



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Influence du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité et la morbidité postopératoire de la résection iléocœcale pour maladie de Crohn

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2018 à 14h
Au Pôle Formation
Par Stéphanie CLAIRET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Madame le Docteur Amélie CHAU

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

AVERTISSEMENT

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

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 5 |
| RESUME | 6 |
| INTRODUCTION | 8 |
| MATERIEL ET METHODE | 10 |
| 1) POPULATION DE L'ETUDE | 10 |
| 2) PROCEDURE CHIRURGICALE | 11 |
| 3) RECUEIL DES DONNEES..... | 11 |
| 4) DEFINITION DES VARIABLES | 12 |
| 5) OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES DE JUGEMENT | 14 |
| A. Objectif principal..... | 14 |
| B. Objectifs secondaires..... | 15 |
| 6) ANALYSE STATISTIQUE | 15 |
| RESULTATS | 17 |
| 1) RECUEIL DE DONNEES | 17 |
| 2) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION | 18 |
| 3) HISTOIRE DE LA MALADIE..... | 19 |
| A. Au diagnostic..... | 19 |
| B. Au moment de l'intervention | 19 |
| C. Traitements de fond | 20 |
| D. Gestion préopératoire | 21 |
| 4) COMPLEXITE DU GESTE OPERATOIRE | 22 |
| 5) SUITES OPERATOIRES | 22 |
| 6) ETENDUE DU GESTE | 24 |
| 7) LIEN ENTRE LA COMPLEXITE DU GESTE ET LES SUITES OPERATOIRES | 24 |
| 8) ANALYSE EN DEUX GROUPES..... | 24 |
| DISCUSSION | 26 |
| CONCLUSION | 31 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 32 |
| ANNEXES..... | 35 |

LISTE DES ABREVIATIONS

MC : Maladie de Crohn

RIC : Résection iléocæcale

LAP : Lésion anopérinéale

ASA : Société Américaine d'Anesthésie

Ac anti-TNF α : Anticorps anti Facteur de Nécrose Tumorale α

IS : Immunosuppresseur

IMC : Indice de Masse Corporelle

QdV : Qualité de vie

RESUME

Influence du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité et la morbidité postopératoire de la résection iléocœcale pour maladie de Crohn

INTRODUCTION : La chirurgie de la maladie de Crohn (MC) est proposée aux patients réfractaires au traitement médical, après un nombre de lignes de biothérapie non défini. L'évolution des lésions de MC lorsque le traitement médical est inefficace se fait vers des lésions fibrosées ou compliquées d'abcès ou de fistules, ce qui peut rendre la chirurgie plus complexe et plus morbide. Le but de ce travail a été d'étudier la complexité et la morbidité postopératoire de la résection iléocœcale (RIC) en fonction du nombre de lignes de biothérapie reçu avant chirurgie.

METHODE : De 2008 à 2017, les dossiers des patients opérés d'une RIC pour MC ont été rétrospectivement revus. L'objectif principal a été d'étudier l'impact du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité opératoire définie par au moins un critère parmi : chirurgie en urgence, laparotomie ou conversion, mise en stomie, réalisation d'un geste supplémentaire non prévu et durée opératoire supérieure à 180 minutes. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer l'étendue de la résection, la morbidité postopératoire en fonction du nombre de lignes de biothérapie puis l'impact de la complexité de la chirurgie sur la morbidité postopératoire.

RESULTATS : Cette étude a inclus 261 patients répartis en 5 groupes (0 à 4 lignes de biothérapie), comparables en termes de caractéristiques démographiques, de description de la maladie au moment de l'intervention et de gestion préopératoire. La chirurgie était complexe pour 124 patients (47,5%) sans différence statistiquement significative entre les

groupes ($p=0,41$). Cependant, plus les patients avaient reçu de lignes de biothérapie, plus les taux de complications totales ($p=0,0005$) et abdominales infectieuses ($p=0,02$) étaient élevés. L'analyse en sous-groupes (0-1 ligne contre 2 lignes de biothérapie ou plus) confirmait une augmentation des complications totales ($p=0,0088$) et abdominales infectieuses ($p=0,04$). La longueur de grêle réséquée a été en moyenne de 36,4 cm [Ext 5-250] sans corrélation avec le nombre de lignes de traitement ($p=0,43$; $r=0,05$). La morbidité postopératoire n'a pas été plus importante lorsque la chirurgie était considérée comme complexe ($p=0,3$).

CONCLUSION : Lorsqu'elle est précédée d'au moins 2 lignes de biothérapies, la RIC pour MC a été plus morbide sans influence du traitement sur l'extension de la résection intestinale. Pour les bonnes indications chirurgicales reconnues, la chirurgie mérite d'être discutée après l'échec d'une ligne de biothérapie.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique responsable de lésions intestinales pouvant conduire à la chirurgie chez 60 à 80% des patients au cours de leur vie dont 50% dans les dix ans suivant le diagnostic (1–5). Plusieurs facteurs prédictifs de recours à la chirurgie sont connus : le tabagisme actif, le type d'atteinte (pénétrant ou sténosant), la localisation iléo-jéjunale (6), l'âge jeune au diagnostic et la corticothérapie précoce (7).

Dans certaines situations, notamment en cas d'iléite courte et non inflammatoire, d'iléite abcédée et de fistule interne ou externe (10), la chirurgie doit être proposée rapidement après échec du traitement médical. Cependant, les objectifs de traitement (cicatrisation muqueuse ou rémission clinique) font encore l'objet de discussions et la définition de l'échec du traitement médical reste non consensuelle.

On considère que parmi les patients recevant un Ac anti-TNF α , environ 40% vont présenter une résistance primaire et 40% une résistance secondaire ou une complication liée au traitement (intolérance ou infection) (8–11). Ces patients réfractaires à une première ligne d'Ac anti-TNF α malgré l'adaptation des doses ou l'ajout d'un IS sont le plus souvent traités par une ou plusieurs autres lignes de traitement avant d'être considérés en échec et proposés à la chirurgie (12).

Or, l'évolution des lésions de MC lorsque le traitement médical est inefficace se fait vers des lésions irréversibles de fibrose ou compliquées d'abcès ou de fistules (13), ce qui peut rendre la chirurgie plus complexe et plus morbide. Cependant l'influence du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité de la chirurgie et la morbidité postopératoire n'a

jamais été étudiée dans la MC. Le sujet semble pourtant essentiel puisqu'il modifie non seulement le pronostic immédiat du patient opéré mais aussi son évolution à plus long terme puisqu'une relation entre les complications postopératoires et la récurrence de la MC a été soulignée par certains auteurs (14–16).

La complexité du geste opératoire a été étudiée en chirurgie hépatique, en urologie et en stomatologie (17–20). En chirurgie oncologique colorectale, Kan et al. (21) l'ont évaluée à l'aide de critères subjectifs : conversion en laparotomie, problèmes d'exposition liés à l'anatomie ou l'obésité, blessures vasculaires ou intestinales et tumeur adhérente. Le taux de survie à 3 ans sans récurrence était inférieur en cas de chirurgie complexe comparée à une chirurgie plus simple (83,7% contre 95,8%, $p=0,031$). Ainsi, plus la chirurgie était difficile, moins le pronostic à long terme était bon dans le cancer colorectal.

Le but de notre travail a été d'étudier la complexité opératoire de la RIC dans la MC en fonction du nombre préalable de lignes de biothérapie.

Les objectifs secondaires ont été d'évaluer l'étendue de la résection intestinale et la morbidité postopératoire en fonction du nombre de lignes de biothérapie puis l'impact d'une procédure chirurgicale complexe sur les complications postopératoires.

MATERIEL ET METHODE

1) POPULATION DE L'ETUDE

Tous les patients opérés d'une RIC pour MC dans le service de Chirurgie Digestive et Transplantation du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (Pr Pruvot) entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017 ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient :

- Une MC diagnostiquée avec certitude par un gastro-entérologue selon les critères cliniques, endoscopiques et histologiques habituels
- Une RIC associée ou non à un ou plusieurs gestes complémentaires
- Chirurgie en urgence ou élective
- Par voie coelioscopique ou par laparotomie

Les critères de non inclusion étaient :

- Un antécédent de chirurgie digestive pour MC, en dehors d'une prise en charge de lésions anopérinéales (LAP)
- Une RIC réalisée dans un autre centre suivie d'une prise en charge dans le service pour une complication postopératoire
- La grossesse au moment de la chirurgie
- L'absence de donnée sur les traitements préopératoires ou la participation à un protocole dont l'aveugle n'était pas levée
- La cortico-dépendance imposant une RIC sans rétablissement de la continuité digestive

2) PROCEDURE CHIRURGICALE

Les indications chirurgicales et la gestion péri-opératoire étaient discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire lors d'un symposium hebdomadaire réunissant une équipe spécialisée composée de gastro-entérologues et de chirurgiens digestifs.

Une RIC était définie par l'exérèse d'au moins la dernière anse iléale et du caecum. La longueur de grêle à réséquer était déterminée en peropératoire en s'appuyant à la fois sur les données paracliniques (entéro-IRM, scanner, coloscopie, vidéocapsule...) et l'exploration chirurgicale complète incluant l'exploration de l'ensemble du grêle.

Toutes les interventions étaient réalisées par un chirurgien sénior ou un chirurgien junior encadré. Conformément aux recommandations (7), la voie d'abord privilégiée était la coelioscopie associée à une mini laparotomie médiane afin d'extérioriser la pièce et de réaliser une anastomose extracorporelle, qui pouvait être manuelle ou mécanique. En cas de difficulté opératoire majeure (système adhérentiel complexe, fistule interne indissécable, plaie digestive...), une conversion en laparotomie médiane était réalisée voire indiquée d'emblée si cette complexité était prévisible.

3) RECUEIL DES DONNEES

Une requête auprès du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information était réalisée avec les critères suivants :

- **Période** : date de réalisation de l'acte entre le 01/01/2008 et le 31/12/2017
- **Diagnostic CIM-10** : K50* Maladie de Crohn toutes positions

- **Acte CCAM** : présence dans le même séjour d'au moins un code de chirurgie de l'intestin grêle ET d'au moins un code de chirurgie du colon droit (absence de codage dédié à la RIC)
- **Structure** : toutes les Unités Fonctionnelles du service de Chirurgie Digestive et Transplantation du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (Pr Pruvot)
- **Quel que soit l'opérateur**

L'ensemble des dossiers des patients ainsi sélectionnés ont été analysés. Le recueil des informations était rétrospectif et réalisé à partir de données médicales informatisées grâce aux logiciels SILLAGE[®] et DIANE[®]. Tous les documents étaient étudiés et pour chaque patient inclus on retrouvait au moins une consultation préopératoire par un chirurgien, un compte rendu d'hospitalisation, un compte rendu d'anatomopathologie de la pièce opératoire et un courrier de consultation postopératoire à environ un mois de la sortie. Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés.

4) DEFINITION DES VARIABLES

Les données suivantes étaient recueillies :

- **Démographiques** : âge au diagnostic et au moment du bloc, sexe
- **Cliniques** : antécédent familial de MC, score ASA exprimant l'état de santé préopératoire d'un patient (annexe A), statut tabagique (actif, sevré depuis plus de 6 mois ou absence d'intoxication tabagique)
- **Statut nutritionnel** : défini à l'aide de plusieurs indicateurs afin de s'affranchir des données manquantes (22). Dénutrition si : IMC < 17 OU Perte de 10% du poids en 6 mois OU Albumine < 35 g/L OU Pré-albumine < 0.21 g/L

- **Gestion préopératoire** : antibiothérapie, drainage radiologique, support nutritionnel (nutrition préopératoire par voie entérale, parentérale ou à l'aide de compléments oraux)
- **Histoire de la maladie** : classification de Montréal (annexe B) décrivant l'âge au diagnostic, la localisation et le phénotype de l'atteinte (initiale et au moment de la chirurgie), traitements antérieurs à la chirurgie (tous les médicaments pris au moins une fois, quelle que soit la durée, la posologie ou le motif d'arrêt), corticothérapie récente <3 mois, durée d'évolution de la maladie au moment de la chirurgie. Les dates d'arrêt des traitements n'ont pas été retrouvées dans les dossiers.
- **Les biothérapies** ont rassemblé les Ac anti-TNF α et les nouvelles biothérapies (Ac anti intégrines, anti interleukines...).
- **Données peropératoires** : caractère urgent ou électif, longueur de grêle reséqué (évaluée par le chirurgien en peropératoire), voie d'abord, conversion, geste associé prévu ou non, anastomose, drainage, durée opératoire en minutes, saignement et transfusions peropératoires.
- **La RIC pouvait s'accompagner** d'un ou plusieurs :
 - Geste associé « habituel » : résection segmentaire de grêle, stricturoplastie ou suture de fistule interne d'un organe « victime ».
 - Geste non prévu initialement : prise en charge chirurgicale en deux temps avec un premier drainage chirurgical suivi de la RIC OU nécessité d'un geste plus étendu et non prévu (par exemple une iléocoléctomie droite ou une sigmoïdectomie).
- **Complications postopératoires à 90 jours** :
 - **Abdominale infectieuse** : fistule anastomotique (péritonite, écoulement purulent par un module de drainage ou collection péri-anastomotique au scanner associée

à une douleur abdominale ou un sepsis) OU abcès isolé (collection au scanner sans autre critère de fistule ou à distance de l'anastomose).

- Autres complications : hémorragie, occlusion, sepsis isolé, autres complications sévères : embolie pulmonaire, pancréatite aiguë. Les autres complications mineures (veinite, infection urinaire basse, iléus transitoire...) n'ont pas été prises en compte en raison du caractère rétrospectif de l'étude (recueil incomplet et données manquantes dans les dossiers).
- La classification de Dindo-Clavien (annexe C) était utilisée. Un score supérieur ou égal à 3a reflétait une complication sévère.

- **Prise en charge des complications** : antibiothérapie, drainage radiologique, reprise chirurgicale, démontage (résection de l'anastomose et mise en double stomie)
- **Durée d'hospitalisation** (en jours)

5) OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES DE JUGEMENT

A. Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer la difficulté de la RIC dans la MC en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

Le critère de jugement principal était composite et comprenait au moins l'une des conditions suivantes :

- Voie d'abord par laparotomie
- Conversion de la voie d'abord coelioscopique en laparotomie
- Chirurgie en urgence
- Temps opératoire > 180 minutes
- Absence d'anastomose digestive

- Réalisation d'un autre geste non prévu initialement (chirurgie en deux temps ou geste plus étendu que prévu)

Le drainage n'a pas été inclus dans ce critère composite car il s'agit d'une décision très opérateur dépendante.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Etudier l'impact du nombre de lignes de biothérapie sur :
 - o Les complications postopératoires : totales, abdominales infectieuses, Dindo-Clavien $\geq 3a$, reprise chirurgicale associée ou non un démontage de l'anastomose, durée d'hospitalisation
 - o L'étendu du geste : dimension de grêle réséqué, geste associé ou non prévu
- Etudier l'impact d'une procédure chirurgicale complexe sur les complications postopératoires.

6) ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques ont été décrites en termes de moyenne et de rang. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les associations entre le nombre de lignes de traitement et la complexité du geste opératoire, les suites postopératoires, l'étendue du geste et les caractéristiques démographiques ont été étudiées :

- En gardant le nombre de lignes en continu (0 à 4 lignes) : les associations ont été évaluées à l'aide du test U de Mann-Whitney pour les variables qualitatives binaires, à

l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables qualitatives nominales à plus de 2 modalités et à l'aide du test de corrélation de Spearman pour les variables numériques.

- En comparant deux groupes de patients (0-1 ligne et 2 lignes ou plus) : les associations ont été évaluées à l'aide de test du Khi-deux pour les variables qualitatives (binaires et nominales à plus de 2 modalités) et à l'aide du test U de Mann-Whitney pour les variables numériques.

Dans les deux analyses, lorsque l'association avec une variable qualitative nominale à plus de 2 modalités était significative, des tests post-hoc ont été réalisés en appliquant une correction de Bonferroni.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

RESULTATS

1) RECUEIL DE DONNEES

Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2017, notre requête informatique a permis de sélectionner 372 patients. Cent onze patients ont été exclus (Figure 1) : geste ne correspondant pas à une RIC (n =18), diagnostic ne correspondant pas à une MC (n =4), antécédent de chirurgie abdominale pour MC (n =56), RIC réalisée dans un autre centre (n =2), grossesse (n =1), données insuffisantes concernant l'histoire de la maladie (n =30).

Au total, 261 patients ont été inclus. Les patients étaient répartis en 5 groupes, en fonction du nombre de lignes de biothérapie reçues avant la chirurgie : 0 ligne (n=117) ; 1 ligne (n=83) ; 2 lignes (n=41) ; 3 lignes (n=15) ; 4 lignes (n=5). Une analyse en 2 groupes a également été réalisée : 0-1 ligne (n=200) et 2 lignes ou plus (n=61).

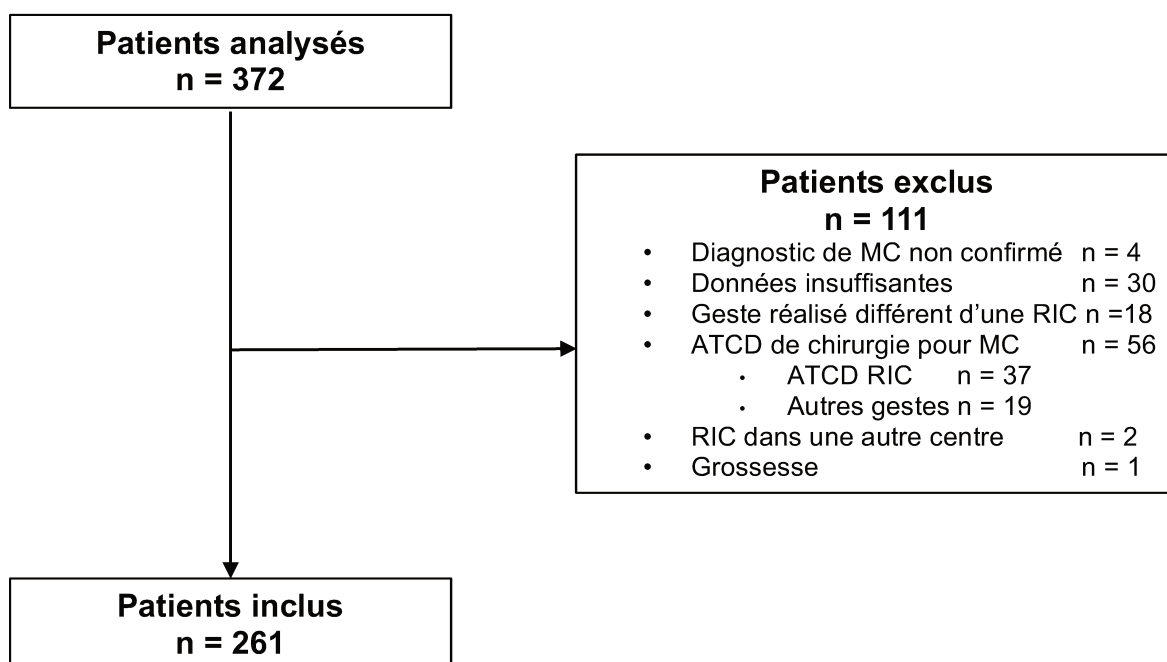


Figure 1. Diagramme de flux des patients

2) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Notre population était composée d'une majorité de femmes (151 femmes soit 57,9%).

Les caractéristiques des patients ont été résumées dans le tableau 1. Les groupes étaient comparables en termes de sexe, d'antécédent familial de MC et de tabagisme.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques.

| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------|
| Sexe : femme, n (%) | 151 (57,9) | 63 (53,8) | 51 (61,4) | 24 (58,5) | 10 (66,7) | 3 (60) | 0,27 |
| Antécédent familial de MC, n (%) | 42 (16,1) | 15 (12,8) | 15 (18,1) | 10 (24,4) | 1 (6,7) | 1 (20) | 0,25 |
| Tabagisme, n (%) | | | | | | | |
| Actif | 119 (45,6) | 55 (47) | 34 (41) | 18 (43,9) | 9 (60) | 3 (60) | 0,99 |
| Jamais fumé | 125 (47,9) | 56 (47,9) | 40 (48,2) | 21 (51,2) | 6 (40) | 2 (40) | |
| Sevré | 17 (6,5) | 6 (5,1) | 9 (10,8) | 2 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | |
| ASA, n (%) | | | | | | | |
| 1 | 107 (41) | 49 (41,9) | 37 (44,6) | 12 (29,3) | 6 (40) | 3 (60) | - |
| 2 | 149 (57) | 66 (56,4) | 44 (53) | 29 (70,7) | 8 (53,3) | 2 (40) | |
| 3 | 5 (2) | 2 (1,71) | 2 (2,41) | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) | |

L'âge moyen au moment de l'intervention chirurgicale était de 31 ans (extrêmes : 16 à 74 ans) et il était comparable quel que soit le groupe ($p=0,43$; $r=-0,05$). En revanche plus les patients avaient reçu de lignes de biothérapie, plus l'âge au diagnostic était jeune ($p<0,0001$; $r=-0,25$) et plus le délai entre le diagnostic et l'intervention était long ($p<0,0001$; $r=0,378$) (Tableau 2).

Tableau 2. Age et délai avant l'intervention chirurgicale.

| | Moyenne, ans [Ext] | p | r |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| Age | | | |
| Au diagnostic | 25 [9-73] | <0,0001 | -0,25 |
| A l'intervention | 31 [16-74] | 0,43 | -0,05 |
| Délai avant intervention | 5,9 [0-37] | <0,0001 | 0,378 |

3) HISTOIRE DE LA MALADIE

A. Au diagnostic (Tableau 3)

Les patients ayant reçu entre 0 et 2 lignes de biothérapie présentaient une localisation de la MC majoritairement grêlique isolée (Montréal L1) alors que lorsqu'ils avaient reçu plus de 2 lignes l'atteinte était préférentiellement colique ou iléocolique (Montréal L2+L3) ($p=0,003$). Plus les patients avaient reçu de lignes de biothérapie, plus le phénotype initial de leur MC était inflammatoire ($p<0,0001$; test post-hoc en annexe E), plus les atteintes périnéales ($p<0,0001$) et hautes ($p=0,003$) étaient fréquentes alors qu'il n'y avait pas de différence concernant les atteintes extra-digestives ($p=0,083$).

Tableau 3. Description de la maladie de Crohn au moment du diagnostic.

| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Classification Montréal | | | | | | | |
| Age au diagnostic, an (%) | | | | | | | |
| A1 | 25 (9,7) | 6 (5,2) | 4 (4,8) | 10 (24,4) | 3 (20) | 2 (40) | <0,0001 |
| A2 | 215 (83) | 93 (80,9) | 77 (92,8) | 31 (75,6) | 11 (73,3) | 3 (60) | |
| A3 | 19 (7,3) | 16 (13,9) | 2 (2,4) | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) | |
| Localisation, n (%) | | | | | | | |
| L1 | 175 (67) | 87 (74,4) | 56 (67,5) | 25 (61) | 5 (33,3) | 2 (40) | 0,003 |
| L2+L3 | 86 (33) | 30 (25,6) | 27 (32,5) | 16 (39) | 10 (66,7) | 3 (60) | |
| Phénotype, n (%) | | | | | | | |
| B1 | 183 (70,1) | 67 (57,3) | 60 (72,3) | 38 (92,7) | 13 (86,7) | 5 (100) | <0,0001 |
| B2 | 42 (16,1) | 29 (24,8) | 11 (13,2) | 1 (2,4) | 1 (6,7) | 0 (0) | |
| B3 | 36 (13,8) | 21 (17,9) | 12 (14,5) | 2 (4,9) | 1 (6,7) | 0 (0) | |
| p | 56 (21,5) | 14 (12) | 15 (18,1) | 16 (39) | 8 (53,3) | 3 (60) | <0,0001 |
| Atteinte digestive haute, n (%) | 46 (17,6) | 13 (11,1) | 16 (19,3) | 9 (21,9) | 4 (26,7) | 4 (80) | 0,003 |
| Atteinte extra-digestive, n (%) | 13 (5) | 4 (3,4) | 3 (3,6) | 3 (7,3) | 2 (13,3) | 1 (20) | 0,083 |

B. Au moment de l'intervention (Tableau 4)

On ne retrouvait pas de différence entre les groupes concernant la localisation de la maladie ($p=0,24$) ni le phénotype ($p=0,16$) sauf pour les atteintes périnéales ($p=0,044$) et extra-digestives ($p=0,0016$) qui augmentaient avec le nombre de lignes de traitement.

Tableau 4. Description de la maladie de Crohn au moment de la chirurgie.

| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Classification Montréal | | | | | | | |
| Localisation, n (%) | | | | | | | |
| L1 | 221 (84,7) | 102 (87,2) | 70 (84,3) | 33 (80,5) | 12 (80) | 4 (80) | 0,24 |
| L2+L3 | 40 (15,3) | 15 (12,8) | 13 (15,7) | 8 (19,5) | 3 (20) | 1 (20) | |
| Phénotype, n (%) | | | | | | | |
| B1 | 2 (0,8) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | |
| B2 | 123 (47,1) | 50 (42,7) | 41 (49,4) | 23 (59) | 7 (46,7) | 2 (40) | 0,16 ^a |
| B3 | 136 (52,1) | 67 (57,3) | 42 (50,6) | 16 (41) | 8 (53,3) | 3 (60) | |
| p | 31 (11,9) | 13 (11,1) | 3 (3,6) | 7 (17,1) | 6 (40) | 2 (40) | 0,044 |
| Atteinte digestive haute, n (%) | 18 (6,9) | 9 (7,7) | 4 (4,8) | 2 (4,9) | 1 (6,7) | 2 (40) | 0,95 |
| Atteinte extra-digestive, n (%) | 16 (6,1) | 3 (2,6) | 3 (3,6) | 7 (17,1) | 2 (13,3) | 1 (20) | 0,0016 |

^a analyse entre B2 et B3 car population B1 trop faible.

C. Traitements de fond (Figure 2)

Les patients avaient reçu 0 ligne (48,7%), 1 ligne (41%) ou 2 lignes (10,3%) d'IS. Le nombre moyen d'IS par patient était de 0,61 [Extrêmes :0-2] avec un nombre statistiquement plus élevé lorsque les patients avaient reçu plus de lignes de biothérapie (p<0,0001 ; r=0,34).

Une corticothérapie récente dans les 3 mois était retrouvée chez 35,6% des patients sans différence significative entre les groupes (p=0,36).

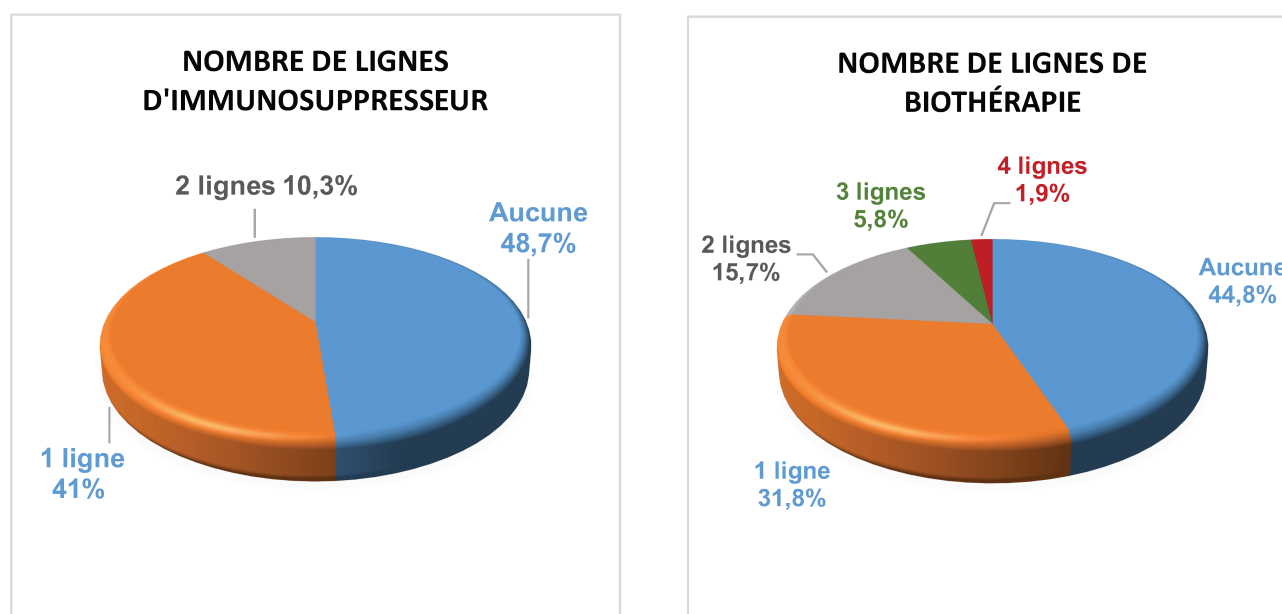


Figure 2. Nombre de lignes de traitement par IS et biothérapie dans notre population.

D. Gestion préopératoire (Tableau 6)

L'IMC moyen était de 21,4 kg/m² [14,5-43,9] sans corrélation avec le nombre de lignes de biothérapie. Un IMC inférieur à 17 kg/m² était retrouvé chez 25 patients (9,6%) et une perte de poids supérieure à 10% en 6 mois était mise en évidence dans 31,3% des cas, sans analyse statistique sur ces données en raison d'un nombre important de données manquantes. Les taux préopératoires de pré-albumine et d'albumine ont été uniquement utilisés pour l'élaboration du critère composite de dénutrition en raison d'un nombre important de données manquantes (résultats non montrés).

Une dénutrition était mise en évidence chez 107 patients (41%) et 146 patients (55,9%) ont bénéficié d'un support nutritionnel dont 31,8% de nutrition entérale, 20,7% de voie parentérale et 3,4% de compléments oraux seuls.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la dénutrition, le support nutritionnel ni la nécessité d'une antibiothérapie ou d'un drainage radiologique en préopératoire.

Tableau 6. Gestion préopératoire.

| Statut nutritionnel | Moyenne | p | r | | | | |
|-----------------------------|------------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------|
| IMC, moyenne [Ext] | 21,4 [14,5-43,9] | 0,24 | -0,07 | | | | |
| IMC<17, n (%) | 25 (9,6) ^a | - | - | | | | |
| Perte de poids>10%, n (%) | 62 (31,3) ^a | - | - | | | | |
| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
| Statut nutritionnel | | | | | | | |
| Dénutrition, n (%) | 107 (41) | 43 (36,7) | 31 (37,3) | 24 (58,54) | 7 (46,7) | 2 (40) | 0,07 |
| Support nutritionnel, n (%) | 146 (55,9) | 61 (52,1) | 45 (54,2) | 28 (68,3) | 8 (53,3) | 4 (80) | 0,14 |
| Antibiothérapie, n (%) | 155 (59,4) | 69 (59) | 51 (61,5) | 24 (58,5) | 8 (53,3) | 3 (60) | 0,93 |
| Drain radiologique, n (%) | 19 (7,3) | 12 (10,3) | 5 (6) | 1 (2,4) | 0 (0) | 1 (20) | 0,087 |

^a Pourcentage exprimé sur une population partielle (manque de données).

4) COMPLEXITE DU GESTE OPERATOIRE (Tableau 7)

La chirurgie était complexe pour 124 patients (47,5%) sans différence statistiquement significative entre les groupes. On ne retrouvait pas non plus de différence entre les groupes concernant les différents items du critère composite : laparotomie (n=32 ; 12,3%), conversion en laparotomie (n= 17 ; 7,4%), mise en stomie (n= 15 ; 5,7%), geste supplémentaire à la RIC non prévu (n=13 ; 5%), durée opératoire supérieure à 180 minutes (n= 83 ; 31,9%) et geste en urgence (n=17 ; 6,5%). Les données concernant le saignement peropératoire étaient majoritairement manquantes et n'ont pas été analysées et un seul patient (groupe 1 ligne) a bénéficié d'une transfusion peropératoire.

Tableau 7. Complexité du geste opératoire en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------|
| Chirurgie complexe, n (%) | 124 (47,5) | 62 (53) | 31 (37,4) | 20 (48,8) | 8 (53,3) | 3 (60) | 0,41 |
| Laparotomie, n (%) | 32 (12,3) | 17 (14,5) | 8 (9,6) | 4 (9,8) | 2 (13,3) | 1 (20) | 0,46 |
| En urgence, n (%) | 17 (6,5) | 7 (6) | 5 (6) | 4 (9,8) | 1 (6,7) | 0 (0) | 0,69 |
| Durée>180 min, n (%) | 83 (31,9) | 44 (37,6) | 19 (23,2) | 13 (31,7) | 5 (33,3) | 2 (40) | 0,25 |
| Stomie, n (%) | 15 (5,7) | 6 (5,1) | 3 (3,6) | 4 (9,8) | 2 (13,3) | 0 (0) | 0,35 |
| Geste non prévu, n (%) | 13 (5) | 4 (3,4) | 7 (8,4) | 1 (2,4) | 0 (0) | 1 (20) | 0,61 |
| Cœlioscopie | 229 (87,7) | 100 (85,5) | 83 (90,4) | 37 (90,2) | 13 (86,7) | 0 (0) | 0,41 |
| Conversion, n (% ^a) | 17 (7,4) | 5 (5) | 7 (9,3) | 3 (8,1) | 2 (15,4) | 0 (0) | 0,25 |

^aPourcentage exprimé sur la population ayant bénéficié d'une coelioscopie.

La complexité du geste ne diffère pas entre les groupes (p=0,41).

5) SUITES OPERATOIRES (Tableau 8)

Les suites étaient simples pour 77,8% des patients soit 22,2% de complications totales dont 8,4% de complications abdominales infectieuses. Il existait une différence significative entre les groupes : plus les patients avaient reçu de lignes de biothérapie, plus les taux de complications totales (p=0,0005) et abdominales infectieuses (p=0,02) étaient élevés. Des complications postopératoires sévères (Dindo-Clavien ≥ 3a) ont été notées chez 23 patients

(8,8%) et une reprise chirurgicale était nécessaire pour 18 patients (6,9%) sans différence significative entre les groupes ($p=0,55$).

Les taux de démontage de l'anastomose pour mise en stomie secondaire et de drainage radiologique d'une collection postopératoire étaient de 3,1% chacun (test non applicable).

La durée de séjour moyenne était de 12,9 jours [Extrêmes 6-273] pour une médiane à 9 jours (IQ 8-12) sans corrélation avec le nombre de lignes de traitement reçu ($p=0,81$; $r=0,015$).

Tableau 8. Complications postopératoires en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|
| Suites simples, n (%) | 203 (77,8) | 102 (87,2) | 61 (73,5) | 27 (65,8) | 10 (66,7) | 3 (60) | 0,0005 |
| Complications | | | | | | | |
| Abdominales infectieuses, n (%) | 22 (8,4) | 5 (4,3) | 8 (9,6) | 6 (14,6) | 3 (20) | 0 (0) | 0,02 |
| Clavier $\geq 3a$, n (%) | 23 (8,8) | 8 (6,8) | 5 (6) | 6 (14,6) | 4 (26,7) | 0 (0) | 0,81 |
| Reprise, n (%) | 18 (6,9) | 8 (6,8) | 8 (9,6) | 2 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0,55 |
| Dont démontage, n (%) | 8 (3,1) | 2 (1,7) | 5 (6) | 1 (2,4) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Drain radiologique, n (%) | 8 (3,1) | 1 (0,8) | 5 (6) | 2 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | - |

Le taux de complications postopératoires augmente avec le nombre de lignes de biothérapie.

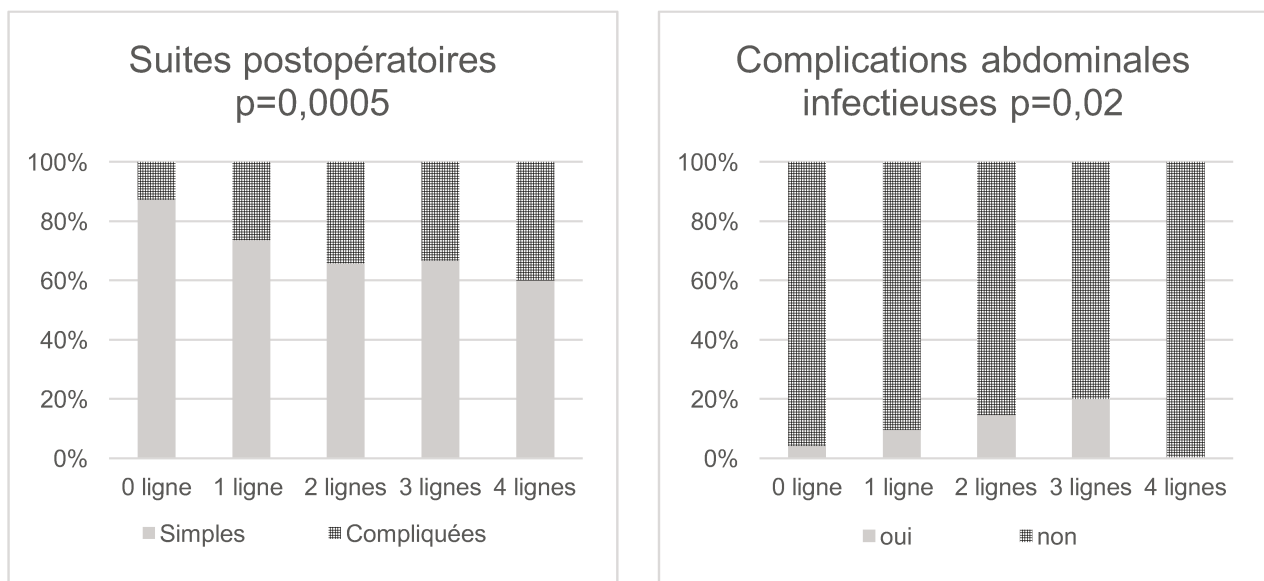


Figure 3. Complications globales et abdominales infectieuses en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

6) ETENDUE DU GESTE (Tableau 9)

La longueur de grêle réséquée était en moyenne de 36,4 cm [Extrêmes 5-250] et n'était pas corrélée avec le nombre de lignes de traitement par biothérapie (p=0,43 ; r=0,05). La résection supérieure à 50 cm (22,2%) et à 100 cm (4,2%) ainsi que la nécessité d'un geste associé ou non prévu n'étaient pas différentes entre les groupes.

Tableau 9. Etendue du geste en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

| | Moyenne | p | r | | | | | |
|-------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------|--|
| Grêle réséqué, cm [Ext] | 36,4 [5-250] | 0,43 | 0,05 | | | | | |
| | Population n=261 | 0 ligne n=117 | 1 ligne n=83 | 2 lignes n=41 | 3 lignes n=15 | 4 lignes n=5 | p | |
| Grêle réséqué | | | | | | | | |
| ≥50 cm, n (%) | 58 (22,2) | 29 (24,8) | 15 (18,1) | 7 (18,1) | 4 (26,7) | 3 (60) | 0,7 | |
| ≥100 cm, n (%) | 11 (4,2) | 7 (6) | 3 (3,6) | 1 (2,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0,15 | |
| Geste associé, n (%) | 37 (14,2) | 17 (14,5) | 9 (10,8) | 5 (12,2) | 3 (20) | 3 (60) | 0,59 | |
| Geste non prévu, n (%) | 13 (5) | 4 (3,4) | 7 (8,4) | 1 (2,4) | 0 (0) | 1 (20) | 0,61 | |

L'étendue du geste ne diffère pas avec le nombre de lignes de biothérapie.

7) LIEN ENTRE LA COMPLEXITE DU GESTE ET LES SUITES OPERATOIRES

Les suites opératoires n'étaient pas différentes pour les patients chez qui la chirurgie était considérée comme complexe, comme décrit dans le tableau 10.

Tableau 10. Complications postopératoires en fonction de la complexité du geste.

| | Population n=261 | Chirurgie complexe n= 124 | Chirurgie non complexe n=137 | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------------|------|
| Suites compliquées, n (%) | 58 (22,2) | 31 (25) | 27 (19,7) | 0,3 |
| Complications | | | | |
| Abdominales infectieuses, n (%) | 22 (8,4) | 14 (11,3) | 8 (5,8) | 0,11 |
| Clavien ≥3a, n (%) | 40 (15,3) | 17 (13,7) | 23 (16,8) | 0,49 |

Les complications postopératoires ne diffèrent pas en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

8) ANALYSE EN DEUX GROUPES

Les patients étaient ensuite groupés (0-1 ligne et 2-4 lignes) avec des résultats d'analyse statistique comparables entre les 2 groupes. Ces deux groupes restaient statistiquement différents concernant les suites postopératoires simples (p=0,0088) et les complications

abdominales infectieuses (p=0,04) comme décrit dans le tableau 11. Les résultats concernant la comparabilité des groupes, la complexité et l'étendu du geste sont détaillés dans les annexes F et G. On retrouvait des résultats comparables hormis pour la dénutrition, statistiquement plus fréquente dans le groupe 2 lignes ou plus (p=0,02).

Tableau 11. Complications postopératoires en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

| | Population n=261 | 0-1 ligne n=200 | ≥ 2 lignes n=61 | p |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Suites simples, n (%) | 203 (77,8) | 163 (81,5) | 40 (65,57) | 0,0088 |
| Complications | | | | |
| Abdominales infectieuses, n (%) | 22 (8,4) | 13 (6,5) | 9 (14,75) | 0,04 |
| Clavien ≥3a, n (%) | 23 (8,8) | 13 (6,5) | 10 (16,4) | 0,44 |
| Reprise, n (%) | 18 (6,9) | 16 (8) | 2 (3,3) | 0,2 |
| Dont démontage, n (%) | 8 (3,1) | 7 (3,5) | 1 (1,6) | - |
| Drain radiologique, n (%) | 8 (3,1) | 6 (3) | 2 (3,3) | - |

Le taux de complications postopératoires (globales et infectieuses) augmente à partir de 2 lignes de biothérapie.

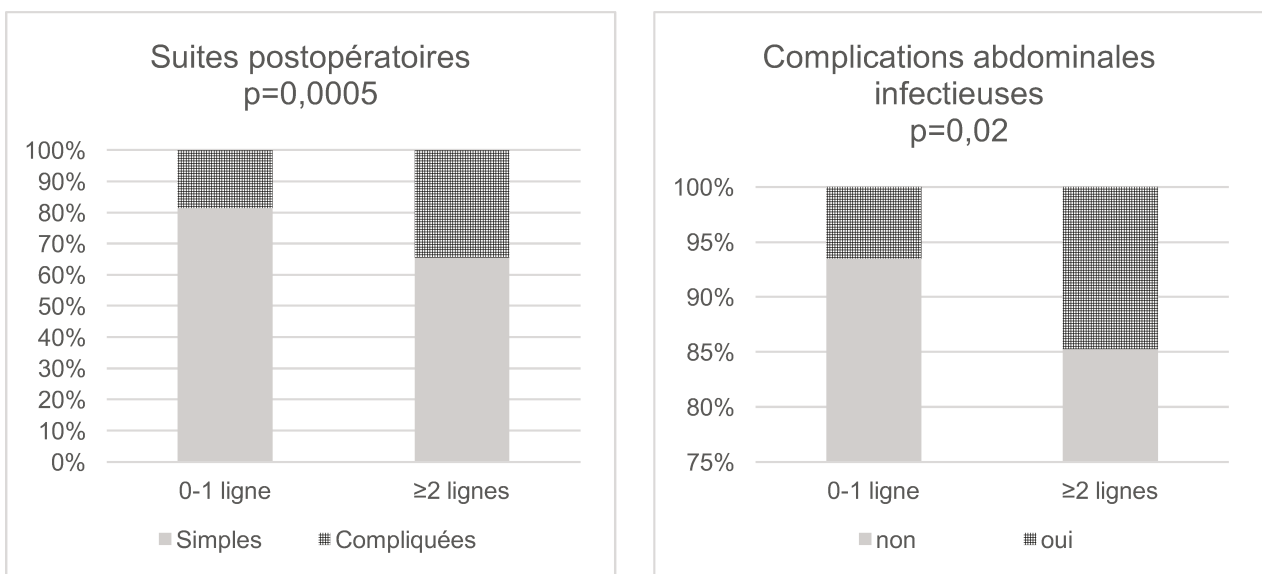


Figure 4. Complications globales et abdominales infectieuses en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

DISCUSSION

Nous avons montré dans ce travail rétrospectif une augmentation du taux de complications postopératoires totales et abdominales infectieuses à partir de 2 lignes de biothérapie dans la RIC pour MC.

La chirurgie n'a pas été plus complexe en fonction du nombre de lignes de biothérapie.

Nos 5 groupes étaient comparables concernant les facteurs potentiellement confondants, c'est-à-dire les facteurs de risque connus de complications postopératoires après RIC pour MC (7,23–25) : la corticothérapie péri-opératoire, la chirurgie en urgence, la dénutrition, les formes de MC pénétrantes et la durée opératoire supérieure à 180 min.

L'augmentation de la morbidité postopératoire pourrait s'expliquer par une durée d'exposition prolongée à des traitements finalement inefficaces, avec une évolution vers des lésions irréversibles plus sévères, même si nous n'avons pas montré dans ce travail une augmentation de la morbidité post-opératoire en cas de chirurgie « complexe ». Le critère composite définissant une intervention complexe a été empirique dans ce travail, à la fois basé sur la littérature en chirurgie colorectale (38,39) et adapté à la spécificité de la MC : durée opératoire (22), urgence, possibilité de réaliser une anastomose, nécessité de résection non prévue après exploration chirurgicale complète. Dans notre étude, la proportion de procédures chirurgicales complexes a été très importante (47,5%) et la chirurgie « complexe » telle que définie n'est peut-être pas le critère le plus pertinent. Il faut probablement tenter d'affiner cette notion de « chirurgie complexe » en recueillant au moment de l'intervention le sentiment du chirurgien sur les conditions opératoires au moyen de questionnaires objectifs (problèmes d'exposition, adhérences, abcès, blessures d'organe...).

L'autre hypothèse pour expliquer une augmentation de la morbidité post-opératoire reste une toxicité directe du médicament. Les dates d'arrêt des traitements ne sont pas connues mais nos habitudes sont d'arrêter les biothérapies au moins 6 semaines avant la prise en charge chirurgicale. Cela correspond à environ 5 demi-vies pour l'Infliximab, 3 pour l'Adalimumab et moins de 2 pour le Védolizumab. Probablement que le taux sanguin de ces molécules reste détectable à 6 semaines. D'ailleurs, l'étude prospective du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (Getaid Chirurgie) (22) montrait un doublement des complications globales lorsque les Ac anti-TNF α étaient reçus 3 mois avant la chirurgie.

La définition de l'échec du traitement médical reste non consensuelle et le moment pour décider d'une chirurgie est difficile à fixer avec précision. Faut-il changer de ligne de traitement ou opérer le patient ? La prescription d'une deuxième ligne de biothérapie après échec primaire d'une première permet une rémission dans 30% des cas (26). L'augmentation du risque de complications postopératoires dès la deuxième ligne de biothérapie pourrait faire discuter la chirurgie après l'échec d'une première ligne de biothérapie dans les bonnes indications chirurgicales reconnues dans la littérature : les iléites sèches non inflammatoires et les formes pénétrantes, compliquées d'abcès et de fistules internes ou externes (7). Le taux de mortalité est nul, la morbidité est acceptable (22) et l'amélioration des symptômes va être immédiate après la RIC.

La question reste actuellement sans réponse concernant les iléites inflammatoires pour lesquelles le traitement médical trouve sa place en première intention. En effet, le nombre de lignes de biothérapie à proposer avant de discuter de la chirurgie n'est pas connu, d'autant que les objectifs de traitement font encore l'objet de discussion entre rémission clinique et cicatrisation muqueuse (27). Dans notre série, la proportion de patients opérés

pour une atteinte inflammatoire particulièrement faible (Montréal B1 : 0,8%) traduit un recours tardif à la chirurgie, au stade de complication (sténose, abcès, fistule). Là encore, l'efficacité d'un traitement médical de seconde ligne est « à mettre en balance » avec le risque augmenté de complication postopératoire si la chirurgie devenait nécessaire.

De plus, le recours aux biothérapies permet de retarder la prise en charge chirurgicale mais semble ne pas épargner la longueur des résections digestives. Deux études rétrospectives rapportent des résultats qui vont dans le même sens que notre travail, avec des longueurs de résections qui restent stables à l'ère des biothérapies (28,29).

Plusieurs séries ont montré que le volume d'interventions chirurgicales depuis l'apparition des Ac anti-TNF α est resté stable (30–32) et il n'y a pas de démonstration évidente que les biothérapies aient diminué le taux de chirurgie dans la MC. Ainsi, l'intensification du traitement médical permet de repousser l'intervention dans le temps mais pas de l'éviter.

L'âge jeune au diagnostic est reconnu comme un critère de maladie agressive (33) et les recommandations européennes (34) préconisent une stratégie « *top-down* » dans cette population, c'est-à-dire un IS voire une biothérapie précoce. Cependant, une étude pédiatrique a montré une meilleure croissance staturo-pondérale et une diminution du recours aux traitements de la récurrence (par IS ou biothérapie) lorsque l'intervention chirurgicale était précoce, dans les 3 ans après le diagnostic (35). Ainsi, l'intensification du traitement médical pour les patients les plus jeunes doit être mûrement réfléchi et pourrait avantageusement être substituée par une intervention chirurgicale plus rapide, ce qui n'a pas été le cas dans notre travail puisque les patients plus jeunes ont reçu plus de lignes de biothérapie que les patients plus âgés ($p < 0,0001$; $r = -0,25$).

Notre population est comparable à celle de deux études prospectives françaises (22,36) et nous avons dans ce travail vérifié la conformité des taux de morbidité postopératoires avec les données de la littérature (tableau 12). La stratégie lilloise ne fait pas exception. La diffusion large des recommandations sur les stratégies de prise en charge de la MC tend à uniformiser les pratiques et la chirurgie reste de façon générale une stratégie toujours difficile à décider et à accepter.

Tableau 12. Comparaisons des complications postopératoires de notre population avec la littérature.

| | Complications | | |
|--------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|
| | Totales | Clavier ≥3a | Abdominales infectieuses |
| Notre série | 22,20% | 8,80% | 11,90% |
| Fumery et al. (36) | 20,6% | 9,6% | 18,2% |
| Brouquet et al. (32) | 30% | 9% | 8% |
| de Buck van Overstraeten et al. (37) | 22,5% | 4,8% | 5,5% |
| Billioud et al. (28) | 21% | NA | 16% |
| Alves et al. (52) | NA | NA | 9% |
| Tay et al. (53) | NA | NA | 11% |
| Marchal et al. (54) | NA | 10% | NA |
| Colombel et al. (20) | 23,30% | NA | NA |
| Appau et al. (27) | NA | NA | 12% |
| Nasir et al. (55) | 28,60% | NA | 3% |

NA : Non Applicable.

Les limites de notre étude tiennent à sa nature rétrospective et les biais possibles sur le recueil des complications postopératoires représentent un frein important à la généralisation de nos résultats.

Ponsioen et al. a publié en 2017 une étude randomisée multicentrique (40) comparant la qualité de vie (Qdv) après une RIC ou un traitement par Infliximab chez les patients atteints d'une MC iléocœcale limitée, non sténosante, en échec de traitement conventionnel (corticothérapie ou IS). Ils ne retrouvaient pas de différence selon le questionnaire

spécifique aux MICI (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) mais d'autres mesures plus générales notamment le *Short Form-36* (SF-36) ont mis en évidence une meilleure QdV après chirurgie. De plus, même si la chirurgie est plus invasive, les durées d'hospitalisation étaient comparables au traitement médical et l'image de soi était redevenue identique à la situation préopératoire un an après la chirurgie.

Une étude prospective comparant la Qdv en fonction du nombre de lignes de biothérapie permettrait d'avancer un argument supplémentaire pour proposer précocement une intervention chirurgicale.

Un nouvel axe de recherche concerne le traitement de la MC au stade préclinique, avant l'apparition de symptômes (41). Le rationnel, pour cette maladie désormais considérée comme évolutive est de traiter ultra précocement afin de ne pas laisser s'installer les lésions. Cela semble suggérer que lorsque les lésions deviennent symptomatiques, l'intensification du traitement médical est peut-être inutile en cas de résistance car il laisse évoluer les lésions vers la fibrose ou les complications. On pourrait alors proposer une stratégie médicale au stade précoce préclinique puis lorsque la maladie devient symptomatique, envisager rapidement une prise en charge chirurgicale pour enrayer l'évolution de la maladie.

CONCLUSION

La morbidité postopératoire après RIC pour MC a été plus importante dès la deuxième ligne de biothérapie. Ce résultat ne semble pas s'expliquer par un geste opératoire plus complexe. La chirurgie devrait être discutée précocement, c'est-à-dire après l'échec d'une ligne de biothérapie, en particulier pour les bonnes indications chirurgicales : l'iléite sèche et la forme pénétrante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. oct 1979;77(4 Pt 2):907-13.
2. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, Hesselink-van de Kruijs M a. M, Cilissen M, Engels LGJB, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. févr 2009;104(2):371-83.
3. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. nov 2013;145(5):996-1006.
4. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. nov 2012;107(11):1693-701.
5. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, 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*. avr 2012;61(4):622-9.
6. Gardiner KR, Dasari BVM. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. juin 2007;87(3):587-610.
7. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 11 mai 2017;
8. 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*. 15 avr 2010;362(15):1383-95.
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. mai 2002;359(9317):1541-9.
10. Colombel J, 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.
11. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2015;12(9):537-45.
12. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2015;41(7):613-23.
13. 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):1415-22.
14. Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E, Polese L, Filosa T, Prando D, et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis*. sept 2007;22(9):1061-9.
15. Holzheimer RG, Molloy RG, Wittmann DH. Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg Acta Chir*. févr 1995;161(2):129-35.
16. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Müller-Wille R, Klebl F, Ott C, et al. Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *Int J Colorectal Dis*. déc 2008;23(12):1167-74.

17. Halls MC, Cherqui D, Taylor MA, Primrose JN, Abu Hilal M, Abu Hilal M, et al. Are the current difficulty scores for laparoscopic liver surgery telling the whole story? An international survey and recommendations for the future. *HPB. mars 2018;20(3):231-6.*
18. Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, et al. Validation of a Difficulty Scoring System for Laparoscopic Liver Resection: A Multicenter Analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. *J Am Coll Surg. août 2017;225(2):249-58.e1.*
19. Yazici S, Inci K, Yuksel S, Bilen CY, Ozen H. Radical Prostatectomy After Previous Prostate Surgery: Effects on Surgical Difficulty and Pathologic Outcomes. *Urology. avr 2009;73(4):856-9.*
20. Akadiri OA, Obiechina AE. Assessment of Difficulty in Third Molar Surgery—A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg. avr 2009;67(4):771-4.*
21. Kang S-B, Park J-S, Kim D-W, Lee T-G. Intraoperative Technical Difficulty During Laparoscopy-Assisted Surgery as a Prognostic Factor for Colorectal Cancer: Dis Colon Rectum. *oct 2010;53(10):1400-8.*
22. Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, et al. Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg. févr 2018;267(2):221-8.*
23. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis. 1 mars 2015;9(3):293-301.*
24. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R. Risk Factors for Postoperative Intra-abdominal Septic Complications after Bowel Resection in Patients with Crohn's Disease: Dis Colon Rectum. *sept 2012;55(9):957-62.*
25. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk Factors for Intra-Abdominal Septic Complications After a First Ileocecal Resection for Crohn's Disease: A Multivariate Analysis in 161 Consecutive Patients: Dis Colon Rectum. *mars 2007;50(3):331-6.*
26. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther. avr 2015;41(7):613-23.*
27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol. sept 2015;110(9):1324-38.*
28. de Groof EJ, Gardenbroek TJ, Buskens CJ, Tanis PJ, Ponsioen CY, D'Haens GRAM, et al. The association between intensified medical treatment, time to surgery and ileocolic specimen length in Crohn's disease. *Colorectal Dis. juin 2017;19(6):551-8.*
29. Fu YN. Impact of medical therapy on patients with Crohn's disease requiring surgical resection. *World J Gastroenterol. 2014;20(33):11808.*
30. Jones DW, Finlayson SRG. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg. août 2010;252(2):307-12.*
31. Geltzeiler CB, Hart KD, Lu KC, Deveney KE, Herzig DO, Tsikitis VL. Trends in the Surgical Management of Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. oct 2015;19(10):1862-8.*
32. Ma C, Moran GW, Benchimol EI, Targownik LE, Heitman SJ, Hubbard JN, et al. Surgical Rates for Crohn's Disease are Decreasing: A Population-Based Time Trend

- Analysis and Validation Study. *Am J Gastroenterol.* déc 2017;112(12):1840-8.
33. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology.* mars 2006;130(3):650-6.
 34. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* janv 2017;11(1):3-25.
 35. Boualit M, Salleron J, Turck D, Fumery M, Savoye G, Dupas J-L, et al. Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2013;19(1):7-14.
 36. Fumery M, Seksik P, Auzolle C, Munoz-Bongrand N, Gornet J-M, Boschetti G, et al. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol.* févr 2017;112(2):337-45.
 37. de Buck van Overstraeten A, Eshuis EJ, Vermeire S, Van Assche G, Ferrante M, D'Haens GR, et al. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg.* nov 2017;104(12):1713-22.
 38. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Ueno M, Fujimoto Y, Konishi T, et al. Factors affecting difficulty of laparoscopic surgery for left-sided colon cancer. *Surg Endosc.* nov 2010;24(11):2749-54.
 39. Veenhof A a. FA, Engel AF, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJHJ, de Lange-de Klerk ESM, et al. Technical difficulty grade score for the laparoscopic approach of rectal cancer: a single institution pilot study. *Int J Colorectal Dis.* mai 2008;23(5):469-75.
 40. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* nov 2017;2(11):785-92.
 41. Torres J, Burisch J, Riddle M, Dubinsky M, Colombel J-F. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut.* 2016;65(7):1061-9.

ANNEXES

1) Annexe A : Score ASA (American Society of Anesthesiologist)

- 1 : Patient sans antécédent notable
- 2 : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3 : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

2) Annexe B : Classification de Montréal

| | |
|-------------------|--|
| Age au diagnostic | A1 ≤ 16 ans A2 17- 40 ans A3 > 40 ans |
| Localisation | L1 iléale L2 colique L3 iléocolique L4 atteinte haute isolée |
| Type d'atteinte | B1 non pénétrante non sténosante B2 sténosante B3 pénétrante +p atteinte périnéale associée |

3) Annexe C : Classification de Dindo-Clavien

| Grade | Définition |
|-------|--|
| I | Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie. |
| II | Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I. |
| IIIa | Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique sans anesthésie générale |
| IIIb | Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique sous anesthésie générale |
| IVa | Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs avec la défaillance d'un organe |
| IVb | Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs avec une défaillance multi- viscérale |
| V | Décès |

4) Annexe D

Annexe D. Test post-hoc de la variable Montréal A au moment du diagnostic

| | p |
|------------|---------------|
| 1 versus 2 | 0,003 |
| 1 versus 3 | 0,0003 |
| 2 versus 3 | 0,0048 |

5) Annexe E

Annexe E. Test post-hoc de la variable Montréal B au moment du diagnostic

| | p |
|------------|-------------------|
| 1 versus 2 | <0,0001 |
| 1 versus 3 | 0,0034 |
| 2 versus 3 | 0,315 |

6) Annexe F

Annexe F. Complexité et étendue du geste.

| | Population n=261 | 0-1 ligne n=200 | ≥2 lignes n=61 | p |
|--------------------|---------------------|------------------------|-------------------|------|
| Chirurgie complexe | 124 (47,5) | 93 (46,5) | 31 (50,8) | 0,55 |
| Coelioscopie | 229 (87,7) | 175 (87,5) | 54 (88,5) | 0,83 |
| En urgence | 17 (6,5) | 12 (6) | 5 (8,2) | 0,57 |
| Durée>180 min | 83 (31,9) | 63 (31,7) ^b | 20 (32,8) | 0,87 |
| Anastomose | 246 (94,3) | 191 (95,5) | 55 (90,2) | 0,12 |
| Geste non prévu | 13 (5) | 11 (5,5) | 2 (3,3) | 0,74 |
| | n=229 ^a | n=212 | n=17 | |
| Conversion | 17 (7,4) | 12 (6,9) | 5 (9,3) | 0,56 |
| Grêle réséqué | | | | |
| Moyenne en cm | 36,3 (±24,4) | 36,4 (±26,2) | 36,1 (±36,1) | 0,29 |
| ≥50 cm | 58 (22,2) | 44 (22) | 14 (22,9) | 0,87 |
| ≥100 cm | 11 (4,2) | 10 (5) | 1 (1,6) | 0,25 |
| Geste associé | 37 (14,2) | 26 (13) | 11 (18) | 0,32 |
| Geste non prévu | 13 (5) | 11 (5,5) | 2 (3,3) | 0,48 |

7) Annexe G

Annexe G. Caractéristiques démographiques, préopératoires et description de la maladie.

| | | Population n = 261 | 0-1 ligne n=200 | ≥2 lignes n=61 | p |
|---------------------------|--------|-----------------------|--------------------|-------------------|------|
| Sexe: femme | | 151 (57,9) | 114 (57) | 37 (60,7) | 0,61 |
| Antécédent familial de MC | | 42 (16,1) | 30 (15) | 12 (19,7) | 0,38 |
| Tabagisme | Actif | 119 (45,6) | 89 (44,5) | 30 (49,2) | 0,47 |
| | Jamais | 125 (47,9) | 96 (48) | 29 (47,5) | |
| | Sevré | 17 (6,5) | 15 (7,5) | 2 (3,3) | |
| ASA | 1 | 107 (41) | 86 (43) | 21 (34,4) | - |
| | 2 | 149 (57) | 110 (55) | 39 (63,9) | |
| | 3 | 5 (2) | 4 (2) | 1 (1,6) | |

AU DIAGNOSTIC

Classification Montreal

| | | | | | |
|--------------------------|-------|------------|------------|-----------|-------------------|
| Age au diagnostic | | | | | |
| | A1 | 25 (9,6) | 10 (5) | 15 (24,6) | <0,0001 |
| | A2 | 215 (83) | 170 (85,9) | 45 (73,8) | |
| | A3 | 19 (7,3) | 18 (9,1) | 1 (1,6) | |
| Localisation L1 | | 175 (67) | 143 (71,5) | 32 (52,5) | 0,006 |
| | L2+L3 | 86 (33) | 57 (28,5) | 29 (47,5) | |
| Phénotype B1 | | 183 (70,1) | 127 (63,5) | 56 (91,8) | 0,0001 |
| | B2 | 42 (16,1) | 40 (20) | 2 (3,3) | |
| | B3 | 36 (13,8) | 33 (16,5) | 3 (4,9) | |
| | p | 56 (21,5) | 29 (14,5) | 27 (44,3) | |
| Atteinte digestive haute | | 46 (17,6) | 29 (14,5) | 17 (27,9) | 0,016 |
| Atteinte extra-digestive | | 13 (5) | 7 (3,5) | 6 (9,8) | 0,046 |

AU BLOC

Classification Montreal

| | | | | | |
|--------------------------|-------|------------|------------|-----------|---------------|
| Localisation L1 | | 221 (84,7) | 172 (86) | 49 (80,3) | 0,28 |
| | L2+L3 | 40 (15,3) | 28 (14) | 12 (19,7) | |
| Phénotype B1 | | 2 (0,8) | 0 (0) | 2 (3,3) | 0,24 |
| | B2 | 123 (47,1) | 91 (45,5) | 32 (54,2) | |
| | B3 | 136 (52,1) | 109 (54,5) | 27 (47,8) | |
| | p | 31 (11,9) | 16 (8) | 15 (24,6) | |
| Atteinte digestive haute | | 18 (6,9) | 13 (6,5) | 5 (8,2) | 0,65 |
| Atteinte extra-digestive | | 16 (6,1) | 6 (3) | 10 (16,4) | 0,0001 |
| Dénutrition | | 107 (41) | 74 (37) | 33 (54,1) | 0,02 |
| Support nutritionnel | | 146 (55,9) | 106 (53) | 40 (65,6) | 0,08 |
| Antibiothérapie | | 155 (59,4) | 120 (60) | 35 (57,4) | 0,71 |
| Drain radiologique | | 19 (7,3) | 17 (8,5) | 2 (3,3) | 0,17 |
| Corticothérapie <3mois | | 93 (35,6) | 70 (35) | 23 (37,7) | 0,699 |

AUTEUR : CLAIRET STEPHANIE

Date de Soutenance : 29 Juin 2018

Titre de la Thèse : Influence du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité et la morbidité postopératoire de la résection iléocœcale pour maladie de Crohn

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES Chirurgie Générale - DESC Chirurgie Viscérale et Digestive

Mots-clés : Maladie de Crohn - résection iléocœcale – biothérapie - chirurgie complexe - morbidité postopératoire

Résumé :

INTRODUCTION : La chirurgie de la maladie de Crohn (MC) est proposée aux patients réfractaires au traitement médical, après un nombre de lignes de biothérapie non défini. L'évolution des lésions de MC lorsque le traitement médical est inefficace se fait vers des lésions fibrosées ou compliquées d'abcès ou de fistules, ce qui peut rendre la chirurgie plus complexe et plus morbide. Le but de ce travail a été d'étudier la complexité et la morbidité postopératoire de la résection iléocœcale (RIC) en fonction du nombre de lignes de biothérapie reçue avant chirurgie.

METHODE : De 2008 à 2017, les dossiers des patients opérés d'une RIC pour MC ont été rétrospectivement revus. L'objectif principal a été d'étudier l'impact du nombre de lignes de biothérapie sur la complexité opératoire définie par au moins un critère parmi : chirurgie en urgence, laparotomie ou conversion, mise en stomie, réalisation d'un geste supplémentaire non prévu et durée opératoire supérieure à 180 minutes. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer l'étendue de la résection, la morbidité postopératoire en fonction du nombre de lignes de biothérapie puis l'impact de la complexité de la chirurgie sur la morbidité postopératoire.

RESULTATS : Cette étude a inclus 261 patients répartis en 5 groupes (0 à 4 lignes de biothérapie), comparables en termes de caractéristiques démographiques, de description de la maladie au moment de l'intervention et de gestion préopératoire. La chirurgie était complexe pour 124 patients (47,5%) sans différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0,41$). Cependant, plus les patients avaient reçu de lignes de biothérapie, plus les taux de complications totales ($p=0,0005$) et abdominales infectieuses ($p=0,02$) étaient élevés. L'analyse en sous-groupes (0-1 ligne contre 2 lignes de biothérapie ou plus) confirmait une augmentation des complications totales ($p=0,0088$) et abdominales infectieuses ($p=0,04$). La longueur de grêle réséquée a été en moyenne de 36,4 cm [Ext 5-250] sans corrélation avec le nombre de lignes de traitement ($p=0,43$; $r=0,05$). La morbidité postopératoire n'a pas été plus importante lorsque la chirurgie était considérée comme complexe ($p=0,3$).

CONCLUSION : Lorsqu'elle est précédée d'au moins 2 lignes de biothérapies, la RIC pour MC est plus morbide sans influence du traitement sur l'extension de la résection intestinale. Pour les bonnes indications chirurgicales reconnues, la chirurgie mérite d'être discutée après l'échec d'une ligne de biothérapie.

Composition du Jury :

Président : Pr PRUVOT

Assesseurs : Pr DESREUMAUX, Dr CHAU

Directeur de thèse : Pr ZERBIB