



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Anticorps anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire dans la
maladie de Crohn : étude rétrospective de 57 cas dans un centre
tertiaire.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2014 à 16h

Au Pôle Formation

Par Michael COLLINS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Antoine CORTOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

Madame le Docteur Maria NACHURY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume PINETON DE CHAMBRUN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Résumé	6
Introduction	8
.I. GENERALITES	8
A. Epidémiologie.....	8
B. Physiopathologie	8
C. Diagnostic et histoire naturelle.....	8
D. Traitement médical de la maladie de Crohn.....	10
E. Chirurgie dans la maladie de Crohn	12
.II. RECIDIVE POSTOPERATOIRE	13
A. Généralités sur la récurrence postopératoire.....	13
B. Evaluation de la récurrence endoscopique et clinique.....	14
C. Epidémiologie de la récurrence postopératoire	15
D. Facteurs de risque de récurrence postopératoire.....	16
.III. TRAITEMENTS PREVENTIFS DE LA RECIDIVE POSTOPERATOIRE	16
A. Traitements conventionnels	16
B. Traitements anti-TNF α	17
1. Etudes concernant l'infliximab	17
2. Etudes concernant l'Adalimumab	18
.IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE	20
Patients et méthodes	21
.V. SCHEMA DE L'ETUDE	21
A. Design de l'étude.....	21
B. Aspects éthiques.....	21
C. Recueil des données.....	21
.VI. PATIENTS	22
A. Critères d'inclusions et de non inclusions prédéfinis pour la sélection des malades.....	22
B. Données démographiques	23
C. Chirurgie index.....	24
D. Traitements postopératoires	24
E. Evolution postopératoire.....	24
.VII. Méthodes statistiques	25
Résultats	27
.VIII. Descriptif de la population analysée	27
A. Sélection des patients.....	27
B. Caractéristiques démographiques préopératoires	28
C. Exposition aux traitements antérieurs	30
D. Caractéristiques de la chirurgie index et facteurs de risque de récurrence	31
E. Facteurs de risque de récurrence postopératoire.....	32
F. Prophylaxie de la récurrence postopératoire reçue.....	32
.IX. Récurrence de la maladie de Crohn à un an	34
A. Récurrence endoscopique	34
B. Récurrence radiologique	34
C. Récurrence clinique	35
D. Récurrence chirurgicale	35
.X. Récurrence en fin de suivi	35
A. Endoscopique	35
B. Récurrence Radiologique.....	36
C. Récurrence clinique	37
D. Récurrence de chirurgie	38

.XI. Analyse des facteurs prédictifs de récurrence postopératoire.....	39
A. En analyse univariée,.....	39
B. Analyse multivariée,.....	41
Discussion	42
Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49

RESUME

Contexte : La chirurgie de résection intestinale concerne un malade sur deux atteints de maladie de Crohn au cours du suivi. Le principal risque après chirurgie est la récurrence de la maladie de Crohn en postopératoire. Des études randomisées contrôlées ont montré que l'infliximab et l'adalimumab étaient efficaces pour la prévenir. En outre, ces études présentaient des effectifs faibles et incluaient peu de patients déjà traités par anti-TNF α . Le but de notre travail était de décrire l'utilisation des anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire dans notre centre, d'évaluer le taux de récurrence clinique d'identifier les facteurs prédictifs de moindre efficacité de cette stratégie.

Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective, observationnelle sur l'ensemble des patients opérés d'une résection intestinale pour maladie de Crohn dans notre centre tertiaire entre 2005 et 2013, mis sous anti-TNF α dans les trois mois postopératoire, en indication de prévention de la récurrence.

Résultats : Sur 785 malades opérés entre janvier 2005 et juin 2013, 65 patients étaient éligibles, dont 57 présentaient des données exploitables. La coloscopie à un an a été réalisée chez 39 d'entre eux. Vingt-deux malades avaient déjà été opérés, et 79% d'entre eux avaient déjà reçu des anti-TNF α avant la chirurgie. La récurrence clinique à un an était de 19%, la récurrence endoscopique à un an de 42%. La récurrence clinique était corrélée à la récurrence endoscopique ($p=0,0075$). En analyse multivariée, deux paramètres étaient significativement associés à la récurrence clinique : le tabagisme postopératoire (HR 3,17 [1,2-7,8] $p=0,013$), et l'exposition antérieure à plus d'un agent anti-TNF α en préopératoire (HR 4,3[1,3-14] $p=0,01$).

Conclusion : Dans notre centre, la récurrence clinique postopératoire sous anti-TNF α était faible comparée aux données de référence en population de centre tertiaire tout venant. Cependant, les taux de récurrence clinique et endoscopique étaient plus élevés que dans les études antérieures testant les anti-TNF α dans cette indication. Les patients ayant reçus en préopératoire au moins deux agents anti-TNF α présentaient un taux de récurrence postopératoire très important. Chez les patients à haut risque de récurrence et en échec des anti-TNF α , un traitement de prévention de la récurrence postopératoire par une autre classe thérapeutique pourrait être discuté.

INTRODUCTION

.I. GENERALITES

A. Epidémiologie

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), dont l'incidence en Europe est estimée entre 0,5 et 10,6 pour 100 000 habitants par an, et la prévalence en Europe à 1,6 Millions de patients. (1) Des estimations épidémiologiques récentes pour le nord-est de la France, basée sur la cohorte de patients EPIMAD, font état d'une incidence de MC en augmentation, passée de 5,2 à 6,7 cas pour 100 000 habitants en 20 ans, avec une prévalence de 7409 cas sur une population de 5,7 million d'habitants, soit 129 patients atteints de MC pour 100 000 habitants(2). La MC est donc un problème majeur de santé publique, du fait de la tranche d'âge au diagnostic, de l'impact sur la qualité de vie, et des coûts directs et indirects associés.

B. Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Crohn est complexe, multifactorielle, et associe une composante génétique(3), un déséquilibre de la flore intestinale(4), et une réponse inflammatoire inadaptée, influencés par des facteurs environnementaux dont certains, comme le tabac, sont bien établis(5)

C. Diagnostic et histoire naturelle

La maladie de Crohn est responsable d'une inflammation transfixiante de la paroi intestinale caractérisée histologiquement par une atteinte transmurale, des ulcérations creusantes, et parfois des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse, très évocateurs du diagnostic.

Cliniquement, elle entraîne des symptômes invalidants à type de diarrhée et douleur abdominale, un amaigrissement et des malabsorptions en macro et micronutriments. La maladie de Crohn peut se compliquer de manifestations ano-périnéales à type de fistules, abcès et fissures anales et des manifestations extradigestives. On peut classer le phénotype de la maladie dans la classification de Montréal(6) selon son âge de survenue, sa topographie et son phénotype (tableau 1).

Age au diagnostic	A1 : diagnostic avant 17 ans A2 : diagnostic entre 17 et 40 ans A3 : diagnostic après 40 ans
Topographie	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : atteinte du tractus digestif haut p : atteinte périnéale
Phénotype	B1 : inflammatoire B2 : sténosant B3 : perforant

Tableau 1 Classification de Montréal selon Satsangi et al

La maladie de Crohn est une maladie chronique évoluant par poussées pour laquelle aucun traitement curatif n'est encore disponible. L'évolution de la maladie de Crohn peut être émaillée de complications sévères (sténose, occlusion, perforation abcès intra-abdominal, colite grave) nécessitant souvent un recours à une chirurgie de résection intestinale. Plus récemment, l'aspect intégré de l'évolution de la maladie de Crohn a été abordé par la définition d'un score de destruction intestinale, le score

de Lémann (7). Sur la figure 1, est schématisée l'évolution naturelle des lésions de maladie de Crohn, du stade préclinique vers les poussées itératives et la constitution progressive de lésions irréversibles. A l'évidence, la chirurgie de résection intestinale constitue l'évènement conduisant à un sacrifice anatomique et fonctionnel définitif.

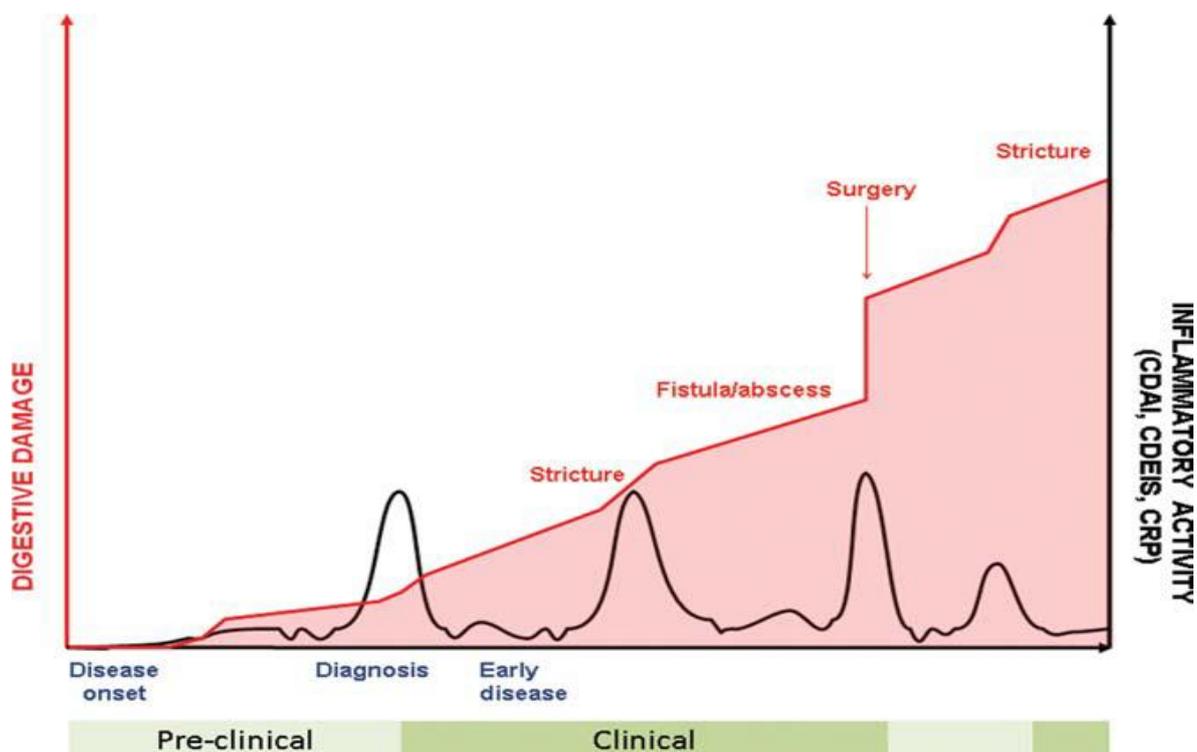


Figure 1. Histoire naturelle de la maladie de Crohn, d'après Pariente et al.

D. Traitement médical de la maladie de Crohn

Les traitements médicaux de la maladie de Crohn doivent donc avoir pour objectif la mise en rémission lors des poussées, et le maintien de la rémission une fois celle-ci-obtenue. De plus en plus, la stratégie thérapeutique, initialement principalement basée sur le principe de rémission clinique, s'oriente vers la recherche d'une cicatrisation muqueuse complète, dans le but de préserver au maximum le capital fonctionnel intestinal(8).

Les principaux traitements à disposition pour atteindre ces objectifs dans la maladie de Crohn sont les corticoïdes (uniquement dans le traitement des poussées), les immunosuppresseurs (thiopurines et méthotrexate) et les anti-TNF α .

Dans ce travail, nous traiterons plus particulièrement des anticorps anti-TNF α , dont l'arrivée au début des années 2000 a radicalement modifié la prise en charge des patients atteints de MICI. Cette classe thérapeutique comprend trois anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF α .

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires dont les MICI (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis) (9).

Les anticorps anti-TNF α ont été développés dans l'induction de la rémission et le maintien de cette dernière, avec une efficacité démontrée pour l'infliximab (anticorps chimérique) dans les essais ACCENT 1 et 2 (10) (11), pour l'adalimumab (anticorps humanisé) dans les essais CLASSIC I et II(12) (13) et CHARM (14), et pour le certolizumab-pegol (fragment FAB humanisé pegylé) dans les essais PRECISE 1 et 2(15) (16). Enfin, l'essai SONIC (17) a démontré la supériorité de l'infliximab sur l'azathioprine, et la supériorité de l'association azathioprine et infliximab (appelée combothérapie) sur chacun des deux seuls.

A l'heure actuelle, les anti-TNF α sont donc considérés comme le traitement le plus puissant et le plus efficaces pour induire et maintenir la rémission dans la maladie de Crohn.

Ces traitements ont également été associés à une cicatrisation des lésions endoscopiques. En effet, l'essai EXTEND a montré que le traitement par Adalimumab chez des patients présentant des lésions endoscopiques était associé à une augmentation de la proportion de patients en cicatrisation muqueuse à 12 semaines en per protocole (en ITT, le p était à 0,056), et également et de manière plus nette à 52 semaines(18). De même concernant l'infliximab, l'essai SONIC a démontré l'induction d'une cicatrisation muqueuse endoscopique sous infliximab seul, et sous combothérapie.

Or, la cicatrisation muqueuse émerge comme un facteur déterminant de bon pronostic dans l'évolution de la maladie de Crohn, faisant retenir le terme de médicament modifiant le cours de la maladie, permettant d'espérer réduire le nombre de malades dont le capital intestinal se voit diminuer par des complications requérant la chirurgie de résection et donc une perte définitive de fonction (19) (20).

E. Chirurgie dans la maladie de Crohn

Malgré les avancées du traitement médical de la maladie de Crohn ces dernières années, qui ont probablement permis la diminution du taux de chirurgie de résection dans la maladie de Crohn(21), le pourcentage cumulé d'intervention chirurgicale est estimé de 10 à 35% à 1 an, de 21 à 59% à 5 ans et de 37 à 61% à 10 ans. Autrement dit, plus d'un patient sur deux connaîtra au moins un geste de résection au cours de son évolution (22). En effet, la chirurgie reste incontournable dans la maladie de Crohn, et ses principales indications ont été rappelées dans les recommandations ECCO publiées en 2010: les sténoses iléales terminale courte non inflammatoires ou en échec d'une corticothérapie, les perforations abcédées, les fistules intra-abdominales (23).

La chirurgie pour maladie de Crohn est préconisée avec un objectif d'épargne digestive, plutôt que par le souci d'obtenir des marges microscopiquement saine. En effet, l'idée selon laquelle une résection « carcinologique » des lésions aurait permis d'éviter une récurrence a été contredite par le fait que la longueur des marges de résection n'est pas corrélée positivement avec l'absence de récurrence(24).

Afin de pondérer le caractère anodin d'une courte résection iléocaecale, rappelons qu'une résection même limitée de la région iléo-caecale peut être à l'origine d'une diarrhée du fait de la perte de la valvule iléocaecale, autrement appelée valvule de Bauhin(25). Par ailleurs, les douleurs postopératoires, le

préjudice esthétique ainsi que les complications aspécifiques de la chirurgie abdominale doivent toujours faire peser l'indication d'une résection avec précaution. Quand elle doit avoir lieu, une résection intestinale correspond à une altération définitive des fonctions gastro-intestinales qui peut réduire la qualité de vie. Bien qu'un épisode de résection unique puisse être peu invalidant à première vue, c'est principalement la répétition des résections qui peut conduire, à terme, à la constitution d'un syndrome de grêle court, réduisant de manière importante la qualité de vie et compromettant également la survie des patients. Le clinicien doit donc essayer de prévenir les résections intestinales pour maladie de Crohn, mais encore plus essayer de trouver les meilleurs moyens d'en éviter la répétition.

.II. RECIDIVE POSTOPERATOIRE

A. Généralités sur la récurrence postopératoire

Après résection intestinale, même si toutes les lésions visibles de maladie de Crohn ont été traitées, il existe un risque de récurrence de la maladie en postopératoire. L'anastomose iléo-colique est d'ailleurs un modèle d'étude de la physiopathologie de la maladie de Crohn, dans la mesure où il est possible d'y observer la maladie évoluer d'un état connu, postopératoire, présumé sain, vers des lésions de plus en plus sévères avec le temps(26).

La physiopathologie de la récurrence postopératoire est similaire à celle décrite pour la maladie de Crohn, avec une importance de la flore intestinale puisque la récurrence ne survient qu'après rétablissement de continuité ou exposition au flux fécal(27) (28). Cette récurrence postopératoire survient le plus souvent au niveau de l'iléon néo terminal en amont de l'anastomose iléocolique.

Habituellement se succèdent la récurrence endoscopique, la récurrence clinique et parfois la récurrence chirurgicale.

B. Evaluation de la récurrence endoscopique et clinique

La récurrence endoscopique est établie lors d'une endoscopie 1 an après la résection, et cotée de 0 à 4 selon le score de Rutgeerts (figure2) (29) . Ce score est utilisé en pratique clinique quotidienne, avec une récurrence endoscopique lorsque le score est supérieur ou égal à 2, et une rémission lorsque le score est de 0 ou 1.

I0	Aucune lésion endoscopique
I1	Moins de 5 lésions aphtoïdes dans le grêle pré-anastomotique
I2	>5 lésions aphtoïdes avec muqueuse intercalaire saine, lésions confinées à l'anastomose ou lésions ulcérées avec muqueuse d'intervalle saine
I3	Iléite aphtoïde diffuse sur l'iléon pré-anastomotique
I4	Iléite avec ulcérations creusantes, sténose anastomotique

Figure 2 Score endoscopique de Rutgeerts, d'après Rutgeerts et al

Le score endoscopique de Rutgeerts permet de distinguer trois populations de malade (figure 3) : les patients sans récurrence endoscopique qui ont un taux de récurrence clinique faible ; les patients i2, qui ont un risque intermédiaire de récurrence clinique ; les patients i3 et i4, qui ont un très fort risque de récurrence clinique(30).

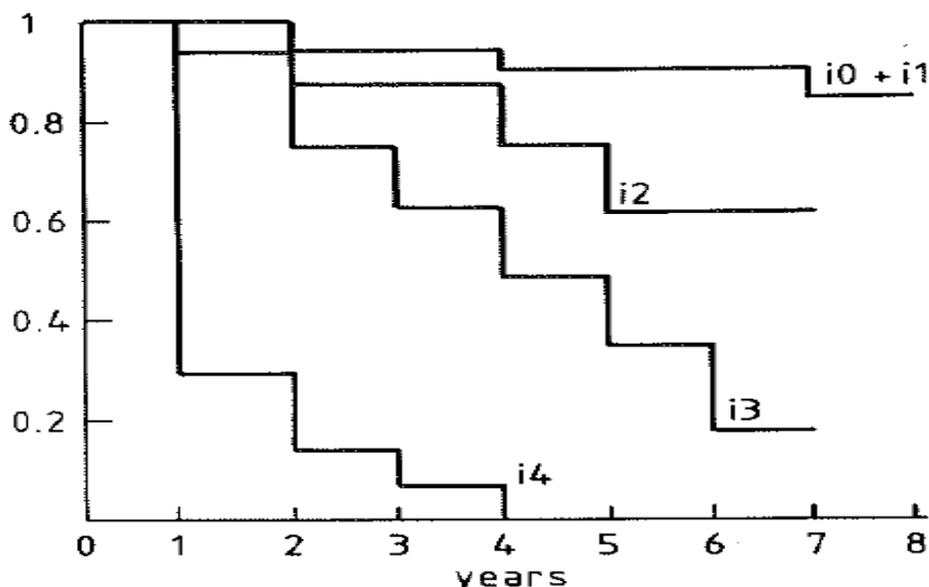


Figure 3 Récurrence clinique en fonction du score de Rutgeerts, d'après

Rutgeerts

L'évaluation de la récurrence clinique postopératoire est difficile à réaliser par le calcul du score d'activité clinique de référence, le CDAI(31). La principale raison en est que le CDAI fait intervenir pour une bonne partie le nombre de selles par jour, la douleur abdominale, et la perception subjective de l'activité de la maladie. Ces éléments sont fortement modifiés par une chirurgie abdominale, ce qui fait du CDAI une somme de facteurs confondants (douleurs postopératoire, diarrhée aux sels biliaires).

De ce fait, l'évaluation de l'activité postopératoire est recommandée par une évaluation clinique associée à l'évaluation colonoscopique à 1 an (32) .

C. Epidémiologie de la récurrence postopératoire

De nombreuses données publiées permettent d'estimer la récurrence endoscopique et clinique après résection intestinale pour maladie de Crohn, en générale rapportées selon le type de population étudiées. Les données présentées ci-dessous proviennent de la méta-analyse publiée par l'équipe du Pr Peyrin-Biroulet.

En population générale, cette récurrence endoscopique est estimée à 58% à 5 ans, et la récurrence clinique de 28 à 45% à 5 ans.

En centre de référence, la récurrence endoscopique à un an est estimée entre 48 et 93% à 1 an, et entre 85 et 100% à 5 ans. La récurrence clinique y est quant à elle estimée de 20 à 37% à 1 an, et de 34 à 47% à 5 ans.

Enfin dans la population des essais randomisés contrôlés, le taux de récurrence endoscopique à 1 an était estimé à 50%, la récurrence clinique à un an était de 25%.(33)

D. Facteurs de risque de récurrence postopératoire

Pour essayer de stratifier les malades selon leur risque de récurrence, des facteurs de risque de récurrence postopératoire ont été décrits, comme le tabagisme actif postopératoire, qui est associé à un taux plus élevé de récurrence clinique (Hazard ratio 2,15), et à un plus grand risque de chirurgie itérative(34). De même, le phénotype B3 (selon Montréal) est associé à un plus haut risque de récurrence, avec un hazard ratio à 1,5, bien qu'il persiste une hétérogénéité dans les données de la méta-analyse faite sur le sujet en 2008 (35).

La présence de lésions anopérinéales est associée à une augmentation du risque de récurrence avec un OR d'1,5. Enfin, l'étendue de la résection pratiquée, surtout si elle est supérieure à 50cm, est associée à une augmentation du risque de récurrence postopératoire avec un OR à 1,4(36) Un antécédent de précédente résection a été confirmé comme étant un facteur de risque de récurrence postopératoire. De manière intéressante, le type d'anastomose (iléocolique ou grêlo-grêlique) n'influait pas le risque de récurrence (37).

L'ensemble des facteurs de risque de récurrence mentionnés ci-dessus ont été reconnus et inscrits dans les recommandations ECCO 2010 sur la prise en charge de la récurrence postopératoire.(32)

.III. TRAITEMENTS PREVENTIFS DE LA RECIDIVE POSTOPERATOIRE

A. Traitements conventionnels

Un traitement prophylactique d'emblée est possible, dès le postopératoire immédiat. Dans cette indication, généralement proposée aux patients présentant des facteurs de risque de récurrence, trois traitements ont fait l'objet de recommandations internationales, basées sur des essais randomisés : les antibiotiques imidazolés dont

la tolérance au long cours limite l'emploi prolongé, les dérivés du 5-ASA et les thiopurines (Azathioprine et 6-mercaptopurine).(32). La limite des études ayant conduit à ces recommandations était principalement la faiblesse de l'effet (8 à 10% d'amélioration) et le taux élevé d'abandon pour effet secondaire concernant les thiopurines.

B. Traitements anti-TNF α

1. Etudes concernant l'infliximab

L'infliximab a été montré efficace dans la prévention de la récurrence postopératoire dans trois études publiées depuis 2009.

La première, de M. Regueiro et al.(38) a étudié l'efficacité de l'infliximab à la posologie de 5mg/kg en induction (S0-S2-S6 puis toutes les 8 semaines) dans la prévention de la récurrence postopératoire. Dans cette étude randomisée, contrôlée contre placebo, le traitement était débuté 1 mois après la chirurgie. Avaient été inclus tous les malades ayant bénéficié d'une résection iléo-colique indépendamment d'un facteur de risque de récurrence, en excluant les premières résections sur maladie de Crohn sténosante évoluant depuis plus de dix ans, les chirurgies laissant en place des lésions actives, les patients non rétablis et les antécédents d'allergie à l'infliximab. Le critère de jugement principal était la récurrence endoscopique de lésions à 54 semaines. Dans cette étude, l'infliximab était démontré comme efficace dans la prévention de la récurrence post opératoire, avec un taux de récurrence endoscopique de 9,1% sous infliximab, contre 84,6% sous placebo. Concernant la récurrence clinique de maladie de Crohn, qui était un des objectifs secondaires, il existait une différence significative, avec 0% dans le groupe traité contre 38,5%, en corrélation avec une récurrence endoscopique.

La deuxième, réalisée par Yoshida et al (39) en 2012, randomisée en ouvert, a comparé l'efficacité d'une prophylaxie par Infliximab débuté dans le mois

postopératoire en association à la mesalamine, comparé à un groupe sous mesalamine seul, sans placebo. 31 malades ont été inclus, dont un seul avait été exposé à l'infliximab au préalable, et 5 aux immunomodulateurs. Le critère de jugement principal était le taux de rémission clinique. Dans cet essai, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le taux de rémission des deux groupes, à un an comme à 3 ans. En revanche, le taux de récurrence endoscopique à 1 an était de 21,4% sous Infliximab, contre 81,3% sans infliximab. Ces données viennent donc corroborer l'étude de Regueiro et al, bien que l'étude ait été négative sur l'objectif principal.

La troisième étude, réalisée en Italie par Armuzzi (40) et al en 2013, prospective, ouverte, a comparé l'infliximab associé à l'azathioprine en prophylaxie primaire chez 22 malades consécutifs comparés à l'azathioprine seul. Les patients de cette étude avaient bénéficié d'une résection iléocœcale, et étaient considérés à haut risque de récurrence puisqu'ils présentaient au moins deux facteurs de risque. Les taux de récurrence endoscopique à un an étaient de 40% dans le groupe azathioprine, contre 9% dans le groupe infliximab, sans que la différence soit significative. Il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence clinique, ou d'élévation de la CRP, à 1 an. Il existait une différence statistiquement significative en termes d'inflammation sur les biopsies iléales à 1 an postopératoire, en faveur du groupe infliximab.

Dans l'ensemble, ces trois études, bien que portant sur des effectifs réduits, montraient une efficacité de l'infliximab dans la prévention de la récurrence endoscopique.

2. Etudes concernant l'Adalimumab

L'efficacité de l'Adalimumab a également été évaluée dans cette indication par deux études prospectives.

La première étude, réalisée par Aguas et al en 2012(41), prospective, multicentrique, observationnelle, a évalué l'efficacité de l'adalimumab en prophylaxie de la récurrence postopératoire chez des patients à haut risque de récurrence (définis dans l'étude comme ayant au moins deux facteurs de risque parmi lesquels le fait d'être fumeurs, avoir un phénotype B3, un antécédent de résection antérieure ou une résection étendue). Cette étude a inclus 29 malades, dont 51% avaient déjà reçu de l'infliximab. La prise antérieure d'adalimumab n'était pas renseignée. Dans cette étude, le taux de récurrence endoscopique était de 20% à un an, la récurrence clinique à un an était de 13,7%.

La deuxième étude, réalisée par E. Savarino (42) et al, publiée en 2013, avait un schéma incluant un groupe sous adalimumab, un groupe sous azathioprine, et un groupe sous 5-ASA. Dans cette étude ont été exclus les malades dont l'évolution de la maladie était longue avant la chirurgie (> 10 ans), ceux dont la sténose était exclusivement fibreuse (la distinction étant difficile en pratique quotidienne, le moyen diagnostique n'était pas précisé), et les patients non rétablis. 50 patients ont été inclus, dont 16 dans le bras Adalimumab. En ce qui concerne la récurrence endoscopique à 2 ans, 1/16 patient 6,3% a récidivé endoscopiquement dans le groupe Adalimumab, contre 64% dans le groupe azathioprine, et 83% dans le groupe 5-ASA. La différence était statistiquement significative, avec un OR= 0,367. De même, concernant la récurrence clinique, 12,5% des patients sous Adalimumab avaient récidivé, contre 64% sous Azathioprine et 50% sous 5-ASA.

	n traités	Récidive endoscopique à 1 an	Récidive clinique à 1 an
IFX			
Regueiro et al	11	9%	0
Armuzzi et al	11	9%	10%
Yoshida et al	15	21,40%	13,30%
ADA			
Papamichael et al	8	26%	12,50%

Aguas et al	29	20%	13%
Savarino et al	16	6,30%	12,50%

Tableau 2 Résultats des études ayant étudié les anti-TNF dans la prévention de la récurrence postopératoire

.IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

La question que nous avons voulu aborder par ce travail rétrospectif, est l'étude observationnelle du taux de récurrence clinique des patients traités par anti-TNF α en prophylaxie postopératoire d'une résection intestinale pour maladie de Crohn dans notre centre. Nous voulions également établir les taux de récurrence endoscopique, clinique, et chirurgicale, afin de les comparer aux taux observés chez les malades traités par anti-TNF α dans les études citées ci-dessus. Nous nous intéressons également à la description des patients traités par anti-TNF α en pratique courante dans notre centre. L'objectif secondaire était d'observer l'influence d'un traitement préalable par anti-TNF α sur ce taux de récurrence, et analyser les déterminants éventuels d'une mauvaise évolution dans cette population.

PATIENTS ET METHODES

.V. SCHEMA DE L'ETUDE

A. Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, non contrôlée, évaluant le taux de récurrence clinique, endoscopique des patients inclus jusqu'à la fin du suivi, puis analyse des facteurs de risque de récurrence.

B. Aspects éthiques

Une déclaration de cette recherche rétrospective a été réalisée auprès de la Fédération de Recherche Clinique (FRC) du CHRU de Lille pour déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), et au Comité d'Ethique de la Recherche (CER). Une notice d'information a été adressée à chaque patient afin de l'informer de cette recherche, et lui donner la possibilité de retirer ses données de l'analyse en cas de refus de consentir.

C. Recueil des données

L'ensemble du recueil de données a été effectué par le même investigateur (MC), à partir du dossier médical informatisé du CHRU de Lille (donnée SILLAGE®), puis retour systématique au dossier médical papier. Les données ont été recueillies et encodées dans une base informatique Excel® de manière anonyme, et protégée par mot de passe.

.VI. PATIENTS

:

A. Critères d'inclusions et de non inclusions prédéfinis pour la sélection des malades

Cette étude a étudié au départ l'ensemble des malades ayant bénéficié d'un geste de résection chirurgicale pour maladie de Crohn dans les services de chirurgie adulte ouest et chirurgie adulte est de l'hôpital Claude Huriez à Lille.

Les patients ont été identifiés par interrogation du PMSI (cotations des actes) de 2005 à 2013 (recueil des cotations des actes selon la CIM-10). Les cotations requises incluaient l'association du code K50 (maladie de Crohn) avec une des chirurgie de résection dans la maladie de Crohn, à savoir ; les colectomies (codes HHFA002, HHFA004, HHFA005, HHFA006, HHFA008, HHFA009, HHFA010, HHFA014, HHFA017, HHFA018, HHFA021, HHFA022, HHFA023, HHFA024, HHFA026, HHFA028, HHFA029, HHFA030, HHFA031), les résection de grêle (codes HGFA001, HGFA003, HGFA004, HGFA005, HGFA007, HGFA013, HGFC014, HGFC021). Ces patients étaient suivis prospectivement pour leur majorité dans le service de gastroentérologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille.

Ont été exclues les interventions pour dérivation colique ou grêlique, les cure de fistules sans résection, les chirurgies anopérinéales, les réfections de stomie et les amputations anopérinéales. Pour les interventions en plusieurs temps, la date retenue était celle du rétablissement de continuité, considérant d'après les travaux sur la dérivation du flux fécal que la récurrence survient lors du rétablissement de continuité. Les malades non rétablis après chirurgie de dérivation étaient exclus.

Après cette dernière identification, un retour systématique au dossier informatique a permis la sélection de l'ensemble des malades ayant reçu un traitement prophylactique de la récurrence postopératoire par anti-TNF α , introduit dans les 3 mois suivant le geste de résection, a priori de toute récurrence postopératoire.

Ont été exclus à ce niveau les malades présentant des signes de récurrence précoce de la maladie conduisant à un traitement d'indication curative, et ceux n'ayant pas effectivement reçu le traitement anti-TNF α en postopératoire. Les malades inclus dans les essais thérapeutiques avec placebo ont été exclus. Il s'agissait pour la plupart de patients inclus dans un protocole étudiant l'effet du fluconazole dans la prévention de la récurrence postopératoire, par définition proposé aux patients n'ayant aucun facteur de risque de récurrence.

B. Données démographiques

Les données démographiques incluaient les noms, prénoms, date de naissance, ainsi que la date de diagnostic de la maladie de Crohn. La maladie de Crohn était systématiquement classée selon son phénotype dans la classification de Montréal à la date de chirurgie index.

Le statut de tabagisme était recueilli avant la chirurgie, et après la chirurgie.

L'historique de l'ensemble des traitements chirurgicaux et médicaux réalisés a été recueilli jusqu'à la date de la chirurgie index, définie comme la chirurgie précédant la mise sous anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire. Concernant la chirurgie antérieurement réalisée, était recueillie de manière systématique le nombre de chirurgie antérieure, l'indication de chirurgie, le caractère étendu ou non de la résection pratiquée.

C. Chirurgie index

La chirurgie index était définie comme la première intervention chirurgicale de résection intestinale pour maladie de Crohn précédant la mise en place d'un traitement préventif de la récurrence postopératoire par anti-TNF α . Étaient systématiquement renseignés la date de l'intervention index, le type de chirurgie (résection colique, grêlique, ou iléo-colique), l'indication chirurgicale (inflammation, sténose, fistule ou abcès), l'étendue de la résection (inférieure à 30cm, 30 à 50cm ou supérieure à 50cm), le caractère multiple ou non de la résection, le type d'anastomose réalisée. On recueillait également les données histologiques, à savoir les caractéristiques des marges de résection (saines, microscopiquement atteinte ou macroscopiquement atteintes), et la présence de granulome sur la pièce opératoire.

D. Traitements postopératoires

Concernant le suivi post opératoire, ont été renseignés les traitements administrés en post opératoire en indication de prophylaxie postopératoire (fixée à une période de moins de 3 mois) parmi les 5-ASA, les thiopurines, et les anti-TNF α (type d'anti-TNF α (Infliximab IV, Adalimumab SC, Certolizumab pegol SC), l'utilisation d'un schéma d'induction, les dates d'introduction, d'arrêt, d'optimisation et les causes des modifications thérapeutiques.

E. Evolution postopératoire

Concernant la récurrence, nous avons choisi de renseigner la récurrence endoscopique, la récurrence clinique, et la récurrence radiologique, en critère qualitatif.

Les autres paramètres évalués étaient la récurrence endoscopique, définie comme critère qualitatif, puis par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à 2. La définition en critère qualitatif permettait d'inclure les évaluations par vidéocapsule, et les endoscopies ne permettant pas la cotation d'un score de Rutgeerts. Lorsque

disponible, était recueillie systématiquement l'évaluation de la récurrence radiologique par IRM ou TDM, sous la forme d'un critère qualitatif de récurrence.

La récurrence clinique était définie par l'estimation du clinicien lors de la consultation de suivi et renseignée comme paramètre qualitatif. Lorsque cela était possible, un calcul rétrospectif du score de Harvey Bradshaw (HBI) était systématiquement calculé.

L'optimisation des traitements anti-TNF α , soit par augmentation de la posologie, soit par réduction de l'intervalle, était renseignée comme donnée qualitative, et le motif (intolérance ou inefficacité principalement) était recueilli systématiquement. Un score qualitatif composite associant récurrence endoscopique et récurrence clinique sur la durée du suivi a été également utilisé, afin de regrouper les malades ayant eu une activité ayant conduit à une modification de la thérapeutique sur la durée du suivi. L'utilisation de ce score a été faite principalement pour refléter la récurrence dans son ensemble, afin de pouvoir retenir la totalité des malades considérés en échec de prophylaxie par anti-TNF α .

.VII. Méthodes statistiques

Les 57 malades identifiés durant la période allant du 1^{er} janvier au 30 juin 2013 ont été analysés. Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur l'ensemble de l'échantillon. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (p25-p75), les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. La survie sans récurrence (clinique, endoscopique, radiologique) a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier et comparée selon les groupes par un test du log-rank. Le délai a été défini comme le délai entre la

chirurgie et la récurrence et pour les patients ne récidivant pas le délai a été censuré à la date des dernières nouvelles.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3). La comparaison entre différents groupes de malades pour les variables quantitatives a été faite à l'aide d'un test exact de Fisher compte tenu des faibles effectifs.

RESULTATS

.VIII. Descriptif de la population analysée

A. Sélection des patients

L'ensemble des données du PMSI concernant les malades opérés entre le 1er janvier 2005 et le 30 juin 2013 ont été examinées pour inclusion dans l'étude. Après exclusion des doublons (correspondant aux patients opérés à plusieurs reprises), 785 patients ont été opérés d'une chirurgie de résection pour maladie de Crohn dans notre centre durant cette période. Parmi ces patients, 8 % d'entre eux (65/785) ont reçu un traitement par anti-TNF α en prophylaxie primaire de la récurrence postopératoire. Les données étaient disponibles pour 57 de ces patients. Les données manquantes concernant les 8 malades sous anti-TNF α correspondaient à des patients non suivis sur le centre après leur chirurgie et pour lesquels aucune donnée n'était disponible. L'ensemble des variables n'a été recueilli que pour ces 57 malades. La figure 4 représente le schéma du déroulement de l'étude.

La figure 5 montre l'évolution des pratiques de prévention de la récurrence postopératoire dans notre centre au fil du temps.

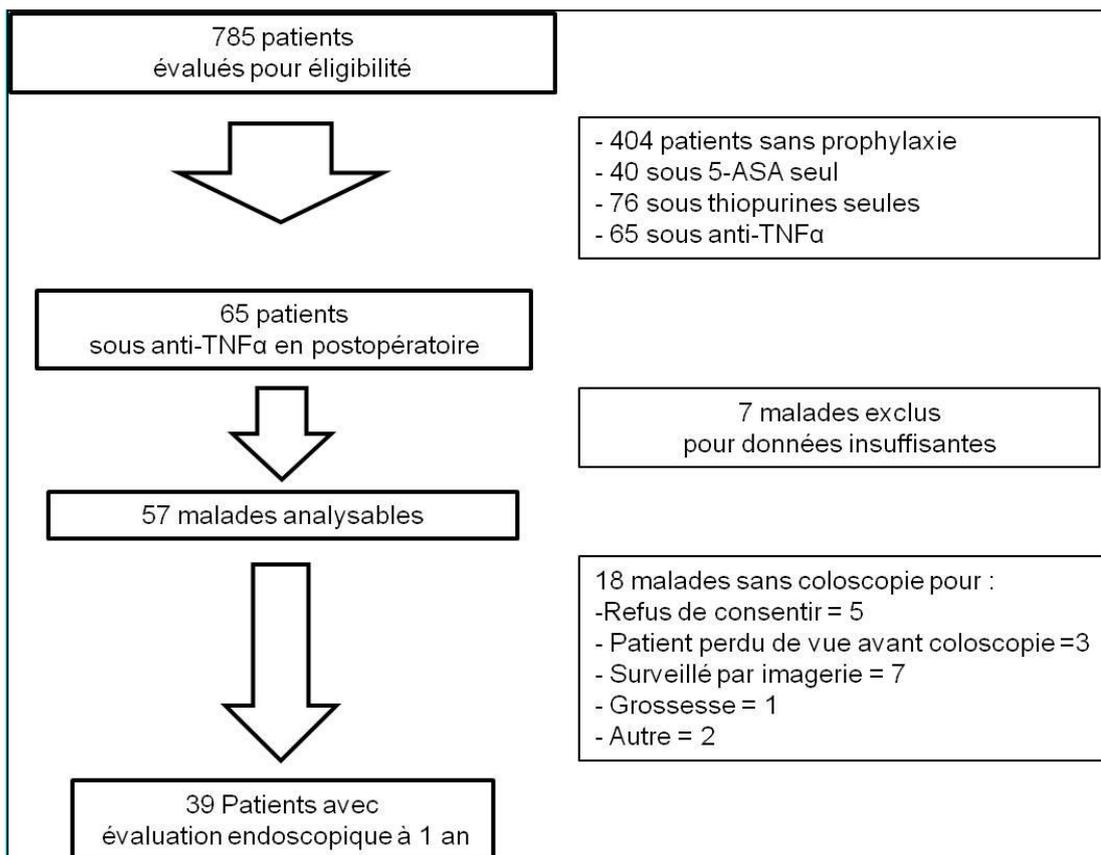


Figure 4 Schéma du déroulement de l'étude

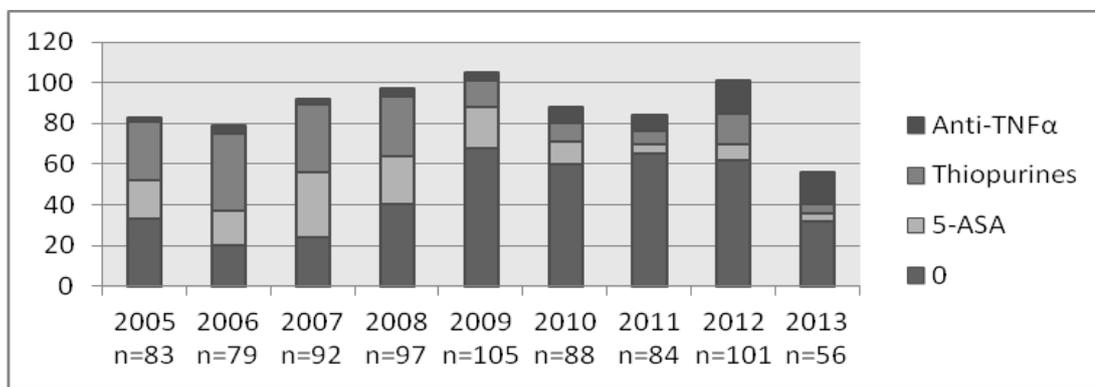


Figure 5 Répartition des prises en charge postopératoires de prévention de la récurrence entre 2005 et 2013 au CHRU de Lille

B. Caractéristiques démographiques préopératoires

Les principales caractéristiques démographiques sont présentées tableau 3. Le sex ratio étant de 1,48 ; et 60% des patients étaient des hommes. Les patients

étaient fumeurs dans 30% des cas avant la chirurgie (17/57), et aucun d'entre eux n'a interrompu son intoxication tabagique en postopératoire.

L'âge au diagnostic se répartissait en 21% A1 (12/57), 74% étaient A2 (42/57), et 5% A3 (3/57). La répartition topographique des lésions était de 37% de formes L1 (21/57), 11% de L2 (5/57) et 53% de L3 (30/57). Une atteinte L4 était présente chez 21% des patients (12/57) et 44% des patients avaient une atteinte périnéale (25/57).

Les phénotypes B2 et B3 étaient surreprésentés, respectivement 49% (28/57) et 42%(24/57), alors que le phénotype inflammatoire correspondait à 9% des malades (5/57).

Concernant les antécédents de chirurgie, 39% des patients avaient déjà subi une résection intestinale (22/57), contre 61 % dont il s'agissait de la première résection. Les malades déjà opérés (22 patients) avaient subi une résection iléocaecale dans 77% des cas (17/22) et une résection segmentaire de grêle dans 22% des cas (5/22).

Phénotype	%(n)	Hommes	59,65% (34)
A1	21,05% (12)	femmes	40,35% (23)
A2	73,68% (42)	Homme/femme	1,48
A3	5,26% (3)	Tabagisme	
L1	36,84%(21)	pré-opératoire	29,82% (17)
L2	10,53% (6)	post-opératoire	29,82% (17)
L3	52,63% (30)	Chirurgie antérieure	
L4	21,05% (12)	0	61,40% (35)
p	43,86% (25)	1	19,29% (11)
B1	8,77% (5)	>1	19,29% (11)
B2	49,12 % (28)	p	43,86% (25)
B3	42,11% (24)	L4	21,05% (12)

Tableau 3 Principales caractéristiques démographiques au moment de la chirurgie index

C. Exposition aux traitements antérieurs

Parmi les traitements conventionnels, 49 % des patients avaient déjà reçu des dérivés du 5-ASA (28/57), 33% du méthotrexate (19/57), 68% des thiopurines (39/57). La principale cause d'arrêt pour le méthotrexate était la survenue d'effets secondaires (42% soit 8/19), suivie d'une inefficacité (32% soit 6/19). Pour les thiopurines, la principale cause d'arrêt était l'inefficacité (51% soit 20/39), suivie de la survenue d'effets secondaires (33 % soit 13/39).

Concernant l'exposition aux anti-TNF α , 79% des patients (45/57) avaient déjà été exposés à un traitement anti-TNF α , et 42% avaient reçu au moins deux anti-TNF α différents avant la chirurgie index (24/57). La première cause d'arrêt était l'inefficacité (64% soit 29/45), suivie par la survenue d'une intolérance (13% soit 6/45) et d'autres causes non précisées (choix du clinicien, inobservance 13% soit 6/45). L'arrêt pour complication septique (abcès intra-abdominal ou infection opportuniste) sous traitement représentait 9% des causes d'arrêt du traitement par anti-TNF α (4/45).

Le premier anti-TNF α reçu était dans 76% des cas l'infliximab (34/45), dans 24,44% l'adalimumab (11/45). Aucun patient n'avait reçu du certolizumab en première ligne de traitement. 24 patients (42% de la cohorte) avaient reçu une deuxième ligne de traitement par anti-TNF α ; dans 66% des cas l'adalimumab (16/24), 25% l'infliximab (6/24), et 8% du certolizumab (2/24). 3 patients ont reçu une troisième ligne de traitement par anti-TNF α , un par l'infliximab, l'autre par adalimumab, le troisième par certolizumab.

Traitements conventionnels antérieurs	N=57
5-ASA	49,12% (28)
MTX	33,93% (19)
Thiopurines	68,42% (39)
Exposition antérieure aux anti-TNF	

Aucun anti-TNF	21,05% (12)
IFX uniquement	24,56% (14)
ADA uniquement	12,28% (7)
IFX et ADA	36,84%% (21)
IFX, ADA et CTZ	5,26% (3)

Tableau 4 Expositions antérieures aux traitements conventionnels et

biologiques

D. Caractéristiques de la chirurgie index et facteurs de risque de récurrence

L'âge lors de la première résection était 30 ans [25;38], et la maladie de Crohn évoluait depuis 8 ans [4;13] au moment de la chirurgie index.

L'indication de la chirurgie index était le plus souvent une sténose (49% soit 28/57), ou une perforation (42% soit 24/57). Les résections pour maladie inflammatoire non contrôlée par le traitement médical représentaient 5% des malades (3/57)

L'intervention réalisée était une résection iléocolique dans 68% des cas (39/57), une résection de grêle segmentaire dans 21 % des cas (12/57), colique segmentaire dans 2% des cas (1/57). L'étendue de la résection était inférieure à 30cm dans 47% des cas (27/57) et supérieure à 50cm dans 37% des cas (21/57).

Les marges de résections étaient R0 dans 60% des cas (34/57), R1 dans 25% des cas (14/57), et des lésions macroscopiques étaient laissées en place dans 16% des cas (9/57). Dans la totalité de ces derniers cas seule l'atteinte symptomatique était réséquée ; ce groupe intégrait également des patients ayant bénéficié de stricturoplastie(s). L'anastomose laissée en place était iléocolique dans 79% des cas (45/57), grêlo-grêlique dans 14% des cas (8/57), colo-colique dans 2% des cas (1/57), et des anastomoses multiples ont été pratiquées chez 5% des patients (3/57). La présence de granulomes était constatée sur la pièce opératoire dans 61% des cas (35/57).

E. Facteurs de risque de récurrence postopératoire

Concernant les facteurs de risque de récurrence postopératoire, 11% des patients n'en avaient pas (6/57), 32% en avaient 1 (18/57), 47% en avaient 2 (27/57) et 11% (6/57) en présentaient 3. Nous avons exploré les raisons pour lesquelles 24 patients ayant uniquement 0 ou un seul facteur de risque avaient été traités par anti-TNF α : Chez 5 de ces malades, la raison invoquée était une atteinte étendue du grêle avec lésions laissées en place ; chez trois malades il s'agissait d'un choix du clinicien en avançant la supériorité en terme d'efficacité ; chez 7 malades il existait une indication rhumatologique ; chez 5 de ces malades la raison invoquée était l'échec des traitements immunosuppresseurs antérieurs, soit par inefficacité soit par intolérance ; chez un malade, la maladie périnéale avait été sévère et l'indication a été retenue pour cela ; chez 3 patients, la présentation inaugurale avec une complication perforante avait fait opter pour le traitement le plus efficace en prophylaxie postopératoire.

F. Prophylaxie de la récurrence postopératoire reçue

Les 57 malades inclus dans l'analyse ont été mis sous anti-TNF α , s'agissant du critère d'inclusion. Le délai médian avant introduction du traitement était de 1 mois [0 ; 1]. La durée médiane de suivi postopératoire a été de 21 mois (13-46).

Un patient a reçu du pentasa en postopératoire en adjonction au traitement par anti-TNF α . Quinze malades ont été traités de manière concomitante à un moment du suivi par immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate) ; seuls 10 d'entre eux ont été traités d'emblée en combinaison en même temps que l'introduction de l'anti-TNF postopératoire. Les autres patients se sont vu ajouter ce traitement pour inefficacité de l'anti-TNF en monothérapie. Le traitement par immunosuppresseur a été interrompu chez 9 de ces 15 patients, dans 56% des cas (5/9) pour décision du

clinicien (6 à 12 mois de combothérapie par analogie avec SONIC), dans 22% des cas (2/9) pour intolérance, et 22% des cas pour inefficacité (2/9).

Le traitement postopératoire par anti-TNF α se répartissait en 35% des patients sous infliximab (20/57), 61% sous adalimumab (35/57), et 4% sous certolizumab (2/57). Un schéma d'induction à l'introduction du traitement a été suivi dans 33% des cas (19 /57), et une optimisation du traitement a été nécessaire chez 42% des malades (25/57).

Le traitement par anti-TNF α prescrit en postopératoire a du être interrompu chez 30% des patients (17/57), dont 6 pour inefficacité, 4 pour prescrire un autre anti-TNF α pour inefficacité, 3 pour prescrire un autre anti-TNF α du fait de la survenue d'une intolérance (allergie à l'infliximab : prescription d'adalimumab), 4 patients ont cessé tout traitement par anti-TNF α pour intolérance.

En analysant plus finement le type d'anti-TNF α reçu en postopératoire, on observe que les patients sous adalimumab avant la chirurgie index (29/57) étaient mis à nouveau sous adalimumab en postopératoire dans 86% des cas (25/29). Seuls 4 malades sous adalimumab en préopératoire ont reçu de l'infliximab en postopératoire. A l'inverse, les patients sous infliximab en préopératoire (36 malades) étaient traités par adalimumab en post-opératoire dans la majorité des cas (61% soit 22/36).

La prescription d'adalimumab était d'autant plus fréquente que le nombre de classes d'anti-TNF α prescrites en préopératoire était élevé : 58% des patients sans exposition préopératoire (7/12), contre 86% des malades ayant été exposés à au moins deux anti-TNF en préopératoire (19/22). Chez les 21 patients qui n'avaient reçu qu'une seule classe d'anti-TNF α , on retrouve grossièrement la proportion de prescription d'anti-TNF α observés en préopératoire, à savoir 60% d'infliximab (12/21), et 25% d'adalimumab (9/21).

.IX. Récidive de la maladie de Crohn à un an

A. Récidive endoscopique

Parmi les 57 malades étudiés, 39 malades soit 67% des patients ont bénéficié d'une évaluation endoscopique dans l'année qui a suivi la chirurgie, avec un délai médian de 9 mois (6-13). Les causes de non-réalisation de l'endoscopie de contrôle était le refus du patient de réaliser l'examen (5/18), les patients perdus de vue avant la réalisation de leur examen correspondant à des malades devant faire la coloscopie en libéral, mais qui ne l'ont en réalité pas faite (3/18), les malades surveillés par imagerie exclusivement (7/18), 1 patiente pour grossesse et report de l'examen après l'accouchement. Enfin, deux patients n'ont pas eu de coloscopie sans raison apparente.

Le taux de récurrence endoscopique à un an était de 42% (17/39) chez ces patients.

Le score de Rutgeerts était évaluable pour 33 malades, car 6 patients parmi les 39 malades évalués par endoscopie n'avaient pas de score de Rutgeerts, du fait d'une non-visualisation de l'anastomose lors de la coloscopie ou de l'utilisation d'une vidéocapsule endoscopique. Les récurrences sévères (Rutgeerts 3 et 4) correspondaient à 21% (7/33) des patients ayant été évalués.

B. Récidive radiologique

Vingt-huit patients ont également été évalués par imagerie à un an postopératoire. Le taux de récurrence radiologique à un an était de 46,43%(13/28) parmi ces patients

C. Récidive clinique

Une récidive clinique à un an était observée chez 19% des 57 patients de l'étude (11/57). La récidive clinique des 39 patients ayant bénéficié d'une endoscopie à 1 an était de 23% (9/39), et les patients n'ayant pas bénéficié d'une endoscopie avaient récidivé dans 11% des cas (2/18). Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes ($p=0,47$) en terme de récidive clinique à un an.

D. Récidive chirurgicale

Aucun malade n'a du être opéré dans l'année suivant la chirurgie index.

.X. Récidive en fin de suivi

A. Endoscopique

Les données endoscopiques à la fin du suivi était les mêmes qu'à un an, à savoir un taux de récidive endoscopique à 46,15% chez 39 malades évalués par endoscopie. En effet, le suivi étant court, peu de malades ont bénéficié d'une deuxième évaluation endoscopique sur la durée du suivi.

Concernant la récidive endoscopique, qui n'était disponible que pour les 39 malades évalués, 1 patient sur les 5 (20%) n'ayant jamais reçu d'anti-TNF a récidivé, alors que 13 patients sur les 21 (61,90%) ayant reçu deux anti-TNF ont récidivé. Le taux de récidive chez les patients exposés à un seul anti-TNF était de 4/13 soit 30,77%.

Chez les patients ayant bénéficié d'une endoscopie (39 malades), le taux de récidive clinique était corrélé à la récidive endoscopique, comme attendu (figure 5).

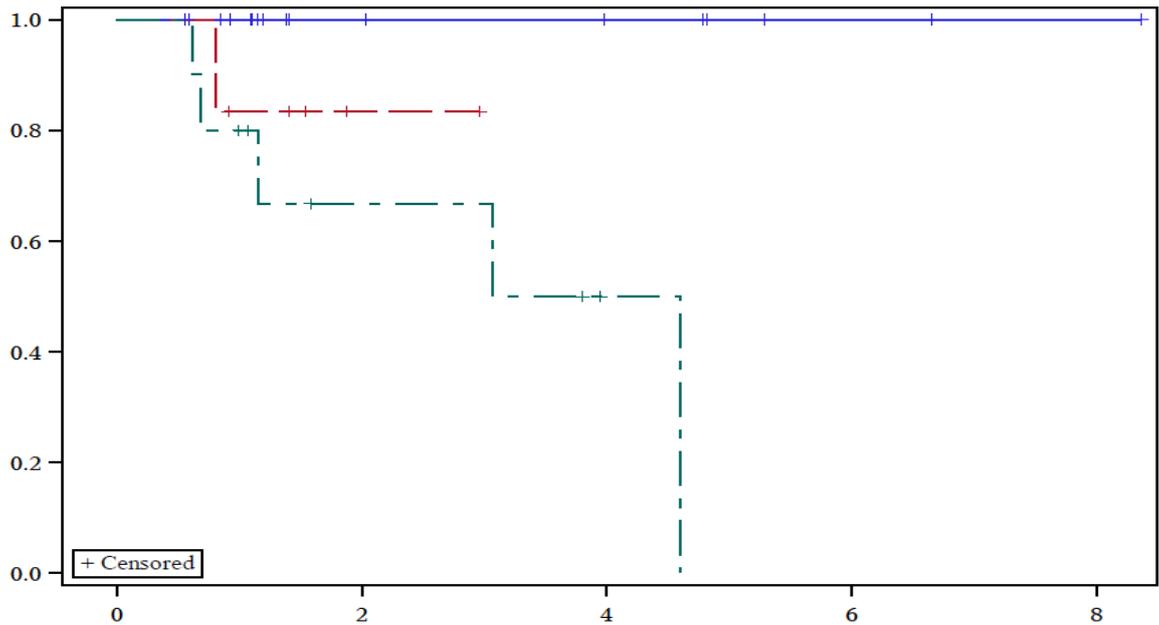


Figure 6 Récidive clinique au cours du temps (années) en fonction du score de Rutgeerts. En vert récidive sévère (i3+i4), en rouge récidive i2, en bleu pas de récidive (i0+i1)

B. Récidive Radiologique

Vingt-deux malades ont été évalués par entéroscanner ou entéroIRM durant le suivi ; 32% (7/22) % d'entre eux étaient considérés en récidive sur ces imageries. La courbe de survie est montrée figure 7.

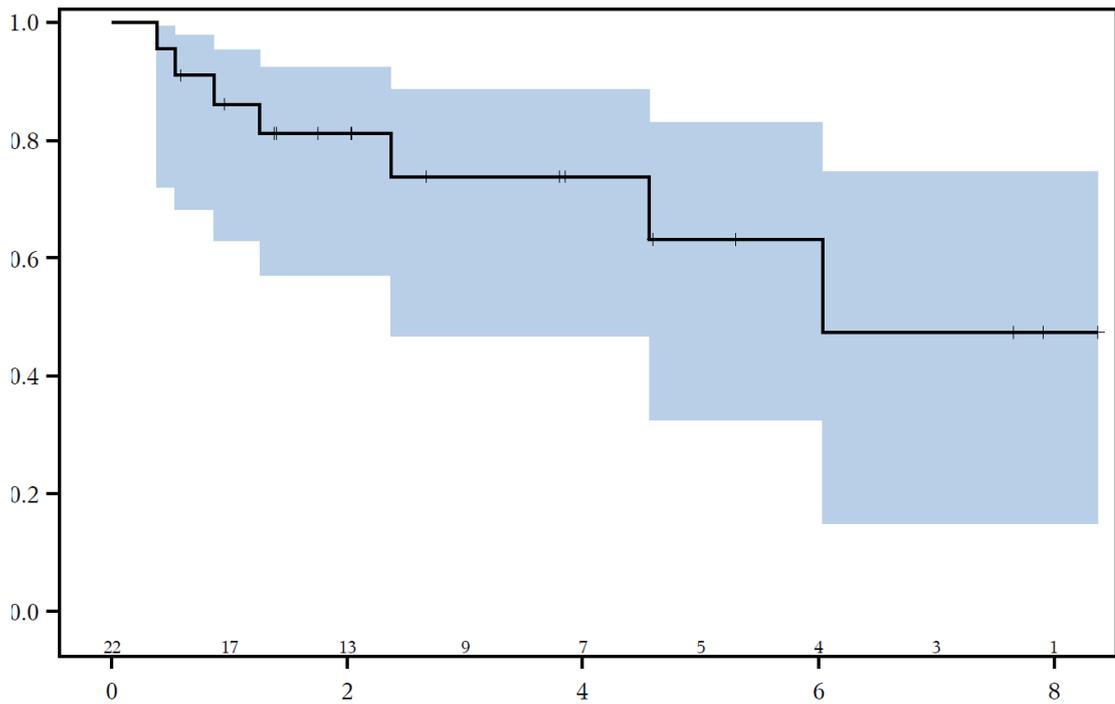


Figure 7 Récidive radiologique en fonction du temps en année

C. Récidive clinique

La récidive clinique à la fin du suivi était de 22,8% (13/57). La courbe de survie de la récidive clinique est illustrée figure 8.

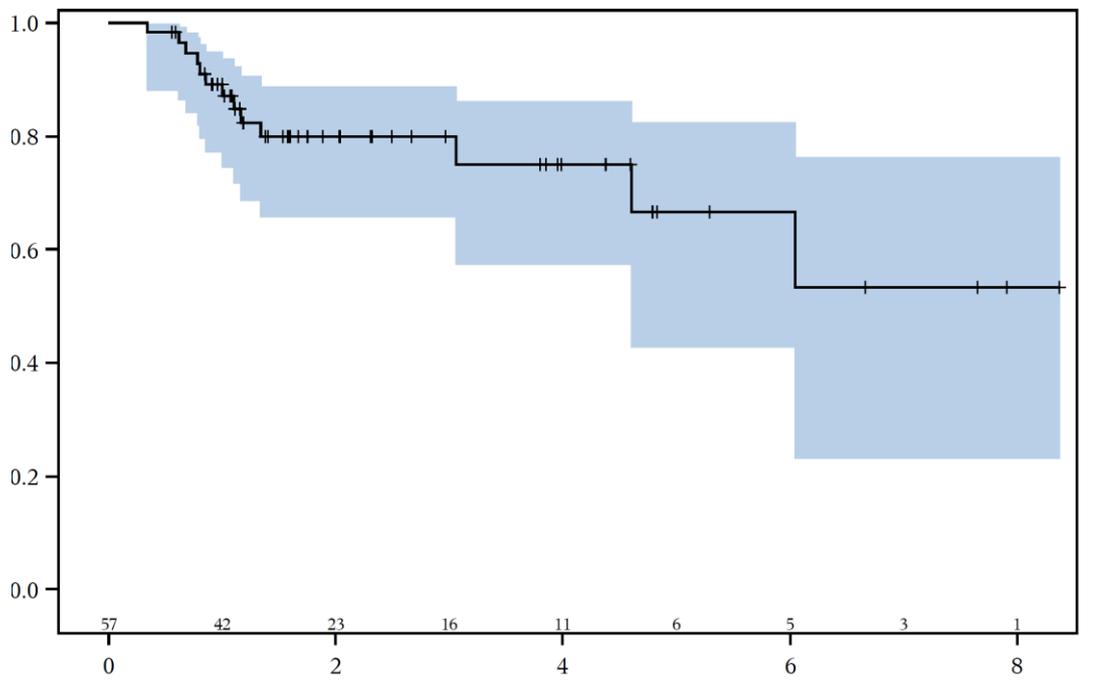


Figure 8 Récidive clinique en fonction du temps (années)

En regardant le taux de récurrence clinique globale (évalué chez tous les malades) en fonction du nombre d'anti-TNF α reçu, on relève que 25% des patients non exposés en préopératoire ont récidivé (3/12). Chez les 21 malades exposés à un seul anti-TNF α , 4,76% ont récidivé (1/21). Chez les malades exposés à au moins deux anti-TNF α , on observe un taux de récurrence clinique à 37% (9/24), et ils représentent à eux seuls 69% des patients qui ont récidivé dans cette étude. La différence entre le groupe 2 anti-TNF α ou plus en préopératoire et le groupe 1 ou 0 anti-TNF α avant la chirurgie index est statistiquement significative ($p=0,05$). Ces données sont récapitulées figure 9.

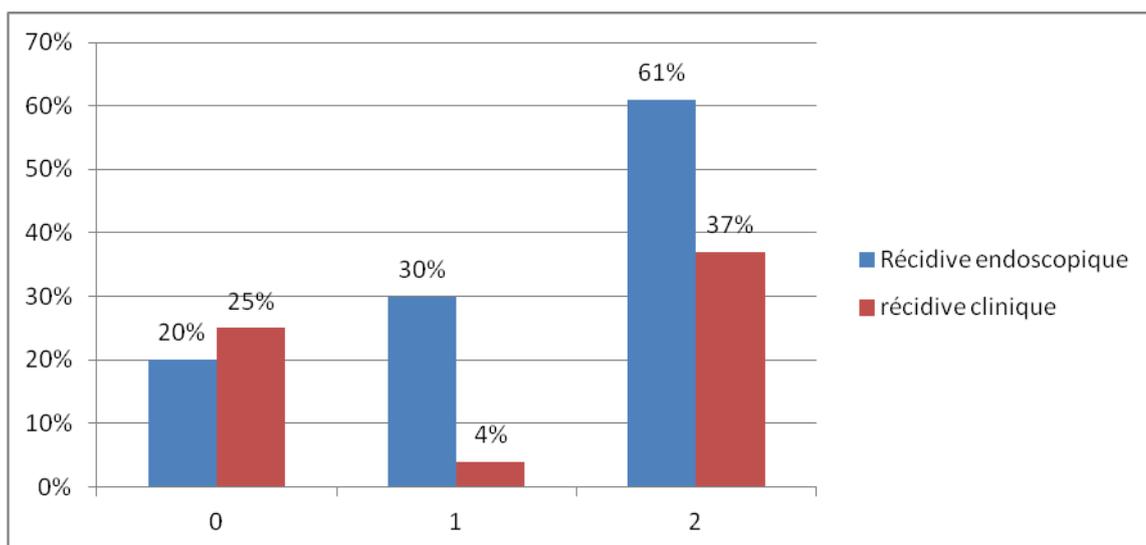


Figure 9 Taux de récurrence endoscopique (bleu) et clinique (rouge) en fonction du nombre de classes d'anti-TNF reçue avant la chirurgie index.

D. Récidive de chirurgie

Deux patients ont été réopérés à la date de fin de suivi, dont un pour occlusion sur bride, l'autre pour récurrence évolutive (abcès).

	1 an	suivi
Endoscopique	43,6% (17/39)	43% (17/39)
radiologique	46% (13/28)	31,82% (7/22)
clinique	19,3% (11/57)	22,8% (13/57)
Chirurgicale	0%	3,5% (2/57)

Tableau 5 Tableau récapitulatif des taux de récurrence clinique, endoscopique et chirurgicale à un an et au cours du suivi

.XI. Analyse des facteurs prédictifs de récurrence postopératoire

A. En analyse univariée,

Dans cette population sélectionnée de 57 malades, les facteurs de risque qui sont associés à une récurrence clinique étaient la poursuite du tabagisme en postopératoire (Log Rank $p=0,07$) (Kaplan Meyer figure 10), la prescription d'adalimumab (Log Rank $p = 0,05$) (Kaplan Meyer figure 11) et, le nombre d'anti-TNF α reçu en préopératoire (Log Rank $p=0,0138$).

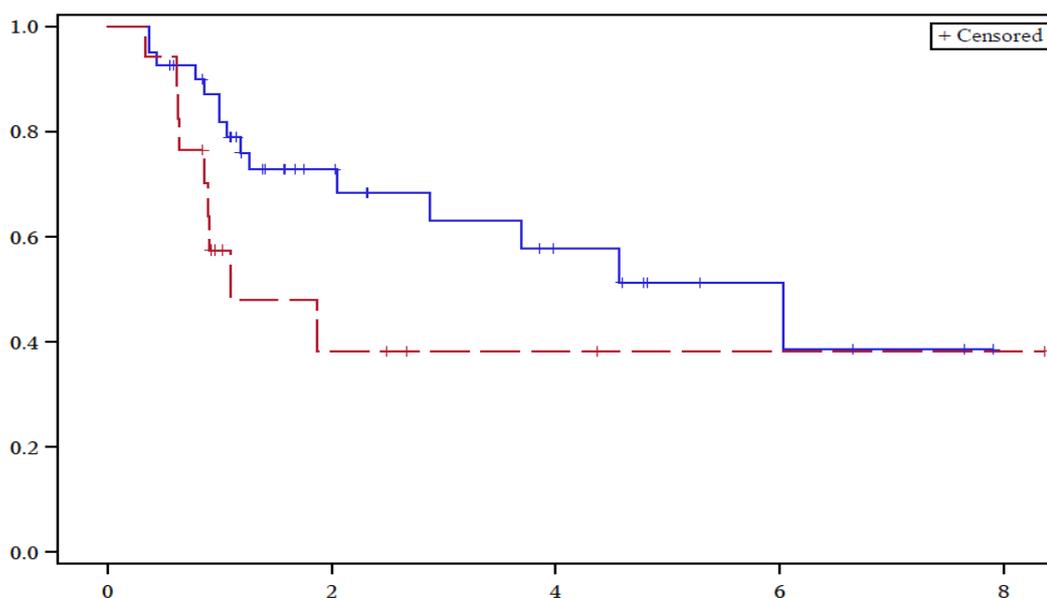


Figure 10 Récurrence clinique en fonction du statut tabagique postopératoire en fonction du temps en année

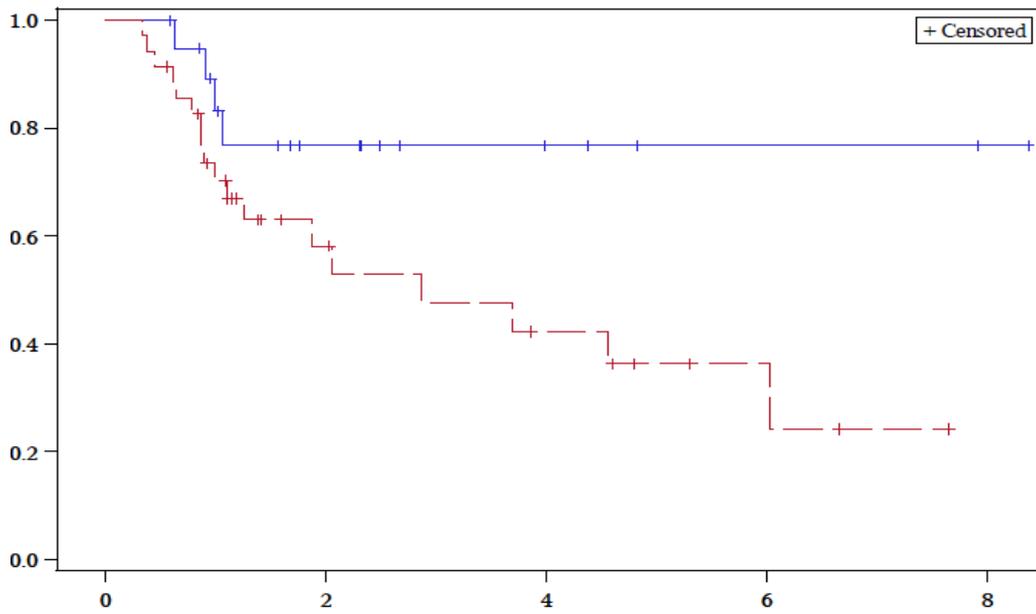


Figure 11 Récidive clinique en fonction de la prescription d'ADA (rouge)

ou d'IFX (bleu) en postopératoire

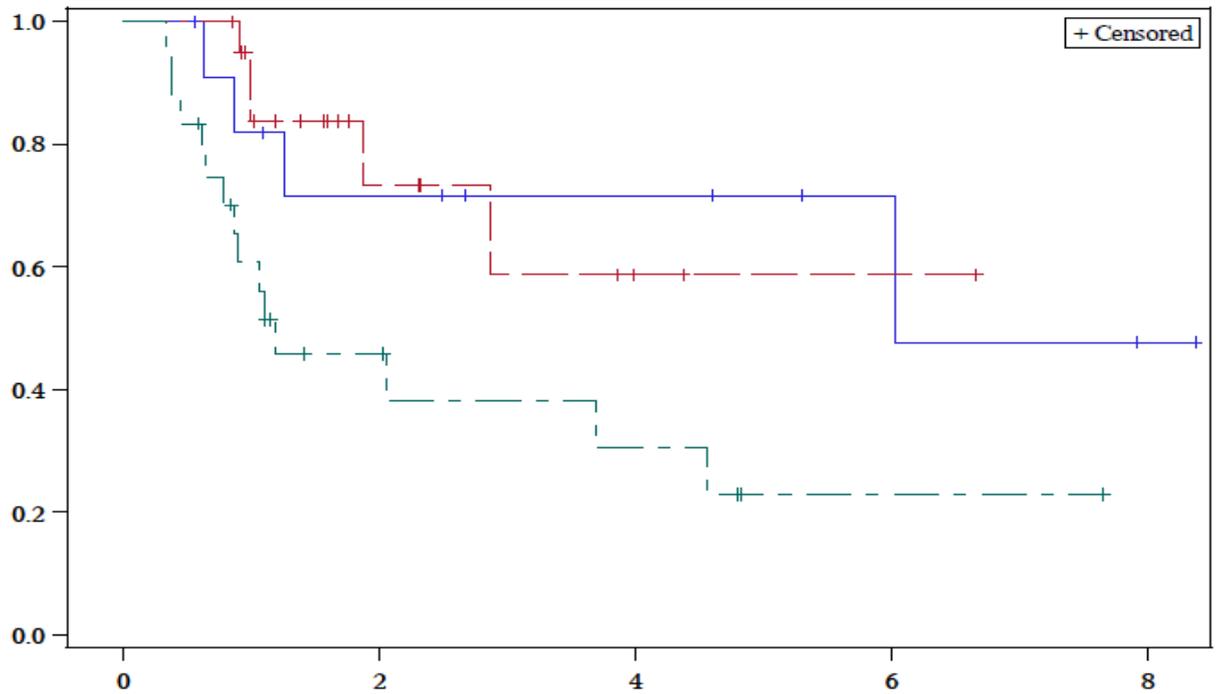


Figure 12 Récidive clinique en fonction du nombre d'anti-TNF reçu en préopératoire (bleu 0; rouge 1; vert 2 et plus

De manière intéressante, les marges de résection, y compris R2, ne sont pas associées à une évolution particulière chez nos patients ($p=0,67$). Enfin, le nombre de facteur de risque de récurrence postopératoire décrits ci-dessus n'était pas associé de manière significative avec un taux de récurrence plus élevé ($p=0,83$).

B. Analyse multivariée,

L'adalimumab postopératoire n'était plus significativement associé à la récurrence ($p=0,06$), probablement du fait de la distribution inégale de la prescription d'adalimumab entre les naïfs et les non naïfs d'anti-TNF α , comme décrit ci-dessus. Le tabagisme postopératoire était associé à une augmentation du risque de récurrence clinique, avec un hazard ratio à 3,17 (1,2 ; 7,8 ; $p=0,013$).

L'exposition antérieure à un seul ou aucun anti-TNF n'était pas associé à une augmentation du risque de récurrence ($p=0,9$) ; en revanche, l'exposition préopératoire à 2 classes ou plus différentes d'anti-TNF était associée à une augmentation du risque de récurrence, avec un hazard ratio à 4,3 (1,3 ; 14 ; $p=0,01$).

DISCUSSION

Dans l'ensemble, les données publiées sur l'utilisation des anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire sont hétérogènes, et bien que prospectives, portent sur de faibles effectifs de patients sélectionnés pour participer à des essais randomisés contrôlés. Néanmoins, on peut retenir qu'elles semblent toutes cohérentes, en faveur de l'utilisation de l'infliximab et de l'adalimumab en prophylaxie de la récurrence postopératoire, à la fois en matière de récurrence endoscopique, et pour certaines également en matière de récurrence clinique. Le faible nombre de patients inclus dans ces études ne permettait pas de mettre en évidence des facteurs prédictifs de mauvaise évolution sous anti-TNF α , le nombre d'événements étant faible. Des études randomisées (PREVENT, POCER) sont en cours pour explorer plus avant cette stratégie thérapeutique en prophylaxie postopératoire chez les patients opérés d'une résection intestinale pour maladie de Crohn.

Dans ce travail rétrospectif, nous avons établi le taux de récurrence clinique et endoscopique sous anti-TNF α en prophylaxie de la récurrence postopératoire après résection intestinale pour maladie de Crohn dans notre centre de référence régional pour la prise en charge des patients atteints de MICI. La récurrence endoscopique à un an est de 42%, et la récurrence clinique à un an de 19,3%. Bien qu'il ne s'agisse pas du même type de patient, on remarque que ces chiffres sont du même ordre de grandeur que les résultats obtenus pour tous les malades atteints de maladie de Crohn opérés en centres tertiaires dans la méta-analyse de Buisson et al. En revanche, ces taux de récurrence sont bien supérieurs aux taux rapportés par les essais

thérapeutiques publiés dans cette situation clinique, que ce soit avec de l'adalimumab ou de l'infliximab.

Les facteurs de risque de récurrence classiques hors tabagisme ne sont pas associés dans notre étude à la récurrence, mais ce résultat ne peut être interprété, puisque notre population était de trop petite taille pour vérifier ces facteurs de risque, et que notre population était par définition biaisée puisque la majorité de nos malades étaient considérés comme à haut risque de récurrence, justifiant une prophylaxie par anti-TNF α . Il était également attendu de retrouver le tabagisme postopératoire dans l'analyse multivariée, puisqu'il s'agit du facteur de risque le mieux établi, avec une amplitude importante.

Nous avons établi un facteur de risque important de récurrence dans cette situation clinique, à savoir l'exposition antérieure à deux anti-TNF α différents, ce dernier paramètre étant en amplitude d'effet plus important que le tabac dans notre étude.

Afin d'expliquer les différences entre nos résultats et les études publiées au préalable, la première hypothèse est bien entendu la divergence des populations étudiées. Notre étude est rétrospective, en centre tertiaire sur une population sélectionnée pour avoir été traitée par anti-TNF α en postopératoire. Nous nous attendions donc à avoir des patients avec une maladie de Crohn sévère, et avec un risque plus élevé de récurrence.

En s'intéressant aux données démographiques préopératoire, on peut relever que les malades de la présente étude avaient dans 78% des cas été mis sous anti-TNF α avant leur résection index, contre 33% pour l'essai de Regueiro (l'exposition à l'adalimumab n'était pas renseignée dans cette étude), 50% pour l'essai d'Armuzzi

(l'adalimumab n'était pas renseigné), 3% dans l'étude de Yoshida (Adalimumab non renseigné) et 20% dans l'essai de Savarino. Pourtant, dans notre étude, il apparaît qu'à ce jour dans un centre tertiaire peu de malades arrivent à la chirurgie sans avoir été exposé aux anti-TNF.

En revanche, l'antécédent de résection chirurgicale était du même ordre, de 38% dans cette étude, contre 30% pour l'étude de Regueiro, 36% pour l'étude d'Armuzzi. Le tabagisme était également comparable par rapport aux études rapportées, de 30%, alors que ces études rapportent des taux de tabagisme entre 30 et 45%.

Il semble donc que la différence principale de notre population vient du fait que leur exposition préalable aux traitements biologiques était plus élevée. Cette analyse est corroborée par l'analyse multivariée de notre étude, qui montre que le plus puissant facteur de risque de récurrence est l'exposition à plus d'une classe d'anti-TNF avant la chirurgie index.

La force de cette étude est le grand nombre de patients mis sous traitement (n=57), ce qui est bien plus que les études prospectives publiées sur le sujet. De ce fait, un facteur de risque de récurrence dans cette situation a pu être mis en évidence, alors qu'il semblait difficile d'en établir sur des séries publiées antérieurement. L'autre intérêt était celui d'observer l'évolution des patients en situation réelle de pratique clinique quotidienne, dans un centre tertiaire prenant en charge une grande partie des patients atteints de MICI dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Les limites de cette étude sont principalement inhérentes à son caractère rétrospectif, à savoir l'absence de bras contrôle interne, et l'hétérogénéité de la disponibilité des données. Notamment, un faible nombre de patient a réalisé une coloscopie de réévaluation (39/57), ce qui entraîne des données manquantes

concernant la récurrence endoscopique, et ce qui empêche d'établir une corrélation parfaite entre d'une part la récurrence endoscopique à un an et la récurrence clinique au cours du suivi. L'évolution du groupe de patients avec et sans coloscopie était cependant comparable au cours du suivi.

Par ailleurs, la durée de suivi sur la période 2005-2013 n'est que de 2 ans, en grande partie car la pratique de mettre les patients sous anti-TNF α en postopératoire est relativement récente, avec un grand nombre de patients inclus entre 2011 et 2013, induisant probablement un biais de cohorte historique. Cette durée de suivi courte explique que peu de malades ont eu deux endoscopies sur la période de suivi. L'analyse de Kaplan-Meier était donc peu pertinente pour analyser la récurrence endoscopique dans cette population. En conclusion, il semble nécessaire d'une part de renseigner systématiquement l'exposition à l'ensemble des anti-TNF α lorsqu'un essai est proposé testant l'efficacité d'un traitement de la récurrence postopératoire, puisque ce facteur de risque de récurrence n'avait pas été décrit jusqu'à présent.

Pour expliquer pourquoi l'exposition joue un tel rôle dans la récurrence postopératoire, nous avons émis plusieurs hypothèses.

La première, c'est que la raison pour laquelle ces malades récidivent après avoir été exposés aux deux anti-TNF α disponibles est d'abord parce qu'ils ont probablement développé une immunisation contre ces traitements. Ils ont donc probablement des anticorps anti-infliximab et des anticorps anti-adalimumab circulants qui neutralisent l'effet de ces médicaments, ce qui expliquerait que ces patients retrouvent un taux de récurrence proche de la population générale en centre tertiaire rapportée par Buisson et al. En effet, il a été rapporté qu'une immunisation contre les traitements anti-TNF α était associée à une inefficacité de ces traitements ou au minimum à une moins bonne réponse(43). Il aurait été intéressant pour tester cette hypothèse de disposer du dosage des taux sanguins d'anticorps anti-

médicament avant leurs réintroductions et de le contrôler au moment de l'endoscopie à un an, en dosant également le médicament dans le sang. Malheureusement, ces données n'étaient pas disponibles dans notre population.

La deuxième hypothèse que nous avons envisagée serait que ces patients présentent une maladie de Crohn à un stade moins dépendant du TNF α , et donc qu'ils sont de mauvais candidats à la réintroduction de tels traitements par manque de cible. En effet, il a été montré que le profil cytokinique des patients atteints de maladie de Crohn pouvait évoluer au cours du temps et durant les différentes phases de la maladie(44). Dans cette dernière publication de Zorzi et al en 2013, il semblait que le TNF α était sécrété de manière plus importante après résection intestinale qu'avant résection chez des patients atteints de maladie de Crohn. Ces données laissent penser que des modifications du même type pourraient prédisposer à une résistance primaire aux anti-TNF α chez certains patients, qui pourrait se pérenniser y compris après une résection intestinale. Dans ce cas, ces patients seraient plus sensibles à un changement de classe thérapeutique plutôt qu'à la reprise d'un traitement mis en échec à deux reprises.

D'autre part, afin de tester les deux hypothèses émises, nous pourrions proposer un protocole incluant dans cette situation clinique l'étude ex vivo des profils cytokiniques de la pièce opératoire des patients à qui l'on pense proposer des anti-TNF α en prophylaxie de la récurrence postopératoire, et en dosant avant toute réintroduction d'anti-TNF α les anticorps anti-adalimumab et anti-infliximab chez les patients doublement exposés, afin de faire la part des choses entre une immunisation et une modification du profil inflammatoire muqueux.

Enfin, l'arrivée de nouveaux traitements de la maladie de Crohn, notamment les traitements anti-molécules d'adhésion et les anticorps anti-interleukine, pourrait venir enrichir et complexifier la prise en charge de ces patients en postopératoire. Si la résistance aux anti-TNF α venait du caractère indépendant du TNF α de certains patients atteints de maladie de Crohn, ou d'ailleurs de leur immunisation à l'ensemble des traitements anti-TNF α , peut être serait il licite d'envisager d'étudier ces nouvelles biothérapie dans cette configuration. Cela reviendrait à remettre en question l'adage qui voudrait qu'un malade opéré de ses lésions intestinales soit « blanchi » et puisse à nouveau bénéficier des traitements déjà mis en échec, et repositionnerait ces malades dans la continuité de leur évolution sur la courbe décrite par Pariente et al.

CONCLUSION

Les taux de récurrence clinique et endoscopique à un an dans une population de 57 malades traités par anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire étaient de 42% et 19%, respectivement. Les deux principaux facteurs de risque de récurrence dans cette population étaient le tabagisme actif (HR 3 [1,2-7,8] p) 0,013) et l'antécédent d'exposition à plus d'une classe anti-TNF α différents (HR 4,3 [1,3-14] p=0,01). Le taux de récurrence clinique et endoscopique à un an des patients exposés à plus d'une classe d'anti-TNF α était de 37%, et 61% respectivement.

Ces résultats suggèrent une résistance aux anti-TNF α qui persiste en postopératoire, rendant nécessaire la poursuite d'investigations sur la meilleure stratégie thérapeutique dans ce groupe particulier de malades. Ces résultats méritent d'être confrontés à d'autres études, idéalement de stratégie, prospectives, en situation de prévention de récurrence postopératoire, afin de préciser les mécanismes expliquant les observations de cette étude. Compte tenu du faible nombre de patients inclusibles dans ce type d'étude sur notre centre, une collaboration multicentrique serait nécessaire pour tester nos hypothèses.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Burisch J, Pedersen N, Cukovi -Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 1 avr 2014;63(4):588-597.
2. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007): *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(10):1133-1142.
3. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 1 déc 2011;60(12):1739-1753.
4. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. mai 2014;146(6):1489-1499.
5. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 19 nov 2009;361(21):2066-2078.
6. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 1 juin 2006;55(6):749-753.
7. 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*. juin 2011;17(6):1415-1422.
8. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 10 sept 2013;
9. Jarcho JA, Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):754-762.
10. 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. *Lancet*. 4 mai 2002;359(9317):1541-1549.
11. 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*. 26 févr 2004;350(9):876-885.
12. 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*. févr 2006;130(2):323-333; quiz 591.
13. 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*. sept 2007;56(9):1232-1239.
14. Colombel J-F, 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*. janv 2007;132(1):52-65.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2007;357(3):228-238.
16. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2007;357(3):239-250.

17. 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;362(15):1383-95.
18. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology*. mai 2012;142(5):1102-1111.e2.
19. Af Björkesten C-G, Nieminen U, Sipponen T, Turunen U, Arkkila P, Färkkilä M. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. mai 2013;48(5):543-551.
20. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. oct 2011;5(5):477-483.
21. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* [Internet]. 20 sept 2013 [cité 9 mai 2014]; Disponible sur: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gutjnl-2013-305607>
22. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, on behalf of the Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 1 avr 2012;61(4):622-629.
23. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):28-62.
24. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1996;224(4):563.
25. Folaranmi S, Rakoczy G, Bruce J, Humphrey G, Bowen J, Morabito A, et al. Ileocaecal valve: how important is it? *Pediatr Surg Int*. juin 2011;27(6):613-615.
26. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33(3):331-5.
27. Winslet MC, Allan A, Poxon V, Youngs D, Keighley MR. Faecal diversion for Crohn's colitis: a model to study the role of the faecal stream in the inflammatory process. *Gut*. 1994;35(2):236-42.
28. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. févr 1998;114(2):262-267.
29. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. juin 1984;25(6):665-672.
30. Rutgeert gastroenterology 1990 Predictability of the Postoperative....pdf.
31. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, Tremaine W, McKenzie M, Wolff BG, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence: *Inflamm Bowel Dis*. juill 2011;17(7):1547-1556.

32. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):63-101.
33. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2012;35(6):625-633.
34. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. déc 2008;23(12):1213-1221.
35. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, et al. A Meta-Analysis Comparing Incidence of Recurrence and Indication for Reoperation After Surgery for Perforating Versus Nonperforating Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. janv 2008;103(1):196-205.
36. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000;87(12):1697-701.
37. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, et al. Frequency, Pattern, and Risk Factors of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease After Resection Different from Ileo-Colonic. *J Gastrointest Surg*. févr 2009;13(2):246-252.
38. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology*. févr 2009;136(2):441-450.e1.
39. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis*. sept 2012;18(9):1617-1623.
40. Armuzzi A, Felice C, Papa A, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study. *J Crohns Colitis*. déc 2013;7(12):e623-e629.
41. Aguas M. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4391.
42. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab Is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1731-42.
43. Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - the role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2013;38(10):1188-1197.
44. Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, Calabrese E, Marafini I, Cretella M, et al. Distinct Profiles of Effector Cytokines Mark the Different Phases of Crohn's Disease. Chamillard M, éditeur. *PLoS ONE*. 17 janv 2013;8(1):e54562.

AUTEUR : Nom : COLLINS

Prénom : Michael

Date de Soutenance : 30 juin 2014

Titre de la Thèse : Anticorps anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire dans la maladie de Crohn : étude rétrospective de 57 cas dans un centre tertiaire.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Hépatogastroentérologie, gastroentérologie

Mots-clés : Maladie de Crohn ; Prophylaxie ; Récurrence postopératoire ; anti-TNF α

Résumé :

Contexte. La chirurgie de résection intestinale concerne un malade sur deux atteints de maladie de Crohn au cours du suivi. Le principal risque après chirurgie est la récurrence de la maladie de Crohn en postopératoire. Des études randomisées contrôlées ont montré que l'infliximab et l'adalimumab étaient efficaces pour la prévenir. En outre, ces études présentaient des effectifs faibles et incluaient peu de patients déjà traités par anti-TNF α . Le but de notre travail était de décrire l'utilisation des anti-TNF α en prévention de la récurrence postopératoire dans notre centre, d'évaluer le taux de récurrence clinique d'identifier les facteurs prédictifs de moindre efficacité de cette stratégie.

Méthode : Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective, observationnelle sur l'ensemble des patients opérés d'une résection intestinale pour maladie de Crohn dans notre centre tertiaire entre 2005 et 2013, mis sous anti-TNF α dans les trois mois postopératoire, en indication de prévention de la récurrence.

Résultats : Sur 785 malades opérés entre janvier 2005 et juin 2013, 65 patients étaient éligibles, dont 57 présentaient des données exploitables. La coloscopie à un an a été réalisée chez 39 d'entre eux. Vingt-deux malades avaient déjà été opérés, et 79% d'entre eux avaient déjà reçu des anti-TNF α avant la chirurgie. La récurrence clinique à un an était de 19%, la récurrence endoscopique à un an de 42%. La récurrence clinique était corrélée à la récurrence endoscopique ($p=0,0075$). En analyse multivariée, deux paramètres étaient significativement associés à la récurrence clinique : le tabagisme postopératoire (HR 3,17 [1,2-7,8] $p=0,013$), et l'exposition antérieure à plus d'un agent anti-TNF α en préopératoire (HR 4,3 [1,3-14] $p=0,01$).

Conclusion : Dans notre centre, la récurrence clinique postopératoire sous anti-TNF α était faible comparée aux données de référence en population de centre tertiaire tout venant. Cependant, les taux de récurrence clinique et endoscopique étaient plus élevés que dans les études antérieures testant les anti-TNF α dans cette indication. Les patients ayant reçus en préopératoire au moins deux agents anti-TNF α présentaient un taux de récurrence postopératoire très important. Chez les patients à haut risque de récurrence et en échec des anti-TNF α , un traitement de prévention de la récurrence postopératoire par une autre classe thérapeutique pourrait être discuté.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Antoine CORTOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX, Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB, Madame le Docteur Maria NACHURY, Monsieur le Docteur Guillaume PINETON DE CHAMBRUN (Directeur de thèse)