



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mesure du niveau et de la corrélation de la destruction intestinale et du handicap fonctionnel dans la maladie de Crohn.

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2017 à 18h
au Pôle Formation
Par Clémentine Farré

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Desreumaux

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Ernst

Madame le Docteur Maria Nachury

Monsieur le Docteur Mustapha Azahaf

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin Pariente

Avertissement

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

Liste des abréviations

MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
IBD-DI	Inflammatory Bowel Disease Disability Index
HBI	Harvey Bradshaw Index
CRP	Protéine-C réactive
TNF	Facteur de nécrose tumorale
IQR	Ecart interquartile
IC	Intervalle de confiance

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	6
I. Sélection des malades	6
II. Recueil des données	6
III. Objectifs de l'étude	9
IV. Analyse statistique	9
Résultats	11
I. Caractéristiques de la population de malades.....	11
II. Niveau de La destruction intestinale mesuré par l'indice de Lémann	14
III. Niveau de handicap fonctionnel évalué par l'IBD-DI	16
IV. Etude de la corrélation entre la destruction intestinale et le handicap	22
Discussion	24
Conclusion	30
Références bibliographiques	31
Annexe 1 : Fichier excel permettant le calcul de l'indice de lémann	33
Annexe 2 : Questionnaire de l'IBD-DI.....	35

RESUME

Contexte : La Maladie de Crohn (MC) est une maladie progressive et destructrice de l'intestin, qui à terme peut être source d'un handicap fonctionnel. L'indice de Lémann mesure la destruction intestinale cumulative d'un patient à un moment donné, en prenant en considération la présence de lésions sténosantes et/ou pénétrantes de l'intestin ainsi que les résections intestinales antérieures. L'Inflammatory Bowel Disease - Disability Index (IBD-DI) mesure le handicap fonctionnel lié à la MC chez un patient à un moment donné. L'objectif de cette étude était de mesurer le niveau de destruction intestinale et de handicap dans une cohorte de patients atteints de MC et d'évaluer la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI.

Méthode : Du mois d'août au mois de novembre 2016, nous avons mené une étude prospective et observationnelle, incluant tous les patients atteints de MC, vus consécutivement en consultation spécialisée à l'hôpital Claude Huriez de Lille. La destruction intestinale a été évaluée pour chaque patient par le calcul de l'indice de Lémann, conformément au protocole de développement de l'indice, et le handicap par le questionnaire de l'IBD-DI. La corrélation entre les deux indices a été étudiée par le test de corrélation de Spearman et les facteurs associés à la destruction intestinale et au handicap identifiés au moyen de test de comparaison de médiane ou d'analyse de variances bivariées (ANOVA).

Résultats : Cent trente patients ont été consécutivement inclus. La valeur moyenne de l'indice de Lémann dans notre cohorte était de $11,9 \pm 14,1$ et celle de l'IBD-DI de $28,8 \pm 6,3$. Les facteurs associés à la destruction intestinale étaient : la

durée d'évolution de la maladie ; ($p < 0,001$), la résection intestinale ; ($p < 0,001$), la localisation anale de la maladie ; ($p < 0,001$) et le phénotype B2 et B3 de la MC ; ($p < 0,001$), l'activité clinique ; ($p = 0,001$) et biologique de la MC ; ($p = 0,004$) et l'exposition aux anti TNF ; ($p = 0,002$) ou aux immunosupresseurs ; ($p < 0,001$) d'autre part. Parmi les patients exposés aux anti TNF, l'indice de Lémann était plus faible chez les patients ayant été exposés précocement dans l'histoire de leur maladie ; ($p = 0,015$). Les facteurs associés au handicap étaient: le sexe féminin ; ($p < 0,001$), la localisation anale de la maladie ; ($p = 0,001$), les manifestations extra-digestives ; ($p < 0,001$), l'activité clinique ; ($p < 0,001$) et biologique de la maladie ; ($p = 0,005$) et l'exposition anti TNF ; ($p = 0,003$). Le niveau de corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI était faible ; $\rho = 0,12$ (IC 95% -0.05-0,29); ($p = 0,15$), seul l'indice de Lémann pour l'anus était corrélé à l'IBD-DI ; $\rho = 0,20$ (CI 95% 0,003 -0,36), ($p = 0,02$).

Conclusion : Dans une large cohorte prospective de patients atteints de MC, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la destruction intestinale et le handicap. Différents facteurs prédictifs de destruction intestinale et de handicap ont été identifiés dans notre étude, seule la localisation anale de la MC était un facteur prédictif commun. Parmi les sujets exposés aux anti-TNF, l'exposition précoce aux anti TNF dans l'histoire de la maladie était associée à un niveau plus faible de destruction intestinale, suggérant l'intérêt d'un traitement précoce par biothérapie dans les MC présentant des critères de sévérité.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique touchant l'ensemble du tube digestif, caractérisée par des périodes de poussées alternant avec des périodes de rémission clinique. Lors des phases de rémission, une inflammation infra-clinique subsiste et entraîne la survenue de lésions sténosantes et/ou fistulisantes (ulcérations profondes chroniques, fistules et abcès) du tube digestif, aboutissant à une destruction progressive et irréversible du tube digestif (1–4). La prise en charge de ces complications requiert dans la majorité des cas une chirurgie de résection intestinale pouvant être considérée comme la manifestation ultime de la destruction digestive, avec un risque de perte progressive de la fonction intestinale et de handicap fonctionnel (2). Ainsi, la stratégie thérapeutique de la MC est actuellement en plein changement : l'objectif n'est plus un simple contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie mais une réduction des séquelles à long terme de la MC en prévenant la destruction intestinale, dans le but de modifier l'histoire naturelle de la maladie et ainsi d'éviter l'apparition de lésions irréversibles sources d'un handicap fonctionnel (5–7). C'est en ce sens que de nouveaux indices ont été récemment développés dans la MC, mesurant la destruction intestinale (indice de Lémann) (4,8), et évaluant le handicap (Inflammatory Bowel Disease - Disability Index (IBD-DI)) (9,10).

L'indice de Lémann a été élaboré pour mesurer la destruction intestinale cumulative d'un malade à un moment donné dans l'histoire de la MC (4,8). Il tient compte à la fois de l'étendue et de la gravité des lésions intestinales, en prenant en considération la présence et la sévérité des lésions sténosantes et fistulisantes, ainsi que les résections chirurgicales antérieures de l'ensemble du tractus digestif. Pour évaluer la destruction intestinale, l'ensemble du tractus digestif a été divisé en

4 organes ; le tractus digestif haut, l'intestin grêle, le colon/rectum et l'anus et chaque organe divisé en différents segments. Pour chaque segment, les lésions sténosantes et fistulisantes ont été recherchées et leur sévérité évaluée par différents examens complémentaires. On a obtenu un indice par organe (tube digestif haut, intestin grêle, colon/rectum et anus) variant de 0 à 10 points et un indice global reflétant les destructions de l'ensemble du tube digestif, variant de 0 à 140 points, 140 points correspondant à la situation théorique de résection complète de l'ensemble du tractus digestif. La phase de développement de l'indice a été récemment publiée et montre que l'indice de Lémann augmente avec l'ancienneté de la maladie, illustrant la destruction intestinale irréversible, causée par l'accumulation de lésions destructrices et les résections itératives (8). L'indice de Lémann pourrait être un outil puissant pour mesurer l'impact réel de stratégies thérapeutiques sur les résultats à long terme dans la MC (11–14). L'IBD-DI a été développé pour quantifier le handicap d'un patient atteint d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) à un moment donné de son histoire. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini le handicap comme les limitations et les restrictions à une activité normale que le patient peut éprouver à cause de sa maladie. Il se manifeste dans quatre grandes catégories, identifiées par l'International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF), que sont les fonctions et les structures corporelles, l'activité et la participation et l'interaction avec les facteurs environnementaux (15). L'IBD-DI a été développé puis récemment validé dans sa version française, composé de 14 items couvrant différents aspects du handicap, exceptée la dimension relative aux facteurs environnementaux (10). L'IBD-DI varie de 0 à 100 points, il est complété au cours d'un entretien avec le patient. Il devrait désormais être utilisé dans les études afin d'évaluer l'effet à long terme de la MC sur

l'état fonctionnel du patient et comme un nouveau critère de jugement dans les essais cliniques visant à modifier l'évolution naturelle de la maladie. A ce jour, l'association entre la destruction intestinale cumulative et le handicap fonctionnel lié à la MC n'a jamais été évaluée.

L'objectif de cette étude était de mesurer le niveau de destruction intestinale et de handicap dans une large cohorte prospective de patients atteints de MC et d'évaluer la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI.

MATERIELS ET METHODES

I. Sélection des malades

Du mois d'août au mois de novembre 2016, nous avons mené une étude prospective et observationnelle, dans le centre de référence tertiaire en MICI de l'hôpital Claude Huriez à Lille, incluant de manière consécutive, tous les patients vus en consultation, atteints d'une MC. Les patients étaient inclus s'ils répondaient aux critères suivants : (1) homme ou femme âgés de plus de 18 ans, (2) patients porteurs d'une MC dont le diagnostic avait été posé selon les critères cliniques, endoscopiques et histologiques habituels, (3) patients bénéficiant d'une consultation de suivi spécialisée entre les mois d'août et novembre 2016, (4) patients pour lesquels des examens complémentaires étaient nécessaires dans le cadre du suivi de leur maladie, permettant le calcul de l'indice de Lémann et (5) patients ayant donné leur accord pour remplir le questionnaire de l'IBD-DI.

II. Recueil des données

La date d'inclusion correspondait à la date de la consultation avec le gastro-entérologue.

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies prospectivement pour chaque patient inclus: sexe, âge au diagnostic, âge à l'inclusion, durée d'évolution de la MC, statut tabagique, localisation et phénotype de la MC selon la classification de Montréal, antécédent de résection intestinale antérieure (date, type et longueur intestinale réséquée), et exposition aux traitements de la MC et leur date

d'introduction, comprenant les immunosuppresseurs conventionnels (thiopurines, méthotrexate), les anti-TNF (infliximab ou adalimumab) et les nouvelles biothérapies (ustekinumab et vedolizumab). L'activité clinique de la MC évaluée par l'indice d'Harvey Bradshaw (HBI), la présence de manifestations extra-intestinales et la valeur de la protéine C-réactive (CRP) étaient également recueillies lors de l'évaluation.

Mesure de la destruction intestinale par l'indice de Lémann

La destruction intestinale a été évaluée pour chaque patient inclus par le calcul de l'indice de Lémann. Conformément au protocole utilisé dans la phase de construction de l'indice, tous les patients bénéficiaient d'une entéro-IRM ainsi que d'une évaluation clinique comportant un examen périnéal (8). D'autres examens complémentaires étaient réalisés selon la localisation cumulée de la MC : une endoscopie oeso-gastro-duodénale en cas d'atteinte du tube digestif haut, une coloscopie en cas d'atteinte colique ou rectale et une IRM pelvienne en cas d'atteinte anale. Les entéro-IRM et les IRM pelviennes étaient relues par un même couple associant un gastro-entérologue (Pariente B.) et un radiologue (Azahaf M.), en connaissance de la localisation de la maladie et des résultats endoscopiques, pour l'identification des lésions sténosantes et fistulisantes, et leur classification en grade allant de 0 à 3, selon leur sévérité. Par exemple, pour l'intestin grêle, l'échelle d'évaluation suivante était utilisée lors de la relecture de l'entéro-IRM.

Intestin grêle		
Grades	Lésions sténosantes	Lésions fistulisantes
0	Normal	Normal
1	Epaississement pariétal < 3 mm sans rétro-dilatation	
2	Epaississement pariétal ≥ 3mm sans rétro-dilatation	Ulcérations profondes
3	Sténose avec rétro-dilatation	Abcès ou Fistule

L'ensemble des examens était réalisé dans un délai de 120 jours. En cas d'endoscopies digestives hautes ou de coloscopies réalisées moins d'un an avant à l'inclusion, les résultats de ces examens étaient pris en compte pour le calcul de l'indice. Concernant les chirurgies de résection antérieures, la longueur de la résection était déterminée par le compte rendu opératoire et par défaut par le compte rendu histologique. Pour chaque patient l'indice de Lémann étaient calculé selon la méthode décrite dans le papier princeps : l'ensemble du tractus digestif était divisé en 4 organes : le tractus digestif haut constitué de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, l'intestin grêle subdivisé en 20 segments de 20 cm, le colon/rectum constitué par le caecum, les colon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde et le rectum et enfin l'anus. Pour chaque segment, les lésions sténosantes et/ou fistulisantes identifiées grâce aux différents examens réalisés et leurs grades, ou l'antécédent de résection étaient reportés sur le fichier Excel développé par l'étude de construction de l'indice (8), permettant le calcul de l'indice de Lémann par organe et pour la totalité du tube digestif (Annexe 1).

Mesure du handicap fonctionnel par l'IBD-DI

Le handicap associé à la MC était évalué par le questionnaire de l'IBD-DI pour chaque patient inclus. Brièvement, l'IBD-DI a été développé par un groupe international d'experts(9) puis validé dans sa version française par Gower Rousseau et col.(10) La version validée du questionnaire contenait 14 items au total, dont 12 sur 14 couvraient différents aspects du handicap : santé générale, sommeil et énergie, affect, image corporelle, douleur, régulation de la défécation, prendre soin de sa santé, activités interpersonnelles et travail et éducation, et deux items étaient relatifs à la présence d'arthrites et/ou d'arthralgies et au nombre de selles liquides ou très molles au cours de la semaine précédente. La réponse aux items était notée sur

une échelle de cinq points (sans limitation, limitation légère, limitation modérée, limitation sévère, limitation extrême) à l'exception de l'item relatif aux arthralgies, qui nécessitait une réponse dichotomique et de l'item relatif aux nombre de selles liquides, évalué par une échelle d'intervalle (0 = 0, 1 = 1-7, 2 = 2-18, 3 = 19-29 et 4 ≥ 29). Le questionnaire était rempli par l'examineur lors de la consultation avec le patient. Le score global du questionnaire était calculé à partir de la somme des valeurs de chaque item en utilisant la formule suivante: $\text{score} \times 100 / (p \times 4)$, où p représente le nombre d'items répondus. Ainsi, l'indice variait de 0 à 100.

III. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient (1) de déterminer le niveau de destruction intestinale mesurée par l'indice de Lémann et de handicap fonctionnel mesuré par l'IBD-DI dans une large cohorte prospective de patients atteints de MC, (2) d'identifier les facteurs associés à la destruction intestinale d'une part et au handicap d'autre part et (3) d'étudier la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI.

IV. Analyse statistique

Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur la population incluse. Les variables continues ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) selon la distribution de la variable et les variables discrètes par la fréquence et le pourcentage. Les facteurs associés à la destruction intestinale et au handicap fonctionnel ont été identifiés au moyen de tests de comparaison de médiane (Test de Manney Whitney) ou d'analyses de variance bivariées (ANOVA) après vérification de la distribution du score en cas de groupes ≥ 3. La significativité statistique a été considérée si $p < 0,05$. La corrélation entre

l'indice de Lémann et l'IBD-DI a été étudiée par le test de corrélation de Spearman.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population de malades

Du mois d'août au mois de novembre 2016, 215 patients atteints de MC ont consécutivement bénéficié d'une consultation spécialisée dans le service des maladies de l'appareil digestif de l'Hôpital Claude Huriez à Lille. Cinquante sept patients ont été exclus car il manquait au moins un examen nécessaire au calcul de l'indice de Lémann selon la localisation de la maladie, 27 patients car le délai de réalisation de l'ensemble des examens était supérieur à 120 jours et un patient car le questionnaire de l'IBD-DI manquait. Au total, 130 patients ont été inclus dans l'analyse finale (Figure 1).

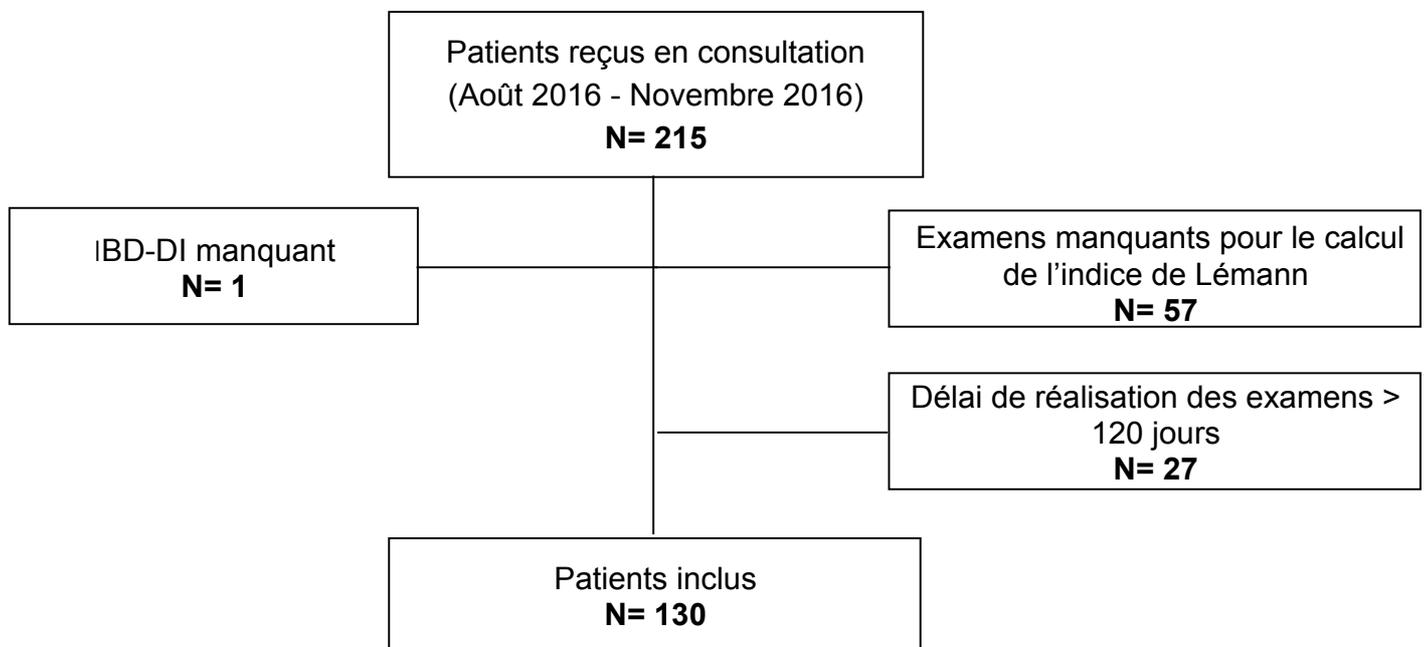


Figure 1: Inclusion des patients

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des malades à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1. Soixante-dix-huit (60%) patients étaient des femmes, l'âge médian à l'évaluation était de 34,0 (IQR: 26,0-46,0) ans et la durée médiane d'évolution de la MC à l'évaluation était de 10,0 (IQR: 5,0-17,0) ans. Soixante-cinq (50%) patients avaient une MC iléale (L1), 6 (5%) patients une maladie colique (L2), 48 (36%) patients une maladie iléo-colique (L3) et 11 (8%) une maladie du tractus digestif haut (L4) selon la classification de Montréal, 42 (32%) patients avaient une localisation périnéale de la maladie. Le phénotype de la MC était dit « compliqué » pour 79 (60 %) patients: 51 (39%) patients présentaient un phénotype B2 (sténosant) et 28 (21%) un phénotype B3 (fistulisant). Soixante cinq (50%) patients avaient un antécédent de résection intestinale : un (1%) patient avait eu une résection segmentaire du duodénum, 61 (47%) patients une résection segmentaire du grêle, 60 (46%) une résection segmentaire du colon et 4 (3%) une colo-proctectomie. Au moment de la passation du questionnaire, 48 (60 %) patients avaient une maladie active définie par un HBI supérieur à 4, 29 (22%) patients présentaient des manifestations extra-digestives et 38 (29%) patients avaient une CRP supérieure à 5 mg/L. Cent onze (85%) patients avaient été exposés à un traitement immunosuppresseur (thiopurines ou méthotrexate) et 106 (81%) patients à un anti TNF (Infliximab ou adalimumab). Parmi ces 106 patients exposés aux anti TNF, 69 (53%) patients recevaient de manière concomitante un traitement immunosuppresseur. Treize (10%) patients avaient été exposés au védolizumab et huit (6%) à l'ustekinumab.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients. N= 130

Femme, n (%)	78 (60%)
Age médian (IQR) à l'évaluation (a)	34,0 (26,0-46,0)
Age médian (IQR) au diagnostic (a)	22,0 (17,2-27,7)
Durée médiane (IQR) de la maladie à l'évaluation (a)	10,0 (5,0-17,0)
Durée médiane de la maladie à l'évaluation, n (%)	
< 2 ans	10 (8%)
2-10 ans	53 (41%)
> 10 ans	67 (51%)
Localisation de la MC (Classification de Montréal), n (%)	
L1 (Iléale isolée)	65 (50%)
L2 (Colique isolée)	6 (5%)
L3 (Iléo-colique)	48 (36%)
L4 (Atteinte du tube digestif haut)	11 (8%)
Phénotype de la MC (Classification de Montréal), n (%)	
B1 (Non fistulisante non sténosante)	51 (39%)
B2 (Sténosante)	51 (39%)
B3 (Fistulisante)	28 (22%)
p (Atteinte périnéale associée)	42 (32%)
Statut tabagique, n (%)	
Non fumeur	79 (61%)
Tabagisme sévère	7 (5%)
Tabagisme actif	39 (30%)
Non connu	4 (3%)
Résection intestinale antérieure, n (%)	65 (50%)
Activité clinique à l'évaluation (HBI), n (%)	
Maladie inactive (HBI ≤ 4)	78 (60%)
Maladie active (HBI > 4)	48 (37%)
Non connue	4 (3%)
CRP à l'évaluation, n (%)	
CRP < 5mg/L	75 (58%)
CRP ≥ 5mg/L	38 (29%)
Non connu	17 (13%)
Manifestations extra-digestives à l'évaluation, n (%)	29 (22%)
Exposition aux immunosuppresseurs, n (%)	111 (85%)
Exposition aux Anti-TNF, n (%)	106 (82%)
Exposition au Vedolizumab, n (%)	13 (10%)
Exposition à l'Ustekinumab, n (%)	8 (6%)

Abréviations: MC, Maladie de Crohn; HBI, Harvey Bradshaw Index ; antiTNF, anti Tumor Necrosis Factor; CRP, C-réactive protéine; a, années; n, nombre de patients

II. Niveau de La destruction intestinale mesuré par l'indice de Lémann

a) Description des examens réalisés pour le calcul de l'indice de Lémann

Parmi les 130 patients inclus, compte tenu de l'atteinte potentielle de plusieurs segments chez un même malade, la MC impliquait le tractus digestif haut pour 8 (6%) patients, l'intestin grêle pour 124 (95%) patients, le colon ou le rectum pour 60 (46%) patients et l'anus pour 42 (32%) patients. Conformément au protocole de développement de l'indice, les 130 patients inclus ont eu une entéro-IRM, 8 patients ont bénéficié d'une endoscopie du tractus digestif haut, 56 patients d'une coloscopie et 39 patients d'une IRM pelvienne. Quatre patients avec une maladie colique et/ou anale n'ont pas réalisé de coloscopie et/ou d'IRM pelvienne car ils avaient subi une colo-proctectomie.

b) Indice de Lémann par organe et indice global

Les valeurs des indices par organe de l'indice de Lémann (tube digestif haut, intestin grêle, colon/rectum et anus) pouvaient varier de 0 à 10 points, 10 points représentant la résection complète de l'organe. Dans notre cohorte de 130 patients, la moyenne (\pm écart type) des indices d'organe de l'indice de Lémann étaient respectivement de : $0,03 \pm 0,3$ (0-3,3) pour le tractus digestif haut, de $0,84 \pm 1,14$ (0-6,6) pour l'intestin grêle, de $1,53 \pm 2,3$ (0-10) pour le colon et le rectum et de $0,68 \pm 1,8$ (0-10) pour l'anus. L'indice de Lémann pour l'ensemble du tube digestif pouvait varier de 0 à 140 points, 140 points étant une valeur théorique de résection complète de la totalité du tube digestif. La valeur moyenne de l'indice de Lémann pour l'ensemble du tube digestif dans notre cohorte était de $11,9 \pm 14,1$ et variait de 0 à 72,5. L'histogramme suivant (figure 2) représente la distribution de l'indice de Lémann dans notre population.

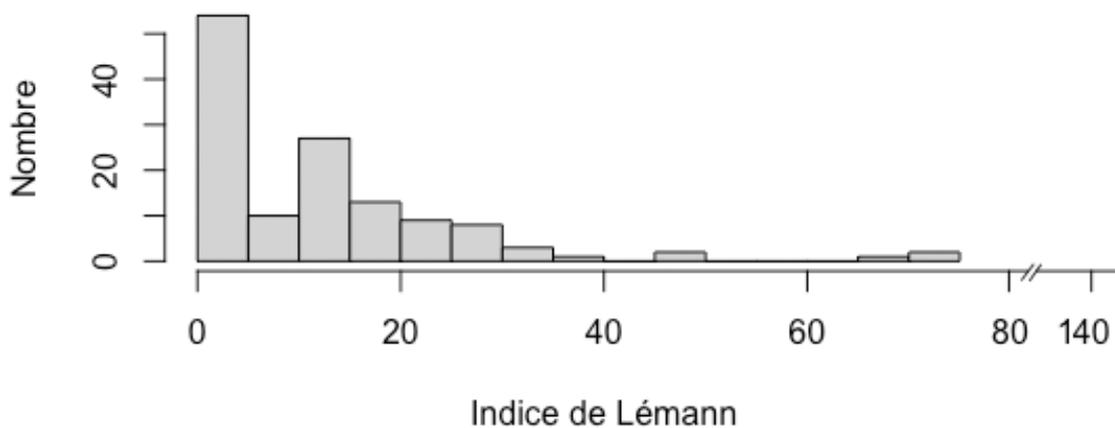


Figure 2 : Distribution de l'indice de Lémann dans la population (en abscisse; les valeurs de l'indice de Lémann pour l'ensemble du tube digestif et en ordonnée; le nombre de patients par valeur de l'indice).

c) Facteurs associés à la destruction intestinale évaluée par l'indice de Lémann

Les associations entre l'indice de Lémann et les variables sociodémographiques et cliniques de notre cohorte sont représentées dans le tableau 2. La médiane de l'indice de Lémann augmentait significativement avec la durée d'évolution de la maladie : 0,9 (IQR, 0,3–2,2), 1,6 (IQR, 0,3–10,8), et 16,5 (IQR, 9,1–23,4) pour une durée d'évolution de la MC inférieure à 2 ans, comprise entre 2 et 10 ans et supérieure ou égale à 10 ans respectivement, $p < 0,001$). La médiane de l'indice de Lémann était également plus élevée chez les patients ayant une MC de localisation périnéale: 12,9 (IQR, 1,0-23,5) versus 8,9 (IQR, 0,6-13,4), ($p < 0,001$) et chez les patients ayant une MC de phénotype B2 ou B3: 12,1 (IQR 8,8-19,8) comparé aux patients ayant un phénotype B1: 0,6 (IQR 0,0-9,1), ($p < 0,001$). L'indice de Lémann était significativement plus élevé chez les patients ayant déjà

subi une résection intestinale dans l'histoire de leur maladie ; 17,5 (IQR, 11,1-25,8) versus 0,6 (IQR, 0,0-2,3), ($p < 0,001$).

A l'inclusion, les patients ayant une MC active, définie par le score de l'HBI, avaient des valeurs d'indice de Lémann significativement supérieures aux patients ayant une MC inactive: 13,2 (IQR, 1,3-23,2) versus 6,6 (IQR, 0,4-12,4), ($p=0,001$), tout comme les patients ayant une CRP élevée ($CRP > 5$ mg/l): 11,1(IQR, 5,7- 17,6) versus 9,3 (IQR, 0,3-16,9), ($p=0,004$). La médiane de l'indice de Léman était significativement plus élevée chez les patients âgés de plus de 34 ans à l'évaluation : 13,1 (IQR, 8,9-22,3) comparativement aux patients âgés de 34 ans ou moins: 1,60 (IQR, 0,0-10,8), ($p < 0,001$). Enfin, les patients exposés aux anti TNF avaient une médiane d'indice de Lémann significativement supérieure aux patients non exposés : 10,8 (IQR, 1,3-18,7) versus 0,9 (IQR, 0,0-11,1), ($p=0,002$). Parmi les patients exposés aux anti TNF, la médiane de l'indice de Lémann était significativement plus faible chez les patients ayant été exposés dans les 24 mois à compter du diagnostic de la MC: 3,7 (IQR, 0,6-13,1) comparés aux autres: 12,3 (IQR, 2,9-22,3), ($p=0,015$). Aussi, les patients exposés aux immunosupresseurs avaient un indice de Lémann significativement supérieurs aux patients non exposés : 10,8 (IQR, 1,3, 18,3) versus 0,3 (IQR, 0,0-2,4), ($p < 0,001$) et parmi les patients exposés aux immunosupresseurs, la médiane de l'indice de Léman était plus faible chez les patients ayant été exposés précocement comparativement aux autres : 10,8 (IQR, 1,2-17,3) versus 11,5 (IQR, 1,6-22,3) mais cette différence n'était pas significative, ($p=0,187$).

III. Niveau de handicap fonctionnel évalué par l'IBD-DI

a) Description de l'IBD-DI dans notre cohorte

L'IBD-DI a été calculé à partir de la somme des points obtenus pour chacun des 14 items du questionnaire selon la formule suivante : $\text{score} \times 100 / (p \times 4)$, où p représente le nombre d'items répondus. Tous les patients de notre cohorte avaient répondu à au moins 80 % des items, condition requise dans l'étude de validation de l'indice, pour le calcul du score. L'indice total variait de 0 à 100 points. Dans notre cohorte, la valeur moyenne (\pm écart type) de l'IBD-DI était de 28,8 (\pm 6,3) et les extrêmes du score allaient de 0 à 71. L'histogramme suivant (figure 3) représente la distribution de l'IBD-DI dans notre population.

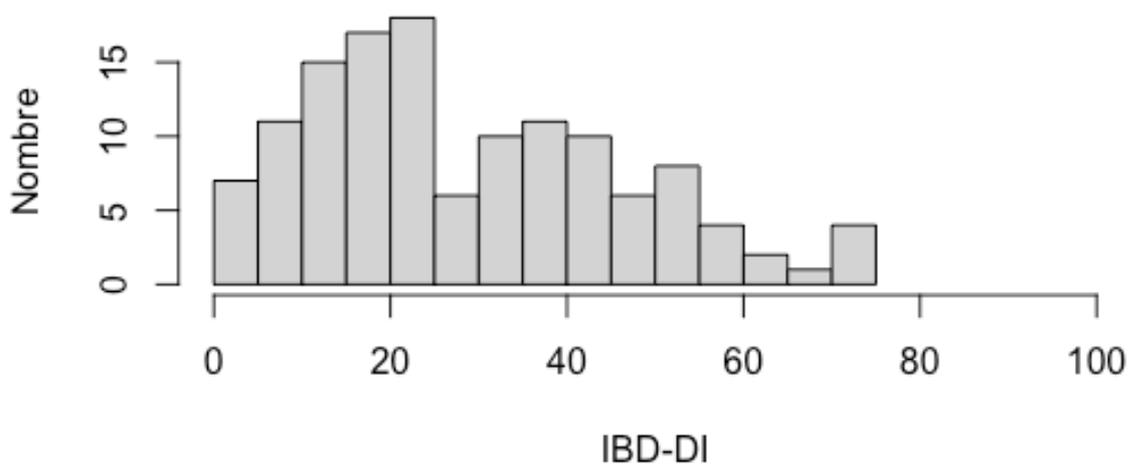


Figure 3 : Distribution de l'IBD-DI dans la population (en abscisse; les valeurs de l'IBD-DI et en ordonnée; le nombre de patients par valeur de l'indice).

b) Facteurs associés au handicap fonctionnel évalué par l'IBD-DI

Les associations entre l'IBD-DI et les variables sociodémographiques et cliniques de notre cohorte sont représentées dans le tableau 2. La médiane de l'IBD-DI était significativement plus élevée chez les femmes : 29,5 (IQR 17,4-44,6) versus 21,4 (IQR 12,0-33,9) chez les hommes, ($p < 0,001$) et chez les patients ayant une MC

cumulée de localisation anale: 35,7 (IQR 23,2-46,4) versus 20,5 (IQR 12,5-34,6), ($p=0,001$). La médiane de l'IBD-DI augmentait avec la durée d'évolution de la maladie: 15,2 (IQR, 5,8-25,9), 23,1 (IQR, 16,1-37,5) et 30,4 (IQR, 16,1-44,6) pour une durée d'évolution inférieure à 2 ans, comprise entre 2 et 10 ans et supérieure ou égale à 10 ans respectivement mais la différence n'était pas significative, ($p= 0,08$). Une tendance à l'augmentation du score était retrouvée chez les fumeurs actifs: 32,1 (IQR 17,0- 50,0) comparés aux non fumeurs et aux patients sevrés: 23,2 (IQR 14,7-37,5), mais la différence n'était pas significative, ($p=0,054$). L'âge précoce au diagnostic, le phénotype compliqué et l'antécédent de résection chirurgicale n'étaient pas associés à des scores plus élevés d'IBD-DI.

A l'inclusion, les patients ayant une MC active avaient des valeurs d'IBD-DI significativement supérieures aux patients ayant une MC inactive : 38,4 (IQR, 24,5-51,8) versus 19,6 (IQR 10,7-29,9), ($p<0,001$), tout comme les patients ayant une CRP élevée ($CRP > 5$ mg/l): 36,1 (IQR 18,3-50,0) versus 21,4 (IQR, 11,6-35,7), ($p=0,005$). La médiane de l'IBD-DI était aussi significativement plus élevée chez les patients ayant des manifestations extra-digestives: 41,1 (IQR 28,6-50,0) versus 21,4 (IQR 12,5-35,6), ($p<0,001$). Enfin, les patients exposés aux anti TNF avaient des scores d'IBD-DI plus élevés: 29,5 (IQR 17,4-42,9) versus 15,2 (IQR 8,0-25,0) pour les patients non exposés, ($p=0,003$), tout comme les patients exposés aux immunosupresseurs: 25,0 (IQR, 16,1-42,9) versus 16,1 (IQR, 14,3-33,9), mais sans différence significative, ($p=0,15$). Un traitement par vedolizumab au moment de la passation de questionnaire était associé à un score plus élevé d'IBD-DI: 37,5 (IQR, 37,5 – 46,1) versus 23,2 (IQR, 14,3-41,1), ($p=0,04$).

Tableau 2 : Facteurs sociodémographiques et cliniques associés à l'indice de Lémann et à l'IBD-DI

	Indice de Lémann			IBD-DI	
	n	Médiane [IQR]	p	Mediane [IQR]	p
Sexe					
<i>Homme</i>	52	10.9 [0.6, 17.5]	0.67	21.4 [12.0, 33.9]	0.01
<i>Femme</i>	78	10.0 [0.6, 17.3]		29.4 [17.4, 44.6]	
Age au diagnostic de la MC (a)					
≤ 22	70	6.7 [0.3, 17.1]	0.09	24.1 [14.7, 41.1]	0.67
> 22	60	10.8 [1.3, 17.8]		25.9 [15.6, 42.7]	
Durée d'évolution de la MC (a)					
< 2	10	0.9 [0.3, 2.2]	<0.001	15.2 [5.8, 25.9]	0.08
2 - 10	53	1.6 [0.3, 10.8]		23.1 [16.1, 37.5]	
>10	67	16.5 [9.1, 23.4]		30.4 [16.1, 44.6]	
Statut tabagique					
<i>Non fumeurs et sevrés</i>	86	10.8 [0.7, 17.4]	0.42	23.2 [14.7, 37.5]	0.054
<i>Fumeurs</i>	39	8.8 [0.6, 17.1]		32.1 [17.0, 50.0]	
Localisation de la MC					
Tractus Digestif haut					
<i>Non</i>	122	10.8 [0.6, 17.5]	0.72	25.0 [16.1, 42.9]	0.40
<i>Oui</i>	8	11.4 [6.7, 18.4]		25.9 [12.9, 34.4]	
Intestin Grêle					
<i>Non</i>	6	21.0 [5.3, 32.4]	0.18	24,0 [12.5, 38.3]	0.65
<i>Oui</i>	124	10.4 [0.6, 16.8]		25.0 [16.1, 41.5]	
Colon/rectum					
<i>Non</i>	70	10.8 [0.6, 15.3]	0.68	25.0 [14.7, 44.6]	0.98
<i>Oui</i>	60	9.1 [0.6, 19.0]		23.2 [15.6, 37.9]	
Anus					
<i>Non</i>	88	8.9 [0.6, 13.4]	0.03	20.5 [12.5, 34.6]	<0.001
<i>Oui</i>	42	12.9 [1.0, 23.5]		35.7 [23.2, 46.4]	
Phénotype de la MC (Classification de Montréal)					
<i>B1</i>	51	0.6 [0.0, 9.1]	<0.001	25.0 [14.3, 38.4]	0.92
<i>B2/B3</i>	79	12.1 [8.8, 19.8]		25.0 [16.1, 43,0]	
Résection intestinale					
<i>Non</i>	65	0.6 [0.0, 2.3]	<0.001	23.2 [14.3, 37.5]	0.47
<i>Oui</i>	65	17.5 [11.1, 25.8]		28.6 [16.1, 42.8]	

Age à l'évaluation (a)					
≤ 34	68	1.6 [0.0, 10.9]	<0.001	24.1 [15.6, 41.1]	0.82
> 34	62	13.1 [8.9, 22.3]		25.9 [14.7, 42.0]	
Activité clinique de la maladie					
<i>Inactive (HBI ≤ 4)</i>	78	6.6 [0.4, 12.4]	0.001	19.6 [10.7, 29.9]	<0.001
<i>Active (HBI > 4)</i>	48	13.2 [1.3, 23.2]		38.4 [24.5, 51.8]	
CRP					
<i>CRP < 5 mg/l</i>	75	9.3 [0.3, 16.9]	0.04	21.4 [11.6, 35.7]	0.005
<i>CRP ≥ 5 mg/L</i>	38	11.1 [5.7, 17.6]		36.1 [18.3, 50.0]	
Manifestations extra-digestives					
<i>Non</i>	98	9.6 [0.6, 15.8]	0.15	21.4 [12.5, 35.6]	<0.001
<i>Oui</i>	29	12.1 [1.3, 22.5]		41.1 [28.6, 50.0]	
Exposition aux antiTNF					
<i>Non</i>	24	0.9 [0.0, 11.1]	0.002	15.2 [8.0, 25.0]	0.003
<i>Oui</i>	106	10.8 [1.3, 18.7]		29.5 [17.4, 42.9]	
AntiTNF précoces (≤ 24 mois)					
<i>Non</i>	70	12.3 [2.9, 22.3]	0.01	31.2 [18.3, 44.6]	
<i>Oui</i>	36	3.7 [0.6, 13.1]		22.3 [16.1, 41.5]	0.42
Exposition à la Combothérapie					
<i>Non</i>	37	10.8 [0.6, 16.6]	0.24	30.4 [17.3, 44.6]	0.99
<i>Oui</i>	69	10.8 [2.3, 22.3]		28.6 [17.9, 42.9]	
Exposition aux immunosuppresseurs					
<i>Non</i>	19	0.3 [0.0, 2.4]	<0.001	16.1 [14.3, 33.9]	0.15
<i>Oui</i>	111	10.8 [1.3, 18.3]		25.0 [16.1, 42.9]	
Immunosuppresseurs précoces (≤ 24 mois)					
<i>Non</i>	41	11.5 [1.6, 22.3]	0.19	28.6 [17.9, 44.6]	0.79
<i>Oui</i>	69	10.8 [1.2, 17.3]		23.2 [16.1, 41.1]	
Abréviations: MC, Maladie de Crohn; HBI, Harvey Bradshaw Index ; antiTNF, anti Tumor Necrosis Factor; CRP, C-reactive protein; a, années; n, nombre de patients					

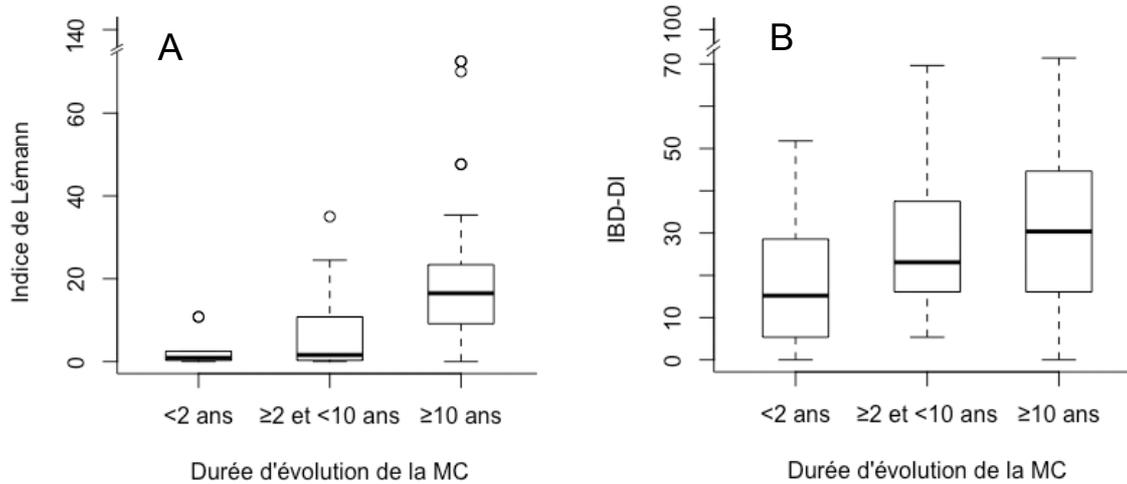


Figure 4: (A) Boxplot de l'indice de Lémann selon la durée d'évolution de la maladie. Il existait une augmentation significative de l'indice de Lémann avec la durée d'évolution de la MC ; $p < 0,001$. (B) Boxplot de l'IBD-DI selon la durée d'évolution de la maladie. On observait une augmentation de l'IBD-DI avec la durée d'évolution de la MC, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative ; $p = 0,08$

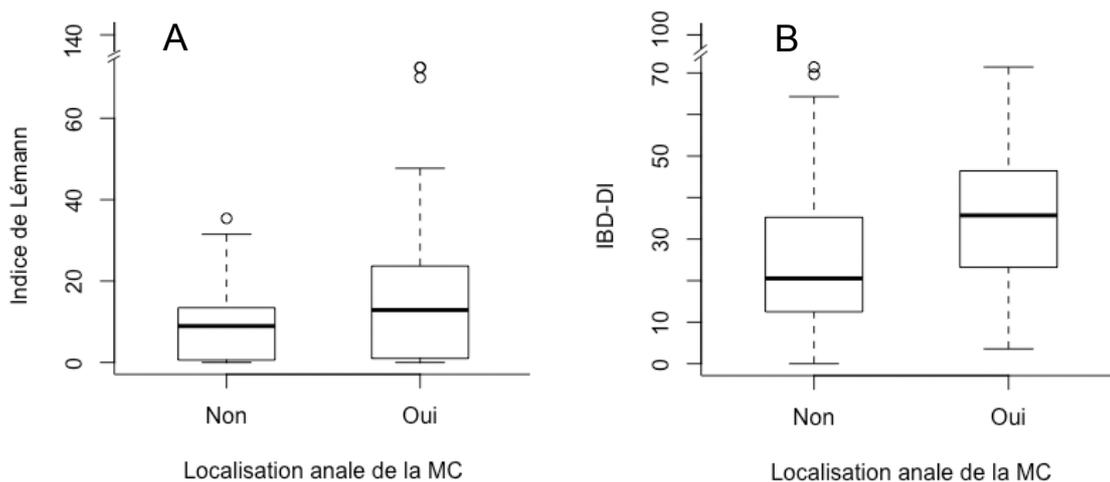


Figure 5: (A) Boxplot de l'indice de Lémann et (B) de l'IBD-DI selon la localisation anale de la MC. La localisation anale augmentait significativement l'indice de Lémann ; $p = 0,03$ et l'IBD-DI ; $p < 0,001$.

IV. Etude de la corrélation entre la destruction intestinale et le handicap

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI: $\rho = 0,12$ (IC 95% -0,05-0,29), ($p = 0,15$), représentée figure 6.

Il n'y avait pas non plus de corrélation significative entre l'IBD-DI et les indices de Lémann par organe pour le tube digestif haut, l'intestin grêle et le colon/rectum: $\rho = 0,02$ (IC 95% -0,14-0,20), ($p = 0,75$) pour le tractus digestif haut, $\rho = 0,03$ (IC 95% -0,14-0,20), ($p = 0,74$) pour l'intestin grêle et $\rho = 0,04$ (IC 95% -0,13-0,21), ($p = 0,65$) pour le colon/rectum. En revanche il existait une corrélation significative entre l'indice de Lémann anus et l'IBD-DI: $\rho = 0,20$ (CI 95% 0,003 -0,36), ($p = 0,02$), représentée figure 7.

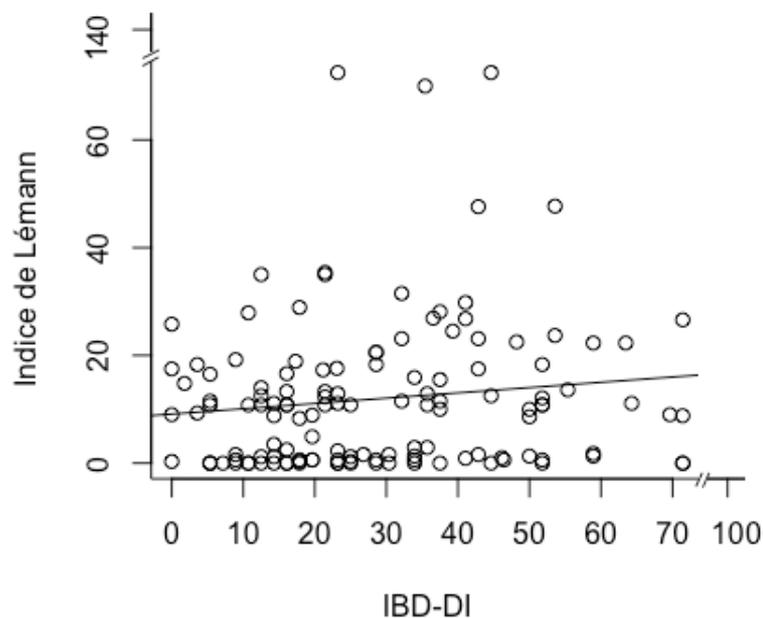


Figure 6 : Figure représentant l'absence de corrélation entre l'indice de Lémann global et l'IBD-DI, $\rho = 0,12$ (IC 95% -0,05-0,29), ($p = 0,15$).

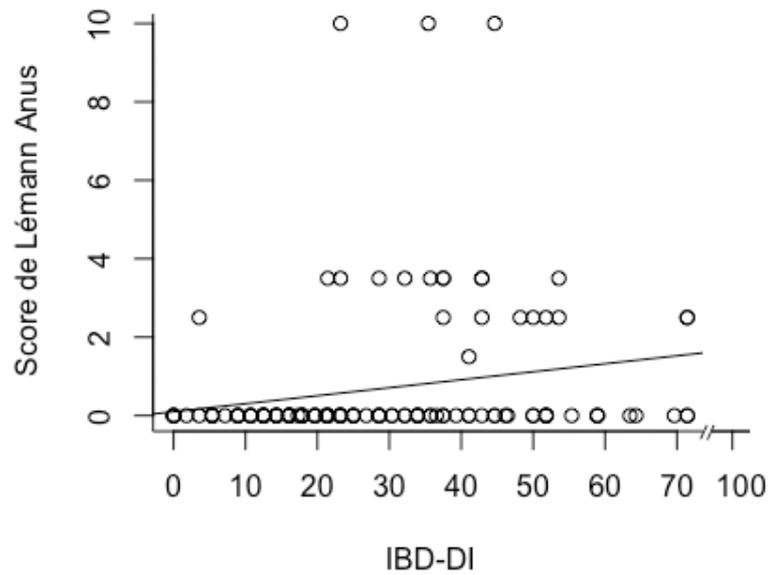


Figure 7 : Figure représentant la corrélation entre l'indice de Lémann Anus et l'IBD-DI, $\rho = 0,20$ (CI 95% 0,003 -0,36), ($p = 0,02$)

DISCUSSION

La MC est une maladie chronique, responsable d'une destruction progressive du tube digestif. Cette destruction intestinale cumulative est impliquée dans l'apparition et la constitution d'un handicap fonctionnel dans la maladie. Cette conception de la maladie a conduit à l'émergence de nouveaux indices : l'indice de Lémann et l'IBD-DI, dont l'utilisation pourrait permettre dans le futur de mesurer l'impact réel de stratégies thérapeutiques sur les résultats à long terme dans la MC. Nous rapportons, pour la première fois dans la littérature, une étude prospective évaluant sur une large cohorte l'indice de Lémann et l'IBD-DI. Dans notre cohorte, l'indice de Lémann variait de 0,0 à 72,5 et sa valeur moyenne (\pm écart type) était de $11,9 \pm 14,1$. Les facteurs prédictifs de destruction intestinale étaient : la durée d'évolution de la MC, la chirurgie de résection intestinale, le phénotype sténosant ou fistulisant et la localisation anale de la maladie d'une part, l'activité clinique et biologique de la maladie, ainsi que l'exposition aux anti TNF et aux immunosuppresseurs d'autre part. Il est important de noter que l'exposition précoce aux anti TNF dans l'histoire de la maladie était associée à un plus faible niveau de destruction intestinale. L'IBD-DI variait de 0,0 à 71,4 et sa valeur moyenne (\pm écart type) était de $28,8 \pm 6,3$. Les facteurs prédictifs de handicap fonctionnel étaient: le sexe féminin, la localisation anale de la maladie, l'activité clinique et biologique de la maladie, la présence de manifestations extradigestives, l'exposition aux anti TNF et un traitement par vedolizumab en cours. Notre étude a par ailleurs montré pour la première fois qu'il n'y avait pas de corrélation entre la destruction intestinale et le handicap fonctionnel en dehors des patients présentant un niveau significatif de destruction au niveau ano-périnéal.

Notre étude rapporte la cohorte prospective la plus importante de patients atteints

de MC, évaluant à la fois l'indice de Lémann, avec une méthodologie rigoureuse et identique à celle utilisée lors de l'étude de développement de l'indice, et l'IBD-DI. Une seule autre étude a évalué prospectivement l'indice de Lémann, mais elle portait sur de faibles effectifs (n=30) et chez des patients exclusivement traités par anti TNF, son objectif étant de déterminer l'efficacité de l'introduction d'anti TNF sur la progression de la destruction intestinale (13). D'autres études évaluant l'indice de Lémann sur de plus larges effectifs ont été réalisées (11,14), mais du fait de leur caractère rétrospectif, la méthode de calcul de l'indice différait significativement de celle de l'étude princeps de développement de l'indice (examens obligatoires manquants, délai trop élevé entre la réalisation des examens) avec une évaluation approximative de la destruction intestinale. De plus, notre travail a permis d'identifier des facteurs prédictifs de destruction intestinale. La chirurgie de résection intestinale et le phénotype sténosant ou fistulisant de la MC sont des facteurs prédictifs attendus et déjà identifiés dans d'autres travaux (11) de destruction intestinale puisque ce sont des éléments constitutifs de l'indice de Lémann. Notre étude confirme que l'ancienneté de la maladie est un facteur prédictif de destruction intestinale, ce résultat ayant déjà été rapporté dans l'étude de développement de l'indice (8). En effet, l'indice de Lémann augmente avec la durée d'évolution de la maladie, illustrant les dommages irréversibles causés par l'accumulation des lésions de destruction et les résections itératives dans le temps. Comparativement à l'étude de développement de l'indice, l'analyse statistique en ANOVA dans notre cohorte ne retrouvait pas de différence significative entre la médiane de l'indice chez les patients ayant une durée d'évolution inférieure à 2 ans et celle des patients ayant une durée d'évolution comprise entre 2 et 10 ans ($p=0,74$), la destruction intestinale n'augmentant de manière significative qu'à partir de 10 ans d'évolution. La

localisation anale cumulée de la MC est également un facteur prédictif de destruction intestinale dans notre cohorte. Beaugerie et col., dans une large cohorte rétrospective de patients atteints de MC, avaient déjà identifié l'atteinte ano-périnéale au diagnostic comme facteur prédictif indépendant d'une évolution sévère de la MC (16) et notre étude vient donc confirmer le caractère très péjoratif de la localisation anale sur l'évolution de la maladie. Par ailleurs, l'exposition aux anti TNF ainsi qu'aux immunosupresseurs constitue aussi un facteur prédictif de destruction intestinale dans notre cohorte. Ce résultat permet de montrer que les traitements les plus puissants sont bien prescrits aux patients ayant les maladies les plus agressives. Parmi les patients exposés aux anti TNF, l'introduction précoce de l'anti TNF dans l'histoire de la MC, définie par un délai d'introduction de moins de 24 mois par rapport au diagnostic, est associée à un niveau de destruction intestinale plus faible. Cela suggère, qu'introduits tôt dans l'histoire de la maladie, les anti TNF pourraient prévenir la destruction intestinale et ainsi modifier l'histoire naturelle de la MC. Cette donnée rejoint les analyses post-hoc de l'essai CHARM, qui montraient que les taux de rémission clinique sous adalimumab était meilleurs dans le sous groupe de patients ayant une MC évoluant depuis moins de 2 ans et que la rémission était plus soutenue dans le temps pour ce sous-groupe de patients (17). Ainsi, les anti TNF introduits précocement dans l'histoire de la maladie pourraient être plus efficaces dans l'induction et le maintien de la rémission mais également dans la prévention de la destruction intestinale, ce qui est tout l'enjeu de la prise en charge actuelle de la MC. Notre étude est également la première étude évaluant le handicap dans une large cohorte de patients atteints de MC, à partir du questionnaire validé de l'IBD-DI. La moyenne de l'IBD-DI dans notre étude est moins élevée que celle de l'étude de validation, réalisée chez 150 patients atteints de MC en population générale: $28,8 \pm$

6,3 versus $33,9 \pm 19,5$, alors que l'on aurait pu s'attendre à un niveau de handicap plus élevé dans notre cohorte de patients issus d'un centre tertiaire, avec des MC potentiellement plus sévères. Conformément aux données de la littérature, le sexe féminin, l'activité clinique et les manifestations extra-digestives sont des facteurs prédictifs de handicap dans notre cohorte (10,18). Aussi, pour la première fois, notre étude a permis d'identifier la localisation anale comme facteur prédictif de handicap dans la MC. Son association à la fois à un niveau élevé de destruction intestinale et de handicap lui confère un caractère très péjoratif de mauvaise évolution de la MC, nécessitant d'être pris en considération dans les choix thérapeutiques. Notre étude tend également à montrer une augmentation de l'IBD-DI avec la durée d'évolution de la maladie, mais cette association n'est pas statistiquement significative ($p=0,083$), probablement par manque de puissance. Dans le futur, si cette association venait à être rapportée, elle renforcerait la pertinence de l'indice en illustrant le caractère cumulatif du handicap dans le temps. Enfin, dans notre cohorte, l'exposition aux anti TNF est un facteur prédictif de handicap. Ce résultat rejoint celui d'une étude coréenne prospective récente, menée chez plus de 300 patients, qui retrouvait un indice de handicap plus élevé chez les sujets exposés aux anti TNF, néanmoins c'est l'IBD-DI dans sa version issue de l'étude de développement qui était utilisé et non pas celui validé (19). Tout comme pour la destruction intestinale, ce résultat illustre la sévérité de la maladie ayant justifié la prescription de la biothérapie. Enfin, notre étude n'a pas retrouvé de corrélation entre la destruction intestinale et le handicap dans la MC. Il est possible que ces entités ne soient pas directement associées, la destruction intestinale étant progressive et cumulative dans le temps, ce qui est illustré par l'association de l'indice de Lémann avec l'ancienneté de la maladie, tandis que le handicap semble plus refléter l'activité clinique de la maladie au

moment de l'évaluation. Il est possible toutefois qu'après affinement des deux indices, notamment après validation de l'indice de Lémann, et diffusion de leur utilisation, que ce résultat soit différent.

L'inclusion prospective et consécutive d'un nombre élevé de patients atteints de MC, issus d'un centre tertiaire constitue la principale force de notre étude. Le respect méthodologique du calcul de l'indice de Lémann, conformément au protocole de l'étude princeps représente une autre force. Aussi, il s'agit de la première étude dans la littérature évaluant la corrélation entre la destruction intestinale et le handicap. Notre étude a toutefois plusieurs limites. Tout d'abord, notre étude n'a inclus que des patients issus d'un centre tertiaire, ce qui pourrait limiter la diffusion des résultats à l'ensemble des patients atteints de MC. Concernant l'analyse statistique des facteurs prédictifs de destruction intestinale et de handicap, il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée. La faisabilité d'une régression logistique multivariée supposait toutefois de déterminer à priori un seuil d'indice de Lémann et d'IBD-DI définissant une destruction intestinale et un handicap significatifs. Or, ces seuils ne sont pas validés et cela aurait pu constituer un biais majeur de mesure. Pour l'indice de Lémann, des valeurs seuils ont été subjectivement déterminés dans des études antérieures (2,0 et 4,8 dans les études de Gilletta et col. et de Fiorino et col. respectivement), mais elles n'ont jamais été reproduites ni validées par la suite (11,13) et la valeur médiane de l'indice de Lémann dans notre cohorte étant bien plus élevée, le choix de l'un ou l'autre de ces seuils ne semblait pas pertinent. Pour l'IBD-DI, la définition suivante avait été proposée par Gower Rousseau et al : absence de handicap pour un IBD compris entre 0–20, handicap léger entre 20–35, handicap modéré entre 35–50 et handicap sévère entre 50–100, néanmoins ces résultats n'ont pas été validés dans d'autres études. Aussi, le fait que l'indice de Lémann soit associé à l'activité

clinique et biologique de la MC est une autre limite de l'étude puisque cela suggère qu'il reflète dans une certaine mesure aussi l'activité inflammatoire réversible de la maladie. Or, la destruction intestinale devrait être irréversible par définition. Dans le futur, et après validation de l'indice dans une étude dédiée, il est possible que l'indice soit modifié et que seule l'entéro-IRM soit utilisée pour l'évaluation de la destruction intestinale, car elle évalue plus les lésions pariétales et extra-pariétales que muqueuses, contrairement à l'endoscopie, et pourrait ainsi minimiser la part inflammatoire de l'indice (20). Enfin, le caractère transversal de l'étude est une autre limite de notre travail. L'indice de Lémann et l'IBD-DI n'ont pas été évalués de manière longitudinale, et ce travail ne permet donc pas d'étudier les variations de ces deux indices dans le temps et sous l'effet de certains facteurs explicatifs.

L'indice de Lémann nécessite encore d'être validé dans une étude prospective dédiée. Dans le futur, après affinement et diffusion large de leur utilisation, il serait intéressant de déterminer la sensibilité au changement de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI dans une même cohorte prospective de patients avec un suivi longitudinal et de proposer une nouvelle étude de la corrélation de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI.

CONCLUSION

La MC est une maladie progressive et destructrice de l'ensemble du tube digestif. Cette destruction progressive du tube digestif peut avoir des conséquences physiques, psycho-sociales et familiales, s'intégrant dans le concept de handicap fonctionnel. La réduction de la destruction intestinale et du handicap fonctionnel doit désormais constituer un nouvel objectif dans la prise en charge de la MC. En ce sens, nous avons montré que la durée d'évolution de la maladie, les phénotypes B2 et B3 et l'exposition aux anti TNF et aux immunosupresseurs sont des facteurs prédictifs de destruction intestinale. De plus, nous montrons que l'introduction précoce d'anti TNF dans l'histoire de la MC pourrait permettre de limiter la destruction intestinale dans le temps. Le sexe féminin, la localisation anale, l'activité clinique et biologique de la MC, les manifestations extra digestives et l'exposition aux anti TNF sont eux aussi des facteurs prédictifs de handicap. Enfin, notre travail n'a pas permis de montrer qu'il existait une corrélation entre la destruction digestive et le handicap fonctionnel, mais les modifications à venir de ces deux indices pourraient faire évoluer les choses.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289–97.
3. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147–55.
4. 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.
5. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy: *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Jul;29(4):397–404.
6. Panaccione R, Colombel J-F, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1645–53.
7. Colombel J-F, Mahadevan U. Inflammatory Bowel Disease 2017: Innovations and Changing Paradigms. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):309–12.
8. Pariente B, Mary J-Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):52–63.e3.
9. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. 2012 Feb;61(2):241–7.
10. Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, Tavernier N, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut*. 2015 Dec 8;gutjnl-2015-310151.
11. Gilletta C, Lewin M, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Rajca S, Beaugerie L, et al. Changes in the Lémann Index Values During the First Years of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;13(9):1633–1640.e3.
12. Dureau N, Azahaf M, Panchal HJ, Nachury M, Colombel J-F, Pariente B. Su1237 Evolution of the Lemann Index in Crohn's Disease: A Retrospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):S-448.

13. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A, et al. Bowel Damage as Assessed by the Lémann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Aug;9(8):633–9.
14. Bodini G, Giannini EG, De Maria C, Dulbecco P, Furnari M, Marabotto E, et al. Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lémann Index. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2016 Nov [cited 2017 Jan 22]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865816307800>
15. Cieza A, Stucki G. The International Classification of Functioning Disability and Health: its development process and content validity. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):303–13.
16. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650–6.
17. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates through 3years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Apr;7(3):213–21.
18. Leong RWL, Huang T, Ko Y, Jeon A, Chang J, Kohler F, et al. Prospective validation study of the International Classification of Functioning, Disability and Health score in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1237–45.
19. Yoon JY, Shin JE, Park SH, Park DI, Cha JM. Disability due to Inflammatory Bowel Disease Is Correlated with Drug Compliance, Disease Activity, and Quality of Life. *Gut Liver [Internet]*. 2017 Feb 17 [cited 2017 Apr 9]; Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl16422>
20. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, Delgado S, Ordás I, Ramírez-Morros A, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar;110(3):432–40.

ANNEXE 1 : FICHER EXCEL PERMETTANT LE CALCUL DE L'INDICE DE LEMANN

Stricturing lesions and Penetrating lesions										
Put a cross (x or X) in the appropriate box										
Name: <input type="text"/>		Date: <input type="text"/>		Number: <input type="text"/>						
Segment and organ	Resection % *	Stricturing lesions			INDEX	Penetrating lesions			INDEX	INDEX
		Grade 1	Grade 2	Grade 3		Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Esophagus					0				0	0
Stomach					0				0	0
Duodenum					0				0	0
Upper tract (sum of segmental indexes / 3)										0,0
Small bowel 1	x				0				0	10
Small bowel 2			x		2,5				0	2,5
Small bowel 3					0				0	0
Small bowel 4					0				0	0
Small bowel 5					0				0	0
Small bowel 6					0				0	0
Small bowel 7					0				0	0
Small bowel 8					0				0	0
Small bowel 9					0				0	0
Small bowel 10					0				0	0
Small bowel 11					0				0	0
Small bowel 12					0				0	0
Small bowel 13					0				0	0
Small bowel 14					0				0	0
Small bowel 15					0				0	0
Small bowel 16					0				0	0
Small bowel 17					0				0	0
Small bowel 18					0				0	0
Small bowel 19					0				0	0
Small bowel 20					0				0	0
Small bowel (sum of segmental indexes / 20)										0,6
Cecum	100				0				0	10
Ascending colon					0				0	0
Transverse colon					0				0	0
Descending colon					0				0	0
Sigmoid colon					0				0	0
Rectum					0				0	0
Colon/rectum (sum of segmental indexes / 6)										1,7
Anus					0				0	0
Anus (1 segment)										0,0
LEMANN INDEX										9,0

Exemple d'un patient ayant subi une résection iléo-caecale ayant emporté 15 cm d'iléon. Identification d'un épaissement pariétal du néo-iléon terminal de plus de 3 mm d'épaisseur sur 10 cm de longueur, sans rétro-dilatation associée ni lésion fistulisante à l'entéro-IRM.

GRADES

Upper Tract

Grade	Strictureing lesions (s0-3)	Penetrating lesions (p0-3)
0	Normal	Normal
1	MRI or CT: Wall thickening <3 mm or segmental enhancement without prestenotic dilatation	Endoscopy: superficial ulceration
2	Endoscopy: Lumen narrowing, passable MRI or CT: Wall thickening ≥3 mm or mural stratification without prestenotic dilatation	Endoscopy: deep ulceration MRI or CT: Deep transmural ulceration
3	Endoscopy: Stricture, non passable MRI or CT: Stricture with prestenotic dilatation	Endoscopy: Fistula MRI or CT: Phlegmon or any type of fistula

Small bowel

Grade	Strictureing lesions (s0-3)	Penetrating lesions (p0-3)
0	Normal	Normal
1	Wall thickening <3 mm without pre-stenotic dilatation	
2	Wall thickening ≥3 mm without pre-stenotic dilatation	Deep transmural ulceration
3	Stricture with pre-stenotic dilatation	Abscess or fistula

Colon/Rectum

Grade	Strictureing lesions (s0-3)	Penetrating lesions (p0-3)
0	Normal	Normal
1	MRI or CT: Wall thickening <3 mm without pre-stenotic dilatation	Colonoscopy: superficial ulceration
2	Colonoscopy: lumen narrowing, passable/MRI or CT: Wall thickening ≥3 mm or mural stratification without pre-stenotic dilatation or <50% of the lumen	Colonoscopy: deep ulceration MRI or CT: Transmural ulceration
3	Colonoscopy: lumen narrowing, non passable/MRI or CT: Stricture with pre-stenotic dilatation or > 50% of the lumen	Colonoscopy: Fistula MRI or CT: Phlegmon or any type of fistula

Anus

Grade	Strictureing lesions (s0-3)	Penetrating lesions (p0-3)
0	Normal	Normal
1	Clinical examination: Mild stricture	Clinical examination: anal ulceration MRI or CT: Simple fistula (i.e., fistula extending from the anal canal to the perianal skin, but involving only the lowermost, or none, of the anal sphincter muscles, and without any secondary tracks)
2	Clinical examination: Frank stricture, passable	Clinical examination: Multiple fistulas MRI or CT: Branching fistula, multiple fistulas, or any type of abscess >1 cm
3	Clinical examination: Frank stricture, non-passable	Clinical examination: Multiple fistulas with extensive anal and perianal tissue destruction MRI or CT: Extensive anal and perianal suppuration, horseshoe abscess, or fistula(s) involving or extending above the levator plate

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DE L'IBD-D

La première question porte sur votre état de santé général, il porte à la fois sur la santé physique et la santé mentale.					
<i>REPONSES: 0=Très bon; 1=Bon; 2=Moyen; 3=Mauvais; 4=Très mauvais</i>					
Etat de santé général					
1. Dans l'ensemble, comment trouvez vous votre état de santé aujourd'hui?	0	1	2	3	4
<p>Je vais maintenant passer en revue différentes fonctions de votre corps et différentes activités de votre vie quotidienne. Lorsque vous répondrez à ces questions, vous devez penser à la semaine passée en tenant compte aussi bien des bons jours que des mauvais jours. Lorsque ma question porte sur des difficultés/problèmes que vous avez pu rencontrer en réalisant une activité habituelle, je souhaite que vous teniez compte de l'ampleur de ces difficultés/problèmes en moyenne sur la semaine passée. Par "difficulté", j'entends que vous avez du faire un effort plus important, que vous avez été gêné(e) ou que vous avez eu mal, ou que vous avez réalisé l'activité plus lentement que d'habitude, ou encore que vous avez modifié votre façon de réaliser cette activité par rapport à d'habitude. Répondez à cette question en tenant compte de l'aide dont vous disposez. (Lire et montrer l'échelle au patient)</p>					
<i>REPONSES: 0=Aucun problème; 1=Problèmes légers; 2=Problèmes modérés; 3=Problèmes importants; 4=Problèmes extrêmement importants</i>					
Sommeil et énergie					
2. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des problèmes de sommeil (par ex. problèmes pour s'endormir, réveils fréquents ou réveil trop matinal) et, si oui, de quelle ampleur?					
3. Au cours de la semaine passée, avez-vous eu des problèmes parce que vous ne vous sentiez pas frais et dispos (fraîche et dispose) pendant la journée (par ex. sensation de fatigue, manque d'énergie) et, si oui, de quelle ampleur?					
Affect					
4. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous rencontré des problèmes parce que vous vous sentiez triste ou déprimé(e) et, si oui, de quelle ampleur?					
5. Globalement, au cours de la semaine passée, le fait de vous sentir inquiet ou anxieux (inquiète ou anxieuse) vous a-t-il posé des problèmes et, si oui, de quelle ampleur?					
Image du corps					
6. Globalement, au cours de la semaine passée, votre apparence physique ou l'aspect de certaines parties de votre corps vous ont-ils posé des problèmes et, si oui, de quelle ampleur?					
Douleurs					
7. Globalement, au cours de la semaine passée, avez-vous ressenti des douleurs à l'estomac ou au ventre, et si oui, de quelle ampleur?					
<i>REPONSES: 0= Aucune difficulté; 1= Difficultés légères; 2= Difficultés modérées; 3= Difficultés importantes; 4= Difficultés extrêmement importantes/Impossibilité</i>					
Régulation de la défécation					
8. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés pour coordonner ou gérer votre défécation, notamment pour choisir un endroit approprié, vous y rendre et vous nettoyer ensuite et, si oui, de quelle ampleur?					
Prendre soin de sa santé					
9. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés pour prendre soin de votre santé au sens large (faire attention à votre santé, votre alimentation, votre activité physique, et votre confort) si oui, de quelle ampleur?					
Activités interpersonnelles					
10. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés dans vos relations personnelles et, si oui, de quelle ampleur?					
11. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés pour participer à la vie sociale et, si oui, de quelle ampleur?					
Travail et éducation (Merci de répondre à la question 12a ou 12b)					
12a. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés pour travailler et/ou réaliser certaines activités à votre domicile (tâches ménagères, bricolage, jardinage...) et, si oui, de quelle ampleur?					
12b. Globalement, au cours de la semaine passée, avez vous rencontré des difficultés à l'école ou dans vos études, et, si oui, de quelle ampleur?					
<i>REPONSES: 0=0; 1=1-7; 2=8-18; 3=19-29; 4=> 29 (nombre de selles par jour x 7)</i>					
13. Nombre de selles liquides ou très molles au cours de la semaine passée:					
<i>REPONSES: 0= Non; 4= Oui ou incertain</i>					
14. Souffrez-vous d'arthrite ou d'arthralgie?		-	-	-	4
Score total= S*100/(n*4)					
n= nombre de questions répondues					
S= Sommes des réponses aux n questions répondues					

AUTEUR : FARRÉ Clémentine

Date de Soutenance : 20 juin 2017

Titre de la Thèse : Etude du niveau et de la corrélation de la destruction intestinale et du handicap fonctionnel dans la maladie de Crohn.

Thèse-Médecine-Lille 2017

Cadre de classement : Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Maladie de Crohn, destruction intestinale, indice de Lémann, handicap

Contexte : La Maladie de Crohn (MC) est une maladie progressive et destructrice de l'intestin, qui à terme peut être source d'un handicap fonctionnel. L'indice de Lémann mesure la destruction intestinale cumulative d'un patient à un moment donné, en prenant en considération la présence de lésions sténosantes et/ou pénétrantes de l'intestin ainsi que les résections intestinales antérieures. L'Inflammatory Bowel Disease - Disability Index (IBD-DI) mesure le handicap fonctionnel lié à la MC chez un patient à un moment donné. L'objectif de cette étude était de mesurer le niveau de destruction intestinale et de handicap dans une cohorte de patients atteints de MC et d'évaluer la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI.

Méthode : Du mois d'août au mois de novembre 2016, nous avons mené une étude prospective et observationnelle, incluant tous les patients atteints de MC, vus consécutivement en consultation spécialisée à l'hôpital Claude Huriez de Lille. La destruction intestinale a été évaluée pour chaque patient par le calcul de l'indice de Lémann, conformément au protocole de développement de l'indice, et le handicap par le questionnaire de l'IBD-DI. La corrélation entre les deux indices a été étudiée par le test de corrélation de Spearman et les facteurs associés à la destruction intestinale et au handicap identifiés au moyen de test de comparaison de médiane ou d'analyse de variances bivariées (ANOVA).

Résultats : Cent trente patients ont été consécutivement inclus. La valeur moyenne de l'indice de Lémann dans notre cohorte était de $11,9 \pm 14,1$ et celle de l'IBD-DI de $28,8 \pm 6,3$. Les facteurs associés à la destruction intestinale étaient : la durée d'évolution de la maladie ; ($p < 0,001$), la résection intestinale ; ($p < 0,001$), la localisation anale de la maladie ; ($p < 0,001$) et le phénotype B2 et B3 de la MC ; ($p < 0,001$), l'activité clinique ; ($p = 0,001$) et biologique de la MC ; ($p = 0,004$) et l'exposition aux anti TNF ; ($p = 0,002$) ou aux immunosupresseurs ; ($p < 0,001$) d'autre part. Parmi les patients exposés aux anti TNF, l'indice de Lémann était plus faible chez les patients ayant été exposés précocement dans l'histoire de leur maladie ; ($p = 0,015$). Les facteurs associés au handicap étaient : le sexe féminin ; ($p < 0,001$), la localisation anale de la maladie ; ($p = 0,001$), les manifestations extra-digestives ; ($p < 0,001$), l'activité clinique ; ($p < 0,001$) et biologique de la maladie ; ($p = 0,005$) et l'exposition anti TNF ; ($p = 0,003$). Le niveau de corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI était faible ; $\rho = 0,12$ (IC 95% -0.05-0,29); ($p = 0,15$), seul l'indice de Lémann pour l'anus était corrélé à l'IBD-DI ; $\rho = 0,20$ (CI 95% 0,003 -0,36), ($p = 0,02$).

Conclusion : Dans une large cohorte prospective de patients atteints de MC, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la destruction intestinale et le handicap. Différents facteurs prédictifs de destruction intestinale et de handicap ont été identifiés dans notre étude, seule la localisation anale de la MC était un facteur prédictif commun. Parmi les sujets exposés aux anti-TNF, l'exposition précoce aux anti TNF dans l'histoire de la maladie était associée à un niveau plus faible de destruction intestinale, suggérant l'intérêt d'un traitement précoce par biothérapie dans les MC présentant des critères de sévérité.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs : Monsieur le Professeur Olivier ERNST, Madame le Docteur Maria NACHURY et Monsieur le Docteur Mustapha AZAHAF

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Benjamin PARIENTE

