

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement  
le 19 septembre 2023 à Poitiers  
par **Monsieur Nathan Grellier**  
Né le 20 septembre 1993

Histoire naturelle de la maladie de Crohn iléale opérée au diagnostic

Composition du Jury

**Président** : Madame le Professeur Christine Silvain

**Membres** : Monsieur le Professeur David Laharie  
Monsieur le Professeur Philippe Seksik  
Madame le Docteur Ginette Makougang Fotsing  
Monsieur le Docteur Jérôme Danion

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Philippe Seksik


**LISTE DES ENSEIGNANTS**

Année universitaire 2023 – 2024

**SECTION MEDECINE**
**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1<sup>er</sup> cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1<sup>er</sup> cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3<sup>e</sup> cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1<sup>er</sup> cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

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

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelynne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

**Maître de Conférences des universités de médecine générale**

- MIGNOT Stéphanie

**Professeur associé des universités des disciplines médicales**

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

**Professeur associé des universités des disciplines odontologiques**

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

**Professeurs associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

**Professeurs émérites**

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- 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
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, 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, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation ; médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## SECTION PHARMACIE

### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

### *Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

### *Maîtres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

### *Maîtres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### *A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)*

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

## CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

## ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

## Remerciements

Je remercie le Professeur Christine Silvain, de m'avoir soutenu depuis le début de mon internat pour tous les projets que j'ai voulu entreprendre. Je vous remercie de m'avoir inculqué les valeurs d'un médecin droit, honnête et dévoué pour ses malades. Vous avez également réussi à me donner goût aux maladies du foie, ce qui n'était pas chose simple. Votre pugnacité pour soigner les malades du mieux possible m'inspirera toujours.

Je remercie le Professeur Philippe Seksik, mon mentor, de m'avoir donné la chance d'approfondir mes connaissances en maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de découvrir l'hôpital Saint-Antoine. Philippe, tu as su attiser ma curiosité clinique et scientifique en découvrant le monde du microbiote intestinal. Pour cela, je te serai toujours reconnaissant et je suis heureux de pouvoir continuer de travailler avec toi. J'espère ne pas te décevoir.

Je remercie le Professeur David Laharie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous avez été mon premier exemple de clinicien pendant mon externat et vous l'êtes toujours. C'est grâce à vous que les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin m'ont particulièrement touché. Vous m'avez montré comment les écouter et comment les comprendre. Pour cela, je ne vous remercierai jamais assez.

Je remercie le Docteur Ginette Makougang Fotsing, de m'avoir appris tant de choses. Tu as su être le catalyseur de ma passion pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les maladies du tube digestif en général. J'essaie de mettre en pratique tout ce que tu m'as appris en essayant de garder un œil avisé et bienveillant pour les malades. Les visites passées ensemble m'ont permis de grandir en tant que médecin et en tant que personne.

Je remercie le Docteur Jérôme Danion, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Travailler ensemble est un immense plaisir. Ton point de vue sur les prises en charges médico-chirurgicales a toujours été averti et plein de sens.

*A ma famille,*

Je remercie ma mère, de m'avoir toujours soutenu. Sans toi je n'aurais jamais pu être le médecin, ni même la personne que je suis aujourd'hui.

Je remercie mon père, de m'avoir appris à être exigeant envers moi-même. Merci de m'avoir donné les moyens de poursuivre mon rêve. Je n'aurais jamais eu cette rigueur sans toi.

Je remercie mes sœurs Solène et Lara, de m'avoir supporté pendant toutes ses années.

*A ma famille de Poitiers,*

Je remercie Guillaume Cléry, mon frère de cœur. Sans toi je n'aurais jamais eu le courage d'aller à Paris. Tu m'as toujours encouragé à poursuivre mes rêves. Merci de me soutenir depuis le début et d'être là pour moi dans tous les bons et les mauvais moments. Je sais qu'on se suivra encore longtemps.

Je remercie Elvina De Witte, ma sœur de cœur. Merci de m'avoir accueilli dans ta famille. Tu as toujours été là pour moi et je le serai toujours aussi pour toi.

Je remercie Hugo Camilli et Caroline Chapelle, vous veillez sur moi comme le feraient des parents. Je suis si heureux de vous avoir rencontré et de partager des moments aussi joyeux de nos vies ensemble.

Je remercie Quentin Plouviez. Il aura fallu attendre d'être à Poitiers pour avoir la chance d'être ton ami. Maintenant, je sais que ça en valait la peine.

*A mes amis de longue date,*

Je remercie mon meilleur ami de l'externat Clément Goupil, je suis heureux d'avoir fait ta connaissance. On s'est toujours compris dès notre premier jour de TD de la fac où tu avais deviné que j'étais polynésien rien qu'en me faisant souffler dans un appareil d'EFR. Je suis honoré d'être ton témoin et ton ami.

Je remercie mes amis de Tahiti, Théo Dussollier, Adrien Cantérot, Guillaume Chanteau et Emmanuel Lebrere avec qui j'ai passé le meilleur été de ma vie. J'ai connu les meilleures soirées et les plus beaux moments d'insouciance grâce à vous. Ces souvenirs seront gravés en moi pour toujours.

Je remercie Florian Turgeon, Arnaud Paoletti et Vincent Naulet, mes amis de longue date, mes frères de Tahiti. Nous sommes loin depuis déjà dix ans mais vous serez toujours avec moi. La vie réussit toujours à nous réunir quoiqu'il advienne et je ne doute pas que nous nous réunirons un jour tous ensemble.

*A Roxane,*

Je voulais te remercier tout particulièrement. Merci de partager ma vie et de me soutenir depuis le début pour tous mes projets. Une nouvelle vie commence et j'ai hâte de pouvoir en profiter avec toi.

Je remercie le service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalo-universitaire de Poitiers. Je remercie les infirmières et les aides-soignantes du service qui m'ont appris à devenir médecin. Je remercie Laurence, Sylvie, Juliette, Maude, Estelle, Mathilde, Claire, Marie. J'ai vécu les moments les plus marquants de mon internat avec vous.

Je remercie mes anciens-chefs, Rayan, Frédérique, Camille, Coralie, Estelle, Monsieur Beau. J'ai tant appris de vous, le médecin que je serai, sera en partie à votre image. Je remercie mes chefs actuels et anciens co-internes, Valentin, Raphaël, Claire, Astrid, Marc, Monsieur Barrioz de continuer à m'apprendre notre si beau métier.

Je remercie le service de gastroentérologie de l'hôpital Saint-Antoine, de m'avoir accueilli à bras ouverts. Je remercie le Professeur Laurent Beaugerie de m'avoir fait confiance et de m'avoir appris tant de choses sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les maladies digestives. Vous êtes un exemple pour moi. Je remercie le Docteur Julien Kirchgesner, de m'avoir fait confiance. Ce travail n'aurait pas été possible sans toi. Je suis honoré de pouvoir travailler avec toi. Je remercie Anne, Isabelle, Cécilia, Harry, Laura, Nicolas, Romain. J'ai appris tant de choses grâce à vous. Merci à mes co-internes de Saint-Antoine, Shantha, Nicolas et Félix. Notre association de malfaiteurs durant le COVID devait bien se finir un jour, j'en garde un souvenir inoubliable.

Je remercie mes amis du laboratoire du centre de recherche Saint-Antoine. J'ai découvert la science grâce à vous. J'ai découvert que le vivant et plus particulièrement le microbiote pouvait être tout aussi intéressant que la médecine.

Je tiens à remercier Nathalie Rolhion, d'être aussi passionnée du microbiote, que je ne le suis des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ton dévouement et ta passion m'inspirera toujours.

Je tiens à remercier Coline Meynard et Matthieu Monge mes amis du laboratoire. Je suis heureux d'avoir connu la vie de laboratoire avec vous, pardon de ne pas avoir été souvent là pour le ménage.

Je remercie mes amis de l'Observatoire Océanologique de Banyuls-sur-Mer. Je ne pensais jamais découvrir le monde de la biologie marine, c'est désormais chose faite. J'espère pouvoir collaborer avec vous une nouvelle fois. Je remercie particulièrement Marcelino Suzuki, de m'avoir pris sous son aile. J'ai été honoré de pouvoir travailler avec toi. Je tiens à remercier également Alice Rodriguez de m'avoir accueilli et de m'avoir fait découvrir le sud.

Je remercie le service de gastroentérologie et de réanimation de la Rochelle pour leur bienveillance et pour tous ces bons moments passés ensemble.

## Abréviations

AIEC : *Escherichia coli* spécifiques, adhérents et invasifs

ARN : acide ribonucléique

DC : cellule dendritique

*E. coli* : *Escherichia coli*

ECCO : European Crohn's and Colitis Organization

F. prau. : *Faecalibacterium prausnitzii*

IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

IL : interleukine

IL23-R : récepteurs de l'interleukine 23

LAP : lésions ano-périnéales

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MC : maladie de Crohn

NF-κB : nuclear factor-kappa B

NOD : nucleotide-binding Oligomerization Domain

PCR : polymerase chain reaction

RCH : recto-colite hémorragique

SCFA : short chain fatty acid : acides gras à chaîne courte

TNFα : tumor necrosis factor alpha

# Table des matières

<b>Première partie : Introduction</b> .....	1
I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	1
I.1. Définition des MICI .....	1
I.2. Physiopathologie des MICI.....	2
I.3. Epidémiologie des MICI.....	7
II. La maladie de Crohn.....	9
II.1. Les différentes formes de MC .....	9
II.2. Les traitements médicaux de la MC .....	14
1) Les corticostéroïdes .....	14
2) Les immunosuppresseurs.....	15
3) Les antagonistes du TNF $\alpha$ .....	16
4) Les anti-interleukines 12 et 23.....	17
5) Les anti-intégrines .....	17
6) L'avenir des biothérapies et des nouvelles thérapies dans la MC .....	19
II.3. Les traitements chirurgicaux de la MC .....	20
1) Les indications de la chirurgie abdominale dans la MC .....	20
2) La préparation à la chirurgie de la MC.....	20
3) Les types de chirurgie de la MC .....	21
III. Histoire naturelle de la MC iléale opérée .....	26
III.1. Impact de la MC au cours du temps .....	26
III.2. La récurrence post-opératoire de la MC iléale .....	27
1) Définition de la récurrence post-opératoire .....	27
2) Les facteurs de risque de récurrence post-opératoire .....	30
3) Prévenir la récurrence post-opératoire .....	31
III.3. Faut-il opérer ou éviter la chirurgie à tout prix ? .....	33
III.4. La MC iléale opérée au diagnostic a-t-elle une évolution défavorable ? .....	36
<b>Deuxième partie : Article</b> .....	39
Conclusion.....	59
Bibliographie.....	60

# Première partie : Introduction

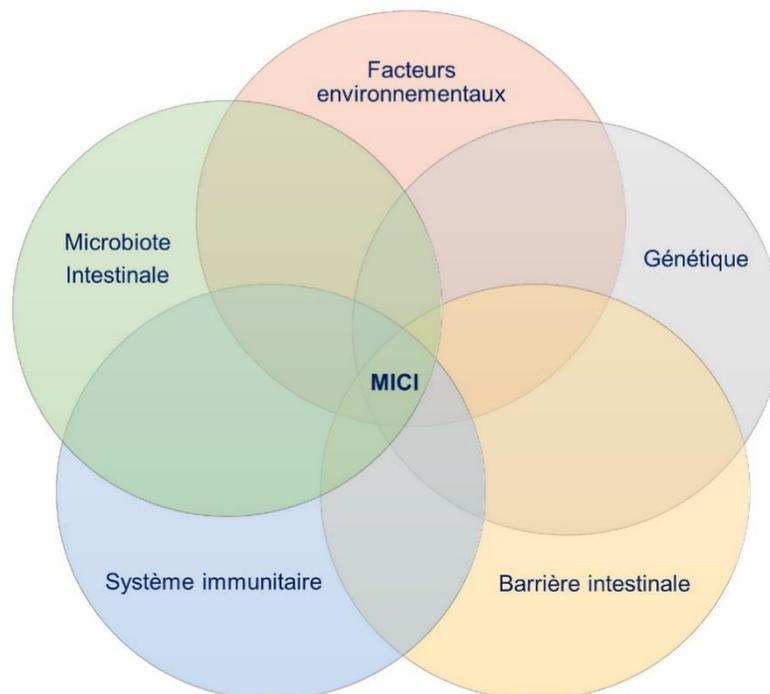
## I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

### I.1. Définition des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies chroniques du tube digestif caractérisées par une diarrhée chronique, des douleurs abdominales. Il s'agit d'une maladie touchant les malades toute leur vie avec des périodes de poussées et de rémissions. Il existe trois types de MICI, la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH) et les colites microscopiques. Le cas particulier des colites microscopiques ne sera pas abordé dans ce travail devant la singularité et la pathogenèse spécifique de ces maladies. La MC et la RCH se différencient principalement par la localisation de la maladie. La MC peut toucher tout le tube digestif avec des atteintes spécifiques de l'iléon, de l'anus et du périnée alors que la RCH atteint d'abord le rectum et peut remonter sur toute la longueur du côlon. Les autres caractéristiques permettant de différencier la MC de la RCH sont endoscopiques, histologiques et radiologiques. En effet, la présence d'ulcérations séparées par de la muqueuse saine est caractéristique de la MC alors que l'atteinte de la RCH sera continue. Concernant l'histologie, le signe le plus spécifique de la MC est la présence de granulome épithélioïde sans nécrose caséuse. Les différents examens d'imagerie permettent de rechercher des localisations préférentielles de chaque maladie. Les évolutions sténosantes ou fistulisantes visualisées à l'imagerie peuvent faire évoquer une MC si les lésions dépendent de l'intestin grêle. Une atteinte sténosante colique est également possible dans la RCH mais le phénomène physiopathologique reste différent de celui de la MC. Une telle atteinte est souvent visible chez des malades ayant une maladie évoluant depuis une longue période. En somme, il n'existe pas d'examen de certitude permettant de diagnostiquer les MICI, le diagnostic se fait devant un faisceau d'arguments compatibles avec l'une ou l'autre des maladies. En cas d'incertitude diagnostique, notamment en cas d'atteinte colique isolée non discriminante, sans granulome, on parle de colite inclassée.

## I.2. Physiopathologie des MICI

L'origine précise des MICI reste pour le moment inconnue. Torres J. *et al.* ont définies les MICI comme étant « le résultat de l'interaction entre la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et la microflore intestinale, pouvant entraîner une réponse immunitaire anormale des muqueuses et une altération de la fonction de barrière épithéliale » (**Figure 1**) (1).



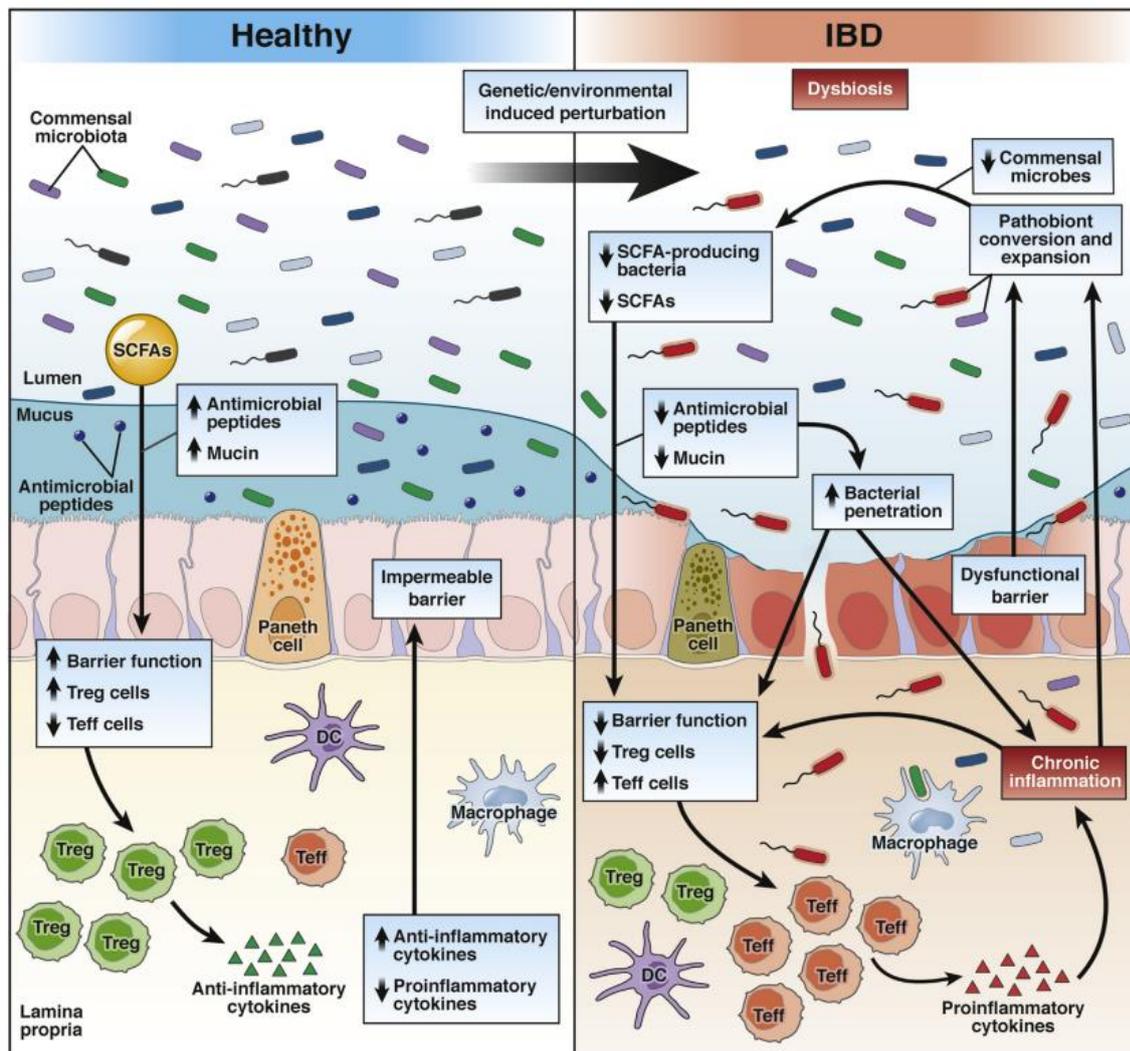
**Figure 1.** Facteurs impliqués dans la physiopathologie des MICI.

Concernant les prédispositions génétiques pouvant mener au développement d'une MICI, les études en population ont montré que seulement 10% des patients ont des apparentés atteints de la maladie (2). Cependant, le risque de développer la maladie lorsque l'on a un apparenté au 1<sup>er</sup> degré atteint de MICI reste relativement faible de l'ordre de 1 à 2 %. A l'échelle du génome, plus de 200 allèles sont associées aux MICI. Parmi eux, les polymorphismes du gène codant pour la protéine de l'inflammation NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) sont fortement associés à la MC (3). En effet, la protéine NOD2 est capable de suractiver la voie du

NF- $\kappa$ B au sein des monocytes favorisant l'activation du système immunitaire. Les récepteurs de la famille NOD (NOD-like receptors) sont des protéines de l'immunité innée connues pour mobiliser la défense de l'hôte contre les fragments intracellulaires de peptidoglycanes bactériens (4). On peut également citer les variants de gènes codant pour le récepteur de l'interleukine 23 (IL23-R) comme étant associé à un moindre degré à une susceptibilité de développer la MC. Cette association semble être plus faible mais les variants de ce gène sont plus fréquents dans la population générale (5). La majorité des gènes associés aux MICI ne codent pas pour des anomalies de séquences protéiques mais font plutôt partie de régions régulatrices de gènes rendant l'hypothèse d'une maladie d'origine monogénique peu plausible. En ce qui concerne leurs fonctions, la plupart jouent un rôle au sein du système immunitaire, suggérant que la perturbation de l'immunité est le principal facteur favorisant les MICI.

D'un point de vue immunologique, on observe un phénomène de « rupture de la tolérance muqueuse » dans les MICI. En effet, dans des conditions physiologiques, l'Homme vit en symbiose avec les micro-organismes du tube digestif (microbiote intestinal) grâce à une immunotolérance acquise durant la vie. Cela nécessite d'avoir un système d'alarme adapté au niveau de la barrière intestinale, qui ne s'activerait qu'en présence de pathogènes (6). Au cours des MICI, on observe un défaut de reconnaissance des récepteurs transmembranaires de type Toll ou Toll-like receptors (TLR) ainsi qu'un défaut des récepteurs intracytoplasmiques de type NOD qui jouent un rôle clé au sein de l'immunité innée. Les lipopolysaccharides bactériens normalement non reconnus sont alors interprétés comme étrangers entraînant ainsi une activation anormale de certaines voies de signalisation de l'inflammation telle que la voie de NF- $\kappa$ B ainsi que la voie des MAP-kinases. On assiste alors à une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, IL-6, IL-8 et le TNF- $\alpha$ . La MC et la RCH se différencient par le type de réponse immunologique au niveau de la muqueuse intestinale. En effet, on observe une réponse de type Th1 dans la MC alors qu'elle sera plutôt de type Th2 dans la RCH (1). Cette divergence en termes de voies de signalisation permet d'expliquer en partie la diversité clinique des MICI. Ainsi, le développement des MICI peut s'expliquer en partie par la perturbation du dialogue entre les micro-organismes présents dans l'intestin et le système immunitaire.

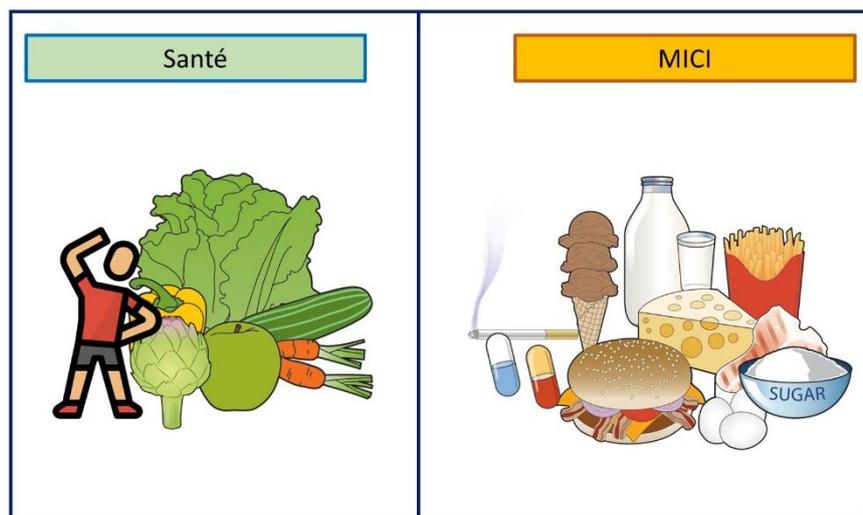
En ce qui concerne l'implication du microbiote intestinal dans les MICI, il est maintenant admis que la dysbiose, définie par la perte d'équilibre de composition et de fonction des micro-organismes dans le tube digestif, joue un rôle majeur dans le développement de ces pathologies. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire de la fin du XXème siècle, une meilleure caractérisation des micro-organismes du tube digestif est devenue possible, avec notamment la PCR (Polymerase Chain Reaction) par amplification de l'ARN ribosomal bactérien 16S ainsi que les nouvelles méthodes de séquençage métagénomique. Tout d'abord, ce type d'analyse a permis de mettre en évidence un déséquilibre de composition des bactéries chez les patients atteints de MICI comparés aux sujets sains avec notamment une augmentation du genre *Bacteroides* et une baisse du genre *Firmicutes* (7). De façon intéressante, la bactérie anaérobie *Faecalibacterium prausnitzii* (F. prau.) (du genre *Firmicutes*) aux propriétés anti-inflammatoires, s'avère déficiente dans les MICI et cela particulièrement en période de poussée (8,9). Son rôle majeur dans l'homéostasie intestinale s'explique par sa capacité à produire du butyrate qui s'avère être la principale source d'énergie des cellules épithéliales du côlon. Le butyrate est connu pour réduire l'inflammation intestinale en inhibant la voie du NF-κB (10). Cette perte de fonction protectrice de F. prau. favorise ainsi le développement de l'inflammation locale. Au début des années 2000, l'équipe de Clermont-Ferrand d'Arlette Darfeuille-Michaud a également décrit la présence d'*Escherichia coli* spécifiques, adhérents et invasifs (AIEC) comme étant un facteur de pathogénicité majeur dans la maladie de Crohn (11). En effet, ce sous-type d'*Escherichia coli* (*E. coli*) possède des capacités spécifiques lui permettant de coloniser la muqueuse iléale de patients atteints de MC et ainsi entraîner une rupture de la barrière intestinale par la formation d'ulcérations. Au cours des MICI, on observe donc une diminution relative des bactéries jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale et une expansion des espèces potentiellement pathogènes (**Figure 2**).



**Figure 2. Facteurs influençant l'inflammation intestinale au cours des MICI.** SCFA, acides gras à chaînes courtes; DC, cellules dendritiques; Treg, lymphocytes T régulateurs; Teff, lymphocytes T effecteurs. D'après Lee et Chang *Gastroenterology* 2021.

L'environnement joue également un rôle prépondérant dans le développement des MICI. Le tabagisme s'avère être le facteur environnemental le plus associé au développement de la MC, à l'apparition de poussées, de complications ainsi que la nécessité de chirurgie (12–14). Cependant, dans la RCH l'effet du tabac s'avère bénéfique tant sur le développement que sur l'évolution de la maladie (15). Cet effet paradoxal peut s'expliquer par une physiopathologie différente du tabac dans les deux maladies. En effet, dans la MC l'effet délétère du tabac pourrait s'expliquer par une atteinte de la micro-vascularisation du mésentère favorisant ainsi la formation de

radicaux libres et donc l'apparition d'une inflammation intestinale (16). Tandis que dans la RCH, le tabac favoriserait l'épaississement du mucus colique permettant de maintenir l'imperméabilité des cellules épithéliales (17). Parmi les autres facteurs environnementaux associés au développement des MICI, la malnutrition et un régime alimentaire déséquilibré sont des éléments majeurs pouvant contribuer à l'apparition de la maladie. Ainsi, la consommation d'aliments transformés, d'acides gras polyinsaturés et un apport faible en fibres sont corrélés au risque de survenue d'une MICI. A l'inverse, un régime méditerranéen pourrait s'avérer bénéfique tant sur l'apparition de la maladie que pour le traitement des symptômes. Ce régime basé sur la consommation d'ingrédients d'origine végétale, la faible consommation de matières grasses et de protéines animales permettrait d'améliorer les symptômes voire l'activité des MICI en général (**Figure 3**) (18,19). De façon plus indirecte, d'autres facteurs tels que l'appendicectomie, l'allaitement maternel ou l'utilisation d'antibiotiques dans l'enfance pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse des MICI (20).



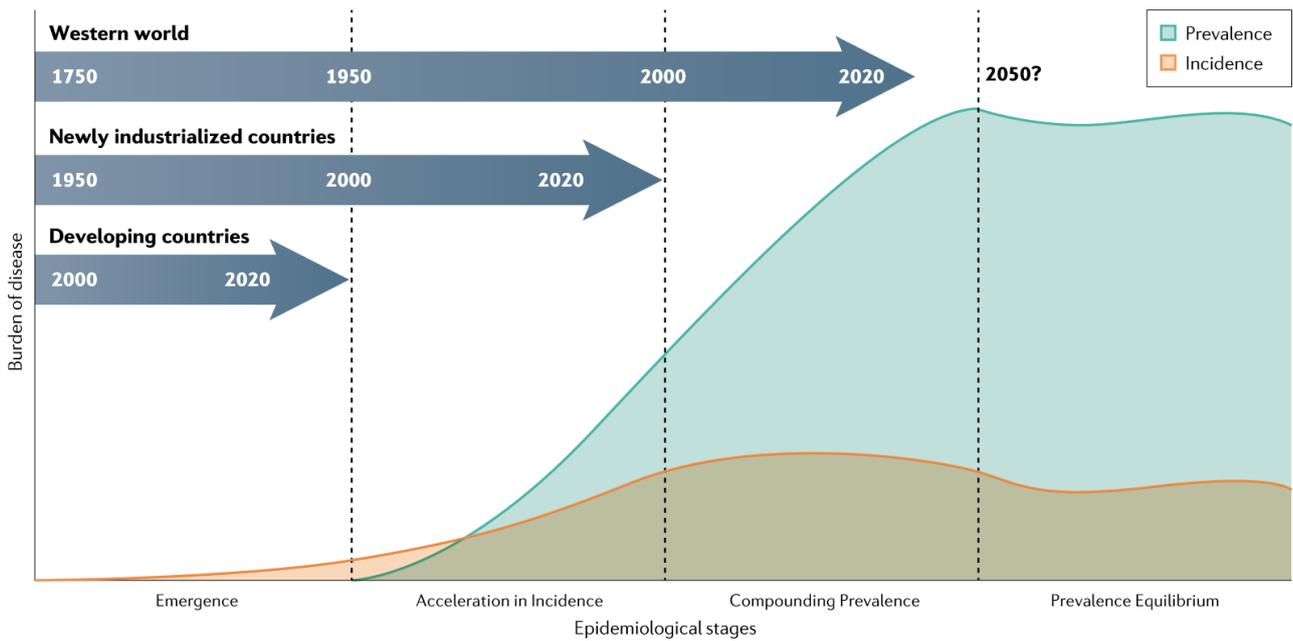
**Figure 3.** Facteurs environnementaux associés aux MICI.

### I.3.Epidémiologie des MICI

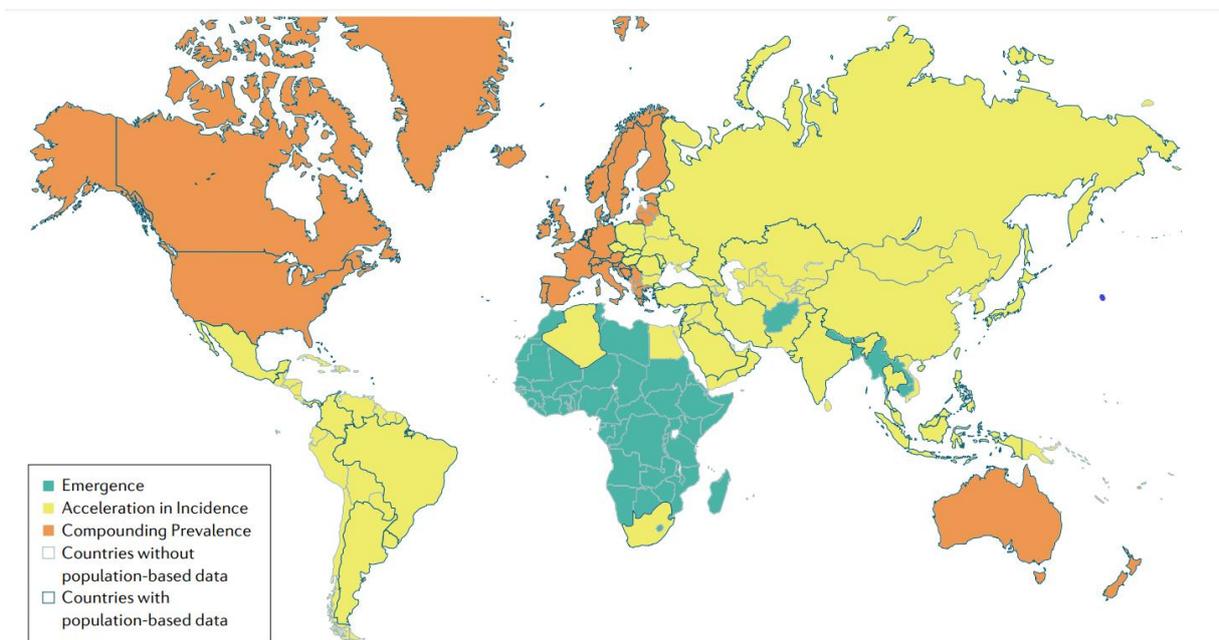
Historiquement, les premières données sur l'incidence des MICI ont été rapportées en Amérique du Nord et en Europe du Nord dans les années 1950. Depuis, les chiffres d'incidence et de prévalence des MICI ne font qu'augmenter dans le Monde (21). On observe une augmentation de la prévalence globale des MICI.

L'incidence de la MC en Europe varie de 2 à 10 malades pour 100 000 habitants et celle de la RCH de 4 à 16 pour 100 000 habitants (22). En termes de prévalence, si les chiffres sont extrapolés à l'ensemble de l'Europe, il devrait y avoir 1 million de personnes atteintes de MC et 1,4 millions atteintes de RCH soit près de 2,4 millions de malades atteints de MICI. Aux Etats-Unis on compte environ 1,2 millions de MICI. Il existe un gradient nord/sud dans la répartition des MICI en Europe mais également en Amérique du Nord. En effet, l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays Scandinaves alors que l'une des incidences les plus faibles se trouve en Grèce et dans la plupart des pays du pourtour méditerranéen. Concernant les données françaises, en utilisant les données de l'assurance maladie du système national des données de santé (SNDS), on dénombre 273 000 personnes prises en charge pour MICI en 2019 (données de l'observatoire national des MICI).

Kaplan et Windsor ont défini quatre stades épidémiologiques pour modéliser l'évolution de ces maladies dans le monde (**Figure 4**) (**Figure 5**) (23). Les pays occidentaux sont caractérisés par une incidence stable depuis une vingtaine d'années associée à une prévalence en augmentation. Les pays « nouvellement » industrialisés ont une hausse d'incidence et de prévalence alors que les pays en voie de développement ont une incidence en hausse mais une prévalence inconnue du fait de l'absence de données. Ceci peut s'expliquer par un diagnostic des MICI qui est maintenant stable dans les pays occidentaux avec des malades pouvant accéder à des traitements toute leur vie maintenant ainsi leur espérance à des taux similaires à la population générale. Dans les pays « nouvellement » industrialisés, l'incidence augmente petite à petit au fur et à mesure que les pays gagnent en moyens pour diagnostiquer la maladie.



**Figure 4.** Quatre stades épidémiologiques de l'évolution des MICI. Changement d'incidence (orange) et de prévalence des MICI (vert) au cours des quatre stades épidémiologiques de l'évolution des MICI. D'après Kaplan GG et Joseph W. Windsor *Nature Reviews Gastro. and Hepato.* 2021.



**Figure 5.** Carte mondiale des stades épidémiologiques de l'évolution des MICI en 2020. D'après Kaplan GG et Joseph W. Windsor *Nature Reviews Gastro. and Hepato.* 2021.

## II. La maladie de Crohn

### II.1. Les différentes formes de MC

La MC peut affecter les patients « de la bouche à l'anus ». En partant de ce principe simple, on imagine facilement les différentes localisations pouvant atteindre les patients. Depuis la description des « iléites régionales » par B. Crohn, L. Ginzburg et G. Oppenheimer dans le *Journal of American Medical Association* en 1932, plusieurs classifications ont été proposées afin de définir un cadre nosologique adapté à l'histoire naturelle de la maladie. La dernière classification consensuelle pour la MC est la classification de Montréal (24). Elle regroupe les malades en fonction de l'âge (A), la localisation de la maladie (L) et le comportement de la maladie (B) (**Tableau 1**).

Classification de Montréal	
Âge au diagnostic	
< 16 ans	A1
17 – 40 ans	A2
> 40 ans	A3
Localisation	
Iléale	L1
Colique	L2
Iléocolique	L3
+/- Atteinte digestive haute	L4
Comportement	
Inflammatoire	B1
Sténosant	B2
Fistulisant	B3
Ano-périnéale	p

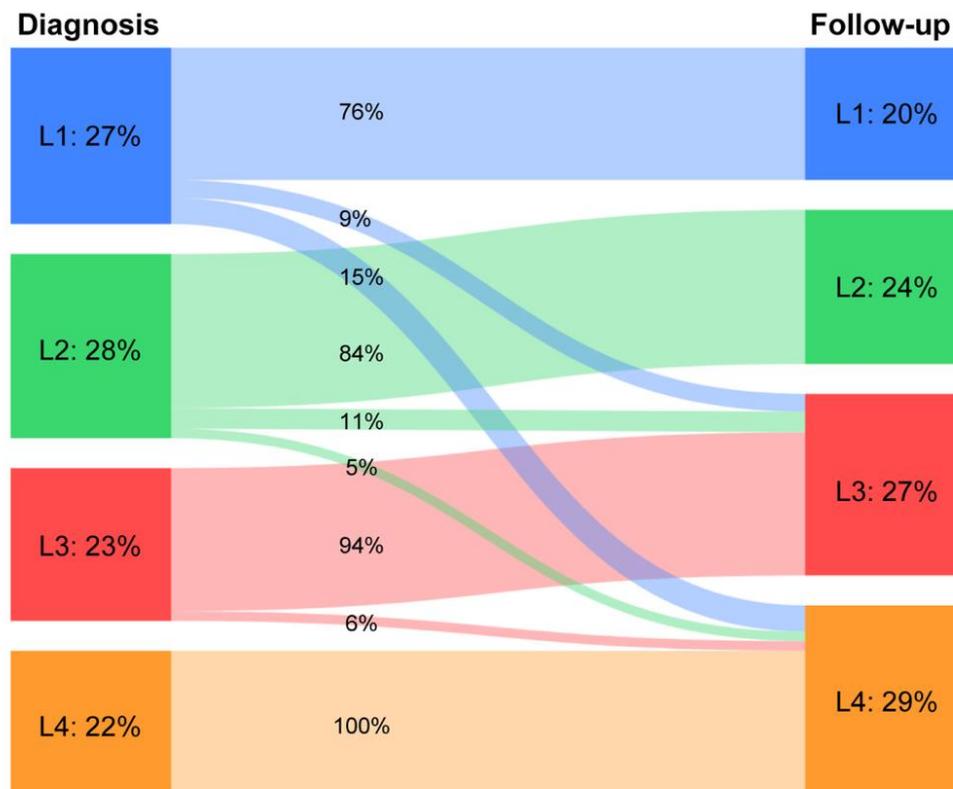
**Tableau 1.** Classification de Montréal de la maladie de Crohn. D'après Satsangi et al. *Gut* 2006.

Ainsi, un patient déclarant une maladie de l'iléon terminal sténosante à l'âge de 25 ans, sans atteinte colique associée et sans lésion ano-périnéale sera classé en A2 L1 B2.

L'intérêt clinique de la classification de Montréal est de pouvoir anticiper l'évolution de la maladie et ainsi classer les malades à risque de complications et ceux ayant un risque moindre (25).

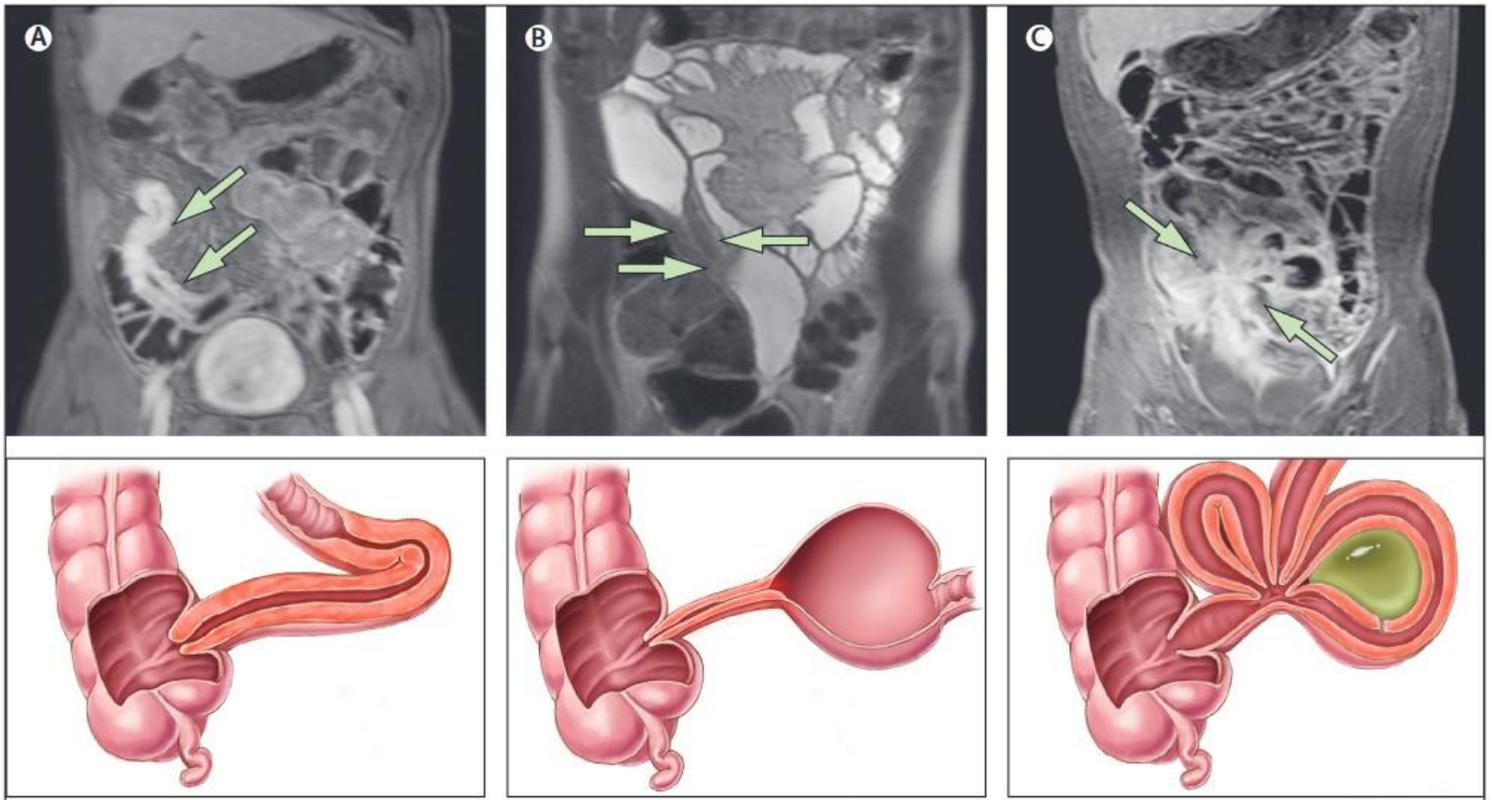
L'âge au diagnostic peut-être un facteur de sévérité de la MC. En effet, les MC se déclarant à un âge très jeune (< 6 ans) sont souvent des maladies réfractaires aux traitements conventionnels. Elles sont souvent associées à des mutations des gènes de régulation du système immunitaire (NOD2 ; IL-10 ; IL23R) (26). En dehors de ces formes de l'enfant jeune, les MC se déclarant entre 10 et 16 ans, ont également une évolution plus sévère que celles de l'adulte (27). Il est donc essentiel d'identifier les patients ayant un début pédiatrique de la MC.

Concernant la localisation de la maladie, elle a tendance à rester stable au cours de la vie des patients. En prenant les données de la cohorte internationale Epi-IBD de 488 patients atteints de MC (28), au diagnostic, les patients avaient une localisation iléale (L1) dans 27% des cas, une localisation colique (L2) dans 28% des cas, une localisation iléocolique (L3) dans 23% des cas et une localisation digestive haute (L4) dans 22% des cas. Il est important de noter que les formes digestives hautes pouvaient être associées à une autre localisation (L1, L2 ou L3) (**Figure 6**). Dans la même cohorte, après 5 ans de suivi, la localisation de la maladie restait globalement stable.



**Figure 6.** Evolution de la localisation de la maladie de Crohn au sein de la cohorte Epi-IBD entre le diagnostic et à 5 ans du suivi. L1, iléale ; L2, colique ; L3, iléo-colique ; L4, atteinte digestive haute. Les formes L4 sont exclusives des autres formes sur cette figure. D'après Burisch et al. Gut 2019.

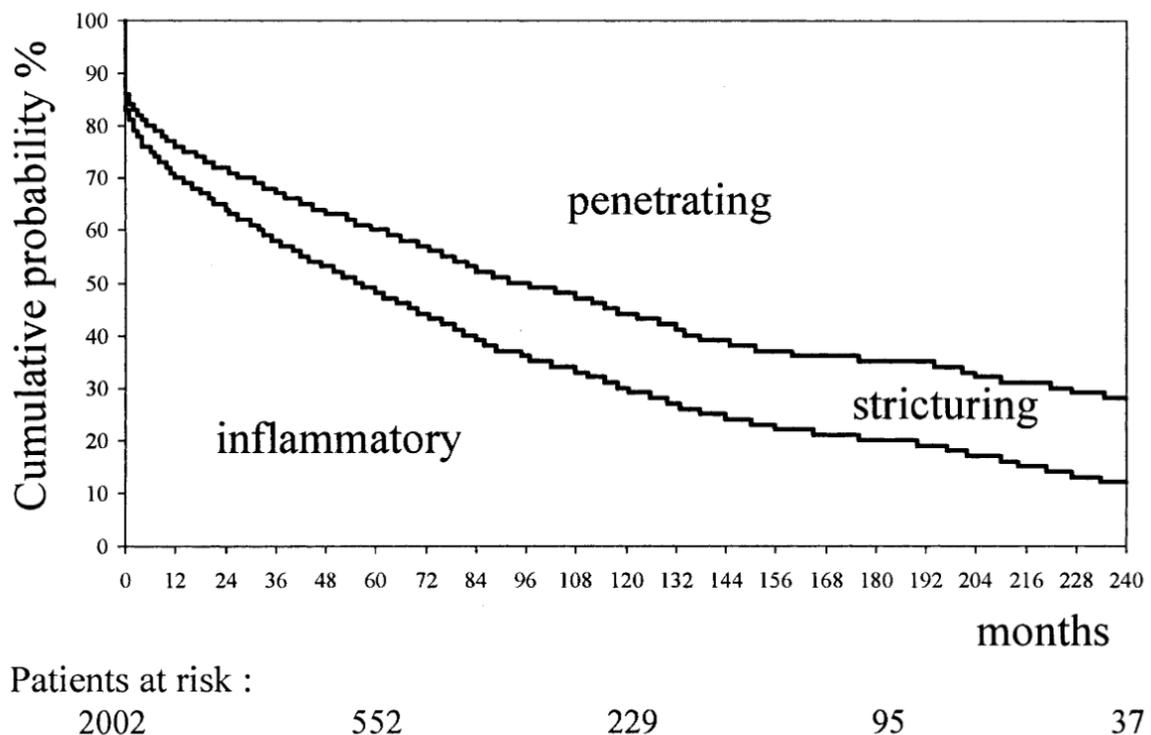
En ce qui concerne le comportement, on définit trois types de MC en fonction l'atteinte luminale (**Figure 7**). On distingue la maladie inflammatoire (B1), de la forme sténosante (B2) et de la forme fistulisante/ pénétrante (B3). Les formes inflammatoires sont des maladies confinées à la paroi intestinale (ou colique), pouvant évoluer vers une forme sténosante plus ou moins fibreuse ou vers une forme pénétrant la paroi en touchant également le mésentère du fait de fistules. Il existe un continuum entre ces différentes formes qui n'est pour le moment pas totalement compris sur le plan physiopathologique.



**Figure 7.** Les différents comportements de la maladie de Crohn. A, forme inflammatoire (B1) ; B, forme sténosante (B2) ; C, forme fistulisante ou pénétrante (B3). D'après Torres *et al. Lancet* 2017.

Si l'on regarde toujours les chiffres de la cohorte Epi-IBD, 71% des malades avaient une maladie inflammatoire (B1) au diagnostic, 21% une forme sténosante (B2) et 8% avaient une forme pénétrante/ fistulisante (B3) (28). Ce qui veut dire que près d'un tiers des malades peuvent avoir une maladie d'emblée compliquée au diagnostic. Au sein de la même cohorte, le suivi à 5 ans montrait une augmentation progressive des taux de maladies sténosantes et fistulisantes.

L'évolution à long terme du comportement de la maladie de Crohn a bien été étudié par Cosnes *et al.* dans une étude monocentrique de l'hôpital Rothschild, montrant l'évolution du comportement de 2002 patients atteints de MC (**Figure 8**) (29).



**Figure 8.** Estimation de Kaplan-Meier de l'absence de complication pénétrante (courbe supérieure) et de l'absence de complication sténosante et/ou pénétrante (courbe inférieure) chez 2002 patients atteints de maladie de Crohn. D'après Cosnes et al. *Inflam. Bowel Dis.* 2002.

On peut voir sur la **Figure 8**, qu'à 10 ans le risque d'avoir une maladie inflammatoire sans complication était d'environ 30%. La probabilité cumulée d'avoir une maladie sténosante ou pénétrante à 10 ans était donc de 70% avec un risque de maladie pénétrante plus importante. Il est important de noter que la classification de Montréal en B1/B2/B3 est hiérarchisée avec une progression de la maladie allant d'inflammatoire à sténosante à pénétrante. Une fois la maladie classée au palier supérieure, elle ne peut être reclassée au palier inférieur.

Concernant les lésions ano-périnéales (LAP) de la MC, on peut parler de LAP primaire ou secondaire en fonction du type de lésion élémentaire et du degré de sévérité des lésions. En effet, les LAP primaires sont définies par des fissures ou des ulcérations du canal anal. Les LAP secondaires sont des fistules, des abcès ou des sténoses du canal anal. On considère qu'un patient sur quatre développera une atteinte ano-périnéale au cours de la vie (30).

## II.2. Les traitements médicaux de la MC

Ce chapitre présente les traitements médicaux ayant montré leur efficacité dans la MC, indépendamment de la stratégie thérapeutique pouvant être adoptées dans les différentes situations cliniques. Ils sont présentés en fonction de leurs mécanismes d'action et leur ancienneté en accord avec les dernières recommandations européennes émises par l'organisation européenne des MICI en 2020, *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)* (31). Les traitements antibiotiques, les traitements nutritionnels et les méthodes de médecine intégrative ayant montré une efficacité dans la MC ne seront pas abordés dans ce chapitre.

### 1) Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont la pierre angulaire du traitement d'attaque des MICI depuis son utilisation dans la colite aiguë grave de RCH (32). Ils existent sous différentes formes : topiques par lavements rectaux ; oraux sous forme de budésone, prednisone, prednisolone ; ou intraveineux sous forme de méthylprednisolone. Leur forme d'utilisation dépend de la localisation de l'atteinte de la maladie mais également du degré de sévérité de la poussée.

Les formes topiques sont utilisées dans le cadre de maladies principalement rectales ou coliques gauches légères à modérées. Le budésone est indiqué dans les maladies iléales ou iléocoliques droites légères à modérées pour des formes inflammatoires ou sténosantes. Les doses de budésone peuvent être adaptées aux symptômes. Il est possible de les prendre de façon intermittente en cas de formes légères ou en traitement d'attaque sur une période courte à plus fortes doses.

Les corticostéroïdes oraux par prednisone et prednisolone sont utilisés en traitement d'attaque et jamais en traitement d'entretien. Ils peuvent être utilisés dans des formes iléales pures (L1), modérées à sévères et également dans les formes sténosantes permettant ainsi d'améliorer les symptômes obstructifs. Les formes coliques (L2) ou iléo-coliques (L3) modérées à sévères sont également de bonnes indications pour prescrire des corticostéroïdes oraux, toujours dans le but d'obtenir une rémission clinique plus rapidement tout en introduisant un traitement de fond qui permettra de maintenir une rémission à long terme. Ils doivent toujours être prescrits

sur une courte période inférieure à 3 mois afin de diminuer le risque d'effets secondaires.

Les corticostéroïdes intraveineux par méthylprednisolone sont réservés aux formes sévères nécessitant une hospitalisation. Il s'agira de traiter une colite sévère beaucoup plus rare dans la MC que dans la RCH ou une forme sténosante ne nécessitant pas une prise en charge chirurgicale. Ils sont souvent relayés par une corticothérapie orale.

Il est important de noter que les corticoïdes sont réservés aux formes « non infectées » de MC. Les atteintes fistulisantes de MC compliquées d'abcès sont des contre-indications aux corticoïdes.

## 2) *Les immunosuppresseurs*

Les thiopurines comprenant l'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des immunosuppresseurs permettant l'inhibition du métabolisme des purines. Les deux premières études contrôlées randomisées ayant montré la supériorité de l'azathioprine contre placebo datent des années 70 (33,34). Elles montraient que les patients du groupe azathioprine étaient sevrés plus rapidement en corticoïdes que le groupe placebo (5,3 semaines plus tôt en moyenne). Les thiopurines sont indiqués dans les MC corticodépendantes.

Le méthotrexate est le deuxième immunosuppresseur ayant montré son efficacité dans la MC après les thiopurines (35). Longtemps utilisé en rhumatologie pour les maladies inflammatoires rhumatismales, la première étude contrôlée randomisée en double aveugle comparant le méthotrexate à un placebo dans la MC, montrait une meilleure rémission clinique dans le groupe méthotrexate avec 39,4% de rémission clinique contre 19,1% dans le groupe placebo ( $p=0,025$ ). Le groupe méthotrexate nécessitait moins de corticoïdes au cours de l'étude, comparé au groupe placebo. Le méthotrexate est donc une bonne option thérapeutique dans le maintien de la rémission de la MC.

### 3) Les antagonistes du TNF $\alpha$

Les antagonistes du tumor necrosis factor alpha ou anti-TNFs, ont révolutionné la prise en charge des MICI au début des années 2000. En effet, il s'agit des premières biothérapies efficaces dans la MC permettant d'induire et de maintenir une rémission clinique chez des malades qui étaient jusqu'alors réfractaires à la plupart des traitements médicaux. Leur mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires au niveau du tube digestif mais également au niveau systémique. La première étude contrôlée multicentrique ayant montré l'efficacité de l'anticorps monoclonal chimérique cA2, qui sera ensuite appelé infliximab, dans la MC réfractaire, date de 1997 (36). Cette étude montrait un taux de réponse clinique à 12 semaines de 41% des patients dans le groupe cA2 contre 12% dans le groupe placebo ( $p=0,008$ ). Il s'agissait de la première étude montrant l'efficacité de l'infliximab pour induire une réponse clinique dans la MC. Concernant les maladies fistulisantes, Present *et al.* ont montré par la suite l'efficacité de l'infliximab dans la fermeture des fistules (37). Concernant le maintien de la rémission clinique, l'étude ACCENT I (38) montrait l'efficacité de l'infliximab pour maintenir une rémission à la semaine 30 et la semaine 54 avec un odds ratio de 2,7 (IC95% 1,6-4,6) en comparant les deux bras infliximab (à deux schémas de doses différents) au bras placebo. Les patients répondeurs à la dose initiale d'infliximab avaient plus de chance d'arrêter les corticoïdes et de maintenir une réponse clinique à long terme. Après ces études pionnières de l'infliximab dans la MC, de plus en plus de données ont montré son efficacité dans différentes situations cliniques : l'étude ACCENT II et le maintien d'une réponse clinique dans les maladies fistulisantes (39); l'étude REACH montrant l'efficacité de l'infliximab chez les enfants (40).

L'adalimumab est le deuxième anticorps monoclonal anti-TNF ayant tout autant bouleversé la prise en charge de la MC, en étant principalement prescrit en ambulatoire (contrairement à l'infliximab) grâce à sa forme sous-cutanée plus pratique pour les malades. La première étude contrôlée randomisée montrant l'efficacité de cette molécule dans la MC modérée à sévère date de 2005 avec l'étude CLASSIC-I (41). Le taux de rémission clinique à 4 semaines dans le groupe adalimumab (une injection à 160 mg puis 80 mg en induction) était de 36% contre 12% dans le groupe placebo ( $p=0.001$ ). Puis l'étude CLASSIC-II et l'étude CHARM pour le maintien de la rémission clinique (42,43). De la même façon que l'infliximab, l'adalimumab a montré

son efficacité dans d'autres situations cliniques tels que les sténoses de MC et la maladie fistulante (44,45).

L'adjonction d'immunosuppresseurs avec l'infliximab permet d'induire et de maintenir une meilleure réponse clinique comme le montre l'étude SONIC (Colombel *et al.* NEJM 2010) qui comparait l'infliximab en monothérapie avec une thérapie combinée par infliximab et immunosuppresseurs (46). En effet, dans le groupe thérapie combinée, le risque relatif de rémission clinique à la semaine 26 était de 1,64 (IC95% 1,07-2,53) comparé au groupe infliximab seul. Il existait également une chance plus élevée de rémission endoscopique dans le groupe thérapies combinées. De façon paradoxale, l'étude DIAMOND comparant les thérapies combinées, adalimumab et thiopurines avec l'adalimumab seul à la semaine 26, n'a pas démontré de supériorité du groupe thérapies combinées (47). Cependant, plusieurs études en vie réelle démontrent le contraire (48). Aujourd'hui, les anti-TNFs sont les biothérapies de première ligne dans la MC modérée à sévère.

#### 4) *Les anti-interleukines 12 et 23*

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL12 et l'IL-23. L'étude CERTIFI, datant de 2012, est la première étude contrôlée randomisée ayant montré l'efficacité de l'ustekinumab dans le maintien de la rémission clinique (41,7% contre 27,4% p=0.03) à la semaine 22 (49). Aujourd'hui, l'ustekinumab a montré son efficacité dans plusieurs situations cliniques de la MC. Pour le maintien de la rémission clinique avec les études UNITI, ainsi que pour la rémission endoscopique et le maintien de la rémission à long terme (50–52). Aujourd'hui l'ustekinumab reste une biothérapie de deuxième ligne dans la MC.

#### 5) *Les anti-intégrines*

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal anti-intégrines  $\alpha 4$ - $\beta 7$ . Il a une action spécifique sur ce qu'on appelle le phénomène de « homing » des lymphocytes. Il empêche les lymphocytes circulants de se fixer à la membrane basale de la barrière épithéliale intestinale et a donc, un mécanisme sélectif sur le traitement de l'inflammation du tube digestif. L'étude GEMINI-2 est la première étude contrôlée

randomisée ayant montré l'efficacité du vedolizumab dans la MC en termes de rémission clinique (53). Par la suite, le vedolizumab a également montré son intérêt dans la rémission endoscopique et histologique (54). Pour le moment en France en 2023, cette molécule est réservée au traitement de deuxième intention de la MC modérée à sévère.

Le **Tableau 2** résume les anticorps monoclonaux ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2023.

Molécule	Infliximab	Adalimumab	Vedolizumab	Ustekinumab
Mode d'action	Anti-TNF $\alpha$		Anti-intégrine	Anti-IL-12/IL-23
Voie	IV et SC	SC	IV et SC	IV puis SC
Indications	MC Inflammatoire Sténosante Fistulisante	MC Inflammatoire Sténosante Fistulisante	MC	MC
Effets secondaires/ Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergie/ Immunisation</li> <li>- Infections communautaires</li> <li>- Infections opportunistes</li> <li>- Cancers</li> </ul>		Infections communautaires  Infections digestives	Infections communautaires

**Tableau 2.** Les anticorps monoclonaux ou biothérapies avec une autorisation de mise sur le marché en France dans la maladie de Crohn. Adapté de Grellier et Seksik *Journal des Jeunes Gastro Mars 2023*.

## 6) *L'avenir des biothérapies et des nouvelles thérapies dans la MC*

Depuis le début des années 2000, nous assistons à un essor des biothérapies dans les MICI avec des malades pouvant recevoir aujourd'hui de multiples lignes de traitements alors qu'il n'en existait jusqu'alors que très peu. Parmi les nouveaux traitements on peut citer le risankuzimab, un anticorps spécifique de la sous-unité p19 de l'IL-23 qui arrivera bientôt sur le marché (55). Parmi les nouvelles « petites molécules », l'étude de phase 3 de l'upadacitinib a montré des résultats positifs dans la MC (56). Les anti-sphingosines sont également des traitements prometteurs dans la MC (57).

Les traitements immunologiques sont à ce jour les meilleurs traitements dans la MC modérée à sévère permettant de donner aux malades des traitements à la fois efficaces et acceptables dans la vie quotidienne. Cependant, la chirurgie reste nécessaire dans les complications de la MC et peut être discuté chez les patients ayant une maladie réfractaire aux traitements médicamenteux.

## II.3. Les traitements chirurgicaux de la MC

### 1) *Les indications de la chirurgie abdominale dans la MC*

Lorsqu'il existe des signes de gravité telle qu'une perforation ou une colite sévère avec instabilité clinique il existe peu de doutes sur l'indication opératoire.

Les trois grandes indications de la chirurgie abdominale dans la MC sont :

- la maladie fistulisante plus ou moins compliquée d'abcès intra-abdominal,
- la maladie sténosante,
- la maladie inflammatoire réfractaire aux traitements médicaux.

Cette dernière indication est parfois la décision la plus difficile à prendre pour les cliniciens. En effet, pour le moment, il n'existe pas de recommandations sur le nombre de lignes d'échec de traitements médicaux à avoir pour préférer une chirurgie à un traitement médical. De façon pragmatique, il est raisonnable de penser qu'une maladie iléale courte avec une chirurgie non délabrante chez un patient avec un état nutritionnel optimisé peut être une bonne option thérapeutique (58).

### 2) *La préparation à la chirurgie de la MC*

Afin de diminuer la morbi-mortalité per-opératoire il faut préparer les malades à la chirurgie. En effet, les facteurs de risque de complications post-opératoires sont maintenant bien connus (59). Le **Tableau 3** résume les facteurs de risque d'infection intra-abdominale après une chirurgie de MC. En cas d'abcès intra-abdominal, un drainage préalable par voie radiologique peut permettre d'améliorer le pronostic du sepsis. En cas de sténose ou de maladie inflammatoire, un sevrage en corticoïde est souhaité afin de limiter les complications. Dans tous les cas, il faut optimiser l'état nutritionnel des patients en introduisant un soutien nutritionnel soit par voie entérale ou soit de façon plus exceptionnelle par voie parentérale.

<b>Facteurs de risques d'infection intra-abdominale</b>	<b>Mesures préopératoires</b>
Corticothérapie ≥ 20 mg prednisone/jour	Sevrage en corticoïdes le plus tôt possible
Abcès intra-abdominal et fistules	Antibiothérapie prolongée Et/ou drainage radiologique
Dénutrition Albumine < 30 g/L	Optimiser l'état nutrition préopératoire

**Tableau 3.** Facteurs de risques d'infection intra-abdominale après une chirurgie de maladie de Crohn et les mesures à appliquer.

S'il existe plusieurs facteurs de risque de sepsis post-opératoire, il peut être licite de réaliser une stomie de dérivation transitoire après une résection intestinale afin de diminuer le risque de fuite anastomotique post-opératoire (60,61).

Pendant longtemps les anti-TNFs ont été associés à un surrisque de complications post-opératoires. Il est important de noter que les recommandations concernant les biothérapies en préopératoire ont changé depuis 2020 (58). En effet, les recommandations ECCO, suggèrent que les anti-TNFs, l'ustekinumab et le vedolizumab n'augmentent pas le risque de complications post-opératoires, avec tout de même un niveau de preuve bas. Une des études menant à ces recommandations a été l'étude prospective multicentrique PUCINI qui a montré que l'exposition aux anti-TNFs dans les 30 jours précédant la chirurgie n'était pas associé à un surrisque de complication intra-abdominale dans une cohorte de 947 patients (62).

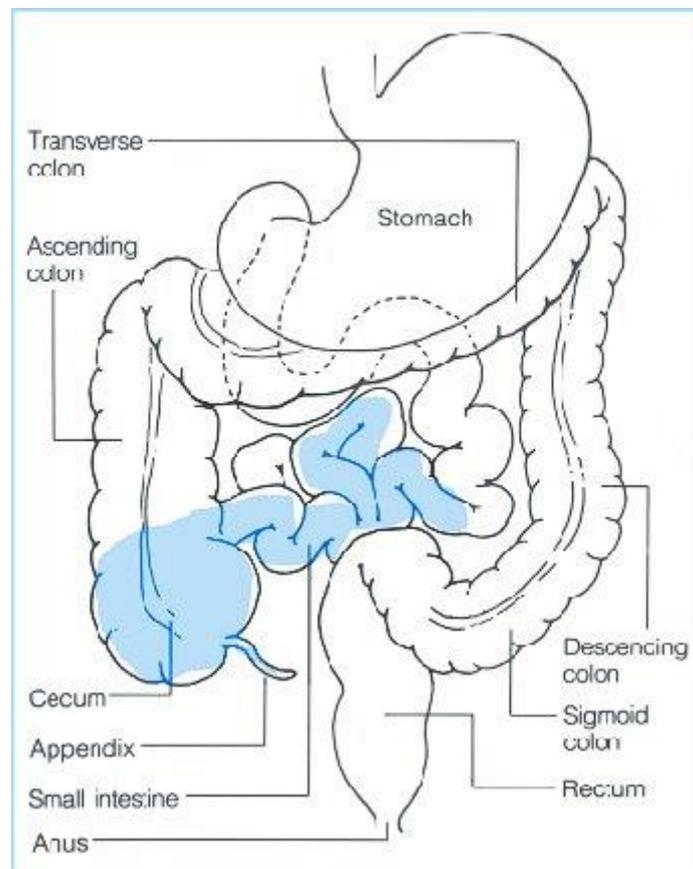
### 3) Les types de chirurgie de la MC

Durant leur vie, les malades atteints de MC auront au moins une chirurgie en lien avec la maladie dans 70 à 80% des cas (22). On distinguera deux types de chirurgie dans la MC : la chirurgie abdominale pour MC et la chirurgie périnéale pour abcès ou fistules. Concernant la chirurgie abdominale, les trois chirurgies les plus

fréquentes sont la résection iléo-caecale, la chirurgie de grêle segmentaire par résection grêlique ou et la chirurgie colique (58).

- **La résection iléo-caecale**

Il s'agit de la chirurgie la plus fréquente dans la MC (63). Elle consiste en une résection monobloc de l'iléon terminal atteint et de la valvule iléo-caecale (**Figure 9**). Il existe deux options après résection, soit la mise en place d'une stomie transitoire, soit la réalisation d'une anastomose iléo-colique droite d'emblée. La décision est prise en fonction des facteurs de risque de complications post-opératoires cités plus haut (**Tableau 3**).



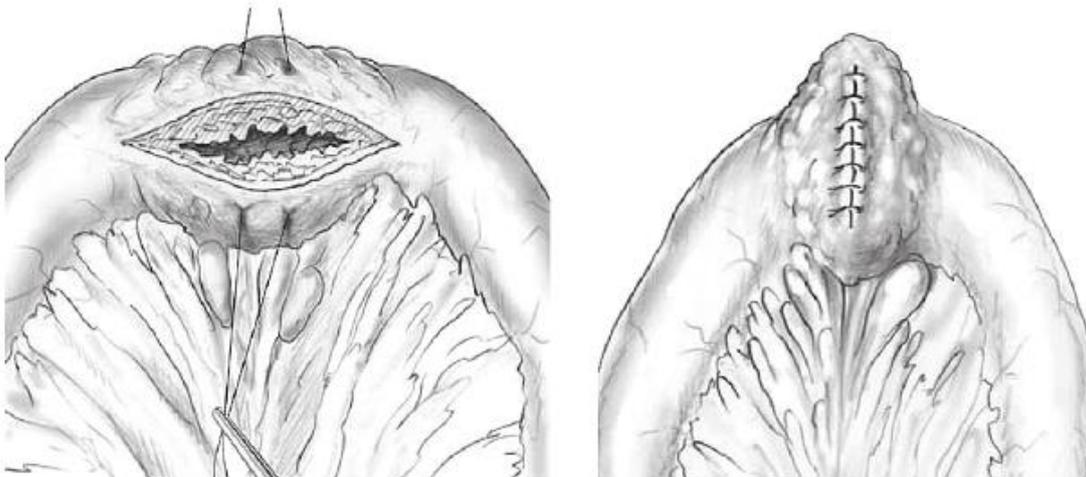
**Figure 9. Schéma d'une résection iléo-caecale.** D'après Gervaz et Morel *Chirurgie colorectale pour le praticien Forum Med Suisse* 2009.

La remise en continuité se fait le plus souvent par une anastomose iléo-colique latéro-latérale permettant de diminuer le risque de fistule anastomotique en post-opératoire (64). A noter que depuis 2011, Kono *et al.* ont décrit un nouveau type d'anastomose, nommée Kono-S, basée sur une anastomose termino-terminale avec suture du bord anti-mésentérique du tube digestif (65). Elle permettrait de diminuer le

risque de récurrence post-opératoire comparée à une anastomose « conventionnelle » latéro-latérale (66). Cependant, il est encore trop tôt pour recommander, de façon systématique, ce type de chirurgie devant des données actuellement discordantes sur le sujet (67).

- **La résection grêlique et la stricturoplastie**

En cas d'atteinte sténosante de l'intestin grêle, il existe deux types de chirurgies possibles, la résection segmentaire de grêle que l'on va favoriser devant des atteintes courtes afin d'enlever la partie malade de l'intestin grêle et réaliser des sutures en zone saine ou la stricturoplastie que l'on peut réaliser en cas de sténoses plus longues où une résection entraînerait un sacrifice de grêle trop important (68).



**Figure 10. Strictureplastie de type Heineke-Mickulicz.** D'après Lefevre Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie POST'U 2019.

En cas d'atteinte fistulisante, on ne peut proposer qu'une chirurgie de résection. Cependant, chaque patient doit être évalué au cas par cas, en fonction des organes de proximité touchés. En effet, en cas de fistule grêlo-vésicale, grêlo-colique ou rectale, une simple suture de l'organe « victime » peut être réalisée. Parfois une chirurgie plus délabrante doit malheureusement être proposée devant une atteinte trop sévère des organes de proximité.

- **La chirurgie colique**

Il existe des indications spécifiques de chirurgie du côlon dans la MC. La chirurgie va être indiquée en fonction du degré d'urgence de la chirurgie (programmée ou en urgence en cas de perforation) et de l'extension de la maladie colique (58).

En cas d'atteinte segmentaire, sténosante ou fistulisante du côlon, une colectomie segmentaire peut être réalisée permettant ainsi de préserver une partie du côlon. A noter, qu'une sténose chronique colique, chez un patient ayant une maladie inflammatoire ancienne non contrôlée, doit faire suspecter un processus carcinomateux pouvant motiver une chirurgie (69).

Le cas particulier de la chirurgie d'urgence de la colite sévère de la MC est similaire à la chirurgie de colite aiguë grave dans la RCH. Il faudra proposer une colectomie subtotale en cas de signe de gravité ou en cas de maladie luminale réfractaire aux traitements médicaux. Dans le contexte de dénutrition intrinsèque à cette situation clinique, une anastomose ne peut être proposée en urgence. Au décours, il existe plusieurs stratégies thérapeutiques, les malades pourront avoir soit une anastomose iléo-anale en trois temps avec une proctectomie et la formation d'un réservoir iléo-anale avec stomie de protection, puis la fermeture de la stomie, soit en deux temps avec une proctectomie et la formation de l'anastomose iléo-anale sans stomie de protection. Il existe plusieurs types d'anastomose après une chirurgie de colectomie subtotale. Une anastomose iléo-anale ou iléo-rectal peuvent être proposés au cours de la MC. Elles diffèrent en termes de résultats fonctionnels principalement. La préservation du rectum permet d'avoir des résultats plus tolérables avec un nombre de selles par jour et un risque d'incontinence plus faible. A noter que la présence de lésions ano-périnéales est un argument majeur pour ne pas réaliser d'anastomose iléo-anale.

A noter qu'en cas d'adénocarcinome du côlon ou de dysplasie de haut grade, on peut être amené à proposer une colectomie subtotale ou coloproctectomie totale afin de diminuer le risque de récurrence à long terme.

- **La chirurgie des lésions ano-périnéales**

Les grands principes de la chirurgie des lésions ano-périnéales est de drainer les abcès à la phase aiguë, favoriser le drainage de fistules avec la pose de sétos et de façon concomitante un traitement médical par antibiothérapie initialement puis proposer un traitement immunomodulateur adéquate.

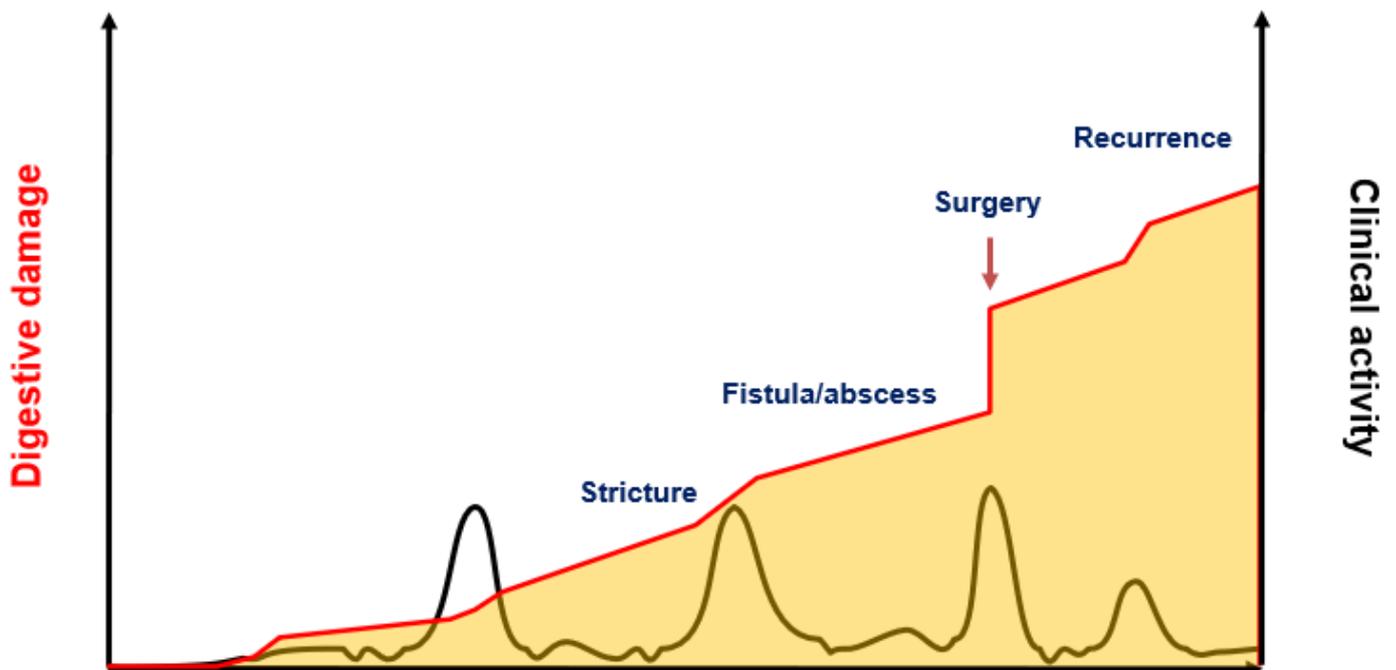
En pratique les situations cliniques peuvent être complexes et nécessitent une prise en charge spécifique par des chirurgies proctologues experts dans le traitement des fistules ano-périnéales de la MC.

En cas de maladie ano-périnéale complexe ne répondant pas à un traitement médico-chirurgical adapté, une stomie de dérivation peut être nécessaire afin de favoriser la cicatrisation des lésions. Il est important de noter que celle-ci a un risque élevé d'être définitive (70).

### III. Histoire naturelle de la MC iléale opérée

#### III.1. Impact de la MC au cours du temps

La MC est une maladie chronique, invalidante, touchant les malades durant toute leur vie. Pour comprendre l'impact fonctionnel de la MC, le concept de dommage digestif au cours du temps a été mis au point à travers le score de Lémann (**Figure 11**) (71,72). En effet, il s'agit d'une modélisation des dommages que causerait la maladie à différents étages du tube digestif (tractus digestif haut/ intestin grêle/ côlon-rectum/ anus) au cours du temps.



**Figure 11.** Score de Lémann modélisant les dommages digestifs au cours de la maladie de Crohn. Adapté de Pariente et al. *Inflam. Bowel Dis.* 2011.

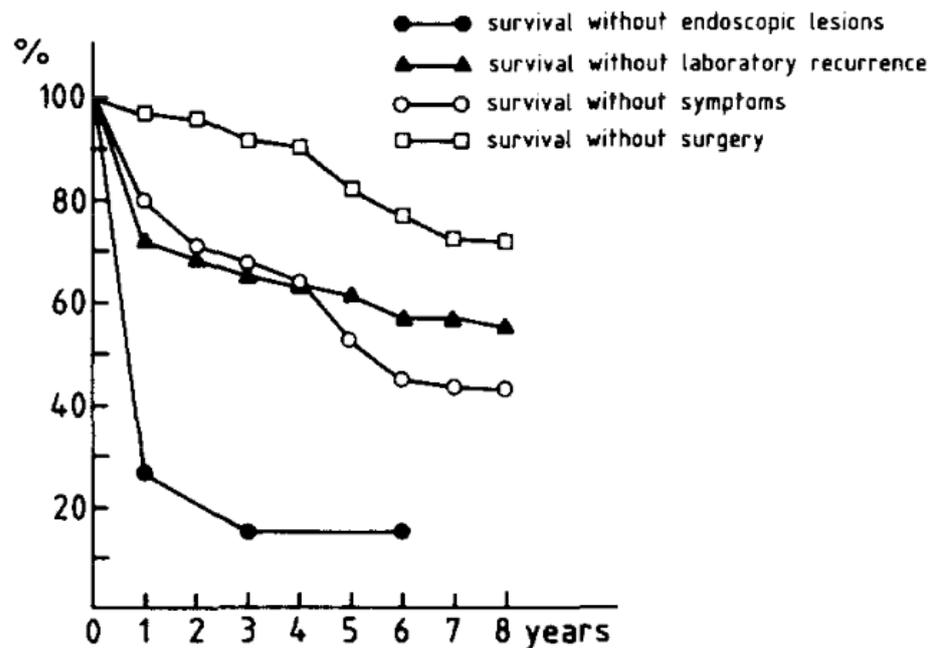
De façon pragmatique, la chirurgie apparaît comme un tournant dans la MC. Elle peut altérer la qualité de vie des malades du fait d'une augmentation du nombre de selles ou de troubles de la continence (73). De plus, la récurrence post-opératoire de la maladie est fréquente et souvent difficile à traiter.

### III.2. La récurrence post-opératoire de la MC iléale

La chirurgie est un évènement fréquent au cours la vie des patients atteints de MC. Les données issues de la cohorte internationale de Cleynen *et al.* montrent que les formes iléales et iléo-coliques sont les formes de MC les plus fréquemment opérées (74). Après une résection iléo-caecale, la maladie récidive le plus souvent au niveau de l'anastomose.

#### 1) Définition de la récurrence post-opératoire

Rutgeerts *et al.* de l'hôpital de Louvain en Belgique, ont bien décrit les différentes phases de la récurrence post-opératoire dans une étude prospective monocentrique suivant 89 malades (**Figure 12**) (75).



FOLLOWED	89	89	89	61	53	43	34	16
endoscopic lesions	65	-	76	-	-	38	-	-
symptomatic recurrence	18	27	30	25	25	24	18	6
laboratory recurrence	25	28	31	25	21	19	15	7
surgical recurrence	3	4	7	6	9	9	9	3

**Figure 12.** Survie sans récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn. %, proportion des 89 patients. D'après Rutgeerts *et al.* *Gastroenterology* 1990.

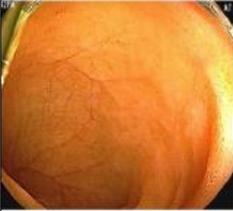
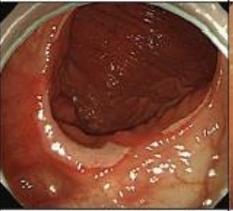
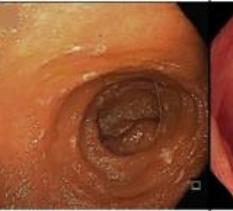
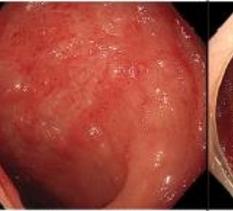
La récurrence post-opératoire est fréquente avec la moitié des malades qui présentent une récurrence clinique à 5 ans. On peut voir qu'il existait une discordance clinico-biologique (**Figure 12**). Les anomalies biologiques (leucocytes/ vitesse de sédimentation/ albumine) ne surviennent pas spécialement avant la récurrence clinique, rendant ces examens inutiles pour prédire la récurrence.

De façon intéressante, Rutgeerts *et al.* ont montré que la récurrence endoscopique survenait durant la première année après la chirurgie. C'est à partir de cette conclusion qu'une classification des lésions endoscopiques a permis de stratifier le risque de récurrence de la maladie (**Tableau 4**).

Indice de Rutgeerts	
<b>i0</b>	Absence de lésion
<b>i1</b>	Ulcérations iléales aphtoïdes, peu nombreuses ( $\leq 5$ )
<b>i2a</b>	Lésions plus sévères confinées à l'anastomose ( $< 1$ cm de long)
	Ou
<b>i2b</b>	Ulcérations iléales aphtoïdes multiples ( $> 5$ ) avec muqueuse intercalaire normale
<b>i3</b>	Ulcérations iléales aphtoïdes diffuses avec muqueuse intercalaire inflammatoire
<b>i4</b>	Iléite diffuse associée à des <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcérations larges</li> <li>- Nodules</li> <li>- Sténoses</li> </ul>

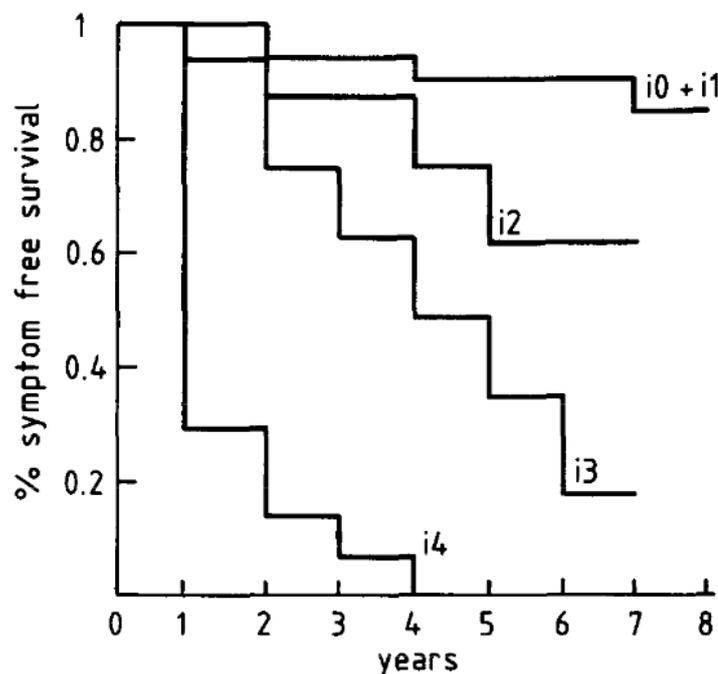
**Tableau 4.** Indice de Rutgeerts à l'iléocoloscopie entre six mois et un an de la résection iléo-caecale. D'après Rutgeerts *et al.* *Gastroenterology* 1990. Sturm *et al.* *J. Crohn's Colitis* 2019.

Un score i0, correspond à une absence de lésion (**Figure 13**). Un score i1, correspond à la présence d'un faible nombre d'ulcérations aphtoïdes sur le versant iléal de l'anastomose. Une récurrence endoscopique est définie par un score supérieur ou égal à i2, avec soit des lésions confinées à l'anastomose (i2a), soit des ulcérations multiples sur le versant iléal (i2b) avec une muqueuse intercalaire normale. Un score i3, présente des ulcérations multiples au sein d'une muqueuse inflammatoire. Un score i4, correspond à une atteinte plus sévère avec de larges ulcérations ou une sténose.

i0	i1	i2		i3	i4
		i2a	i2b		
					
No lesion in distal ileum	≤5 Aphthous lesions	Lesions confined to ileocolonic anastomosis	>5 Aphthous lesions with normal mucosa between the lesions	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflammed mucosa	Diffuse inflammation with already large ulcers and/or narrowing

**Figure 13.** Aspect endoscopique de l'indice de Rutgeerts. D'après Kim K. O. *Clinical Endoscopy* 2022 (76).

Au cours de la même étude prospective, le risque cumulé de récurrence clinique à 5 ans était de 40% pour les patients ayant un score i2 (**Figure 14**). La récurrence endoscopique a donc été définie par un score supérieur ou égal à i2 lors de l'iléocoloscopie réalisée entre 6 mois et 1 an de la chirurgie.



	year	start	1	2	3	4	5	6	7	8
at risk	i0+i1	35	35	34	24	20	16	16	8	0
	i2	15	14	13	8	5	3	2	1	0
	i3	16	15	12	9	7	4	2	1	0
	i4	23	7	3	1	0				

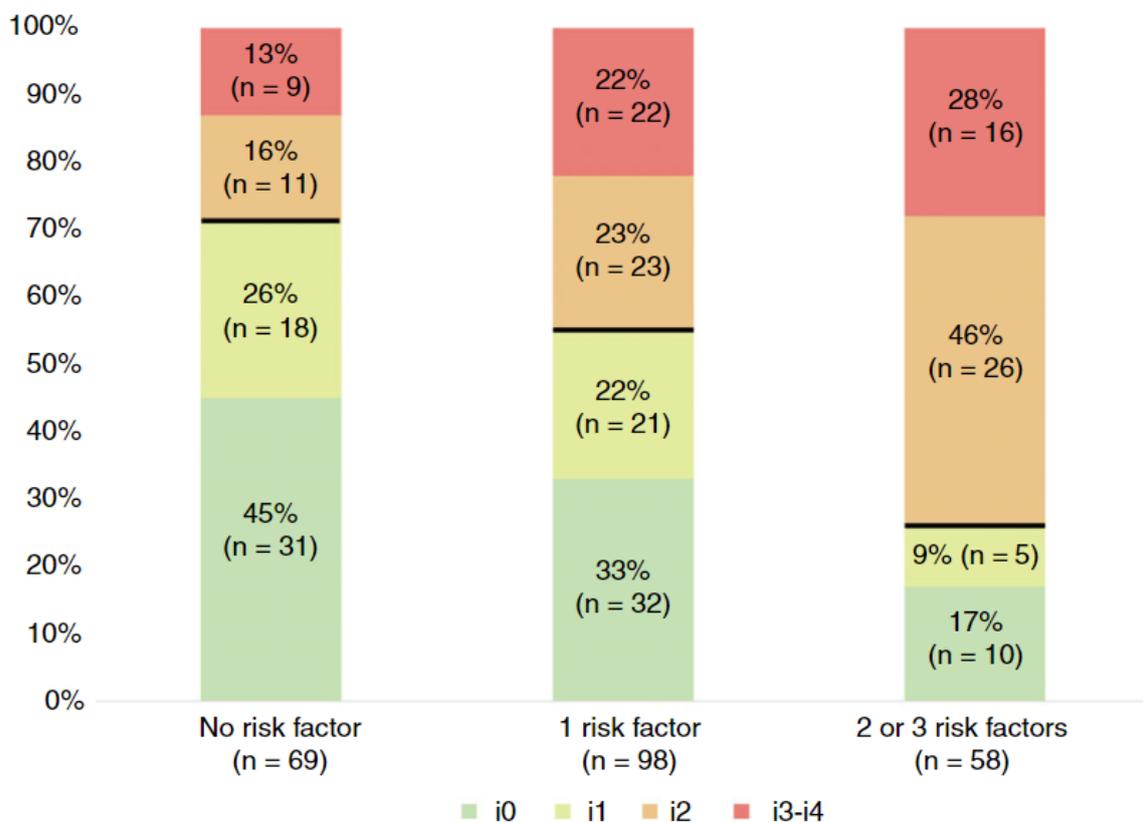
**Figure 14.** Survie sans récurrence clinique en fonction du score de Rutgeerts à 6 mois d'une résection iléo-caecale de maladie de Crohn. D'après Rutgeerts et al. *Gastroenterology* 1990.

## 2) Les facteurs de risque de récurrence post-opératoire

Les facteurs de risque de récurrence post-opératoire après une résection iléo-caecale sont :

- un tabagisme actif,
- un antécédent de résection chirurgicale,
- un phénotype fistulisant de la maladie,
- l'étendue de la maladie en pré-opératoire,
- la stratégie thérapeutique post-opératoire.

Ainsi, Auzolle *et al.* ont montré au sein de la cohorte nationale française REMIND (Groupe de Recherche sur les Maladies inflammatoires digestives), de malades opérés par résection iléo-caecale, qu'un tabagisme actif, un sexe masculin et un antécédent de résection étaient associées à une récurrence endoscopique plus importante (**Figure 15**) (77).



**Figure 15.** Proportions de score de Rutgeerts en fonction des facteurs de risque de récurrence post-opératoire. D'après Auzolle *et al.* *Alimentary Pharmacol. Therap.* 2018.

Il est essentiel de prendre en compte les facteurs de risque de récurrence dans la décision thérapeutique post-opératoire afin de prévenir une récurrence précoce.

### 3) *Prévenir la récurrence post-opératoire*

Il apparaît logique d'introduire un traitement médical en post-opératoire précoce chez des malades sélectionnés ayant des facteurs de risque de récurrence. En effet, plusieurs études contrôlées randomisées ont essayé de prévenir la récurrence en introduisant des traitements immunosuppresseurs ou des anticorps monoclonaux en post-opératoire.

L'étude anglaise TOPPIC comparait les thiopurines contre placebo chez 240 patients atteints de MC ayant eu une chirurgie par résection intestinale, en évaluant un critère composite qui était le taux de récurrence clinique avec recours aux corticoïdes ou le besoin d'une chirurgie (78). La proportion de malades ayant atteint le critère de jugement était de 13% dans le groupe thiopurines contre 23% dans le groupe placebo avec un hazard ratio ajusté de 0,54 (IC95% 0,27-1,06) ( $p=0,07$ ) suggérant ainsi que les thiopurines ne permettent pas à elles seules de prévenir la récurrence post-opératoire. Dans une analyse de sous-groupe, les thiopurines apparaissaient efficaces dans un sous-groupe de malades fumeurs.

L'étude PREVENT, comparait l'infliximab contre placebo pour la prévention de la récurrence post-opératoire également (79). Sur les 297 patients de l'étude, 12,9% des malades du groupe infliximab avaient une récurrence clinique à la semaine 76 contre 20,0% des malades dans le groupe placebo, avec cependant une différence statistiquement non significative ( $p=0,097$ ). Il existait cependant moins de récurrence endoscopique évaluée par le score de Rutgeerts dans le groupe infliximab (22,4% contre 51,3%  $p<0,001$ ). Ce travail suggère que la prescription systématique d'infliximab en post-opératoire ne permettrait pas d'obtenir un bénéfice clinique pour les malades.

De façon plus pragmatique, l'étude POCER a tenté de décrire la stratégie thérapeutique optimale pour prévenir la récurrence post-opératoire (80). En effet, il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée multicentrique au sein de 17 centres australiens et néo-zélandais, comparant deux stratégies thérapeutiques distinctes. La

première stratégie était basée sur le traitement systématique (thiopurines ou adalimumab) des malades ayant des facteurs de risque de récurrence post-opératoire sans évaluation endoscopique à 6 mois (groupe de soins standards). Les facteurs de risque étaient définis par un tabagisme actif, une maladie perforante ou un antécédent de résection. La deuxième stratégie était basée sur l'endoscopie à 6 mois avec un traitement qui pouvait être optimisé en fonction de la récurrence endoscopique (supérieure ou égale à i2) (groupe de soins actifs). Le critère de jugement principal était la récurrence endoscopique à 18 mois. Le taux de récurrence endoscopique à 18 mois dans le groupe de soins actifs était de 49% contre 67% dans le groupe de soins standards ( $p=0,03$ ). Le taux de malades ayant une endoscopie sans anomalie de la muqueuse (score de Rutgeerts i0) était de 22% dans le groupe de soins actifs contre 8% dans le groupe de soins standards ( $p=0,03$ ). En conclusion, une stratégie d'escalade thérapeutique en fonction de la coloscopie précoce est meilleure qu'une stratégie thérapeutique uniquement basée sur les caractéristiques cliniques des malades pour prévenir la récurrence endoscopique.

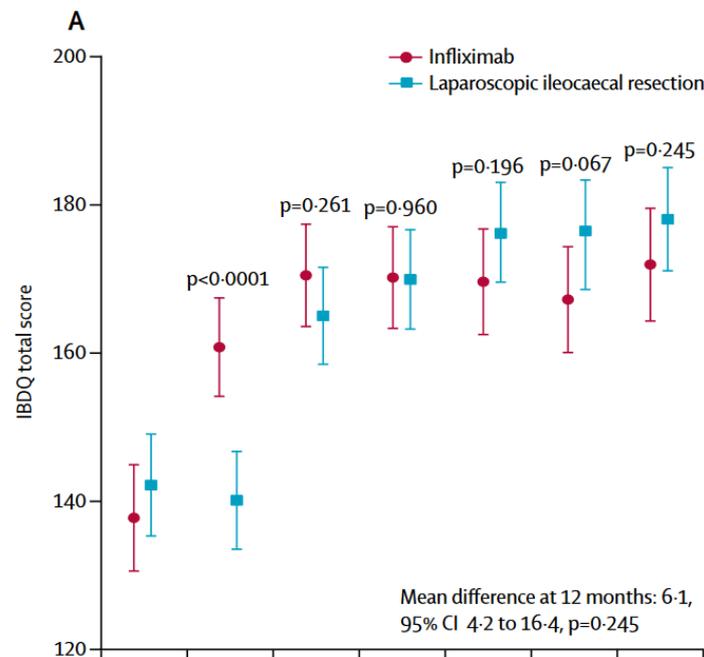
Concernant les traitements plus récents pour la prévention de la récurrence post-opératoire, les données préliminaires de l'étude contrôlée randomisée REPREVIO comparant le vedolizumab au placebo, ont été présentées pour la première fois par Geert D'Haens (Amsterdam, Pays-Bas) au 18<sup>ème</sup> congrès ECCO en début d'année 2023. L'analyse préliminaire montrait une proportion plus importante de patients avec un score de Rutgeerts strictement inférieur à i2 dans le groupe vedolizumab comparé au groupe placebo. Les patients du groupe vedolizumab avaient 77,8% (IC95% 66,4-86,3%) de chances d'avoir un score de Rutgeerts plus bas comparé au groupe placebo. Ces données seront à confirmer par les résultats finaux de l'étude. L'étude REPREVIO laisse transparaître une efficacité du vedolizumab pour prévenir la récurrence post-opératoire.

En conclusion, la connaissance des facteurs de risque ne permet pas à elle seule d'employer la meilleure stratégie thérapeutique pour prévenir la récurrence post-opératoire. L'endoscopie est l'un des rares outils fiables dont nous disposons pour prévenir une rechute de la MC. Traiter la récurrence après une résection iléo-caecale est une situation complexe, à adapter au cas par cas, en prenant en compte l'histoire du malade, les différents échecs thérapeutiques qu'il a pu avoir dans le passé, les contre-indications des traitements mais également le choix du malade.

### III.3. Faut-il opérer ou éviter la chirurgie à tout prix ?

Depuis la disponibilité des anticorps monoclonaux pour le traitement de la MC, les biothérapies sont devenues une option thérapeutique efficace pour traiter les complications qui étaient pendant longtemps traitées uniquement par chirurgie (44,45). Cependant, en cas de MC compliquée avec une sténose ou une fistule, la chirurgie reste un des traitements de référence (58).

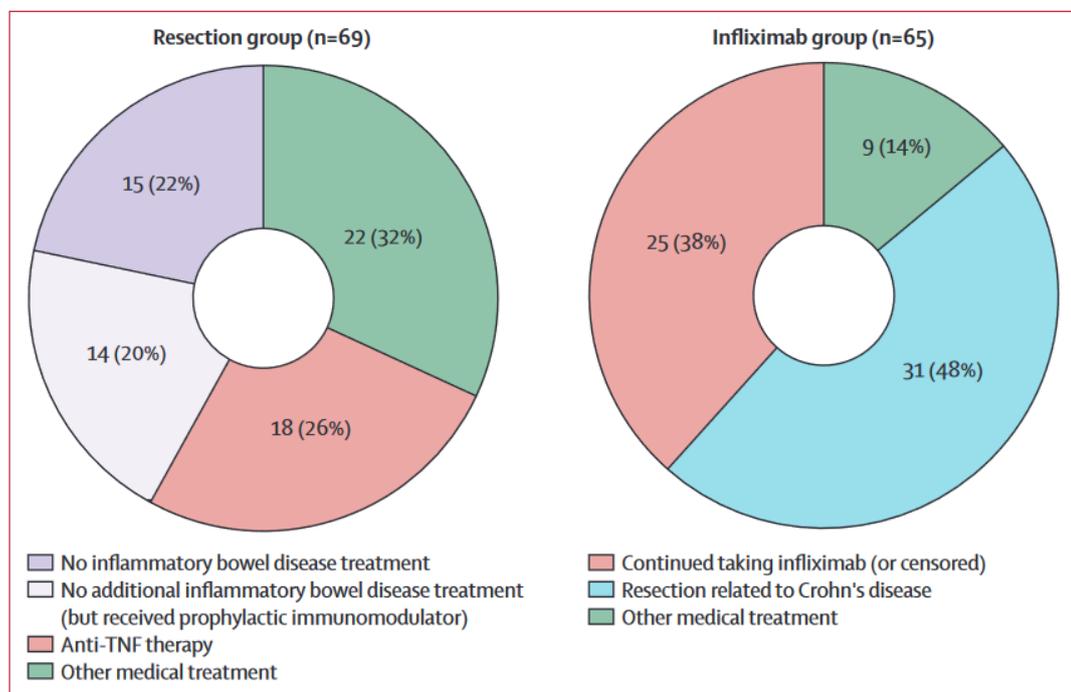
En 2017 est parue l'étude LIR!C, la première étude randomisée multicentrique, comparant l'infliximab à une chirurgie par résection iléo-caecale par voie coelioscopique chez des patients atteints de maladie de Crohn iléale courte, non-complicquée (sans fistule), tous naïfs de biothérapies (81). Le critère de jugement principal était le score de qualité de vie spécifique des MICI, IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) à 12 mois. Il y avait 70 patients dans le groupe infliximab et 73 patients dans le groupe résection iléo-caecale par voie coelioscopique. Le résultat principal de l'étude montrait la non-infériorité de la chirurgie par rapport à l'infliximab en termes de score de qualité de vie à un an avec une différence moyenne du score de 6,1 (IC95% 4,2-16,4) ( $p=0,245$ ) (**Figure 16**). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets indésirables sévères.



**Figure 16.** Résultat principal de l'étude LIR!C. D'après Ponsioen et al. *Lancet Gastro. Hepato.* 2017.

Secondairement, dans une étude médico-économique de la même cohorte, les auteurs ont montré que la chirurgie par résection iléo-caecale avait un rapport coût-efficacité en faveur de la chirurgie par rapport au groupe infliximab (82).

De plus, dans une troisième étude de la cohorte LIR!C, les patients de chaque groupe étaient suivis à 5 ans (83). De façon intéressante, aucun patient du groupe résection n'avait eu recours à une deuxième chirurgie alors que 48% des malades y avaient eu recours secondairement dans le groupe infliximab (**Figure 17**). A noter également que 22% des malades du groupe chirurgie n'avaient pas de traitement à 5 ans.



**Figure 17. Résultats de l'étude LIR!C à 5 ans : proportions de malades traités après randomisation. D'après Stevens et al. Lancet Gastro. Hepato. 2020.**

En conclusion, les résultats de la cohorte LIR!C mettent en valeur la chirurgie par résection iléo-caecale par rapport aux biothérapies chez des patients ayant une maladie non compliquée. La chirurgie apparaît comme un traitement efficace sur le long terme chez ces malades. Depuis cette étude, les recommandations ECCO ont changé en ce sens, en plaçant la résection iléo-caecale par coelioscopie comme une option thérapeutique raisonnable par rapport à l'infliximab pour des maladies iléales, non compliquées et courte (< 40cm) (58).

Pour compléter les résultats de l'étude LIR!C, Agrawal *et al.* ont mené une étude en population, au sein d'une cohorte nationale danoise (84). En effet, dans cette étude de base de données incluant 1 279 patients, les auteurs comparaient les résultats à long terme des malades ayant eu une première chirurgie par résection iléo-caecale durant la première année suivant le diagnostic, à ceux ayant reçu un traitement par anti-TNFs. Le critère de jugement était composite, comprenant la nécessité d'une hospitalisation en lien avec la MC ; la nécessité d'un traitement par corticoïdes ; une chirurgie en lien avec la MC et l'apparition de lésions ano-périnéales. Le risque de critère composite était 33% plus bas dans le groupe résection iléo-caecale comparé au groupe anti-TNFs avec un hazard ratio ajusté de 0,67 (IC95% 0,54-0,83). De façon surprenante, 49,7% des malades après une première résection iléo-caecale n'avaient pas de traitement à 5 ans après la chirurgie.

Ces résultats viennent corroborer ceux de l'étude LIR!C, suggérant qu'une chirurgie précoce durant la première année suivant le diagnostic semble être une option thérapeutique viable à long terme par rapport aux biothérapies. Cependant, il s'agit d'une étude de bases de données médico-administratives avec un niveau de preuve faible par rapport à l'étude LIR!C.

### III.4. La MC iléale opérée au diagnostic a-t-elle une évolution défavorable ?

Pour beaucoup, les résultats de l'étude LIR!C laissent perplexes sur la faisabilité en pratique clinique et sur l'aspect éthique de proposer une chirurgie pour des MC n'ayant jamais bénéficié de traitements médicaux efficaces comme les biothérapies. Est-il raisonnable de proposer une chirurgie de résection iléo-caecale chez une jeune femme de 30 ans chez qui l'on vient de diagnostiquer une MC non compliquée ? Ce choix paraît encore difficile pour de nombreux cliniciens. Peut-être que le message principal de l'étude LIR!C n'est pas de dire qu'il faut opérer les malades mais plutôt de dédramatiser la chirurgie par rapport aux anti-TNFs. Longtemps considérés comme des traitements révolutionnaires dans la prise en charge de la MC, on connaît bien aujourd'hui leurs effets secondaires parfois sévères ou handicapants (85).

Jusqu'à présent, il n'existe pas d'étude randomisée ayant comparé une chirurgie précoce de la MC à une chirurgie plus tardive. En effet, il est difficile d'imaginer un essai clinique qui comparerait une chirurgie de résection programmée chez des malades récemment diagnostiqués alors qu'ils n'ont pas encore reçu de traitements médicaux, avec des malades ayant une chirurgie plus tardive. Il existerait de nombreux biais de sélection, avec des malades qui seraient probablement plus exposés aux traitements immunosuppresseurs dans le groupe de chirurgie tardive.

Il existe tout de même plusieurs études rétrospectives ayant comparé les résultats à long terme des malades ayant eu une chirurgie précoce après le diagnostic avec des malades ayant une chirurgie plus tardive au cours de la maladie.

Aratari *et al.* ont décrit pour la première fois, dans une étude rétrospective incluant 207 patients de deux centres italiens, l'évolution à long terme des malades ayant été opérés par une résection iléo-caecale au diagnostic (86). Ce groupe de chirurgie précoce (n=83) était défini par une MC diagnostiquée au moment de la laparotomie, avec de fait, des malades n'ayant jamais reçu de traitement pour la MC. Ces derniers étaient comparés à des malades traités par résection iléo-caecale au cours de leur maladie (n=124). Le critère de jugement principal était la « récurrence clinique » définie par la nécessité d'introduire une corticothérapie pour une maladie symptomatique avec récurrence endoscopique et/ou radiologique. Le groupe de chirurgie précoce avait un risque cumulé plus faible de « récurrence clinique » comparé au groupe

de chirurgie tardive ( $p=0,01$ ). Concernant les critères de jugements secondaires, il n'y avait pas de différence de risque d'introduire un traitement immunosuppresseur ou de recours à une deuxième chirurgie (respectivement  $p=0,05$  et  $p=0,53$ ). On en conclut que les malades opérés au diagnostic de MC pourraient avoir moins de récurrence clinique que les malades opérés plus tardivement. Cependant dans cette étude, il n'y avait pas d'information concernant la nécessité de biothérapies, probablement à cause de la période de l'étude. Il n'y avait pas d'information non plus sur les phénotypes de la MC. En effet, les auteurs n'évoquent ni l'étendue de la maladie, ni l'indication de la chirurgie. On imagine que les malades du groupe chirurgie précoce devaient avoir une maladie d'emblée compliquée pour être opérés.

Plus récemment, Sarikaya *et al.* ont décrit, encore une fois à partir de la cohorte nationale danoise de MC, l'évolution des patients ayant eu une chirurgie abdominale majeure précoce (63). La cohorte comprenait tous les malades ayant eu une chirurgie pour MC au Danemark de 1997 à 2015. Elle incluait 2 483 patients ayant eu soit une résection iléo-caecale, une résection colique ou une résection d'intestin grêle. Trois groupes étaient formés en fonction du moment de la chirurgie par rapport au diagnostic. Un groupe de chirurgie avant 30 jours, un groupe de chirurgie entre 30 et 180 jours et un dernier groupe avec une chirurgie après 180 jours. Dans cette étude le taux de ré-opération était plus faible dans le groupe de chirurgie précoce (dans les 30 jours suivant le diagnostic) par rapport aux deux groupes de chirurgie plus tardive ( $p=0,004$ ). Cependant, il existait une discordance avec les recours aux traitements médicaux post-opératoires. En effet, il n'y avait pas de différence significative de recours aux biothérapies entre les trois groupes ( $p=0,21$ ) et les malades opérés entre 30 jours et 180 jours avaient moins recours aux traitements immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) par rapport aux deux autres groupes ( $p<0,001$ ). Les auteurs concluent à un taux de ré-opérations plus faible chez les malades ayant eu une première chirurgie abdominale précoce. Il s'agit ici de données médico-administratives rétrospectives issues de registres nationaux de patients et de prescriptions, avec un niveau de preuve faible. Dans cette étude non plus, il n'y avait pas de données cliniques concernant les expositions aux traitements avant la chirurgie, ni concernant le phénotype de la maladie ou l'indication des chirurgies.

Au regard de ces résultats et de ceux de l'étude LIRIC, la chirurgie semble redevenir un traitement efficace et viable pour les patients. Le but de notre étude était d'évaluer les résultats à long terme des patients atteints de MC nécessitant une résection iléale précoce pour une maladie compliquée.

## **Deuxième partie : Article**

### **Early ileal resection in Crohn's disease is not associated with severe long-term outcomes: the ERIC Study**

*(Submitted to Clinical Gastroenterology and Hepatology journal)*

N. Grellier<sup>1,2</sup>, J. Kirchgesner<sup>2</sup>, M. Uzzan<sup>3</sup>, P. McLellan<sup>2</sup>, C. Stefanescu<sup>4-7</sup>, J.H. Lefevre<sup>5</sup>, X. Treton<sup>4-7</sup>, Y. Panis<sup>6-7</sup>, H. Sokol<sup>2</sup>, L. Beaugerie<sup>2</sup>, P. Seksik<sup>2</sup>, the ERIC Study group

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, CRSA, Sorbonne Université, INSERM, APHP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Mondor Hospital, Paris, France

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology and Nutrition Beaujon Hospital, Clichy, France

<sup>5</sup>Department of General and Digestive Surgery, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

<sup>6</sup>Colorectal Surgery Center, Groupe Hospitalier Privé Ambroise Paré-Hartmann, Neuilly sur Seine, France

<sup>7</sup>Paris IBD center, Groupe hospitalier Privé Ambroise Paré-Hartmann, Neuilly, France

## **Abstract**

### **Background and aims**

Early complicated Crohn's disease (CD) may require ileal resection as first-line treatment. We aimed to evaluate the long-term outcomes of patients who underwent early ileal resection after diagnosis.

### **Methods**

We conducted a retrospective study in two French inflammatory bowel diseases (IBD) referral centres, including patients with ileocecal resection and segmental ileal resection within 5 years following CD diagnosis. Early resection was defined as a surgery within 6 months following diagnosis, intermediate resection between 6 months and 2 years and late resection between 2 and 5 years. The primary outcome was the cumulative risk of a second ileal surgery. Secondary outcomes included the use of postoperative treatments and morphological recurrence after the initial surgery.

### **Results**

Among the 393 patients who underwent ileal resection within the 5 years following CD diagnosis, 130 patients had an early resection, 128 had an intermediate resection and 135 had a late surgery. The cumulative risk of second surgery at 10-years, was not significantly different in the early resection group (25.0% [CI95% 17.4-35.2]), compared to intermediate (16.8% [CI95% 10.5-26.2]) (p=0.17) or late resection group (22.7% [CI95% 15.1-33.3]) (p=0.83). The early resection group required fewer postoperative treatments than the late resection group with median survivals without treatments of 3.7 years and 0.9 years, respectively (p=0.002). Early resected patients had significantly less evidence of morphological recurrence compared to the late resection group (p=0.02).

### **Conclusion**

While early ileal resection in Crohn's disease is not associated with a higher risk of second resection, it may be associated with reduced use of medical treatments and fewer morphological recurrences.

**Keywords (4 – 5): Crohn's disease; surgery**

# Graphical abstract

## Early ileal Resection In Crohn's disease is not associated with severe long-term outcomes: the ERIC Study

### Bicentric cohort study of ileal Crohn's disease



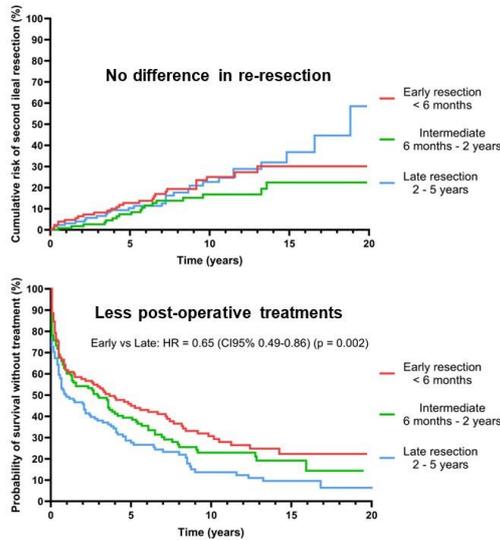
393 patients with ileocecal or segmental ileal resection



**Early resection** < 6 months after diagnosis

**Intermediate** between 6 months and 2 years

**Late resection** between 2 and 5 years after diagnosis



Early ileal resection associated with

- No difference in re-resection
- \ post-operative treatments
- \ morphological recurrence

Compared to late resection

Clinical Gastroenterology and Hepatology

### What You Need to Know

#### Background

Postoperative recurrence is difficult to predict in Crohn's disease (CD). The time elapsed between diagnosis and surgery might play a role in the need for postoperative treatments.

#### Findings

Early ileal resection within 6 months after diagnosis is not associated with a higher risk of second resection compared to late resection. These patients appear to require less postoperative treatments and have less evidence of morphological recurrences.

#### Implications for patient care

Patients with a complicated onset of CD requiring early ileal resection do not have a worse prognosis than patients with late resection.

## Introduction

Crohn's disease (CD) is a lifelong inflammatory disease affecting an increasing number of patients worldwide (1,21). All segments of the gastrointestinal tract can be affected. The disease is limited to the terminal ileum in about one third of the patients at diagnosis with a non-stricturing and non-penetrating disease for most of them (28). However, about 20% of patients have a complicated disease at diagnosis that may lead to early surgery. To note, nearly 80% of patients with CD will undergo surgery during their life (22).

In the advanced therapies' era, surgery is often seen as a treatment of last resort for diseases that are complicated or refractory to medical treatment (87). Though, data from the randomized clinical trial LIR!C, showed the non-inferiority of ileocecal resection compared to anti-TNFs in terms of quality of life at one year follow-up, in non-complicated ileal limited CD (81–83). The long-term follow-up of individuals in the surgery group revealed no re-resection, whereas in the infliximab group, half of the patients required surgery secondarily. Those data suggest that surgery could be a viable treatment option for a sub-group of patients. However, the LIR!C trial only focused on short ileal non-complicated diseases in patients who were naïve to biologics.

More recently, in a Danish nationwide cohort, Agrawal et al. showed that patients who underwent ileocecal resection within one year of diagnosis had improved outcomes compared to patients treated with anti-TNF (84). In this study, the primary surgery group was associated with a reduced risk of systemic corticosteroid exposure and CD-related surgery. These results corroborate those of the LIR!C study, suggesting that early surgery could be an equally effective or even superior treatment compared to anti-TNFs, based on the evaluated outcomes.

Only a limited number of studies evaluated the effect of time elapsed from diagnosis to surgery on long-term outcomes of CD (63,86,88,89). Some of them were population-based studies from Northern Europe or the United States with no or minimal data on disease behaviour or location. Those studies did not focus on ileal-limited diseases and could not discriminate ileocecal resection from other bowel resections. Also, the impact of the time elapsed between diagnosis and surgery on postoperative recurrence and treatment requirements remains unclear. Whereas early complicated CD requiring

surgery shortly after diagnosis may represent a particular group of patients with potentially more severe disease, long-term outcomes have been poorly investigated.

Our study aimed to evaluate the long-term outcomes of patients with CD requiring early ileal resection.

## **Methods**

### *Study population*

We included all patients with CD who underwent ileocecal or segmental ileal resection within 5 years following diagnosis and followed in Saint Antoine Hospital between 2001 and 2015 and in Beaujon Hospital between 2007 and 2015. Exclusion criteria included: aged under 18 at the time of diagnosis, patients without follow-up after the first operation, i.e. patients without at least one outpatient visit or hospitalisation, patients with intestinal cancer or tuberculosis on pathological examination of the intestinal resection.

We determined 3 groups of patients according to the time elapsed between diagnosis and surgery. Early ileal resection was defined as ileocecal or segmental ileal resection within 6 months following CD diagnosis, intermediate resection as a surgery between 6 months and 2 years after CD diagnosis and late resection between 2 and 5-years following CD diagnosis.

Variables were collected in Saint Antoine Hospital from the SUVIMIC registry (a prospective clinical database of all patients with IBD evaluated by Saint Antoine Hospital digestive disease medical staff) (90), and in Beaujon Hospital from medical records. The data was collected up to 31 September 2022 (date of last news).

### *Outcomes*

The primary outcome was the cumulative risk of second ileal surgery defined as ileocolonic anastomosis resection or ileo-ileal anastomosis resection. The secondary outcomes were the survival without postoperative treatments defined as immunosuppressive treatments introduction (thiopurines or methotrexate) or advanced therapies introduction after first resection (anti-TNFs/ vedolizumab/ ustekinumab or tofacitinib) or a second ileal surgery.

Morphological recurrence was defined as an endoscopic recurrence or an imaging recurrence. Endoscopic recurrence corresponded to a Rutgeerts' score equal to or greater than i2 (75). An active colonic disease with ulcers, stenosis or fistulas was also considered as endoscopic recurrence (91). Imaging recurrence was defined according to previous studies and guidelines: on magnetic resonance imaging (MRI) presence of ulcers and/or length of diseased segment > 20 mm and/or luminal narrowing/stenosis and/or upstream dilation were considered as relapse (92,93); the presence of stenosis/fistula/abscess on computed-tomography scan (CT-scan) or on small bowel enteroclysis (25). Morphological recurrence was considered at any time during follow-up. Occurrence of perianal disease, perianal surgery, endoscopic dilation after first surgery were also collected.

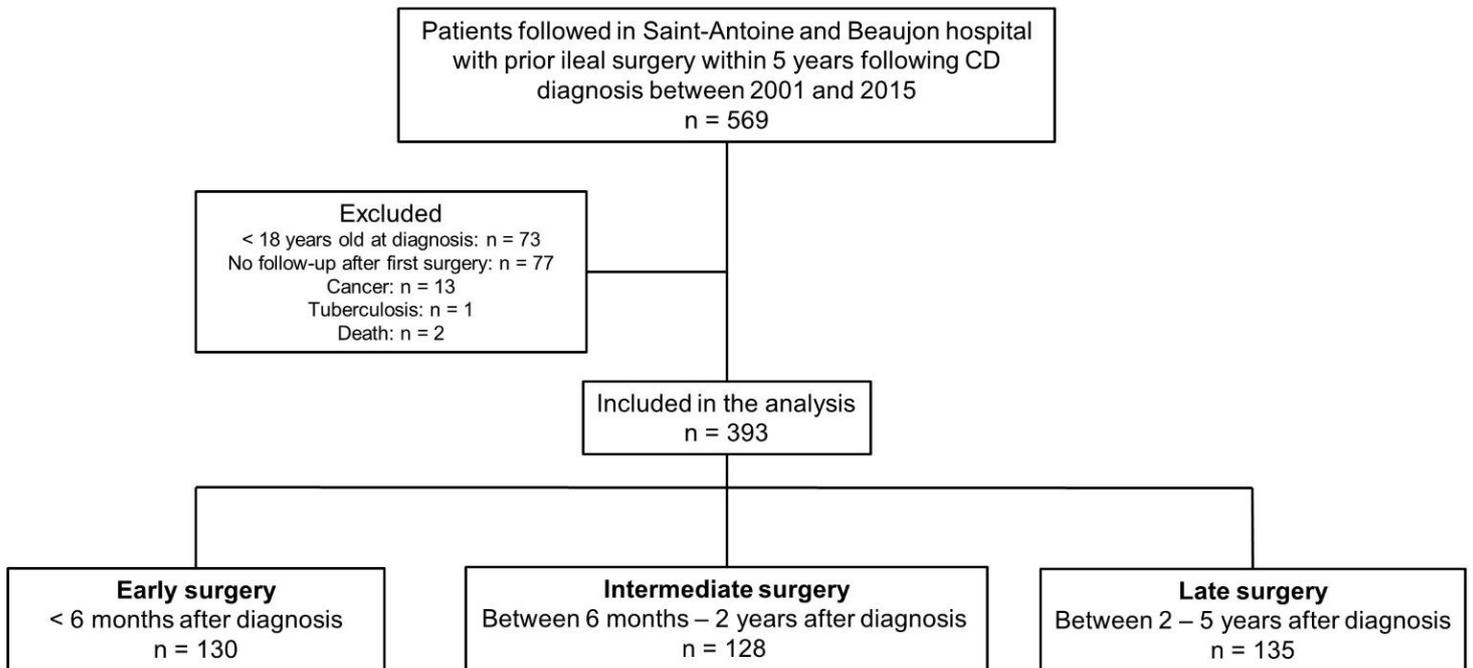
### *Statistical analyses*

Follow-up began the day after the first surgery and continued until the last outpatient visit or last hospitalisation if there was no second ileal resection, or until the second ileal resection. Continuous data were presented as medians and interquartile ranges (IQRs) and were compared with Kruskal-Wallis test. Categorical variables were summarized as frequencies with percentages and compared with Chi<sup>2</sup> test. Cumulative risk of second surgery or treatments was assessed in the whole cohort. Survival analysis was expressed with Kaplan-Meier survival curves. Log-rank test was performed to compare survival curves. A sensitivity analysis was conducted by excluding treatments prescribed within 6 months after first surgery to differentiate prophylactic postoperative treatments and those introduced for relapse. Cox regression model was used to determine predictive factors of second ileal resection. Only variables with P values < 0.20 in univariate analysis were included in multivariate analysis. P values <0.05 were considered statistically significant. The study was approved by the Saint Antoine Hospital ethics committee for both centres (no. 2014-A01788-39). GraphPad Prism (version 10.0.0) was used for the figures and the statistical analysis.

# Results

## Study population

Between January 1, 2001, and December 31, 2015, 569 patients underwent a first ileal resection within 5 years following CD diagnosis. Of these, 393 patients were included in the analysis (**Figure 1**), including 130 patients in the early resection group, 128 patients in the intermediate resection group and 135 patients in the late resection group. 318 of 393 patients were included in Saint Antoine Hospital, and the remaining 75 patients were included in Beaujon Hospital.



**Figure 1. Flow chart of the study.** CD, Crohn's disease; No follow-up, consultation after first surgery; Cancer, adenocarcinoma, or lymphoma on pathological examination of resected specimens.

Baseline characteristics are presented in **Table 1**. There was no statistically significant difference at first surgery in terms of age, sex, disease location, perianal disease, or the year of resection. However, there were significantly more complicated disease at first surgery ( $p=0.001$ ), more smokers ( $p<0.001$ ) and a higher rate of segmental ileal resection ( $p=0.01$ ) in the early resection group. There were more stenoses or fistulas in the early resected group (95%) compared to the late resection group (88%) ( $p<0.001$ ). Regarding treatments exposure before first resection, in the early resection group, 69.2% of the patients had never been exposed to any treatment, whereas only 16.4% and 8.1% were treatment naive in the intermediate and late resection groups, respectively. More patients were previously exposed to anti-TNFs in the late resection group ( $p<0.001$ ).

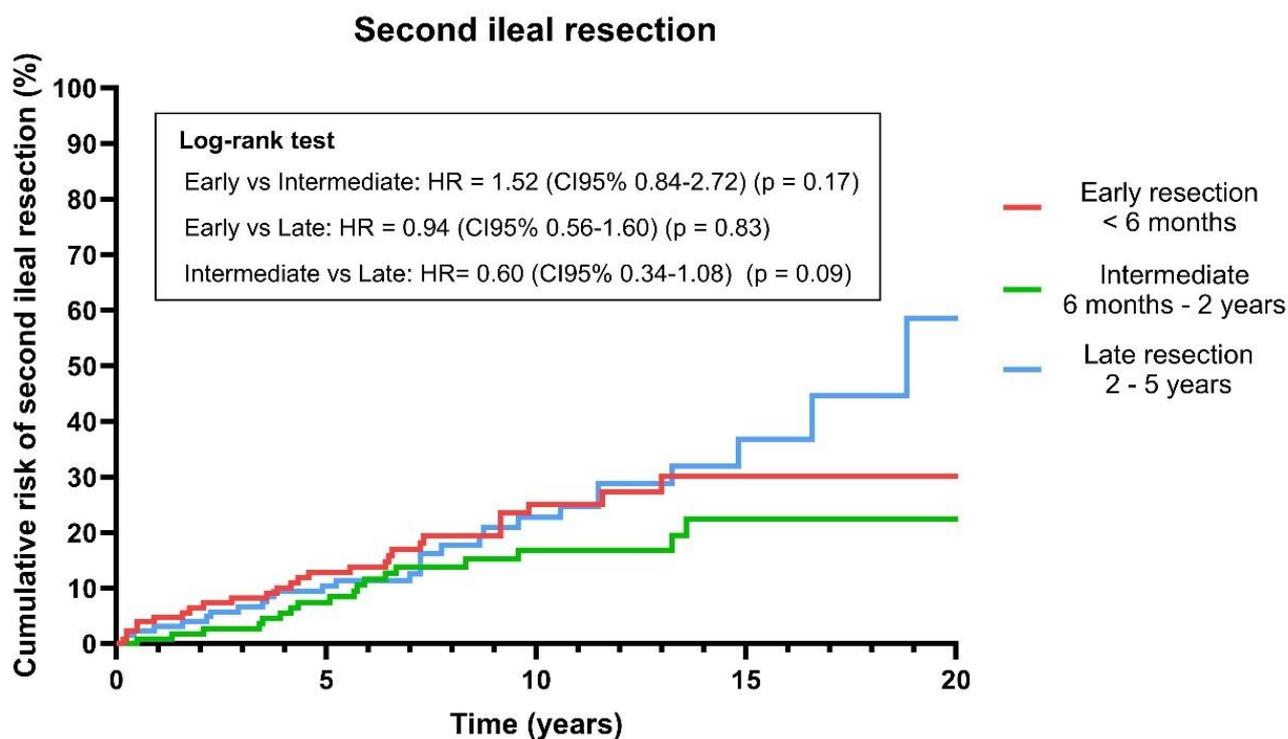
Median follow-up after the first surgery was 117 months (IQR: 75–162) in the early resection group, 113 months (IQR: 66–164) in the intermediate resection group and 99 months (IQR: 59–163) in the late resection group. There was no difference in terms of length of follow-up ( $p=0.81$ ).

Clinical variables at first surgery	Early resection < 6 months (n = 130)	Intermediate 6 months–2 years (n = 128)	Late resection 2–5years (n = 135)	p-value
Age (years), median (range)	29 (18–88)	30 (19–81)	29 (20–70)	.57
Female sex (%)	58 (44.6)	68 (53.1)	77 (57.0)	.12
Disease location (%)				
L1	96 (73.8)	98 (76.6)	88 (65.2)	.08
L3	34 (26.2)	29 (22.7)	47 (34.8)	
Upper gastrointestinal tract disease (%)	7 (5.4)	8 (6.3)	14 (10.4)	.25
Behaviour (%)				
B1	10 (7.7)	25 (19.5)	19 (14.1)	.001
B2	31 (23.8)	44 (34.3)	51 (37.8)	
B3	89 (68.5)	59 (46.1)	65 (48.1)	
Perianal disease (%)	14 (10.8)	11 (8.6)	23 (17.0)	.09
Smoking status (%)				
Active	58 (44.6)	41 (32)	48 (35.6)	<.001
Former smoker	13 (10)	31 (24.2)	43 (31.9)	
Non-smokers	59 (45.4)	56 (43.8)	44 (32.6)	
Type of first surgery (%)				
Ileocecal resection	108 (83.1)	120 (93.8)	125 (92.6)	.01
Segmental ileal resection	20 (15.4)	7 (5.5)	10 (7.4)	
Both	2 (1.5)	1 (0.8)	0	
Indication of first surgery (%) *				
Failure of medical treatment	6 (4.6)	16 (12.5)	24 (17.8)	<.001
Stenosis/ obstruction	40 (30.8)	56 (43.8)	53 (39.3)	
Fistula/ abscess	84 (64.6)	56 (43.8)	58 (43.0)	
Year of first surgery, median (IQR)	2009 (2006–2012)	2008 (2005–2011)	2009 (2004–2012)	.12
Time between diagnosis and first surgery (months), median (IQR)	1.6 (0.1–3.2)	12 (9–17)	40 (33–50)	
Maximum treatment before first surgery (%) **				
No treatment	90 (69.2)	21 (16.4)	11 (8.1)	<.001
Aminosalicylates	4 (3.1)	10 (7.8)	6 (4.4)	
Systemic steroids	23 (17.7)	38 (29.7)	31 (23.0)	
Immunosuppressants	7 (5.4)	40 (31.3)	48 (35.6)	
Biologics	6 (4.6)	19 (14.8)	39 (28.9)	

**Table 1. Characteristics at first surgery.** \*, Surgical indications are mutually exclusive; \*\*, Defined as step-up treatments from no treatment to biologics, treatment categories are exclusive. Continuous variables: Non-parametric: Kruskal-Wallis test. Categorical variables: Chi<sup>2</sup> test

## Main outcome

**Cumulative risk of second resection.** In our cohort, 73 of the 393 patients (18.6%) had a second ileal resection. In the early resection group, 27 (20.8%) patients had at least one other ileal resection compared to 18 (14.1%) patients in the intermediate resection group and 28 (20.7%) in late resection group. At 5-years, the cumulative risk of second resection was 12.7% (CI95% 7.9-20.3), 7.4% (CI95% 3.8-14.2) and 10.3% (CI95% 6.0-17.5) in the early, intermediate, and late resection groups respectively (**Figure 2**). At 10-years, 25.0% (CI95% 17.4-35.2), 16.8% (CI95% 10.5-26.2) and 22.7% (CI95% 15.1-33.3) in the same order. Overall, the cumulative risk of second ileal resection was not statistically different in the three groups ( $p=0.22$ ). Separately, the cumulative risk of second ileal resection in the early resection group was not statistically different neither from the intermediate group ( $p=0.17$ ) nor the late group ( $p=0.83$ ).



Number at risk

Early	130	93	47	13	2
Intermediate	128	94	46	19	4
Late	135	91	44	14	2

**Figure 2. Cumulative risk of second ileal resection.** Early resection, ileal resection within 6 months after CD diagnosis. Intermediate: ileal resection between 6 months and 2 years after CD diagnosis. Late resection: ileal resection between 2 and 5 years after CD diagnosis. HR: Hazard ratio. CI95%: 95% Confidence Interval.

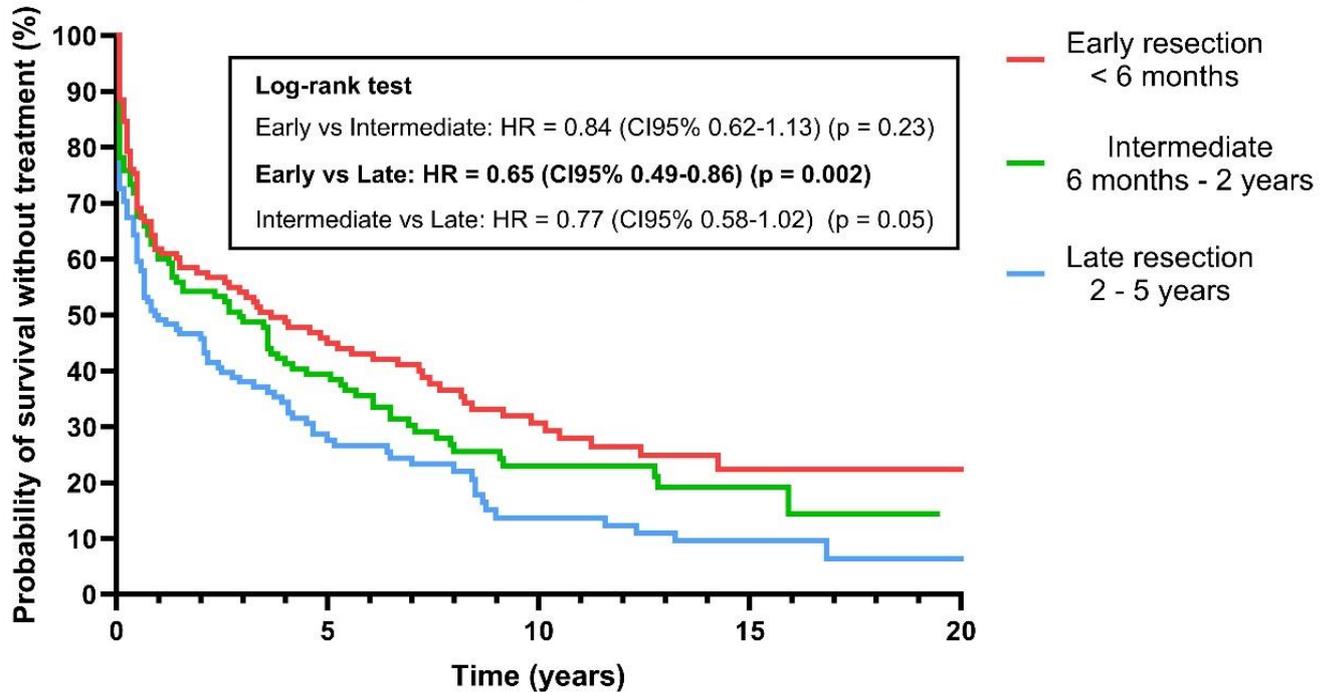
## *Secondary outcomes*

**Medical treatments after first surgery.** The cumulative risk of advanced therapy introduction after first surgery was statistically lower in the early resection group compared to the late resection group (HR: 0.56 [CI95% 0.40-0.78]) ( $p < 0.001$ ) (**Figure S1**). Likewise, intermediate resection group had a lower risk of advanced therapy introduction than the late resection group (HR: 0.71 [0.51-0.99]) ( $p = 0.04$ ) (**Figure S1**). The cumulative risk of starting thiopurines or methotrexate after first surgery was not statistically different between the three groups: early versus late ( $p = 0.76$ ) and early versus intermediate ( $p = 0.48$ ) (**Figure S2**).

**Postoperative treatments (medical treatments or second resection).** In the early resection group, 44 (33.8%) patients had never been exposed to immunosuppressive treatments or advanced therapies or second ileal resection after first surgery, while it was the case for 37 (28.9%) patients in the intermediate resection group and 29 (21.5%) in late resection group (**Figure 3**). The median survival time without postoperative treatment was significantly higher in the early resection group with 3.67 years (CI95% 1.92-7.08) compared to the late resection group with 0.92 years (CI95% 0.58-2.33) ( $p = 0.002$ ). Patients with early resection had a lower risk to receive postoperative treatments compared to late resected patients (HR:0.65 [CI95% 0.49-0.86]) ( $p = 0.002$ ). This difference was not statistically significant for intermediate resection group compared to the other two groups. Analyses with medical treatments only (thiopurines, methotrexate and advanced therapies) showed similar results (**Figure S3**).

**Sensitivity analysis without prophylactic treatment.** To differentiate prophylactic treatments from treatments prescribed for relapses, the treatments started within 6 months following the first surgery were excluded from the analysis in **Figure S4**. Importantly, there was no difference in terms of prophylactic treatments use after the initial surgery ( $p = 0.44$ ). Thirty-one (23.8%) patients received prophylactic treatments in the early group, 36 (28.1%) in the intermediate group and 45 (33.3%) in the late resection group. Early resection group had a lower risk of starting medical treatments after first surgery compared to the two other groups without statistically significant difference compared to intermediate ( $p = 0.12$ ) or late resection group ( $p = 0.11$ ).

### Survival without postoperative treatment



Number at risk

	0	5	10	15	20
Early	130	49	23	8	2
Intermediate	128	43	17	6	1
Late	135	29	11	5	2

**Figure 3. Survival without postoperative treatment.** Postoperative treatments are defined as starting thiopurines/methotrexate or advanced therapies or having a second ileal resection. Early resection: ileal resection within 6 months after CD diagnosis. Intermediate: ileal resection between 6 months and 2 years after CD diagnosis. Late resection: ileal resection between 2 and 5 years after CD diagnosis. HR: Hazard ratio. CI95%: 95% Confidence Interval.

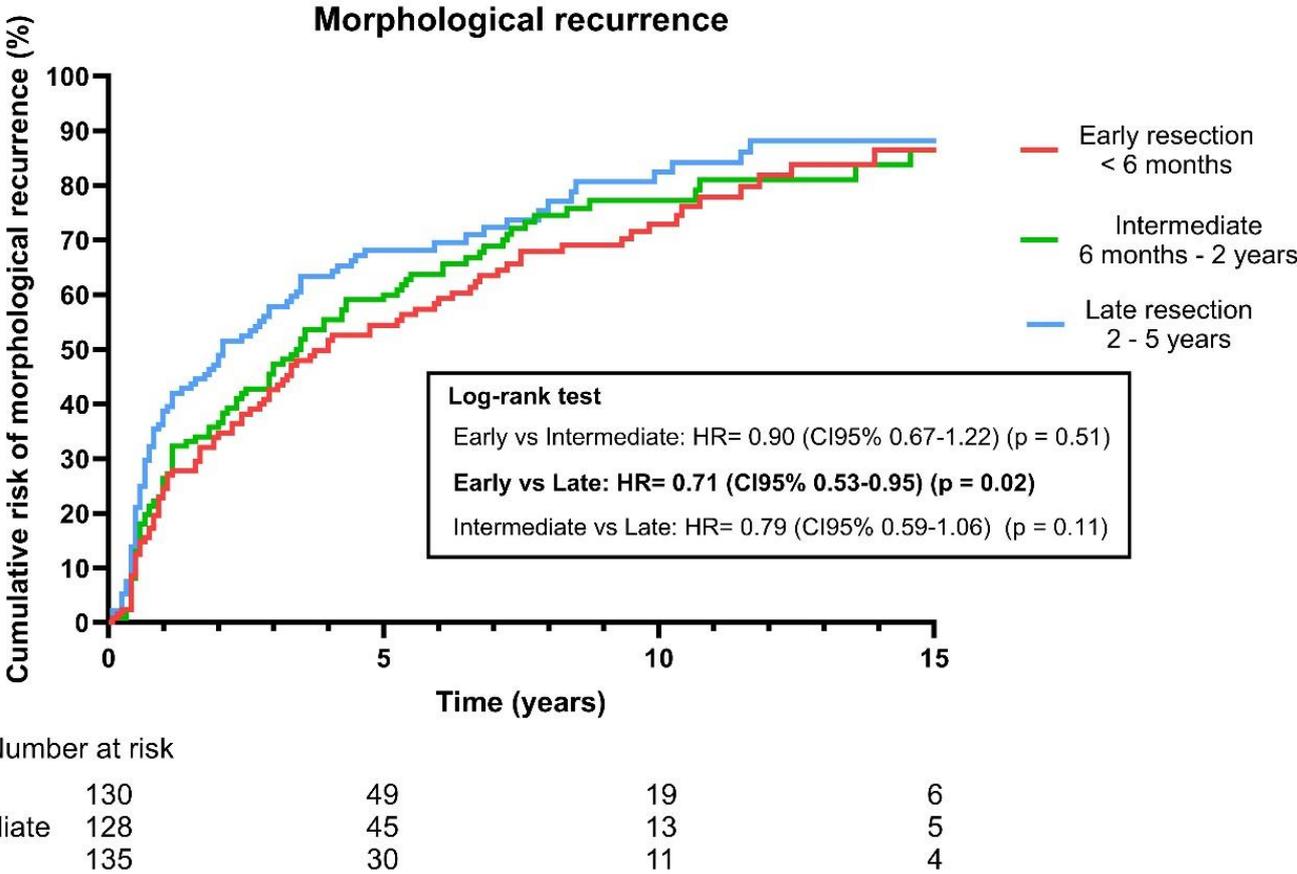
**Predictive factors of second ileal resection.** In univariate analysis, age, sex, smoking status, resection groups, disease location and perianal disease were not predictive factors of second ileal resection (**Table 2**). Having a segmental ileal resection was associated with a higher risk of having a second resection (HR: 2.30 [CI95% 1.25-3.94]) (p=0.004). Anti-TNFs exposure before first surgery was associated with a higher risk of second ileal resection (HR: 2.82 [1.66-4.64]) (p<0.001).

Multivariate Cox regression analysis showed that only segmental ileal resection (HR: 1.98 [1.07-3.44]) (p=0.02) and anti-TNFs exposure before first surgery (HR: 2.82 [1.53-4.74]) (p<0.001) were significantly associated with a higher risk of a second ileal resection. Early resection and intermediate resection groups were not predictive factors of second ileal resection both in univariate and multivariate analyses.

Clinical variables at first surgery	Univariate Hazard ratio (95%CI)	p-value	Multivariate Hazard ratio (95%CI)	p-value
Age (year)	1.0 (0.98-1.0)	0.93		
Sex (Female)	0.84 (0.53-1.33)	0.46		
Smoking*	1.32 (0.82-2.17)	0.27		
Group (reference: Late resection)				
Early resection (< 6 months)	0.94 (0.55-1.60)	0.81	1.34 (0.75-2.43)	0.33
Intermediate (6 months–2 years)	0.61 (0.33-1.09)	0.10	0.77 (0.41-1.40)	0.39
Late resection (2–5 years)				
Type of surgery (reference: Ileocecal resection)				
Segmental ileal resection	<b>2.30 (1.25-3.94)</b>	<b>0.004</b>	<b>1.98 (1.07-3.44)</b>	<b>0.02</b>
Indication (reference: Medical treatment failure)				
Stenosis or Abscess	0.55 (0.32-1.03)	0.048	0.59 (0.33-1.13)	0.09
Disease location (reference: L1)				
L3	1.16 (0.69-1.87)	0.57		
Upper digestive tract disease	0.88 (0.27-2.14)	0.81		
Perianal disease before first surgery	0.73 (0.32-1.44)	0.41		
Anti-TNFs before first surgery	<b>2.82 (1.66-4.64)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.82 (1.53-4.74)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Prophylactic treatments < 6 months after first surgery**	1.10 (0.67-1.90)	0.63		

**Table 2. Predictive factors of second ileal resection.** Only clinical variables with p-value<0.2 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. \*, former smoker and active smoker were considered as “smoking” in the model. \*\*, prophylactic treatments were defined as immunosuppressants, and advanced therapies prescribed within 6 months after the first surgery.

**Cumulative risk of morphological recurrence.** In the early resection group, 90 (69.2%) patients had endoscopic or imaging recurrence, while it was the case for 90 (70.3%) patients in the intermediate resection group and 95 (73.1%) in late resection group (**Figure 4**). The median time before morphological recurrence was statistically higher in the early resection group with 4.00 years (CI95% 3.08-6.58) compared to the late resection group with 2.08 years (CI95% 1.50-3.50) ( $p=0.02$ ). Patients with early resection had a lower risk of morphological recurrence compared to the late resection group (HR: 0.71 [CI95% 0.53-0.95]) ( $p=0.02$ ). This difference was not statistically significant for intermediate resection group compared to the other two groups.



**Figure 4. Cumulative risk of morphological recurrence.** Morphological recurrence: endoscopic or imaging recurrence. Early resection: ileal resection within 6 months after CD diagnosis. Intermediate: ileal resection between 6 months and 2 years after CD diagnosis. Late resection: ileal resection between 2 and 5 years after CD diagnosis. HR: Hazard ratio. CI95%: 95% Confidence Interval.

**Outcomes at ten years.** There was no difference at 10 years in terms of cumulative risk of third surgery, appearance of perianal disease after first surgery, perianal surgery, and endoscopic dilation of the ileocolonic anastomosis (**Table S1**). The need for second line advanced therapies (ustekinumab/vedolizumab/tofacitinib) was significantly higher in the late resection group compared to early resection group ( $p=0.02$ ).

## Discussion

From our study, we show that patients who underwent an early ileal resection within 6 months following diagnosis did not have a higher risk of second ileal resection compared to patients with later ileal resection. Moreover, they required less advanced therapies and had fewer morphological recurrences, suggesting that early resected patients may have less severe disease course.

In contrast to other studies (63,86), our patients had well-defined phenotypes at first surgery owing to SUVIMIC database, which is used in daily clinical practice by the medical staff of Saint-Antoine and in Beaujon Hospital. Indeed, disease location and behaviour data were not collected in previous studies about the natural history of early resected patients. In our two centres, the indications of first surgery were mostly stenoses or abscesses, particularly in the early resection group and most of them had never been exposed to IBD treatments compared to intermediate or late resection groups showing that early surgery is only performed as a last resort. Again, this is a major asset of our study compared with national registries, as we had access to detailed clinical backgrounds at the time of the first surgery.

As there is no clear definition of early intervention in CD, we arbitrarily chose the 6 months interval between CD diagnosis and first intestinal resection, whereas other studies have used surgery at the very time of diagnosis to qualify the procedure as early (86). Recent data from a Danish nationwide cohort study also used the threshold of 30 days (63). The 6-month threshold was designed in order not to exclude patients who received first-line medical treatments such as corticosteroids for stenoses or antibiotic therapy for abscesses. Even though, the definition of early is inconsistent across studies, our results are in line with other retrospective studies including a lower use of postoperative treatments in early resected patients.

The most striking finding emerging from our study was the survival rate without postoperative treatments. Early resected patients had 50% chance to remain treatment-free after first surgery for nearly up to four years. The recent data from Agrawal et al. showed consistent results with nearly half of the patients that did not need immunosuppressants, biologics or re-resection (84). It is important to note that we find the same proportion of patients without treatment at 5 years, supporting the robustness of our results. We performed sensitivity analyses by censoring treatments

introduced within 6 months after surgery, to differentiate prophylactic treatments and reactive treatments during relapses. Survival without postoperative treatment was not statistically different between the three groups. Even so, we still observed a trend with a higher survival without postoperative treatments in the early resection group, suggesting that these patients may have an attenuated disease course.

Whereas Sarikaya et al. showed a lower risk of re-resection in their early resected patients compared to patients undergoing surgery after 5 years following CD diagnosis, the risk of second ileal resection was not statistically different between these two groups in our study (63). It may be explained by a relative lack of power with a more restricted number of studied patients as compared to the nationwide cohort study. Of note, as we had access to detailed medical information, we focused on the clinically relevant anastomosis re-resections whereas their definition of re-resection included all types of intestinal surgery.

Likewise, Aratari et al. compared resection at diagnosis and late resection defined as more than one month after diagnosis (86). While they used a similar method of study, the definition of early surgery was different. They found no difference in terms of second surgery and the need for immunosuppressants. To note, in this work thiopurines and methotrexate were not separated from biologics. Also, one of the main differences between the two studies might have been the substantial number of patients included before anti-TNF approval as suggested by their limited number of patients treated with biologics after surgery.

Furthermore, the early resection group showed a lower risk of morphological recurrences. As far as we know, only one retrospective study showed similar results (86). However, in their study, morphological recurrence was defined as the need for systemic steroids for symptomatic disease in the presence of endoscopic and/or radiologic recurrence. In our work, data on morphological recurrence were collected independently from medical treatment prescriptions. All these studies suggest that early resection could be associated with a less severe phenotype.

Regarding predictive factors of second surgery, segmental ileal resection as well as anti-TNF exposure before first surgery were independently associated with a higher risk of second surgery. A pathophysiological explanation may be that the removal of the ileocecal valve limits the risk of recurrence by reducing the exposition to the

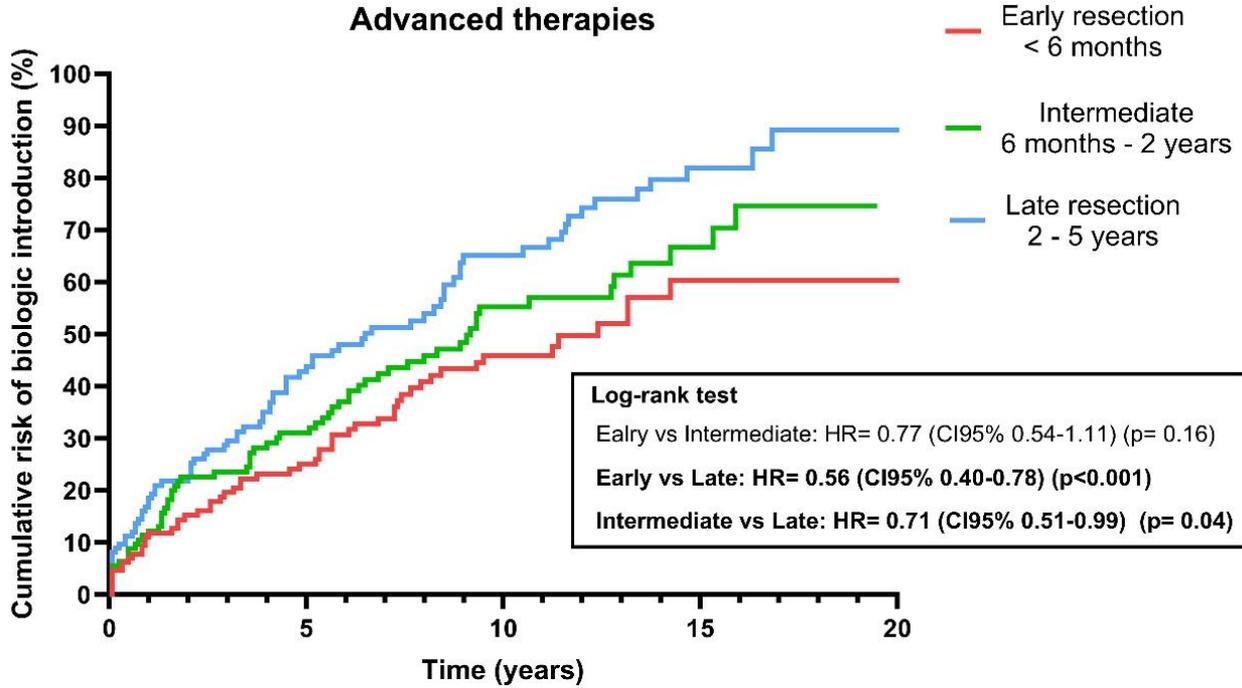
microbiota. Indeed, the removal of the ileocecal may accelerate the faecal stream by suppressing the ileal brake. This could also be explained with a higher resected length during segmental ileal resection compared to ileocecal resection. Aaltonen et al. showed that small bowel resections have higher risk of re-resection, approximately 3 times more than ileocecal resection (94,95). Previous studies and our own suggest that CD confined to the small bowel may be more severe than ileocecal disease. As for anti-TNF exposure before first surgery as a predictive factor of second surgery, we can hypothesize that patients with anti-TNF failure before surgery would be more refractory to medical treatments after surgery and so be more severe. This result highlights the importance of anti-TNF failure as an independent factor of postoperative recurrence, suggesting that this criterion could be used in clinical practice to predict relapse.

The strengths of our study are the large number of patients with a well-detailed cohort in a multicentric setting. Data are robust as they were prospectively collected daily using a routine medical chart record software.

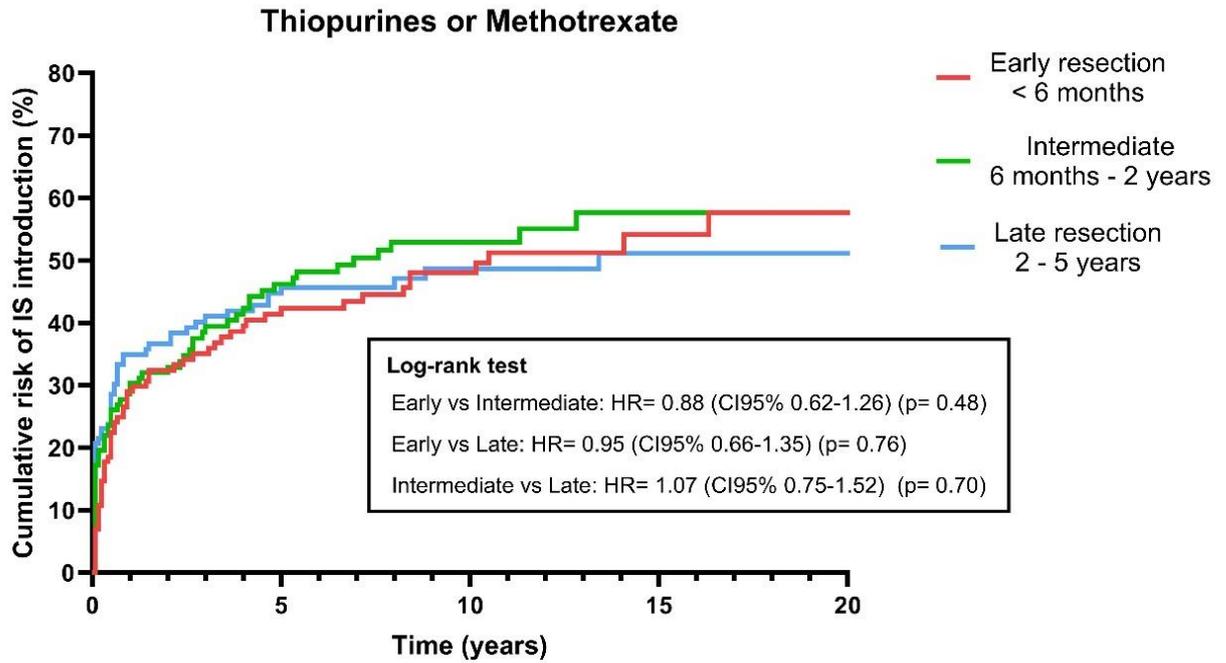
Some limitations need to be discussed. Seventy-seven patients were lost to follow-up after the first operation, which can be explained by the fact that our two tertiary centres are referral centres for IBD in a large region of France, where patients are transferred for complications of the disease and then followed back again in their original centre. Another limitation lies in the definition of morphological recurrence, which we considered to be morphological examination at any time point. Due to the real-life data, not all patients underwent endoscopic or radiological assessment within one year of ileal resection. However, morphological recurrences were often observed after the first year, suggesting that the exams may have been prescribed because of clinical or biological relapses.

In summary, we demonstrate that early ileal resection in CD is not associated with worse long-term outcomes compared with late resection. On the contrary, early resected patients require less postoperative treatments and have less morphological recurrences after surgery. These data suggest that patients entering CD with complications requiring early ileal resection represent a subtype of less severe patients who should not be over-treated.

# Supplementary materials

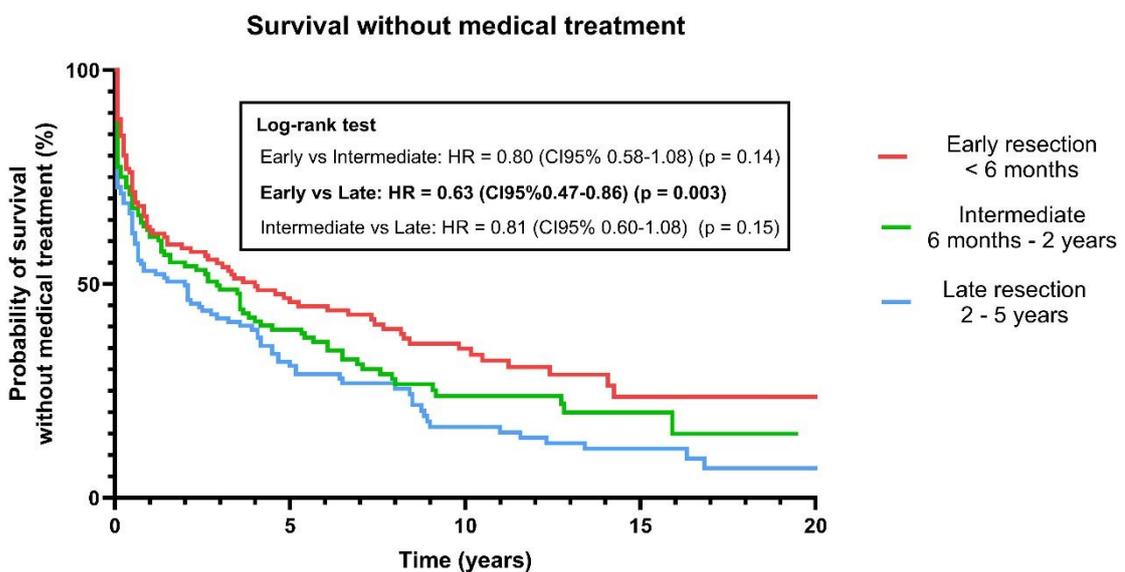


**Figure S1. Cumulative risk of advanced therapies introduction after first surgery.** Advanced therapies are defined as immunosuppressants, biologics or tofacitinib.



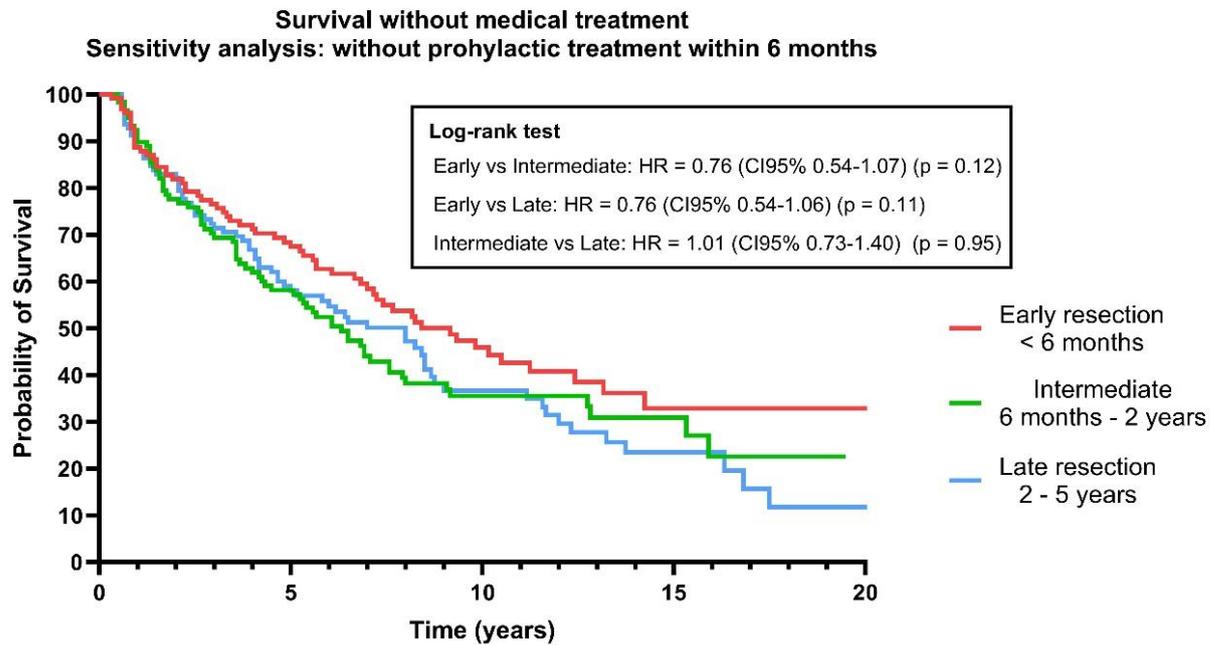
	Number at risk				
	0	5	10	15	20
Early	130	61	35	14	3
Intermediate	128	56	26	8	4
Late	135	57	31	14	3

**Figure S2. Cumulative risk of starting thiopurines or methotrexate after first surgery.**



	Number at risk				
	0	5	10	15	20
Early	130	50	27	8	2
Intermediate	128	43	17	6	1
Late	135	33	14	7	2

**Figure S3. Survival without medical treatment after first surgery.** Medical treatments are defined as thiopurines/methotrexate or advanced therapies (anti-TNFs/ vedolizumab/ ustekinumab/ tofacitinib).



Number at risk

Early	130	73	29	9	2
Intermediate	128	63	23	9	1
Late	135	57	24	9	2

**Figure S4. Sensitivity analysis of survival without medical treatment (without prophylactic treatments started within 6 months after first surgery).**

Risk at 10 years % (95% CI)	Group A Early resection (n=130)	Group B Intermediate (n=128)	Group C Late resection (n=135)	Log-rank test p-value A vs B	Log-rank p-value A vs C
Third ileal resection	5.2 (2.2-12.2)	1.5 (0.2-9.9)	1.9 (0.5-7.3)	0.2	0.7
Perianal disease	11.3 (6.5-19.3)	11.7 (6.8-20.0)	11.9 (6.6-20.9)	0.6	0.9
Perianal surgery	7.6 (3.8-15.1)	6.6 (3.2-13.4)	11.1 (6.2-19.6)	0.9	0.3
Endoscopic dilation	1.4 (0.2-9.6)	3.5 (1.1-10.8)	2.3 (0.6-9.1)	0.4	0.4
Anti-TNFs	45.8 (36.6-56.2)	55.2 (45.4-65.5)	65.0 (55.2-74.8)	0.2	<0.001
Second line advanced therapies*	9.3 (4.7-17.9)	13.6 (7.6-23.5)	14.5 (8.8-23.6)	0.4	0.02

**Table S1. Outcomes at 10 years.** Perianal disease: appearance of perianal disease after first surgery; endoscopic dilation: endoscopic balloon dilation of the ileocolonic anastomosis; \*Second line advanced therapies: ustekinumab or vedolizumab or tofacitinib.

## Conclusion

En résumé, nous démontrons que la résection iléale précoce dans la MC n'est pas associée à de plus mauvais résultats à long terme comparée à la résection tardive. Au contraire, les patients ayant une résection précoce nécessitent moins de traitements médicaux en post-opératoire et présentent moins de récurrences morphologiques après la chirurgie. Ces données suggèrent que les patients entrant dans la MC avec des complications nécessitant une résection iléale précoce représentent un sous-type de patients moins sévères qui ne doivent pas être surtraités.

## Bibliographie

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10080):1741–55.
2. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):564–71.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599–603.
4. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):50–65.
5. Török HP, Glas J, Endres I, Tonenchi L, Teshome MY, Wetzke M, et al. Epistasis between Toll-like receptor-9 polymorphisms and variants in NOD2 and IL23R modulates susceptibility to Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1723–33.
6. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome- Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):524–37.
7. Seksik P. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003 Feb 1;52(2):237–42.
8. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6.
9. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016 Mar;65(3):415–25.
10. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J*. 2017 Apr;11(4):841–52.
11. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug 1;127(2):412–21.
12. 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 Feb;110(2):424–31.

13. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Nov;13(11):1403–11.
14. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001 Apr;120(5):1093–9.
15. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):2113–6.
16. Sher ME, Bank S, Greenberg R, Sardinha TC, Weissman S, Bailey B, et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1999 May;5(2):73–8.
17. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1994 Mar 24;330(12):811–5.
18. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, et al. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020 May;18(6):1381–92.
19. Yanai H, Levine A, Hirsch A, Boneh RS, Kopylov U, Eran HB, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan;7(1):49–59.
20. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Bernstein CN, Burke KE, Lochhead PJ, Sasson AN, et al. Lifestyle, behaviour, and environmental modification for the management of patients with inflammatory bowel diseases: an International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases consensus. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jul;7(7):666–78.
21. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
22. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1785–94.
23. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;18(1):56–66.
24. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749–53.

25. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144-164K.
26. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Oct 1;1(2):147–58.
27. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021 Feb 1;15(2):171–94.
28. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskis L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019 Mar 1;68(3):423–33.
29. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244–50.
30. 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 Apr;122(4):875–80.
31. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
32. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955 Oct 29;2(4947):1041–8.
33. Rhodes J, Beck P, Bainton D, Campbell H. CONTROLLED TRIAL OF AZATHIOPRINE IN CROHN'S DISEASE. *The Lancet*. 1971 Dec 11;298(7737):1273–6.
34. Willoughby JMT, Beckett J, Kumar P, Dawson AM. CONTROLLED TRIAL OF AZATHIOPRINE IN CROHN'S DISEASE. *The Lancet*. 1971 Oct 30;298(7731):944–7.
35. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):292–7.
36. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029–36.
37. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1398–405.

38. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541–9.
39. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876–85.
40. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. 2007 Mar 1;132(3):863–73.
41. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323–33; quiz 591.
42. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep 1;56(9):1232–9.
43. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan 1;132(1):52–65.
44. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):53–60.
45. Bouhnik Y, Pineton de Chambrun G, Lambert J, Nachury M, Seksik P, Altwegg R, et al. Adalimumab in Biologic-naïve Patients With Crohn's Disease After Resolution of an Intra-abdominal Abscess: A Prospective Study From the GETAID. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2023 Jan 31;S1542-3565(23)00072-1.
46. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
47. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016 Nov 1;10(11):1259–66.
48. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(10):1102–13.

49. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519–28.
50. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
51. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1045–58.
52. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):23–32.
53. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
54. Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Oct 1;157(4):997-1006.e6.
55. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet Lond Engl*. 2022 May 28;399(10340):2031–46.
56. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1966–80.
57. Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ, Hua SY, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep 1;5(9):819–28.
58. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):155–68.
59. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000 Aug;43(8):1141–5.
60. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RCG. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2373–81.

61. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2015 Mar;9(3):293–301.
62. Cohen BL, Fleshner P, Kane SV, Herfarth HH, Palekar N, Farraye FA, et al. Prospective Cohort Study to Investigate the Safety of Preoperative Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Intra-abdominal Surgery. *Gastroenterology*. 2022 Jul 1;163(1):204–21.
63. Sarikaya MZ, Zhao M, Lo B, Bendtsen F, Burisch J. Disease course and treatment outcomes of Crohn's disease patients with early or late surgery – A Danish nationwide cohort study from 1997 to 2015. *Dig Liver Dis*. 2023 Jul;55(7):872–9.
64. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007 Oct;50(10):1674–87.
65. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, et al. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2011 May;54(5):586–92.
66. Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A, Tropeano FP, et al. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2020 Aug;272(2):210–7.
67. Alibert L, Betton L, Falcoz A, Manceau G, Benoist S, Zerbib P, et al. DOP78 Does KONO-S anastomosis reduce recurrence in Crohn's disease compared to conventional ileocolonic anastomosis? A nationwide propensity score-matched study from GETAID Chirurgie Group (KoCoRICCO study). *J Crohns Colitis*. 2023 Feb 1;17(Supplement\_1):i155.
68. Bellolio F, Cohen Z, MacRae HM, O'Connor BI, Victor JC, Huang H, et al. Strictureplasty in selected Crohn's disease patients results in acceptable long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012 Aug;55(8):864–9.
69. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Oct;13(10):1770–5.
70. Hong MKH, Craig Lynch A, Bell S, Woods RJ, Keck JO, Johnston MJ, et al. Faecal diversion in the management of perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2011 Feb;13(2):171–6.
71. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1415–22.

72. Pariente B, Torres J, Burisch J, Arebi N, Barberio B, Duricova D, et al. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021 Sep 1;161(3):853-864.e13.
73. Scarpa M, Ruffolo C, D'Incà R, Filosa T, Bertin E, Ferraro S, et al. Health-related quality of life after ileocolonic resection for Crohn's disease: long-term results. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):462-9.
74. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10014):156-67.
75. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1990 Oct [cited 2023 May 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394349/>
76. Kim KO. Endoscopic activity in inflammatory bowel disease: clinical significance and application in practice. *Clin Endosc*. 2022 Jul 28;55(4):480-8.
77. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(9):924-32.
78. Mowat C, Arnott I, Cahill A, Smith M, Ahmad T, Subramanian S, et al. Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;1(4):273-82.
79. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1568-78.
80. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Apr 11;385(9976):1406-17.
81. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;2(11):785-92.
82. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, van Dongen JM, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. *Gut*. 2019;68(10):1774-80.
83. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;5(10):900-7.

84. Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, Ungaro RC, Faye AS, Jess T, et al. Early ileocecal resection for Crohn's disease is associated with improved long-term outcomes compared to anti-tumor necrosis factor therapy: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2023 Jun;S0016508523008727.
85. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):337-346.e10.
86. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov;26(10):1303-12.
87. Spinelli A, Carvello M, Adamina M, Panis Y, Warusavitarne J, Tulchinsky H, et al. Patients' perceptions of surgery for inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2021 Oct;23(10):2690-8.
88. Kelm M, Anger F, Eichlinger R, Brand M, Kim M, Reibetanz J, et al. Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease. *J Clin Med*. 2021 Feb 12;10(4):731.
89. 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 Nov;107(11):1693-701.
90. Le Baut G, Kirchgesner J, Amiot A, Lefevre JH, Chafai N, Landman C, et al. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2021 Aug;19(8):1602-1610.e1.
91. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 26;13(3):273-84.
92. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2512-21.
93. Schaefer M, Laurent V, Grandmougin A, Vuitton L, Bourreille A, Luc A, et al. A Magnetic Resonance Imaging Index to Predict Crohn's Disease Postoperative Recurrence: The MONITOR Index. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):e1040-9.
94. Aaltonen G, Keränen I, Carpelan-Holmström M, Lepistö A. Risk factors for anastomotic recurrence after primary ileocaecal resection in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;30(10):1143-7.
95. Aaltonen G, Carpelan-Holmström M, Keränen I, Lepistö A. Surgical recurrence in Crohn's disease: a comparison between different types of bowel resections. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Apr;33(4):473-7.

# Annexe

Figure 1. Facteurs impliqués dans la physiopathologie des MICI.

Figure 2. Facteurs influençant l'inflammation intestinal au cours des MICI.

Figure 3. Facteurs environnementaux associés aux MICI.

Figure 4. Quatre stades épidémiologiques de l'évolution des MICI.

Figure 5. Carte mondiale des stades épidémiologiques de l'évolution des MICI en 2020.

Figure 6. Evolution de la localisation de la maladie de Crohn au sein de la cohorte Epi-IBD entre le diagnostic et à 5 ans du suivi.

Figure 7. Les différents comportements de la maladie de Crohn.

Figure 8. Estimation de Kaplan-Meier de l'absence de complication pénétrante (courbe supérieure) et de l'absence de complication sténosante et/ou pénétrante (courbe inférieure) chez 2002 patients atteints de maladie de Crohn.

Figure 9. Schéma d'une résection iléo-caecale.

Figure 10. Stricturoplastie type Heineke-Mickulicz.

Figure 11. Score de Lémann modélisant les dommages digestifs au cours de la maladie de Crohn.

Figure 12. Survie sans récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn.

Figure 13. Aspect endoscopique de l'indice de Rutgeerts.

Figure 14. Survie sans récurrence clinique en fonction du score de Rutgeerts à 6 mois d'une résection iléo-caecale de maladie de Crohn.

Figure 15. Proportions de score de Rutgeerts en fonction des facteurs de risque de récurrence post-opératoire.

Figure 16. Résultat principal de l'étude LIR!C.

Figure 17. Résultats de l'étude LIR!C à 5 ans.

Tableau 1. Classification de Montréal de la maladie de Crohn.

Tableau 2. Les anticorps monoclonaux ou biothérapies avec une autorisation de mise sur le marché en France dans la maladie de Crohn.

Tableau 3. Facteurs de risques d'infection intra-abdominale après une chirurgie de maladie de Crohn et les mesures à appliquer.

Tableau 4. Indice de Rutgeerts à l'iléocoloscopie entre six mois et un an de la résection iléo-caecale.

## SERMENT D'HIPPOCRATE



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 !



# Early ileal resection in Crohn's disease is not associated with severe long-term outcomes: the ERIC Study

## Background and aims

Early complicated Crohn's disease (CD) may require ileal resection as first-line treatment. We aimed to evaluate the long-term outcomes of patients who underwent early ileal resection after diagnosis.

## Methods

We conducted a retrospective study in two French inflammatory bowel diseases (IBD) referral centres, including patients with ileocecal resection and segmental ileal resection within 5 years following CD diagnosis. Early resection was defined as a surgery within 6 months following diagnosis, intermediate resection between 6 months and 2 years and late resection between 2 and 5 years. The primary outcome was the cumulative risk of a second ileal surgery. Secondary outcomes included the use of postoperative treatments and morphological recurrence after the initial surgery.

## Results

Among the 393 patients who underwent ileal resection within the 5 years following CD diagnosis, 130 patients had an early resection, 128 had an intermediate resection and 135 had a late surgery. The cumulative risk of second surgery at 10-years, was not significantly different in the early resection group (25.0% [CI95% 17.4-35.2]), compared to intermediate (16.8% [CI95% 10.5-26.2]) ( $p=0.17$ ) or late resection group (22.7% [CI95% 15.1-33.3]) ( $p=0.83$ ). The early resection group required fewer postoperative treatments than the late resection group with median survivals without treatments of 3.7 years and 0.9 years, respectively ( $p=0.002$ ). Early resected patients had significantly less evidence of morphological recurrence compared to the late resection group ( $p=0.02$ ).

## Conclusion

While early ileal resection in Crohn's disease is not associated with a higher risk of second resection, it may be associated with reduced use of medical treatments and fewer morphological recurrences.