

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 220

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

UZAN Julien

Né le 8 avril 1991 à Grenoble

**Sténoses post opératoires dans la maladie de Crohn : caractéristiques, facteurs prédictifs
et devenir des patients**

Président de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

Directrice de thèse : Docteur Bénédicte CARON

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 220

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

UZAN Julien

Né le 8 avril 1991 à Grenoble

**Sténoses post opératoires dans la maladie de Crohn : caractéristiques, facteurs prédictifs
et devenir des patients**

Président de thèse : Professeur Jean-Marie REIMUND

Directrice de thèse : Docteur Bénédicte CARON

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
(1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
(1989-1994) M. VINCENDON Guy
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre
(3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition JUIN 2020
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Seïmak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation /HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seïmak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Remy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation - Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfnieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICOUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0068	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0128	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Amaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO 128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARZENI Xavier M0412 (En disponibilité)		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses - Maladies tropicales Option - Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0406 (En disponibilité)	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Épidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Haute-pierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Haute-pierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Haute-pierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc: CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCO Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur REIMUND. Cher maître, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous prie de croire en l'expression de toute ma gratitude et de ma haute considération pour votre bienveillance, pour votre soutien et pour les connaissances que j'ai pu acquérir à vos côtés pendant les quatre années de mon internat passées aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

A Madame le Professeur BRIGAND. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux lors de ma première présentation de ce travail. Merci encore pour votre gentillesse et votre disponibilité pendant les moments importants de coopération entre les services de gastro-entérologie et de chirurgie digestive au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur GALLIX. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Merci également de m'avoir accueilli à l'IHU pour la présentation de ce travail et pour les connaissances acquises pendant mon stage de radiologie au NHC.

A Madame le Docteur CARON, aux qualités humaines et professionnelles que j'estime exceptionnelles. Tu trouveras ici, l'assurance de mon profond respect et de mon admiration pour le médecin et la personne que tu es. Merci de m'avoir épaulé, encouragé, merci pour ta disponibilité, ton encadrement et ton soutien sans faille, indispensable à la réalisation de ce travail. Je te serais toujours reconnaissant d'avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

À mon père, en témoignage de mon affection et de ma profonde admiration pour le parent et le médecin remarquable que tu es. Merci pour ton éducation, pour m'avoir transmis les valeurs essentielles de rigueur, de sérieux dans le travail, de combativité et de persévérance pour surmonter toutes les difficultés de la vie, pour chérir la réussite et haïr l'échec. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

À ma mère, pour son amour, sa patience, son sourire et sa force qui m'ont permis de tout affronter. Merci d'avoir été présente dans les moments de doute et de m'avoir permis de croire en moi. Merci pour toutes les peines et tous les sacrifices que tu as consentis à faire pour parfaire éducation. Pour ce soutien indéfectible et de tout instant pendant toutes ces années de travail.

À mes frères et sœurs, Charles, David et Léa, ces exemples de réussite qui m'ont tant inspiré.

À mes grands-parents, tantes et oncles pour leur affection et leur soutien pendant toutes ces années.

Je souhaite remercier mes co-internes et mes amis, notamment Quentin, Florent, Guillaume et Cécile pour ces moments inoubliables ces dernières années.

Je remercie aussi tous les médecins séniors, hépato-gastro-entérologues, réanimateurs et radiologues qui m'ont encadré et transmis leur savoir tout au long de mon internat.

J'ai enfin une pensée pour ma tante Marlène et pour mon grand-père Charles qui veillent sur notre famille et que j'espère rendre fiers.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	20
Introduction	22
I] Généralités	23
A) Histoire de la maladie de Crohn.....	23
B) Epidémiologie descriptive.....	23
II] Physiopathologie	26
A) Facteurs environnementaux	26
B) Le rôle du microbiote	28
C) Facteurs génétiques	30
D) Les mécanismes inflammatoires	31
III] Eléments diagnostiques de la maladie de Crohn	33
A) Sémiologie clinique.....	34
B) Signes biologiques.....	34
C) Observations endoscopiques	35
D) Observations histopathologiques	38
E) Sémiologie radiologique	39
IV] Prise en charge de la maladie de Crohn	42
A) Traitement « conventionnel »	43
B) Immunosuppresseurs	44
C) Anti TNF α	45
D) Nouvelles biothérapies	46
E) Traitements interventionnels	47
F) Prise en charge chirurgicale	51
Rationnel de l'étude	59

Patients et méthodes	66
I] Nature et objectifs de l'étude	66
II] Population d'étude	67
A) Critères d'inclusion	67
B) Critères d'exclusion.....	67
III] Recueil de données	68
A) Caractéristiques des patients	68
B) Données péri opératoires	68
C) Données de suivi post opératoire	70
IV] Analyses statistiques	70
Résultats	72
I] Caractéristiques des patients	73
II] Caractéristiques liées à la chirurgie	76
III] Suivi post opératoire	80
IV] Prise en charge de la sténose post opératoire	82
V] Facteurs prédictifs de sténose post opératoire	83
Discussion	85
I] Caractéristiques des patients	86
II] Caractéristiques liées à la chirurgie	87
III] Le suivi post opératoire	87
IV] Facteurs prédictifs de sténose post opératoire	88
Conclusion	90
Bibliographie	92
Déclaration sur l'honneur	105

ABBREVIATIONS

5-ASA :	Dérivés 5-Aminosalicylés
AMA :	American Medical Association
ASCA:	Anticorps anti <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>
CARD15:	Caspase Recruitment Domain-containing protein 15
CDEIS:	Crohn's Disease Endoscopic Index Score
CO ₂ :	Dioxyde de Carbone
CRP :	Protéine C-Réactive
ECCO:	European Crohn and Colitis Organisation
GETAID:	Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif
HASTE:	Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo
ICAM:	Intercellular Adhesion Molecule
IFN γ :	Interféron Gamma
IgA:	Immunoglobulines de type A
IgG1 :	Immunoglobuline de type G1
IL:	Interleukine
IL-R:	Récepteur à l'Interleukine
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
LAP:	Lésions Ano-Périnéales
MadCAM:	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule
MC :	Maladie de Crohn
MEC :	Matrice Extra-Cellulaire
MICI:	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NF κ B:	Nuclear Factor-Kappa B

NOD2:	Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2
OmpC :	Outer Membrane Porin C Precursor
PDGF:	Platelet-Derived Growth Factor
PRO:	Patient Reported Outcomes
RCH:	Rectocolite Hémorragique
RR:	Risque relatif
TGFβ:	Transforming Growth Factor Beta
Th1, 2, 17:	Lymphocytes et protéines T helper 1,2,17
TNFα:	Tumor Necrosis Factor α
TLR5:	Toll-Like Receptor 5
UEGW:	United European Gastroenterology Week
VCAM:	Vascular Cell Adhesion Molecule

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique du tube digestif qui a la particularité de pouvoir se manifester à chaque segment de ce dernier. Elle fait partie, avec la rectocolite hémorragique, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin appelées plus communément « MICI ».

Cette maladie fait l'objet, depuis plus d'un siècle maintenant, d'un nombre important de travaux de recherches s'intéressant à tous ses aspects. Si actuellement on constate une véritable révolution dans le domaine thérapeutique, l'épidémiologie et la physiopathologie restent encore aujourd'hui l'objet de nombreuses publications. En effet, malgré de récents progrès dans la compréhension des mécanismes inflammatoires à l'origine de la maladie de Crohn, la (ou les) causes exactes de ces mécanismes demeurent encore à ce jour inconnues. C'est particulièrement le cas pour les différentes complications de la MC, toutes découlant de ces mécanismes, qui viennent modifier son histoire naturelle et altérer profondément la qualité de vie de nos patients. La sténose digestive est la complication la plus fréquente dans les formes iléale et iléo-colique de la MC (1). Le but de ce travail est de contribuer à l'amélioration des connaissances concernant la physiopathologie de ces sténoses en particulier post opératoires et d'en identifier d'éventuels facteurs de risque.

I] Généralités

A) Histoire de la maladie de Crohn

C'est au XIX^{ème} siècle que sont décrites pour la première fois des pathologies digestives appelées « affections inflammatoires de la membrane muqueuse du canal intestinal » notamment par le médecin écossais John Abercrombie (1781-1844) dans son ouvrage : *Pathological and practical researches on diseases of the stomach, the intestinal canal, the liver, and other viscera of the abdomen*, paru en 1837. Dans les années 1920, les travaux de recherche sur des pièces anatomiques chirurgicales et d'autopsie permettent d'identifier les phénomènes histopathologiques de la maladie et de définir une « granulomatose aspécifique de l'intestin grêle ». En 1932, le Dr Burrill Bernard Crohn et ses collaborateurs présentent, au congrès de l'American Medical Association (AMA), quatorze cas « d'iléite terminale ». La découverte de l'extension de cette maladie à d'autres segments du tube digestif permet alors de proposer un cadre syndromique et d'en attribuer la paternité au Dr Crohn (2). Depuis, de nombreux travaux alimentent les connaissances sur la physiopathologie de la MC jusqu'aux plus récents progrès sur le microbiote et les facteurs génétiques.

B) Epidémiologie descriptive

Les premières données épidémiologiques descriptives de la maladie sont produites aux Etats Unis, au Royaume Uni et en Europe du Nord dans les années 1950. Mais c'est dans les

années 1980 que l'on constate une répartition particulière de cette maladie à l'échelle planétaire. Celle-ci étant plus présente en Europe et en Amérique du Nord qu'en Afrique et au Moyen Orient (Gradient Nord-Sud).

En Europe, la prévalence varie de 8,3 à 214 cas par 100 000 habitants soit près de 1 million de personnes atteintes de la maladie sur le continent. L'incidence serait d'environ 10 000 à 44 000 nouveaux cas par an (3). On remarque, à l'échelle continentale, la présence d'un gradient nord-sud et d'un second gradient ouest-est. En effet, l'incidence de la maladie est nettement supérieure dans le nord de l'Europe par rapport au sud (6.3 cas par 100 000 personnes-années contre 3.6) et supérieure en Europe de l'ouest par rapport à l'est (6.5 contre 3.1). De tels gradients sont également décrits en Amérique du Nord (3-4).

La France se distingue de ces voisins européens par une incidence particulièrement élevée de la maladie (7.8 cas par 100 000 personnes-années) et par un gradient nord-sud avec des chiffres d'incidence supérieurs dans le tiers nord du pays (5-6) (Figure 1).

En analysant les données d'incidences indexées sur dix ans, on constate une augmentation significative de 75 % dans toutes les régions du monde y compris, dernièrement, dans les pays du sud et en voie de développement.

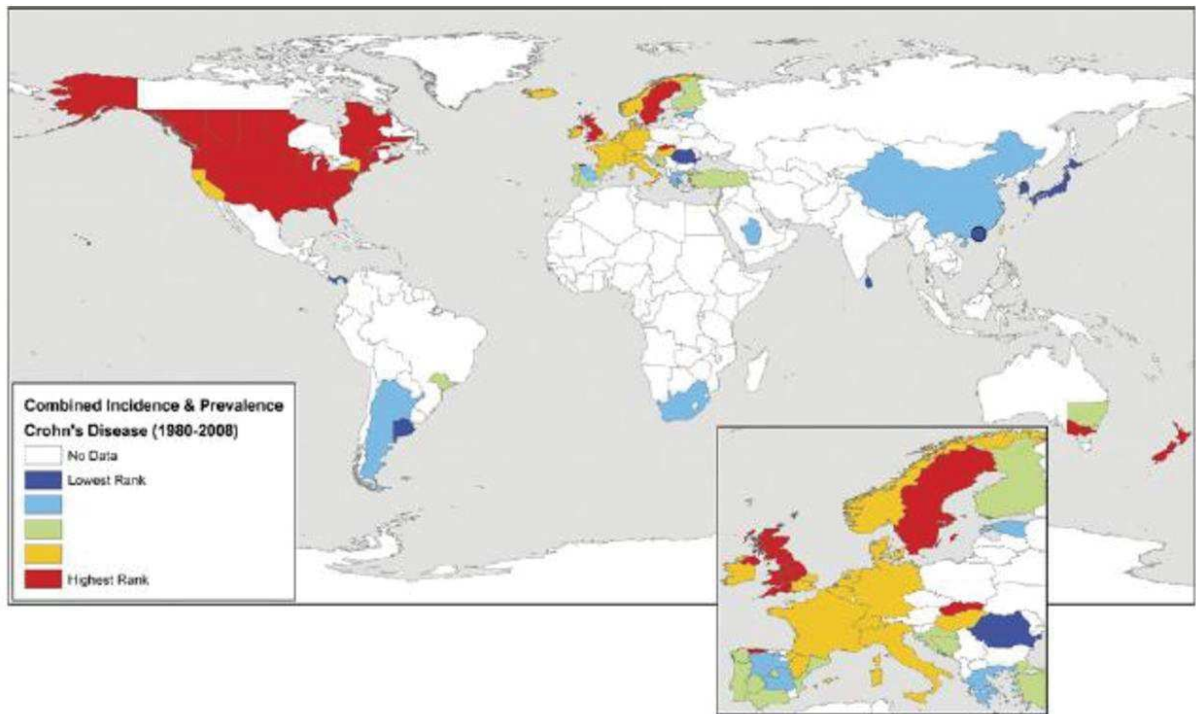


Figure 1 : Incidence et prévalence combinées de la maladie de Crohn dans le monde entre 1980 et 2008 (7)

L'âge médian au diagnostic est estimé à 26.5 ans avec une augmentation importante de l'incidence des cas pédiatriques. On constate aussi une prédominance masculine de ces cas alors qu'à l'âge adulte ce rapport s'inverse avec un ratio homme / femme < 1 après 25 ans (8-10).

Ces données épidémiologiques conduisent à l'hypothèse de facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux dans la physiopathologie de la maladie de Crohn.

II] Physiopathologie

A) Facteurs environnementaux.

L'étude des données descriptives de la maladie de Crohn en fonction des origines ethniques soulève l'hypothèse d'un rôle du mode de vie occidental dans l'expression de la maladie. En effet, aux Etats-Unis on peut constater un paradoxe entre une prévalence de la maladie de Crohn plus basse chez les afro-américains ou américains hispaniques et l'incidence annuelle qui semble augmenter indépendamment des groupes de population du pays. Aussi, le fait que les chiffres d'incidence soient plus importants chez les populations de migrants provenant d'un pays d'origine à faible prévalence de la maladie que chez les populations d'ascendance occidentale participe à cette hypothèse. D'ailleurs, le mode de vie urbain a été évalué dans l'expression de la maladie et quelques études montrent une prévalence plus élevée de la MC dans les zones urbaines que les zones rurales et cette différence est majorée dans les populations pédiatriques (11).

Parmi les facteurs environnementaux, le tabagisme est probablement le plus significatif autant en ce qui concerne la prévalence et l'incidence que la gravité de la maladie. La MC survient avec un risque relatif deux fois plus élevé chez les fumeurs et, au diagnostic, le taux de patients fumeurs est supérieur à la population générale (environ 60 % contre 20 à 27 %) (12).

Après le diagnostic, l'évolution de la maladie est plus sévère en cas de tabagisme actif avec un nombre de poussées, le recours à une corticothérapie ou des traitements immunosuppresseurs plus fréquents. Les taux de réponse à l'infliximab seraient même inférieurs chez les patients présentant un tabagisme actif (12-14). Aussi, la probabilité d'une

intervention chirurgicale, d'une récurrence post opératoire et d'une ré-intervention est augmentée chez les patients fumeurs (notamment les femmes) ce qui est en partie expliqué par l'augmentation de la prévalence des complications de la maladie (fistule, abcès, sténose). Six ans après la chirurgie, 73 % des patients fumeurs ont une récurrence clinique et 24 % sont réopérés (contre 40 et 8 % chez les non-fumeurs) (12-14).

Le sevrage tabagique aurait un effet bénéfique dès la première année avec un taux de récurrence post opératoire réduit de 50 % et une diminution du risque de ré-intervention (13-16). Le tabac, la nicotine et d'autres substances de la cigarette sont ainsi suspectés de perturber l'expression des molécules de l'inflammation, le recrutement de cellules inflammatoires, la perméabilité intestinale et la production de radicaux libres de l'oxygène. D'autres hypothèses prêtent à ces substances des propriétés de modification du microbiote ou d'agression de la muqueuse entérique par une action pro-coagulante au sein de la microcirculation splanchnique (17).

Les facteurs alimentaires ont été évalués dans des études rétrospectives de faible niveau de preuve scientifique. Une consommation accrue en saccharose, protéines animales et une consommation insuffisante en produits laitiers, fibres alimentaires et acides gras polyinsaturés n-3 favoriseraient la survenue de la maladie via un rôle sur le microbiote intestinal (18-19).

Ces éléments alimentaires n'auraient en revanche pas d'effet sur l'évolution de la maladie une fois déclarée.

Les facteurs de stress psychologique comme les épisodes de dépression, des événements de vie difficiles sont également suspectés de favoriser l'apparition de la MC sans en influencer l'évolution. Cela contribue à renforcer l'hypothèse d'un lien entre syndrome de l'intestin irritable, microbiote et maladie de Crohn (20-21). L'épisode dépressif et les autres

facteurs de stress psychologique auraient un effet sur l'axe hypothalamo-surrénalien qui est étroitement lié au système nerveux autonome du tube digestif (22).

La contraception orale serait aussi liée à un risque sur l'incidence et l'évolution de la maladie via l'effet pro-inflammatoire et microthrombotique des œstrogènes (23). Ces effets sont moins ou peu observés avec les pilules progestatives ou oestro-progestatives microdosées.

La diminution de l'exposition aux infections pendant l'enfance et l'amélioration des conditions d'hygiène pourraient avoir un rôle sur la prévalence de la pathologie à l'instar des manifestations allergiques et auto-immunes. Ainsi, plusieurs facteurs réduisant l'hygiène et favorisant les infections comme le contact avec les animaux de la ferme, partager une chambre avec un frère/sœur seraient inversement proportionnel au risque de développer la maladie (24).

B) Le rôle du microbiote intestinal

La muqueuse intestinale accueille plusieurs centaines d'espèces de micro-organismes capables de proliférer en harmonie avec le système immunitaire du tube digestif. Cette flore commensale et leur hôte, exercent l'un sur l'autre une influence garantissant ainsi l'homéostasie du tube digestif (25). Les principales fonctions du microbiote intestinal sont celles de métabolisme des nutriments, métabolisme ionique, énergétique et gazeux, des fonctions protectrices parmi lesquelles on retrouve les notions de compétition pour le développement d'autres pathogènes (en particulier bactériens), la stimulation de la production des IgA sécrétoires, la maturation et l'équilibre entre les lymphocytes T effecteurs et régulateurs. Il jouerait un rôle à l'établissement et le fonctionnement des jonctions serrées

entre les cellules notamment entérocytaires et endothéliales. La « dysbiose », le déséquilibre fonctionnel de la flore commensale, est suspectée de favoriser l'apparition des MICI ainsi que le développement de leurs complications (25-26). Par exemple, dans le modèle de récurrence post opératoire, le rôle du flux fécal illustre l'impact que peut avoir le microbiote dans l'initiation des mécanismes inflammatoires conduisant à la MC. En effet, la récurrence après anastomose, au minimum endoscopique, est quasi inéluctable alors que lorsque le flux fécal est dérivé vers une stomie iléale la muqueuse d'aval reste, dans la majorité des cas, non inflammatoire (27). Par ailleurs, la constatation d'une modification de la biodiversité de la flore intestinale chez les patients atteints de MC ou en poussée témoigne également du rôle fondamental du microbiote dans la physiopathologie de la maladie. Il a été décrit que dans l'iléon des personnes atteintes, il existait une altération de la composition du microbiote avec notamment une diminution de bactéries considérées « anti inflammatoires » tels que les Firmicutes et une augmentation d'entérobactéries pathogènes pouvant entretenir une réaction inflammatoire chronique (26-30) (Figure 2).

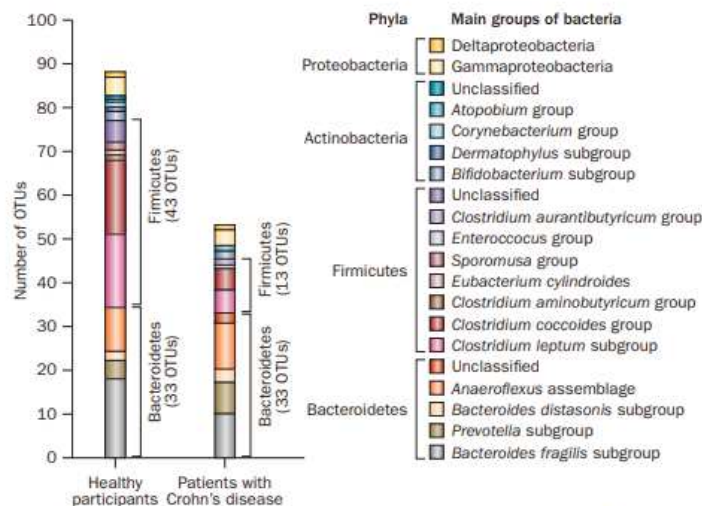


Figure 4 | Reduction of bacterial diversity in patients with Crohn's disease based on data by Manichanh et al.⁷¹ from 12 participants. Taxonomy of the dominant OTUs identified in the faecal microbiota of healthy participants and patients with Crohn's disease. Abbreviation: OTUs, operational taxonomic units.

Figure 2 : Réduction de la micro-biodiversité intestinale chez 12 patients atteints de MC par rapport à des volontaires sains (26)

L'absence de réaction inflammatoire dans les modèles animaux en condition axénique et l'efficacité relative des antibiotiques dans certaines situations de la MC (ou des MICI en général) comme le traitement des poussées ou de la pochite dans la RCH illustrent également le rôle du microbiote intestinal (28).

Ainsi, ces constatations rendent logique le fait de développer des pistes thérapeutiques ou des marqueurs biologiques impliquant le microbiote dans la prise en charge de la MC. Mais actuellement, la transplantation fécale et le suivi de la composition du microbiote ne sont pas utilisés en pratique (31).

C) Facteurs génétiques

C'est le Dr B. Crohn qui, en 1934, a rapporté la première forme familiale d'iléite terminale. Les observations suivantes ont décrit une augmentation du risque relatif de développer la maladie chez les apparentés au premier degré et particulièrement dans ses formes pédiatriques (de 7.8 fois le risque de la population générale) (32). Ainsi, le monde scientifique s'est intéressé aux gènes dits « de susceptibilité » aux MICI pouvant influencer les mécanismes inflammatoires de la maladie. Parmi eux, le gène NOD2 (ou CARD15) déterminant dans l'immunité innée, a été le premier découvert et le plus fortement associé au diagnostic de la maladie (33). Ce gène aurait de multiples fonctions dans l'immunité innée et l'initiation des cascades inflammatoires, en particulier celle du NF κ B, après reconnaissance de peptidoglycanes d'origine bactérienne. Ainsi, NOD2 participerait à la tolérance du système immunitaire aux bactéries colonisant notre muqueuse intestinale. Trois mutations de ce gène sont présentes chez 30 à 50 % des malades mais également chez 15 % de la population générale. Aussi, la mutation bi-allélique serait retrouvée chez 17 % des malades contre 0.3 %

des sujets sains (34). Ces données confirment le rôle des médiateurs de l'immunité innée et des protéines codées par le gène NOD2 dans l'expression de la MC mais ne permettent pas d'être utilisées en pratique clinique car il n'est ni suffisant ni nécessaire au diagnostic. Par ailleurs, le génotypage de NOD2 serait inutile pour la décision thérapeutique car la présence de la mutation n'influencerait pas la réponse aux biothérapies. En revanche, il a été montré que la présence de mutation du gène serait associée à la survenue d'un phénotype sténosant et de signes obstructifs chez les patients atteints de MC (35).

D'autres gènes impliqués dans l'autophagie, la différenciation cellulaire Th-17 comme le gène du récepteur à l'interleukine 23 pourraient aussi avoir un rôle important dans la physiopathologie de la maladie (34).

D) Mécanismes inflammatoires

Le système immunitaire du tube digestif assure le rôle de protecteur contre les agents extérieurs ou endogènes comme les bactéries pathogènes ou commensales présentes dans la muqueuse intestinale. Sous l'effet de médiateurs de l'inflammation, il active une réponse immunitaire par recrutement des cellules effectrices, régulatrices et protéines anti et pro-inflammatoires elles même sous la dépendance de gènes de l'inflammation. Ainsi, sur un terrain génétique prédisposé, une réponse immunitaire inappropriée peut conduire à une rupture de tolérance vis-à-vis du microbiote et auto-entretenir ces phénomènes inflammatoires.

La réponse immunitaire innée découle de la reconnaissance d'un antigène par l'intermédiaire de cellules présentatrices de ce dernier, des récepteurs membranaires Toll Like et cytoplasmique NOD-like (36-37). Cette interaction est en première ligne de la cascade

inflammatoire de la voie du NF κ B ayant pour finalité l'activation des fonctions d'autophagie et la production de cytokines inflammatoires. Ces dernières modifient la perméabilité intestinale pour permettre le recrutement d'autres cellules de l'immunité capables d'entretenir cette réponse immunitaire.

On distingue les cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) et anti inflammatoires (IL-1RA, IL-10, TGF β). Le TNF α est au cœur de ces mécanismes inflammatoires via ses effets sur l'angiogénèse, la régulation des cellules de l'immunité, la perméabilité intestinale et la capacité de résistance aux signaux d'apoptose (36) (Figure 3). Il est actuellement la cible thérapeutique principale dans la MC mais également dans d'autres maladies inflammatoires en dermatologie et en rhumatologie.

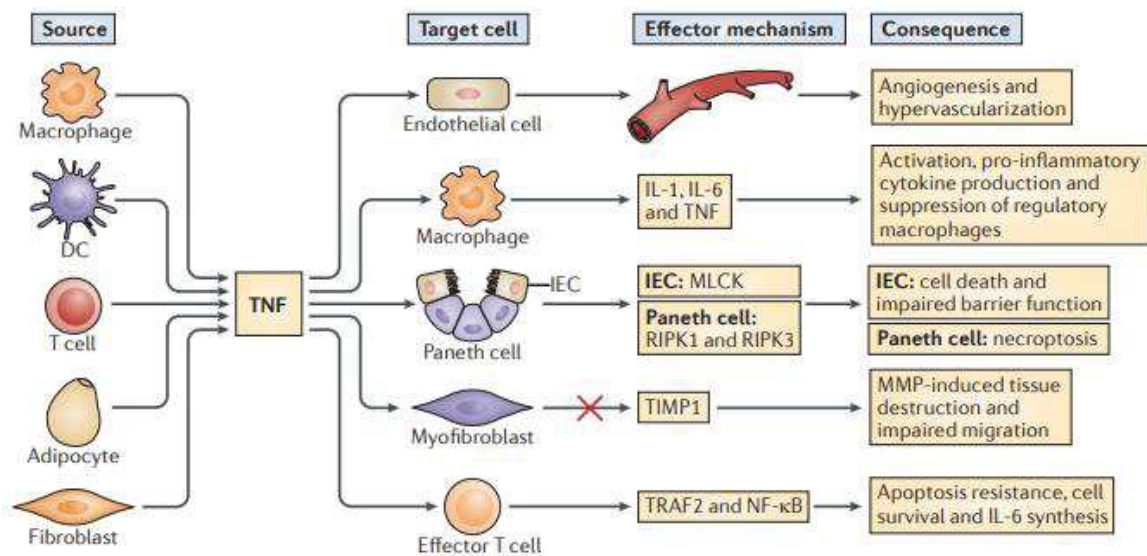


Figure 3 : Le rôle central du TNF α dans les mécanismes inflammatoires de la MC (36).

L'étude de modèles animaux a permis d'identifier dans le tube digestif atteint par la maladie en poussée, des cytokines de type Th1 (IFN γ , IL-2) contrôlées (entre-autres) par l'IL-12 et 23 et celles de type Th17 (IL-17, 21, 22) contrôlées par l'IL-6 et 23. Ces cytokines sont produites par les lymphocytes T CD4⁺ et sont, elles aussi, des cibles thérapeutiques (comme l'ustekinumab) (38). Aussi, le profil de sécrétion des cytokines est fonction de

l'ancienneté de l'inflammation avec un type Th1 lors de réactions inflammatoires aiguës, et Th2 lors de l'inflammation chronique, plus observé dans la RCH.

La diapédèse des cellules inflammatoires à travers la barrière hémato-entérocytaire est un mécanisme rendu possible par l'interaction de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (MadCAM, VCAM, ICAM) et sur les leucocytes (intégrines $\alpha4\beta1$, $\alpha4\beta7$, $\alpha L\beta2$). Au cours des poussées de MICI, on assiste à une surexpression de ces récepteurs qui deviennent, eux aussi, de nouvelles pistes thérapeutiques comme avec le vedolizumab (39-40).

Ainsi, la maladie de Crohn apparaît comme une maladie multifactorielle, cryptogénétique intriquant les données de notre génome, de nos expériences, conditions et comportements de vie, de la composition de notre flore intestinale et de la tolérance et l'efficacité de notre système immunitaire.

III] Eléments diagnostiques de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn a la particularité de pouvoir atteindre n'importe quel segment du tube digestif de la bouche à l'anus. C'est une maladie chronique marquée par l'alternance de poussées et de périodes de rémissions (plus rarement sur un mode continu chronique actif, 10-15 % des patients) (41). La grande diversité des modes d'expression de la maladie rend difficile d'établir une démarche diagnostique standardisée. Le diagnostic est rarement obtenu à la première poussée de la maladie et il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et anamnestiques.

A) Sémiologie clinique

La diarrhée (parfois sanglante) et les douleurs abdominales chroniques sont les premiers signes rapportés par les patients qui peuvent amener le praticien à suspecter une MC. Il s'agit avant tout d'identifier les éléments de gravité autour de ces signes aspécifiques que sont les signes cliniques de malabsorption (pâleur, altération de l'état général, troubles des phanères, retard de croissance chez l'enfant), leur association à des symptômes extra-digestifs (arthralgies inflammatoires, érythème noueux, uvéite antérieure...) ainsi que les manifestations d'éventuelles complications digestives de la maladie (42).

Les lésions ano-périnéales ont une prévalence élevée parmi les sujets atteints (20-30 %), sont facilement décelables et ont une spécificité plus importante que les autres signes cliniques. Elles se caractérisent par la présence de lésions dites « élémentaires » représentées par les ulcérations, suppurations et sténoses. Une fistule anale peut prendre naissance au sein d'une ulcération ou d'une cicatrice et peut être repérée à l'examen de la marge anale ou par anoscopie. Ces éléments diagnostiques sont rarement évoqués par le patient mais il est fondamental de les identifier pour le diagnostic comme pour le suivi car leur présence témoigne d'une activité importante de la maladie et aggrave le pronostic.

B) Signes biologiques

Sur le plan biologique, la présence d'un syndrome inflammatoire, de tout signe évocateur, d'une malabsorption (anémie, carences, troubles ioniques, métabolisme phosphocalcique et vitaminique), de complications ou de manifestations extra digestives doivent pouvoir étoffer les arguments en faveur du diagnostic. La calprotectine fécale peut

être à la fois utilisée en pratique pour le diagnostic de la maladie mais aussi pour le suivi des patients (en association avec la CRP) dans la mesure où elle peut prédire la rechute clinique ou à l'inverse la cicatrisation muqueuse et la réponse au traitement (43).

C) Observations endoscopiques

L'iléocoloscopie est une étape indispensable au diagnostic et au suivi des patients atteints de MC. Elle permet de détecter les lésions inflammatoires, les complications (sténoses, fistules), d'apprécier la réponse aux traitements, de réaliser des prélèvements et de participer au traitement des complications (par exemple la dilatation des sténoses courtes). Un des rôles piliers de l'endoscopie est d'orienter le diagnostic vers une RCH ou une MC. En effet, l'atteinte iléale (en dehors de l'iléite de reflux) est en faveur d'une MC. L'atteinte discontinue, asymétrique, hétérogène, sans limite nette plaide également en faveur de la MC.

De plus, au cours du suivi, un patient atteint de MC doit pouvoir bénéficier d'une coloscopie de dépistage avec biopsies aléatoires et ciblées sur des zones suspectes de dysplasie repérées par chromo endoscopie dans le cadre du dépistage ciblé des populations à risque de cancer colorectal.

Parmi les lésions actives, on retrouve principalement l'érythème, l'œdème muqueux et les ulcérations. Il existe un important polymorphisme de ces dernières traduisant directement l'intensité de l'inflammation intestinale. Elles peuvent correspondre à des lésions aphtoïdes millimétriques à fond blanc avec un halo rouge, des ulcérations superficielles, ovalaires plus larges parfois centimétriques et les ulcérations profondes, supracentimétriques, creusantes, avec bourrelet périphérique, pouvant mettre à nue la musculature. Il est possible de constater des complications de la MC (faisant partie des lésions actives) telles que les sténoses ulcérées

pouvant rendre impossible la progression de l'appareil et les fistules souvent non loin des sténoses, orifices de quelques millimètres réalisant un trajet tubuleux vers un autre organe creux.

Les lésions cicatricielles sont représentées par les cicatrices d'ulcères, zones blanchâtres stellaires, parfois légèrement déprimées, les pseudo-polypes inflammatoires qui sont des séquelles hypertrophiques d'ulcérations en général infra centimétriques et les sténoses fibreuses qui ont une muqueuse pré-sténotique normale (44).

L'oeso-gastro-duodénoscopie avec biopsies systématiques est également recommandée dans le cadre du bilan diagnostique de la MC (44).

Ces constatations permettent de réaliser des scores d'activité de la maladie, comme le CDEIS ou le SES-CD associant la nature et l'extension des lésions objectivées (45-46) (Tableaux 1, 2 et 3). La réponse endoscopique est définie par une diminution du score CDEIS de plus de 50 %, la rémission endoscopique par un score inférieur à 3.

	Rectum	Sigmoid and left colon	Transverse colon	Right colon	Ileum		
Deep ulceration quote 12 if present in the segment 0 if absent	0 +	0 +	12 +	0 +	/ =	12	Total 1
Superficial ulceration quote 6 if present in the segment 0 if absent	0 +	0 +	6 +	6 +	/ =	12	Total 2
Surface involved by the disease measured in cm*	0-0 +	2-0 +	8-0 +	6-0 +	/ =	16-0	Total 3
Ulcerated surface measured in cm*	0-0 +	0-0 +	6-0 +	1-5 +	/ =	07-5	Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 =						=	47-5 Total A
Number (n) of segments totally or partially explored (1-5) =						=	4 n
Total A divided by n						=	11-9 Total B
Quote 3 if ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						+	0 C
Quote 3 if non ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						+	3 D
Total B + C + D						=	14-9 CDEIS
+ for partially explored segments and for the ileum, the 10cm linear scale represents the surface effectively explored							

Tableau 1 : Score CDEIS (Crohn Disease Endoscopic Index Score) (45)

Le score de Rutgeerts (Tableau 4), habituellement réalisé entre 6 et 12 mois après une résection chirurgicale, est très utilisé en pratique car il permet, grâce aux constatations endoscopiques, de prévoir la probabilité de récurrence post opératoire et ainsi, d'orienter la prise en charge thérapeutique après l'intervention (47- 48).

	Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	Total
Presence and size of ulcers (0-3)	--	2	1	1	1	5
Extent of ulcerated surface (0-3)	--	1	1	1	1	4
Extent of affected surface (0-3)	--	2	1	1	1	5
Presence and type of narrowings (0-3)	--	3	0	0	0	3
SES-CD =						17

Variable	0	1	2	3
Size of ulcers	None	Aphthous ulcers (Ø 0.1 to 0.5 cm)	Large ulcers (Ø 0.5 to 2 cm)	Very large ulcers (Ø >2 cm)
Ulcerated surface	None	<10%	10-30%	>30%
Affected surface	Unaffected segment	<50%	50-75%	>75%
Presence of narrowings	None	Single, can be passed	Multiple, can be passed	Cannot be passed

Tableaux 2 et 3 : Score SES-CD (Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's Disease)

(46)

Score	Endoscopic lesions
i0	Absence of lesions
i1	≤5 aphthous ulcers
i2	>5 aphthous ulcers with normal intervening mucosa, skip areas of larger lesions, or lesions confined to ileocolonic anastomosis
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with larger ulcers, nodules and/or narrowing

Tableau 4 : Score endoscopique de Rutgeerts (47-48)

La cicatrisation muqueuse endoscopique, dont la définition endoscopique n'est pas consensuelle dans la MC, constitue un intérêt pronostic majeur dans le sens où elle serait associée à une meilleure qualité de vie, une réduction des taux d'hospitalisation, une réduction du risque de chirurgie à 5 ans et pourrait réduire le risque de cancer colorectal (49-50).

D) Constatations histopathologiques

A l'instar de l'examen endoscopique macroscopique, l'analyse histopathologique de la muqueuse intestinale aide au diagnostic différentiel et participe également au dépistage du cancer colorectal (dysplasie). La présence de granulomes épithélioïdes géantocellulaires est l'élément histologique clé car sa présence apporte quasiment le diagnostic alors qu'à l'inverse, son absence (dans 70 % des cas) n'élimine pas le diagnostic de MC. Parmi les autres constatations histologiques, on peut citer l'atteinte transmurale, l'infiltration lymphoplasmocytaire à la partie basale du chorion muqueux, la présence d'ulcérations au-

dessus d'amas lymphoïdes, la métaplasie des cellules de Paneth, la répartition en foyer d'abcès cryptiques (plus diffuse dans la RCH) et la conservation de la mucosécrétion.

E) Observations en imagerie

L'échographie abdominale réalisée dans de bonnes conditions peut repérer la majorité des anomalies pariétales. Classiquement, il est décrit un épaississement circonférentiel, hyperéchogène avec hyperactivité doppler de la paroi intestinale dans le cas d'une poussée inflammatoire de la maladie. En revanche, en cas de lésions chroniques fibrosantes, le doppler ne montrera que peu ou pas d'hyperactivité vasculaire pariétale. L'échographie de contraste et l'élastographie pourraient être utiles pour la différenciation entre les sténoses majoritairement inflammatoires et les sténoses fibreuses. La sténose inflammatoire serait associée à un rehaussement plus intense après injection de produit de contraste et une élasticité diminuée par rapport aux sténoses majoritairement fibreuses (51,52). L'échographie a l'avantage de ne pas être un examen irradiant, (avantage particulièrement intéressant pour le suivi et le diagnostic d'une maladie chronique touchant de jeunes patients) et permet, de détecter les autres complications que sont les abcès et les fistules.

Le scanner et l'entéroscanner sont actuellement des examens d'imagerie de référence pour le diagnostic de la maladie et de ses poussées. L'épaississement pariétal circonférentiel avec rehaussement à la phase artériolo-capillaire (25 à 40 secondes) à l'injection de produit de contraste est l'observation principale lors des poussées de la MC. Au niveau mésentérique, on observe fréquemment le « comb sign » ou « signe du peigne » correspondant à la fibrose développée le long des vaisseaux mésentériques dilatés (53).

Les abcès, fistules et sténoses sont, la plupart du temps, bien identifiables sur ces examens.

L'entéroscanner serait le meilleur examen pour le diagnostic des sténoses avec une sensibilité et une spécificité de 100 % tandis que l'IRM abdominale et entéro-IRM aurait une sensibilité comprise entre 75 et 100 % et une spécificité entre 91 et 96 %. L'échographie trans-abdominale aurait une sensibilité comprise entre 80 et 100 % et une spécificité de 63 à 75 % (54). Par ailleurs, la présence ou l'absence de signes inflammatoires lors d'une tomодensitométrie (rehaussement de la paroi digestive, signe du peigne, adénopathies) permettrait de détecter l'inflammation et la fibrose au sein d'une sténose avec une sensibilité de 77 et 79 % respectivement (55). L'enterosscanner permet une meilleure détection des anomalies endoluminales avec un rehaussement maximal des lésions sur le versant muqueux pouvant aider au diagnostic plus précoce de la maladie. L'avantage principal de ces examens est qu'ils permettent de cartographier précisément les lésions. Cela permet d'apprécier l'extension, les complications et le phénotype (selon la classification de Montréal : sténosant, perforant, mixte ou inflammatoire). Il faut toutefois garder à l'esprit qu'il s'agit d'un examen irradiant et injecté et par conséquent l'utiliser avec prudence dans le suivi des patients.

L'IRM et l'entéro-IRM sont les examens les plus utilisés pour le suivi des patients atteints de MC. Outre le fait d'être non irradiants, ils permettent de construire des images de haute résolution en quelques secondes et de détecter encore plus précisément les anomalies de la muqueuse intestinale avec une meilleure visualisation des ulcères et des fistules (sensibilité 75 % et 88 % respectivement) (56). Les séquences T2 et T1 seraient également excellentes pour l'identification des formes inflammatoires ou fibrosantes. En effet, un degré d'inflammation et de fibrose peut être estimé par l'association entre l'intensité du signal sur les séquences T2-HASTE (évocateur d'une inflammation dite sévère) et la progression du rehaussement de la lésion en séquence T1 injectée entre la 70^{ème} seconde et la 7^{ème} minute. Les sténoses, avec un signal de rehaussement augmenté de plus de 24 % entre les deux unités

de temps données, seraient plus significativement corrélées à une fibrose majoritaire à l'examen histologique (57).

L'IRM pelvienne est indispensable dans le cadre du suivi des patients présentant des LAP. Elle permet de compléter l'examen clinique par la détection d'éventuels collections plus profondes du périnée, le contrôle de leur évolution sous traitement, après drainage et l'évaluation de la gravité de l'atteinte. Un des rôles important de l'IRM est aussi d'identifier les fistules anales simples (superficielles, intersphinctériennes, transsphinctériennes basses), et les fistules complexes (intersphinctériennes hautes, transsphinctériennes hautes, extra sphinctériennes, suprasphinctériennes, rectovaginales, rectovésicales ou à trajets multiples) Cette différenciation est importante pour guider la prise en charge des formes périnéales fistulisantes.

L'ensemble des données cliniques, endoscopiques et de l'imagerie permet de cartographier précisément l'extension de la maladie ainsi que ses modes d'expression. Les classifications de Montréal et Vienne prennent en compte l'âge du patient, l'extension de la maladie (formes iléales L1, coliques L2, iléo-coliques L3 et proximales L4) et la forme phénotypique décrivant le mécanisme des complications qui peut être pénétrante (ou perforante) B3, sténosante B2, et inflammatoire B1 (ni pénétrante ni sténosante) (58). (Tableau 5)

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y	A1 below 16 y
	A2 above 40 y	A2 between 17 and 40 y
		A3 above 40 y
Location	L1 ileal	L1 ileal
	L2 colonic	L2 colonic
	L3 ileocolonic	L3 ileocolonic
	L4 upper	L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating
	B2 stricturing	B2 stricturing
	B3 penetrating	B3 penetrating
		p perianal disease modifier†

Tableau 5 : Classifications de Vienne et de Montréal pour la maladie de Crohn (58)

IV] Prise en charge de la maladie de Crohn

La physiopathologie complexe et non complètement élucidée de la maladie ainsi que la variabilité importante de ses expressions cliniques et paracliniques rendent sa prise en charge particulièrement difficile.

La maladie de Crohn a peu d'effet sur le taux de mortalité dans les pays industrialisés par rapport à la population générale. En revanche, la maladie se caractérise par une altération profonde de la qualité de vie des patients, notamment du fait de sa chronicité et des complications qui peuvent mener à une prise en charge chirurgicale.

L'objectif du traitement médical est le contrôle de l'inflammation muqueuse intestinale chronique afin d'éviter les complications, notamment la survenue d'un cancer digestif et d'améliorer la qualité de vie des patients. Le recueil des « PRO » (Patient Reported Outcomes) correspondant à l'expérience personnelle de la maladie par le patient est fondamental pour une prise en charge globale et adaptée.

Des algorithmes de décision thérapeutique sont régulièrement publiés et mis à jour par l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (59).

A) Traitement « conventionnel »

Le traitement historique de la MC dit « traitement conventionnel » regroupe les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) et les corticoïdes.

Les 5-ASA sont actuellement remis en cause dans le traitement de fond ou de la poussée de la MC. Il s'agit d'une molécule absorbée et N-acétylée dans le grêle et le foie qui aurait des propriétés anti inflammatoires sur les cellules épithéliales en bloquant la cyclooxygénase. Cette dernière inhiberait la production de prostaglandines dans la muqueuse colique. Cette molécule n'a pas d'effet systémique anti inflammatoire. Il existe des formes orales dont la libération, par délitement d'une pellicule d'éthylcellulose, peut se faire majoritairement dans le grêle ou dans le colon. Des formules intra-rectales ont été développées principalement pour le traitement des atteintes distales de la RCH. Les recommandations ECCO indiquent qu'ils ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique de la MC car n'apportent aucun bénéfice versus placebo (59).

Depuis leur mise à disposition dans les années 1950 jusqu'à aujourd'hui, les corticoïdes restent le traitement de référence des poussées de MICI mais leurs effets

indésirables et leur perte d'efficacité en cas d'administration prolongée rendent impossible leur utilisation en tant que traitement de fond de la maladie. L'avènement des biothérapies dans les années 2000 a considérablement réduit leur prescription. D'un point de vue moléculaire, elles sont à l'origine de l'équilibre des cytokines inflammatoires (comme l'inhibition de la phospholipase A2, l'IL- 1, 6, 10, 11,13, IκB, TNFα), de la régulation des mécanismes d'apoptose des lymphocytes T et de la synthèse du monoxyde d'azote. Selon les données de la littérature, ils permettent d'obtenir une rémission clinique dans 40 à 63 % des cas à un mois de traitement mais la cicatrisation muqueuse endoscopique n'est observée que chez 29 % des malades (60).

Le budésonide présente la particularité de présenter un important effet de premier passage hépatique ce qui est responsable de sa dégradation à 85-90 % dans le foie. Cette propriété réduit considérablement les effets indésirables en comparaison aux corticoïdes classiques. La libération maximale du médicament est obtenue au niveau de l'iléon terminal et du colon droit. Plusieurs études randomisées contre placebo ou contre mésalazine mettent en évidence une augmentation significative du taux de rémission clinique après 8 et 16 semaines de traitement et une diminution du taux de récurrence à 1 an (61,62).

Ainsi dans les recommandations de l'ECCO, le budésonide est indiqué en cas de poussée minime à modérée d'une MC iléo-caecale localisée à la dose de 9 mg/j (59).

B) Les traitements immunosuppresseurs

Parmi les immunosuppresseurs, l'azathioprine, le purinethol et le méthotrexate ont une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique de la MC.

Selon les recommandations de l'ECCO, l'azathioprine est indiquée dans la MC chronique active et les poussées aiguës pour faciliter un sevrage en corticoïdes et pour maintenir une rémission clinique seul ou en combothérapie avec l'infliximab en particulier pour les formes compliquées et sévères résistantes au traitement de première ligne (59).

Dans la littérature, le taux de rémission clinique sans corticoïdes est variable. Dans une étude randomisée, en comparaison avec l'infliximab et la combothérapie, chez des patients naïfs des deux traitements et ayant une MC modérée à sévère, il serait de 30 % après 26 semaines de traitement et le taux de cicatrisation endoscopique (définie par l'absence d'ulcération endoscopique) de 16,5 % (63).

La 6 mercaptopurine est utilisée dans les mêmes indications, à une posologie moindre. Elle aurait une efficacité équivalente à l'azathioprine.

Le méthotrexate, souvent administré en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine serait efficace pour l'induction et le maintien de la rémission clinique (64).

C) Les anti TNF α

Les anti-TNF α sont à l'origine d'une véritable révolution thérapeutique à partir de leur utilisation à la fin des années 1990 et au début des années 2000. Actuellement, selon les recommandations de l'ECCO, les anti-TNF α sont indiqués en cas de MC active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré (59).

Les anti TNF α augmentent le taux de rémission de la maladie et améliorent le maintien en rémission des patients après 1 an de traitement (environ un tiers des patients). Ils facilitent également le sevrage en corticoïdes (50, 65, 66).

Ils permettent la fermeture des fistules en 2 semaines dans 55 % des cas (67), sont responsables d'une réduction du risque chirurgical et du nombre d'hospitalisations.

Ils améliorent la qualité de vie des patients (50).

Ils sont les premiers traitements à permettre une cicatrisation muqueuse endoscopique de façon significative (50).

La combothérapie par association infliximab-azathioprine est significativement plus efficace que l'azathioprine seule et que l'infliximab seul pour le maintien d'une rémission clinique sans corticoïdes à 6 mois et à un an chez les sujets naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF α (63).

Le rôle des anti-TNF α dans la prise en charge des MC sténosantes est plus débattu. L'infliximab avait même été suspecté de favoriser la survenue de sténoses intestinales avant que des études avec de plus larges cohortes viennent infirmer cette hypothèse (68).

Il a été mis en évidence que l'adalimumab a une efficacité de 64 % (définie par l'absence de recours à une dilatation endoscopique, chirurgie, corticoïdes ou switch thérapeutique) chez les patients présentant une sténose symptomatique. Cette efficacité était maintenue chez 45,7 % des patients à 4 ans soit 29 % de l'ensemble de la cohorte (69).

D) Les nouvelles biothérapies

Au milieu des années 2010, ont été développées d'autres biothérapies que sont l'ustekinumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, qui se lie spécifiquement à la

sous unité p40 commune aux interleukines humaines IL-12 et IL-23 et le vedolizumab antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Ces traitements sont recommandés en cas de MC active modérée à sévère, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements conventionnels, immunosuppresseurs et anti TNF α (59).

E) Traitements interventionnels

La MC est une maladie chronique présente toute la vie du malade et évoluant habituellement par poussées, peu prévisibles et pouvant correspondre à la survenue d'une complication de la maladie. La prise en charge de ces évènements est le pilier de la coordination multidisciplinaire que nécessite cette maladie.

La MC compliquée par l'apparition d'abcès intra abdominaux profonds de grande taille nécessite, en première intention, un traitement interventionnel par drainage radiologique en association avec l'antibiothérapie avant de débiter le traitement de fond de la maladie. En cas d'échec de drainage, de collection non accessible ou de l'association à une autre complication, l'intervention chirurgicale doit être envisagée (48).

Dans le cadre de la sténose symptomatique à prédominance non inflammatoire les traitements médicaux s'avèrent inefficaces. Le traitement endoscopique par dilatation au ballonnet hydrostatique est alors préféré aux techniques chirurgicales dans des situations bien définies que sont : la présence d'une sténose courte (< 5 cm), unique, accessible en endoscopie et axiale sans angulation. A l'inverse la présence d'une sténose > 5 cm, multiple, non accessible et associée à d'autres complications (fistules et abcès) impose une prise en charge chirurgicale (48, 70) (Figure 4).

Avant tout, cette procédure doit être effectuée dans de bonnes conditions. Une imagerie en coupes doit avoir été réalisée avant la dilatation et l'insufflation doit se faire sous CO₂. La dilatation endoscopique des sténoses crohniennes est réalisée à l'aide d'un ballonnet hydrostatique d'une longueur variable de 4 à 8 cm et d'un diamètre allant progressivement de 12 à 22 mm, introduit à travers le canal opératoire de l'endoscope (Figure 5).

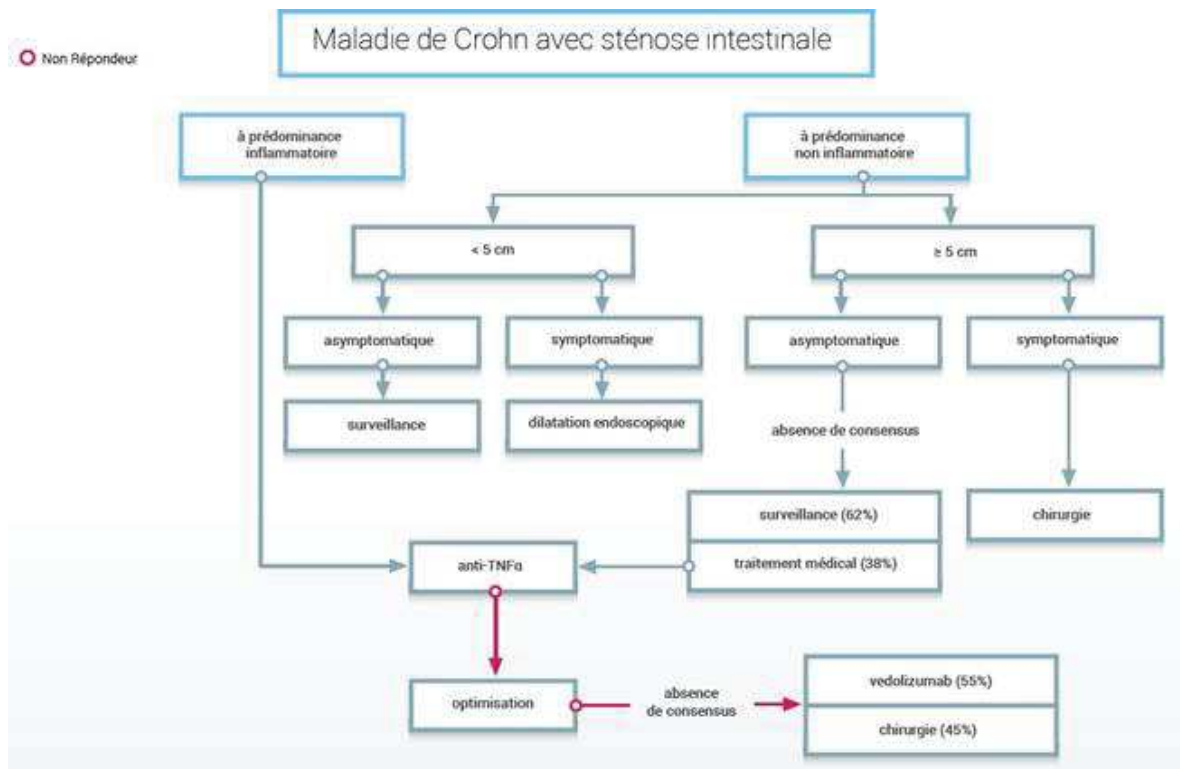


Figure 4 : Algorithme de prise en charge de la MC sténosante (48).

Le contrôle endoscopique est nécessaire lors de l'introduction du ballonnet dans la sténose, il est ensuite gonflé à l'eau à l'aide d'un manomètre pendant 1 à 3 minutes (absence de consensus) avec des pressions pouvant varier selon le type du ballonnet et le diamètre de la sténose. Le contrôle radiologique peut aider l'opérateur mais n'est pas une nécessité (72,73).

Figure 3 Through-the-scope endoscopic pneumatic balloon dilation of an anastomotic ileocecal stricture.

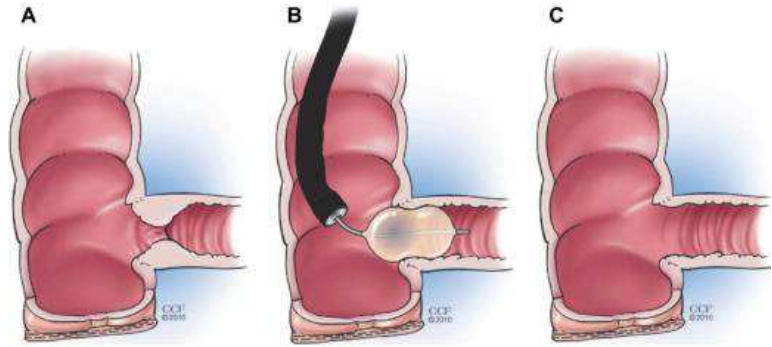


Figure 5 : Schéma de la dilatation endoscopique au ballonnet hydrostatique d'une sténose anastomotique iléo-caecale (71).

On peut répéter cette dilatation plusieurs fois lors d'une même séance notamment jusqu'à ce qu'un franchissement de la sténose par l'endoscope soit possible (succès technique). En effet, cela pourrait constituer un facteur prédictif d'efficacité prolongée de la procédure (74). Cette procédure se caractérise par son faible taux de morbidité (1 à 3 % de perforations) et un taux de mortalité nul (75,76). Le taux de succès technique serait de 80 à 89 %. Le taux de succès clinique par patient (défini par la résolution des symptômes obstructifs différant une intervention chirurgicale) est très variable selon les études et serait proche de 81 % mais nécessiterait plus d'une séance dans près de la moitié des cas (76-78).

Pour ce qui concerne l'efficacité à plus long terme de cette technique, une nouvelle séance de dilatation est nécessaire dans 30 % des cas à un an, ce taux s'élève à 50 % à 3 ans et 80 % à 5 ans. A trois ans, une résection intestinale est nécessaire dans 29 % des cas (77). Des facteurs prédictifs de succès thérapeutique de la procédure ont été identifiés : un succès technique, les sténoses de moins de 2 cm de longueur, l'absence d'abcès et de fistules, et l'absence de traitement par anti TNF α pendant l'intervention (76,77). Le facteur principal associé à l'échec de la procédure (risque chirurgical) est la longueur de la sténose. Schématiquement, le risque de résection intestinale augmenterait de 8 % à chaque fois que la

sténose s'allonge d'un centimètre. La sténose peut apparaître au sein du site de l'anastomose iléo-colique ou iléo-iléale. La dilatation de ces sténoses serait associée à un plus faible taux de succès technique alors que le taux de réussite à plus long terme est similaire à celui des sténoses de novo (79).

Cette procédure est mise en concurrence avec d'autres techniques conservatrices dans la prise en charge des sténoses chroniques symptomatiques.

Les injections locales de corticoïdes ont été proposées dans les années 1990 seules ou en association avec la dilatation endoscopique mais les résultats des quelques cas rapportés semblaient délétères par rapport à la simple dilatation (80).

Depuis près de 10 ans, ont été développées des endoprothèses dédiées au traitement des sténoses chroniques anastomotiques. La dernière génération de ces prothèses (2017) est marquée par une morphologie asymétrique qui réduirait le risque de migration. Pour cette procédure, le succès technique est de 96 %, le succès clinique de 80 % à 1 mois et 42 % à 18 mois (81, 82). Néanmoins, l'endoprothèse couverte est plus coûteuse que la dilatation hydrostatique et les taux de succès clinique à 1 an concernant les sténoses de moins de 3 cm seraient inférieurs (83).

La stricturotomie endoscopique des sténoses chroniques fibreuses pourrait être une alternative intéressante mais reste aujourd'hui insuffisamment évaluée.

F) Prise en charge chirurgicale

1) Indications

Même si l'essor des biothérapies a réduit le taux d'interventions chirurgicales, le caractère chronique et récidivant de la MC explique que près des trois-quarts des patients auront recours à au moins une intervention chirurgicale dans l'histoire de leur maladie (84).

Avec l'évolution des thérapeutiques médicamenteuses et interventionnelles, les indications chirurgicales ont été modifiées. Il est actuellement d'usage de poser l'indication de résection intestinale en cas (70) :

- de maladie active après échec de plusieurs lignes thérapeutiques médicamenteuses
- de complications telles que les abcès non accessibles au drainage radiologique, les sténoses non accessibles au traitement endoscopique, les fistules complexes et les occlusions intestinales graves.

Une autre approche présenterait la chirurgie comme une alternative aux traitements médicamenteux dans des stades précoces de la maladie avec une inflammation peu étendue du tube digestif. Ainsi, une étude néerlandaise, randomisée et contrôlée, compare l'infliximab à la résection iléo-caecale pour des cas de MC limitée à l'iléon terminal et naïfs d'anti-TNF α . Un taux de rémission endoscopique à 1 an mois de la randomisation était de 84 % dans le groupe infliximab et de 79 % dans le groupe chirurgie. Les scores de qualité de vie n'étaient pas inférieurs chez les patients traités par chirurgie par rapport à ceux traités médicalement à 1 an du traitement (85). Ces résultats témoignent des progrès des méthodes chirurgicales en terme d'efficacité, de morbidité et de ressenti psychologique du patient.

2) Morbidité opératoire

Pour tout acte chirurgical dans la MC, il est essentiel de connaître l'extension de la maladie qui peut être évaluée par l'imagerie en coupe, l'iléocoloscopie et l'oeso-gastro-duodénoscopie (86). Le chirurgien doit garder à l'esprit que le risque de récurrence post opératoire est important et doit faire valoir le principe d'épargne intestinale afin d'éviter le risque de grêle court.

Aussi, il conviendra d'éviter au maximum les facteurs pouvant représenter un risque de complications post opératoires. Parmi ces facteurs, on retrouve en premier lieu la corticothérapie à 20 mg d'équivalent prednisone pendant au moins 6 semaines en pré opératoire qui favorise la survenue de complications septiques (OR = 3,69) et de fistules anastomotiques post opératoires (86,87).

De la même manière, un traitement par anti TNF α dans les 3 mois précédant une résection iléo-caecale est associé à une augmentation significative des taux de réadmission dans les 30 jours suivant l'intervention (88).

Les données concernant les immunosuppresseurs sont plus contradictoires, et il est admis que leur prescription, en période péri-opératoire, peut se faire sans craindre de majorer le risque de complications après l'intervention (89).

L'état de dénutrition protéino-énergétique est également un facteur majeur de complication opératoire, en particulier de lâchage de suture anastomotique. Elle devra donc être dépistée systématiquement en pré opératoire et prise en charge avant la chirurgie (89).

3) Chirurgie de l'intestin grêle

Dans la MC de l'intestin grêle, la résection la plus souvent réalisée est la résection iléo-caecale pour traiter une iléite terminale, et les résections segmentaires du grêle pour traiter des lésions jéjunales ou iléales non terminales. La voie d'abord par coelioscopie est privilégiée par rapport à la laparotomie car elle serait associée à une meilleure perception par les patients de leur image corporelle, un plus faible taux de morbidité (complications septiques, risque d'adhérences, éventration) même si elle n'a pas montré de différence en terme de qualité de vie sur le long terme (90).

L'exploration complète de l'abdomen est le premier temps opératoire car l'observation de l'épaississement, la congestion des parois intestinales et l'apparition de franges adipeuses rend aisé l'identification des zones les plus touchées par la maladie. La résection doit laisser des marges d'au moins 2 cm entre ces lésions et le tube digestif sain car la présence de lésions macroscopiques et histologiques sur les berges chirurgicales est suspectée de favoriser la récurrence post opératoire. En dehors des cas de l'urgence, des cas septiques et de dénutrition sévère (qui favorisent l'apparition d'une fistule anastomotique), le rétablissement de la continuité est fait dans le même temps que la résection sous la forme d'une anastomose iléo-colique droite après résection iléo-cæcale, ou entre les deux extrémités après résection du grêle.

La récurrence des lésions inflammatoires proches de l'anastomose est la principale des complications à distance de l'opération. La maladie récidive cliniquement après résection intestinale dans plus de la moitié des cas à 10 ans (91), elle-même précédée par une récurrence endoscopique qui intervient dans 60 à 80 % des cas à 1 an en l'absence de traitement de fond post opératoire (47). L'indication de ré-intervention chirurgicale sera retenue dans près de 35 % des cas après 10 ans (Figure 6).

De nombreux facteurs prédictifs de récurrence post opératoire ont été identifiés. Parmi eux certains sont liés aux modalités chirurgicales. Par exemple, la présence de lésions microscopiques inflammatoires sur le néo-iléon terminal est suspectée de favoriser ce risque (92). On a également observé que la récurrence endoscopique était moins fréquente en cas de dérivation du flux fécal vers une iléostomie qu'après anastomose (27). Ainsi, le contact prolongé et sur une grande quantité de surface entre le bol fécal et la muqueuse anastomotique favoriserait la survenue de cette récurrence.

C'est cette dernière constatation qui est à l'origine de la suspicion du rôle que peut avoir la confection de l'anastomose sur le risque de récurrence post opératoire même si cela n'a pas été clairement démontré par des études randomisées (93).

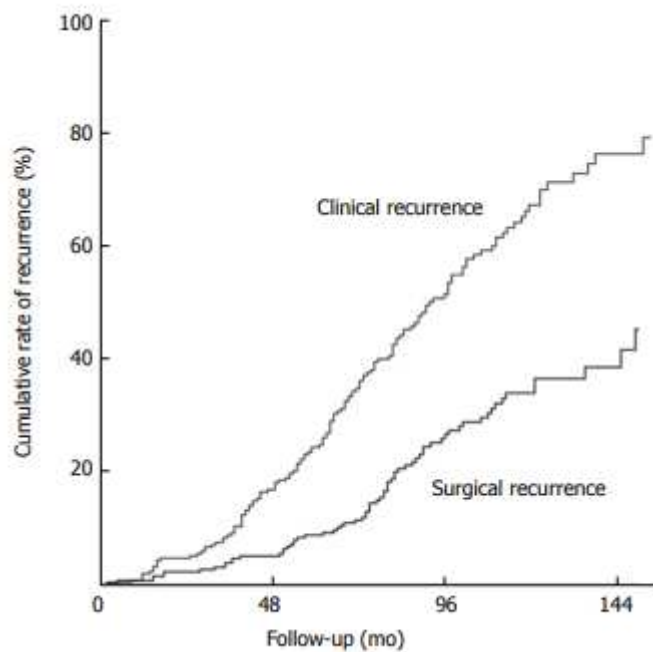


Figure 6 : Taux cumulé de récurrence clinique et de ré-intervention chirurgicale après résection iléo-caecale dans la MC (94)

Actuellement les recommandations de l'ECCO considèrent qu'il est préférable de réaliser de larges anastomoses de type « latéro-latérale » plutôt que des anastomoses « termino-terminales » afin de réduire le risque de récurrence post opératoire (86).

La Kono-S-anastomose (Figure 7) est une technique chirurgicale particulière utilisée au Japon depuis 2003 et expérimentée tout récemment en Europe. Elle consiste en la confection manuelle d'une anastomose dite « antimésentérique » termino-terminale grêlique. La morphologie inversée de cette suture participerait à la réduction du risque de récurrence des lésions inflammatoires. Plusieurs études de faibles effectifs montrent de faibles taux de morbidité opératoire (près de 3% de complications \geq Grade III de Dindo-Clavien), de récurrence clinique, endoscopique et de reprise chirurgicale (95, 96).

Enfin, il a été décrit qu'un antécédent de résection chirurgicale précédant la résection étudiée est aussi un facteur de risque de récurrence post opératoire (93).

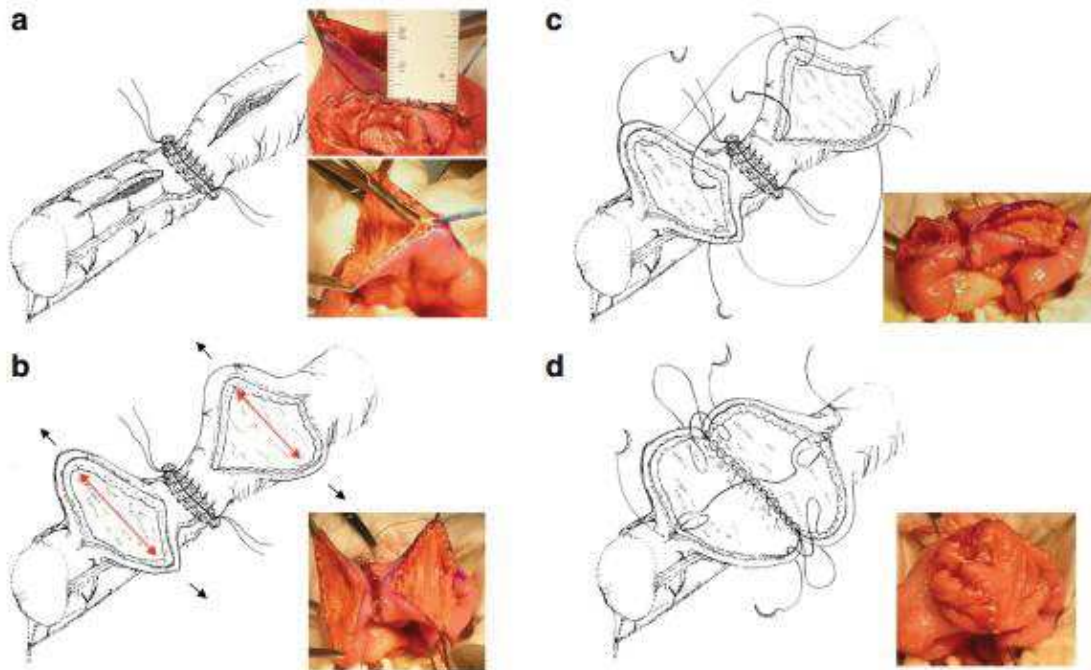


Figure 7 : Schéma explicatif de la Kono-S anastomose (96)

La présence fréquente de multiples atteintes sténosantes étagées dans certaines formes de la MC est l'indication classique des méthodes chirurgicales dites « conservatrices » comme la stricturoplastie qui consiste en la réalisation d'une plastie d'élargissement des sténoses. Cette dernière permet ainsi de réduire le risque de grêle court mais pourrait favoriser le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle dans la MC (97). D'autres études ont mis en lumière des taux importants de morbidité opératoire : 11 % avec 5 % de complications majeures (fistules et lâchage anastomotique, abcès, hémorragie, péritonite) et une efficacité discutée avec un taux de récurrence au site opératoire de 25 % à 46 mois (98). Plusieurs types de stricturoplasties ont été proposés selon la longueur de la sténose. Celles qui sont le plus souvent réalisées sont les stricturoplasties courtes type Heineke Mikulicz, adaptées aux sténoses de moins de 10 cm, les stricturoplasties type Finney sont adaptées aux sténoses plus longues, de 10 à 20 cm (Figure 8).

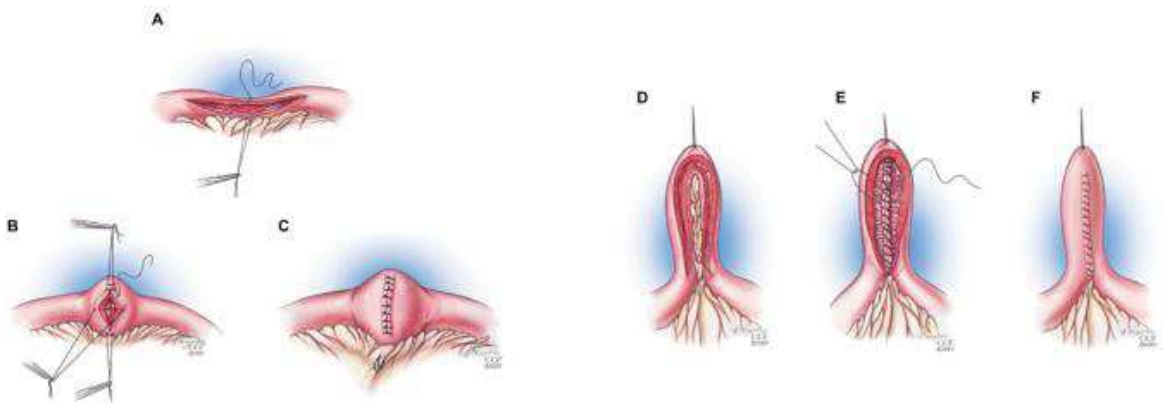


Figure 8 : Stricturoplasties de type Heineke Mikulicz (A-B-C) et de type Finney (D-E-F) (71)

4) Chirurgie colo-rectale

Dans le cadre de la maladie de Crohn les interventions chirurgicales réalisées sur le colon et le rectum sont la colectomie segmentaire, la colectomie subtotala avec iléostomie et sigmoïdostomie, la colectomie subtotala avec anastomose iléo-sigmoïdienne ou iléo-rectale, la proctectomie et la coloproctectomie totale avec iléostomie, et les stomies de dérivation. En cas d'atteinte colique et rectale sans possibilité de conservation rectale la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale a quelques indications limitées dans la maladie de Crohn, sous réserve qu'il n'y ait pas d'atteinte du grêle et/ou de lésions ano-périnéales (Figure 9).

Les indications, en dehors des situations d'urgence, sont les fistules coliques complexes, les colites réfractaires au traitement médical, les sténoses coliques, la présence de dysplasie ou de cancer.

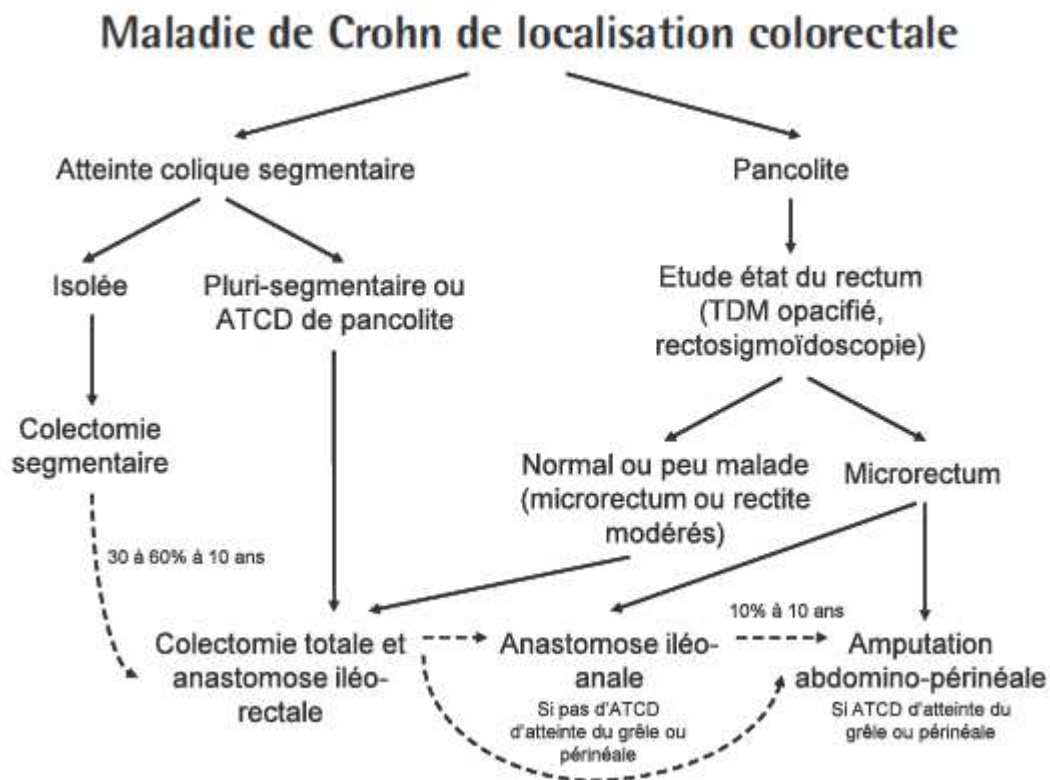


Figure 9 : Algorithme du traitement chirurgical dans la maladie de Crohn de localisation colorectale (99)

5) Chirurgie périnéale

Le chirurgien intervient également en cas de MC de localisation périnéale par la mise à plat ou drainage d'abcès périnéaux et en cas de fistule ano-périnéale symptomatique par la mise en place d'un sétou associé à une antibiothérapie. Les sétous (sans traction) permettent de drainer la fistule, réduire le risque de nouvel abcès ou de transformation en fistule complexe. La probabilité de fermeture de la fistule après le retrait varie entre 14 % et 100 %, elle est plus probable en l'absence d'abcès, de rectite ou de sténose. Le sétou doit donc être retiré après la phase d'induction de l'anti-TNF α et la disparition de la rectite. Les stomies de dérivations améliorent les symptômes des lésions ano-périnéales et la qualité de vie des patients mais seulement 20 % d'entre eux pourront bénéficier de la fermeture de la stomie au long cours (86).

RATIONNEL DE L'ETUDE

Le phénotype de la MC est essentiellement lié au siège principal des lésions chez un patient atteint de MC. Ainsi, la sténose est la complication la plus fréquente des formes iléales (L1) et iléo-coliques (L3) qui représentent près de deux tiers des cas au moment du diagnostic (1,84).

Au fil de l'histoire de la maladie, le risque de développer une maladie de Crohn sténosante augmente et il existe également une augmentation parallèle du risque de résection intestinale avec le temps (figures 10 et 11) (100).

Même si le diagnostic d'une sténose crohnienne paraît en pratique aisé, (association clinique de syndrome occlusif ou subocclusif et signes radiologiques et endoscopiques typiques) on remarque que, dans la littérature, sa définition n'est pas uniforme. Classiquement on retiendra une définition endoscopique qui est : « un rétrécissement de la lumière digestive pouvant entraîner des symptômes obstructifs » (101).

Du point de vue radiologique la définition de la sténose est l'association du rétrécissement de la lumière intestinale (diminuée de plus de 50 %), l'épaississement de la paroi digestive (augmentée de plus de 25 %) et la dilatation en amont de la sténose (diamètre > 3 cm) (54).

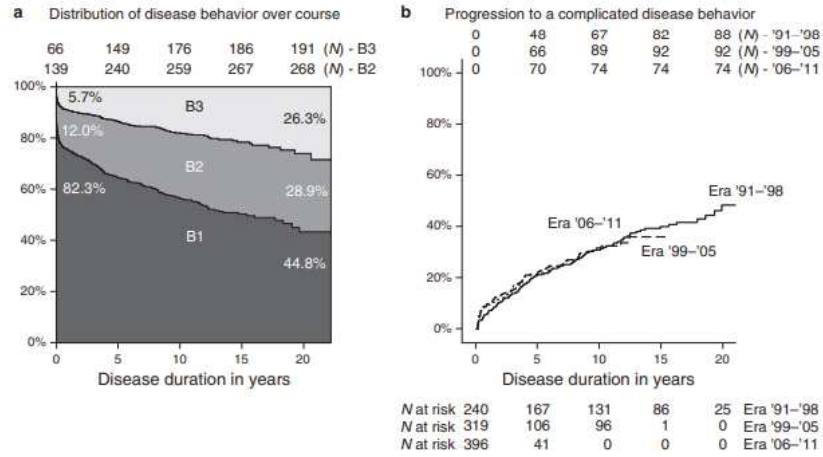


Figure 2. Disease behavior, classified according to the Montreal consensus. (a) The distribution of disease behavior over disease course in the full matory Bowel Disease South Limburg (IBDSL) cohort. (b) The cumulative probability of progression from a B1 to either a B2 or B3 behavior in pati B1 disease at diagnosis, stratified by era of diagnosis. Era '91-'98, patients diagnosed between 1991 and 1998; era '99-'05, patients diagnosed b 1999 and 2005; era '06-'11, patients diagnosed between 2006 and 2011. B1, nonstricturing, nonpenetrating disease; B2, stricturing disease; B3 etrating disease.

Figure 10 : Distribution du phénotype de la MC avec le temps (100)

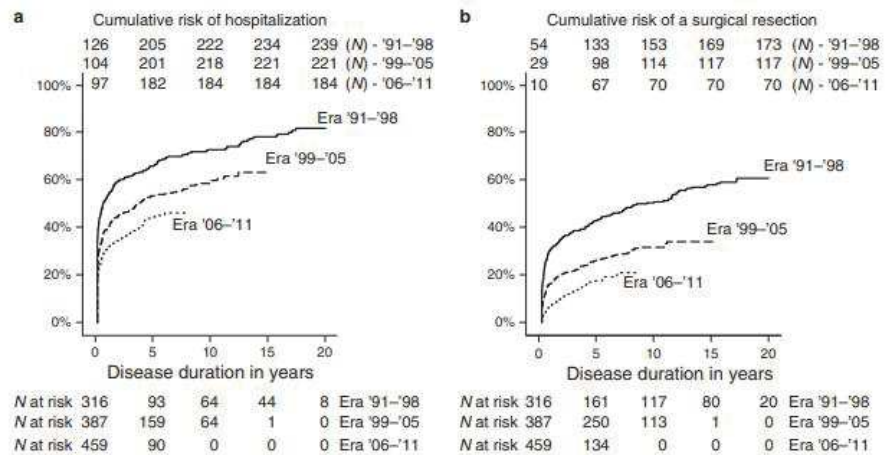


Figure 3. The cumulative risks of long-term outcome measures among the three eras. (a) Hospitalization and (b) surgical resection. The cumulative risks of hospitalization (a) and surgery (b) among the three eras. Era '91-'98, patients diagnosed between 1991 and 1998; era '99-'05, patients diagnosed between 1999 and 2005; era '06-'11, patients diagnosed between 2006 and 2011.

Figure 11 : Risque cumulatif d'hospitalisation et de chirurgie pour les patients atteints de MC avec le temps (100)

Les sténoses liées à la MC peuvent être anatomiquement très différentes notamment de par leur longueur, leur épaisseur, leur localisation (pouvant être peri-anastomotique), leur prédominance fibreuse ou inflammatoire. Le retentissement clinique et anatomique est aussi

très variable, certaines pouvant être asymptomatiques et d'autres pouvant être responsables de syndrome occlusifs avec ou sans signes de souffrance digestive. La différenciation entre une sténose à prédominance fibreuse et celle à prédominance inflammatoire est primordiale. En effet cette caractérisation constitue la véritable pierre angulaire de la stratégie thérapeutique des sténoses symptomatiques car elle influence directement le choix entre le traitement médical anti inflammatoire (le plus souvent anti $TNF\alpha$) et le traitement chirurgical ou endoscopique en cas de sténose majoritairement fibreuse.

La physiopathologie précise de ces sténoses qu'elles soient à prédominance inflammatoire ou fibreuse est encore mal connue mais plusieurs travaux de recherche suggèrent que suite à une brèche de la barrière entérocytaire (ulcération, colite, entérite infectieuse, ischémique) une réaction inflammatoire avec notamment l'expression de plusieurs médiateurs inflammatoires (IL13-17, $TGF\beta$, PDGF) engendre l'accumulation de cellules mésenchymateuses et cellules musculaires lisses matures dans la zone lésée. Ces cellules produisent une matrice extracellulaire (MEC) pour combler le défaut de cellules entérocytaires induit par l'agression du tube digestif. La sténose est le résultat d'une perte d'équilibre entre destruction des entérocytes ou dégradation de la MEC et sa production. Lors d'une agression chronique et sévère des entérocytes, la MEC est produite en excès et est responsable d'une réduction du diamètre luminal se traduisant par une sténose puis une obstruction (71). Aussi, l'inflammation chronique est responsable d'un changement de signaux d'un profil Th1 (médiée par les lymphocytes Th1) vers un profil Th2 qui serait responsable d'une augmentation de la production de cytokines profibrotiques IL-4, IL-6, IL-13 et $TGF\beta$. A noter également que le microbiote pourrait jouer un rôle dans l'établissement d'une sténose en raison notamment de la production du Toll-like receptor (TLR5), cytokine profibrotique (71).

Ainsi plusieurs facteurs de risques de maladie de Crohn sténosante ont été identifiés. Cliniquement, un diagnostic à un âge jeune (avant 40 ans), la nécessité d'une corticothérapie systémique lors de la première poussée, d'anti TNF α et d'azathioprine, le statut tabagique et la localisation iléale sont considérés comme prédisposant au développement d'un phénotype sténosant (71, 101). Des mutations génétiques de gènes de susceptibilité aux MICI tels que NOD2 et ILR-23 seraient également associées à une augmentation du risque de sténose (RR = 33 %), du risque de chirurgie et de récurrence post opératoire mais il pourrait s'agir d'un facteur de confusion car elles sont aussi liées à une atteinte iléale de la MC (101, 102). D'autres études indiquent que certains anticorps circulants dirigés contre les antigènes microbiens du tube digestifs sont détectés à des taux élevés dans le phénotype sténosant de la MC tels que les anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et l'anti protéine-C membranaire d'*Escherichia coli* (anti OmpC).

Comme exposé précédemment, le risque de maladie de Crohn sténosante augmente parallèlement à l'augmentation du risque d'intervention chirurgicale du fait que celle-ci soit indiquée en cas de sténose longue, à prédominance fibreuse, non accessible à un traitement endoscopique et associée à la présence concomitante d'une fistule. La principale complication à distance de la chirurgie est la récurrence inflammatoire et celle-ci intervient très fréquemment au site de l'anastomose comme illustré par le modèle de la récurrence endoscopique chirurgicale. Elle est caractérisée par, les premiers jours, un infiltrat inflammatoire focal au sein de l'intestin pré-anastomotique puis quelques mois après par l'apparition d'ulcérations, d'abord aphtoïdes et ensuite de plus en plus larges et profondes ayant pour conséquences l'établissement d'une sténose plus ou moins fibreuse à distance (Figure 12).

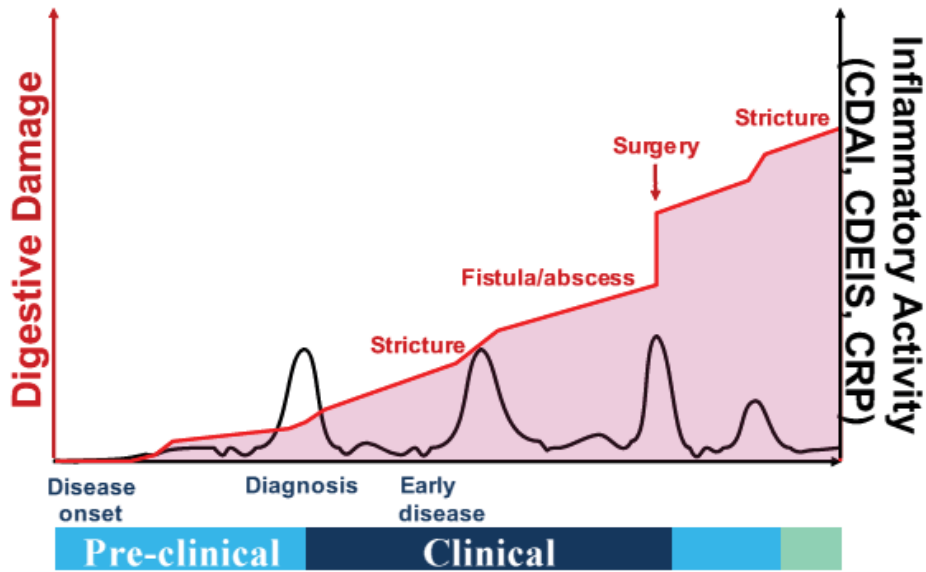


Figure 12 : Progression des lésions digestives et de l'activité inflammatoire au cours de l'histoire de la MC. (103)

Le risque de récurrence clinique est de 10 à 30 % à 1 an et de 50 % à 10 ans de l'opération. Dans le travail princeps de Rutgeerts & al (47), le taux de récurrence endoscopique à 12 mois était de 60 à 80 % en absence de traitement post opératoire. La sévérité des lésions (classées de i0 à i4) constatées à la coloscopie faite entre 6 et 12 mois était un facteur prédictif de la récurrence clinique. Ainsi, la récurrence endoscopique i4 est associée à un risque de récurrence clinique de 70 % à 1 an et de 100 % à 4 ans (Figure 13) (47).

Cette récurrence endoscopique puis clinique est corrélée au risque de ré-intervention qui est estimé de 20-25 % à 5 ans, 35 % à 10 ans et près de 50 % 15 ans après la première chirurgie (84). Il y a donc un risque de ré-intervention qui expose le patient à une inflation du taux de morbidité périopératoire lors de chaque intervention mais surtout à une augmentation du risque de syndrome de malabsorption par grêle court.

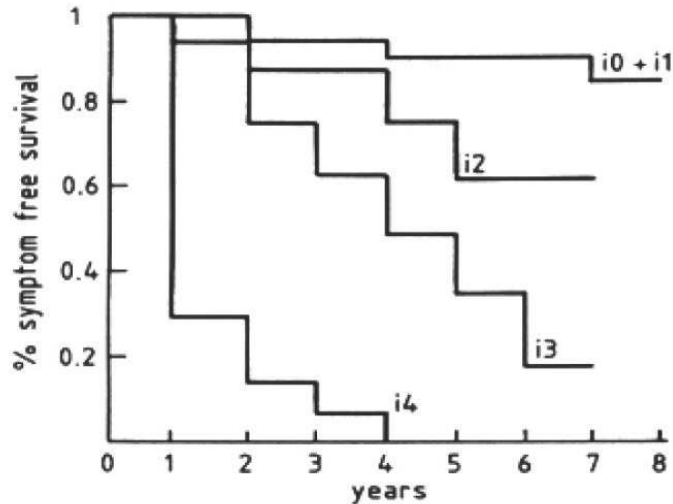


Figure 13 : Courbe de survie sans récurrence clinique en fonction du score de Rutgeerts à 1 an de la chirurgie (50)

En dehors du score de Rutgeerts, d'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant majorer le risque de récurrence post opératoire. En effet, le tabagisme, l'antécédent de résection intestinale (avant celle étudiée), l'absence de traitement prophylactique, le phénotype pénétrant à la chirurgie, l'atteinte périnéale, une longueur de résection > 50 cm et la présence de plexite myentérique et de granulome sur la pièce opératoire sont considérés comme facteurs de risque de récurrence post opératoire (70).

La connaissance de facteurs prédictifs de récurrence post opératoire permet de sélectionner des groupes de patients à risque de rechute, et ainsi d'optimiser la prise en charge post opératoire des patients en adaptant le traitement préventif au niveau de risque. Les recommandations actuelles de l'ECCO et de l'algorithme français de prise en charge de la MC post opératoire suggèrent d'évaluer les facteurs de risques à J15 de l'intervention puis d'évaluer la récurrence endoscopique par le score de Rutgeerts à 6 mois pour adapter le traitement d'entretien de la maladie (Figure 14). Ce traitement participera au contrôle de l'inflammation du tube digestif et à la prévention de la récurrence post opératoire.

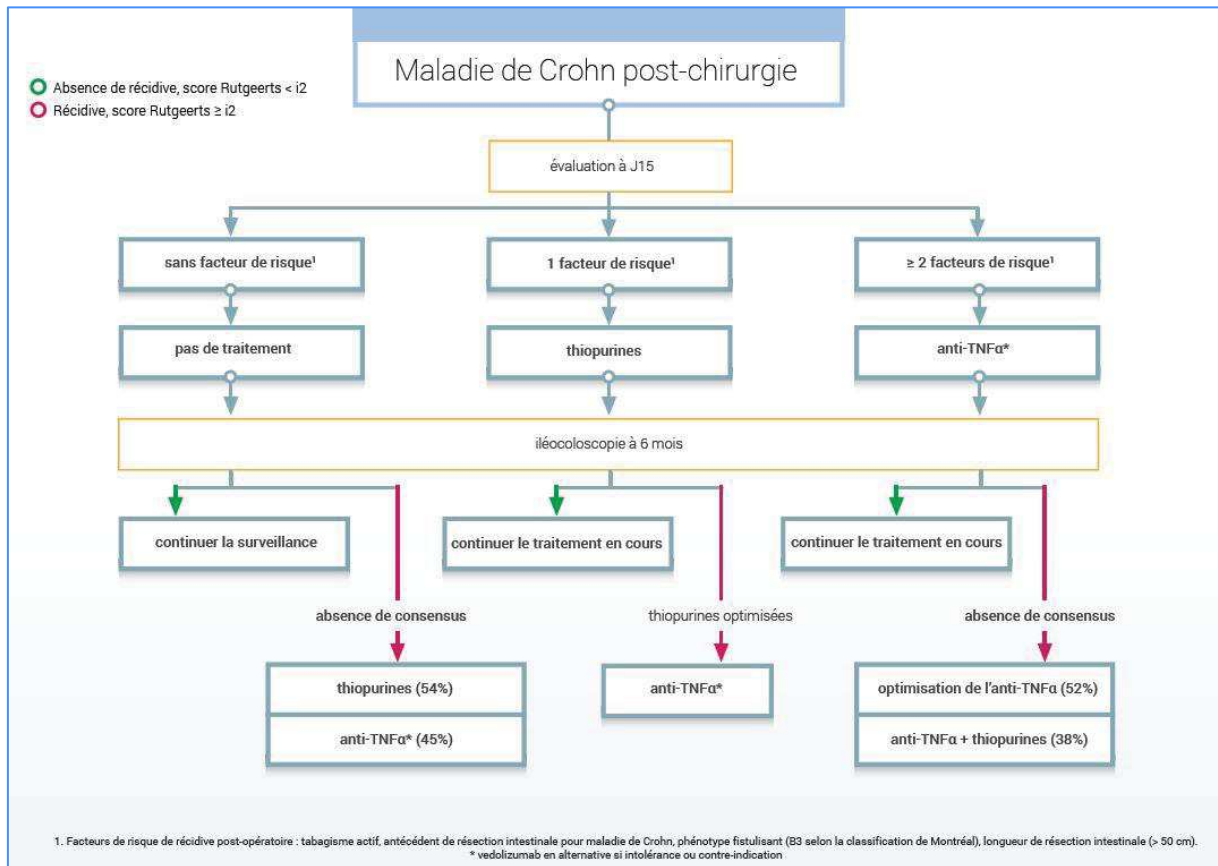


Figure 14 : Algorithme français de prise en charge de la MC post opératoire (48)

Les facteurs de risque de la MC sténosante et de la récurrence post opératoire sont bien identifiés mais ceux relatifs à la survenue de sténoses post opératoires sont peu étudiés dans la littérature, les études traitant principalement de l'épidémiologie descriptive et de leur prise en charge en comparaison aux sténoses « de novo ». Elles pourraient représenter entre 41 et 69 % des sténoses dans la MC et seraient présentes dans 15 % des cas à 1 an et dans près de 50 % des cas à 3 ans de la chirurgie (76,104).

L'objectif de ce travail était d'évaluer le taux de survenue de sténoses post opératoire chez des patients atteints de maladie de Crohn opérés d'une résection intestinale et d'identifier des facteurs prédisposants à la survenue d'une sténose post opératoire, afin de permettre de mieux sélectionner les patients à risque, d'adapter leur traitement de fond et leur suivi après la chirurgie.

PATIENTS ET METHODES

I] Nature et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective menée au sein des services de Chirurgie Générale et Digestive et d'Hépatogastro-entérologie et Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux universitaires de Strasbourg) recueillant et analysant des données de patients opérés pour leur maladie de Crohn entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de survenue de sténoses post opératoire chez des patients atteints de maladie de Crohn opérés d'une résection intestinale iléale ou iléo colique.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Identifier des facteurs prédictifs de survenue d'une récurrence post opératoire sous forme de sténose

- Décrire la durée d'apparition moyenne d'une sténose post opératoire

- Décrire la prise en charge de la sténose post opératoire chez les sujets opérés par résection iléale ou iléo-colique pour une maladie de Crohn

II] Population de l'étude

A) Critères d'inclusion

- Âge \geq 18 ans
- Diagnostic certain de MICI (selon les critères de l'ECCO) (59)
- Patients opérés d'au moins une résection iléale segmentaire ou iléocæcale ou iléocolique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018 dans le cadre du traitement de la maladie de Crohn.

B) Critères d'exclusion

- Âge $<$ 18 ans
- Résection iléale, iléo-caecale ou iléocolique réalisée pour une autre raison que la maladie de Crohn.
- Présence d'une dysplasie de haut grade ou de signes de malignité sur la pièce opératoire.

Tous les patients opérés remplissant ces critères ont été inclus dans l'étude.

III] Recueil de données

A) Caractéristiques des patients

Les données concernant les caractéristiques des patients et de leur maladie ont été recueillies rétrospectivement avant et après la date de l'intervention chirurgicale. Il s'agit de : leur sexe, leur âge lors la chirurgie, la durée d'évolution de la maladie de Crohn au moment de l'opération, la présence d'antécédents familiaux de MC, de manifestations extra-digestives, un antécédent éventuel de chirurgie indiquée pour le traitement de leur MC, leur statut tabagique à la chirurgie, le phénotype et la localisation de la MC selon la classification de Montréal, la présence de LAP, l'étendue des lésions inflammatoires au moment de l'intervention, les traitements utilisés avant l'intervention. L'étendue des lésions était souvent estimée par un examen d'imagerie réalisé avant la résection intestinale. Souvent, la longueur des segments digestifs atteints était mentionnée dans le compte rendu du radiologue mais si ce n'était pas le cas, elle était mesurée à l'aide du même logiciel d'interprétation.

B) Données péri-opératoires

Ensuite, ont été relevées les conditions opératoires avec : la présence d'un traitement de la poussée ou de fond dans le mois précédent l'intervention en précisant, le cas échéant, sa nature, les conditions dans lesquelles a été réalisée l'intervention chirurgicale (urgence ou programmée), l'indication de l'intervention chirurgicale et les données biologiques au moment de l'intervention que sont les taux sériques de CRP et d'albumine. En cas de

chirurgie en deux temps, ce sont les taux présents lors du rétablissement de continuité qui ont été recueillis.

D'autres éléments portant sur l'intervention en elle-même ont été identifiés : le type de résection (résection iléale segmentaire, iléo-colectomie ou iléo-caecale), la voie d'abord chirurgicale (laparotomie ou cœlioscopie), le temps chirurgical (stomie définitive, rétablissement de continuité en 1 ou 2 temps), la position et la confection de l'anastomose (manuelle ou mécanique, termino-latérale, termino-terminale ou latéro-latérale) et la longueur de résection du tube digestif.

Les complications opératoires sont relevées et classés selon la classification de Dindo-Clavien allant du grade I (moins sévère) au grade V (décès) (Tableau 6).

<p>Grade 1 Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade</p>
<p>Grade 2 Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale</p>
<p>Grade 3 a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale</p>
<p>Grade 4 Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse) b) Dysfonction multiorganique</p>
<p>Grade 5 Décès du patient</p>

Tableau 6 : Classification de Dindo-Clavien

Les données histopathologiques provenant des comptes rendus d'analyse des pièces opératoires ont été recueillies, il s'agit de : la présence de fibrose, l'atteinte inflammatoire microscopique des marges opératoires et la présence d'un granulome.

C) Données de suivi post opératoire.

Après l'intervention, les données de prise en charge et de suivi ont été relevées. Ainsi, le score endoscopique de Rugeerts à 6-12 mois apparaissant dans le compte rendu endoscopique ou calculé selon les conclusions du gastro-entérologue, l'absence de traitement de fond ou la nature des traitements utilisés, la présence d'une sténose post opératoire (définie de façon endoscopique et/ou radiologique), son délai d'apparition, la localisation de cette sténose (peri-anastomotique ou non), son caractère majoritairement fibreux ou inflammatoire à l'aide des données endoscopiques et/ou radiologiques (présence d'ulcération, rehaussement, signe du peigne, adénopathies) et sa prise en charge (traitement médical, endoscopique et/ou chirurgical).

IV] Analyses statistiques

Le critère de jugement principal de l'étude est la présence ou non d'une sténose post opératoire définie par soit par sa définition endoscopique (rétrécissement de la lumière intestinale) soit par sa définition radiologique (l'association d'un rétrécissement de la lumière intestinale de l'épaississement de la paroi digestive et de la dilatation en amont de la sténose).

Ce critère permet de classer les patients en deux groupes, un groupe de « cas » ayant présenté une ou plusieurs sténoses après l'intervention chirurgicale et un groupe de « témoins » n'ayant pas présenté de sténose. Les données de suivi des patients ont été recueillies jusqu'au 31 décembre 2019. Ainsi le suivi maximal de ces patients est de 11 ans et au minimum d'un an.

Les données descriptives des caractéristiques des patients, de leur maladie, des conditions de l'opération, des données de suivi et de prise en charge post opératoire sont présentées par leur médiane (avec intervalle interquartile : IQR) et leur moyenne (avec écart-type) pour les variables quantitatives et par proportion sous la forme d'un pourcentage pour les variables qualitatives.

La comparaison des variables continues entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant le test t de Student ou le test de Mann-Whitney, en fonction des hypothèses d'utilisation de chacun de ces tests. Pour la comparaison des variables qualitatives entre les 2 groupes, le test du Chi-2 de Pearson a été utilisé si les conditions d'application le permettaient ; si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé.

La distribution normale des variables continues a été déterminée à l'aide du test de Shapiro-Wilk ou de manière graphique. L'odds ratio avec un intervalle de confiance à 95 % a été présenté pour chaque variable.

Une analyse multivariée a été réalisée en utilisant la régression logistique. Dans le modèle, les variables qui avaient, dans l'analyse univariée, une p-value < 0.20 ainsi que celles qui semblaient pertinentes ont été incluses. Afin d'éliminer les variables peu pertinentes et construire ce modèle final, la méthode stepwise descendante a été utilisée avec le critère de l'AIC (Akaike Information Criterion).

Les p-valeurs < 0.05 étaient considérées comme significatives. Une courbe de survie sans sténose a été produite avec un intervalle de confiance à 95 %. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.0

RESULTATS

Cent quatre-vingt-un patients suivis pour une MC ont eu une résection intestinale de type iléale segmentaire, iléo-caecale ou iléo-colectomie entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018 à l'hôpital de Hautepierre, à Strasbourg. Parmi ces patients, 21 ont été exclus de l'étude : 11 patients ont eu une résection carcinologique pour tumeur invasive du tube digestive, 2 patients n'avaient pas une MC clairement établie et avaient des données histopathologiques compatibles avec une RCH, 4 patients ont été opérés pour perforation lors d'un examen ou une intervention endoscopique, 1 patient a été opéré pour une tumeur bénigne, 1 patient pour une ischémie mésentérique, 1 dans le cadre d'une chirurgie gynécologique élargie, 1 a eu une laparotomie sans geste (erreur de codage).

Ce sont donc au total 160 patients opérés pour leur maladie de Crohn qui ont été inclus.

Parmi ces patients, 28 ont été perdus de vue après l'intervention avant 1 an de suivi et ont été exclus de l'analyse du critère de jugement principal.

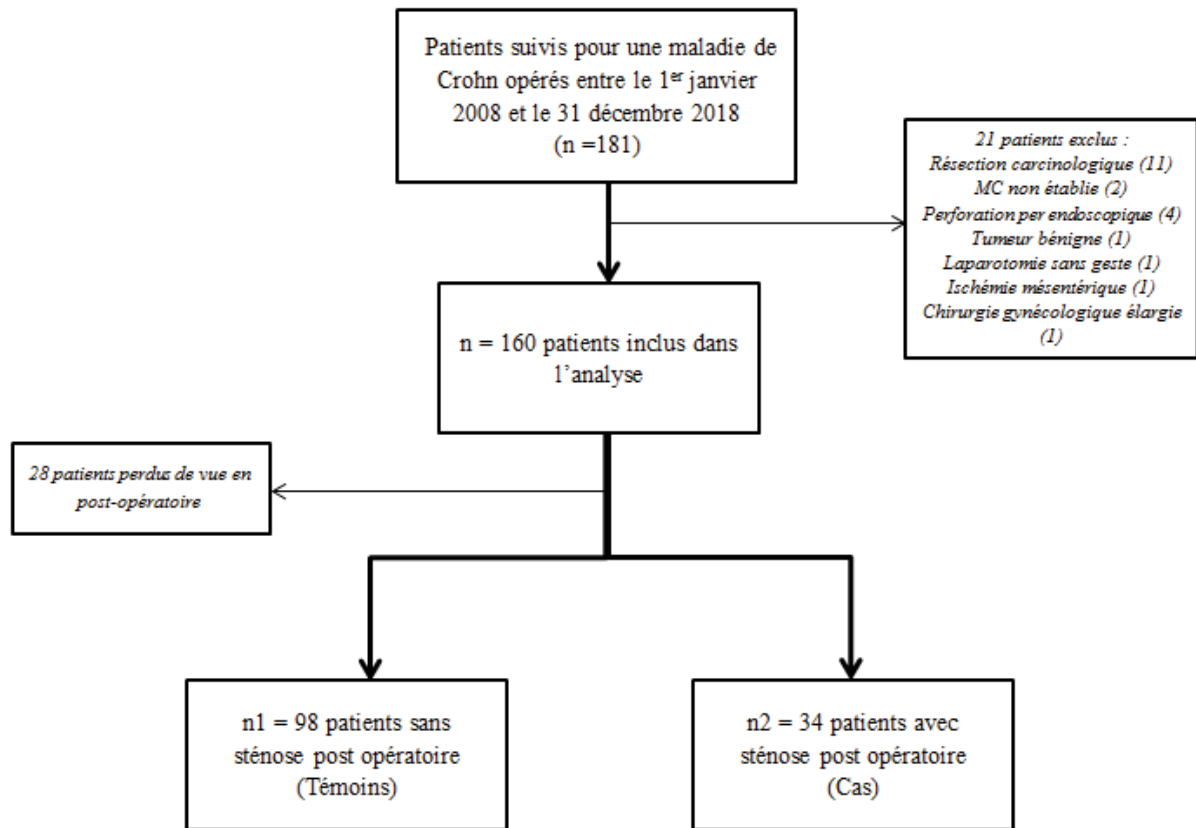


Figure 15 : Flow chart de l'étude

I] Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients et de leur maladie sont représentées dans le tableau 7. Il s'agissait majoritairement de patients sans antécédent chirurgical en lien avec la MC (65,6 %), ayant une MC compliquée (97,5 %) de phénotype sténosant ou mixte (76,3 %). Les lésions inflammatoires étaient le plus souvent localisées au niveau de l'iléon ou iléo-coliques (43,8 et 45,6 %) avec une étendue souvent inférieure à 20 cm (61,6 %). Un peu moins d'un tiers de ces patients ont présenté des LAP, 20 % avaient des manifestations extra digestives et 7 % des antécédents familiaux connus de MC. L'âge médian du patient lors la chirurgie était

de 39 ans (minimum : 18 ans et maximum : 82 ans) et la durée médiane d'évolution de la maladie de 9 ans (minimum : 0 et maximum : 43 ans). Au total, 23,1 % des patients étaient fumeurs actifs lors de l'intervention, 38,2 % des patients ayant présenté une sténose post opératoire présentaient un tabagisme actif contre 20,4 % chez les patients témoins.

Concernant les traitements utilisés dans l'histoire de leur maladie, un peu moins de la moitié de ces patients étaient naïfs d'anti TNF α (42,8 %) et de l'azathioprine (42,1 %). Les patients ayant déjà bénéficié d'un anti TNF α ou de l'azathioprine étaient majoritaires dans le groupe de cas (67,7 % et 73,5 % respectivement).

Vingt-trois virgule trois pour cent de ces patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par budésonide.

Peu de patients avaient été traités par les nouvelles biothérapies (vedolizumab et ustekinumab) avant l'opération (n=3, 1,9 % et n = 4, 2,5 % respectivement).

Caractéristiques	Témoins (n1 = 98)	Cas (n2 = 34)	Total (n= 160)
Sexe			
Masculin	45 (45,9%)	16 (47,1%)	79 (49,4%)
Féminin	53 (54,1%)	18 (52,9%)	81(50,6%)
Antécédent chirurgical			
< 1	63 (64,3%)	22 (64,7%)	105 (65,6%)
≥ 1	35 (35,7%)	12 (35,3%)	55 (34,4%)
Tabagisme actif			
Non	78 (79,6%)	21 (61,8%)	123 (76,9%)
Oui	20 (20,4%)	13 (38,2%)	37 (23,1%)
Antécédents familiaux de MICI			
Non	92 (93,9%)	31 (91,2%)	149 (93,1%)
Oui	6 (6,1%)	3 (8,8%)	11 (6,9%)
Age du patient à la chirurgie			
Médiane (IQR) (années)	41,00 (21,00)	38,00 (20,25)	39,00 (22,00)
Moyenne (écart-type) (années)	43,03 (15,53)	38,91 (13,80)	41,25 (14,18)
Age de la maladie à la chirurgie			
Médiane (IQR) (minimum ; maximum) (années)	10,00 (15,00)	8,00 (9,75)	9,00 (14,00) (0 ; 43)
Moyenne et écart-type (années)	11,78 (10,27)	9,76 (7,42)	11,5 (9,57)
Phénotype de la maladie :			
inflammatoire pure	2 (2%)	0 (0%)	4 (2,5%)
sténosante	38 (38,8%)	14 (41,2%)	60 (37,5%)
pénétrante	19 (19,4%)	5 (14,7%)	34 (21,2%)
mixte	39 (39,8%)	15 (44,1%)	62 (38,8%)
Localisation de la maladie			
Iléale	48 (49%)	11 (32,4%)	70 (43,8%)
Colique	5 (5,1%)	2 (5,9%)	7 (4,4%)
Iléo-colique	38 (38,8%)	18 (52,9%)	73 (45,6%)
Proximale et distale	7 (7,1%)	3 (8,8%)	10 (6,2%)
Etendue de la maladie			
<20cm	55 (59,8%)	16 (55,2%)	90 (61,6 %)
20-40cm	23 (25%)	11 (37,9%)	39 (26,7%)
>40cm	14 (15,2%)	2 (6,9%)	17 (11,6%)
Présence de lésions ano-périnéales			
Non	70 (71,4%)	25 (73,5%)	116 (72,5%)
Oui	28 (28,6%)	9 (26,5%)	44 (27,5%)
Manifestations extra-digestives			
Non	75 (76,5%)	26 (76,5%)	127 (79,4%)
Oui	23 (23,5%)	8 (23,5%)	33 (20,6%)
Traitement antérieur budésotide			
Non	74 (75,5%)	30 (88,2%)	122 (76,7%)
Oui	24 (24,5%)	4 (11,8%)	37 (23,3%)
Traitement antérieur 5-ASA			
Non	63 (64,3%)	23 (67,7%)	107 (67,3%)
Oui	35 (35,7%)	11 (32,4%)	52 (32,7%)

Traitement antérieur azathioprine	40 (40,8%)	9 (26,5%)	67 (42,1%)
Non	58 (59,2%)	25 (73,5%)	92 (57,9%)
Oui			
Traitement antérieur méthotrexate	91 (92,9%)	31 (91,2%)	149 (93,1%)
Non	7 (7,1%)	3 (8,8%)	11 (6,9%)
Oui			
Traitement antérieur Anti TNFα	41 (41,8%)	11 (32,4%)	68 (42,8%)
Non	57 (58,2%)	23 (67,7%)	91 (57,2%)
Oui			
Traitement antérieur vedolizumab	96 (98,0%)	34 (100,0%)	156 (98,1%)
Non	2 (2,0%)	0 (0,0%)	3 (1,9%)
Oui			
Traitement antérieur ustekinumab	97 (99,0%)	32 (94,1%)	155 (97,5%)
Non	1 (1,0%)	2 (5,9%)	4 (2,5%)
Oui			

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et de leur MC

II] Caractéristiques liées à la chirurgie

Les données descriptives péri-opératoires sont résumées dans le tableau 8. La majorité des patients ont été opérés par résection iléo-colique (ou iléocœcale) par laparotomie et avec un rétablissement de continuité dans le même temps (87,5 %, 68,1 % et 68,8 % respectivement). L'anastomose était réalisée dans le même temps opératoire dans 82,3 % des cas avec sténose post opératoire contre 62,2 % des patients sans sténose post opératoire.

L'anastomose était manuelle dans près de 95 % des cas et latéro-latérale dans 60,7 % des cas.

La longueur médiane de résection était de 30 cm. Le taux médian de CRP et l'albuminémie étaient de 13 mg/L et 32 g/L respectivement en pré opératoire. La chirurgie était réalisée en urgence dans 27,5 % des cas et pour un syndrome occlusif dans 13,1 % des cas.

Aucune complication opératoire n'est décrite pour 63,8 % des patients. Quinze pour cent des patients ont présenté une ou plusieurs complications de grade ≥ 3 (selon la classification de

Dindo-Clavien). Les complications de grade 1 (10,6 %) étant majoritairement secondaires à un iléus fonctionnel post opératoire retardant la réalimentation orale ou un abcès de paroi mis à plat au lit du patient. Les complications de grade 2 (10,6 %) étaient dominées par une déglobulisation nécessitant une transfusion. Les complications de grade 3 (8,8 %) correspondaient principalement à des collections profondes avec parfois fistule anastomotique imposant une reprise chirurgicale. Six virgule deux pour cent des patients présentaient des complications de grade 4, majoritairement des insuffisances multi viscérales indiquant une prise en charge en soins intensifs ou réanimation.

Sur l'examen histologique, 28,3 % des pièces anatomiques étaient le siège d'un granulome, 35,1 % présentaient une atteinte inflammatoire des marges et 82,4 % des lésions évocatrices de fibrose. L'atteinte des marges et la présence d'un granulome étaient plus fréquentes chez les patients cas que chez les témoins (43,8 % contre 31,2 % et 35,3 % contre 25,5 % respectivement).

Soixante-cinq patients opérés avaient reçu un traitement en lien avec la MC dans le mois précédent l'opération. Ce traitement était le plus souvent une corticothérapie (21,4 %), un immunosuppresseur (18,2 %) ou un anti TNF α (13,6 %).

Caractéristiques	Témoins (n1 = 98)	Cas (n2 = 34)	Total (n= 160)
Type de Chirurgie Résection iléale segmentaire Résection iléo-colique	12 (12,2%) 86 (87,8%)	4 (11,8%) 30 (88,2%)	20 (12,5%) 140 (87,5%)
Voie d'abord chirurgicale Laparotomie Cœlioscopie	69 (70,4%) 29 (29,6%)	24 (70,6%) 10 (29,4%)	109 (68,1%) 51 (31,9%)
Temps chirurgical Stomie définitive Rétablissement de continuité en deux temps Rétablissement de continuité en un temps	14 (14,3%) 23 (23,5%) 61 (62,2%)	2 (5,9%) 4 (11,8%) 28 (82,3%)	18 (11,2%) 32 (20,0%) 110 (68,8%)
Position de l'anastomose Termino-terminale Latéro-terminale Latéro-latérale	3 (3,9%) 27 (35,1%) 47 (61,0%)	3 (12,5%) 8 (33,3%) 13 (54,2%)	7 (5,7%) 41 (33,6%) 74 (60,7%)
Type d'anastomose Manuelle Mécanique	74 (97,4%) 2 (2,6%)	20 (87,0%) 3 (13,0%)	112 (94,9%) 6 (5,1%)
Longueur de la résection Médiane (IQR) (minimum ; maximum) (cm) Moyenne (écart-type) (cm)	30,00 (18,75) 33,60 (19,06)	34,0 (17,00) 34,09 (15,42)	30 (17,50) (4 ; 108) 33,54 (19,27)
Caractère urgent de la chirurgie Non Oui	69 (70,4%) 29 (29,6%)	26 (76,5%) 8 (24,5%)	116 (72,5%) 44 (27,5%)
Chirurgie pour occlusion intestinale Non Oui	85 (86,7%) 13 (13,3%)	29 (85,3%) 5 (14,7%)	139 (86,9%) 21 (13,1%)
Taux d'albumine à la chirurgie Médiane (IQR) (g/L) Moyenne (écart type) (g/L)	31,00 (10,00) 31,21 (7,19)	33,00 (8,00) 32,33 (6,92)	32,00 (10,00) 32,47 (6,79)
Taux de CRP à la chirurgie Médiane (IQR) (mg/L) Moyenne (écart type) (mg/L)	12,50 (27,00) 31,97 (58,76)	13,00 (8,00) 34,65 (48,23)	13,00 (28,00) 31,40 (52,59)
Complications opératoires (Grade Dindo-Clavien) Aucune Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4-5	62 (63,3%) 8 (8,2%) 12 (12,2%) 9 (9,2%) 7 (7,1%)	21 (61,8%) 6 (17,6%) 3 (8,8%) 2 (5,9%) 2 (5,9%)	102 (63,8%) 17 (10,6%) 17 (10,6%) 14 (8,8%) 10 (6,2%)
Aucun traitement péri-opératoire Non Oui	54 (56,2%) 42 (43,8%)	22 (66,7%) 11 (33,3%)	89 (57,8%) 65 (42,2%)

Corticothérapie péri-opératoire			
Non	72 (75,0%)	29 (87,9%)	121 (78,6%)
Oui	24 (25,0%)	4 (12,1%)	33 (21,4%)
Budésonide péri-opératoire			
Non	90 (93,8%)	29 (87,9%)	140 (90,9%)
Oui	6 (6,2%)	4 (12,1%)	14 (9,1%)
Immunosuppresseur péri-opératoire			
Non	78 (81,2%)	25 (75,8%)	126 (81,8%)
Oui	18 (18,8%)	8 (24,2%)	28 (18,2%)
Anti TNFα péri-opératoire			
Non	82 (85,4%)	27 (81,8%)	133 (86,4%)
Oui	14 (14,6%)	6 (18,2%)	21 (13,6%)
Vedolizumab péri-opératoire			
Non	95 (99,0%)	33 (100,0%)	152 (98,7%)
Oui	1 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Ustekinumab péri-opératoire			
Non	96 (100,0%)	32 (97,0%)	153 (99,3%)
Oui	0 (0,0%)	1 (3,0%)	1 (0,6%)
Atteinte histologiques des berges chirurgicales			
Non	64 (68,8%)	18 (56,2%)	98 (64,9%)
Oui	29 (31,2%)	14 (43,8%)	53 (35,1%)
Fibrose sur pièce anatomique			
Non	19 (19,4%)	4 (11,8%)	28 (17,6%)
Oui	79 (80,6%)	30 (88,2%)	131 (82,4%)
Granulome sur pièce anatomique			
Non	73 (74,5%)	22 (64,7%)	114 (71,7%)
Oui	25 (25,5 %)	12 (35,3%)	45 (28,3%)

Tableau 8: Données péri-opératoires des patients opérés pour leur MC

III] Suivi post opératoire

Les données concernant le suivi et la prise en charge post opératoire sont exposées dans le tableau 9.

La récurrence endoscopique à 6-12 mois définie par un score de Rutgeerts \geq i2 a été observée pour plus de la moitié des patients opérés (53,5 %).

Par la suite, les patients ont été traités pour la plupart avec un traitement médical pour contrôler l'inflammation et prévenir la récurrence (77,7 %). Ils ont reçu un traitement par immunosuppresseur dans 27,7 % des cas, et un traitement par anti TNF α dans 46,9 % des cas.

Trente-quatre patients ont présenté une sténose post opératoire lors d'un suivi minimal de 1 an (« cas ») et 98 patients n'ont pas présenté de sténose (« témoins »).

Caractéristiques	Témoins (n1 = 98)	Cas (n2 = 34)	Total (n= 160)
Score de Rutgeerts post opératoire			
i0	28 (37,3%)	2 (7,7%)	30 (29,7%)
i1	15 (20,0%)	2 (7,7%)	17 (16,8%)
i2	17 (22,7%)	6 (23,1%)	23 (22,8%)
i3	10 (13,3%)	0 (0,0%)	10 (9,9%)
i4	5 (6,7%)	16 (61,5%)	21 (20,8%)
Aucun traitement de fond post opératoire			
Non	73 (79,3%)	27 (79,4%)	101 (77,7%)
Oui	19 (20,6%)	7 (20,6%)	29 (22,3%)
Budésonide post opératoire			
Non	88 (95,7%)	33 (97,1%)	125 (96,2%)
Oui	4 (4,3%)	1 (2,9%)	5 (3,8%)
Immunosuppresseur post opératoire			
Non	69 (75,0%)	22 (64,7%)	94 (72,3%)
Oui	23 (25,0%)	12 (35,3%)	36 (27,7%)
Anti TNFα post opératoire			
Non	47 (51,1%)	18 (52,9%)	69 (53,1%)
Oui	45 (48,9%)	16 (47,1%)	61 (46,9%)
Combothérapie post opératoire			
Non	86 (93,5%)	32 (94,1%)	123 (93,9%)
Oui	6 (6,5%)	2 (5,9%)	8 (6,1%)
Vedolizumab post opératoire			
Non	89 (96,7%)	33 (97,1%)	126 (96,9%)
Oui	3 (3,3%)	1 (2,9%)	4 (3,1%)
Ustekinumab post opératoire			
Non	85 (92,4%)	34 (100,0%)	123 (94,6%)
Oui	7 (7,6%)	0 (0,0%)	7 (5,4%)

Tableau 9 : Récidive endoscopique selon le score de Rugeerts et prise en charge après la chirurgie

IV] Prise en charge de la sténose post opératoire

Le tableau 10 résume les données concernant la sténose post opératoire quand elle est observée. Cette sténose était majoritairement anastomotique (76,5 %) à prédominance inflammatoire (80,7 %). Elle était prise en charge, le plus souvent, par traitement médicamenteux (52,9 %) mais une nouvelle chirurgie était nécessaire dans 26,5 % des cas. Le traitement endoscopique intervenait dans les mêmes proportions que la chirurgie.

Le délai médian de survenue de cette sténose post opératoire était de 51 mois (IC 95 % [37,5 ; 75]). Ceci est également illustré par la figure 16 qui représente la courbe de survie sans sténose des patients « cas ».

Caractéristiques	Cas (n2 = 34)
Délai diagnostique de la sténose après la chirurgie	
Médiane (mois)	51,00
Moyenne (mois)	51,68
Sténose anastomotique	
Non	8 (23,5%)
Oui	26 (76,5%)
Caractère prédominant fibreux ou inflammatoire	
Fibreux	6 (19,4%)
Inflammatoire	25 (80,7%)
Prise en charge	
Traitement médical	18 (52,9%)
Traitement endoscopique	7 (20,6%)
Traitement chirurgical	7 (20,6%)
Traitement endoscopique et chirurgical	2 (5,9%)

Tableau 10 : Caractéristiques et prise en charge des sténoses post opératoires

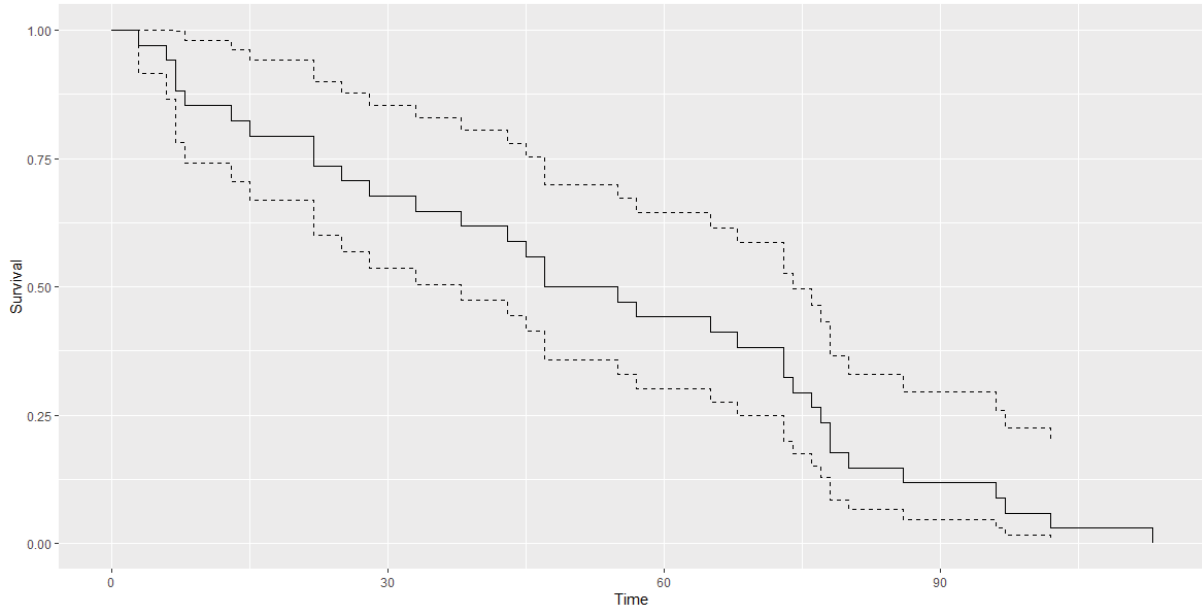


Figure 16 : Courbe de survie sans sténose post opératoire des patients « cas » (médiane = 51 mois) et intervalle de confiance à 95 % [37,5 ; 75]

V] Facteurs prédictifs de sténose post opératoire

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de survenue d'une sténose post opératoire étaient le tabagisme actif et le score de Rutgeerts $> i2$, ($p = 0,0386$ et $<0,001$ respectivement) (Tableau 11).

Il n'a pas été retrouvé d'association significative pour les autres variables.

En analyse multivariée, le tabagisme actif apparaissait comme un facteur de risque de survenue d'une sténose post opératoire (OR à 3,0048 (IC 95% [1,0295 ; 8,7701]) avec un $p < 0,05$) (Tableau 12).

Facteurs	P-value
Sexe	0,9085
Antécédent chirurgical	0,9648
Tabagisme actif	0,0386
Antécédents familiaux de MICI	0,5903
Age du patient à la chirurgie	0,1733
Age de la maladie à la chirurgie	0,6625
Phénotype de la maladie	0,9111
Localisation de la maladie	0,3717
Etendue de la maladie	0,2799
Présence de lésions ano-périnéales	0,8142
Manifestations extra-digestives	0,9943
Traitement antérieur budésonide	0,1178
Traitement antérieur 5-ASA	0,723
Traitement antérieur azathioprine	0,1357
Traitement antérieur Méthotrexate	1
Traitement antérieur Anti TNF α	0,4425
Traitement antérieur vedolizumab	1
Traitement antérieur ustekinumab	0,3254
Type de chirurgie	0,9411
Voie d'abord chirurgicale	0,9842
Temps chirurgical	0,0966
Position de l'anastomose	0,295
Longueur de la résection	0,8934
Caractère urgent de la chirurgie	0,5614
Occlusion intestinale	1
Albuminémie	0,5217
CRP	0,8641
Complications opératoires	0,639
Aucun traitement péri-opératoire	0,2941
Corticothérapie péri-opératoire	0,1216
Budésonide péri-opératoire	0,4619
Immunosuppresseur péri-opératoire	0,4975
Anti TNF α péri-opératoire	0,6222
Vedolizumab péri-opératoire	1
Ustekinumab péri-opératoire	0,5116
Atteinte histologique des berges chirurgicales	0,1968
Fibrose sur pièce anatomique	0,3126

Granulome sur pièce anatomique	0,2738
Score de Rutgeerts	< 0,001
Aucun traitement post opératoire	0,9937
Budésonide post opératoire	1
Immunosuppresseur post opératoire	0,2522
Anti TNF α post opératoire	0,8533
Combithérapie post opératoire	1
Vedolizumab post opératoire	1
Ustekinumab post opératoire	0,2075

Tableau 11 : Résultats de l'analyse univariée des facteurs liés à la survenue d'une sténose post opératoire

Variable	OR avec IC à 95%	P-value
Traitement antérieur budésonide	0,3133 [0.0643 ; 1.5262]	0,1508
Tabagisme actif	3,0048 [1.0295 ; 8.7701]	0,0441

Tableau 12 : Modèle final de l'analyse multivariée des facteurs associés à la survenue d'une sténose post opératoire

DISCUSSION

Le but de ce travail était de définir le taux d'incidence de la sténose post opératoire puis d'identifier des facteurs cliniques, biologiques, histopathologiques et opératoires pouvant prédire l'apparition d'une récurrence post opératoire sous la forme d'une sténose. Il s'agit d'une étude originale dans la mesure où elle diffère des nombreuses études présentes dans la littérature traitant des facteurs prédictifs de maladie sténosante ou de récurrence post opératoire indépendamment.

I] Caractéristiques des patients

Au total, les données de 160 patients ont été analysées. La part du phénotype sténosant était plus importante dans l'échantillon de patients de l'étude que dans la population des patients atteints de MC à ce stade d'évolution de la maladie. En effet, dans notre étude, au moment de la chirurgie, la maladie évoluait depuis une durée médiane de 9 ans et le taux de phénotype sténosant était de 76,3 % (37,5 % de formes sténosantes « pures » et 38,8 % de formes « mixtes » sténosantes et perforantes). Or dans la littérature, à ce stade d'évolution de la maladie, la forme sténosante représente entre 20 et 28 % des patients atteints de maladie de Crohn toutes localisations confondues (100). Cela s'explique principalement par le fait que tous les patients de l'étude ont été opérés au moins une fois et que la sténose symptomatique de l'iléon terminal est l'indication chirurgicale la plus fréquente de la MC. En effet, 80 % des patients ayant une MC iléale sont opérés dans les 10 ans suivant le diagnostic, ce taux serait de 50 % pour toute forme de MC (100,105). Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'indication chirurgicale était inférieur dans notre série (9 ans) par rapport aux données les plus récentes de la littérature (environ 30 % à 10 ans) (100), ce qui peut aussi être expliqué par une part plus importante de phénotype sténosant dans notre série de patients.

Les patients avec une atteinte extra digestive sont sous-représentés dans notre étude (20 %) par rapport à ce qui apparaît dans la littérature (30-40 %), le caractère rétrospectif de l'étude engendrant un manque de données pourrait expliquer cette différence (106,107).

La part des patients déjà opérés pour leur MC est conforme aux données de la littérature après un délai moyen de 10 ans après le diagnostic (30-40 %) (100).

III] Caractéristiques liées à la chirurgie

La chirurgie était souvent réalisée par laparotomie dans notre cohorte, ce qui peut être expliqué par le nombre important d'interventions réalisées dans le contexte de l'urgence dans notre cohorte (27,5 %).

Le taux de morbidité de la résection intestinale iléale ou iléocolique dans la MC exposé dans cette étude est comparable à ceux apparaissant dans la littérature (8-20 %) (80-81-83).

Nous n'avons pas réalisé d'analyse comparative de morbidité mais certaines données cliniques ou chirurgicales étaient plus fréquemment observées chez les patients ayant présenté des complications. Ainsi, conformément aux données de la littérature (70), la laparotomie, l'âge du patient, le caractère urgent de l'intervention, la longueur de la résection, une corticothérapie péri-opératoire étaient des facteurs plus souvent observés dans les groupes de patients avec complications post opératoires.

III] Le suivi post opératoire

Le taux de sténose post opératoire, dans notre cohorte, s'élevait à 21,3 %. Ce taux était de 5,13 % à un an, 7,5 % à trois ans. Ce taux est plus faible que ceux décrits dans la littérature. En effet, d'anciennes séries comme les travaux de Rutgeerts et al décrivent la survenue d'une sténose post opératoire dans 50 % des cas après 3 ans (104) et un taux de récurrence endoscopique i4 (comprenant la notion de sténose) dans 25 % des cas à 12 mois. Peu de données sont disponibles sur la récurrence post opératoire sous forme de sténose spécifiquement. En effet, la majorité des études s'intéressent à la récurrence post opératoire de

manière globale. Par ailleurs, dans notre centre, une évaluation endoscopique est réalisée régulièrement avant le rétablissement de la continuité. Une hypothèse pourrait être que cette stratégie permettrait une meilleure adaptation du traitement de fond avant le deuxième temps chirurgical et par conséquent pourrait permettre de réduire le risque de récurrence post opératoire.

Concernant le taux de récurrence endoscopique à 6-12 mois, dans notre étude, la proportion de récurrence endoscopique (score de Rutgeerts \geq i2) était inférieure aux données de la littérature sans traitement (53,5 % contre 60-80 %) (47). Cette différence pourrait s'expliquer par l'ancienneté des séries concernant cette récurrence et pourrait traduire un meilleur contrôle de la maladie par le progrès des techniques chirurgicales et des stratégies médicamenteuses pour minimiser ce risque de récurrence post opératoire. En effet, un peu moins de la moitié des patients de notre cohorte avait un traitement par anti TNF α en prophylaxie de la récurrence post opératoire. D'ailleurs, dans l'étude randomisée et contrôlée contre placebo de Rigueiro et al, le taux de récurrence endoscopique à un an est de 22,4% dans le groupe traité par infliximab à 5mg/kg (108).

Enfin, concernant la prise en charge des sténoses post opératoires, on remarque que dans 26,5 % des cas, cette sténose impose une nouvelle chirurgie. Cette dernière donnée correspond aux précédentes données publiées sur le risque de ré-intervention sur un suivi de dix ans (25,4 %) (94).

IV] Facteurs prédictifs de survenue de sténose post opératoire

Ce travail confirme le fait que le tabagisme actif soit un facteur de risque de survenue d'une sténose post opératoire. Par ailleurs, plusieurs facteurs connus pour être prédictifs de

récidive post opératoire n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une sténose post opératoire dans notre cohorte. Ainsi, l'antécédent de résection intestinale, l'absence de traitement prophylactique, la présence de fistule (phénotype pénétrant ou mixte), l'atteinte périnéale, la longueur de résection et la présence de granulome sur la pièce opératoire n'étaient pas associés significativement à la survenue d'une sténose post opératoire dans notre cohorte (70).

De la même façon, les facteurs connus pour être prédictifs de maladie de Crohn sténosante n'étaient pas retrouvés dans l'analyse multivariée en dehors du tabagisme actif.

L'absence de significativité des autres facteurs peut être expliquée de plusieurs façons. Le taux élevé de perdus de vue dans notre série (17 %) peut être une des explications. Le taux faible de sténose post opératoire participant à un déséquilibre numérique entre les patients « cas » et les « témoins » pourrait être responsable d'une perte de puissance statistique. Il serait intéressant de poursuivre ce travail dans d'autres centres afin d'augmenter le nombre de patients inclus.

CONCLUSION

La sténose digestive est la complication la plus fréquente de la maladie de Crohn dans ses formes iléale ou iléo-colique. Les sténoses peuvent être anatomiquement très différentes notamment de par leur longueur, leur épaisseur, leur localisation, leur prédominance fibreuse ou inflammatoire. L'apparition d'une sténose symptomatique doit impliquer une modification de la stratégie thérapeutique jusqu'à, dans les cas les plus sévères, poser l'indication d'une résection intestinale. Elle constitue donc un véritable tournant dans le suivi des patients, en matière de prise en charge thérapeutique mais aussi de qualité de vie. De plus, la principale complication à distance de tels actes chirurgicaux est la récurrence. Celle-ci peut se manifester par la survenue d'une sténose anastomotique pouvant elle-même poser l'indication d'une nouvelle chirurgie.

L'objectif de ce travail rétrospectif était d'évaluer le taux de survenue de sténoses post opératoire chez des patients atteints de maladie de Crohn opérés d'une résection intestinale et d'identifier des facteurs prédisposants à la survenue d'une sténose anastomotique.

Cent soixante patients atteints de maladie de Crohn et opérés d'une résection iléale ou iléocolique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018 à l'hôpital de Hautepierre, ont été inclus. Parmi eux, 34 patients ont présenté une sténose anastomotique post opératoire au cours du suivi (21,3 %). Cette sténose anastomotique survenait après une durée médiane post opératoire de 51 mois. La moitié de ces sténoses ont été prises en charge médicalement, 20,6 % par dilatation endoscopique, 20,6 % par reprise chirurgicale ou l'association de ces deux interventions (5,9 %).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de survenue d'une sténose post opératoire étaient le tabagisme et le score endoscopique de Rutgeerts. En analyse multivariée, le statut tabagique était associé à un surrisque de survenue de sténose anastomotique.

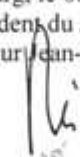

Il s'agit d'une étude originale s'intéressant au risque de récurrence post opératoire de la maladie de Crohn sous la forme d'une sténose. De nombreux travaux ont été publiés sur la récurrence post opératoire ou la maladie sténosante mais peu de données sont disponibles spécifiquement sur les sténoses anastomotiques. Le taux de sténose post opératoire est ici inférieur à ceux décrits dans la littérature. Ce travail confirme le rôle délétère du tabac sur l'évolution post opératoire des patients suivis pour une maladie de Crohn et ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Ceci est corrélé aux données des précédents travaux, que ce soit sur l'incidence de la maladie, sur l'incidence de ses complications impliquant les formes plus sévères, sur le risque d'intervention chirurgicale et de récurrence post opératoire.

En revanche, nos données n'ont pas permis de mettre en évidence de significativité du risque de sténose post opératoire concernant la présence de fistule, de lésions ano-périnéales, les éléments anatomopathologiques de la pièce de résection, la configuration de l'anastomose ou les traitements péri-opératoire qui ont été, lors de précédentes études, décrits comme facteurs de risque de récurrence post opératoire ou de MC sténosante. Ceci pourrait s'expliquer par l'effectif limité de patients dans le groupe des cas de sténose. De nouveaux travaux à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ces résultats qui constitueraient une aide pour une meilleure identification des patients à risque de sténose post opératoire afin d'adapter les décisions thérapeutiques après ces interventions dans le but d'améliorer la qualité de vie et le devenir de ces patients.

VU et approuvé
Strasbourg, le 04 SEP. 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maternité et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLIA



VU
Strasbourg, le 08 septembre 2020
Le président du Jury de Thèse
Professeur Jean-Marie REIMUND

BIBLIOGRAPHIE

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8(4): 244-50.
2. De Campos FG, Kotze PG. Burrill Bernard Crohn (1884-1983): the man behind the disease. *Arq Bras Cir Dig.* 2013; 26(4): 253-5.
3. Cosnes J, Gower Rousseau C, Seksik PH, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1785-94.
4. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease course in eastern Europe. *Digestive and Liver Diseases.* 2013; 45(4): 269-76.
5. Gower Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases : new insights from a French population based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013; 45(2): 89-94.
6. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Ricanet S et al. Geographical variation of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(3): 218-26.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142(1): 46-54.
8. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014; 63(3): 423-32.
9. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E et al. Sex- based differences in incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from western countries. *Gastroenterology.* 2018; 155(4): 1079-89.
10. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths

- AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(1): 423-39.
11. Benchimol EI, Kaplan GG, Otley AR, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A et al. Rural and urban residence during early life is associated with risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(9): 1412-22.
 12. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the etiology of its effect. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(8): 717-25.
 13. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(12): 1213-21.
 14. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre J.P. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996; 110(2): 424-31.
 15. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol* 2011;17(31):3567-74.
 16. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.* 2001; 120(5): 1093–9.
 17. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM et al. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Front Immunol.* 2018; (9): 74.
 18. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis.* 2012; 44(3): 185-94.
 19. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, Chan SM, van Schaik FDM, Khaw KT et al. Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: results from a European prospective cohort investigation. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(6): 1403-11.

20. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(6): 600-8.
21. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(1): 122-31.
22. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013; 144(1): 36-49.
23. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013; 62(8): 1153-9.
24. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(9): 2191-9.
25. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(4): 327-31.
26. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9(10): 599-608.
27. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet.* 1991; 338(8770): 771-4.
28. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012; 13(9): R79.
29. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by

gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(43): 16731-6.

30. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017; 66(6): 1039-48.

31. Gutin L, Piceno Y, Fadrosch D, Lynch K, Zydek M, Kassam Z et al. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile United European Gastroenterol J. 2019; 7(6): 807–14.

32. Trier Moller F, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(4): 564-71.

33. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Jack Satsangi. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006; 367(9518): 1271-84.

34. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491(7422): 119-24.

35. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 1030-8.

36. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(5): 329-42.

37. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*. 2006; 442(7098): 39-44.

38. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*. 1997; 150(3): 823–32.

39. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(1): 68-72.
40. Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(6): 579-94.
41. Loftus EV, Schonendorf P, Sandbron WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from north-America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(1): 51-60.
42. Rampal P, Beaugerie L, Marteau P, Corthier G. *Colites infectieuses de l'adulte.* Paris : John Libbey Eurotext. 2000 :217-42.
43. de Suray N, Salleron J, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D et al. Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis.* 2012; S1(6): 118–19.
44. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J et al, European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(12): 982-1018.
45. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut.* 1989; 30(7): 983–89.
46. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(4): 505-12.
47. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990; 99(4): 956-63.
48. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(4): 368-77.

49. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 463-8.
50. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317): 1541-9.
51. Ripollés T, Rausell N, Paredes JM, Grau E, Martínez MJ, Vizuite J. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(2): 120-8.
52. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, Metzke D, Fischer A, Guckelberge O et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease. 2015; 275(3): 889-99.
53. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn's disease: the role of three dimensional technique. *World J Radiol*. 2011; 5(5): 193–201.
54. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, Mao R, Parker CE, Nguyen T et al. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut*. 2019; 68(6): 1115–26.
55. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(11): 2541-50.
56. Florie J, Wasser M, Arts-Cieslik K, Akkerman EM, Siersema PD, Stoker J. Dynamic contrast-enhanced MRI of the bowel wall for assessment of disease activity in Crohn's disease. 2006; 186(5): 1384-92.

57. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, Salvadora Delgado, Ingrid Ordás, Anna Ramírez-Morros. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(3): 432-40.
58. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6(1): 8-15.
59. 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*. 2017; 11(1): 3-25.
60. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 811-8.
61. Sandborn WJ, Löfberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(8): 1780-87.
62. Mantzaris GJ, Petraki K, Sfakianakis M, Archavlis E, Christidou A, Chadio-Iordanides H et al. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1(2): 122-28.
63. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rashmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383-95.
64. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (8): CD006884.

65. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006; 130(2): 323-33.
66. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65.
67. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(18): 1398-405.
68. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 1030–38.
69. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. 2018; 67(1): 53-60.
70. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL et al. European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(2): 135-49.
71. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2014; 62(7): 1072–84.
72. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, Farraye FA, Schwartz DA, Iacucci M et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the global interventional inflammatory bowel disease group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(4): 393-05.

73. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(11-12): 1457-64.
74. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective long term analysis. *Gut.* 1995; 36(4): 577-80.
75. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc.* 2016; 30(12): 5434-43.
76. Andújar X, Loras C, Gonzalez B, Socarras M, Sanchiz V, Bosca M et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilatation in inflammatory bowel disease: result of the large multicenter study of the ENEIDA. *Surgical Endoscopy.* 2020; 34(3): 1112-22.
77. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, Lopez R, Tysk C, van Assche G et al. Analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(1): 133-42.
78. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A, Lakatos PL, Van Assche G. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(17): 1859-67.
79. Lian L, Stocchi L, Remzi FH, Shen B. Comparison of endoscopic dilation vs surgery for anastomotic stricture in patients with crohn's disease following ileocolonic resection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(8): 1226-31.
80. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42(3): 252-5.
81. Das R, Singh R, Din S, Lund J, Krishnamoorthy R, Hearing S et al. Therapeutic resolution of focal, predominantly anastomotic Crohn's disease strictures using removable stents:

outcomes from a single-center case series in the United Kingdom. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(2): 344-52.

82. Attar A, Branche J, Coron E, Privat J, Caillo L, Chevaux JB et al. New anti-migration extractible metal stents for Crohn's disease strictures: a nationwide GETAID-SFED cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017; 11(S1): S389–90.

83. Andújar X, Loras C, Gornals JB, Guardiola J, Sanchiz V, Bosca M et al. Comparative prospective multicenter randomized study of endoscopic treatment of stenosis in crohn's disease (PROTDILAT). *Endoscopy.* 2020; 52(1): S01-10.

84. Munkolm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30(7): 699-06.

85. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PM, Hart A et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(11): 785-92.

86. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G et al. Consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018; 12(1): 1–16.

87. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein G. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003; 125(2): 320–6.

88. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(10): 1738–44.

89. Li Y, Zuo L, Zhu W, Gong J, Zhang W, Gu L et al. Role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of patients with Crohn's disease following immunosuppressive therapy. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(5): e478.

90. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, Spranger MA, Ubbink DT, Cuesta MA, et al. Long-term outcome following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg*. 2010; 97(4): 553-68.
91. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gas*. 2010; 105(2): 289-97.
92. Hammoudi N, Auzolle C, Tran Mihn ML, Boschetti G, Bezault M, Buisson A et al. Postoperative endoscopic recurrence on the neoterminal ileum but not on the anastomosis is mainly driving long-term outcomes in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(7): 1084-93.
93. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M, Investigators of the CAST Trial. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(5): 919-27.
94. Yang KM, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ et al. Risk factors for postoperative recurrence after primary bowel resection in patients with Crohn's disease retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(38): 7016-24.
95. Seyfried S, Post S, Kienle P, Galata CL. The Kono-S anastomosis in surgery for Crohn's disease: first results of a new functional end-to-end anastomotic technique after intestinal resection in patients with Crohn's disease in Germany *Chirurg*. 2019; 90(2): 131-36.
96. Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, et al. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn's disease: an International multicenter study. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20(4): 783-90.
97. Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, Boutros M. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(33): 11486-95.

98. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, Buhr HJ, Ritz JP. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease—review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25(10): 1149-57.
99. Champault A, Benoist S, Alvès A, Panis Y. Le traitement chirurgical des atteintes coliques et rectales de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28(10): 882-92.
100. Jeurig SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ et al. Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. *Am J Gastroenterol.* 2016; 112(2): 325-36.
101. Rieder F, Latella G, Magro F, Yuksel ES, Higgins PDR, Di Sabatino A et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(8): 873-85.
102. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, Higgins PDR. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4): 699–712.
103. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(6): 1415–22.
104. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans D. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984; 25(6): 665-72.
105. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000; 87(12): 1697-01.

106. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996; 23(1): 29-34.

107 Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(1): 110–19.

108. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 2009; 136(2): 441-50.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration émise ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 07/09/2020

Résumé :

La survenue d'une sténose digestive est la complication la plus fréquente de la maladie de Crohn (MC) dans ses formes iléales et iléo-coliques et constitue parfois une récurrence de la maladie après une intervention chirurgicale. Ce travail s'intéresse aux facteurs de récurrence spécifiquement sur la forme de sténose après une intervention chirurgicale dans le cadre de l'évolution de la maladie.

160 patients atteints d'une MC et opérés dans le centre de chirurgie digestive de l'Hôpital de Hautepierre à Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2018 ont été inclus dans l'analyse. Leurs données cliniques, opératoires et issues d'un suivi de maximum 11 ans ont été recueillies. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une sténose au cours du suivi.

Au total 34 patients ont présenté une sténose post opératoire, (21.3%) avec une durée médiane au diagnostic de 51mois. Cette sténose était le plus souvent inflammatoire et traitée par traitements médicamenteux dans plus de la moitié des cas. Dans l'analyse multivariée, seul le statut tabagique était significatif (OR =3.0048 IC 95% [1,0295 ; 8,7701]).

Cette étude vient renforcer les données actuelles de la littérature sur l'importance du sevrage tabagique pour le pronostic post opératoire des patients atteints de MC. D'autres études à plus grande échelle seront nécessaires pour mieux sélectionner les patients à risque de récurrence post opératoire sous forme de sténose et ainsi, adapter leur prise en charge

Rubrique de classement : Gastro-entérologie et hépatologie

Mots clés : Maladie de Crohn, sténose, récurrence, chirurgie, facteurs prédictifs, tabagisme

Président : Pr. J-M REIMUND

Assesseurs : Pr. C BRIGAND, Pr. B GALLIX, Dr B. CARON

Adresse de l'auteur: 12 rue des bonnes gens 67000 STRASBOURG.