

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évolutivité de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI au sein d'une
cohorte prospective monocentrique de patients atteints de maladie
de Crohn – Facteurs pronostics.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 avril 2022 à 18h
au Pôle Recherche
par **Laurine CARTIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Asseseurs :

Madame le Docteur Maria NACHURY

Monsieur le Docteur Mustapha AZAHAF

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline WILS

Avertissement

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

Liste des Abréviations

ATCD : Antécédent

ATNF : Anti-TNF

CRP : C-reactive protein

DIBD-DI : Delta Inflammatory bowel disease - disability index.

DLI : Delta Lemann Index (Delta de l'indice de Lémann)

EOGD : Endoscopie oeso-gastro-duodénale

HBI : Harvey bradshaw index

IBD-DI : Inflammatory bowel disease - disability index

IQR : Interquartile

IS : Immunosuppresseur

IL : Indice de Lémann

MC : Maladie de Crohn.

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

PGA : Physician global assessment

UDT : Upper digestive tract (tractus digestif haut)

UTK : Ustekinumab

VDZ : Vedolizumab

Table des matières

Résumé

Introduction

Matériels et méthodes

- I. Sélection des malades.
- II. Recueil des données.
- III. Objectifs de l'étude.
- IV. Analyse statistique.

Résultats

- I. Caractéristiques de la population de malades.
- II. Évaluation du handicap fonctionnel par l'IBD-DI.
 - A. Évolution au cours du temps de l'IBD-DI.
 - B. Facteurs associés à l'amélioration du handicap fonctionnel.
- III. Évaluation de la destruction intestinale mesurée par l'indice de Lémann.
 - A. Évolution de l'indice de Lémann au cours du temps.
 - B. Facteurs associés à l'aggravation de l'indice de Lémann.
- IV. Étude de l'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable au cours du temps.
 - A. Survenue d'un événement défavorable dans la cohorte globale.
 - B. Survenue d'un événement défavorable au cours du temps selon l'indice de Lémann initial.
- V. Étude de la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI au cours du temps.

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe 1 : Segmentation du tube digestif dans l'indice de Lémann.

Annexe 2 : Classification des lésions en fonction des organes.

Annexe 3 : Actualisation des coefficients de l'indice de Lémann par organe.

Annexe 4 : Actualisation des coefficients de l'indice de Lémann par segment.

Annexe 5 : Version française du questionnaire de l'IBD-DI.

Annexe 6 : Tableur excel permettant le calcul de l'indice de Lémann actualisé.

Annexe 7 : Questionnaire de l'IBD-disk.

Résumé

Contexte : L'indice de Lémann (IL) évalue la destruction intestinale et l'Inflammatory Bowel Disease – Disability Index (IBD-DI) évalue le handicap fonctionnel dans la MC. L'objectif de ce travail était d'étudier l'évolution de l'IL et de l'IBD-DI au cours du temps ainsi que leur corrélation et les facteurs associés à leur évolution.

Méthode : Parmi 130 malades atteints de MC ayant réalisé le calcul de l'IL et répondu au questionnaire IBD-DI en 2016, suivis prospectivement au CHU de Lille, nous avons inclus les malades pour lesquels le calcul de l'IL et/ou le questionnaire IBD-DI étaient disponibles entre septembre 2020 et octobre 2021. L'évolution des indices a été calculée par la différence entre le score final ou n°2 et le score initial ou n°1. Les facteurs associés ont été évalués par des tests de comparaison de médiane de Mann-Whitney ou analyses de variance bivariée et la survenue d'évènements défavorables (chirurgie, optimisation, changement de traitement) par la méthode de Kaplan-Meier. Le test de Spearman a été réalisé pour l'étude de la corrélation.

Résultats : 101 malades ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de 4,2 ans. L'évolution de l'IL, étudiée sur 61 malades, est stable au cours du suivi (médiane Lémann n°2 = 9,3 versus Lémann n°1 = 9,6 ; $p = 0,14$) avec une médiane de variation de zéro (IQR -1,25 - 0,1). L'IL s'aggrave chez 16 malades (26,2%), s'améliore chez 26 malades (42,6%) et reste stable chez 19 malades (31,2%). L'activité clinique persistante était le seul facteur associé significativement à une aggravation de l'IL. Un IL élevé (supérieur à 7,9) n'était pas associé à la survenue d'un événement défavorable. Le score IBD-DI, étudié chez 98 malades, s'améliore

significativement de 3,6 points entre les 2 évaluations (médiane IBD-DI n°2 = 21,4 versus IBD-DI n°1 = 23,2 ; $p = 0,006$). L'IBD-DI s'améliore chez 59 malades (60,2%), s'aggrave chez 37 malades (37,8%) et est stable chez 2 malades (2%). Les facteurs associés à l'amélioration de l'IBD-DI étaient l'âge jeune au diagnostic, le délai long avant la première biothérapie, l'optimisation pendant la période de suivi et la combothérapie. On ne mettait pas en évidence de corrélation entre IL et l'IBD-DI.

Conclusion : Après 4 ans de suivi, l'IL semble stable alors que l'IBD-DI s'améliore, sans corrélation entre ces indices au cours du temps. La persistance d'une activité clinique est associée à une aggravation de l'IL mais n'est pas associée à l'évolution de l'IBD-DI.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui peut atteindre l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus. La MC est une maladie transmurale, progressive et destructrice, caractérisée par des séquences de poussées inflammatoires et de rémission pouvant se compliquer de sténoses ou encore d'abcès ou de fistules, avec un risque de sanction chirurgicale pouvant conduire à terme à une insuffisance intestinale (1). De plus, l'atteinte ano-périnéale de la maladie peut également causer des dommages structurels et fonctionnels à ce niveau. La MC est à l'origine d'un handicap fonctionnel, d'une altération de la qualité de vie des malades, affectant les dimensions physiques, psychologiques, familiales et sociales (2).

Prévenir l'évolution vers la destruction intestinale permettrait d'avoir un impact sur l'histoire naturelle de la maladie et à terme, limiter le recours à la chirurgie, les risques de handicap et d'insuffisance intestinale. C'est pourquoi des indices ont été développés afin d'évaluer la destruction intestinale par l'indice de Lémann et le handicap fonctionnel par l'Inflammatory Bowel Disease - Disability Index (IBD-DI) chez ces malades.

Comme pour d'autres maladies inflammatoires destructrices telles que la polyarthrite rhumatoïde, il a été développé un outil permettant de quantifier la destruction intestinale au cours du temps : l'indice de Lémann. Il s'agit du premier outil développé et validé, tenant compte des atteintes digestives cumulées dans la MC ainsi que leur sévérité en combinant des données endoscopiques, iconographiques et les antécédents chirurgicaux (3). Le calcul de l'indice de Lémann

nécessite une évaluation des lésions par entéro IRM, complétée par une coloscopie, une gastroscopie et/ou une IRM pelvienne selon les localisations de la maladie.

L'IBD-DI quantifie le handicap fonctionnel chez les malades atteints de MICI (2). Le handicap est défini par l'OMS comme les limitations et les restrictions à une activité normale ressenties par l'individu en raison de sa maladie (4). L'amélioration du ressenti du malade et la diminution de l'impact socio-professionnel par la maladie fait maintenant partie intégrante des objectifs thérapeutiques retrouvés dans les PRO1 (Patients Reported Outcome) des recommandations STRIDE (5,6). Les items de l'IBD-DI concernent : l'état de santé général, le sommeil et l'énergie, les affects, l'image du corps, la régulation de la défécation, la façon de prendre soin de sa santé, la douleur, les activités interpersonnelles, le travail et l'éducation, les arthralgies, le nombre de selles.

Le handicap fonctionnel et l'indice de Lémann chez les malades atteints de MC sont tous deux associés à l'activité et à la durée d'évolution de la maladie (7,8). Dans un travail précédent portant sur une cohorte de 130 malades atteints de MC, on observait un indice de Lémann moyen de 11,9 et un IBD-DI moyen à 28,8. Il n'était pas observé de corrélation entre le handicap fonctionnel et l'indice de Lémann en dehors du cas particulier des malades ayant une localisation ano-périnéale de la MC (9). D'autre part, des études de faibles effectifs, rétrospectives, et sur une courte durée ont évalué récemment l'évolutivité de l'indice de Lémann dans la MC. Une étude sur 30 malades atteints de MC a évalué prospectivement l'effet des anti-TNF sur l'évolution de l'indice de Lémann (10). Une autre étude, parue en 2016, a décrit dans une cohorte de 363 malades atteints de MC l'évolution de l'indice de Lémann sur une période de 5 ans (11).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'évolution de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI au sein de cette cohorte de 130 malades atteints de MC après 4 ans de suivi, de décrire les facteurs associés à leur évolution et d'étudier leur corrélation.

MATERIELS ET METHODES

I. Sélection des malades.

Les résultats d'une cohorte de 130 malades atteints de MC inclus consécutivement entre août 2016 et novembre 2016 au CHRU de Lille a été précédemment publiée (9). Ces patients avaient tous réalisé les examens nécessaires au calcul de l'indice de Lémann et répondu au questionnaire IBD-DI durant cette période.

Nous avons inclus les malades de cette précédente étude s'ils remplissaient les critères suivants : (1) malades atteints de MC et âgés de plus de 18 ans, (2) suivis au sein du centre tertiaire de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille prospectivement jusqu'à Octobre 2021, (3) ayant répondu au questionnaire de l'IBD-DI entre septembre 2020 et octobre 2021 et/ou réalisé les examens complémentaires dans le cadre des soins courants permettant de calculer l'indice de Lémann entre septembre 2020 et octobre 2021. Le protocole a été approuvé par le DPO (Data Protection Officer) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (référence n°DEC21-292).

II. Recueil des données.

Les malades de la cohorte initiale ont été suivis prospectivement. La date d'inclusion dans notre étude correspond à la date de consultation avec le gastro-entérologue entre septembre 2020 et octobre 2021. Pour chaque malade inclus, les données suivantes ont été recueillies dans le dossier médical informatisé du malade et actualisées : l'âge à l'inclusion, l'âge au diagnostic, le sexe, la durée d'évolution de la MC, la localisation et le phénotype de la MC selon la classification de Montréal

(12), le(s) antécédent(s) de résection(s) intestinale(s) antérieure(s) (date, localisation et longueur du segment réséqué), l'exposition au tabac, la présence de manifestations extra-intestinales, l'exposition antérieure et actuelle aux immunosuppresseurs et biothérapies prescrites dans la MC, l'optimisation des traitements, la date d'introduction et d'arrêt de chaque traitement. L'activité de la maladie a également été évaluée par l'indice d'Harvey Bradshaw (HBI) ou par le Physician Global Assessment (PGA) en l'absence de l'HBI, et par le taux de protéine-C réactive (CRP) et/ou de calprotectine fécale.

Évaluation de la destruction intestinale par l'indice de Lémann

La destruction intestinale a été évaluée pour chaque malade en utilisant l'indice de Lémann selon le protocole récemment publié (13) : l'indice de Lémann se divise en 4 sous-scores pour chaque organe (tube digestif haut, intestin grêle, colon-rectum et anus). Ces 4 organes sont divisés en segments (3 segments pour le tube digestif haut ; 20 segments de 20 cm pour l'intestin grêle ; 6 segments pour le colon-rectum ; un segment pour l'anus). La présence et la sévérité des lésions de destruction digestive ont été recherchées sur chaque segment (Annexes 1 et 2). La résection représente la destruction digestive maximale. La présence de lésions fistulisantes ou sténosantes est cotée de 0 (aucune) à 3 (sévère). L'indice de Lémann varie de zéro à 140 (valeur maximale théorique correspondant à la résection de la totalité du tube digestif) et est calculé en fonction des coefficients d'importance attribués à chaque organe et à chaque segment. Les coefficients ont été actualisés en 2021 (Annexe 3 et 4). L'indice de Lémann pour les 130 malades de la cohorte initiale a donc été recalculé avec les nouveaux coefficients (appelé Lémann n°1).

Pour calculer l'indice de Lémann actuel (appelé Lémann n°2), les malades ont réalisé dans le cadre des soins courants une entéro-IRM et une évaluation clinique du périnée. Les autres examens nécessaires au calcul de l'indice de Lémann étaient réalisés en fonction de la localisation cumulée de la MC : endoscopie oeso-gastro-duodénale en cas d'atteinte du tube digestif haut, coloscopie en cas d'atteinte colique ou rectale, IRM pelvienne en cas d'atteinte anale. Les entéro-IRM et IRM pelviennes étaient systématiquement relues par un couple composé du même radiologue et du même gastro-entérologue, afin de classer les lésions en fonction de leur sévérité. L'ensemble des explorations étaient réalisées dans un délai de moins d'un an et recueillies entre septembre 2020 et octobre 2021. Les données chirurgicales étaient recueillies sur la base des comptes rendus opératoires ou anatomopathologiques.

L'évolution de l'indice de Lémann a été calculée en notant la différence entre le Lémann n°2 et le Lémann n°1 (Delta Lémann Index ou DLI = Lémann n°2 - Lémann n°1). Un DLI supérieur à zéro était en faveur d'une aggravation, un DLI égal à zéro en faveur d'une stabilisation et un DLI inférieur à zéro en faveur d'une amélioration.

Évaluation du handicap fonctionnel par l'IBD-DI

Parmi les 130 malades inclus précédemment qui avaient rempli un questionnaire IBD-DI (IBD-DI n°1), le questionnaire a de nouveau été réalisé lors de la consultation de suivi entre septembre 2020 et octobre 2021 (IBD-DI n°2), par une infirmière formée.

L'IBD-DI regroupe dans sa version française 14 items (Annexe 5). La réponse aux items était notée sur une échelle de zéro à 4 points (sans limitation, limitation légère,

limitation modérée, limitation sévère, limitation extrême) à l'exception des items arthralgie et nombre de selles liquides. Le score est calculé par la formule : $\text{score} \times 100 / (p \times 4)$ où p est le nombre d'items répondus. Le score est coté entre zéro et 100. L'IBD-DI peut être divisé en 4 sous-groupes selon sa sévérité : pas de handicap : 0 à 20 points, handicap léger : 20 à 35 points, handicap modéré : 35 à 50 points, handicap sévère : 50 à 100 points (8).

L'évolution de l'IBD-DI a été calculée en notant la différence entre l'IBD-DI n°2 et le l'IBD-DI n°1 (Delta IBD-DI ou DIBD-DI = IBD-DI n°2 - IBD-DI n°1). Un DIBD-DI supérieur à zéro était en faveur d'une aggravation, un DIBD-DI égal à zéro en faveur d'une stabilisation et un DIBD-DI inférieur à zéro en faveur d'une amélioration.

III. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'évolution de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI au cours du temps dans une cohorte prospective de malades atteints d'une MC.

Les objectifs secondaires étaient : (1) de décrire les facteurs associés à l'amélioration de l'IBD-DI, (2) d'identifier les facteurs associés à l'aggravation de la destruction intestinale, (3) d'étudier l'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable (défini par la survenue d'une chirurgie, d'une optimisation ou d'un changement de traitement), et (4) d'étudier s'il existait une corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI initialement (après avoir appliqué les coefficients actualisés de l'indice de Lémann) et au cours du temps.

IV. Analyse statistique.

Des statistiques descriptives ont été effectuées pour l'analyse des caractéristiques démographiques de la population incluse. Les variables continues ont été décrites en médianes et intervalles interquartiles (IQR) ou en moyennes et écart-types. Les variables discrètes ont été exprimées en pourcentages. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer la survenue d'événement défavorable au cours du temps. Les survies ont été comparées par le test de log-rank. Les facteurs associés à l'indice de Lémann et à l'IBD-DI ont été identifiés par des tests de comparaison de médiane de Mann-Whitney ou des analyses de variance bivariée (ANOVA). Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. La corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI a été étudiée par le test de corrélation de Spearman.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population de malades.

Parmi les 130 malades atteints de MC inclus dans la cohorte initiale, 101 étaient éligibles à notre étude (ayant réalisé les examens nécessaires au calcul de l'indice de Lémann et/ou ayant répondu au questionnaire IBD-DI entre septembre 2020 et octobre 2021). Vingt-neuf malades étaient exclus de l'analyse : un décès, 14 malades ont été perdus de vue, 14 malades n'ont pas réalisé l'IBD-DI n°2 et les examens nécessaires au calcul de l'indice de Lémann n°2.

Parmi les 101 malades inclus dans notre analyse, 98 ont répondu au questionnaire IBD-DI n°2 (population 1), 61 malades ont réalisé les examens nécessaires à la réalisation du Lémann n°2 (population 2), et 58 malades ont réalisé à la fois les examens nécessaires au calcul du Lémann n°2 et répondu au questionnaire IBD-DI n°2 (population 3). La Figure 1 résume le diagramme de flux des populations.

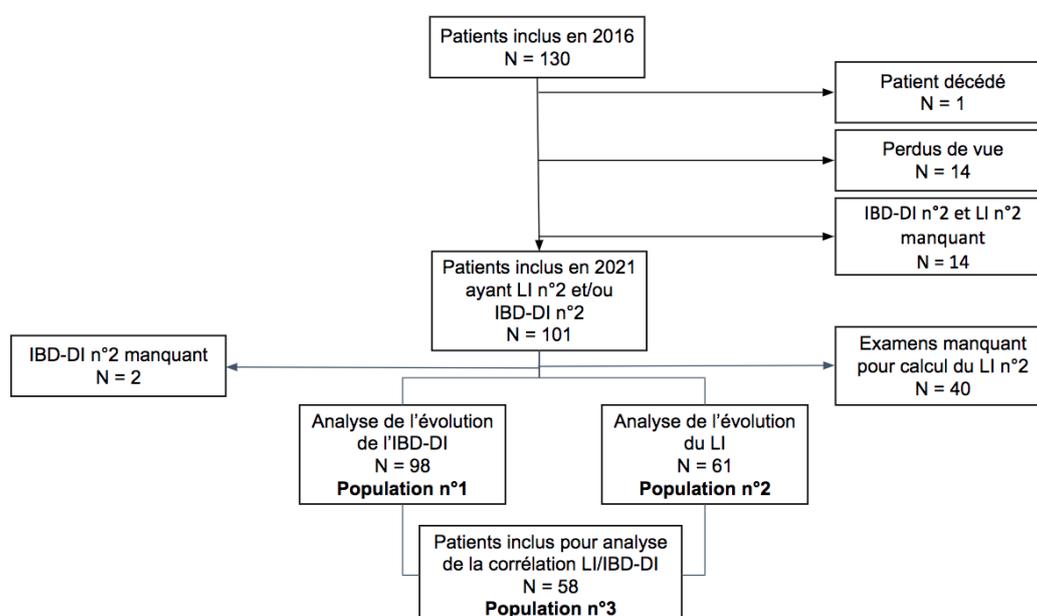


Figure 1 : Diagramme de flux des malades suivis.

Abréviations : LI : Lemmann Index. IBD-DI : inflammatory bowel disease - disability index.

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des malades à l'inclusion ainsi que des populations 1, 2 et 3 sont présentées dans le Tableau 1. Parmi les 101 malades inclus, 62 (61,4%) étaient des femmes, l'âge médian au diagnostic était de 22 ans (IQR : 17,0 - 27,5). L'âge médian à l'inclusion était de 40 ans (31,5 - 52,0). La durée d'évolution médiane de la MC était de 16 ans (IQR 10 - 22,5) (11 malades (10,9%) avaient une durée de maladie inférieure à 7 ans, 37 malades (36,6%) avaient une durée de maladie de 7 à 15 ans et 53 malades (52,5%) avaient une durée de maladie supérieure à 15 ans).

La localisation de la MC était iléale pour 56 malades (55,4%), colique pour 4 malades (4%), iléocolique pour 41 malades (40,6%). Trente-cinq malades (34,6%) présentaient une atteinte ano-périnéale associée. Le phénotype de la MC était inflammatoire chez 38 malades (37,6%), sténosant chez 42 malades (41,6%) et fistulisant chez 21 malades (20,8%). Cinquante-sept malades (56,4%) avaient un antécédent de chirurgie (53 malades (52,5%) avaient eu une résection grêlique, 21 malades (20,8%) avaient eu une résection colique, 4 malades (3,9%) avaient eu une résection rectale). Trente et un malades (30,7%) fumaient activement à l'inclusion.

Quarante malades (39,6%) avaient une maladie active (HBI supérieur à 4 ou PGA supérieur à 1). Soixante-trois malades (62,4%) avaient une CRP négative et 20 malades (19,8%) avaient une CRP supérieure à 5mg/L. Le taux de calprotectine fécale à l'inclusion était disponible chez 35 malades (34,6%) et était supérieur à 150 mg/g chez 17 d'entre eux (16,8%). Treize malades (12,9%) avaient des manifestations extra-digestives.

Concernant l'exposition passée aux traitements : 84 malades (83,2%) étaient en échec d'un immunosuppresseur (thiopurine ou méthotrexate), 70 malades (69,3%) étaient en échec d'un anti TNF, 20 malades (19,8%) en échec de deux anti-

TNF, 10 malades (9,9%) en échec du vedolizumab et 6 malades (5,9%) en échec de l'ustekinumab.

À l'inclusion, 74 malades (73,3%) étaient sous biothérapie [48 malades (47,5%) sous anti-TNF, 7 malades (6,9%) sous vedolizumab, 19 malades (18,8%) sous ustekinumab]. Dix-sept malades (16,8%) étaient en combothérapie [9 malades (8,9%) avec un anti TNF, 7 malades (6,9%) avec l'ustekinumab, un malade (1%) avec le vedolizumab], 3 malades (3%) étaient sous immunosuppresseurs, un malade (1%) sous corticoïdes et 4 malades (4%) étaient sous PENTASA (5-ASA). Dix-neuf malades (18,8%) étaient hors traitement,

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les populations.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des différentes populations.

	Population d'inclusion (n = 101)	Population n°1 (n = 98)	Population n°2 (n = 61)	Population n°3 (n = 58)	p value
Femmes, n (%)	62 (61,4%)	61 (62%)	32 (52%)	31 (53,4%)	
Age médian (IQR) au diagnostic (an)	22 (17 - 27,5)	22 (17,7 - 28,2)	19 (15,5 - 25,5)	20,5 (16 - 26)	
Age médian (IQR) à l'inclusion (an)	40 (31,5 - 52)	41 (31,75 - 52)	42,93 (31 - 52,5)	41 (31 - 53,2)	0,42
Durée médiane (IQR) de la maladie à l'inclusion (an)	16 (10 - 22,5)	16 (10 - 22,2)	17 (11,5 - 24,5)	17 (10 - 25)	0,065
< 7 ans, n (%)	11 (10,9%)	11 (11,2%)	5 (8,2%)	5 (8,2%)	
7-15 ans, n (%)	37 (36,6%)	37 (37,7%)	19 (31,1%)	20 (34,5%)	
> 15 ans, n (%)	53 (52,5%)	50 (51%)	37 (60,7%)	33 (56,9%)	
Localisation de la MC selon Montréal, n (%)					
L1 = Iléale	56 (55,4%)	55 (56,1%)	33 (54,1%)	33 (56,9%)	
L2 = Colique	4 (4%)	3 (3,1%)	3 (4,9%)	2 (3,4%)	
L3 = Iléocolique	41 (40,6%)	40 (40,8%)	25 (41%)	23 (39,7%)	
L4 = Tube digestif haut	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Atteinte périnéale associée	35 (34,6%)	32 (32,7%)	23 (37,7%)	20 (34,5%)	0,29
Phénotype de la MC selon Montréal, n (%)					
B1 : Inflammatoire	38 (37,6%)	37 (37,7%)	22 (36,1%)	20 (34,5%)	
B2 : Sténosante	42 (41,6%)	40 (40,8%)	28 (45,9%)	27 (46,5%)	
B3 : Fistulisante	21 (20,8%)	21 (21,4%)	11 (18%)	11 (19%)	

Statut tabagique en 2021, n (%)					0,72
Non-fumeur	36 (35,6%)	347 (34,7%)	26 (42,6%)	24 (41,4%)	
Tabagisme sevré	13 (12,9%)	13 (13,3%)	7 (7,1%)	7 (12,1%)	
Tabagisme actif	13 (12,9%)	13 (13,3%)	6 (6,1%)	6 (10,3%)	
Non connu	39 (38,6%)	38 (38,8%)	22 (22,4%)	21 (36,2%)	
ATCD de chirurgie, n (%)	57 (56,4%)	54 (55,1%)	38 (62%)	36 (62,1%)	0,06
Manifestations extra digestives, n (%)	13 (12,9%)	13 (13,3%)	7 (11,5%)	7 (12,1%)	0,42
Traitement actuel n (%)					
Anti TNF	48 (47,5%)	46 (46,9%)	31 (50,8%)	30 (51,7%)	
Vedolizumab	7 (6,9%)	7 (7,1%)	2 (3,3%)	2 (3,5%)	
Ustekinumab	19 (18,8%)	18 (18,4%)	10 (16,4%)	9 (15,5%)	
Combithérapie	17 (16,8%)	10 (10,2%)	7 (11,5%)	6 (10,3%)	
Corticoïdes	1 (1%)	1 (1,6%)	0	0	
Immunosuppresseur	3 (3%)	4 (4%)	3 (4,9%)	3 (5,2%)	
5 ASA	4 (4%)	4 (4%)	3 (4,9%)	3 (5,2%)	
Aucun	19 (18,8%)	18 (18,4%)	12 (19,7%)	11 (19%)	
ATCD d'expo aux immuno-suppresseurs, n (%)	90 (89,1%)	87 (88,8%)	51 (83,6%)	48 (82,8%)	
ATCD d'expo aux Anti-TNF, n (%)	95 (94,1%)	92 (93,9%)	58 (95,1%)	55 (94,8%)	
ATCD d'expo au Vedolizumab, n (%)	17 (16,8%)	16 (16,3%)	8 (13,1%)	7 (12,1%)	
ATCD d'expo à l'Ustekinumab, n (%)	25 (24,7%)	24 (24,5%)	13 (21,3%)	12 (20,7%)	
ATCD d'expo à une combithérapie n (%)	51 (50%)	48 (49%)	32 (52,5%)	29 (50%)	
ATCD nombre types biothérapies en 2021, n (%)					
1 ligne	66 (65,3%)	64 (65,3%)	42 (68,8%)	40 (69%)	
2 lignes	21 (20,8%)	21 (21,4%)	12 (19,7%)	12 (20,7%)	
3 lignes	9 (8,9%)	8 (8,2%)	4 (6,6%)	3 (5,2%)	
HBI en 2021 à l'inclusion, n (%)					0,75
< à 4 (ou PGA 1)	61 (60,4%)	59 (60,2%)	35 (57,4%)	33 (56,9%)	
> ou = 4 (ou PGA > 1)	40 (39,6%)	39 (39,8%)	26 (42,6%)	25 (43,1%)	
CRP en 2021 à l'inclusion, n (%)					0,37
< 5 mg/L	63 (62,4%)	61 (62,2%)	38 (62,3%)	36 (62,1%)	
> ou = à 5 mg/L	20 (19,8%)	19 (19,4%)	12 (19,7%)	11 (19%)	
Non connue	18 (17,8%)	18 (18,4%)	11 (18%)	11 (19%)	

Abréviations : IS : immunosuppresseur ; CRP : C-reactive protéine ; HBI : Harvey Bradshaw Index ; MC : maladie de Crohn ; expo : exposition.

II. Évaluation du handicap fonctionnel par l'IBD-DI.

A. Évolution au cours du temps de l'IBD-DI.

Parmi les 130 malades qui avaient bénéficié de l'évaluation par l'IBD-DI n°1, 98 malades ont bénéficié d'une nouvelle évaluation du handicap fonctionnel entre septembre 2020 et octobre 2021 en répondant au questionnaire IBD-DI n°2. La durée moyenne de suivi est de 4,2 ans (valeurs extrêmes de 3,9 à 4,9 ans). Sur les 98 malades analysés aux 2 points, l'IBD-DI médian n°1 était de 23,2 (IQR 19,6 - 30,4 ; valeurs extrêmes variant de 0 à 71,4) et l'IBD-DI médian n°2 de 21,4 (IQR 10,7 - 33,9 ; valeurs extrêmes variant de 0 à 64,3) soit une amélioration significative de 1,8 points ($p = 0,006$) (Figure 2). L'IBD-DI s'améliore chez 59 malades (60,2%), s'aggrave chez 37 malades (37,8%) et reste stable chez 2 malades (2%) (Figure 3). La médiane du delta IBD-DI était de -3,57, correspondant à une amélioration de 3,57 points (IQR -5,4 - +16,1 ; valeurs extrêmes variant de -35,71 à 51,79).

L'IBD-DI n°2 peut être divisé en 4 sous-groupes selon sa sévérité : une absence de handicap (IBD-DI < 20 points) chez 48 malades (49%), un handicap léger (IBD-DI entre 20 et 35 points) chez 31 malades (31,6%), un handicap modéré (IBD-DI entre 35 et 50 points) chez 10 malades (10,2%) et un handicap sévère (IBD-DI entre 50 et 100 points) chez 9 malades (9,2%)

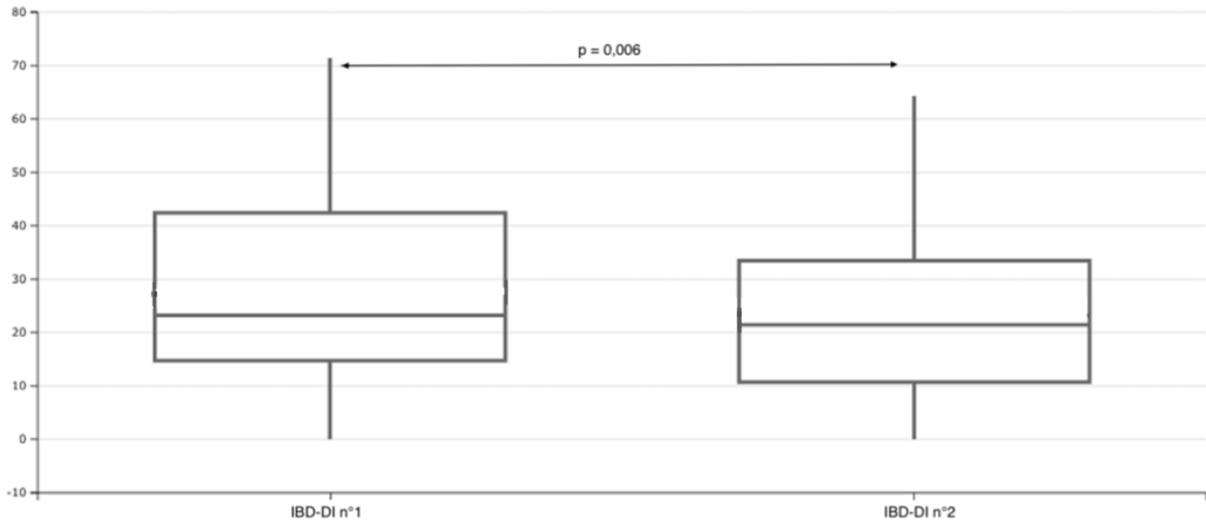


Figure 2 : Évolution du handicap fonctionnel représentée par les box plot des valeurs de l'IBD-DI n°1 et 2 réalisés chez 98 malades. La médiane diminue de 23,2 à 21,4 ($p = 0,006$).

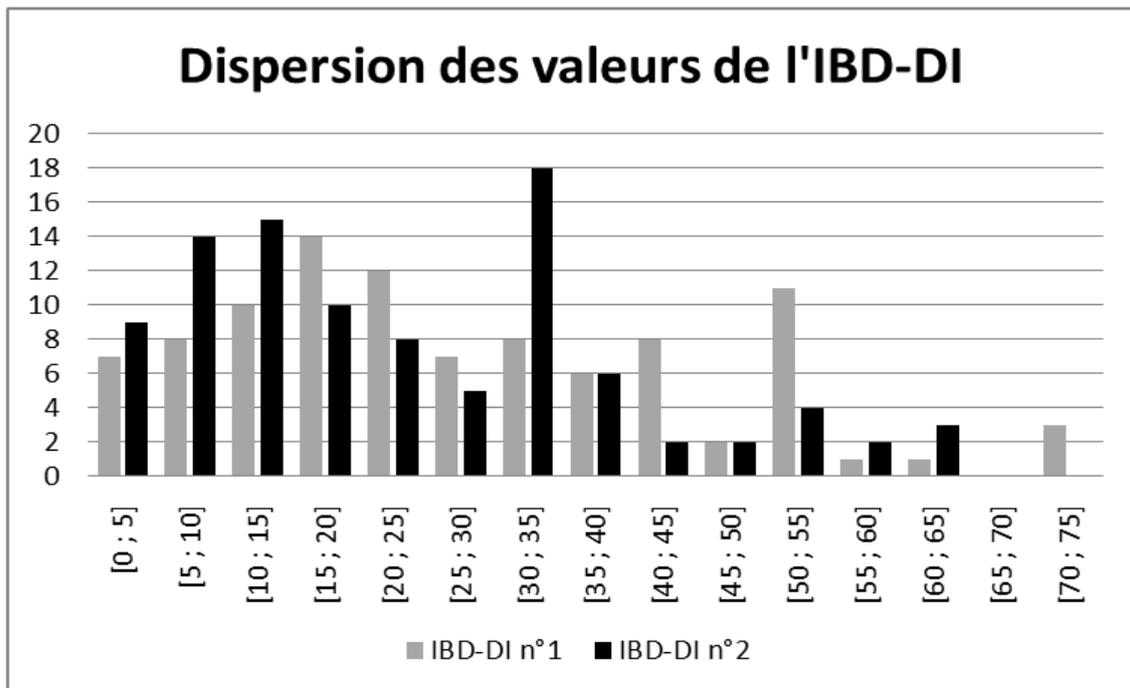


Figure 3 : Diagramme de dispersion de l'IBD-DI n°1 et n°2 chez les 98 malades avec en ordonnée le nombre de malades par valeur de l'IBD-DI et en abscisse les valeurs de l'IBD-DI.

B. Facteurs associés à l'amélioration du handicap fonctionnel.

Les facteurs associés à l'évolution du handicap fonctionnel sont représentés dans le tableau 3. Un âge médian plus jeune au diagnostic (21,2 ans versus 24,9 ans; $p = 0,01$), un long délai médian avant l'introduction de la première biothérapie (6,2 versus 2,5 ans; $p = 0,04$), l'optimisation du traitement entre les 2 évaluations du handicap fonctionnel (39,3% dans le groupe amélioration versus 16% dans le groupe aggravation ; $p = 0,016$) et la combothérapie au moment de la réalisation de l'IBD-DI n°2 (21,3% dans le groupe amélioration versus 5,4% dans le groupe aggravation ; $p = 0,03$) étaient significativement associés à l'amélioration du handicap fonctionnel.

Le sexe, la durée de la MC, l'indice de Lémann n°1, la survenue d'une nouvelle résection, le changement de traitement, les manifestations extra-digestives, le nombre de biothérapies antérieures, l'activité clinique ou biologique de la MC n'étaient pas associés significativement à l'évolution de l'IBD-DI.

Tableau 2 : Facteurs associés à l'évolution de l'IBD-DI.

	Amélioration ou stabilité de l'IBD-DI (Delta IBD-DI ≤ 0) (N = 61)	Aggravation de l'IBD-DI (Delta IBD-DI > 0) (N = 37)	p value
Sexe féminin	60,7%	64,9%	0,68
Âge médian au diagnostic	21,2 ans	24,9 ans	0,01
Âge médian à l'inclusion	34 ans	37,9 ans	0,13
Durée médiane de la maladie à la réalisation de l'IBD-DI n°1	11 ans	11 ans	0,7
Délai médian avant l'introduction du premier biologique	6,2 ans	2,5 ans	0,04
Tabagisme actif	31%	36,1%	0,68
Médiane du Lémann n°1	9	8,1	0,78
Localisation tractus digestif supérieur	4,9%	10,8%	0,49
Localisation grêlique	95,1%	100%	0,44
Localisation colique	42,6%	48,6%	0,56
Localisation anale de la MC	39,3%	21,6%	0,07
Phénotype B1	44,3%	27%	0,1
Manifestations extra-digestives	14,7%	10,8%	0,58
Manifestations articulaires	85,2%	89,2%	0,32
Nombre de biothérapies antérieures supérieur à 2	9,8%	5,4%	0,63
Traitement antérieur par anti TNF	67,2%	70,3%	0,75
Traitement antérieur par combothérapie	63,9%	64,9%	0,92
Traitement actuel par combothérapie	21,3%	5,4%	0,03
Antécédent de résection	57,4%	51,3%	0,56
Survenue d'une nouvelle résection entre IBD-DI n°1 et n°2	8,2%	2,7%	0,27
Activité clinique de la MC (HBI ou PGA)	42,6%	35,1%	0,46
Optimisation	39,3%	16%	0,016
Changement de traitement	27,9%	27%	0,93

Abréviations : IBD-DI : Inflammatory bowel disease - disability index ; MC : maladie de Crohn ; HBI : Harvey Bradshaw index ; PGA : physician global assessment.

III. Évaluation de la destruction intestinale par l'indice de Lémann.

A. Évolution de l'indice de Lémann au cours du temps.

Parmi les 130 malades qui avaient bénéficié du calcul de l'indice de Lémann initial, 61 malades (46,9%) ont eu les explorations nécessaires au calcul de l'indice de Lémann n°2 (population n°2). La majorité des examens étaient réalisés au cours des 3 derniers mois, seuls 9 malades (14,7%) ont eu des explorations au cours des 12 derniers mois. La plupart ne nécessitaient qu'une entéroIRM (57,4% des malades). La durée moyenne de réalisation des examens était de 1,4 mois. L'indice de Lémann médian n°1 chez ces 61 malades est recalculé à 9,6 (IQR 1,2 - 17,1). Parmi eux, 3 malades (4,9%) avaient une atteinte digestive haute (UDT), 58 malades (95,1%) avaient une atteinte grêlique, 28 malades (45,9%) une atteinte colique et 23 malades (37,7%) une atteinte anale. Tous les malades avaient bénéficié d'une entéro-IRM. Seize malades (26,2%) avaient réalisé une coloscopie (les malades avec atteinte colique n'ayant pas réalisé de coloscopie étaient soit colectomisés (4 malades) ou avaient fait l'objet d'une étude colique approfondie sur l'entéro-IRM), 1 malade avait réalisé une EOGD, 19 malades avaient réalisé une IRM périnéale (4 malades avaient eu une amputation abdomino-périnéale).

Tableau 3 : Actualisation de l'indice de Lémann n°1 et détails des sous scores des indices de Lémann n°1 et n°2 chez les 61 malades.

	Sous score UDT	Sous score grêle	Sous score colon	Sous score anal	Lémann total
Lémann n°1, médiane (IQR)	0 (0 - 0)	0,5 (0,1 - 1,25)	1,7(0 - 1,7)	0 (0 - 0)	9,6 (1,2 - 17,1)
Lémann n°2, médiane (IQR)	0 (0 - 0)	1 (0,2 - 1,6)	1,7 (0 - 2,4)	0 (0 - 0)	9,3 (1,1 - 16,8)

La durée moyenne de suivi était de 4,2 ans. Chez les 61 malades évalués, l'indice de Lémann n°1 médian était de 9,6 (IQR 7,3 - 14 ; valeurs extrêmes variant

de 0 à 57). L'indice de Lémann n°2 médian était de 9,3 (IQR 6,3 - 11 ; valeurs extrêmes variant de 0 à 59), soit une baisse non statistiquement significative de 0,3 points ($p = 0,14$). L'indice de Lémann s'aggrave chez 16 malades (26,2%), s'améliore chez 26 malades (42,6%) et reste stable chez 19 malades (31,2%). La médiane du delta Lémann était de zéro (IQR -1,25 - 0,1 ; valeurs extrêmes de variant de -21 à +25). Les variations du delta Lémann entre +5 et -5 points concernaient 80% de la population.

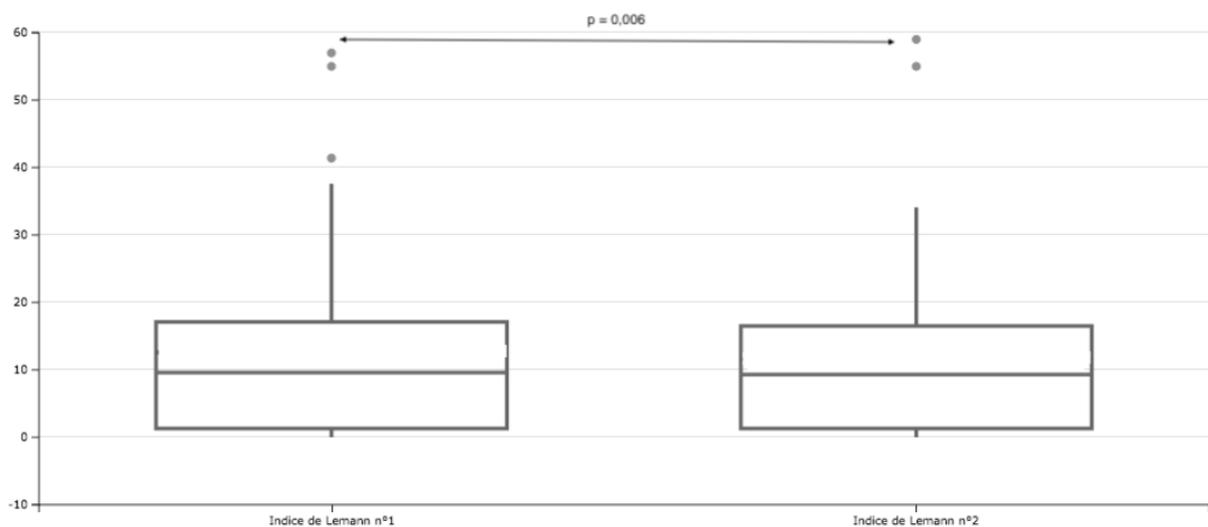


Figure 4 : Évolution de la destruction intestinale représentée par les box plot des valeurs de l'indice de Lémann n°1 et 2 réalisés chez 61 malades. La diminution de la médiane de 9,6 à 9,3 est non significative ($p = 0,14$).

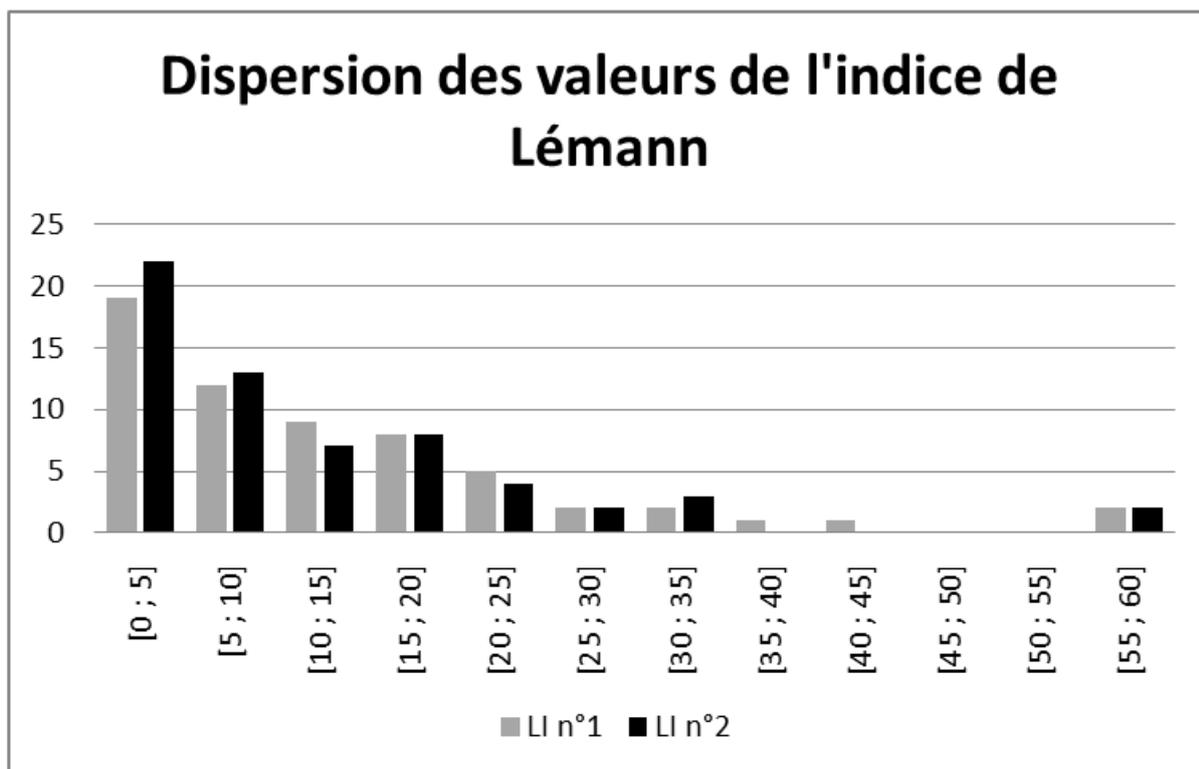


Figure 5 : Diagramme de dispersion du Lémann n°1 actualisé et Lémann n°2 chez les 61 malades avec en ordonnée le nombre de malades par valeur de Lémann et en abscisse les valeurs du Lémann.

B. Facteurs associés à l'aggravation de l'indice de Lemann.

Les facteurs associés à l'évolution de la destruction intestinale sont représentés dans le tableau 4. Le seul facteur associé significativement à l'aggravation de l'indice de Lémann dans notre étude était la présence d'une activité clinique de la MC lors de l'évaluation du Lémann n°2 [Indice de Harvey Bradshaw (HBI) ≥ 4 et/ou un Physician global assessment (PGA) > 1] (68,8% versus 33,3% ; p = 0,01).

L'âge au diagnostic, la durée de la MC, le délai avant la mise en place d'une première biothérapie, le sexe, le tabagisme actif, la localisation de la MC par organe (dont localisation anale), le phénotype, l'antécédent ou la survenue d'une nouvelle

résection, une optimisation ou un changement de traitement, le traitement par combothérapie, le nombre de biothérapies antérieures et l'activité biologique n'étaient pas associés significativement à l'aggravation de l'indice de Lémann.

Tableau 4 : Facteurs associés à l'évolution de l'indice de Lémann.

	Amélioration ou stabilité de l'IL (DLI ≤ 0) (N = 45)	Aggravation de l'IL (DLI > 0) (N = 16)	p value
Sexe féminin	48,9%	62,5%	0,35
Âge médian au diagnostic	18,2 ans	22,2 ans	0,38
Age médian à l'inclusion	34,9 ans	37,1 ans	0,9
Durée médiane de la maladie à la réalisation de l'IL n°1	13 ans	10,5 ans	0,3
Délai médian avant l'introduction du premier biologique	1978,5 jours	1536,5 jours	0,7
Tabagisme actif	28,9%	20%	0,6
Indice de Lémann n°1	10,3	9	0,6
Localisation tractus digestif supérieur	4,4%	6,2%	1
Localisation grêlique	93,3%	100%	0,7
Localisation colique	53,3%	25%	0,2
Localisation anale de la MC	42,2%	25%	0,2
Phénotype B1	37,8%	31%	0,3
Nombre de biothérapies antérieures > 2	4,4%	12,5%	0,4
Traitement actuel par combothérapie	20%	12,5%	0,5
Antécédent de résection	60%	68,7%	0,5
Survenue d'une nouvelle résection entre l'IL n°1 et n°2	2,2%	12,5%	0,33
Activité clinique ou biologique de la MC (HBI ≥ 4 ou PGA > 1)	33,3%	68,8%	0,01
CRP > 5 mg/L	19,4%	35,7%	0,2
Optimisation entre l'IL n°1 et n°2	31,1%	25%	0,6
Changement de traitement entre l'IL n°1 et n°2	22,2%	25%	0,8

Abréviations : DLI : DeltabLémann index ; IL : indice de Lémann MC : maladie de Crohn ; HBI : Harvey Bradshaw index ; PGA : physician global assessment.

IV. Étude de l'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable au cours du temps.

A. Survenue d'un événement défavorable dans la cohorte globale.

L'étude de la survenue des événements défavorables au cours du temps a été réalisée sur la population initiale de 130 malades. Le suivi a été réalisé entre 2016 et 2021. La médiane de survie sans événement était de 4,1 ans (IQR 1,3 - 4,5). Durant le suivi, un malade est décédé (homme de 71 ans sans comorbidité majeure, sous méthotrexate en monothérapie, décédé d'une pneumocystose grave) et 11 malades (8,5%) ont été perdus de vue.

Un événement défavorable au cours du suivi est survenu chez 76 malades (58,6%) : 36 malades (27,7%) ont nécessité un changement de traitement, 37 malades (28,5%) ont nécessité une optimisation de leur traitement et 9 malades (6,9%) ont été opérés (5 résections iléo-coliques, une colectomie transverse, deux résections grêliques isolées, une colo-proctectomie).

Le premier événement défavorable survenu était une optimisation du traitement pour 20 malades (15,4%), une résection chirurgicale pour 4 malades (3,1%) et un changement de traitement pour 31 malades (23,8%).

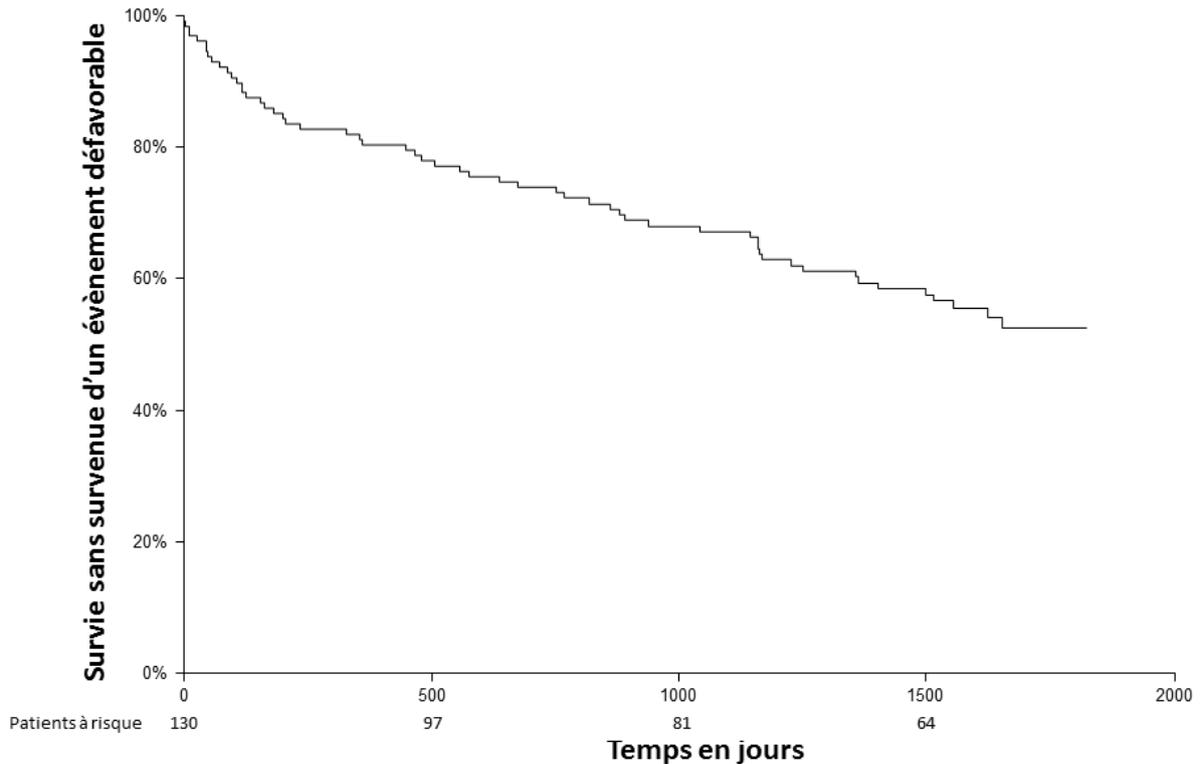


Figure 6 : Courbe de survie sans événement à 5 ans (J 1826) dans la cohorte de 130 malades. La survie sans événement à 5 ans était de 52,5% +/- 4,8%.

B. Survenue d'un événement défavorable au cours du temps selon l'indice de Lémann initial.

L'étude de l'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable au cours du temps a été réalisée sur la population initiale de 130 malades. La survenue d'un événement défavorable n'était pas statistiquement associée à un indice de Lémann n°1 élevé (supérieur à la médiane : > à 7,9) [RR : 1,25, IC (0,74 - 2,12), p = 0,4].

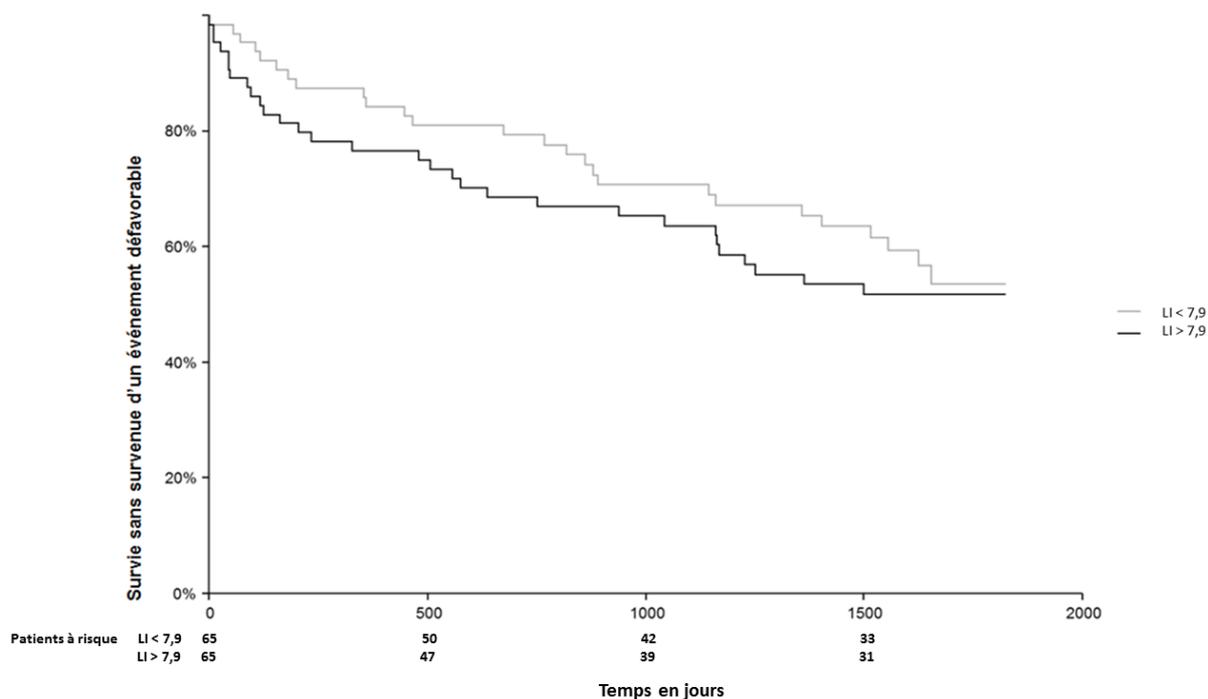


Figure 7 : Courbe de survie sans événement à 5 ans (J 1826) selon la valeur de l'indice de Lémann initial (médiane à 7,9). La survie n'était pas associée à un indice de Lémann élevé ($p = 0,4$).

V. Étude de la corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI au cours du temps.

L'étude de la corrélation entre l'indice de Lémann n°1 recalculé avec les coefficients d'importance actualisés et l'IBD-DI n°1 a été réalisée sur la population initiale des 130 malades. De la même manière que dans l'étude précédemment publiée (9), nous ne retrouvons pas de corrélation significative entre l'IBD-DI n°1 et l'indice de Lémann n°1 ($p = 0,067$, $p = 0,24$; erreur standard $\pm 0,057$).

La corrélation entre l'IL et l'IBD-DI au cours du temps était également non significative ($p = 0,125$, $p = 0,27$; erreur standard $\pm 0,11$).

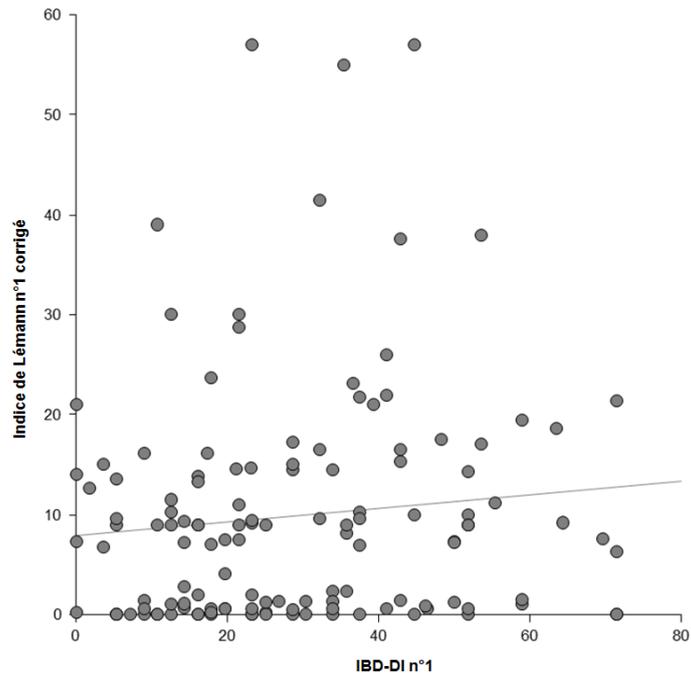


Figure 8 : Absence de corrélation entre l'IBD-DI n°1 et l'indice de Lémann n°1 recalculé (ρ 0,067, $p = 0,24$; erreur standard $\pm 0,057$).

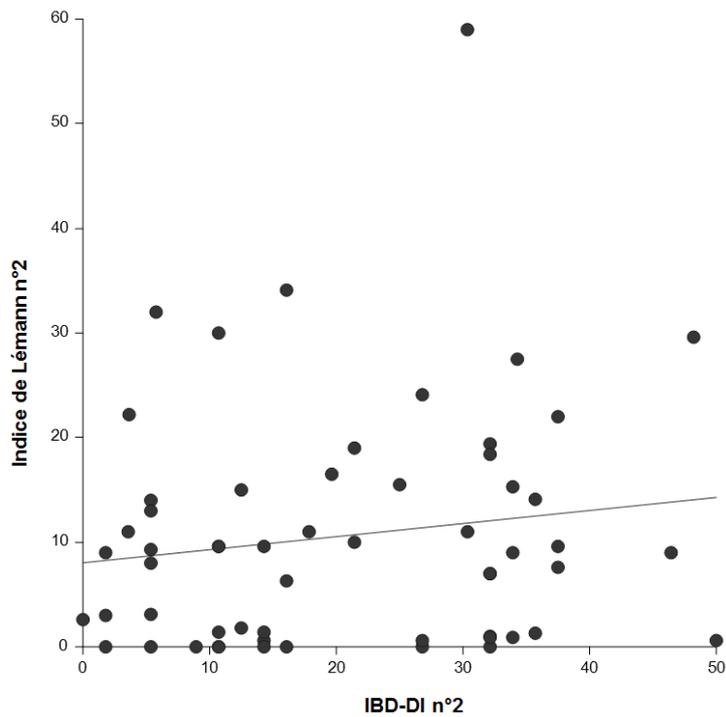


Figure 9 : Absence de corrélation entre l'IBD-DI n°2 et l'indice de Lémann n°2 (ρ 0,125, $p = 0,27$; erreur standard $\pm 0,11$).

DISCUSSION

La destruction intestinale et le handicap fonctionnel sont deux problématiques majeures dans la MC. Cette étude a permis d'observer l'évolution de la destruction intestinale par le calcul du score de Lémann et du handicap fonctionnel par le questionnaire IBD-DI dans une cohorte prospective de malades atteints de MC suivis durant un peu plus de 4 ans, sans retrouver de corrélation au cours du temps entre ces 2 indices.

Après un suivi moyen de 4,2 ans, l'indice de Lémann réalisé sur 61 malades est stable (médiane Lémann n°2 = 9,3 versus Lémann n°1 = 9,6 ; $p = 0,14$) avec une médiane de delta Lémann de zéro (IQR -1,25 - 0,1) et le seul facteur associé significativement à une aggravation de l'indice de Lémann était la présence d'une activité clinique lors de la seconde évaluation en 2021. On ne retrouvait pas d'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable défini par la survenue d'une optimisation, d'un changement de traitement ou d'une chirurgie durant la période de suivi.

L'indice de Lémann est le premier outil qui mesure les lésions structurelles intestinales cumulatives de façon longitudinale. Il prend compte de paramètres inflammatoires réversibles tels que l'inflammation pariétale, les lésions ulcérées muqueuses, sténoses ou fistules et de paramètres irréversibles tels que la sanction chirurgicale.

L'évolutivité de l'indice de Lémann au cours du temps a été évaluée dans des études récentes mais leurs petits effectifs ou le relevé rétrospectif des données limitaient leurs résultats. Une étude prospective menée par Fiorino et col. sur des malades traités par anti TNF retrouvait une amélioration de l'indice de Lémann chez

83% des malades mais l'effectif était uniquement de 30 malades et le suivi de 32,5 mois (10). Une autre étude prospective monocentrique menée sur 363 malades pendant 5 ans, retrouvait de façon similaire à notre étude, une médiane de l'indice de Lémann à 9 et une variation médiane de l'indice de Lémann de zéro (11). Cependant, dans leur cohorte, 48,2% des malades présentaient une aggravation de l'indice de Lémann contre 26,2% dans notre étude. Cette différence est probablement en rapport avec un nombre de malades opérés plus important dans leur cohorte (39% opérés pendant le suivi contre 4,9% dans notre cohorte).

Notre étude souligne, comme plusieurs études précédentes, l'impact de l'activité clinique persistante de la MC sur la destruction intestinale (7,9). Il s'agit en effet du seul facteur statistiquement associé à l'aggravation de l'indice de Lémann dans notre étude. Les autres facteurs retrouvés dans les études antérieures comme associés à un indice de Lémann élevé tels que le nombre de résections antérieures, le temps passé en maladie active (9), la durée d'évolution longue de la MC (14), le phénotype sténosant ou fistulisant, la localisation anale, l'exposition antérieure aux anti-TNF et immunosuppresseurs (9), l'introduction tardive (supérieure à 3 mois après le diagnostic) de biothérapies (15) n'étaient pas significativement associés dans notre étude à une aggravation de l'indice de Lémann. Cela est probablement en rapport avec l'effectif restreint de malades analysés (n = 61), les inclusions ayant été limitées par l'annulation ou le report des examens complémentaires nécessaires au calcul de l'indice de Lémann n°2 (notamment des endoscopies) au cours de la pandémie COVID. De façon assez surprenante, et contrairement à ce qui avait été observé dans la cohorte de Fiorino et col., l'antécédent de résection ou de nouvelle résection durant le suivi n'est pas associé à une aggravation de l'indice de Lémann,

néanmoins cela peut être expliqué par le faible nombre de malades qui ont été opérés durant la période de suivi (n = 3 dans ce sous-groupe de patients).

Avec l'arrivée des biothérapies, les objectifs thérapeutiques dans la MC ont évolué afin de réduire les dommages structurels, l'invalidité et les complications irréversibles de la maladie. Dans notre cohorte, lors de l'évaluation finale, 57% des malades avaient une MC cliniquement inactive, 68,8% recevaient une biothérapie et 22,8% étaient hors traitement ou sous 5ASA en raison d'une maladie contrôlée.

Cela suggère que le suivi de nos patients répondait aux objectifs thérapeutiques du treat-to-target, actuellement préconisés, se traduisant dans notre étude par la stabilisation de l'indice de Lémann. Récemment, un comité impliquant des experts de l'Organisation internationale pour l'étude des maladies inflammatoires de l'intestin (IOIBD) s'est réuni pour discuter des objectifs à atteindre dans les essais pour prévenir la progression de la destruction intestinale dans la MC (Selecting Endpoints for Disease Modification Trials : SPIRIT) et a retenu l'index de Lémann comme outil de référence (16).

La réponse thérapeutique semble donc être un facteur de stabilisation de l'indice de Lémann dans la MC chez nos malades. En effet, comme dans l'étude de Fiorino et col. (10) ainsi que celle du Mont Sinai (11), nous avons observé une réversibilité de certaines lésions sévères de la MC avec une disparition chez certains malades de lésions ano-périnéales et/ou de sténoses ou fistules participant à l'amélioration relative de l'indice de Lémann chez certains malades. L'utilisation des biothérapies et principalement des anti-TNF permettant l'amélioration des lésions sténosantes et fistulisantes (17,18,19). D'autre part, le caractère réversible de certains paramètres notamment de l'inflammation endoscopique, ou encore le poids accordé à certains paramètres rendent l'interprétation de l'indice de Léman parfois

difficile. Quatre-vingt pour cent de notre cohorte avait une variation de l'indice de Lémann entre - 5 et + 5 points sur 4 ans, ce qui fait discuter la pertinence clinique de la variation de l'indice de Lémann lorsqu'elle est mineure (0,1 point) et amène à discuter l'intérêt d'un seuil standardisé. Fiorino et col ont précédemment proposé le seuil de 4,8 pour définir le dommage intestinal et une variation de l'indice de Lémann de plus de 0,3 pour définir une aggravation de la destruction. Actuellement, il n'existe aucun seuil validé de l'indice de Lémann définissant une destruction statistiquement significative.

Afin d'étudier l'impact de l'indice de Lémann sur la survenue d'un événement défavorable, nous avons arbitrairement pris la valeur médiane de l'indice de Lémann initial (indice de Lémann n°1 = 7,9). Lorsqu'on compare la survenue d'un événement défavorable et notamment la survenue d'une nouvelle chirurgie au cours du suivi, il n'y avait pas de différence significative selon la présence d'un indice de Lémann élevé (supérieur à 7,9) ou faible (inférieur à 7,9) ($p = 0,4$).

Les MICI affectent la qualité de vie des patients, entraînant un handicap qu'il est essentiel de quantifier. L'IBD-DI a été développé et validé pour quantifier objectivement le handicap fonctionnel, afin d'être utilisé dans les critères de réponse thérapeutique. Nous avons pour la première fois évalué dans cette étude l'évolution du handicap fonctionnel par la réalisation du questionnaire IBD-DI chez 98 malades suivis prospectivement. Après une durée de suivi de 4,2 ans, le handicap fonctionnel s'améliore de façon statistiquement significative de 3,6 points entre les 2 évaluations (médianes IBD-DI n°2 = 21,4 versus IBD-DI n°1 = 23,2 ; $p = 0,006$). Les facteurs associés à l'amélioration du handicap fonctionnel étaient l'âge jeune au diagnostic, le délai long avant la première biothérapie, l'optimisation pendant la période de suivi et le traitement actuel par combothérapie. Notre cohorte avait une grande proportion

de patients avec une maladie inactive cliniquement (60,4%). Or, l'activité de la maladie est associée dans des travaux précédents avec un handicap fonctionnel plus important (8,9).

D'autres facteurs ont déjà été décrits comme associés à un IBD-DI augmenté : le sexe féminin, la localisation anale cumulée, l'exposition passée aux anti-TNF et en cours au vedolizumab (9) ainsi qu'à la durée d'évolution de la maladie (8). Nous ne retrouvons pas d'association de ces facteurs à l'évolution favorable ou défavorable de l'IBD-DI.

Nous observons que l'optimisation et le traitement par combothérapie permettent une amélioration significative de l'IBD-DI. Cette donnée renforce l'intérêt d'un contrôle « serré » de la MC afin d'améliorer le handicap fonctionnel. Des études de causalité seraient nécessaires afin de confirmer cette donnée. Le délai long avant l'introduction de la première biothérapie était un critère associé à l'amélioration de l'IBD-DI. En effet, les malades mis tardivement sous biothérapie ont probablement une maladie moins sévère avec un potentiel d'amélioration sous traitement supérieur.

Il est possible que cette étude ne parvienne pas à mettre en évidence certains facteurs associés à une aggravation de l'IBD-DI retrouvés dans d'autres en raison d'un score médian IBD-DI inférieur à ceux précédemment décrits. En effet, en comparaison à l'étude de validation où l'IBD-DI médian était de 35, la médiane dans notre cohorte était de 23,2.

Une étude récente retrouvait une corrélation entre l'indice de Lémann et le score de qualité de vie IBDQ (20). Ce score validé est basé sur 32 items, dont 15 concernant les symptômes digestifs (21). En comparaison, l'IBD-DI ne comprend que 3 items parmi les 14 traitants des symptômes digestifs. En effet, l'IBD-DI

interroge principalement les malades sur leur qualité de vie globale (sommeil, fatigue, vie sociale et professionnelle) pouvant être impactée dans la MC (22) et ne tient pas compte des complications structurelles ou de l'étendue de la MC étant elles-mêmes associées à un indice de Lémann élevé. Cette différence peut expliquer la raison pour laquelle on n'observe pas de corrélation entre l'IBD-DI et l'indice de Lémann au cours du temps.

Cette étude est la première qui évalue de manière prospective et conjointement, les variations de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI avec une durée de suivi de plus de 4 ans, leur corrélation dans le temps ainsi que les facteurs associés à leur évolution. Une des forces de notre travail est la méthodologie rigoureuse utilisée pour le calcul de l'indice de Lémann, similaire à celle de l'étude de développement et de validation (3,13). Seul le délai de réalisation des examens qui était de 120 jours dans l'étude princeps a été étendu à 1 an pour un faible nombre de patients (n = 9), compte tenu du contexte sanitaire. De plus, toutes les IRM réalisées ont bénéficié d'une relecture par un radiologue formé à l'indice de Lémann. Notre travail présente certaines limites, notamment en rapport avec le caractère monocentrique, réalisé dans un centre tertiaire, entraînant un probable biais de sélection des malades. Par ailleurs, nous avons recherché les facteurs associés à l'évolution de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI et non pronostics en raison de la sélection d'une sous-population au cours du suivi (seuls 61 patients sur les 130 initiaux ont réalisé les explorations nécessaires au calcul de Lémann au cours du suivi) et les faibles effectifs dans chaque sous-groupe (n = 16 dans le sous-groupe aggravation de l'indice de Lémann). Le questionnaire IBD-DI est le questionnaire de handicap fonctionnel le plus utilisé dans les travaux de recherche mais reste difficile à réaliser en pratique clinique. L'IBD disk (Annexe 7), en cours de validation est un

auto-questionnaire, en version matérialisée, adapté de l'IBD-DI, plus simple et rapide à réaliser (23). Celui-ci pourrait permettre une évaluation du handicap fonctionnel plus adaptée à la pratique clinique.

CONCLUSION

Nous avons pour la première fois dans cette étude évalué l'évolution de la destruction intestinale par l'indice de Lémann et l'évolution du handicap fonctionnel par l'IBD-DI dans une cohorte prospective de malades atteints de MC. Après plus de 4 ans de suivi, alors que l'indice de Lémann tend à être stable, l'IBD-DI s'améliore de façon significative. L'activité clinique persistante est associée à une aggravation de la destruction intestinale. Un indice de Lémann élevé n'a pas d'impact sur la survenue d'un événement défavorable au cours du suivi, et notamment sur la survenue d'une nouvelle chirurgie. Enfin, notre étude ne retrouve pas de corrélation entre l'indice de Lémann et l'IBD-DI. Ces deux indices sont amenés dans le futur à être plus souvent utilisés comme critère secondaire de réponse thérapeutique dans les essais cliniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Peyrin-Biroulet, L, Loftus, EV Jr, Colombel, JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289–297.
2. 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*. févr 2012;61(2):241-7.
3. 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: *Inflammatory Bowel Diseases*. juin 2011;17(6):1415-22.
4. Peyrin-Biroulet L. What Is the Patient's Perspective: How Important Are Patient-Reported Outcomes, Quality of Life and Disability? *Dig Dis*. 2010;28(3):463-71.
5. 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. *American Journal of Gastroenterology*. sept 2015;110(9):1324-38.
6. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. avr 2021;160(5):1570-83.
7. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. sept 2015;13(9):1633-1640.e3.
8. 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*. avr 2017;66(4):588-96.
9. Lauriot dit Prevost C, Azahaf M, Nachury M, Branche J, Gerard R, Wils P, et al. Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lémann Index and Inflammatory Bowel Disease Disability Index. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2020;51(9):889-98.
10. 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. *ECCOJC*. août 2015;9(8):633-9.

11. Bhagya Rao B, Koutroubakis IE, Ramos Rivers C, Colombel JF, Regueiro M, Swoger J, et al. Delineation of Crohn's Disease Trajectories Using Change in Lémann Index: A Natural History Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. juill 2016;50(6):476-82.
12. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
13. Pariente B, Torres J, Burisch J, Arebi N, Barberio B, Duricova D, et al. Validation and Update of the Lémann Index to Measure Cumulative Structural Bowel Damage in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. sept 2021;161(3):853-864.e13.
14. Dubeau 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*. avr 2015;148(4):S-448.
15. Panchal H, Wagner M, Chatterji M, Taouli B, McBride R, Patterson JR, et al. Earlier Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy of Crohn's Disease Correlates with Slower Progression of Bowel Damage. *Dig Dis Sci*. nov 2019;64(11):3274-83.
16. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Colombel J-F, Rubin D, Chowers Y, et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*. avr 2021;160(5):1452-1460.e21.
17. Tannoury J, Nachury M, Martins C, Serrero M, Filippi J, Roblin X, et al. Determinants of IBD-related disability: a cross-sectional survey from the GETAID. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2021;53(10):1098-107.
18. Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, Oussalah A, Bigard M-A, Bretagne J-F, et al. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. oct 2009;30(7):749-56.
19. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. janv 2018;67(1):53-60.
20. Straksyte V, Kiudelis G, Gineikiene I, Janciauskas D, Basevicius A, Lukosevicius S, et al. Lemann Index for Assessment of Crohn's Disease: Correlation with the Quality of Life, Endoscopic Disease activity, Magnetic Resonance Index of Activity and C- Reactive Protein. *Open Medicine*. 7 nov 2019;14(1):785-91.
21. de Boer AGEM, Wijker W, Bartelsman JFW, de Haes HCJM. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: cross-cultural adaptation and further validation:

European Journal of Gastroenterology & Hepatology. nov 1995;7(11):1043-50.

22. Van Langenberg DR, Gibson PR. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease: Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2 avr 2010;32(2):131-43.
23. Le Berre C, Bourreille A, Flamant M, Bouguen G, Siproudhis L, Dewitte M, et al. Protocol of a multicentric prospective cohort study for the VALIDation of the IBD-disk instrument for assessing disability in inflammatory bowel diseases: the VALIDate study. *BMC Gastroenterol*. déc 2020;20(1):110.

ANNEXE 1 : SEGMENTATION DU TUBE DIGESTIF DANS L'INDICE DE LEMANN.

Organe : sous score de l'indice de Lémann	Segment
Tube digestif haut	Œsophage
	Estomac
	Duodénum
Intestin grêle	20 segments de 20 cm
Côlon - rectum	Caecum
	Colon droit
	Colon transverse
	Colon gauche
	Colon sigmoïde
	Rectum
Anus	Anus

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES LÉSIONS EN FONCTION DES ORGANES.

Grade	Tube digestif haut		Intestin grêle		Colon/rectum		Anus	
	Lésion sténosante	Lésion fistulisante	Lésion sténosante	Lésion fistulisante	Lésion sténosante	Lésion fistulisante	Lésion sténosante	Lésion fistulisante
0	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
1	Epaississement pariétal < 3 mm sans dilatation	Ulcération superficielle	Epaississement pariétal < 3 mm sans dilatation	-	Epaississement pariétal < 3 mm sans dilatation	Ulcération superficielle	Sténose légère	Ulcération anale et/ou fistule simple
2	- Epaississement pariétal ≥ 3 mm sans dilatation et/ou - Sténose franchissable en endoscopie	Ulcération profonde transmurale	Epaississement pariétal ≥ 3 mm sans dilatation	Ulcération profonde transmurale	- Sténose franchissable en endoscopie et/ou - Epaississement pariétal ≥ 3 mm sans dilatation et/ou - Sténose luminale < 50%	Ulcération profonde transmurale	Sténose franchissable en endoscopie	- Fistules multiples et/ou - Abscès > 1 cm
3	- Sténose avec dilatation et/ou - Sténose non franchissable en endoscopie	- Abscès et/ou - Fistule	Sténose avec dilatation	- Abscès et/ou - Fistule	- Sténose non franchissable en endoscopie et/ou - Sténose avec dilatation et/ou - Sténose luminale > 50%	- Abscès et/ou - Fistule	Sténose non franchissable en endoscopie	- Fistules multiples avec extension aux tissus de la région anale et périanales et/ou - Abscès en fer à cheval et/ou - Fistules s'étendant au dessus des muscles élévateurs.

ANNEXE 3 : ACTUALISATION DES COEFFICIENTS DE L'INDICE DE LEMANN PAR ORGANE.

Organe	Coefficients initiaux	Coefficients actualisés
Tube digestif haut	2,00	2,00
Intestin grêle	5,00	4,00
Colon - Rectum	3,50	3,00
Anus	3,50	2,50

ANNEXE 4 : ACTUALISATION DES COEFFICIENTS DE L'INDICE DE LEMANN PAR SEGMENT.

Organe	Type de lésion	Grade	Coefficients initiaux	Coefficient actualisés
Tube digestif haut	Sténose	1	-	-
		2	3,50	3,50
		3	3,50	5,00
	Fistule	1	-	1,00
		2	-	1,50
		3	2,00	1,50
Intestin grêle	Sténose	1	1,00	1,00
		2	2,50	3,00
		3	5,00	5,00
	Fistule	1	-	-
		2	1,50	1,50
		3	4,00	4,00
Côlon - Rectum	Sténose	1	-	0,50
		2	2,00	2,00
		3	5,50	5,00
	Fistule	1	1,00	1,00
		2	2,50	2,50
		3	4,50	4,50
Anus	Sténose	1	-	-
		2	1,50	2,00
		3	3,50	3,50
	Fistule	1	-	-
		2	2,50	2,50
		3	3,50	3,00

ANNEXE 5 : VERSION FRANÇAISE DU QUESTIONNAIRE DE L'IBD-DI.

La première question porte sur votre état de santé général, il porte à la fois sur la santé physique et la santé mentale.					
REPOSES: 0=Très bon; 1=Bon; 2=Moyen; 3=Mauvais; 4=Très mauvais					
Etat de santé general					
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>					
REPOSES: 0=Aucun problème; 1=Problèmes légers; 2=Problèmes modérés; 3=Problèmes importants; 4=Problèmes extrêmement importants					
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?					
REPOSES: 0= Aucune difficulté; 1= Difficultés légères; 2= Difficultés modérées; 3= Difficultés importantes; 4= Difficultés extrêmement importantes/Impossibilité					
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?					
REPOSES: 0=0; 1=1-7; 2=8-18; 3=19-29; 4=> 29 (nombre de selles par jour x 7)					
13. Nombre de selles liquides ou très molles au cours de la semaine passée:					
REPOSES: 0= Non; 4= Oui ou incertain					
14. Souffrez-vous d'arthrite ou d'arthralgie?	0	-	-	-	4
Score total= S*100(n*4) n= nombre de questions répondues S= Sommes des réponses aux n questions répondues					

ANNEXE 6 : FICHER EXCEL PERMETTANT LE CALCUL DE L'INDICE DE LEMANN ACTUALISÉ.

				Abdominal MRI and CT if available	Clinical Exam		Upper endoscopy		Colonoscopy		Pelvic MRI and CT if available			
				To be done (Y)										
				Performed (Y)										
				Date										
Organ	Known or suspected CD location (Y)	Segment per organ	Percentage of resection	Maximal grade of severity among segmental lesions		Maximal grade of severity among segmental lesions		Maximal grade of severity among segmental lesions		Maximal grade of severity among segmental lesions		Maximal grade of severity among segmental lesions		Lémann Index
				Strictureing	Penetrating	Strictureing	Penetrating	Strictureing	Penetrating	Strictureing	Penetrating	Strictureing	Penetrating	
				1, 2 or 3	2 or 3	1, 2 or 3	1, 2 or 3	2 or 3	1, 2 or 3	2 or 3	1, 2 or 3	1, 2 or 3	1, 2 or 3	
Upper tract		Esophagus												
		Stomach												
		Duodenum												
		Segment 1												Upper tract
		Segment 2												
		Segment 3												
		Segment 4												
		Segment 5												
		Segment 6												
		Segment 7												
		Segment 8												
		Segment 9												
		Segment 10												
		Segment 11												
		Segment 12												
		Segment 13												
		Segment 14												
		Segment 15												
		Segment 16												
		Segment 17												
		Segment 18												
		Segment 19												
Small bowel		Segment 20												Small bowel
		Cecum												
		Ascending colon												
		Transverse colon												
		Descending colon												
		Sigmoid colon												
Colon/rectum		Rectum												Colon/rectum
Anus		Anus												Anus
	OK	The Lémann Index can be computed, maximal delay between examinations does not exceed 120 days												
	Sorry	The Lémann index can be computed, all mandatory examinations are performed and dated or not feasible (total resection)											Global	

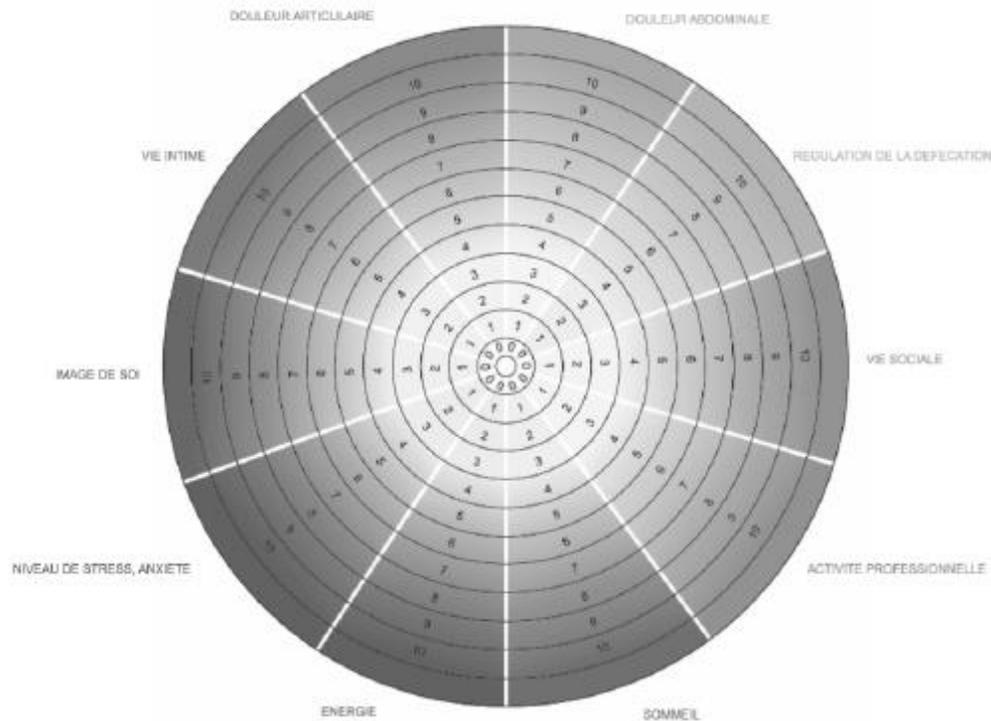
ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE IBD-DISK.

Questionnaire et disque de score

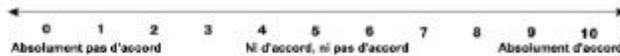
Nom du patient _____

Numéro _____

Date _____



Evaluer (de 1 à 10) et entourer sur le disque votre niveau d'accord pour chacun des items



Score Total: _____
Indiquez ici le score cumulé des 10 items

Au cours des 7 derniers jours :

- DOULEUR ABDOMINALE** / J'ai eu des douleurs au niveau de l'abdomen et/ou de l'estomac
- REGULATION DE LA DEFECATION** / J'ai eu des selles irrégulières que j'ai eu du mal à gérer. Trouver des toilettes à temps a été un problème et j'ai parfois eu des difficultés d'usage/entretien
- VIE SOCIALE** / J'ai eu des difficultés dans ma relation aux autres et/ou des difficultés d'intégration dans la communauté
- VIE PROFESSIONNELLE** / J'ai eu des difficultés dans mes activités professionnelles, ou dans mes études ou dans la réalisation de tâches quotidiennes liées à la gestion de la maison
- SOMMEIL** / J'ai des difficultés de sommeil, par exemple des problèmes d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents ou des réveils très matinaux sans possibilité de rendormissement
- ENERGIE** / Je ne me suis jamais senti(e) véritablement reposé(e), j'ai manqué d'énergie, je me suis senti(e) fatigué(e)
- NIVEAU DE STRESS, ANXIETE** / Je me suis senti(e) triste, mon moral a été bas, ou je me suis senti(e) déprimé(e) et/ou inquiet et/ou anxieux
- IMAGE DE SOI** / Je n'aime pas mon corps ou certaines parties de mon corps
- VIE INTIME** / J'ai eu des difficultés d'ordre psychologique et/ou physique dans ma sexualité
- DOULEUR ARTICULAIRE** / Mes articulations me font souffrir

AUTEURE : CARTIER Laurine

Date de soutenance : 6 avril 2022

Titre de la thèse : Évolutivité de l'indice de Lémann et de l'IBD-DI au sein d'une cohorte prospective monocentrique de patients atteints de maladie de Crohn – Facteurs pronostics.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Gastro-entérologie.

DES + FST/option : Hépto-gastro-entérologie.

Mots-clés : Maladie de Crohn, indice de Lémann, IBD-DI.

Contexte : L'indice de Lémann (IL) évalue la destruction intestinale et l'Inflammatory Bowel Disease – Disability Index (IBD-DI) évalue le handicap fonctionnel dans la MC. L'objectif de ce travail était d'étudier l'évolution de l'IL et de l'IBD-DI au cours du temps ainsi que leur corrélation et les facteurs associés à leur évolution.

Méthode : Parmi 130 malades atteints de MC ayant réalisé le calcul de l'IL et répondu au questionnaire IBD-DI en 2016, suivis prospectivement au CHU de Lille, nous avons inclus les malades pour lesquels le calcul de l'IL et/ou le questionnaire IBD-DI étaient disponibles entre septembre 2020 et octobre 2021. L'évolution des indices a été calculée par la différence entre le score final ou n°2 et le score initial ou n°1. Les facteurs associés ont été évalués par des tests de comparaison de médiane de Mann-Whitney ou analyses de variance bivariée et la survenue d'évènements défavorables (chirurgie, optimisation, changement de traitement) par la méthode de Kaplan-Meier. Le test de Spearman a été réalisé pour l'étude de la corrélation.

Résultats : 101 malades ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de 4,2 ans. L'évolution de l'IL, étudiée sur 61 malades, est stable au cours du suivi (médiane Lémann n°2 = 9,3 versus Lémann n°1 = 9,6 ; $p = 0,14$) avec une médiane de variation de zéro (IQR -1,25 - 0,1). L'IL s'aggrave chez 16 malades (26,2%), s'améliore chez 26 malades (42,6%) et reste stable chez 19 malades (31,2%). L'activité clinique persistante était le seul facteur associé significativement à une aggravation de l'IL. Un IL élevé (supérieur à 7,9) n'était pas associé à la survenue d'un événement défavorable. Le score IBD-DI, étudié chez 98 malades, s'améliore significativement de 3,6 points entre les 2 évaluations (médiane IBD-DI n°2 = 21,4 versus IBD-DI n°1 = 23,2 ; $p = 0,006$). L'IBD-DI s'améliore chez 59 malades (60,2%), s'aggrave chez 37 malades (37,8%) et est stable chez 2 malades (2%). Les facteurs associés à l'amélioration de l'IBD-DI étaient l'âge jeune au diagnostic, le délai long avant la première biothérapie, l'optimisation pendant la période de suivi et la combothérapie. On ne mettait pas en évidence de corrélation entre IL et l'IBD-DI.

Conclusion : Après 4 ans de suivi, l'IL semble stable alors que l'IBD-DI s'améliore, sans corrélation entre ces indices au cours du temps. La persistance d'une activité clinique est associée à une aggravation de l'IL mais n'est pas associée à l'évolution de l'IBD-DI.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs : Madame le Docteur Maria NACHURY et Monsieur le Docteur Mustapha AZAHAF

Directeur de thèse : Madame le Docteur Pauline WILS