

Année 2022

N° : MS46/22

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Intitulé

**EVOLUTION SOUS ANTI-TNF APRES
DILATATION ENDOSCOPIQUE DES STENOSES
AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN**

Présenté par :

Docteur Ferdaouss LAMARTI

Sous la direction du :

Sous la direction du : Pr AJANA Fatima-Zohra

***Remerciements
et dédicaces***



**A Mon Maitre et rapporteur de mémoire
Madame Le Professeur AJANA Fatima-Zohra
Professeur d'hépatogastroentérologie Et chef de service de la clinique
médicale «C» du CHU Ibn Sina**

A qui j'exprime ma très sincère reconnaissance pour la direction de ce travail. Tous vos conseils, vos remarques, votre disponibilité, votre grande générosité et votre soutien sans faille ont rendu ce mémoire possible. Vous m'avez appris à découvrir des horizons scientifiques insoupçonnés. Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle.

Veillez trouver ici le témoignage de mon affection et de ma profonde estime.

**A Mon Maitre Madame
Le Professeur I. BEN EL BARHDADI Professeur d'hépatogastroentérologie de la clinique médicale «C» du CHU Ibn Sina**

Soyez assurée de mes sincères remerciements pour votre disponibilité, votre soutien, vos encouragements et pour le partage de votre expérience professionnelle lors de vos enseignements. Vous êtes un exemple de rigueur scientifique et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez trouver dans ce mémoire chère maître, l'expression de ma gratitude, ma reconnaissance et mon infini respect.

**A Mon Maitre Monsieur Le Professeur
M. Borahma Professeur d'hépatogastroentérologie
de la clinique médicale «C» du CHU Ibn Sina**

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées.
Je resterai toujours sensible à votre savoir et essayerai tant que possible de le transmettre dans ma vie professionnelle future. Merci encore pour votre disponibilité et votre bienveillance à mon égard.

**A Mes chers Maîtres : Pr H.Ouazzani,
Pr L.Ouazzani, Pr I. Errabih, Pr N.Benzoubir,
Dr F.Soudine de la clinique médicale «B» du CHU Ibn Sina**

Ce fut un plaisir de travailler avec vous durant 6 mois en tant qu'interne.
Merci pour votre disponibilité, votre enseignement vos conseils et votre amitié.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect.

**Au reste de l'équipe médicale, mes chères
Dr C.Berhili, Dr N.Lagdali, Dr Fz.Chabib, Dr M.Kadiri**

Merci pour votre gentillesse et votre dévouement. C'est un honneur de vous avoir parmi l'équipe de la clinique médicale «C» du CHU Ibn Sina.

A toute l'équipe paramédicale de la clinique médicale «C»

Veuillez trouver ici ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour votre aide et votre soutien précieux qui m'ont accompagné tout au long de ma formation.

A mes très chers parents,

Je vous remercie pour m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour votre présence, votre amour inconditionnel, vos sacrifices, votre soutien et pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans jamais manquer de rien. Je vous dois tout ce que je suis. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

A mon cher Papa Mohamed,

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Les mots ne pourront jamais exprimer tout mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour.

Que dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A ma chère maman Najoua,

La plus douce et la plus aimante. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement.

À l'indispensable et merveilleuse compagne, confidente, complice, éducatrice et collaboratrice que tu réussis à être chaque jour, je te remercie pour tous les sacrifices que tu fais depuis ma naissance.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer tout ce que tu mérites.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour et le respect que je porte pour toi.

Ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime maman.

A mon cher époux Mehdi,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'immensité
de mon amour et l'estime que je te porte.

Tu m'as toujours soutenue, comprise et réconfortée.

Tu es et tu resteras toujours ma source d'inspiration.

C'est en toi que je puise mes rêves, les plus beaux
et les plus emballants et tu représentes la promesse de leur accomplissement.

Je te suis reconnaissante d'avoir fait de moi la femme
la plus heureuse du monde.

Je t'admire passionnément.

A ma sœur Fadwa et son mari Fouad

A mon frère Imad et son épouse Aida

A ma sœur Yousra

A mon frère Zaid

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, tout au long de mes études.
Votre soutien, votre amour, votre respect et votre aide m'ont toujours touchée
et m'ont donné force et énergie. Je vous dois en grande partie mon succès.

Je ne pourrai d'aucune manière exprimer ma profonde affection
et mon immense gratitude pour tous vos efforts et votre générosité extrême.
Veuillez trouver ici le symbole de ma reconnaissance et ma grande estime.
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

Aux fleurs de la famille, mes adorables nièces Maysoune,

Dania et Cylia, et mon aimable neveu Sami

Vous êtes des petits lustres qui ornent le ciel de notre famille.
Que dieu vous protège et vous trace un chemin plein de réussite.

A ma tante maternelle, ma 2ème maman Zoubida

Pour tes sacrifices et ton soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru,
pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi.

Tu es pour moi une source inépuisable de sagesse.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement
et de ma grande considération.

Je t'aime énormément.

A mes grands-parents maternels

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements
qui m'ont été d'un grand soutien Au cours de ce long parcours.

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé
et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A la mémoire de mes grands-parents paternels et ma grand-mère maternelle

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes en sa sainte miséricorde.

A tous les membres de ma famille petits et grands

Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes beaux parents

Vous m'avez accueillie, soutenue et choyée comme votre fille.
Je vous en remercie. J'ai trouvé en vous mes deuxièmes parents.

Vous avez une grande place dans mon cœur.

Vous resterez pour moi le symbole d'un amour original
et d'une parenté idéale.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez
de moi et ne jamais vous décevoir.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour
que vous m'avez offert, de votre tolérance et de votre bonté.

A mes beaux-frères Amine et Samy

Pour votre soutien moral, votre gentillesse et vos précieux conseils.
Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mes
remerciements.

A ma sœur de cœur Maha

Pour ton amitié de longue date et pour les bons moments passés en ta compagnie. Tu es toujours présente pour me soutenir et m'encourager, tu es mon meilleur antidépresseur ! Tu as beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doute et de stress. Merci tout simplement. J'espère que tu trouveras à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je t'aime Maha.

A mes chères amies Soukaina et Manal

Avec des personnes comme vous, il est facile de demeurer sur la même longueur d'onde quoi qu'il advienne grâce à vos nombreuses qualités et à la chaleureuse complicité qu'on a acquise au fil du temps.

Merci d'être toujours là pour moi, pour votre soutien et pour votre amitié sans faille.

Je vous dédie ce travail afin que vous y trouvez l'expression de ma profonde amitié.

A mon ami Wael, dont l'affection et l'amitié comptent tant à mes yeux, Je te remercie pour les merveilleux moments passés avec toi, pour les fous rires que l'on partage, pour le bonheur que tu m'apportes, pour tes attentions et ta bonne humeur.

Que tu trouves ici, le témoignage de ma reconnaissance.

A tous mes amis et confrères

En témoignage de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection et mon amour, je vous souhaite une vie pleine de succès et un avenir brillant.

A toutes les personnes que j'ai omis de mentionner mais qui me sont chères

Que cette thèse qui vous est dédiée soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de mes remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.

Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

ACG	: American College of Gastroenterology
bFGF	: Facteur de croissance basique des fibroblastes
CDAI	: Indice d'activité de la maladie de Crohn
CDEIS	: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CDOS	: Score clinique d'obstruction intestinale
CRP	: protéine C-réactive
CTGF	: Facteur de croissance du tissu conjonctif
DEB	: Dilatation endoscopique par ballonnet
DEB	: Dilatation endoscopique par ballonnet
ECCO	: European Crohn's Colitis Organisation
HR	: Hazard Ratio
IC	: intervalle de confiance
IGF-I et II	: Facteur de croissance analogue à l'insuline I et II
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MC	: Maladie de Crohn
MCP-1	: Protéine chimioattractante des monocytes 1
MEC	: Matrice extracellulaire
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMP	: Métalloprotéinases matricielles
NEE	: Nutrition entérale exclusive
OR	: odds ratio
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SES-CD : Simple endoscopic score for Crohn's disease

TGF β 1 : Facteur de croissance transformant β 1

TIMP : Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases

TLR5 : Récepteur de type Toll 5

TNF α : Facteur de nécrose tumorale α



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Médiateurs profibrotiques dans la fibrose intestinale	23
Tableau 2 : Facteurs prédictifs de la maladie de Crohn fibrosténosante	29
Tableau 3 : Caractéristiques des scores d'évaluation de l'inflammation en IRM	34
Tableau 4 : Facteurs associés au succès du traitement anti-TNF	39
Tableau 5 : CDOS : score clinique évaluant les signes d'obstruction intestinale au cours des 8 dernières semaines	39
Tableau 6 : Critères de choix en faveur du traitement médical ou chirurgical d'une sténose symptomatique compliquant une maladie de Crohn	40
Tableau 7 : Considérations clés avant la DEB des sténoses de la MC.	50
Tableau 8 : Tableau comparant les résultats de notre étude et ceux de Ding et al	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition de nos patients selon le sexe.....	8
Figure 2: Répartition de nos patients selon le statut tabagique.....	9
Figure 3: Répartition de nos patients selon les antécédents de résection chirurgicale.....	9
Figure 4: Répartition de nos patients selon la localisation de la maladie de Crohn.....	10
Figure 5: Répartition de nos patients selon le phénotype de la maladie de Crohn.	10
Figure 6: Répartition de nos patients selon l'atteinte anopérinéale.	11
Figure 7: Répartition de nos patients selon la localisation de la sténose.	12
Figure 8: Répartition de nos patients selon la dilatation en amont de la sténose.....	13
Figure 9: Répartition de nos patients selon le traitement reçu avant l'apparition de la sténose.	14
Figure 10: Répartition de nos patients selon le traitement anti-TNF reçu après la dilatation.	15
Figure 11: Répartition de nos patients selon l'évolution de la sténose à 6-12 mois après dilatation et traitement anti-TNF.....	16
Figure 12: Interaction entre les lésions tissulaires de la paroi intestinale, causées par les leucocytes recrutés et activés et la réparation tissulaire, réalisée par les cellules mésenchymateuses intestinales. Une inflammation chronique et sévère secondaire à des lésions tissulaires entraînent une réparation excessive et une fibrose intestinale ultime. ROS : espèces réactives de l'oxygène.	23
Figure 13: Dilatation par ballonnet pneumatique endoscopique passant à travers l'endoscope d'une sténose iléo-colique anastomotique.....	42

Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE	3
MATERIELS ET METHODES	5
RESULTATS	7
I. ETUDE DESCRIPTIVE :	8
1. Caractéristiques de l'échantillon :	8
a. Sexe :	8
b. Age :	8
c. Le tabagisme :	9
d. Antécédent de résection chirurgicale :	9
2. Caractéristiques de la maladie :	10
a. Localisation de la maladie de Crohn :	10
b. Phénotype de la maladie :	10
c. L'atteinte anopérinéale :	11
d. Manifestations extradiigestives :	11
3. Caractéristiques de la sténose :	11
a. Délai d'apparition de la sténose dilatée par rapport à la date du début de la maladie en année :	11
b. Diagnostic de la sténose :	11
c. Localisation de la sténose :	12
d. Epaisseur de la sténose en mm :	12
e. Etendue de la sténose en cm :	12
f. Dilatation en amont :	13
g. Type de la sténose :	13
4. Traitement :	14
a. Traitement reçu avant l'apparition de la sténose :	14
b. Nombre de séances de dilatation endoscopique :	14
c. Dilatation du ballon en mm :	15
d. Traitement anti-TNF reçu après la dilatation :	15
e. Délai entre la dilatation et le début de l'anti-TNF ou sa reprise si pris auparavant en semaines :	15

5. Evolution :	16
a. Evolution de la sténose à 6-12 mois (après dilatation et traitement anti-TNF) :	16
b. Epaisseur de la sténose récidivante en mm :	16
c. Etendue de la sténose récidivante en cm :	16
6. Prise en charge pour la sténose récidivante :	17
7. Durée de suivi :	17
a) Durée de suivi depuis la dilatation initiale en mois :	17
b) Durée de suivi depuis la seconde dilatation pour récidive :	17
II. ETUDE ANALYTIQUE :	18
DISCUSSION	19
I. MECANISMES DE LA FIBROGENESE DANS LA MALADIE DE CROHN :	20
II. EPIDEMIOLOGIE, HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS DE RISQUE DES STENOSES AU COURS DE LA MC :	24
III. DIAGNOSTIC DES STENOSES :	30
IV. SCORES RADIOLOGIQUES UTILISES AU COURS DES STENOSES :	34
V. TRAITEMENT DES STENOSES :	35
1. Traitements médicamenteux pour la sténose de la maladie de Crohn :	35
a. La corticothérapie :	35
b. Les thiopurines :	36
c. Les anti-TNF pour la sténose de la maladie de Crohn :	36
i. Place du traitement anti-TNF :	36
ii. Facteurs prédictifs du succès du traitement :	39
iii. Critères de choix en faveur du traitement médical ou chirurgical : (tableau 6).....	40
d. Autres thérapies médicamenteuses pour la sténose de la maladie de Crohn :	41
2. Traitement endoscopique :	41
a. Dilatation endoscopique par ballonnet (DEB) :	41
i. Procédure :	41
ii. Résultats :	43
iii. Dilatation endoscopique des sténoses anastomotiques versus non anastomotiques (de novo) :	44
iv. Dilatation endoscopique des sténoses gastro-intestinales supérieures :	44
v. Sécurité de la DEB :	45
vi. Facteurs associés au succès de la DEB :	45

vii. DEB avec injection de corticostéroïdes :.....	48
b. Stricturetomie au needle knife pour le traitement des sténoses :.....	50
c. Insertion endoscopique de stent :.....	51
3. Traitement endoscopique combiné à une pharmacothérapie :	52
4. Traitement endoscopique versus chirurgie initiale :.....	56
CONCLUSION	58
RESUMES	60
REFERENCES	67

Introduction

Les sténoses sont la complication la plus courante de la maladie de Crohn (MC). [1, 2] Elles comprennent à la fois des composants inflammatoires et non inflammatoires, notamment une hyperplasie et une fibrose des muscles lisses. [3, 4]

Au moment du diagnostic, jusqu'à 28 % des patients ont une maladie sténosante et à cinq ans, plus d'un tiers développeront cette complication. [1]

Historiquement, le traitement de choix pour la sténose de la MC était la chirurgie. [5, 6] Une résection chirurgicale est réalisée chez plus de 50 % des patients dans les 10 premières années suivant le diagnostic. [7] Parmi ces patients, 90 % développeront une récurrence de la maladie au niveau de l'anastomose en raison de l'activité inflammatoire continue. [8] Jusqu'à 70 % des patients ayant eu une intervention chirurgicale antérieure auront besoin d'une résection supplémentaire. [9]

Plusieurs options thérapeutiques ont été proposées comme alternative à la chirurgie, telles que la dilatation endoscopique par ballonnet (DEB) et le traitement par les anti-TNF α chez les patients ayant bénéficié d'une résection iléo-colique et une anastomose, prévenant ainsi la récurrence et permettant d'éviter les résections chirurgicales répétées et le risque du syndrome de l'intestin court. [10, 11]

Cependant, après un traitement médicamenteux, peu de cas de sténoses intestinales à prédominance fibreuses s'améliorent. Contrairement aux sténoses essentiellement inflammatoires, les sténoses à prédominance fibreuses nécessitent un traitement chirurgical ou endoscopique en fonction de leurs caractéristiques. [12]

Ainsi, il est important de prévenir leur récurrence en développant une thérapie combinée optimale associant un traitement endoscopique à un traitement médicamenteux par une biothérapie. [12]

Des données limitées sont disponibles pour savoir si la mise en route d'une biothérapie après la dilatation des sténoses peut empêcher la nécessité de répéter la dilatation ou la chirurgie. [13]

Objectifs de l'étude

Cette étude a comme objectif principal d'évaluer l'efficacité de la DEB couplée à une biothérapie débutée après la dilatation dans le traitement des sténoses fibreuses de la MC.

Nous avons également cherché à analyser les caractéristiques du patient, de la maladie, de la sténose et du traitement qui influencent la nécessité d'une intervention chirurgicale et/ou d'une intervention endoscopique répétée.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique réalisée au service d'hépatogastro-entérologie au département de Médecine C à l'hôpital universitaire Ibn Sina de Rabat. Sur un total de 1005 patients adultes suivis dans notre service pour maladie de Crohn, 226 avaient une maladie sténosante et 6 d'entre eux ont fait l'objet de notre étude. Ces derniers ont eu une dilatation endoscopique pour des sténoses fibreuses et ont été mis sous biothérapie après la dilatation. Ils ont été colligés sur une période de 03 ans allant du mois de janvier 2018 au mois de Décembre 2021.

Notre étude a inclus :

- les patients adultes suivis dans notre service, ayant eu une dilatation endoscopique pour une sténose fibreuse associée à la maladie de Crohn qu'elle soit anastomotique ou de novo et qui ont été mis sous biothérapie type anti TNF alpha après la réalisation de la dilatation.

Notre étude a exclu :

- Les patients ayant eu une dilatation endoscopique pour sténose fibreuse associée à la maladie de Crohn et qui n'ont pas été mis sous biothérapie.
- Les patients ayant eu une dilatation endoscopique pour sténose fibreuse associée à la maladie de Crohn qui étaient déjà sous anti-TNF alpha et chez qui la classe thérapeutique n'a pas été modifiée après la dilatation.
- un âge inférieur à 16 ans.

Nos données épidémiologiques et cliniques ont été étudiées et analysées statistiquement grâce au logiciel Jamovi version 1.6

Résultats

Les résultats de notre étude seront présentés en 2 parties : une partie descriptive et une partie analytique :

I. ETUDE DESCRIPTIVE :

1. Caractéristiques de l'échantillon :

a. Sexe :

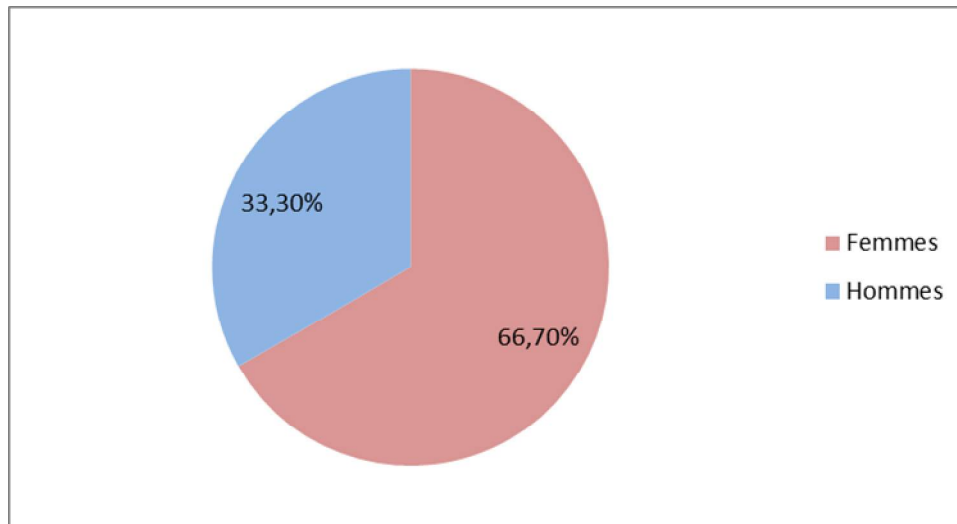


Figure 1: Répartition de nos patients selon le sexe.

Dans notre étude 06 patients suivis pour MC ayant eu une dilatation endoscopique pour sténose fibreuse ont été inclus. 04 patientes étaient de sexe féminin et 02 patients étaient de sexe masculin avec un sex-ratio H/F de 0,5.

b. Age :

L'âge moyen de la cohorte était de 48 ans +/- 6,87 au moment de la dilatation endoscopique.

c. Le tabagisme :

Parmi nos patients un seul patient était tabagique chronique à raison de 14 paquets/année sevré 1 mois avant le diagnostic de la maladie de Crohn.

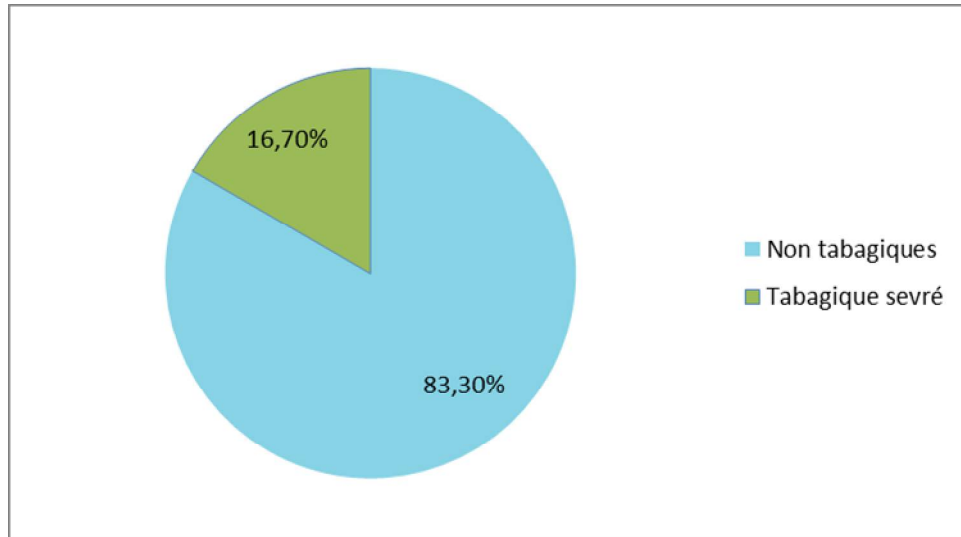


Figure 2: Répartition de nos patients selon le statut tabagique.

d. Antécédent de résection chirurgicale :

Dans notre série, 3 patients ont eu une résection chirurgicale inaugurale et une seule patiente a eu une résection chirurgicale 3 ans après le diagnostic.

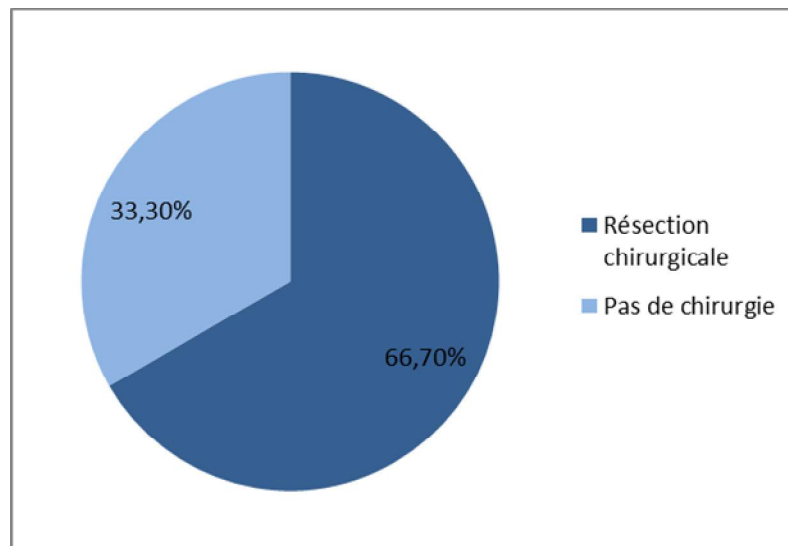


Figure 3: Répartition de nos patients selon les antécédents de résection chirurgicale.

2. Caractéristiques de la maladie :

a. Localisation de la maladie de Crohn :

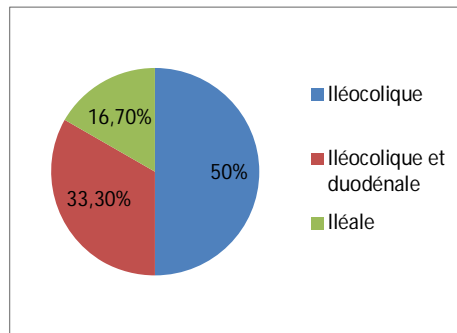


Figure 4: Répartition de nos patients selon la localisation de la maladie de Crohn.

Parmi nos cas, 03 patients avaient une maladie de Crohn iléocolique, 02 patients avaient une localisation iléocolique et duodénale et un patient avait une localisation iléale isolée.

b. Phénotype de la maladie :

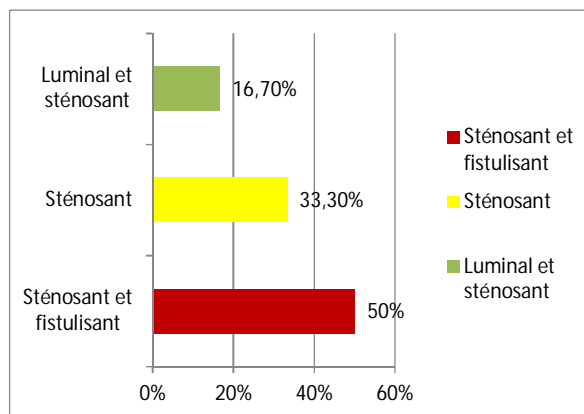


Figure 5: Répartition de nos patients selon le phénotype de la maladie de Crohn.

03 patientes avaient un phénotype à la fois sténosant et fistulisant, 02 patients de sexe différent avaient un phénotype sténosant et 01 patient avait un phénotype luminal et sténosant.

c. L'atteinte anopérinéale :

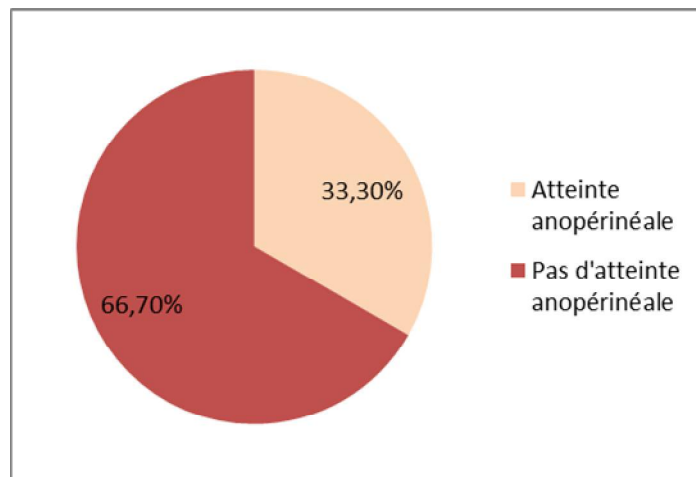


Figure 6: Répartition de nos patients selon l'atteinte anopérinéale.

Seulement 02 patientes parmi les 6 patients avaient une atteinte anopérinéale. Une d'entre elles avait une fistule anale et l'autre avait une fissure anale.

d. Manifestations extradigestives :

Aucun de nos patients n'avait une manifestation extradigestive.

3. Caractéristiques de la sténose :

a. Délai d'apparition de la sténose dilatée par rapport à la date du début de la maladie en année :

Le délai médian d'apparition de la sténose par rapport à la date du début de la maladie était de 13,5 ans [4 ; 28].

b. Diagnostic de la sténose :

Tous nos patients ont bénéficié d'un entéroscanner.

c. Localisation de la sténose :

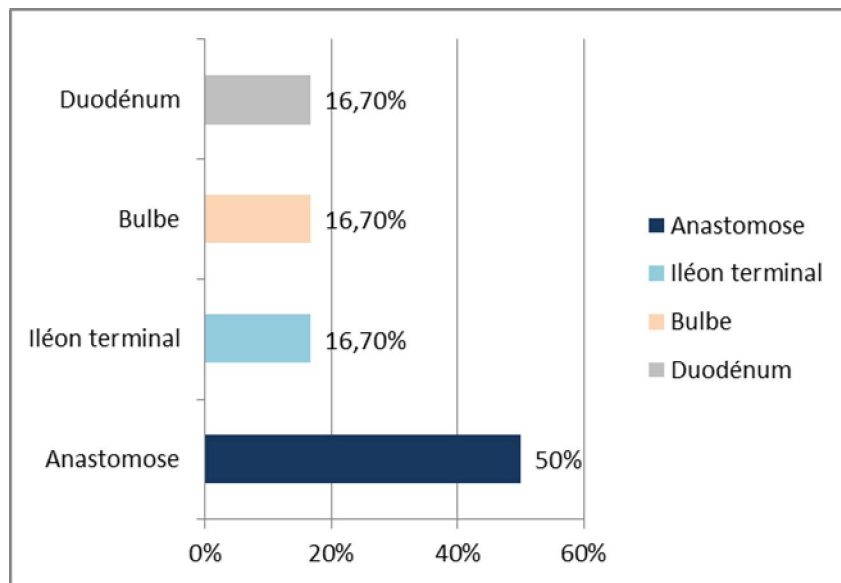


Figure 7: Répartition de nos patients selon la localisation de la sténose.

3 patients avaient une sténose anastomotique, une patiente avait une sténose au niveau de l'iléon terminal, une patiente au niveau bulbaire et un patient au niveau du duodénum.

d. Epaisseur de la sténose en mm :

L'épaisseur médiane de la sténose était de 5mm [3 ; 9].

e. Etendue de la sténose en cm :

L'étendue médiane de la sténose était 3 cm [2 ; 4].

f. Dilatation en amont :

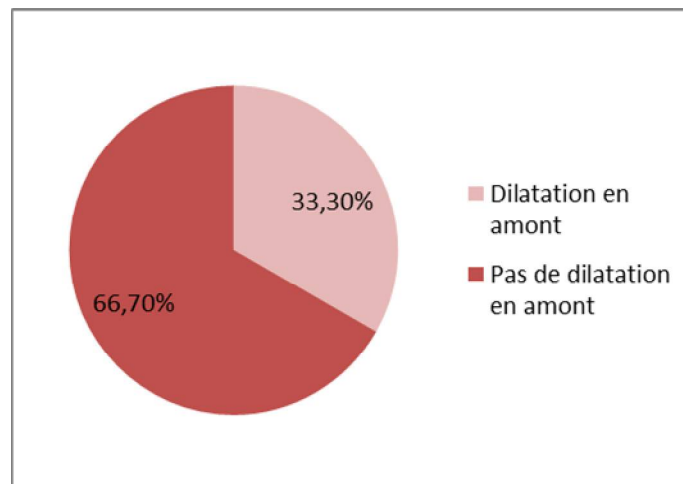


Figure 8: Répartition de nos patients selon la dilatation en amont de la sténose.

2 patients de sexe différent avaient une dilatation en amont de la sténose respectivement de 18 et de 20 mm et les 04 autres n'en avaient pas.

g. Type de la sténose :

Tous les patients inclus dans l'étude avaient une sténose à prédominance fibreuse.

4. Traitement :

a. Traitement reçu avant l'apparition de la sténose :

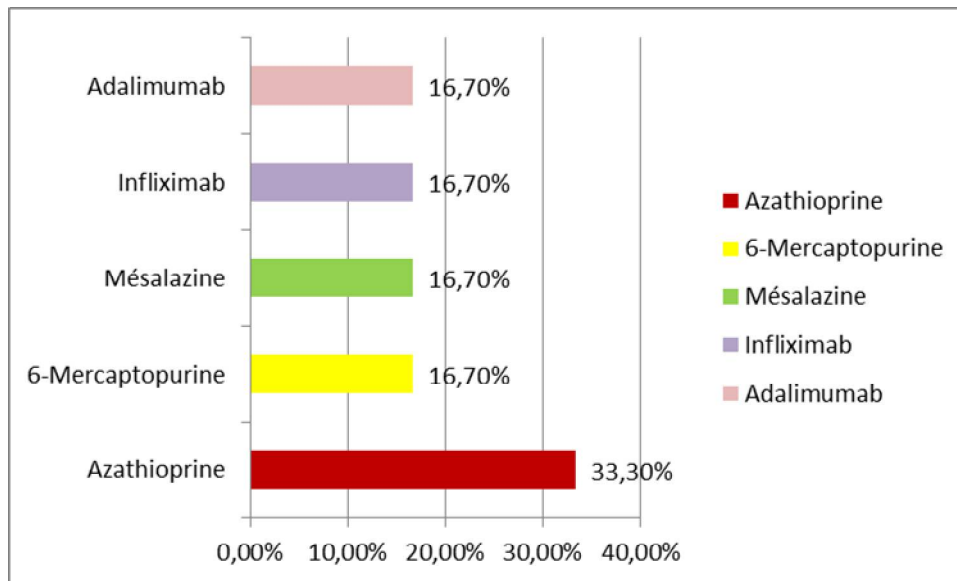


Figure 9: Répartition de nos patients selon le traitement reçu avant l'apparition de la sténose.

Avant l'apparition de la sténose, 2 patients de sexe différent étaient sous Azathioprine (Imurel), une patiente était sous 6-Mercaptopurine (Purinéthol), une patiente était sous Mésalazine (Salcrozine) (cette dernière a été traitée initialement pendant 9 mois pour iléite terminale considérée comme tuberculose intestinale car elle avait un quantiféron positif puis devant la persistance d'ulcérations iléales à la coloscopie de contrôle, le diagnostic de maladie de crohn iléale luminale a été retenu, la patiente a présenté une toxicité hématologique à l'Imurel et a donc été mise sous Salcrozine à défaut d'anti-TNF initialement), un patient était sous Infliximab (Remicade) et une patiente était sous Adalimumab (Humira).

b. Nombre de séances de dilatation endoscopique :

Le nombre médian de séances de dilatation était de 01 [1 ; 2].

c. Dilatation du ballon en mm :

On a procédé à la mise en place d'un ballon de dilatation monté d'un fil guide sans contrôle fluoroscopique. La dilatation allait de 12,5 à 15 mm avec une moyenne de 13,8 mm +/- 1,03. Le temps de gonflage était compris entre 1 et 2 minutes.

d. Traitement anti-TNF reçu après la dilatation :

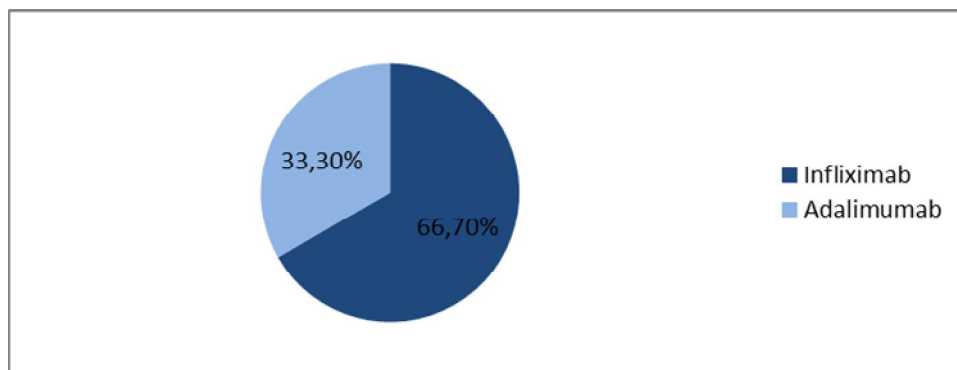


Figure 10: Répartition de nos patients selon le traitement anti-TNF reçu après la dilatation.

Chez 04 patients, l'Infliximab a été démarré pour la première fois après la dilatation endoscopique et chez les 02 restants on a opté pour l'Adalimumab chez une patiente qui était auparavant sous 6-Mercaptopurine et chez un patient qui était sous Infliximab.

e. Délai entre la dilatation et le début de l'anti-TNF ou sa reprise si pris auparavant en semaines :

Le délai médian en semaines entre la dilatation endoscopique et le début de l'anti-TNF était de 3,50 [2 ; 24].

5. Evolution :

a. Evolution de la sténose à 6-12 mois (après dilatation et traitement anti-TNF) :

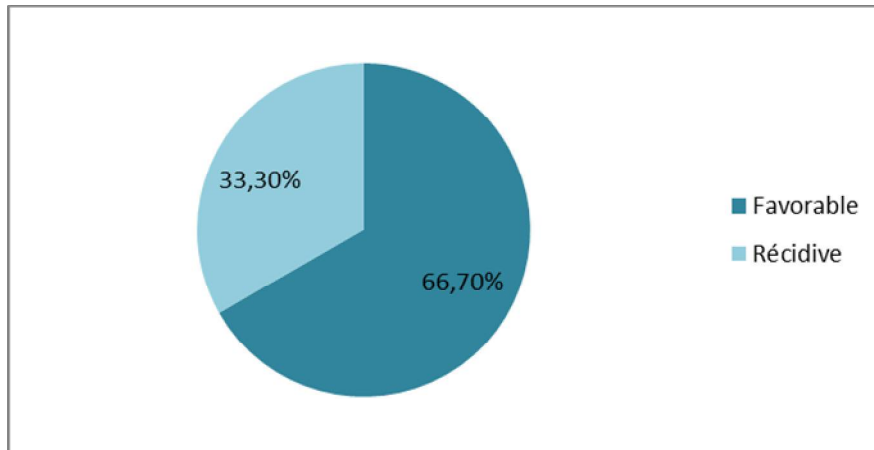


Figure 11: Répartition de nos patients selon l'évolution de la sténose à 6-12 mois après dilatation et traitement anti-TNF.

Tous les patients ont bénéficié d'un entéroscanner de contrôle au bout de 6-12 mois. 4 patients ont évolué favorablement et 2 patients de sexe différent ont eu une récurrence, une au bout de 10 mois suivant la dilatation initiale et un autre au bout de 6 mois. Le délai médian entre la dilatation initiale et la récurrence en mois était donc de 8 [6 ; 10].

b. Epaisseur de la sténose récidivante en mm :

L'épaisseur médiane de la sténose récidivante en mm était de 4,50 [4 ; 5]. Elle était de 4mm chez une patiente et de 5 mm chez un patient.

c. Etendue de la sténose récidivante en cm :

L'étendue médiane de la sténose récidivante en cm était de 4,40 [1,80 ; 7]. Elle était de 1,8 cm chez une patiente et de 7 cm chez un patient perdu de vue et ayant consulté 2 mois après le début du syndrome de Koenig.

6. Prise en charge pour la sténose récidivante :

Une seule patiente a bénéficié d'une nouvelle dilatation endoscopique avec reprise de l'Adalimumab une semaine après.

Un seul patient a eu recours à la chirurgie et a bénéficié d'une gastro-entéro-anastomose laparoscopique.

7. Durée de suivi :

a) Durée de suivi depuis la dilatation initiale en mois :

Le délai médian de suivi en mois après la dilatation initiale était de 12,5 [3 ; 34].

b) Durée de suivi depuis la seconde dilatation pour récurrence :

Une seule patiente a eu une seconde dilatation endoscopique après récurrence de sa sténose et cette dernière a été suivie 3 mois après, avec bonne évolution.

II. ETUDE ANALYTIQUE :

Dans notre série, après l'analyse statistique, 2 facteurs ont été significativement associés à une évolution favorable de la sténose à 6-12 mois après dilatation endoscopique et traitement anti-TNF. Il s'agit d'une longueur de la sténose de moins de 4 cm et de l'introduction de l'Infliximab et non pas de l'Adalimumab en post dilatation.

Discussion

I. MECANISMES DE LA FIBROGENESE DANS LA MALADIE DE CROHN :

La compréhension de la pathogénèse de la MC a émergé de la recherche sur les interactions lymphocytaires et la régulation de l'expression des cytokines, la génétique, la fonction de barrière intestinale, le rôle des facteurs environnementaux et les relations entre le système immunitaire et le microbiote.

Moins bien compris sont les mécanismes à l'origine du développement des complications de la maladie, notamment l'apparition des sténoses fibreuses.

Suite à une agression intestinale, les cellules mésenchymateuses (fibroblastes, myofibroblastes et cellules musculaires lisses) s'accumulent et sécrètent des composants de la matrice extracellulaire (MEC), tels que collagènes et fibronectines [14, 15] (figure 12).

Ceci explique la remarquable capacité du tractus gastro-intestinal à s'auto-régénérer après des agressions légères et de courte durée, comme dans les ulcères peptiques, les entérites infectieuses ou les diverticulites légères.

Cependant, si l'inflammation devient chronique et sévère, comme dans la MC, une production excessive de composants de la MEC a lieu.

Cette tentative de réparer les lésions tissulaires peut entraîner une réduction du diamètre de la lumière, une sténose intestinale et finalement une obstruction. [16]

Dans ce processus, l'inflammation et la fibrose sont des mécanismes intimement liés et coexistent dans les sténoses intestinales à des degrés variables.

Les cellules mésenchymateuses intestinales étaient généralement considérées comme un spectateur passif de l'activation des cellules immunitaires réagissant à l'inflammation locale par la prolifération et la sécrétion de composants de la MEC.

Cette vision s'est avérée trop simpliste. La fibrose est une conséquence des actions pléiotropes de médiateurs inflammatoires activés dans le processus d'inflammation chronique (tableau 1).

Les facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) [17, 18], le facteur de croissance analogue à l'insuline [19, 20], le facteur de croissance des fibroblastes [21, 22] ou les cytokines, telles que l'interleukine (IL)-13 ou l'IL-17 [23, 24] sont tous connus pour entraîner des changements dans l'architecture et la fonction des tissus faisant apparaître ainsi des symptômes cliniques. [15, 25]

Le TGF $\beta 1$ est une cytokine anti-inflammatoire qui favorise la cicatrisation des plaies mais entraîne la fibrose. L'étendue de la fibrose dépend de l'équilibre entre la production et la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire. Un déséquilibre de la dégradation tissulaire par les métalloprotéinases matricielles (MMP) ou cathepsines et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) est susceptible d'être en cause. [16, 26, 27]

Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec fibrose intestinale, l'équilibre entre les MMP et les TIMP semble être altéré avec une régulation à la baisse de certaines MMP et une surexpression des TIMP, favorisant ainsi la fibrogenèse et le dépôt excessif de MEC [28, 29].

Les cellules mésenchymateuses elles-mêmes font partie d'un type de cellules hautement mobiles et polyvalentes.

Une fois une agression intestinale détectée, il y a recrutement des cellules mésenchymateuses de l'intestin par migration à partir des zones tissulaires adjacentes [30], prolifération des cellules mésenchymateuses locales existantes [21], et différenciation des cellules épithéliales ou endothéliales intestinales par un processus appelé transition épithéliale ou endothéliale à mésenchymateuse. [31, 32]

Les précurseurs des cellules mésenchymateuses circulantes et les cellules mésenchymateuses dérivées des cellules souches de la moelle osseuse peuvent être attirés pour élargir le pool de cellules disponibles pour la réparation locale de la muqueuse intestinale. [33, 34]

Pour accroître encore la complexité, le microbiote intestinal peut agir de manière profibrogénique. [35, 36]

Les facteurs qui activent les cellules mésenchymateuses sont les mêmes que ceux qui les recrutent et, par conséquent, l'activation et l'expansion du nombre de cellules mésenchymateuses sont susceptibles de se produire simultanément. [14, 15]

Dans l'inflammation intestinale chronique chez l'homme et les modèles animaux, un changement d'un profil de marqueur T helper 1 à prédominance inflammatoire à un profil à prédominance T helper 2, avec une augmentation des cytokines profibrotiques, telles que l'IL-4, l'IL-13 et le TGF β 1, au fil du temps peut être noté, [37, 38] alimentant davantage le dépôt excessif de matrice.

Il est également devenu évident que la fibrose peut progresser indépendamment de l'inflammation.

Une fois que la matrice s'accumule dans la paroi intestinale, elle améliore la rigidité des tissus, qui agit en soi comme un activateur des cellules mésenchymateuses via des mécanismes médiés par les intégrines. [39]

Il est largement admis que la formation de sténoses, compte tenu de la nature transmurale de la MC, affecte toutes les couches de la paroi intestinale avec un épaississement histomorphologique, causé par l'accumulation de matrice extracellulaire et l'expansion des cellules mésenchymateuses.

Cependant, à ce jour, aucun système de notation histopathologique validé ou même communément accepté n'est disponible pour classer la sévérité de la fibrose.

La plupart des études proposent leurs propres paramètres histopathologiques semi-quantitatifs ou bruts. [40, 41] Ceux-ci incluent des facteurs tels que la gravité de la fibrose et l'épaisseur des couches musculaires.

Les systèmes de notation clinique, tels que l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), sont corrélés dans une certaine mesure avec l'inflammation des tissus, mais pas avec la fibrose.

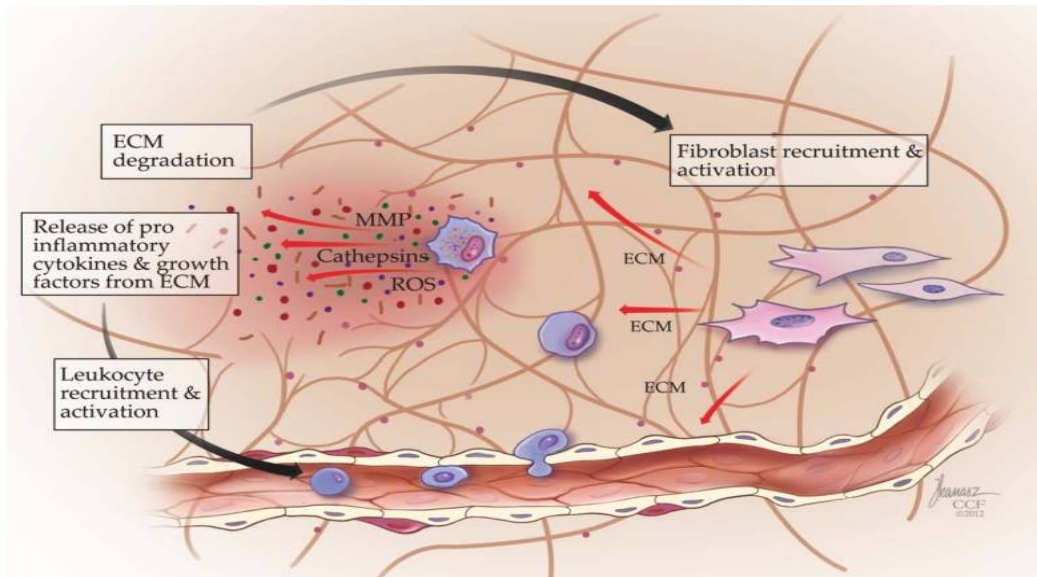


Figure 12: Interaction entre les lésions tissulaires de la paroi intestinale, causées par les leucocytes recrutés et activés et la réparation tissulaire, réalisée par les cellules mésenchymateuses intestinales. Une inflammation chronique et sévère secondaire à des lésions tissulaires entraîne une réparation excessive et une fibrose intestinale ultime. [3] ROS : espèces réactives de l'oxygène.

Tableau 1 : Médiateurs profibrotiques dans la fibrose intestinale [3]

Cytokines	IL-1 IL-4 IL-6 IL-13 IL-22 IL-33 TNF α (facteur de nécrose tumorale α) MCP-1 (protéine chimioattractante des monocytes 1)
Facteurs de croissance	TGF β 1 bFGF (facteur de croissance basique des fibroblastes) PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes) IGF-I et II (facteur de croissance analogue à l'insuline I et II) CTGF (facteur de croissance du tissu conjonctif)
Molécules matricielles	Hyaluronane Fibronectine
Produits bactériens	Ligands TLR5 (récepteur de type Toll 5)

II. EPIDEMIOLOGIE, HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS DE RISQUE DES STENOSES AU COURS DE LA MC :

Lors du diagnostic, la majorité des patients ayant une maladie de Crohn présentent une atteinte à prédominance inflammatoire.

Puis, au fil du temps, la plupart des patients connaissent une progression de la maladie vers des complications telles que des sténoses et des fistules.

Selon la classification de Vienne, une maladie inflammatoire pure se voyait chez 77 % des patients au moment du diagnostic, des sténoses chez 11 % et des fistules chez 16 % des malades. [42]

Ces pourcentages sont passés au fil du temps de l'inflammation aux complications.

Dans les cohortes basées sur la population, 19 à 36 % des patients nouvellement diagnostiqués porteurs de la MC présentent des complications. [43, 44]

Les taux cumulés de complications chez les patients atteints de MC oscillent entre 48 % et 52 % à 5 ans et entre 69 et 70 % 10 ans après le diagnostic, avec développement d'une sténose chez environ la moitié des patients. [42, 45]

Ces complications comme la sténose, la fistule et l'abcès sont les principales indications de la chirurgie dans la MC, et les études de cohorte basées sur la population décrivent un risque cumulé de chirurgie entre 40 % et 71 % dans les 10 ans suivant le diagnostic. [46, 47, 48]

Il y a eu une évolution des concepts décrivant l'histoire naturelle de la MC.

Le concept décrit ci-dessus de différentes catégories de phénotypes de maladies, c'est-à-dire inflammatoire, sténosant et fistulisant, est considéré comme trop rigide.

Les études épidémiologiques d'histoire naturelle qui ont suivi ont mis l'accent sur la nature progressive de la MC conduisant au concept moderne d'accumulation chronique de lésions intestinales dans la MC se manifestant de manière variable sous forme de complications.

Au cours des années passées, on croyait que les patients qui avaient des sténoses avaient une évolution de la maladie pré- et post-opératoire plus indolente par rapport aux patients qui avaient des complications pénétrantes (fistule et abcès), [49, 50] même s'il n'existe que des preuves limitées de ce concept.

Cela se reflète également dans les systèmes de classification de Vienne et de Montréal, car les patients avec fistules sont classés comme ayant le plus haut niveau de complication de la maladie, indépendamment de la présence de sténoses.

La maladie n'est classée comme étant sténosante que s'il s'agit de la seule complication présente. [51] Par conséquent, l'incidence des sténoses dans les études utilisant les classifications de Vienne ou de Montréal est très probablement sous-estimée.

Sur le plan pathogénétique, on pense que les fistules et les abcès se développent dans les zones inflammatoires à haute pression en amont d'une sténose. [52, 53]

La valeur prédictive positive des fistules prédisant la constitution éventuelle de sténoses était de 86,2 % dans une étude. [54]

Il est également largement admis que les sténoses, une fois présentes, évoluent progressivement dans le temps, mais les données longitudinales pour confirmer cette croyance n'existent pas.

La localisation la plus courante des sténoses de novo est l'iléon et la région iléo-colique, vraisemblablement en raison du plus petit diamètre de l'iléon par rapport au côlon. [55, 56]

Dans notre série, parmi les 3 patients ayant une sténose de novo, une seule patiente avait une sténose au niveau de l'iléon terminal.

Cependant, des sténoses peuvent apparaître au niveau de n'importe quel site affecté par la MC, y compris le côlon, le rectum et le tractus gastro-intestinal supérieur.

C'est le cas des 2 autres patients de notre série, la localisation de la sténose chez une patiente était au niveau bulbaire tandis qu'elle était au niveau du duodénum chez un autre patient.

La localisation et la fréquence des sténoses de novo ressemblent probablement à la distribution de l'inflammation : 40 à 55 % au niveau de l'iléon terminal et du côlon, 15 à 25 % au niveau du côlon seul, 25 à 40 % exclusivement au niveau de l'iléon et jusqu'à 10 % au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, mais les données soutenant cette hypothèse manquent. [57, 58]

L'étude coopérative nationale américaine sur la maladie de Crohn a signalé au moins une sténose de l'intestin grêle chez 25 % et au moins une sténose du côlon chez 10 % des patients. [59]

Après résection intestinale pour une sténose, la récurrence postopératoire de la MC au niveau de l'anastomose survient fréquemment, en particulier chez les patients présentant une anastomose iléocolique. [2, 60] C'est le cas des 3 autres patients restants de la série.

Les biomarqueurs des sténoses pourraient aider à mieux comprendre la fibrogenèse et la stratification des patients ce qui pourrait permettre de déterminer les calendriers de suivi et de guider une intervention précoce avec des schémas thérapeutiques hautement efficaces chez des patients sélectionnés.

Les facteurs de risque les plus étudiés à ce jour sont les paramètres cliniques, environnementaux ou endoscopiques [61] (tableau 2).

Il convient de noter, cependant, que la plupart des biomarqueurs discutés ci-dessous ne se sont pas révélés spécifiques de la fibrosténose en soi, mais prédisent une évolution plus grave de la MC notamment la formation de sténoses. Par conséquent, les marqueurs actuellement disponibles ne sont au mieux que partiellement liés à la fibrose intestinale.

Les paramètres cliniques les plus couramment utilisés sont l'âge d'apparition de la maladie à moins de 40 ans, la maladie périanale ou le recours aux stéroïdes lors de la première poussée. [62, 63]

Dans notre série, le diagnostic de MC a été posé chez tous nos patients avant l'âge de 40 ans sauf chez une patiente chez qui le diagnostic a été porté à l'âge de 45 ans.

2 patientes seulement avaient une atteinte ano-périnéale et 3 patients ont eu recours aux stéroïdes lors de la première poussée.

Un antécédent de tabagisme est un autre facteur de risque de MC compliquée [64, 65] et de progression plus rapide vers l'apparition d'une première sténose. [66]

Un seul patient de notre série était tabagique chronique à raison de 14 paquets/année sevré 1 mois avant le diagnostic de sa maladie.

Les patients atteints de MC colique ou iléo-colique active avec des ulcérations muqueuses profondes et étendues ont un risque plus élevé d'intervention chirurgicale ultérieure. [67]

La localisation de l'inflammation dans l'intestin grêle, plutôt que dans le côlon, a également été identifiée comme prédictive de progression vers une maladie sténosante avec risque plus élevé de chirurgie. [66] Dans notre série, tous les patients avaient une localisation au moins grêlique.

Les systèmes de classification couramment utilisés, en particulier la classification de Montréal, [51] n'identifient une sténose qu'après qu'elle soit devenue cliniquement apparente, et par conséquent, l'utilisation de cette classification pour effectuer des études sur les facteurs de risque présente des limites importantes.

Des marqueurs génétiques ont été suggérés pour prédire la formation de sténoses dans la MC.

NOD2/CARD15, le premier gène décrit lié à la MC, est associé à une légère augmentation du risque d'évolution vers des sténoses. Porter au moins une des trois variantes courantes du gène augmente le risque relatif de 33 %. [68] Plus un patient porte de variantes, plus le risque est élevé.

La chirurgie pour la maladie sténosante était significativement plus fréquente et plus précoce chez les patients atteints de MC avec des variants NOD2/CARD15.

Ces variants conféraient en plus un risque plus élevé de récurrence chirurgicale précoce. [69]

Cependant, comme NOD2/CARD15 est également un facteur de risque pour la localisation iléale de la maladie, il est difficile de séparer l'association de la localisation iléale et la formation de sténose de l'association NOD2/CARD15 et la formation de sténose.

Plusieurs gènes uniques et leur association avec la constitution d'une sténose ont été trouvés.

Le génotype 5T5T dans le gène MMP3 ainsi qu'un gène codant pour une protéine hypothétique proche du locus IL-12B (homozygotie rs1363670 GG) sont indépendamment liés à la fibrosténose. [70, 71]

La prévalence des variants génétiques ci-dessus dans la population suivie pour MC est faible, de même que leur pénétrance, interdisant leur utilisation de routine en pratique clinique. [3]

Une réponse immunitaire dérégulée envers le microbiote luminal est une caractéristique pathogène de la MC et donne lieu à des anticorps antimicrobiens retrouvés dans la circulation des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, en particulier la MC. [72] Ceux-ci incluent le premier anticorps anti-Saccaromyces cerevisiae découvert et le mieux décrit, mais récemment plusieurs autres, tels que les anticorps antiglycane, CBir1, anti-I2 ou OmpC, ont été identifiés. [72] La présence et la concentration de ces marqueurs sérologiques sont quantitativement et qualitativement liées à des MC plus compliquées, y compris avec sténoses. [72, 73] Cependant, encore une fois, cette valeur prédictive n'est pas spécifique aux sténoses, mais plutôt à une évolution plus compliquée de la maladie. De plus, ces marqueurs ne sont pas spécifiques de la MC et peuvent être retrouvés dans d'autres maladies [72] et leur présence et concentration ne sont pas stables dans le temps [74].

Pris ensemble, les paramètres cliniques sont actuellement les facteurs prédictifs les plus précis de la MC fibrosténosante, mais ils ne sont pas spécifiques de ce phénotype et reflètent plutôt une tendance à développer des complications de la MC en général.

Les facteurs prédictifs génétiques ou sérologiques pourraient devenir pertinents dans un avenir proche.

Cliniques	Âge au diagnostic <40 ans Maladie périanale au moment du diagnostic Recours aux stéroïdes lors de la première poussée Localisation iléale
Environnementaux	Tabagisme
Endoscopiques	Ulcérations muqueuses profondes
Génétiques	NOD2/CARD15 5T5T dans le gène MMP3 rs1363670
Sérologiques	Anticorps antimicrobiens

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de la maladie de Crohn fibrosténosante [3]

III. DIAGNOSTIC DES STÉNOSES :

Le diagnostic d'une sténose peut être posé par imagerie en coupe ou endoscopie.

Les avantages de l'évaluation endoscopique d'une sténose comprennent la possibilité d'obtenir des échantillons de tissus pour une évaluation histologique et de fournir en même temps un traitement.

Cependant, l'imagerie en coupe est recommandée pour l'étude anatomique (nombre, localisation, longueur, morphologie des sténoses et toute complication associée qui contre-indique le traitement endoscopique) avant le traitement endoscopique.

Plusieurs scores endoscopiques sont disponibles pour le suivi de l'activité endoscopique de la maladie.

Le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) [75] et le SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease) [76] sont validés et couramment utilisés dans les essais cliniques.

Le calcul des deux scores fait intégrer la « sténose » comme l'une des variables.

Le score de Rutgeerts [77] a été développé pour évaluer la récurrence postopératoire endoscopique au niveau de l'anastomose et de l'iléon néo-terminal.

Bien que non validé, il s'agit du score le plus couramment utilisé pour évaluer l'activité endoscopique de la maladie après résection iléocœcale. Cependant, aucun des systèmes de notation n'a été validé en ce qui concerne la différenciation des sténoses en inflammatoires et fibreuses. [78]

L'imagerie en coupe est un outil essentiel dans la prise en charge des MICI. Les modalités d'imagerie émergentes ont évolué au cours des deux dernières décennies, améliorant la précision du diagnostic, la capacité d'évaluer la réponse au traitement et la détection des complications.

Les modalités d'imagerie couramment utilisées pour identifier les sténoses liées à la MC comprennent l'entéro-scanner, l'entéro-IRM (imagerie par résonance magnétique) et l'échographie intestinale.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un entéroscanner.

Les trois techniques d'imagerie ont une grande précision pour l'évaluation des sténoses de l'intestin grêle ou du côlon : pour l'entéroscanner, la sensibilité est de 89 % et la spécificité est de 99 % ; pour l'entéro-IRM, la sensibilité est de 89 % et la spécificité est de 94 % ; pour l'échographie, la sensibilité est de 79 % et la spécificité de 92 % [79].

L'IRM et l'échographie ne nécessitent pas de rayonnements et sont plus fréquemment utilisées pour l'évaluation des patients atteints de MC.

L'échographie, examen facile d'accès, simple et bien toléré par le patient, a une sensibilité plus faible dans la détection de la sténose en raison de la difficulté à visualiser l'intégralité de l'intestin grêle et du côlon. Elle permet un examen direct de la paroi digestive et de l'atmosphère péri-digestive, une étude de la vascularisation pariétale grâce au mode doppler couleur et/ou énergie, la détection d'anomalies profondes associées notamment l'existence d'abcès et la recherche de maladies associées notamment une cholangite.

Dans l'ensemble, l'échographie semble avoir une bonne précision pour la détection de la maladie et l'évaluation de son activité dans l'iléon terminal et le côlon mais pas dans le rectum et l'IRM a une précision supérieure par rapport à l'échographie pour la détection des lésions dans le jéjunum et dans l'iléon proximal [79].

Les sténoses peuvent être subdivisées en inflammatoires, fibreuses et mixtes.

Par conséquent, différencier la nature des sténoses, à savoir les proportions relatives d'inflammation et de fibrose, facilite les décisions thérapeutiques.

Un traitement anti-inflammatoire est nécessaire pour les patients présentant des sténoses avec inflammation principalement active, alors que les sténoses à prédominance fibreuse sont mieux gérées par un traitement endoscopique ou chirurgical.

L'endoscopie avec biopsies est incapable de mesurer la proportion de fibrose existante dans la paroi intestinale car l'inflammation et la fibrose dans la MC sont transmuraux.

Ceci, cependant, peut être facilement évalué par imagerie en coupe. Néanmoins, comme la plupart des sténoses présentent divers degrés de fibrose et d'inflammation, la détection et la quantification des dépôts de fibrose dans la paroi intestinale par imagerie en coupe restent difficiles.

Une étude récente visant à déterminer si l'entéroscanner peut distinguer l'inflammation tissulaire de la fibrose a suggéré que la sténose de l'intestin grêle sans signes inflammatoires au scanner ne semblait pas être un facteur prédictif utile de la fibrose tissulaire [40].

Les nouvelles techniques d'imagerie pour détecter la fibrose de la paroi intestinale comprennent l'IRM de diffusion, l'IRM dynamique, l'IRM par transfert de magnétisation et l'élastographie ultrasonore.

L'IRM de diffusion est une séquence IRM supplémentaire qui utilise le mouvement des molécules d'eau à travers des tissus de densité cellulaire différente pour fournir un contraste d'image. Le tissu inflammatoire a une densité cellulaire plus élevée et une diffusion restreinte, et apparaît donc brillant sur l'IRM de diffusion [80].

L'IRM dynamique permet de différencier les tissus inflammatoires des tissus fibreux, la rétention de contraste étant plus longue en cas de fibrose [81].

L'IRM par transfert de magnétisation est une nouvelle technique qui quantifie l'échange de protons entre les noyaux d'hydrogène dans un environnement à haute mobilité, comme dans les molécules d'eau libres, et celui dans un environnement à faible mobilité, comme le collagène dans un environnement physiologique aqueux, fournissant ainsi une mesure plus directe de la fibrose [82].

L'élastographie ultrasonore évalue les modifications fibrotiques d'un organe en mesurant sa déformabilité après l'application d'une force. Une corrélation significative a été démontrée entre le degré de fibrose intestinale à l'examen histologique et la mesure quantitative de la rigidité intestinale à l'élastographie chez les patients atteints de MC [83, 84].

Ces technologies sont prometteuses, mais non encore utilisées en pratique clinique.

On s'intéresse de plus en plus à l'utilisation de marqueurs fécaux pour prédire la récurrence endoscopique après chirurgie de la MC [85, 86].

Dans le premier essai prospectif, multicentrique, randomisé et contrôlé, Wright et al. [85] ont montré que la mesure de la calprotectine fécale avait une sensibilité suffisante et des valeurs prédictives négatives pour surveiller la récurrence de la MC après une résection intestinale.

Après le traitement des récurrences, la calprotectine fécale peut être utilisée pour surveiller la réponse avec une plus grande précision que la protéine C-réactive ou le score de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CAI).

IV. SCORES RADIOLOGIQUES UTILISES AU COURS DES STENOSES :

Pour quantifier de façon la plus reproductible possible l'inflammation au cours de la MC, de nombreux scores ont été développés : le Magnetic Resonance Index of Activity ou score MaRIA, le score de Clermont, le score CDAS, le score MICD et le score CDMRIS.

MaRIA	Rimola	Gut 2009	MaRIA (segmentaire) = $1,5 * \text{épaisseur paroi (mm)} + 0,02 * \text{RRP} + 5 * \text{oedème} + 10 * \text{ulcération}$ MaRIA (global) = $\Sigma \text{ maria (rectum + sigmoïde + descendant + transverse + ascendant + iléon)}$
Clermont	Buisson	Alim Pharmaco Ther 2013	$1.646 * \text{épaisseur paroi} + 1.321 * \text{ADC} + 5.613 * \text{oedème} + 8.306 * \text{ulcérations} + 5.039$
MICD	Van Assche	J Crohns colitis 2013	pondération de 0 à 3 attribuée à chaque signe signes étudiés = épaisseur pariétale, signes extra-digestifs, intensité de réhaussement
CDAS	Steward	Eur J Radiol 2012	$1.79 + 1.34 \text{ épaisseur paroi} + 0.94 \text{ score signal T2 paroi}$
CDMRIS	Bouhnik GETAID	ECCO 2013	$2 * n(lm) + 3 * n(s) + n(up) + n(p) + 3 * n(f) + 4 * n(a)$ avec $n = \text{nombre de segments de 20 cm}$ $lm = \text{Intensité du Réhaussement légère à modérée en T1}$; $s = \text{intensité de réhaussement sévère en T1}$ $up = \text{ulcération profonde sans fistule}$; $f = \text{fistule}$; $p = \text{signe du peigne}$; $a = \text{abcès}$

Tableau 3 : Caractéristiques des scores d'évaluation de l'inflammation en IRM [87]

V. TRAITEMENT DES STENOSES :

Les patients qui présentent des signes d'obstruction intestinale dus à des sténoses associées à la MC doivent être hospitalisés et pris en charge par une équipe multidisciplinaire composée d'un gastro-entérologue, d'un chirurgien viscéraliste, d'un radiologue, d'un anatomo-pathologiste et d'un diététicien.

Des mesures conservatrices, y compris le repos intestinal, la recharge volumique et électrolytique, doivent être institués en attendant l'évaluation par imagerie en coupe qui permettra de prendre une décision thérapeutique en fonction des paramètres décrits ci-dessus. Les options de traitement ultérieures pourraient être regroupées en stratégies médicales, endoscopiques et chirurgicales. [78]

1. Traitements médicamenteux pour la sténose de la maladie de Crohn :

a. La corticothérapie :

La corticothérapie systémique, qui inclut le budésoude, constitue généralement la première option thérapeutique en cas de sténose symptomatique, à fortiori par voie injectable chez un malade "occlus" en occlusion. [88]

Deux études ont principalement évalué la corticothérapie chez les patients présentant des sténoses liées à la maladie de Crohn.

Bemelman et al ont évalué cela à l'époque pré-anti-TNF (1985 à 1994) chez 86 patients hospitalisés. [89] Dix ont nécessité une intervention chirurgicale initiale. 76 patients ont été traités par corticoïdes, 47 (62 %) ont eu besoin d'une chirurgie ultérieure et les autres ont été suivis pendant huit ans en moyenne. 32 % supplémentaires ont dû être réopérées pour une récurrence au cours de la période de suivi.

Dans une étude de 2006 de Ho et al, 14 patients présentaient une sténose sur un total de 60 patients suivis pour maladie de Crohn. Tous les patients ont été suivis après leur première cure de corticoïdes. Le taux de chirurgie à 12 mois était significativement plus élevé pour la cohorte avec sténose par rapport aux personnes suivies pour maladie de Crohn non sténosante et non pénétrante (57 % contre 31 % respectivement). [90]

- ⇒ Les corticostéroïdes ne semblent donc pas modifier les résultats à long terme. [91]
- ⇒ Si les corticoïdes permettent de “passer un cap”, ils constitueront un écueil surtout quand la cure est prolongée et fortement dosée en cas de décision chirurgicale, augmentant la morbidité de l'intervention et le risque de stomie temporaire. La dose de 20mg/j d'équivalent prednisolone représente le seuil critique pour les chirurgiens. [88]
- ⇒ En d'autres termes, si une décision chirurgicale rapide est prise, la corticothérapie est à éviter. [88]

b. Les thiopurines :

Deux études ont examiné l'utilisation des thiopurines pour la sténose liée à la maladie de Crohn.

Yoshino et al ont évalué rétrospectivement l'efficacité des thiopurines chez 47 patients suivis pour Crohn naïfs de traitement et en rémission clinique sans corticoïdes. [92] Dix-sept patients présentaient une sténose documentée, dont 7 (41 %) avaient rechuté au cours de la période de suivi de 59 mois.

Moran et al ont suivi une cohorte de patients jusqu'à cinq ans après l'initiation d'une thiopurine. Sur les 261 patients, 19 % présentaient une sténose. Les patients ayant une maladie sténosante au moment de la prescription de la thiopurine étaient significativement plus susceptibles de subir une intervention chirurgicale par rapport aux patients ayant une maladie non sténosante (34 % pour B2 contre 12 % pour B1 et 19 % pour B3 ; $p = 0,01$). [93]

⇒ Les thiopurines ne semblent donc pas jouer un rôle significatif dans la prise en charge médicale des patients ayant des sténoses liées à la maladie de Crohn. [91]

c. Les anti-TNF pour la sténose de la maladie de Crohn :

i. Place du traitement anti-TNF :

Vingt études ont analysé (au moins en partie) l'efficacité des anti-TNF pour le traitement de la maladie de Crohn sténosante. Douze études portaient sur des patients avec et

sans sténose et huit portaient exclusivement sur des patients ayant une sténose. Plusieurs études ont comparé directement les taux de réponse au traitement dans la sténose par rapport à la maladie luminale inflammatoire. [94]

Chez un total de 138 patients symptomatiques suivis pour maladie de Crohn, Matsumoto et al ont montré une réponse à l'infliximab inférieure dans la maladie sténosante par rapport à la maladie purement inflammatoire (OR 0,41 ; IC à 95 % 0,17-0,97). Cependant, l'infliximab s'est avéré efficace pour réduire les symptômes et éviter la chirurgie chez 53 % des patients ayant une sténose [95].

Peters et al, ont rapporté chez 197 patients traités par Adalimumab, un taux d'échec plus élevé du traitement d'induction chez les patients ayant une maladie sténosante par rapport à une maladie non sténosante (OR 3,73 ; IC à 95 % 1,07 à 12,92). [96]

Gibson et al ont évalué 75 patients ayant bénéficié d'une entéro-IRM avant de commencer un anti-TNF pour leur maladie de Crohn. [97] Douze des 18 patients présentant une sténose identifiée par l'entéro-IRM ont nécessité une intervention chirurgicale avec un risque relatif de 26,5 (IC à 95 % 5,45 à 128,49) pour une chirurgie pour une maladie B2 par rapport à une maladie B1.

Dans une cohorte de 322 patients ayant commencé un traitement anti-TNF, Moran et al ont découvert qu'un phénotype sténosant au début du traitement était associé à un risque accru de chirurgie par rapport à une maladie non sténosante (OR 6,17 ; IC à 95 % 2,81–13,54). [93]

L'étude « Efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn et ayant une sténose symptomatique grêlique » : l'étude CREOLE a été la seule étude à ce jour qui a examiné de manière prospective l'effet d'un traitement anti-TNF sur les sténoses symptomatiques de la maladie de Crohn. [98] Dans cette étude, 97 patients ayant des sténoses symptomatiques grêliques ont été traités avec une dose d'entretien standard d'adalimumab (40 mg tous les quinze jours). Chez soixante-deux patients (64 %), ce schéma thérapeutique a été couronné de succès, défini par l'absence de recours à la chirurgie ou à la dilatation endoscopique, à la semaine 24. Dans le suivi à plus long terme, parmi ces patients, 46 % sont restés sous Adalimumab pendant une durée médiane de 4 ans. Au total, 47 % de la cohorte a nécessité une intervention chirurgicale.

Pallotta et al ont effectué des études échographiques en prétraitement et lors du suivi qui ont montré qu'une régression de la sténose sur l'imagerie se produit avec le traitement par Infliximab. Dans cette petite étude, 8 des 15 patients ayant une sténose ont eu une excellente réponse au traitement par Infliximab avec une régression de la sténose à l'imagerie. Aucun patient de cette étude n'a eu besoin d'une intervention chirurgicale. [99]

Beppu et al ont montré l'intérêt de la cicatrisation muqueuse endoscopique dans les sténoses [100]. Chez 54 patients ayant des ulcérations iléales ou iléo-coliques traités par infliximab, 23 (43 %) patients présentaient une sténose endoscopique sévère concomitante. Il y a eu une bonne réponse chez 70% des patients ayant une sténose qui ont évité la chirurgie grâce au traitement. La cicatrisation muqueuse endoscopique lors de l'endoscopie de contrôle a été obtenue chez tous les patients présentant des sténoses.

Alors qu'un traitement précoce par anti-TNF semble prévenir le développement de complications sténosantes de la maladie de Crohn, selon une vaste étude de Frei et al comparant un traitement anti-TNF précoce à un traitement tardif (< 24 mois vs \geq 24 mois) chez des patients avec maladie sténosante, il ne semble pas y avoir de différence quant aux résultats du traitement. [101]

- ⇒ Les anti-TNF ont une place importante dans le traitement des sténoses de la maladie de Crohn. Ils permettent de diminuer l'inflammation au niveau du site de la sténose et de prévenir sa progression en diminuant l'œdème de la paroi intestinale, l'hyperplasie ou l'hypertrophie des muscles lisses et la fibrose. [3]
- ⇒ Bien qu'on ait initialement pensé qu'ils favorisaient la sténose en guérissant l'inflammation, des données plus récentes, y compris des données du registre TREAT et de l'essai ACCENT I, ne corroborent pas cette conclusion et ont prouvé qu'ils étaient sûrs et efficaces. [102]
- ⇒ Malgré cela, 47 % des patients ayant une maladie sténosante symptomatique nécessitent une résection chirurgicale après une dose standard d'anti-TNF après 4 ans de suivi. [98]

ii. Facteurs prédictifs du succès du traitement :

Les facteurs prédictifs du succès du traitement sont mieux caractérisés dans l'étude prospective de Bouhnik et al. [98] Les facteurs sont répertoriés dans le tableau 4.

Cependant, le succès du traitement était basé sur un suivi relativement court de 24 semaines. Les patients présentant deux ou moins de ces facteurs n'avaient que 6 % de chance de succès du traitement par Adalimumab. Inversement, si au moins quatre de ces caractéristiques étaient présentes, le succès du traitement à court terme était de 89 %.

Combothérapie
Score clinique d'obstruction intestinale au cours de la MC (CDOS) > 4 (tableau 5)
Durée des symptômes obstructifs < 5 semaines
Longueur de la sténose < 12 cm
Diamètre maximal du grêle en amont de la sténose entre 18 et 29 mm à l'entéro-IRM
Rehaussement tardif en T1 à l'entéro-IRM
Absence de fistule

Tableau 4 : Facteurs associés au succès du traitement anti-TNF [98]

Niveau	Description
0	Aucune douleur obstructive
1	Douleur obstructive*, sans vomissement ni occlusion**, survenue pendant moins de 4 jours au cours de la période
2	Douleur obstructive*, sans vomissement ni occlusion**, survenue pendant 4 jours ou plus au cours de la période
3	Douleur obstructive* avec vomissement ou occlusion**, résolutive sans hospitalisation et survenue pendant 1 ou 2 jours au cours de la période
4	Douleur obstructive* avec vomissement ou occlusion**, résolutive sans hospitalisation et survenue entre 3 et 8 jours au cours de la période
5	Douleur obstructive* avec vomissement ou occlusion**, résolutive sans hospitalisation et survenue pendant 8 jours ou plus au cours de la période
6	Au moins un épisode d'occlusion ayant nécessité une hospitalisation au cours de la période

*Survenue après les repas ou majorée par la prise alimentaire, associée à une augmentation des bruits intestinaux qui soulagent la douleur ; **Météorisme avec arrêt des gaz

Tableau 5 : CDOS : score clinique évaluant les signes d'obstruction intestinale au cours des 8 dernières semaines [88]

Dans une étude rétrospective d'Alloca et al, 51 patients ayant une sténose ont été traités soit par l'Adalimumab, soit par l'Infliximab. Sur l'analyse multivariée, la dilatation pré-sténotique et la présence de toute fistule interne liée à la maladie de Crohn étaient des facteurs de risque indépendants de chirurgie. [103]

Chez 84 patients ayant une maladie sténosante, Campos et al ont trouvé que l'âge avancé était associé à un échec thérapeutique, lorsqu'une variété de thérapies médicamenteuses était utilisée. [104] Les patients sous traitement anti-TNF étaient moins susceptibles de répondre défavorablement que ceux qui n'avaient reçu aucun traitement anti-TNF. La combothérapie était fortement associée à un risque plus faible d'échec du traitement (HR 0,17 ; IC à 95 % 0,40-0,71). L'analyse de l'imagerie (entéroscanner ou entéro-IRM), chez 55 des 84 patients de la cohorte, a objectivé qu'un petit diamètre luminal de la sténose (HR 1,34 ; IC à 95 % 1,01-1,80), qu'une augmentation de l'épaisseur de la paroi de la sténose (HR 1,23 ; IC à 95 % 1,04-1,46) et que la présence d'une fistule avec abcès (HR 5,6 IC à 95 % 1,6–19,4) étaient tous des facteurs prédictifs d'échec du traitement.

iii. Critères de choix en faveur du traitement médical ou chirurgical : (tableau 6)

Critères	Traitement médical	Traitement chirurgical
Cliniques		
Durée des symptômes obstructifs	Récente	Ancienne
Intensité des symptômes obstructifs	Importante*	Modérée
Morphologiques		
Etendue de la sténose	Longue	Courte
Nombre de sténoses	Multiples	Unique ou contigues
Localisation de la sténose	Colorectale	Grêlique
Fistule associée	Absente	Présente
Dilatation en amont**	Modérée (18-30 mm)	Importante (> 30 mm)
Rehaussement tardif en T1 (IRM)	Présent	Absent
Biologiques		
Taux de protéine C réactive	Elevé ?	Normal
Thérapeutiques		
Antécédents de résection chirurgicale	Multiples	Aucun
Réponse aux corticoïdes	Présente	Absente
Traitement immunosuppresseur	Oui	Non

*CDOS > 5, ** Uniquement en cas de sténose grêlique

Tableau 6 : Critères de choix en faveur du traitement médical ou chirurgical d'une sténose symptomatique compliquant une maladie de Crohn [88]

d. Autres thérapies médicamenteuses pour la sténose de la maladie de Crohn :

Aucune étude impliquant l'ustekinumab ou le vedolizumab n'a été menée.

Deux études ont opté pour la nutrition entérale exclusive (NEE) pour le traitement de la sténose de la maladie de Crohn.

Dans une étude de Konno et al, 8 des 13 patients ont évité la chirurgie avec un suivi médian de 50 mois. [105]

Dans une étude prospective avec un suivi beaucoup plus court de seulement 12 semaines, Yang et al ont montré que 6 patients parmi 10 ayant une sténose répondaient bien à la NEE. [106]

⇒ La NEE est une stratégie de traitement à court terme attrayante car elle implique un régime pauvre en résidus, n'est pas immunosuppressive et a un effet anti-inflammatoire. [91]

⇒ Bien qu'utile à court terme, [105, 106] la NEE n'est pas appropriée pour un traitement à plus long terme.

2. Traitement endoscopique :

a. Dilatation endoscopique par ballonnet (DEB) :

i. Procédure :

Dans la littérature, il existe une description hétérogène de la procédure. Différents centres utilisent différents diamètres de ballons et différents temps de gonflage. De plus, certains proposent de suivre le positionnement du ballon par fluoroscopie, alors que d'autres auteurs n'utilisent jamais le guidage radiologique. Cela signifie qu'il n'y a pas de "procédure standard". [107]

Dans la cohorte de Leuven, toutes les dilatations ont été réalisées avec un ballon passant à travers l'endoscope (diamètre : 18 mm, longueur : 8 cm). (Figure 13) Le ballon a été rempli d'eau sous contrôle visuel, et gonflé en plusieurs étapes avec 2 minutes de temps de gonflage en atteignant le diamètre maximal (15–18 mm). [107]

Dans la cohorte d'Örebro, des ballons de différents diamètres (12 à 25 mm) ont été utilisés. Ici aussi, le gonflage en plusieurs étapes a été effectué sous contrôle visuel et le temps de gonflage variait de 1 à 3 minutes. [107]

Dans l'étude rétrospective de Hassan et al. [108], l'auteur conseille de ne pas dilater au-delà de 18 mm.

Une autre étude a montré d'excellents résultats pour une dilatation jusqu'à 18 mm, pas plus de 90 secondes de temps d'insufflation et pas plus de 6 dilatations par séance [109]. Dans cette étude, seulement 5 sténoses sur 27 se sont compliquées de fistules.

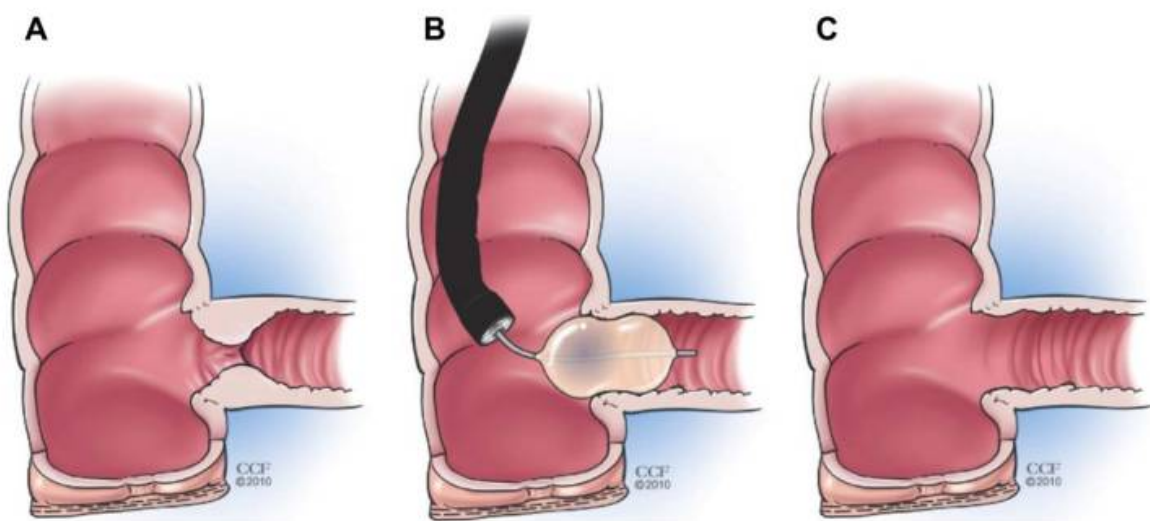


Figure 13: Dilatation par ballonnet pneumatique endoscopique passant à travers l'endoscope d'une sténose iléo-colique anastomotique. [3]

Pour ce qui est du traitement des sténoses intrinsèques de l'intestin grêle, on sait peu de choses sur la dilatation endoscopique par ballonnet. Dans une étude de Hirai et al. [109], 65 patients ayant des sténoses grêliques liées à la maladie de Crohn diagnostiqués par entéroscanner ont bénéficié d'une entéroscopie à double ballonnet. Une insufflation au CO₂, afin d'éviter la rétention d'une grande quantité d'air, et un cathéter à ballonnet passant à travers l'endoscope avec une dilatation allant de 12 à 18 mm ont été utilisés.

ii. Résultats :

Cinquante-sept des 60 études endoscopiques impliquaient la dilatation endoscopique par ballonnet comme modalité de traitement principal.

Dans les études prenant en considération les symptômes des patients, au moins 70 % des patients inclus étaient symptomatiques, sauf dans une étude où seulement 14 % étaient symptomatiques. [111] Dans notre étude, 2 patientes étaient asymptomatiques et les 4 autres rapportaient tous un syndrome de Koenig.

Le pourcentage de patients nécessitant une intervention chirurgicale après la dilatation endoscopique par ballonnet atteignait 59 % [112], bien que dans 57 des 60 études, les taux de chirurgie étaient inférieurs à 50 %. Ce pourcentage était de 17 % dans notre étude.

La dilatation répétée était courante et s'est faite chez jusqu'à la moitié des patients dans la plupart des cohortes. Elle a atteint jusqu'à 83 % dans la même étude où le taux de résection chirurgicale était le plus élevé. [112] Dans notre étude, 2 patients seulement sur 6 ont nécessité 2 séances de dilatation initiale dont un patient qui s'est fait opérer 6 mois après pour récurrence. Après l'analyse statistique, le nombre de séances de dilatation n'était pas associé significativement à une bonne évolution ($p=0,540$).

Une seule patiente ayant bénéficié auparavant d'une seule séance de dilatation initiale a eu besoin d'une seconde dilatation pour récurrence 10 mois après.

Le pourcentage du succès de la technique était élevé (supérieur à 90 %) dans la majorité des études. [91] Dans notre étude, il était de 100%.

Les données sur la taille de la dilatation maximale du ballonnet et le succès s'y associant étaient très variables avec des dilatations maximales allant de 15 à 25 mm.

L'incapacité à atteindre une dilatation maximale de 14 mm ou plus a augmenté le risque de chirurgie dans une étude rétrospective de grande envergure et bien menée (HR 2,9 ; IC à 95 % 1,1–7,5). [113] Dans l'ensemble, l'obtention d'une dilatation avec des ballonnets de plus grand diamètre (c'est-à-dire plus de 15 mm) ne semble pas avoir un impact sur les résultats de la chirurgie ou de la dilatation. [91] Dans notre étude, la dilatation moyenne du ballon était de 13,8 mm +/- 1,03 et la dilatation maximale était de 15 mm réalisée chez 2 patientes. Le seul

patient de notre étude ayant eu une récurrence nécessitant le recours à la chirurgie a eu une dilatation initiale du ballonnet à 13 mm. Nous ne pouvons pas associer dans notre étude la taille du ballonnet au risque de chirurgie étant donné que 3 patients chez qui la dilatation du ballonnet était inférieure à 15 mm (12,5 mm ; 13,5 mm et 14 mm) ont bien évolué et n'ont pas eu de récurrence à court terme. Ce facteur n'était pas associé significativement à une bonne évolution ($p=0,472$).

Globalement, les taux de réussite à court terme de la dilatation endoscopique par ballonnet permettant d'éviter la chirurgie sont estimés à 78 %. [108] Les résultats à long terme dans de nombreuses études ne sont limités qu'à une période de suivi de 3 ans avec des cohortes de petite taille. De plus, dans la majorité des études les marqueurs sérologiques de l'activité de la maladie au moment de la dilatation, la maladie endoscopique, les critères radiologiques et l'effet de la modification du traitement médical à l'issue de la dilatation de la sténose ne sont pas connus. [13]

iii. Dilatation endoscopique des sténoses anastomotiques versus non anastomotiques (de novo) :

De nombreuses études ont comparé les résultats de la dilatation endoscopique par ballonnet pour des sténoses anastomotiques par rapport aux sténoses de novo.

Dans la majorité des études, il n'y avait aucune différence dans les résultats thérapeutiques. [114, 115, 116, 117, 118, 119]

Dans notre étude, 3 patients avaient une sténose anastomotique et 3 patients avaient une sténose de novo et le taux d'échec de la dilatation endoscopique initiale par ballonnet était effectivement similaire dans les 2 bras.

iv. Dilatation endoscopique des sténoses gastro-intestinales supérieures :

Deux études portaient exclusivement sur les résultats de la dilatation endoscopique par ballonnet chez des patients présentant des sténoses gastro-intestinales supérieures.

Singh et al ont analysé une cohorte de 35 patients symptomatiques ayant des sténoses gastriques et duodénales. [120] 67% des sténoses étaient au niveau duodénum, 20 % gastriques et 11 % duodénales et gastriques à la fois. Le succès de la technique était de 93%. Le taux global de chirurgie était de 34 %, dont 57 % ayant nécessité une dilatation répétée.

Dans notre étude, 2 patients avaient une sténose gastro-intestinale supérieure. Une patiente l'avait au niveau du bulbe et avait bien évolué après la DEB et un patient l'avait au niveau du duodénum. Chez ce dernier, il y a eu échec de la DEB et une chirurgie ultérieure s'est avérée nécessaire. Cependant, la localisation de la sténose n'était pas associée significativement à une bonne évolution ($p=0,392$).

Malgré des petits échantillons, la sécurité de la DEB pour les sténoses gastro-intestinales supérieures dans les études semblait comparable à la dilatation coloscopique. [91]

v. Sécurité de la DEB :

La complication la plus fréquente de la DEB est la perforation intestinale. Le taux de perforation variait de 0 à 10 %, la plupart se situant entre 2 et 3 %. [91]

La majorité de ces patients ont nécessité une intervention chirurgicale, bien que certains aient été traités de manière conservatrice.

Le saignement nécessitant une transfusion était la deuxième complication la plus fréquente avec une fourchette de 0 à 5 %.

Il n'y avait pas de facteurs prédictifs de complications. [91]

Dans notre étude, il n'y a eu aucune complication de la DEB.

vi. Facteurs associés au succès de la DEB :

Plusieurs facteurs prédictifs du succès du traitement ont été identifiés à partir de 60 études.

Le facteur prédictif le plus constant du succès du traitement était la longueur de la sténose. [114, 121, 122, 123, 124], Cependant, peu d'études ont inclus des patients avec des sténoses de plus de 5 cm. Winder et al, dans une étude récente portant sur 64 patients, ont constaté qu'une longueur de sténose ≤ 4 cm était associée à l'évitement d'une intervention chirurgicale en analyse multivariée (HR 0,31 ; IC à 95 % 0,10-0,99).

Lan et al, dans une étude sur la DEB pour des sténoses de novo, ont rapporté un rapport de risque de 2,0 pour chaque accroissement de 1 cm de longueur de sténose (IC à 95 % 1,3-3,3). [123]

Andujar et al, dans une autre étude récente, ont découvert qu'une longueur de la sténose (≤ 2 cm) était indépendamment associée au succès thérapeutique lors de l'analyse multivariée (HR 2,43 ; IC à 95 % 1,1–5,3). [114]

Cela rejoint les résultats de notre étude. Tous nos patients avaient une sténose de moins de 5 cm. La longueur de la sténose chez les 2 patients chez qui la DEB n'était pas couronnée de succès était de 4 cm. L'étendue de la sténose chez les 4 autres patients ayant bien évolué après la DEB était comprise entre 2 et 3 cm. Après analyse statistique, une longueur de la sténose de moins de 4 cm était significativement associée à une bonne évolution ($p=0,014$).

Nous avons également cherché à évaluer s'il existait un rapport entre l'épaisseur de la sténose et la bonne évolution sans récurrence et le résultat n'était pas significatif ($p=0,269$).

L'inflammation endoscopique active au niveau de la sténose était également associée au risque de chirurgie. Breyssem et al ont rapporté cela pour la première fois dans une étude portant sur 16 patients bénéficiant d'une DEB. Huit patients sans inflammation endoscopique active ont tous évité la chirurgie, tandis que chez les 8 patients présentant une inflammation muqueuse endoscopique, une chirurgie a finalement été nécessaire dans 50 % des cas [125].

Ding et al ont trouvé chez 55 patients présentant des sténoses anastomotiques qu'un score de Rutgeerts $> i3$ était associé à la chirurgie (HR 4,55, IC à 95 % 1,08-19,29). [13] Winder et al ont également découvert qu'une sténose avec inflammation muqueuse était associée à une diminution de la probabilité du succès du traitement (OR 0,19 ; IC à 95 % 0,06-0,57). [122]

Cependant, deux études n'ont trouvé aucun impact de l'inflammation endoscopique sur les résultats de la DEB pour les sténoses anastomotiques. [126, 127]

Dans notre étude, nous avons noté une bonne évolution chez 67% des patients après DEB, malgré un score $i4$ de rutgeerts chez les 3 patients ayant une sténose anastomotique et une sténose de novo ulcérée chez les 3 autres patients.

L'élévation de la protéine C-réactive (CRP) a été associée à un risque accru de chirurgie.

Reutemann et al, dans une cohorte rétrospective de 135 patients, ont découvert qu'une CRP élevée (> 1,5 mg/dL), se voyant chez 33 % de l'ensemble de la cohorte, était un facteur de risque de chirurgie (HR 2,64 ; IC à 95 % 1,28–5,44). [113] Bhalme et al, dans une cohorte de 79 patients bénéficiant d'une DEB, ont également signalé une association entre une CRP élevée et une réintervention (P = 0,008). [128]

Une valeur élevée de calprotectine fécale était associée à un besoin de répéter la DEB dans une étude (HR 3,9 ; IC à 95 % 1,6-10,2). [111]

Dans notre étude, la CRP et la calprotectine fécale n'étaient pas évaluées chez nos patients lors de la mise en évidence de la sténose.

Dans les deux des plus grandes études prospectives portant sur le traitement endoscopique (55 et 37 patients), les seuls facteurs associés au succès thérapeutique étaient le passage de l'endoscope après la dilatation ou l'absence de complications après la procédure. [127, 129]

Ce même résultat a été observé dans de nombreuses cohortes rétrospectives plus importantes, mais pas toutes. [114] Il a été obtenu également dans notre étude après une seule séance de dilatation chez 4 patients et 2 séances chez les 2 autres patients restants.

Dans la plus grande étude portant sur 273 patients ayant bénéficié d'une DEB par Shivashankar et al, le seul facteur associé à une intervention chirurgicale ultérieure était l'âge plus jeune (HR 0,80 ; IC à 95 % 0,69-0,92). [130]

Dans notre étude, tous les patients avaient plus de 40 ans au moment de la dilatation sauf une seule patiente qui avait 37 ans. Le patient ayant eu recours à la chirurgie avait 54 ans au moment de la dilatation. Après l'analyse statistique, l'âge n'était pas associé significativement à une bonne évolution (p=0,223).

La durée de la maladie n'a pas semblé avoir d'impact sur les résultats du traitement endoscopique. Andujar et al n'ont trouvé aucune différence entre les patients bénéficiant d'une dilatation par ballonnet et étant suivis pour la maladie de Crohn depuis <10 ans versus ≥ 10 ans. [114] De même, dans une vaste étude menée par Atreja et al, la durée de la maladie n'a pas eu d'impact sur le succès du traitement endoscopique ni sur l'évitement de la chirurgie. [117]

Dans notre étude 4 patients étaient suivis pour la MC depuis plus de 10 ans dont 2 ont eu une récurrence de la sténose après la DEB initiale et 2 patients étaient suivis depuis moins de 10 ans et ont bien évolué après la DEB.

Peu d'études endoscopiques ont pris en compte les résultats radiologiques.

Cependant, dans une large cohorte de patients présentant des sténoses anastomotiques, la dilatation pré-sténotique observée à l'imagerie était un facteur prédictif de chirurgie en analyse multivariée (HR 2,3 ; IC à 95 % : 1,3-4,2). [131, 132]

Dans notre étude, 33,30% des patients avaient une dilatation en amont et 66,70% n'en avaient pas et après l'analyse statistique ce facteur n'était pas associé significativement à une évolution favorable (p=0,540).

Gustavsson et al, dans une cohorte de 83 patients, ont constaté que jusqu'à cinq ans de suivi, les fumeurs avaient une probabilité cumulée statistiquement significativement plus élevée de répétition de la dilatation par rapport aux non-fumeurs, 81 % contre 52 (différence 29 % ; IC à 95 % 7-52 %). [133]

Dans notre étude, un seul patient était tabagique chronique à raison de 14 paquets/année sévère 1 mois avant le diagnostic de sa maladie et 8 ans avant l'apparition de sa sténose. Après l'analyse statistique ce facteur n'était pas associé significativement à une évolution favorable (p=0,439).

vii. DEB avec injection de corticostéroïdes :

Deux essais contrôlés randomisés ont comparé l'injection intralésionnelle de stéroïdes à un placebo (solution saline), en association avec la DEB, avec des résultats contradictoires.

Les deux études ont utilisé 40 mg de triamcinolone.

Dans l'étude pilote d'East et al, publiée en 2007, de moins bons résultats ont été observés dans le groupe chez qui une injection de stéroïdes a été faite. [134] Un des 6 patients du groupe placebo a nécessité une seconde dilatation, contre 5 sur 7 dans le bras du traitement à la triamcinolone (P = 0,06).

En revanche, Di Nardo et al, dans un essai randomisé, ont inclus 29 enfants (âge médian 14 ans) avec des sténoses non franchissables. Aucun des 15 patients ayant reçu des stéroïdes intralésionnels en association avec la DEB n'a nécessité une intervention chirurgicale, alors que 4 des 14 patients du groupe placebo ont eu une résection chirurgicale (P = 0,02).

Le bénéfice de l'injection intralésionnelle complémentaire de stéroïdes n'a pas été reproduit dans plusieurs études de cohorte plus importantes, ne montrant donc aucun impact sur la survie sans chirurgie. [117, 131, 135]

Dans notre étude, il n'y a pas eu d'injection de corticostéroïdes lors de la DEB.

En résumé :

- ⇒ La DEB occupe une place importante dans la prise en charge de certains patients sélectionnés présentant des sténoses liées à la MC. Elle constitue le pilier du traitement endoscopique et ne doit être entamée qu'après assimilation de certaines considérations regroupées dans le tableau 7. [102]
- ⇒ Les sténoses de moins de 5 cm de longueur sont particulièrement sensibles à la DEB alors que son rôle dans les sténoses plus longues est limité. [91]
- ⇒ L'absence d'inflammation associée à la sténose (observée par endoscopie ou définie par la CRP et/ou la calprotectine fécale) est également associée à une amélioration des résultats de la DEB. [111, 113, 128] Il est probable qu'un contrôle adéquat de l'inflammation avant ou en conjonction avec la DEB améliorera les résultats, mais cela n'a pas été évalué de manière prospective.
- ⇒ Le passage de l'endoscope à travers la sténose après la dilatation et/ou le succès technique de la DEB sont les autres facteurs systématiquement associés à une survie prolongée sans chirurgie. [91]
- ⇒ L'injection adjuvante de corticostéroïdes ne peut pas être recommandée sur la base des preuves actuelles. [91]

Indications	-Longueur de la sténose < 5 cm -Sténoses de novo ou anastomotiques -Non angulées -Sténoses accessibles par endoscopie
Contre-indications	-Présence de fistule ou d'abcès -Malignité sous-jacente suspectée -Utilisation concomitante d'anticoagulants conformément aux directives -Toute contre-indication à une procédure endoscopique
Considérations liées à la procédure	-Antérograde ou rétrograde -Taille du ballonnet : le diamètre le plus élevé est associé à un taux de réussite plus élevé [136] -L'injection intra-lésionnelle de stéroïdes n'est pas recommandée -Biopsies pour exclure une malignité -Ulcération dans la sténose possiblement associée à un succès réduit de la DEB [137]
Complications potentielles chez 3 à 4 % des patients [136, 138]	-Saignement -Infection -Perforations

Tableau 7 : Considérations clés avant la DEB des sténoses de la MC. [102]

b. Stricturotomie au needle knife pour le traitement des sténoses :

L'électrocoagulation à l'aide d'un needle knife comme traitement d'appoint des sténoses de la maladie de Crohn a été décrite à partir de 1987 dans des rapports de cas [139], bien que la technique n'ait été utilisée que pour un petit nombre de patients. [117, 140]

Deux études rétrospectives ont rapporté spécifiquement les résultats de la stricturotomie endoscopique, toutes deux réalisées à la Cleveland Clinic, Ohio.

Lan et al ont publié une étude rétrospective en 2018 comparant la stricturotomie à l'aide d'un needle knife à la DEB pour les sténoses anastomotiques. [132] 21 patients ont été traités par stricturotomie et 164 ont bénéficié d'une dilatation. La longueur médiane de la sténose était courte à la fois dans la cohorte de stricturotomie (1,5 cm [1,0–2,4]) et dans la cohorte de la dilatation (2,0 cm [1,0–3,0]). Le succès technique était de 100% et 90% respectivement.

Le taux de chirurgie était de 9,5 % dans la cohorte de stricturotomie contre 34 % dans la cohorte de la dilatation, bien que cela ne soit pas significatif compte tenu du recul plus court dans la cohorte de stricturotomie (10 mois contre 4 ans).

Les complications des 2 procédures différaient, avec aucune perforation intestinale et un taux de saignement post-procédure de 9 % dans le groupe de stricturotomie par rapport à une perforation de 1 % et un taux de saignement de 0 % dans la cohorte de la dilatation (non statistiquement significatif).

Une cohorte de 35 patients ayant bénéficié d'une stricturotomie endoscopique pour une sténose anastomotique a été comparée à une cohorte témoin de 147 patients ayant plutôt eu une résection iléo-colique. [141] Vingt-trois pour cent des patients de la cohorte de stricturotomie avaient déjà eu une DEB sans succès durable. Il n'y avait pas de différence dans le taux global de chirurgie secondaire liée à la sténose (11 % dans la cohorte de stricturotomie contre 10 % dans la cohorte chirurgicale). Cependant, le suivi était significativement plus court chez les personnes ayant bénéficié d'une stricturotomie par rapport à ceux qui s'étaient faits opérer (médiane de 10 mois contre 26 mois).

La stricturotomie n'a été réalisée chez aucun patient de notre série.

c. Insertion endoscopique de stent :

3 études ont incorporé l'utilisation de stents pour traiter les sténoses de la maladie de Crohn.

Dans une grande cohorte de 187 patients qui ont eu une DEB par Andujar et al, 11 patients ont eu une insertion endoscopique de stent après l'échec de la DEB. [114] Parmi ceux-ci, 7 (64 %) ont évité la chirurgie.

La plus grande série portant spécifiquement sur l'insertion d'un stent temporaire a été réalisée par Loras et al. [142] Dans cette série rétrospective de 17 patients, 41 % ont été opérés. 14 patients avaient des antécédents de DEB.

Des stents métalliques partiellement et entièrement couverts ont été utilisés.

En moyenne, les stents ont été laissés in situ pendant 28 jours.

Un patient a eu une migration proximale du stent nécessitant une intervention chirurgicale.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une insertion endoscopique de stent.

⇒ Des études plus vastes avec un suivi à plus long terme sont nécessaires avant que la stricturotomie et les stents endoscopiques puissent être recommandés comme traitements primaires des sténoses de la maladie de Crohn, bien que de petites études suggèrent que la stricturotomie endoscopique est prometteuse. [91]

3. Traitement endoscopique combiné à une pharmacothérapie :

L'impact d'un traitement médicamenteux en association avec un traitement endoscopique a été décrit rétrospectivement dans 25 % des études endoscopiques.

Aucune des études prospectives sur la dilatation endoscopique par ballonnet n'incorporait de protocole de gestion du traitement médicamenteux des patients au moment de la dilatation. [91]

Thienpont et al dans une cohorte de 138 patients ayant principalement des sténoses anastomotiques, ont découvert que le traitement médical de base d'un patient n'influait pas le résultat de la dilatation endoscopique par ballonnet et donc n'était pas associé au risque de répéter la dilatation ou d'avoir recours à une intervention chirurgicale. [126] 16% étaient sous biothérapie et 31 % sous immunosuppresseurs.

Cela rejoint les données de notre étude. Après analyse statistique, le traitement reçu avant l'apparition de la sténose n'était pas significativement associé à une bonne évolution ($p=0,199$).

Ono et al ont analysé une cohorte de 185 patients traités par Infliximab, dont 33 présentaient une sténose symptomatique. 25 patients ont bénéficié d'une dilatation endoscopique par ballonnet et huit n'en ont pas bénéficié. Malgré le petit nombre, les patients ayant bénéficié d'une dilatation avaient un risque réduit de chirurgie ultérieure ($P = 0,038$). [143]

Dans notre étude, un seul patient a développé une sténose en étant sous Remicade et a été mis sous Adalimumab en post dilatation. Ce dernier a eu recours finalement à une intervention chirurgicale.

Ding et al, dans une cohorte de 55 patients, ont montré que le traitement anti-TNF, nouvellement débuté après la dilatation endoscopique par ballonnet, réduisait le besoin de répéter la procédure (HR 0,23 ; IC à 95 % 0,07-0,67). [13]

C'est la seule étude proche de la nôtre ayant évalué l'effet des anti-TNF initiés après la DEB sur le risque de récurrence mais cela n'a pas été étudié chez toute la cohorte car seulement 30% de leurs patients ont été mis sous anti-TNF après la dilatation. (tableau 8)

Ding et al ont également démontré qu'une sténose > 4 cm était un facteur prédictif significatif d'une dilatation ultérieure et qu'un score de Rutgeerts i4 était associé à un risque de chirurgie.

Ces données suggèrent que la présence d'une inflammation active peut indiquer que l'escalade du traitement médical vers au moins un anti-TNF, ou plus efficacement une combinaison, peut empêcher la nécessité d'une intervention répétée.

Dans notre étude, aucune association significative entre l'activité de la maladie au moment de l'endoscopie initiale et les résultats futurs n'a été identifiée.

Ils ont aussi démontré qu'une plus longue durée de la maladie était associée à un temps plus court pour répéter la dilatation. Cela peut être dû au fait que la pathologie sous-jacente est une sténose fibreuse post-chirurgicale étant donné que tous leurs patients avaient une sténose anastomotique et que la guérison se produit selon un schéma défini indépendant de l'escalade du traitement médical. [77]

Honzawa et al, dans une étude portant sur 25 patients, ont découvert que ceux traités par Infliximab avaient un besoin significativement réduit de répéter la dilatation avec une moyenne de 1,6 dilatations par rapport à 4,8 chez ceux n'étant pas sous Infliximab (P = 0,04). [144]

Dans notre étude, tous les patients qui ont été mis sous Infliximab après la dilatation ont bien évolué, alors que les 2 patients qui ont été mis sous Adalimumab après la DEB ont tous les 2 récidivé. Après analyse statistique, nous avons démontré que l'administration de l'Infliximab en post dilatation était significativement associée à une bonne évolution ($p=0,014$). Ce résultat est attrayant et une étude comparant l'Infliximab à l'Adalimumab en post-dilatation n'a pas été entreprise auparavant. Cependant, le délai médian de suivi en mois était court dans notre étude, de l'ordre de 12,5 mois, ce qui constitue une limite.

Uda et al ont également confirmé que la DEB couplée aux anti-TNF avait un effet préventif sur la récurrence de la sténose intestinale mais que la mise en route des anti-TNF α doit être recommandée avant ou après la DEB, et non pas immédiatement après la DEB. [12]

Dans notre étude, le délai médian en semaines entre la dilatation endoscopique et le début de l'anti-TNF était de 3,50 [2 ; 24] et ce facteur n'était pas associé significativement à une bonne évolution ($p= 0,269$). Le délai entre la dilatation et le début de l'anti-TNF était de 5 semaines chez la patiente ayant eu besoin d'une seconde dilatation pour récurrence et de 3 semaines chez le patient qui a eu recours à la chirurgie. Ce délai était de 2 semaines chez 2 patients, 4 semaines chez une patiente et 24 semaines chez une autre et ces derniers ont tous bien évolué.

À l'inverse, Reutemann et al ont montré que si le traitement anti-TNF débuté précocement réduisait le risque chirurgical, son initiation après la dilatation était associée à un risque chirurgical accru (HR 2,4 ; IC à 95 % 1,1–5,3). [113]

Notre étude ne rejoint pas ces constatations car l'introduction des anti-TNF a été faite à différents stades.

Dans deux études, l'absence de traitement à la thiopurine a augmenté l'incidence des interventions répétées (dilatation ou chirurgie). [111, 116]

Dans notre étude, Les 4 patients qui ont été mis sous Infliximab n'ont pas reçu de combothérapie en raison d'une toxicité antérieure ou d'une contre-indication d'ordre biologique empêchant l'initiation des thiopurines.

À ce jour, les études rétrospectives ont été alors contradictoires quant à la valeur de la combinaison de la DEB avec un traitement anti-TNF, certaines montrant des avantages [143, 144, 145] et d'autres montrant de moins bons résultats. [113, 114]

Il existe un certain nombre de limites concernant ces études. Elles sont rétrospectives tout comme la nôtre.

La définition non standardisée et hétérogène des sténoses rend également difficile la comparaison directe entre les études. Malgré les directives récemment mises à jour de l'European Crohn's Colitis Organisation (ECCO) et de l'American College of Gastroenterology (ACG), la définition spécifique de ce qui constitue une sténose de la maladie de Crohn reste imprécise. [146, 147]

De plus, il n'existe pas d'outil d'évaluation clinique standardisé pour caractériser les symptômes chez les patients ayant des sténoses en rapport avec la maladie de Crohn. L'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) ne convient pas pour caractériser les symptômes obstructifs liés à la sténose. [148] Un outil clinique prometteur qui nécessite une validation est le score obstructif de la maladie de Crohn (CDOS). [98]

Même avec le meilleur traitement médicamenteux, comme l'illustre l'étude CREOLE [98] ou une DEB réussie, un nombre important de patients ayant des sténoses liées à la maladie de Crohn se feront opérer.

Pour améliorer les résultats, une approche plus approfondie du traitement de la sténose est nécessaire. Cela intégrerait des informations cliniques, biochimiques, endoscopiques et radiologiques pour éclairer les décisions concernant le meilleur traitement médicamenteux, endoscopique et chirurgical.

En fin de compte, une DEB optimale pour les sténoses appropriées combinée aux anti-TNF peut fournir de manière synergique le traitement non chirurgical le plus efficace des sténoses pouvant réduire le besoin de dilatation répétée et améliorer les résultats à long terme. [91]

Cependant, cela doit être testé dans des essais prospectifs de haute qualité.

Les critères d'évaluation après le traitement devraient se concentrer sur la cicatrisation endoscopique de la muqueuse [100, 149] et/ou la cicatrisation transmurale, [99] car ces résultats ont clairement démontré une association avec l'amélioration des symptômes du patient et l'évitement de la chirurgie de la sténose.

	Ding et al [13]	Notre étude
An	2016	2021
Nature De l'étude	Cohorte rétrospective	Etude rétrospective
n	55	6
Longueur moyenne de la sténose (cm)	2	3
Nombre total des dilatations	151	8
Succès de la technique %	89%	100%
Sténoses anastomotiques	100%	50%
Patients symptomatiques	100%	66,66 %
% sous anti-TNF	6 % au départ 30 % après la dilatation	33,33% au départ 100% après la dilatation
Taux de chirurgie	18%	16,66%
Taux de redilatation	69%	16,66%
% perforation	2%	0%
Suivi (mois)	70	12,5

Tableau 8 : Tableau comparant les résultats de notre étude et ceux de Ding et al

4. Traitement endoscopique versus chirurgie initiale :

Le traitement chirurgical consiste en la réalisation d'une résection intestinale ou la réalisation de stricturoplasties, qui consiste en une plastie d'élargissement des sténoses, surtout si celles-ci sont courtes et fibreuses et le risque de grêle court important. [150]

Deux études ont comparé rétrospectivement les résultats de la dilatation endoscopique par ballonnet à la résection chirurgicale chez des patients présentant une sténose anastomotique iléo-colique. [151, 152]

Le traitement chirurgical de la sténose était associé à une diminution du risque de chirurgie ultérieure par rapport à la dilatation endoscopique par ballonnet (HR 0,49 ; IC à 95 % 0,32-0,76). Une histoire d'une seule résection précédente était également associée à de meilleurs résultats par rapport à ceux qui avaient eu deux résections auparavant ou plus (HR 0,41 ; 95 % 0,26-0,66 pour la chirurgie répétée).

Greener et al ont également rapporté un besoin plus élevé de chirurgie répétée pendant le suivi chez les patients traités par endoscopie par rapport à ceux chez qui une chirurgie initiale a été réalisée d'emblée (OR 3,53 ; IC à 95 %, 1,01-12,29). [152]

Dans l'ensemble, 52 % et 28 % des personnes bénéficiant d'une dilatation endoscopique par ballonnet ont finalement eu besoin d'une chirurgie dans les études de Lian et al et Greener respectivement. [151, 152]

Une étude a comparé la dilatation endoscopique par ballonnet à la résection iléo-colique primaire dans les sténoses iléo-coliques de novo et iléales terminales. [123] Comme pour les études sur les sténoses anastomotiques, la probabilité cumulée de chirurgie secondaire était plus élevée dans la DEB que dans la cohorte chirurgicale. (HR 4,7 ; IC à 95 % 2,4-9,1).

Dans l'ensemble, 44 % des patients parmi les 117 patients ayant bénéficié d'une DEB ont nécessité une intervention chirurgicale au cours de la période de suivi, ce qui est similaire aux résultats pour les sténoses anastomotiques.

16,66% des patients soit un patient sur les 6 de notre étude a eu recours à la chirurgie 6 mois après la DEB.

Conclusion

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont l'origine est encore imparfaitement connue, la pathogenèse n'étant pas entièrement élucidée.

Les sténoses sont la complication la plus courante de la maladie de Crohn. Elles nécessitent un traitement adéquat.

Du point de vue de l'histoire naturelle de la MC, l'incidence des sténoses tend à augmenter progressivement depuis le début de la maladie (environ 10 à 15 % en 5 ans et 15 à 20 % en 20 ans).

La chirurgie est remarquablement efficace pour améliorer les symptômes obstructifs, cependant, une récurrence endoscopique de la MC peut survenir dans l'année suivant la chirurgie, nécessitant une intervention chirurgicale supplémentaire dans au moins 34 % des cas, ce qui, en tant que traitement invasif, affecte la qualité de vie des patients.

Notre étude a mis en évidence qu'un traitement combinant la DEB et les anti-TNF pourrait avoir des effets préventifs sur la récurrence de la sténose intestinale et faire donc éviter à ces patients des résections chirurgicales répétées et le risque du syndrome de l'intestin court.

Néanmoins, pour que le traitement endoscopique réussisse, il semble qu'une longueur courte de la sténose soit une condition préalable.

Le choix de l'Infliximab en particulier, en post dilatation semble également permettre aux patients d'éviter une éventuelle récurrence.

Une meilleure caractérisation globale du patient et de la sténose en ce qui concerne les caractéristiques cliniques, biochimiques, endoscopiques et radiologiques permettra d'optimiser les résultats du traitement et de modifier l'histoire naturelle de cette complication.

Enfin, pour que les résultats du traitement s'améliorent, nous avons besoin d'études prospectives randomisées de haute qualité.

Résumés



RESUME

Titre :Evolution sous anti-TNF après dilatation endoscopique des sténoses au cours de la maladie de crohn

Auteur : Ferdaouss Lamarti

Mots clés : sténose, MC, DEB, anti-TNF.

Introduction

Les sténoses sont la complication la plus courante de la maladie de Crohn (MC). Notre objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la dilatation endoscopique par ballonnet (DEB) couplée à une biothérapie dans le traitement des sténoses fibreuses de la MC.

Matériels et méthodes

Ce travail est une étude rétrospective descriptive et analytique réalisée au service de Médecine C de l'hôpital Ibn Sina de Rabat à propos de 6 patients suivis pour MC ayant eu une DEB pour des sténoses fibreuses et qui ont été mis sous biothérapie après la dilatation.

Résultats

Le sex-ratio H/F était de 0,5. L'âge moyen était de 48 ans +/-6,87 au moment de la DEB. Le délai médian d'apparition de la sténose était de 13,5 ans [4 ; 28]. 50% avaient une sténose anastomotique. L'épaisseur médiane de la sténose était de 5mm [3 ; 9]. L'étendue médiane de la sténose était 3 cm [2 ; 4]. La dilatation moyenne du ballon était de 13,8 mm +/-1,03. 66,70% ont été mis sous Infliximab après la dilatation et 33,30% sous Adalimumab. Le délai médian en semaines entre la DEB et le début de l'anti-TNF était de 3,50 [2 ; 24]. 2 patients ont eu une récurrence dont un qui a eu recours à la chirurgie. Le délai médian de suivi en mois était de 12,5 [3 ; 34]. 2 facteurs ont été significativement associés à une évolution favorable : une longueur < 4 cm de la sténose et l'introduction de l'Infliximab en post dilatation (p=0,014).

Conclusion

Un traitement combinant la DEB et les anti-TNF pourrait avoir des effets préventifs sur la récurrence de la sténose fibreuse de la MC. Une sténose courte et un choix de l'Infliximab en particulier, en post dilatation semblent être des facteurs prédictifs du succès du traitement.

Abstract

Title : Evolution of endoscopic dilatation of strictures in crohn's disease with anti-TNF

Author : Ferdaouss Lamarti

Key words : stenosis, CD, EBD, anti-TNF.

Introduction

Stenosis is the most common complication of Crohn's disease (CD). Our main objective is to evaluate the efficacy of endoscopic balloon dilatation (EBD) coupled with biotherapy in the treatment of fibrous strictures in CD.

Materials and methods

This work is a retrospective descriptive and analytical study carried out in the department of Medicine C of the Ibn Sina hospital in Rabat about 6 patients followed for CD who had an endoscopic balloon dilatation for fibrous stenosis and who were put on biotherapy after the dilatation.

Results

The sex ratio M/F was 0.5. The mean age was 48 +/-6.87 years at the time of DEB. Median time to onset of stenosis was 13.5 years [4; 28]. 50% had anastomotic stenosis. The median thickness of the stenosis was 5mm [3; 9]. The median extent of stenosis was 3 cm [2; 4]. The mean balloon dilation was 13.8 mm +/-1.03. 66.70% were put on Infliximab after dilation and 33.30% on Adalimumab. The median time in weeks from DEB to start of anti-TNF was 3.50 [2; 24]. 2 patients had a recurrence, one of whom required surgery. The median follow-up time in months was 12.5 [3; 34]. 2 factors were significantly associated with favorable outcome: length < 4 cm of stenosis and introduction of Infliximab post-dilatation (p=0.014).

Conclusion

A combination of DEB and anti-TNF therapy may have preventive effects on recurrence of fibrous stenosis in CD. Short stenosis and choice of Infliximab in particular, post-dilatation appear to be predictive factors for treatment success.

العنوان : تطور التضيقات تحت مضادات عوامل النخر خلال مرض مروون بعد التوسيع التنظيري

تأليف: فردوس العمارتي

الكلمات المفتاحية: التضييق – مرض كرون – التوسيع التنظيري البالوني.

مقدمة:

تعتبر التضيقات أهم المضاعفات السارية خلال مرض كرون. نهدف أساسا إلى تقييم فعالية التوسيع التنظيري البالوني مصحوب بحيلاجية في إطار علاج تضيقات مرض كرون الليفية.

الوسائل والمنهجيات:

أنجز هذا العمل بمصلحة الطب "س" بمستشفى بن سينا بالرباط، وهو دراسة استعادية وصفية وتحليلية حول 6 مرضى متابعين بمرض كرون واستفادوا من توسيع تنظيري بالوني من أجل تضيقات ليفية، وعولجوا بحيلاجية بعد التوسيع.

النتائج:

بلغت نسبة الجنس 0.5، وبلغ معدل الاعمار 48 سنة +/- 6.87 خلال التوسيع التنظيري. بلغ الأجل المتوسط لظهور التضييق 13.5 سنة [4 ; 28]. كان ل 50% تضييق تفاغري. بلغ متوسط سمك التضييق 5 ملمتر [9 ; 3] ، وبلغ متوسط نطاقه 3 سنتمتر [4 ; 2]. كان متوسط توسيع البالون 13.8 % +/- 1.03. وضع 66.70% تحت أنفليكسيماب و33.30% تحت أدابيمباب. بلغ متوسط الاجل بين التوسيع التنظيري وبداية مضاد عامل النخر 3.5 أسابيع [24 ; 2]. أصيب مريضان بالنكس واضطروا للخضوع إلى الجراحة. بلغ متوسط أجل المتابعة 15.5 شهرا [34 ; 3]. يمكن اعتبار طول التضييق أقل من 4 سنتمتر والعلاج أنفليكسيماب التالي للتوسيع عاملين مهمين للتطور الإيجابي (p=0,014).

الخلاصة:

يمكن للجمع بين التوسيع التنظيري البالوني ومضادات عامل النخر أن يكون له عاملا وقائيا لنكس التضييق الليفي لمرض كرون. يبدو أن التضييق القصير واختيار أنفليكسيماب بالخصوص بعد التوسيع عاملين تنبؤين لنجاح العلاج.

Annexe



Fiche d'exploitation

Evolution sous anti-TNF après dilatation endoscopique des sténoses au cours de la maladie de Crohn

Caractéristiques de l'échantillon :

- Sexe : Homme Femme
- Age : ans
- Tabac : Oui Non
- ATCD de résection chirurgicale : Oui Non

Caractéristiques de la maladie :

- Localisation de la maladie de Crohn
- Phénotype de la maladie
- Atteinte ano-périnéale
- Manifestations extradiigestives : Oui Non
- } Classification de Montréal

Caractéristiques de la sténose :

- Délai d'apparition de la sténose par rapport à la date du début de la maladie : mois
- Localisation de la sténose
- Etendue de la sténose
- Nombre de sténoses
- Dilatation en amont en mm
- Type des sténoses si multiples
- } Données de l'entéro-scanner ou de l'entéro-IRM

Traitement :

- Traitement reçu avant l'apparition de la sténose
- Nombre de séances de dilatation
- Traitement anti-TNF reçu après la dilatation : Infliximab Adalimumab
- Combithérapie : Oui Non
- Délai entre la dilatation et le début de l'anti-TNF ou sa reprise si pris auparavant

Evolution :

-Evolution de la sténose à 3-6 mois (après dilatation et traitement anti-TNF)

-Durée de suivi après la dilatation

-Si récidive : délai entre dilatation et récidive

-Recours à la chirurgie : Oui Non



Références

- [1] Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(5):602-10.
- [2] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):289-97.
- [3] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62 : 1072-1084.
- [4] Chen W, Lu C, Hirota C, Iacucci M, Ghosh S, Gui X. Smooth Muscle Hyperplasia/Hypertrophy is the Most Prominent Histological Change in Crohn's Fibrostenosing Bowel Strictures: A Semiquantitative Analysis by Using a Novel Histological Grading Scheme. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):92-104.
- [5] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(2):135-49.
- [6] De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):758-77.
- [7] Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38.
- [8] Olaison G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5.
- [9] Landsend E, Johnson E, Johannessen H-O, Carlsen E. Long-term outcome after intestinal resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1204-8.

- [10] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1029–35.
- [11] Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 127: 730–40.
- [12] Akihito Uda, Hiroyo Kuwabara Sayuri Shimizu, Ryuichi Iwakiri and Kiyohide Fushimi. Optimal use of biologics with endoscopic balloon dilatation for repeated intestinal strictures in Crohn's disease. *journal of gastroenterology and hepatology* 4 (2020) 532–540.
- [13] Ding NS, Yip WM, Choi CH, Saunders B, Thomas-Gibson S, Arebi N, et al. Endoscopic Dilatation of Crohn's Anastomotic Strictures is Effective in the Long Term, and Escalation of Medical Therapy Improves Outcomes in the Biologic Era. *Journal of Crohn's & colitis.* 2016;10(10):1172-8.
- [14] Pucilowska JB, Williams KL, Lund PK, et al. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:G653–9.
- [15] Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD—a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev* 2009;6:228–35.
- [16] Specia S, Giusti I, Rieder F, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World J Gastroenterol* 2013;18:3635–61.
- [17] Babyatsky MW, Rossiter G, Podolsky DK. Expression of transforming growth factors alpha and beta in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996;110:975–84.
- [18] Vallance BA, Gunawan MI, Hewlett B, et al. TGF-beta1 gene transfer to the mouse colon leads to intestinal fibrosis. *Am J Physiol* 2005;289:G116–28.

- [19] Pucilowska JB, McNaughton KK, Mohapatra NK, et al. IGF-I and procollagen alpha1(I) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease. *Am J Physiol* 2000;279:G1307–22.
- [20] Mahavadi S, Flynn RS, Grider JR, et al. Amelioration of excess collagen IalphaI, fibrosis, and smooth muscle growth in TNBS-induced colitis in IGF-I(+/-) mice. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:711–19.
- [21] Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:226–36.
- [22] Kumagai S, Ohtani H, Nagai T, et al. Platelet-derived growth factor and its receptors are expressed in areas of both active inflammation and active fibrosis in inflammatory bowel disease. *Tohoku J Exp Med* 2001;195:21–33.
- [23] Fichtner-Feigl S, Young CA, Kitani A, et al. IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis. *Gastroenterology* 2008;135:2003–13; 13 e1–7.
- [24] Zhu MY, Lu YM, Ou YX, et al. Dynamic progress of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid induced chronic colitis and fibrosis in rat model. *J Dig Dis* 2012;13: 421–9.
- [25] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012;18:1028–40.
- [26] McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, et al. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003;162: 1355–60.
- [27] Medina C, Santos-Martinez MJ, Santana A, et al. Transforming growth factor-beta type 1 receptor (ALK5) and Smad proteins mediate TIMP-1 and collagen synthesis in experimental intestinal fibrosis. *J Pathol* 2011;224:461–72.

- [28] Lakatos G, Hritz I, Varga MZ, et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases* 2012;30:289-95.
- [29] Di Sabatino A, Jackson CL, Pickard KM, et al. Transforming growth factor beta signalling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying crohn's disease strictures. *Gut* 2009;58:777-89.
- [30] Rieder F, Georgieva M, Schirbel A, et al. Prostaglandin E2 inhibits migration of colonic lamina propria fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1505–13.
- [31] Flier SN, Tanjore H, Kokkotou EG, et al. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem* 2010;285:20202–12.
- [32] Rieder F, Kessler SP, West GA, et al. Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: a novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol* 2012;179:2660–73.
- [33] Uehara H, Nakagawa T, Katsuno T, et al. Emergence of fibrocytes showing morphological changes in the inflamed colonic mucosa. *Dig Dis Sci* 2010;55:253–60.
- [34] Brittan M, Chance V, Elia G, et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovascrogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005;128:1984–95.
- [35] Rieder F, Bhilocha S, Schirbel A, et al. Activation of Toll-like receptor (TLR) 5 induces a pro-fibrogenic phenotype on human intestinal myofibroblasts (HIF)—a novel pathway mediated by caspase 1 (abstract). *Gastroenterology* 2011;142: S116.
- [36] Otte JM, Rosenberg IM, Podolsky DK. Intestinal myofibroblasts in innate immune responses of the intestine. *Gastroenterology* 2003;124:1866–78.

- [37] Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Young CA, et al. Induction of IL-13 triggers TGF-beta1-dependent tissue fibrosis in chronic 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis. *J Immunol* 2007;178:5859–70.
- [38] Kugathasan S, Saubermann LJ, Smith L, et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1696-705.
- [39] Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology* 2008;47:1394–400.
- [40] Adler J, Punglia DR, Dillman JR, et al. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;18:849–56.
- [41] Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:984–93.
- [42] Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777–82.
- [43] Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147–55.
- [44] Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124–30.
- [45] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50.
- [46] Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430–8.

- [47] Agrez MV, Valente RM, Pierce W, et al. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc* 1982;57:747–52.
- [48] Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200–6.
- [49] Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:259–67.
- [50] Sachar DB, Subramani K, Mauer K, et al. Patterns of postoperative recurrence in fistulizing and stenotic Crohn's disease. A retrospective cohort study of 71 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:114–16.
- [51] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl. A):5–36.
- [52] Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, et al. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch* 2000;437:293–7.
- [53] Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, et al. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992;79:955–8.
- [54] Jurgens M, Brand S, Laubender RP, et al. The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol* 2010;45:721–31.
- [55] Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, 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;6:8–15.
- [56] Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66: S108–12.

- [57] Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216–19.
- [58] Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133:1670–89.
- [59] Goldberg HI, Caruthers SB Jr, Nelson JA, et al. Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1979;77:925–37.
- [60] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25 : 665–72.
- [61] Rieder F, Lawrance IC, Leite A, et al. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2000–7.
- [62] Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.
- [63] Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.
- [64] Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3504–10.
- [65] Unkart JT, Anderson L, Li E, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1211–16.
- [66] Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552–7.
- [67] Allez M, Lemann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:2626–32.

- [68] Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:699–712.
- [69] Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005;242:693–700.
- [70] Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, et al. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:2960–6.
- [71] Henckaerts L, Pierik M, Joossens M, et al. Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1536–42.
- [72] Lakatos PL, Papp M, Rieder F. Serologic antiglycan antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;106:406–12.
- [73] Rieder F, Schleder S, Wolf A, et al. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1367–75.
- [74] Rieder F, Lopez R, Franke A, et al. Characterization of changes in serum anti-glycan antibodies in Crohn's disease—a longitudinal analysis. *PLoS One* 2010;6:e18172.
- [75] Mary, J. Y. & Modigliani, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut*. 1989;30(7):983-9.
- [76] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. 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.

- [77] P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
- [78] Webber Pak Wo Chan, Fadi Mourad, Rupert WL Leong. Crohn's disease associated strictures. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 33(2018) 998–1008.
- [79] Panes J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125–145.
- [80] Choi SH, Kim KW, Lee JY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance enterography for evaluating bowel inflammation in Crohn's disease: a systematic review and metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:669–679.
- [81] Del Vescovo R, Sansoni I, Caviglia R, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum: differentiation of activity of Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2008;33:417–424.
- [82] Adler J, Swanson SD, Schmiedlin-Ren P, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease. *Radiology* 2011;259:127–35.
- [83] Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease. *Radiology* 2015;275:889–99.
- [84] Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, et al. The role of ultrasound elasticity imaging in predicting ileal fibrosis in Crohn's disease patients *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2605-12.
- [85] Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148(5):938-947.
- [86] Lopes S, Andrade P, Afonso J, et al. Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2173-81.

- [87] S.Aufort. Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn (hors périnée). Fmcgastro.org; 2019.
- [88] David Laharie. Traitement médical ou chirurgical en cas de maladie de Crohn compliquée ? La Lettre de l'Hépatogastroentérologue. Vol. XVIII - n°4 - juillet-août 2015.
- [89] Bemelman WA, Ivenski M, van Hogezaand RA, Hermans J, Veenendaal RA, Griffioen G. How effective is extensive nonsurgical treatment of patients with clinically active Crohn's disease of the terminal ileum in preventing surgery? Digestive Surgery. 2001;18(1):56-60.
- [90] Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006;24(2):319-30.
- [91] Julien D Schulberg, Emily K Wright, Bronte A Holt, Helen E Wilding, Amy L Hamilton, Alyson L Ross, Michael A Kamm. Efficacy of drug and endoscopic treatment of Crohn's disease strictures: A systematic review. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020.
- [92] Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, et al. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single Center Experience. Intestinal Research. 2015;13(3):266-73.
- [93] Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Yang H, Seow CH, Fedorak RN, et al. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. Clinical Gastroenterology & Hepatology. 2014;12(3):434-42.e1.
- [94] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749.
- [95] Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, et al. Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: a Japanese multicenter survey. Diseases of the Colon & Rectum. 2008;51(6):916-23.

- [96] Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeus FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(8):866-75.
- [97] Gibson DJ, Murphy DJ, Smyth AE, McEvoy SH, Keegan D, Byrne K, et al. Magnetic resonance enterography findings as predictors of clinical outcome following antitumor necrosis factor treatment in small bowel Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(8):956-62.
- [98] Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hebuterne 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.
- [99] Pallotta N, Barberani F, Hassan NA, Guagnozzi D, Vincoli G, Corazziari E. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(12):1885-90.
- [100] Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, et al. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy*. 2015;27(1):73-81.
- [101] Frei R, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Morell B, Greuter T, et al. Early Initiation of AntiTnf is Associated with Favourable Long-Term Outcome in Crohn's Disease: 10-Year-FollowUp Data from the Swiss IBD Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;07:07.
- [102] Sara El Ouali, Benjamin Click, et al. Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrostenosing Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal* 2020, Vol. 8(3) 263–270.
- [103] Allocca M, Bonifacio C, Fiorino G, Spinelli A, Furfaro F, Balzarini L, et al. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists in stricturing Crohn's disease: A tertiary center real-life experience. *Digestive & Liver Disease*. 2017;49(8):872-7.

- [104] Campos C, Perrey A, Lambert C, Pereira B, Goutte M, Dubois A, et al. Medical Therapies for Stricturing Crohn's Disease: Efficacy and Cross-Sectional Imaging Predictors of Therapeutic Failure. *Digestive Diseases & Sciences*. 2017;62(6):1628-36.
- [105] Konno M, Takahashi M, Toita N, Fujiwara S, Nojima M. Long-term therapeutic effectiveness of maintenance enteral nutrition for Crohn's disease. *Pediatrics International*. 2015;57(2):276-80.
- [106] Yang Q, Gao X, Chen H, Li M, Wu X, Zhi M, et al. Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52(9):995-1001.
- [107] Clara Thienpont, Gert Van Assche. Endoscopic and Medical Management of Fibrostenotic Crohn's Disease. *Dig Dis* 2014;32(suppl 1):35–38.
- [108] Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al: Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;1457–1464.
- [109] De'Angelins, et al: Short- and long-term effect of endoscopic dilatation in Crohn's disease strictures. *World J Gastroenterol* 2013;19: 2660–2667.
- [110] Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al: Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 2014;26:545–551.
- [111] Lopes S, Rodrigues-Pinto E, Andrade P, Afonso J, Baron TH, Magro F, et al. Endoscopic balloon dilation of Crohn's disease strictures-safety, efficacy and clinical impact. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(41):7397-406.
- [112] Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(5):485-8.

- [113] Reutemann BA, Turkeltaub JA, Al-Hawary M, Waljee AK, Higgins PDR, Stidham RW. Endoscopic Balloon Dilation Size and Avoidance of Surgery in Stricturing Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(10):1803-9.
- [114] Andujar X, Loras C, Gonzalez B, Socarras M, Sanchiz V, Bosca M, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation in inflammatory bowel disease: results of the large multicenter study of the ENEIDA registry. *Surgical Endoscopy*. 2019;29:29.
- [115] Hagel AF, Hahn A, Dauth W, Matzel K, Konturek PC, Neurath MF, et al. Outcome and complications of endoscopic balloon dilatations in various types of ileocaecal and colonic stenosis in patients with Crohn's disease. *Surgical Endoscopy*. 2014;28(10):2966-72.
- [116] Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(2):151-8.
- [117] Atreja A, Aggarwal A, Dwivedi S, Rieder F, Lopez R, Lashner BA, et al. Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(5):392-400.
- [118] Ferlitsch A, Reinisch W, Puspok A, Dejaco C, Schillinger M, Schofl R, et al. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy*. 2006;38(5):483-7.
- [119] Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, Yao K, Sou S, Satoh S, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease: a prospective long-term study. *Diagnostic & Therapeutic Endoscopy*. 2000;6(2):67-75.
- [120] Singh A, Agrawal N, Kurada S, Lopez R, Kessler H, Philpott J, et al. Efficacy, Safety, and Long-term Outcome of Serial Endoscopic Balloon Dilation for Upper Gastrointestinal Crohn's Disease-associated Strictures-A Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(9):1044-51.

- [121] Asairinachan A, An V, Daniel ES, Johnston MJ, Woods RJ. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's strictures: a safe method to defer surgery in selective cases. *ANZ Journal of Surgery*. 2017;87(12):E240-E4.
- [122] Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G, Scapa E, Yanai H, Barnes S, et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine*. 2019;98(35):e16864.
- [123] Lan N, Stocchi L, Ashburn JH, Hull TL, Steele SR, Delaney CP, et al. Outcomes of Endoscopic Balloon Dilatation vs Surgical Resection for Primary Ileocolic Strictures in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2018;16(8):1260-7.
- [124] Maehata Y, Nagata Y, Moriyama T, Matsuno Y, Hirano A, Umeno J, et al. Risk of surgery in patients with stricturing type of Crohn's disease at the initial diagnosis: a single center experience. *Intestinal Research*. 2019;17(3):357-64.
- [125] Breysen Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1992;38(2):142-7.
- [126] Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, Demedts I, Bisschops R, Coremans G, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*. 2010;59(3):320-4.
- [127] Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut*. 1995;36(4):577-80.
- [128] Bhalme M, Sarkar S, Lal S, Bodger K, Baker R, Willert RP. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's disease strictures: results from a large United kingdom series. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(2):265-70.
- [129] Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M, Montalbano LM, D'Amico G, Olivo M, et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Digestive & Liver Disease*. 2011;43(2):121-5.

- [130] Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W, Faubion WA, Wong Kee Song LM, Bruining DH, et al. Outcomes of Endoscopic Therapy for Luminal Strictures in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018.
- [131] Lian L, Stocchi L, Shen B, Liu X, Ma J, Zhang B, et al. Prediction of need for surgery after endoscopic balloon dilation of ileocolic anastomotic stricture in patients with Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(4):423-30.
- [132] Lan N, Shen B. Endoscopic Stricturectomy Versus Balloon Dilation in the Treatment of Anastomotic Strictures in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;24(4):897-907.
- [133] Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(4):430-7.
- [134] East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2007;5(9):1065-9.
- [135] Chen M, Shen B. Comparable short- and long-term outcomes of colonoscopic balloon dilation of Crohn's Disease and benign non-Crohn's Disease strictures. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(10):1739-46.
- [136] Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled 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: 133–142.
- [137] Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and colitis organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 873–885.
- [138] Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: A systematic review and metaanalysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016; 30: 5434–5443.

- [139] Neufeld DM, Shemesh EI, Kodner IJ, Shatz BA. Endoscopic management of anastomotic colon strictures with electrocautery and balloon dilation. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1987;33(1):24-6.
- [140] Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy*. 1991;23(4):195-8.
- [141] Lan N, Stocchi L, Delaney CP, Hull TL, Shen B. Endoscopic stricturotomy versus ileocolonic resection in the treatment of ileocolonic anastomotic strictures in Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;90(2):259-68.
- [142] Loras C, Perez-Roldan F, Gornals JB, Barrio J, Igea F, Gonzalez-Huix F, et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(9):833-9.
- [143] Ono Y, Hirai F, Matsui T, Beppu T, Yano Y, Takatsu N, et al. Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy*. 2012;24(6):432-8.
- [144] Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Higuchi H, Toyonaga T, Matsumura K, et al. Prior use of immunomodulatory drugs improves the clinical outcome of endoscopic balloon dilation for intestinal stricture in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy*. 2013;25(5):535-43.
- [145] Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):30-51.
- [146] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(2):144-64.
- [147] Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American journal of gastroenterology*. 2018;113(4):481-517.

- [148] Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
- [149] Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, Fernandez-Villaverde A, Hernandez V, Lorenzo A, et al. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab in antitumor necrosis factor-naïve Crohn's disease: predictors of efficacy in clinical practice. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(4):430-5.
- [150] Gilles Manceau, Yves Panis. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Post'U (2011) 125-131.
- [151] 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. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2017;15(8):1226-31.
- [152] Greener T, Shapiro R, Klang E, Rozendorn N, Eliakim R, Ben-Horin S, et al. Clinical Outcomes of Surgery Versus Endoscopic Balloon Dilation for Stricturing Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(12):1151-7.