $p < 0,001$ ) ou randomisés avant l'induction (différence moyenne de 8% ; IC 95% : 3-12% ;  $p < 0,001$ ).

Leur utilisation est elle assez tardive, l'autorisation de mise sur le marché de l'infliximab ayant été accordé en août 1999.

#### 1.4.2.4 Stratégies thérapeutiques

Il existe deux stratégies de traitement pour la maladie de Crohn, le « step-up » et le « top-down ».

Le « step-up » est la plus traditionnelle, l'introduction des traitements se fait par palier croissant (corticothérapie → immunomodulateur → anti-TNF  $\alpha$ ) en fonction de la localisation et de la sévérité de la maladie. En cas de maladie sévère initiale, il est possible d'associer d'emblée plusieurs traitements.

Le « top-down » est une approche nouvelle de la maladie. Une combothérapie est introduite dès l'entrée dans la maladie. Cette stratégie permet un contrôle maximal de la maladie et d'éviter les lésions intestinales irréversibles (sténoses, fistules).

Dans une étude européenne publiée en 2008, une combothérapie précoce induit une rémission clinique plus importante à la semaine 52 avec une différence absolue de 19,3% (IC95% 2,4-36,3,  $p=0,0278$ ), mais les résultats sont négatifs après la 52<sup>ème</sup> semaine<sup>45</sup>.

Un autre travail réalisé en Belgique et au Canada en 2015, ne retrouve pas de bénéfice d'une combothérapie d'emblée sur la rémission clinique à un an<sup>46</sup>.

## **1.5 Maladie de Crohn et chirurgie**

### **1.5.1 Principes de la chirurgie dans la maladie de Crohn**

La maladie pouvant toucher tous les segments du tube digestif, la chirurgie ne permet jamais une guérison de la maladie et doit donc être conservatrice.

L'objectif de la chirurgie est de permettre le contrôle de la maladie avec une résection intestinale la plus économique possible, en maintenant une bonne qualité de vie et en évitant au maximum la mise en place d'une stomie.

Elle n'est pas contradictoire au traitement médical mais la décision d'opérer doit être posée après mise en place d'un traitement médical bien conduit, mais qui n'est pas suffisamment efficace. L'indication doit être posée après une discussion pluridisciplinaire (sauf en cas d'urgence).

L'indication chirurgicale est évidente en cas de de sténose (le plus souvent iléale) « non inflammatoire » résistante au traitement médical, de longueur limitée et symptomatique (syndrome de Koenig).

Dans les formes perforantes les patients sont opérés en cas de péritonite, d'abcès responsable d'un syndrome occlusif, d'abcès profond, de fistules entéro-cutanée à haut débit, de fistules iléo-iléales ou iléo-coliques symptomatiques avec diarrhée et/ou malabsorption.

Enfin, les patients peuvent être opérés en cas de lésion dysplasique voir de cancer colique.

La plus courante des interventions est la résection iléo-caecale, suivi par les résections grêliques. En cas de récurrence post opératoire nécessitant une nouvelle opération ou de sténoses étagées du grêle, il peut être proposé des stricturoplasties si les lésions ont une longueur de moins de 10cm pour être le plus conservateur possible et éviter les complications d'une résection étendue du grêle (syndrome du grêle court, diarrhée).

### **1.5.2 Histoire naturelle de la chirurgie dans la maladie de Crohn**

Les études portant sur des populations non sélectionnées (population-based studies) permettent d'évaluer précisément le taux de chirurgie au cours de la maladie de Crohn et son évolution au cours du temps.

Dans une des premières études portant sur la population du comté d'Olmsted aux USA, 41% des maladies de Crohn diagnostiquées entre 1935 et 1975 ont eu recours à une chirurgie après un suivi médian de 8,5ans ; 67% de ces chirurgies ont été réalisées la première année suivant le diagnostic <sup>47</sup>. En intégrant les cas diagnostiqués jusqu'en 2004 dans cette même population du comté d'OLMSTED, la probabilité cumulée de chirurgie était respectivement de 38%, 48% et 58% à 5, 10 et 20ans d'évolution de la maladie <sup>48</sup>.

La méta-analyse de FROLKIS (Tableau 1) publiée en 2013 <sup>49</sup> et n'ayant inclus que des études de population (n=11), a étudié l'évolution au cours du temps du taux de chirurgie pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Le risque de chirurgie était de respectivement 16,3%, 33,3% et 46,6% à 1, 5, 10 ans dans la maladie de Crohn, et ce risque a diminué significativement au cours du temps ( $p < 0,05$ ), mais de façon relativement modérée : le taux de chirurgie à 5 ans était de 33,3 % dans les années 50 à 70 et de 24,2% dans les années 2000.

**Tableau 1 : Risque de chirurgie pour les cas incidents de maladie de Crohn en fonction de l'année de diagnostic d'après FROLKIS <sup>49</sup>**

	Pourcentage (IC 95%)
<u>Cas incident après 1955</u>	
Risque de chirurgie à 1 an	16,3 % (11,4%-23,2%)
Risque de chirurgie à 5 ans	33,3% (26,3-42,1%)
Risque de chirurgie à 10 ans	46,6% (37,7%-57,7%)
<u>Cas incident après 1970</u>	
Risque de chirurgie à 1 an	14,8% (11,9%-18,3%)
Risque de chirurgie à 5 ans	31,2% (26,6%-36,7%)
Risque de chirurgie à 10 ans	43,4% (37,0%-50,0%)
<u>Cas incident après 1980</u>	
Risque de chirurgie à 1 an	14,8% (11,7%-18,7%)
Risque de chirurgie à 5 ans	29,9% (24,9%-35,9%)
Risque de chirurgie à 10 ans	39,1% (33,4%-45,8%)
<u>Cas incident après 1990</u>	
Risque de chirurgie à 1 an	14,3% (11,0%-18,6%)
Risque de chirurgie à 5 ans	27,7% (22,8%-33,5%)
Risque de chirurgie à 10 ans	38,7% (31,0%-48,3%)
<u>Cas incident après 2000</u>	
Risque de chirurgie à 1 an	12,6% (8,1%-19,5%)
Risque de chirurgie à 5 ans	24,2% (13,1%-44,9%)
Risque de chirurgie à 10 ans	données non disponible

Dans une étude danoise publiée en 1985, 55% des patients ont eu au moins une résection chirurgicale après 10ans de suivi <sup>50</sup>.

Une étude norvégienne publiée en 2007, rapporte des taux de chirurgie légèrement inférieur par rapport à FROLKIS (13,6%, 27,0%, et 37,9% à 1, 5, et 10 ans après le diagnostic) <sup>51</sup>.

### **1.5.3 Effet du traitement médical sur le risque de chirurgie dans la maladie de Crohn**

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'effet d'un traitement médical, en particulier par thiopurines, sur le risque d'être opéré dans la maladie de Crohn, mais la plupart de ces études ont des biais méthodologiques qui rendent difficile leur interprétation et ne permettent pas

de conclure définitivement à un bénéfice d'un traitement médical précoce sur la prévention d'une résection chirurgicale au cours de la MC.

Une méta-analyse, publiée par Chatu et al<sup>52</sup> en 2013, incluant 17 études observationnelles rétrospectives (dont 8 études de population) et représentant 21632 participants, indique que la probabilité d'être opérée était inférieure chez les patients traités par thiopurines par comparaison aux patients n'ayant pas reçu de thiopurines avec un RR de 0,59 (IC95% : 0,48-0,73)<sup>52</sup>.

A notre connaissance, seulement 3 études prospectives évaluant l'impact des thioguanines prescrites précocement dans la MC ont été publiées (Tableau 2). L'intérêt de ces études, outre leur nature prospective, est d'avoir introduit précocement les thioguanines après le diagnostic de MC. Ces études de courte durée (2 ans maximum) ne permettent pas de répondre à la question d'un éventuel effet préventif de la chirurgie car très peu de malades ont été opérés.

**Tableau 2 : Etudes prospectives évaluant l'effet du traitement précoce par thiopurines sur le risque de résection chirurgicale dans la maladie de Crohn.**

Auteur (ref), année	Effectif	Médicament et dose	Méthodes	Délai au diagnostic et Durée de suivi	Résultats sur la chirurgie
Markowitz <i>et al</i> <sup>4</sup> , 2000	55 Pédiatrique	6-mercaptopurine (6-MP) 1,5 mg/kg	Randomisation 1 :1 6-MP vs placebo (+ corticoïde dans les deux groupes)	8 semaines, 18 mois	1/27 opéré dans le groupe traité et 3/28 dans le groupe contrôle (p = 0,63)
Panes <i>et al</i> <sup>6</sup> , 2013	131	azathioprine 2,5 mg/kg	Randomisation 1 :1 azathioprine vs placebo	8 semaines, 76 semaines	1/68 opéré dans le groupe traité et 1/63 dans le groupe contrôle (p =1)
Cosnes <i>et al</i> <sup>7</sup> , 2013	132	azathioprine 2,5mg/kg	Randomisation 1 :1 azathioprine vs traitement conventionnel	6 mois, 3 ans	5/65 dans le groupe Azathioprine et 4/67 dans le groupe contrôle (p = 0,68)

Dans le tableau suivant (Tableau 3), nous avons sélectionné les études rétrospectives répondant aux critères suivants : études de population, introduction précoce des thioguanines.

En effet, la date d'introduction du traitement médical par rapport au diagnostic pourrait être un élément déterminant de son efficacité. Une introduction tardive, alors que des lésions potentiellement irréversibles se sont déjà constituées, diminue probablement l'impact d'un traitement médical sur le risque ultérieur d'une résection intestinale. La majorité de ces études rétrospectives suggèrent que les thioguanines réduisent significativement le risque d'être opéré dans la MC d'environ 30 à 50%.

**Tableau 3 : Etudes rétrospectives évaluant l'effet d'un traitement précoce par thiopurines sur le risque de résection chirurgicale dans la maladie de Crohn.**

Auteur (ref), année	Effectif	Type de malades	Délai d'introduction du traitement, durée de traitement	Résultats
Vernier-Massouille <i>et al</i> <sup>53</sup> , 2008	404	Population pédiatrique (<17ans) France 1988-2002	Délai d'introduction de l'azathioprine non précisé, Plus de 3 mois de traitement	azathioprine vs non traités : RR de chirurgie 0,51 ; IC95% : 0,33-0,78 Délai d'introduction de l'azathioprine de 19,9 mois ± 18,4 dans le groupe non opéré vs 28,3 mois ± 19,2 dans le groupe opéré (p < 0,01)
Ramadas <i>et al</i> <sup>54</sup> , 2010	341	Population Cardiff 1986-2003	Thioguanines débutés la 1 <sup>ère</sup> année	RR de chirurgie en cas de traitement par thiopurines précoce : 0,47 ; IC95% 0,27 – 0,79 ( p = 0,005)
Lakatos <i>et al</i> <sup>55</sup> , 2012	506	Population Hongrie 1977-2009	azathioprine débuté les 3 premières années ; Au moins 6 mois	azathioprine précoce vs tardif : RR de chirurgie 0,42, IC95% 0,26-0,67 (p< 0,001)
Chatu <i>et al</i> <sup>56</sup> , 2014	5640	Population Royaume Uni 1989-2005	thiopurines débutés la première année, Au moins 6 mois de traitement	thiopurines précoce RR de chirurgie 0,41, IC95% 0,27-0,61 vs thiopurines tardif RR de chirurgie 0,21, IC95% 0,13-0,34 (non significatif)
Kariyawasam <i>et al</i> <sup>57</sup> , 2014	1035	Population Sydney 1970-2009	Immunomodulateurs débutés les 3 premières années, Au moins 6 mois	Immunomodulateurs précoce vs tardif ou non traités : RR de chirurgie 0,45, IC95% 0,32-0,63 (p < 0,0001)
Rungoe <i>et al</i> <sup>58</sup> , 2014	13185	Population Danemark 1979-2011	azathioprine débuté les 3 premiers mois, Traitement de plus de 3mois	azathioprine précoce : RR 0.50; IC95% 0,31- 0,82
Chhaya <i>et al</i> <sup>59</sup> , 2015	1595	Population (<25ans) Royaume Uni 1990-2009	thiopurines débuté la première année, Durée de traitement non précisée	thiopurines précoce vs traitement tardif : RR de 1ere chirurgie 0,61, IC95% 0,41-0,91 (p = 0,02)
Safroneeva <i>et al</i> <sup>60</sup> , 2015	540	Population Suisse 2006-2012	Immunomodulateurs débuté 2 premières années	Immunomodulateur précoce vs tardif diminue le risque de chirurgie (RR 0,322, IC95% 0,147-0,704, p = 0,005)
Kim <i>et al</i> <sup>61</sup> , 2016	1157	Population Corée du Sud 1982-2008	thiopurines débuté les 6 premiers mois, durée de traitement non précisée	traitement conventionnel vs thiopurines précoce : taux de chirurgie respectif 36,4% vs 24,1% (p< 0,001) Retarde la chirurgie (p = 0,017)

Les études de centres experts comportent de nombreux biais ; citons celle de Gonzalez-Lama *et al*<sup>62</sup> dans laquelle le délai médian d'introduction des thiopurines était de 117mois (IQR 44-196) dans le groupe opéré et 30 mois (IQR 6-128) dans le groupe non opéré : p < 0,005. L'odds ratio du risque de chirurgie était de 1,006 pour chaque mois de retard d'introduction des thiopurines.

Le bénéfice d'un traitement par anti-TNF  $\alpha$  débuté précocement a aussi été évalué dans certaines de ces études : la cohorte suisse<sup>60</sup> ne retrouve pas de diminution du risque de chirurgie en cas de traitement par anti-TNF  $\alpha$  durant les deux premières années de la maladie (RR 0,457, IC95% 0,154-1,357 ; p = 0,159). L'étude de Gonzalez-Lama montre que la médiane du délai d'introduction du traitement par anti-TNF  $\alpha$  après le diagnostic a été de 59 mois (IQR 14-162) dans le groupe non opéré vs 166 mois (IQR 90-223) dans le groupe opéré, p < 0,005<sup>62</sup>.

Dans la cohorte suisse une combothérapie (immunomodulateur + anti-TNF  $\alpha$ ) précoce ne diminue pas le risque de chirurgie (RR 0,398, IC95% 0,135-1,174, p = 0,095)<sup>60</sup>.

## 2 MALADES ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au CHU de Poitiers à partir d'une cohorte de malades atteints de maladies inflammatoires de l'intestin suivis par le même médecin (PB), et inclus dans une base de données à partir de décembre 2005.

### 2.1 Critères d'inclusion

- Maladie de Crohn de diagnostic confirmé
- Diagnostiqué à partir de 1990
- Ayant un suivi d'au moins 5 ans à partir de la date de diagnostic

### 2.2 Critères d'exclusion

- Patients diagnostiqués avant 1990 ou avec un suivi inférieur à 5 ans à la date des dernières nouvelles
- Maladie inflammatoire chronique de diagnostic incertain (i.e colite inclassée)

### 2.3 Recueil des données

Les données ont été collectées à partir de décembre 2005 et mises à jour de façon prospective à chaque visite du patient ou lors de contact par téléphone, par email ou par courrier avec le patient et avec les médecins référents du patient.

Les malades vus avant décembre 2005 et revus après cette date ont été inclus dans la base de données.

La base de données incluait les informations suivantes : nom, date de naissance, sexe, année de diagnostic et de chirurgie (chirurgie de résection excluant le traitement chirurgical des lésions ano-périnéales), traitements médicaux de type immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate) ou anti-TNF  $\alpha$  (adalimumab, infliximab), localisation ano-périnéale, forme sténosante, forme fistulisante, abcès, colite aigue grave, grossesse, statut tabagique (actif, ex ou non fumeur) à la dernière visite.

La durée du suivi a été calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles, il n'y a donc pas eu de malade perdu de vue dans la période de 5 ans suivant le diagnostic.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, les données ont été recueillies jusqu'en octobre 2015. Des informations supplémentaires ont été colligées dans les dossiers des patients permettant de préciser les dates exactes d'introduction des différents traitements par rapport au diagnostic et à la date de la chirurgie. La classification de MONTREAL (annexe 1) classant les malades en fonction de l'âge au diagnostic, de la localisation, du caractère inflammatoire, sténosant ou fistulisant de la maladie de Crohn a été utilisée<sup>63</sup>.

## 2.4 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médiane, écart interquartile, extrêmes, et les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombre et de pourcentage.

- Trois groupes de patients ont été définis en fonction de la date de la chirurgie par rapport au diagnostic :
  - Groupe 1 : patients opérés durant les deux premières années suivant le diagnostic
  - Groupe 2 : patients opérés à partir de la 3<sup>ème</sup> année de suivi
  - Groupe 3 : patients non opérés

Nous avons comparé ces trois groupes afin de déterminer si un traitement médical précoce était susceptible de modifier le risque d'avoir une chirurgie de résection.

La comparaison a été faite par le test du (Chi<sup>2</sup>)  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et par le test non paramétrique de Mann et Withney pour les variables quantitatives suivantes : âge, classification de MONTREAL, statut tabagique, sexe, lésions ano-périnéales, année de diagnostic avant ou après 2000 (date d'introduction des anti-TNF  $\alpha$ ), médiane de suivi, délai médian entre diagnostic de maladie de Crohn et date de première consultation avec le centre référent, la date d'introduction du traitement médical (azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$ ). Le traitement médical précoce a été défini par un traitement débuté durant la première année suivant le diagnostic de la maladie de Crohn et avant une éventuelle chirurgie de résection.

La probabilité d'avoir une résection chirurgicale au cours du temps a été étudiée par la méthode de Kaplan-Meier.

Le test du log-rank a été utilisé pour comparer la probabilité d'être opéré en fonction de la date d'introduction d'un traitement par azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$ .

Le risque relatif de chirurgie a été évalué par un modèle de Cox en analyse univariée et multivariée. L'analyse multivariée a été réalisée en intégrant les variables dont la significativité était inférieure ou égale à 0,10.

Les résultats sont présentés sous forme de risque relatif (RR) avec un intervalle de confiance à 95% (95% IC).

Un  $p < 0,05$  a été considéré comme le seuil de significativité statistique.

Les patients pour lesquels il existaient des données étaient manquantes concernant le statut tabagique ou l'introduction du traitement par azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$  ont été exclus de l'analyse statistique concernant le paramètre manquant.

## **3 RESULTATS**

### ***3.1 Caractéristiques de la population***

Notre cohorte comportait 651 maladies de Crohn fin octobre 2015 : 60,4% étaient des femmes, 73% avaient reçu ou recevaient des thioguanines, 53,3% avaient reçu ou recevaient des anti-TNF et 37,5% avaient eu une résection intestinale liée à la MC.

Ont été exclus de l'étude 293 malades dont le suivi était inférieur à 5 ans et/ou le diagnostic antérieur à 1990.

Les caractéristiques de cette population de 358 patients sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population**

Variables	Population de l'étude n=358 n(%)
Âge au diagnostic	
A1 (≤ 16ans)	46 (12,9)
A2 (17-40ans)	264 (73,7)
A3 (> 40ans)	48 (13,4)
Localisation de la maladie	
L1 (iléale)	86 (24,0)
L2 (colique)	71 (19,8)
L3 (iléo-colique)	196 (54,8)
L4 (haute isolée)	5 (1,4)
Phénotype de la maladie	
B1 : non sténosant, non fistulisant	185 (51,7)
B2 : sténosant	82 (22,9)
B3 : fistulisant	91 (25,4)
Tabagisme (ancien ou actif)*	204 (69,4)
Sexe (Féminin)	216 (60,3)
Lésions ano-périnéales (LAP)	100 (27,9)
Diagnostic après 2000	241 (67,3)
Médiane de suivi (années ; écart interquartile ; extrêmes)	11 ; 7-15 ; 5-25
Délai médian entre le diagnostic et la première consultation au centre référent (années ; écart interquartile ; extrêmes)	3 ; 0-8 ; 0-22
Chirurgie	
Patients opérés	153 (39,9)
Délai médian entre diagnostic et chirurgie (années, écart interquartile, extrêmes)	1 ; 0-5 ; 0-15
Patients diagnostiqués en per-opératoire	23 (6,4)
Traitement débuté la première année** :	
Azathioprine	111 (35,5)
Anti-TNFα	33 (9,7)
Bithérapie (Azathioprine + Anti-TNFα)	28 (7,8)
<i>*données manquantes : 64 (18)</i>	
<i>**données date du début du traitement manquantes : 45 (13) pour l'azathioprine / 19 (5) pour les anti-TNFα</i>	

Le pourcentage de malades opérés et le délai médian entre le diagnostic et la consultation au centre référent en fonction de l'année de diagnostic de la MC sont décrits dans le tableau 5.

Il n'y avait pas de diminution statistiquement significative du taux de chirurgie en fonction de l'année de diagnostic. Les malades ont été vus significativement de plus en plus tôt dans après le diagnostic de MC entre les années 1990 et 2000.

**Tableau 5 : Taux de chirurgie en fonction de l'année de diagnostic de la maladie de Crohn.**

Année du diagnostic de la maladie de Crohn	1990 – 1994 n=42	1995 – 1999 n=75	2000 – 2004 n=122	2005 – 2010 n=119
Chirurgie à 2ans : n (%)	14 (33,3)	16 (21,3)	33 (27)	31 (26)
Chirurgie à 5ans : n (%)	17 (40,5)	24 (32,0)	47 (38,5)	33 (27,7)
Délai médian entre le diagnostic et consultation au centre référent (ans)	13	6*	4*	1*

\*p < 0,001 vs autres périodes

### 3.2 Influence du traitement précoce sur le risque de chirurgie

Les résultats sont indiqués dans le tableau 6.

Tableau 6 : caractéristiques et comparaisons des 3 groupes de patients (n = 358)

n(%) ou médiane	Groupe 1 n=81 (23)	Groupe 2 n=72 (20)	Groupe 3 n=205 (57)	p value	p value 1-3	p value 2-3
Age au diagnostic (A) :				0,3771	0,2138	0,4915
A1 ( $\leq 16$ ans)	6 (7)	9 (12)	31 (15)			
A2 (17-40ans)	63 (78)	56 (78)	145 (71)			
A3 (> 40ans)	12 (15)	7 (10)	29 (14)			
Localisation de la maladie (L) :				< 0,0001	< 0,0001	0,0182
L1 (iléale)	21 (26)	19 (26)	46 (22)			
L2 (colique)	6 (7)	8 (11)	57 (28)			
L3 (iléocolique)	53 (66)	43 (60)	100 (49)			
L4 (haute isolée)	1 (1)	2 (3)	2 (1)			
Phénotype de la maladie (B) :				< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
B1 (non sténosante, non fistulisante)	18 (22)	10 (14)	157 (77)			
B2 (sténosante)	28 (35)	27 (37)	27 (13)			
B3 (fistulisante)	35 (43)	35 (49)	21 (10)			
Tabagisme actif*	35 (51)	30 (45)	68 (44)	0,6348	0,3420	0,8283
Sexe (féminin)	46 (57)	44 (61)	126 (61)	0,7586	0,4670	0,9579
Lésion ano-périnéale (LAP)	17 (21)	22 (31)	61 (30)	0,2829	0,1336	0,8996
Diagnostic après 2000	54 (67)	43 (60)	144 (70)	0,2590	0,5548	0,1010
Médiane de suivi (années ; écart interquartile ; extrêmes)	12 ; 7,25-15 ; 5-24	13 ; 10-18 ; 5-25	10 ; 7-14 ; 5-25	0,0002	0,1070	<0,0001
Délai médian entre le diagnostic et la première consultation au centre référent (années ; écart interquartile ; extrêmes)	2, 0-8, 0-22	4.5 ; 1-10,25 ; 0-20	3 ; 0-7 ; 0-21	0,0907	0,4296	0,0734
Traitement médical précoce** :						
Azathioprine*	10 (15)	20 (33)	81 (44)	0,0001	<0,0001	0,1379
Anti-TNF $\alpha$ *	3 (4)	5 (7)	25 (13)	0,0775	0,0374	0,2310
Azathioprine et/ou Anti-TNF $\alpha$ *	12 (18)	21 (35)	82 (45)	0,0005	0,0001	0,1821
combothérapie (Azathioprine + Anti-TNF $\alpha$ )*	1 (1)	3 (5)	24 (13)	0,0085	0,0067	0,0826
*Données manquantes : Tabac = 68 (19) ; Traitement précoce par azathioprine = 44 (12) ; Traitement précoce par anti-TNF $\alpha$ = 19 (5) ; Traitement de fond précoce et combothérapie précoce = 48 (13)						
**Traitement débuté la première année suivant le diagnostic de la maladie de Crohn et avant une éventuelle chirurgie de résection						

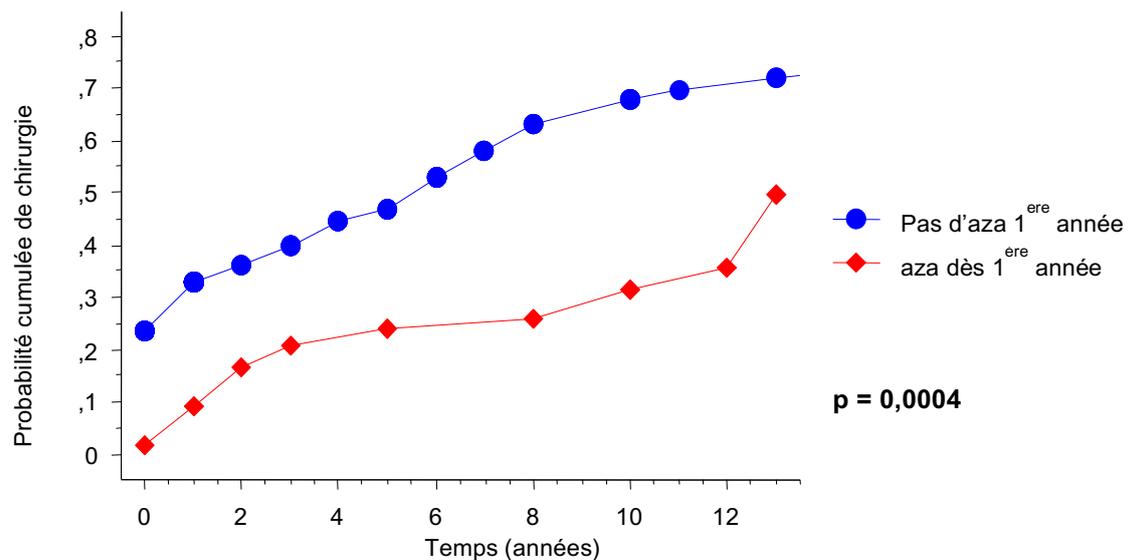
- Groupe 1 : patients opérés durant les deux premières années suivant le diagnostic
- Groupe 2 : patients opérés à partir de la 3ème année de suivi
- Groupe 3 : patients non opérés

En analyse univariée, le risque d'être opéré de sa MC est statistiquement augmenté en cas d'atteinte iléale, et de formes compliquées de sténoses et/ou de fistules. Au terme d'un suivi minimum de 5 ans, 40 sur 86 (46,5%) des formes iléales de type L1 ont été opérées alors que seulement 14/71 (19,7%) des formes coliques pures (L2) ont été opérées. Les formes

purement inflammatoires de la MC n'ont été opérées que dans 28 cas sur 185 (15,1%). A l'opposé, 72,2% (125/173) des formes compliquées de sténose et de fistules ont été opérées.

En utilisant la méthode de Kaplan-Meier, nous trouvons qu'un traitement précoce par azathioprine (Figure 2), un traitement précoce par azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$  (Figure 4) et une combothérapie précoce (Figure 5) sont statistiquement significativement associés à une diminution du risque de première résection intestinale dans la MC.

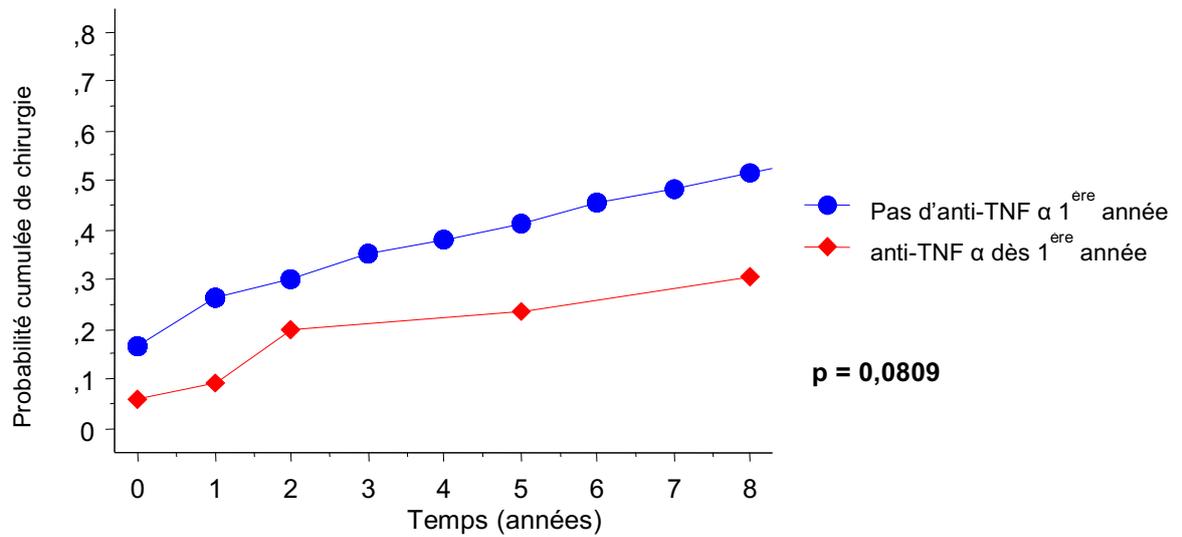
En revanche, un traitement précoce en monothérapie par anti-TNF  $\alpha$  n'est pas associé à une diminution du risque de chirurgie (Figure 3).



Nombre de patient à risque

aza 1 <sup>ère</sup> année	111	101	90	78	56	39	24
Pas d'aza 1 <sup>ère</sup> année	203	146	130	117	84	63	52

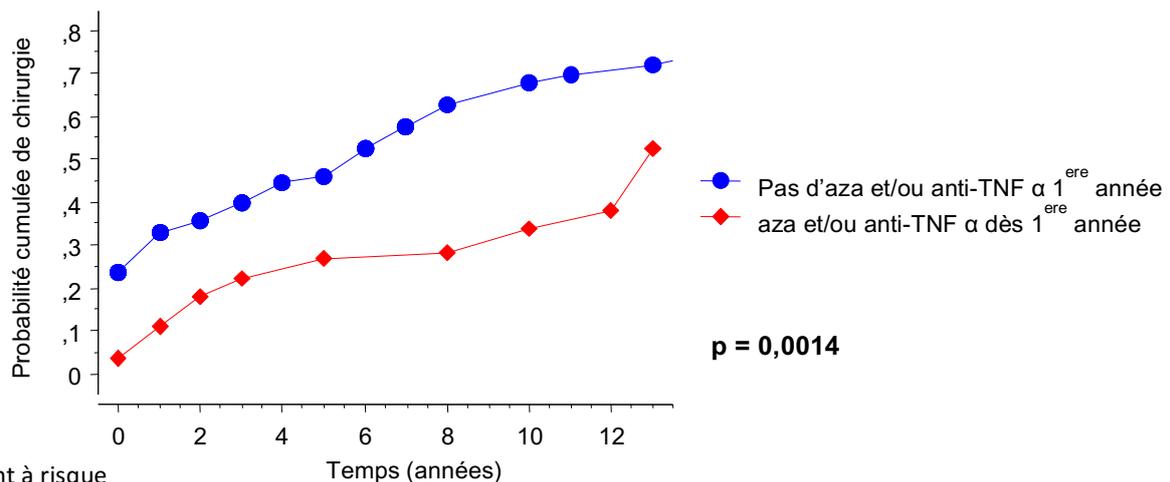
**Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC en fonction de la date du début du traitement par azathioprine (aza)**



Nombre de patient à risque

anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	33	30	27	23	15
Pas anti-TNF $\alpha$ 1 <sup>ère</sup> année	306	235	215	186	136

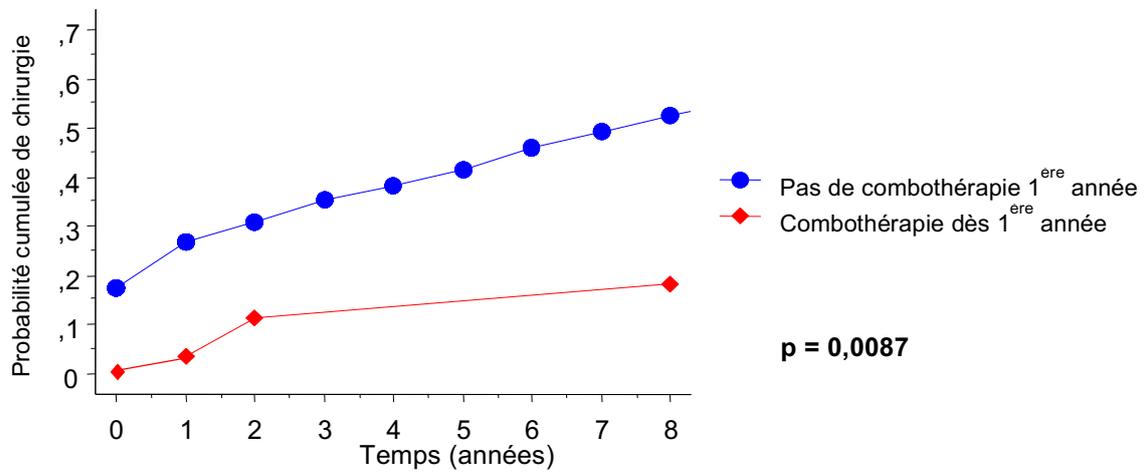
**Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC en fonction de la date du début du traitement par anti-TNF  $\alpha$**



Nombre de patient à risque

aza et/ou anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	115	103	92	79	55	38	24
Pas d'aza et/ou anti-TNF $\alpha$ 1 <sup>ère</sup> année	195	140	131	113	81	61	50

**Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie dans MC en fonction de la date d'introduction du début du traitement par azathioprine (aza) et/ou anti-TNF  $\alpha$**



Nombre de patient à risque					
Combothérapie dès 1 <sup>ère</sup> année	28	27	25	22	15
Pas de combothérapie 1 <sup>ère</sup> année	282	216	198	170	122

**Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC en fonction de la date du début de la combothérapie (azathioprine + anti-TNF  $\alpha$ )**

Le modèle de Cox montre que l'utilisation précoce de l'azathioprine seule et/ou associée aux anti-TNF  $\alpha$  a été associée à une réduction statistiquement significative du risque d'être opéré de sa MC (Tableau 7). Cette réduction du risque chirurgical n'a pas été observée chez les malades ayant reçu des anti-TNF en monothérapie : ce traitement n'a été utilisé précocement que chez 9,7% (33/339) des patients.

**Tableau 7 : Risque relatif de survenue de première chirurgie de résection évalué en analyse univariée par un modèle de Cox.**

Variable	RR	95%IC	Pvalue
azathioprine dès 1 <sup>ère</sup> année	0.50	0.33-0.76	<b>0.0009</b>
anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	0.55	0.27-1.12	0.0991
azathioprine et/ou anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	0.54	0.36-0.81	<b>0.0025</b>
azathioprine et anti-TNF $\alpha$ (combothérapie) 1 <sup>ère</sup> année	0.30	0.11-0.81	<b>0.0175</b>

En analyse multivariée, la localisation de la MC n'est pas un facteur de risque indépendant de chirurgie ; en prenant en compte dans un modèle (avec une tolérance à 0,10) le phénotype et le délai entre le diagnostic et la première consultation au centre référent, un traitement médical par azathioprine débuté la première année suivant le diagnostic de MC réduit significativement d'environ 40% le risque d'avoir une résection intestinale (Tableau 8).

**Tableau 8 : Risque relatif de survenue de première chirurgie de résection évalué en analyse multivariée par un modèle de Cox**

Variable	RR	95%IC	Pvalue
azathioprine dès 1 <sup>ère</sup> année	0.59	0.39-0.90	<b>0.0138</b>
anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	0.68	0.32-1.41	0.2950
azathioprine et/ou anti-TNF $\alpha$ dès 1 <sup>ère</sup> année	0.64	0.43-0.96	<b>0.0289</b>
azathioprine et anti-TNF $\alpha$ (combothérapie) 1 <sup>ère</sup> année	0.39	0.14-1.07	0.0677

## 4 DISCUSSION

Notre étude suggère qu'une introduction précoce de l'azathioprine est susceptible de diminuer le risque de chirurgie de résection au cours de la MC. Aucun bénéfice n'apparaît en faveur d'un traitement précoce par anti-TNF mais le nombre de malades ayant reçu ce traitement précocement (n=33) est faible.

La population étudiée dans notre étude est celle d'un centre expert, qui n'est pas représentative de l'ensemble des malades atteints de MC. Toutefois, c'est probablement dans cette population qu'un bénéfice d'un traitement médical précoce est le plus facile à mettre en évidence. En effet, dans les centres experts, la prescription des thioguanines et des anti-TNF  $\alpha$  est plus précoce et les malades adressés sont plus souvent en échec thérapeutique et donc potentiellement plus souvent candidats à un traitement chirurgical.

La principale difficulté pour interpréter le taux de chirurgie dans la MC est la variabilité des indications chirurgicales au cours du temps et en fonction des équipes médico-chirurgicales. Notre étude n'échappe pas à cette difficulté car une partie des indications chirurgicales ont été posées par d'autres équipes que la notre. Le délai médian entre le diagnostic de MC et la première venue dans notre centre était en effet de 3 ans. Toutefois, les indications chirurgicales retenues dans notre cohorte nous semblent relativement homogènes sur la période d'étude et les 2/3 des malades de notre cohorte avaient un diagnostic de MC effectué à partir de l'an 2000. Elles ont été portées pour la plupart par le même médecin, et la principale modification n'a pas concerné l'indication chirurgicale en elle-même, mais plutôt sa date qui a eu tendance à être retardée au cours du temps. Le choix de n'inclure les malades qu'après 1990 était justifié par le fait qu'à partir de cette date, la prescription des thioguanines se banalisait. Par exemple, dans les années 1990, une maladie de Crohn iléale cortico-dépendante était seulement susceptible de recevoir de l'azathioprine avant que ne lui soit proposée une chirurgie. De la même façon, à partir de 2005, la prescription des anti-TNF alpha avant la prise d'une décision chirurgicale s'était relativement banalisée. Enfin, contrairement à d'autres équipes, les indications de colectomies pour les formes coliques pures ont été rares (résultats personnels de PB non publiés).

Le choix de n'inclure des malades dont le suivi après le diagnostic était d'au moins 5 ans mérite quelques commentaires. De nombreuses études indiquent que le taux de chirurgie dans la MC est particulièrement élevé les deux premières années suivant le diagnostic. Ce choix avait été fait en raison des résultats négatifs des 2 études prospectives récentes de Panés et al<sup>6</sup> et Cosnes et al<sup>7</sup> qui n'avaient retrouvé aucun bénéfice à introduire précocement des thioguanines sur le taux de chirurgie à 2 ans. Pour Cosnes et al<sup>7</sup>, 9 patients ont eu recours à la chirurgie, 5/65 dans le groupe Azathioprine et 4/67 dans le groupe contrôle (p = 0,68). Dans l'étude de Panés et al<sup>6</sup> seulement deux patients ont été opérés, un dans chaque groupe (1/68 opéré dans le groupe traité et 1/63 dans le groupe contrôle, p=1).

Une de nos hypothèses de travail était qu'une durée du suivi de 2 ans était insuffisante pour mesurer un éventuel effet préventif du traitement médical et qu'en raison d'un choix délibéré de retarder les indications chirurgicales, une durée d'observation plus longue permettrait d'observer un effet de réduction de la chirurgie par un traitement médical précoce.

La date de diagnostic de la maladie est une donnée importante. Les traitements par thiopurines ont commencé à être prescrit de façon régulière après les années 1990 et les anti-TNF  $\alpha$  après 2000 et plus largement après 2005. Indirectement on peut donc en fonction de la date de diagnostic de la MC extrapoler l'effet du traitement médical sur le risque de chirurgie.

La date d'introduction du traitement avant ou après les années 2000 n'est pas un facteur prédictif de chirurgie dans notre étude. Deux études montrent des résultats similaires. Lakatos et al<sup>55</sup> ne retrouvaient pas d'association entre la chirurgie et le diagnostic de la maladie avant ou après 1999 (RR 0,932, IC95% 0,67-1,30, p=0,677). Dans une cohorte britannique, Chatu et al<sup>56</sup> ne montraient pas d'association entre l'année de diagnostic et le risque d'être opéré.

En revanche plusieurs études ont montré une association entre l'année de diagnostic et le risque de chirurgie. Pour Ramadas et al<sup>54</sup> la date du diagnostic avant 1998 est un facteur de risque de chirurgie. Dans une cohorte australienne, la dizaine de diagnostic plus tardive (1970-1979 ;1980-1989 ;1990-1999) était associée à une diminution du risque de chirurgie (p=0,002)<sup>57</sup>. Pour Rungoe et al<sup>58</sup> le risque de chirurgie diminue en cas de diagnostic après 1994.

La durée du traitement est une donnée intéressante. Chatu et al<sup>56</sup> retrouvaient une diminution du risque de chirurgie de 44% (IC95% 0,37-0,85, p<0,01) en cas de traitement par thiopurines de plus de 6 mois et de 69% (IC95% 0,22-0,44, p < 0,0001) en cas de traitement par thiopurines de plus de 12mois. Plusieurs études évaluant l'effet du traitement par thioguanines sur le risque de chirurgie ont inclus dans le groupe traité tous les patients ayant reçu au minimum 3 mois<sup>53,58</sup> voir 6 mois de traitement<sup>55,57</sup>. Cette donnée n'est pas disponible dans notre étude.

Nos résultats sont en accord avec les données équivalentes de la littérature.

Dans une étude de population à Cardiff comprenant 341 malades, Ramadas et al<sup>54</sup> ont montré que le taux de chirurgie était diminué de 57% en cas de traitement par thiopurines débuté durant la première année (RR 0,43 ;IC 95% 0,26-0,73 ; p= 0,002).

Une étude de population au Royaume Uni sur des sujets de moins de 25 ans (n=1595) décrivait des résultats similaires avec une diminution du risque de chirurgie de 39% (RR 0,61 ; IC95% 0,147-0,704 ; p = 0,02)<sup>59</sup>. Pour ces deux dernières études, le traitement précoce était défini par un traitement débuté la première année de la maladie.

Pour Rungoe et al<sup>58</sup> dans une population danoise (n=13185), il n'était retrouvé une diminution du risque de chirurgie de 50% qu'en cas de traitement par azathioprine débuté durant les 3 premiers mois de la maladie ; l'effet préventif de l'azathioprine sur le risque chirurgical n'était plus mesurable si ce médicament était prescrit plus de 3 mois après le diagnostic de MC.

Pour Safroneeva et al<sup>60</sup> dans une population suisse de 540 malades, le traitement par immunomodulateurs débuté dans les deux premières années diminuait le risque de chirurgie (RR 0,322 ; IC95% 0,147-0,704 ; p=0,005). Dans une étude de population hongroise (n=506), les auteurs ont rapporté un risque relatif de chirurgie de 0,42 (IC95% 0,26-0,67 ; p < 0,001)<sup>58</sup>. Une équipe australienne de Sydney avait mis en évidence des résultats similaires (RR 0,45 ;IC95%0,32-0,63 ; p < 0,0001)<sup>57</sup>. Dans ces deux dernières études le traitement était débuté au cours des 3 premières années de la maladie.

En revanche, Chatu et al<sup>56</sup> dans une population danoise avec un traitement débuté durant la première année n'ont pas retrouvé de diminution du risque de chirurgie.

Safroneeva et al<sup>60</sup> dans une population suisse (n= 540), ne rapportait pas de bénéfice du traitement par anti-TNF  $\alpha$  précoce sur le risque chirurgical (RR 0,457 ; IC95% 0,154-1,357 ; p = 0,159). Le traitement par anti-TNF  $\alpha$  a été débuté chez 55 malades (10,2%) ce qui est légèrement supérieur au taux de prescription précoce des anti-TNF  $\alpha$  dans notre cohorte (9%), mais ces taux restent faible. La prescription des anti-TNF  $\alpha$  étant de plus en plus précoce et large on pourrait envisager que le bénéfice du traitement précoce sur le risque de chirurgie soit montré dans de prochaines études de population ou prospective.

La médiane de suivi de notre population est prolongée (11ans), elle permet d'évaluer l'effet à long terme du traitement sur la chirurgie qui est de plus en plus souvent retardée en raison de l'utilisation des nouveaux traitements médicaux (Immunomodulateurs et anti-TNF  $\alpha$ ). De plus, nous avons un nombre important d'événement chirurgie (n=153).

Pour le traitement par immunomodulateur, nous avons choisi de n'utiliser que les données concernant le traitement par azathioprine. Ce traitement ayant été prescrit largement dans notre cohorte alors que les autres thiopurines (6-mercaptopurine et 6-thioguanine) n'ont pas été prescrites en première intention.

Nous n'avons pas non plus inclus les données concernant le methotrexate, celui ci n'ayant jamais été prescrit en première intention.

Dans notre travail, le tabagisme n'est pas associé à l'augmentation de la chirurgie. Cette donnée semble contradictoire avec les données classiques de la littérature<sup>13,15</sup> où le tabagisme est un facteur prédictif de complication de la MC et notamment de chirurgie. Toutefois, d'autres études, comme celle de Cosnes et al<sup>64</sup> n'ont pas retrouvé de différence significative entre MC opérées et non opérées dans un recrutement hospitalier spécialisé.

## 5 CONCLUSION

Notre étude suggère qu'un traitement par azathioprine débuté la première année de la MC diminue le risque d'avoir une chirurgie de résection intestinale.

Ces résultats confortent les recommandations actuelles dans la MC qui sont en faveur d'un traitement intensif précoce afin de réduire le risque de complications (sténoses, fistules) car ce sont la plupart du temps ces formes de MC compliquées qui aboutissent à une chirurgie de résection intestinale.

Ces résultats étant le fruit d'un travail rétrospectif, il serait intéressant d'envisager des études prospectives de grande ampleur et avec un suivi de plus de 2 ans qui permettrait de confirmer ces résultats et d'évaluer l'effet du traitement par anti-TNF  $\alpha$  dont la prescription est de plus en plus précoce et large et qui est considéré comme la classe thérapeutique la plus efficace dans la MC.

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>Figure 1</b> : Evolution de l'activité de la maladie de Crohn au cours du temps.....	12
chez 171 patients dans la région de Copenhague	
<b>Figure 2</b> : Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC.....	25
en fonction de la date du début du traitement par azathioprine	
<b>Figure 3</b> : Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC.....	26
en fonction de la date du début du traitement par anti-TNF $\alpha$	
<b>Figure 4</b> : Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC.....	26
en fonction de la date du début du traitement par azathioprine et/ou anti-TNF $\alpha$	
<b>Figure 5</b> : Courbes de Kaplan-Meier : première chirurgie de résection dans MC.....	27
en fonction de la date du début de la bothérapie (azathioprine + anti-TNF $\alpha$ )	
<b>Tableau 1</b> : Risque de chirurgie pour les cas incidents de maladie de Crohn.....	16
en fonction de l'année de diagnostic d'après FROLKIS	
<b>Tableau 2</b> : Etudes prospectives évaluant l'effet du traitement précoce.....	17
par thiopurines sur le risque de résection chirurgicale dans la maladie de Crohn	
<b>Tableau 3</b> : Etudes rétrospectives évaluant l'effet d'un traitement précoce.....	18
par thiopurine sur le risque de résection chirurgical dans la maladie de Crohn	
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques de la population.....	22
<b>Tableau 5</b> : Taux de chirurgie en fonction de l'année de diagnostic de la MC.....	23
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques et comparaisons de 3 groupes de patients.....	24
<b>Tableau 7</b> : Risque relatif de survenue de première chirurgie de résection.....	28
évalué en analyse univariée par un modèle de Cox	
<b>Tableau 8</b> : Risque relatif de survenue de première chirurgie de résection.....	28
évalué en analyse multivariée par un modèle de Cox	

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AZA** : Azathioprine

**ECCO** : European Crohn's and Colitis organisation

**MC** : Maladie de Crohn

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

# BIBLIOGRAPHIE

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
2. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:36-46.
3. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? *World J Gastroenterol* 2014;20:3198-207.
4. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
5. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre J-P. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
6. Panés J, López-SanRomán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early Azathioprine Therapy Is No More Effective Than Placebo for Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.e1.
7. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early Administration of Azathioprine vs Conventional Management of Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.e2.
8. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.e4.
9. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-32.
10. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
11. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24.
12. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
13. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:481-96.

14. Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:225-8.
15. Underner M, Perriot J, Cosnes J, Beau P, Peiffer G, Meurice JC. Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. *Presse Médicale* 2016;45:390-402.
16. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-60.
17. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630-49.
18. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:185-94.
19. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2195-201.
20. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60:49-54.
21. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2008;135:781-6.
22. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588-94.
23. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
24. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory Bowel Disease as a Model for Translating the Microbiome. *Immunity* 2014;40:843-54.
25. Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko H-J, Böck J, Martinez-Naves E, et al. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013;503:272-6.
26. Thachil É, Hugot J, Arbeille B, Paris R, Grodet A, Peuchmaur M, et al. Abnormal Activation of Autophagy-Induced Crinophagy in Paneth Cells From Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2012;142:1097-9.e4.
27. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1165-79.
28. Barreau F, Madre C, Meinzer U, Berrebi D, Dussailant M, Merlin F, et al. Nod2 regulates the host response towards microflora by modulating T cell function and epithelial permeability in mouse Peyer's patches. *Gut* 2010;59:207-17.

29. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.
30. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602-10.
31. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12:75-81.
32. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
33. Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ, Zinsmeister AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988;29:49-56.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
35. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-23.
36. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
37. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
38. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
39. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000301.
40. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000545.
41. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:944-7.

42. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2:955-7.
43. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
44. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn's Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
45. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
46. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-34.
47. Agrez MV, Valente RM, Pierce W, Melton LJ, van Heerden JA, Beart RW. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc* 1982;57:747-52.
48. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a Population-Based Cohort of Crohn's Disease From Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1693-701.
49. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, deBruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 2013;145:996-1006.
50. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50.
51. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-8.
52. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23-34.
53. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
54. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.

55. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:579-88.
56. Chatu S, Saxena S, Subramanian V, Curcin V, Yadegarfar G, Gunn L, et al. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on first intestinal resection in Crohn's disease: national UK population-based study 1989-2010. *Am J Gastroenterol* 2014;109:409-16.
57. Kariyawasam VC, Selinger CP, Katelaris PH, Jones DB, McDonald C, Barr G, et al. Early Use of Thiopurines or Methotrexate Reduces Major Abdominal and Perianal Surgery in Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1382-90.
58. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014;63:1607-16.
59. Chhaya V, Pollok RCG, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, et al. Impact of early thiopurines on surgery in 2770 children and young people diagnosed with inflammatory bowel disease: a national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:990-9.
60. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Straumann A, et al. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:977-89.
61. Kim B, Cheon JH, Moon HJ, Park YR, Ye BD, Yang S-K, et al. Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study: Early immunomodulator therapy and Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:126-32.
62. González-Lama Y, Suárez C, González-Partida I, Calvo M, Matallana V, de la Revilla J, et al. Timing of Thiopurine or Anti-TNF Initiation Is Associated with the Risk of Major Abdominal Surgery in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2016;10:55-60.
63. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
64. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31.

# RESUME

Les recommandations actuelles dans la maladie de Crohn (MC) sont en faveur d'un traitement médical intensif précoce pour réduire le risque de complications et de chirurgie. Toutefois, 2 études prospectives récentes n'ont pas montré de bénéfice d'un traitement précoce par thioguanines pour la réduction du risque d'être opéré dans les 2 premières années suivant le diagnostic de MC.

Le but de ce travail a été de déterminer si un traitement par azathioprine et/ou anti-TNF  $\alpha$  débuté au cours de la première année suivant le diagnostic de MC était susceptible de diminuer le risque d'une première chirurgie de résection intestinale à moyen et long terme.

**Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, avec suivi prospectif à partir d'une cohorte de 651 MC suivie par le même médecin jusqu'en octobre 2015. Les critères d'inclusion ont été les suivants : MC diagnostiquée à partir de 1990 et ayant un suivi d'au moins 5 ans. Trois groupes de MC ont été définis en fonction de la date de la chirurgie par rapport au diagnostic : Groupe 1 : MC opérées durant les deux premières années suivant le diagnostic ; Groupe 2 : MC opérées à partir de la 3<sup>ème</sup> année de suivi ; Groupe 3 : MC non opérées.

**Résultats.** 358 MC (H/F 40/60) ont été incluses avec un suivi médian de 11 ans (5-25). 153 (43%) malades ont été opérés après un délai médian d'un an (0-15) suivant le diagnostic ; le diagnostic de MC a été contemporain de la 1<sup>ère</sup> chirurgie chez 23 (6,4%) d'entre eux.

Traitement débuté 1 <sup>ère</sup> année (%)	Groupe 1 n=81	Groupe 2 n=72	Groupe 3 n=205	P groupe 1 vs 3	P groupe 2 vs 3
azathioprine	15	33	44	<0,0001	0,14
anti-TNF $\alpha$	4	7	13	0,04	0,23
azathioprine et /ou anti-TNF $\alpha$	18	35	45	0,0001	0,18
azathioprine et anti-TNF $\alpha$	1	5	13	0,007	0,08
Durée suivi médiane (extrêmes)	12 5-24	13 5-25	10 5-25	0,11	<0,0001

En analyse multivariée, prenant en compte les variables significatives (phénotype de MC, délai entre diagnostic et première consultation au centre référent, type de traitement), le risque relatif de chirurgie de résection avec un traitement par azathioprine, anti-TNF $\alpha$ , combothérapie (azathioprine et anti-TNF  $\alpha$ ) débuté la 1<sup>ère</sup> année suivant le diagnostic est de respectivement 0,59 (0,39-0,90 ; p=0,01), 0,68 (0,32-1,41 ; p=0,29) et de 0,39 (0,14-1,07 ; p=0,07).

## Conclusion.

Notre étude suggère qu'un traitement médical précoce par azathioprine est susceptible de réduire le risque d'être opéré de sa MC dans les 5 années suivant son diagnostic.

Mots Clé : maladie de Crohn, chirurgie, anti-TNF  $\alpha$ , azathioprine.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

