



Année 2017

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

AUZOUX Julie

Née le 11 Aout 1988 à Limoges (87000)

---

**Intérêt de l'endomicroscopie confocale dans l'évaluation de la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn.**

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Mehdi OUAISSI, Chirurgie digestive, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Emmanuel CORON, Hépatogastroentérologie, Faculté de Médecine -Nantes  
Docteur Laurence PICON, Hépatogastroentérologie -Tours  
Docteur Alexandre AUBOURG, Hépatogastroentérologie –Tours

Directeur de thèse : Professeur Driffa MOUSSATA, Hépatogastroentérologie, Faculté de Médecine -Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU  
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.  
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI –  
P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE  
– J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y.  
LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH –  
J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C.  
ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIÈRE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien..... Soins palliatifs  
POTIER Alain..... Médecine Générale  
ROBERT Jean..... Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David..... Physiologie

BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne .....	Cardiologie
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
GUILLON Antoine .....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse .....	Médecine Générale
LEMOINE Maël .....	Philosophie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
1100  
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire ..... Orthophoniste  
GOUIN Jean-Marie..... Praticien Hospitalier  
MONDON Karl..... Praticien Hospitalier  
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle..... Praticien Hospitalier  
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

# Intérêt de l'endomicroscopie confocale dans l'évaluation de la récurrence post-opératoire de la Maladie de Crohn.

La prise en charge chirurgicale des patients atteints de maladie de Crohn (MC) reste fréquente et près de 7 patients sur 10 seront opérés au cours de leur vie. Malgré cela, la maladie rechute dans les 10 ans suivant la chirurgie chez près de la moitié d'entre eux d'où la recommandation de dépister une rechute endoscopique dans l'année suivant la chirurgie. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt potentiel de l'endomicroscopie confocale (EMC) pour prédire la rechute au cours de la MC mais jamais dans la récurrence post-opératoire.

Dans une étude prospective ayant inclus 25 patients opérés de MC, nous avons réalisé une EMC (score de Watson) dans les 6 à 12 mois après la chirurgie et l'avons comparé avec l'endoscopie (score de Rutgeerts) et d'autres paramètres cliniques (index d'Harvey-Bradshaw), histologiques (score de Gomes) et biologiques (calprotectine et CRP). Le score de Watson était bien corrélé au score de Rutgeerts ( $\rho = 0,73$ ,  $p < 0,0001$ ) et au score de Gomes ( $\rho = 0,74$ ,  $p < 0,0001$ ). Les patients classés i0 et i1 à l'inclusion ayant développé une rechute endoscopique et clinique avaient un score de Watson significativement plus élevé (médiane, (IQR) 2,0 (1,5-2,0) et 2,0 (2,0-2,0) respectivement, comparativement à ceux en rémission endoscopique (1,0 (1,0-1,0)  $p = 0,032$  et clinique (1,0 (1,0-1,0)  $p = 0,036$ ). Un score de Watson  $\geq 2$  à l'inclusion était associé à un risque significatif de rechute endoscopique à 19 mois ( $p = 0,049$ ) et de rechute clinique à 28 mois ( $p = 0,047$ ). La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de ce score étaient de 71%, 82%, 71% et 82% pour prédire la rechute endoscopique et de 80%, 77%, 57% 91% pour prédire la rechute clinique, respectivement.

En conclusion, l'EMC est bien corrélée à l'histologie, au score de Rutgeerts et pourrait permettre de prédire une rechute chez les patients en rémission endoscopique ce qui permettrait d'instaurer un traitement plus précocement.

**Mots Clés** : endomicroscopie confocale, score de Watson, rechute post-chirurgicale, Rutgeerts

# Confocal laser endomicroscopy predictive of relapse after surgery in Crohn's disease patients.

Approximatively 70% of Crohn's Disease (CD) patients require an intestinal resection. Nevertheless, nearly half of these patients develop recurrent disease at to the surgical anastomosis. Thus, an endoscopy within 6-12 months after surgery has been recommended to detect endoscopic recurrence. Confocal laser endomicroscopy (CLE) has been shown to predict relapse in inflammatory bowel diseases, but never evaluated in operated patients. A CLE was performed in 25 CD operated patients prospectively enrolled. CLE was compared to endoscopic score (Rutgeerts score), histological (Gomes score), clinical (Harvey and Bradshaw index) and biological (CRP, calprotectin) parameters. The Watson score was strongly correlated with Rutgeerts score ( $\rho=0.73$ ,  $p<0,0001$ ) and Gomes score ( $\rho=0.74$ ,  $p<0,0001$ ). During follow up, 7 patients were in endoscopic relapse (Rutgeerts  $\geq i2$ ). The 18 patients (Rutgeerts  $i0$  and  $i1$ ) have been followed to determine if CLE can predict the endoscopic or clinical relapse. Watson score at baseline was significantly higher in patients with endoscopic recurrence (median, (IQR) 2,0 (1,5-2,0)) than those in endoscopic remission (1,0 (1,0-1,0)  $p=0,032$ ) and significantly higher in patients with symptomatic recurrence (2,0 (2,0-2,0) compared with those in clinical remission (1,0 (1,0-1,0),  $p=0,036$ ). A Watson score of 2 was significant risk factor for endoscopic recurrence at 19 months ( $p=0,049$ ) and symptomatic recurrence at 28 months ( $p=0,047$ ). Accepting a Watson score  $\geq 2$  as the hallmark of active inflammation, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 71%, 82%, 71% 82% in predicting endoscopic recurrence and 80%, 77%, 57% 91% in predicting symptomatic recurrence, respectively.

In conclusion, CLE is well correlated with histology and Rutgeerts score and could predict subsequent relapse in patients Rutgeerts i0 or i1 to adjust treatment prior clinical relapse.

**Key Words:** confocal laser endomicroscopy, Watson score, operated Crohn's Disease, post-surgery relapse, Rutgeerts

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du Jury**

A Madame le Professeur MOUSSATA, vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir proposée ce travail, de m'avoir guidée et motivée à chaque étape et surtout pour votre implication. Votre soutien m'a été très précieux lors de ces 3 dernières années d'internat. Je vous dédie ce travail et j'espère ne pas vous décevoir.

A Monsieur le Professeur CORON, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Monsieur le Professeur OUAISSI, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Madame le Docteur PICON, un grand merci pour vos bons conseils, votre disponibilité, votre patience en endoscopie et pour ce semestre d'internat en hôpital de jour où j'ai beaucoup appris sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de faire partie du jury.

A Monsieur le Docteur AUBOURG, un grand merci pour ta patience, ton précieux soutien et de rendre moins pénibles les conditions de travail des internes à l'UMUH. Travailler avec toi était un plaisir. Je te remercie aussi pour tes petits topos réservés aux internes, ton aide en endoscopie et de nous transmettre au quotidien tes connaissances sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de faire partie du jury.

## **A mes maîtres,**

A Monsieur le Professeur LECOMTE, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service au cours de ces 3 dernières années d'internat.

A Monsieur le Docteur PERARNAU, merci de m'avoir fait partager votre expérience et vos connaissances en hépatologie.

A Monsieur le Docteur D'ALTEROCHE, merci pour ton enseignement en matière d'hépatologie et de m'avoir initiée aux biopsies hépatiques.

A Monsieur le Docteur GODART, merci pour ton enseignement en endoscopie et en proctologie. Merci pour tes bons conseils qui m'ont permis de voir le bout des coloscopies et de m'avoir laissé un peu d'autonomie.

A Monsieur le Docteur BARBIEUX, merci de me faire partager au quotidien vos connaissances et pour votre enseignement en matière de proctologie et d'endoscopie.

A Monsieur le Docteur GARGOT, merci de m'avoir initiée à l'endoscopie, de m'avoir confortée dans mon choix de la gastro-entérologie et surtout de vous être autant démené pour m'accueillir au sein de votre équipe que j'ai hâte de rejoindre.

A mes chefs préférées, Morgane, Charlotte, Clémence et Clémentine.

A Philippe et Bénédicte, merci de m'avoir initié à l'endoscopie, pour vos bons conseils et pour ce merveilleux début d'internat. Je suis vraiment ravie et impatiente de vous rejoindre.

A Jérémie JACQUES et Matthieu SARABI, mes deux internes préférés qui ont maintenant de brillantes carrières. Merci de m'avoir donné envie de faire cette belle spécialité. Grâce à vous j'ai trouvé ma voie. Vous restez mes modèles et j'espère faire aussi bien que vous.

A mes co-internes de gastro et amis, Maud, David, Déborah, Dior, Hortense, Hortie, Anaïs, Mélodie, Anna, Pauline, Widad, Romain, Clarisse, Jérémy pour le travail dans la bonne humeur et les bons moments passés ensemble.

Une pensée particulière pour Benjamin qui m'a supportée et soutenue pendant tout mon internat. J'ai eu beaucoup de chance de travailler avec toi et ça a toujours été un plaisir.

Une pensée également pour Céline et ses talents de graphistes. Sans toi, ce magnifique powerpoint n'aurait jamais vu le jour...

### **Aux équipes paramédicales,**

A toutes les équipes soignantes du CHU de Tours, du CH de Blois et du CH d'Orléans avec qui j'ai travaillé et qui m'ont fait évoluer.

Une pensée particulière à toute l'équipe de l'hôpital de jour, aux infirmières d'endoscopie pour leur aide quotidienne et le travail dans la bonne humeur ainsi qu'à Edith et Chimène pour leur aide très précieuse au début de mon internat.

### **A mes amis,**

A la team limougeaude, Zoé, Lyse, Claire, merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés et votre précieux soutien.

Merci à toi Pauline, ma chère amie.

A Manon, mon ami d'enfance.

A Clarisse, pour nos soirées débriefing, tomates-mozza et tous les bons moments.

Aux internes de pneumo, à la fine équipe blésoise (Florence, Claire B, Charles, Amélie, Maxime, Julien, Claire G, Perrine, Matthieu, Marion, Victoire, Cyriac, Marjolaine), François, Geoffroy, avec qui j'ai eu l'occasion de passer de bons moments.

A ma chère Fanny, merci pour tous les bons moments passés ensemble, les supers vacances et ton soutien dans les moments difficiles.

A ma Diane adorée, merci pour tout et d'être toujours là pour moi.

### **A ma famille,**

A mes parents Martine et Patrick qui ont toujours été là pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir toujours encouragée et soutenue pendant ces longues années d'études. Merci de m'avoir supportée pendant les difficiles périodes de révision et d'avoir cru en moi. J'espère que vous serez fiers. Je vous aime.

A ma mamie Denise. Merci pour tes bons petits plats qui ont adouci les révisions, les ballades et ton soutien permanent.

A mon cher papy Marcel qui me manque et qui aurait été fier de moi.

A mon frère Antoine et Cassandra, merci pour ces moments de complicité et d'être là.

A Dominique, Antoine et Peggy, merci pour votre soutien et les bons moments autour d'une table et d'un verre de bon vin.

Et enfin à toi Simon. Merci pour ton soutien perpétuel et ton amour qui me sont indispensables au quotidien. Merci d'être toujours là malgré les périodes difficiles que nous avons traversées. J'espère pouvoir encore vivre de nombreuses années à tes côtés. Je t'aime.

# SOMMAIRE

<b>Abréviations</b> .....	<b>18</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>20</b>
<b>Partie 1 Revue de la littérature</b> .....	<b>22</b>
<b>I. Généralités sur la maladie de Crohn</b> .....	<b>22</b>
1. Définition et épidémiologie.....	22
2. Diagnostic.....	23
3. Histoire naturelle.....	30
<b>II. Evaluation de l'activité</b> .....	<b>32</b>
1. Activité clinique.....	32
2. Activité endoscopique.....	35
2.1 Crohn's Disease Endoscopic Index of severity (CDEIS) <sup>28</sup> .....	35
2.2 SES-CD.....	35
2.3 Chromoendoscopie.....	36
2.4 Endomicroscopie confocale.....	36
2.5 Vidéocapsule.....	45
3. Activité histologique.....	45
4. Activité biologique.....	47
5. Activité radiologique.....	50
5.1 Echographie.....	50
5.2 Entéro-IRM.....	51
6. Cicatrisation muqueuse.....	53
<b>IV. Récidive post-opératoire de la MC</b> .....	<b>57</b>
1. Généralités et épidémiologie.....	57
2. Evaluation de la récidive post-opératoire.....	58
2.1 Iléo-coloscopie.....	58
2.2 Vidéocapsule.....	61
2.3 Echographie.....	62
2.4 Entéro-IRM.....	63
2.5 Calprotectine fécale.....	63
3. Facteurs prédictifs de la récidive post-opératoire.....	65
3.1 Tabagisme.....	66
3.2 Phénotype.....	66
3.3 Localisation.....	66
3.4 Résection.....	67
3.5 Plexite myentérique.....	67
3.6 Autres facteurs.....	68
4. Prévention de la récidive post-opératoire.....	69
4.1 Mésalazine.....	70
4.2 Antibiotiques nitro-imidazolés.....	70
4.3 Thiopurines.....	70
4.4 Anti-TNF alpha :.....	71
4.5 Corticoïdes, probiotiques, IL10.....	72
4.6 Autres traitements.....	72
4.7 Stratégie thérapeutique :.....	73
<b>PARTIE 2</b> .....	<b>75</b>
<b>Confocal Laser Endomicroscopy predictive of relapse after surgery in Crohn's Disease Patients</b> 75	
<b>I. Abstract</b> .....	<b>75</b>
<b>II. Introduction</b> .....	<b>77</b>
<b>III. Patients and methods</b> .....	<b>80</b>
1. Patients.....	80

2. Methods .....	81
2.1 Endoscopy procedure .....	82
2.2 Histology analysis .....	82
2.3 Biological markers .....	83
2.4 Statistics .....	83
<b>IV. Results .....</b>	<b>84</b>
1. Patients characteristics .....	84
2. Correlation between endoscopic scores and clinical, histological and biological parameters .....	86
2.1 Correlation between Watson and Rutgeerts scores .....	86
2.2 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and clinical activity .....	87
2.3 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and histological activity .....	87
2.4 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and biological markers .....	88
3. Predictive factors for postoperative endoscopic and clinical recurrence .....	89
3.1 CLE .....	90
3.2 Rutgeerts Score .....	93
3.3 Clinical activity .....	93
3.4 Gomes score .....	93
3.5 Biological parameters .....	94
<b>V. Discussion .....</b>	<b>97</b>
<b>Références : .....</b>	<b>101</b>

# Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-TNF  $\alpha$  : Anti-TNF alpha

CDAI : Indice d'activité de la maladie de Crohn

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CECDAI : Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index

CF : Calprotectine fécale

CM : Cicatrisation muqueuse

CME : Cicatrisation muqueuse endoscopique

CRP : Protéine C réactive

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

Entéro-IRM : Entéro-imagerie par résonance magnétique

GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif

HB : Harvey et Bradshaw

IFX : Infliximab

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

RCH : Rectocolite hémorragique

RPO : Récidive postopératoire

Se : Sensibilité

SES-CD : Simple Endoscopic Activity Score

Spe : Spécificité

VCE : Vidéocapsule endoscopique

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

Vs. : Versus

5-ASA : Aminosalicylés

# Introduction

L'introduction des biothérapies dans la prise en charge des patients atteints de MICI a changé les objectifs thérapeutiques passant de la simple rémission clinique à la rémission profonde. La rémission profonde qui associe une rémission clinique à une cicatrisation muqueuse endoscopique est liée à un meilleur devenir des patients (rémission durable sans corticoïdes, amélioration de la qualité de vie, baisse du nombre d'hospitalisation et de recours à la chirurgie).

Malgré les avancées thérapeutiques, le recours à la chirurgie reste fréquent et près de 7 patients sur 10 seront opérés au cours de leur vie avec un risque de récurrence endoscopique à un an de la chirurgie chez deux tiers d'entre eux. Le diagnostic de cette récurrence est essentiel puisqu'il permet d'ajuster les traitements afin d'éviter la récurrence clinique. Ainsi, il est recommandé de réaliser une coloscopie dans les 6 à 12 mois suivant la chirurgie. Afin d'évaluer le risque de récurrence, le score endoscopique de Rutgeerts est utilisé en pratique courante allant du score i0 à i4<sup>1</sup>. Un score de Rutgeerts supérieur ou égal à i2 définit la récurrence endoscopique et nécessite d'adapter les stratégies thérapeutiques. L'identification précoce de facteurs prédictifs permet de déterminer les patients à haut risque de récurrence nécessitant un traitement prophylactique en post-opératoire immédiat. Les facteurs de récurrence actuellement identifiés sont le tabac, l'atteinte périnéale, le phénotype fistulisant, un antécédent de résection intestinale et une résection étendue du grêle. Bien que la muqueuse semble macroscopiquement normale (Rutgeerts i0), des signes histologiques d'inflammation ou une altération de la barrière intestinale peuvent persister. L'endomicroscopie confocale est une technique innovante qui permet une exploration de la muqueuse à l'échelle microscopique avec un grossissement allant jusqu'à 1000 fois. Ainsi, il est possible de réaliser

un examen histologique in vivo avec une excellente corrélation avec l'histologie. En plus de l'analyse architecturale, cette technique permet une étude fonctionnelle de l'intestin comme la perméabilité intestinale corrélée à l'atteinte inflammatoire. Cette atteinte est gradée selon le score de Watson <sup>2</sup>. Plusieurs études ont démontré que l'existence d'une inflammation résiduelle visible en endomicroscopie confocale pouvait prédire la rechute <sup>2,3</sup>. Néanmoins, aucune étude n'a étudié ses performances dans la récurrence post-opératoire des malades ayant une maladie de Crohn.

Par ailleurs, la coloscopie restant une procédure invasive, coûteuse et chronophage, des techniques alternatives (biologiques et cliniques) capables de prédire la récurrence ont été développées. Le dosage de la CRP et des scores cliniques (CDAI) se sont montrés décevants. Récemment, plusieurs études ont montré l'intérêt du dosage de la calprotectine fécale en période post-opératoire pour prédire la récurrence endoscopique <sup>4,5</sup>.

Ce travail a pour but de faire le point d'une part sur les méthodes disponibles d'évaluation de l'inflammation dans la maladie de Crohn et ce en particulier dans la récurrence post-opératoire. La deuxième partie sera consacrée à notre étude visant à évaluer l'intérêt de l'endomicroscopie confocale dans l'évaluation de la récurrence post-opératoire et de la comparer aux autres paramètres cliniques (score de Harvey et Bradshaw), biologiques (hsCRP, calprotectine fécale) et histologiques (score de Gomes).

# Partie 1 Revue de la littérature

## I. Généralités sur la maladie de Crohn

### 1. Définition et épidémiologie

La maladie de Crohn (MC) fait partie du groupe des maladie inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées.

Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire transmurale et discontinue pouvant atteindre l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus. C'est une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Bien que les causes sous-jacentes aux MICI restent à l'heure actuelle inconnues, de nombreux facteurs génétiques ou environnementaux semblent être impliqués. L'hypothèse physiopathologique actuelle plaide en faveur d'une prédisposition génétique à développer une sur-activation du système immunitaire intestinal initiée par la flore bactérienne sous l'influence de facteurs environnementaux<sup>6</sup>.

Les incidences les plus élevées de MC sont traditionnellement rapportées dans les pays du Nord (Europe du Nord et de l'Ouest et Amérique du Nord) alors qu'elle apparaît moins fréquente dans les pays émergents (Afrique, Pacifique, Asie). Néanmoins, depuis les années 1980 leur fréquence augmente partout dans le monde, y compris dans les pays en voie de développement, en particulier en Asie/Océanie, au Moyen Orient et en Amérique du Sud. Ces modifications épidémiologiques traduisent l'impact de l'occidentalisation sur l'émergence de la MC dans les pays en développement. L'incidence de la MC en Europe varie de 0,7 à 10,7

pour 100 000 habitants. L'extrapolation de ces taux à la communauté européenne aboutit à des chiffres allant de 2800 à 42800 nouveaux cas de MC par an<sup>7</sup>. La prévalence de la MC en Europe varie de 8,3 à 214 pour 100 000 habitants<sup>8</sup>. La France, se caractérise en Europe par une incidence élevée de la MC (7,6 à 8,2 pour 100000 habitants) selon le registre EPIMAD (étude prospective nationale d'incidence concernant les maladies inflammatoires du tube digestif) et les déclarations d'affection longue durée entre 2000 et 2002<sup>9,10</sup>. On peut estimer à 120000 le nombre de personnes atteintes en France.

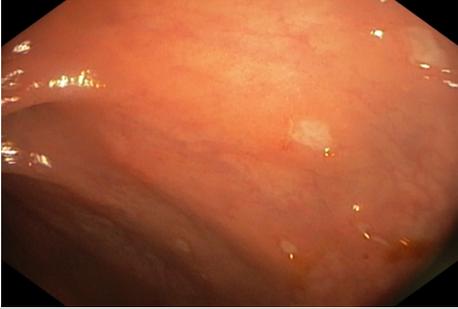
La MC peut survenir à tout âge mais un pic d'incidence est décrit entre 20 et 30 ans. La survenue d'un deuxième pic d'incidence vers 60-70 ans n'est pas clairement établi<sup>7</sup>. Dans la plupart des études, il existe une prédominance de la MC chez les femmes plus accentuée dans les zones à moyenne ou haute incidence<sup>11</sup>. Chez les enfants, la MC est plus fréquente chez les garçons puis le sexe ratio s'inverse entre 14 et 17 ans<sup>12</sup>. Les formes pédiatriques deviennent de moins en moins rares et représentent 7 à 20% des cas de MICI, la MC étant plus fréquente que la RCH chez les enfants<sup>12</sup>.

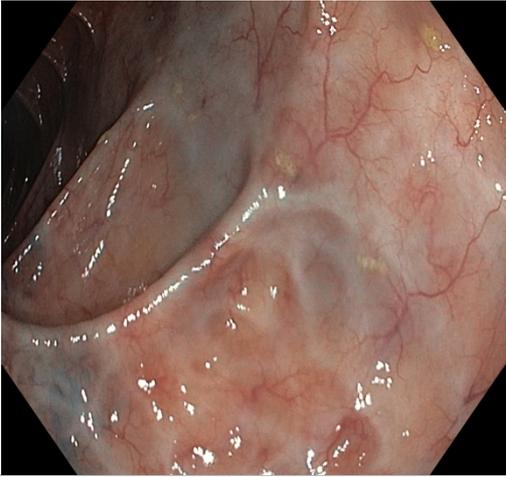
## 2. Diagnostic

Le diagnostic de MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. L'endoscopie est incontournable avec une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une iléo-coloscopie avec biopsies étagées<sup>13</sup>. L'exploration endoscopique initiale permet de caractériser les lésions, d'apprécier leur étendue et de déterminer l'intensité de la poussée. Aucune lésion endoscopique élémentaire n'est spécifique d'une MICI mais le regroupement et la topographie de ces lésions sont évocateurs du diagnostic. Les arguments les plus forts en faveur du diagnostic de MC sont le caractère discontinu et multi-

segmentaire des lésions. Les principales lésions endoscopiques élémentaires retrouvées fréquemment dans la MC sont résumées dans le tableau 1<sup>14</sup>.

Lésions muqueuses	Description
<p data-bbox="204 499 352 533">Erythème</p> 	<p data-bbox="842 499 1378 533">Rougeur anormale de la muqueuse</p>
<p data-bbox="204 976 517 1010">Aspect pavimenteux</p> 	<p data-bbox="842 976 1385 1099">Aspect boursoufflé, œdématié de la muqueuse qui devient lisse, pâle et atrophique</p>
<p data-bbox="204 1514 320 1547">Erosion</p> 	<p data-bbox="842 1514 1315 1592">Perte de muqueuse &lt; 3 mm ou ulcération en point</p>

<p>Ulcérations aphtoïdes</p> 	<p>Lésions de petite taille avec un fond blanc, entourées d'un halo rouge et congestif</p>
<p>Ulcérations superficielles</p> 	<p>Lésions à fond blanchâtre ne mettant pas à nue la musculature variables dans la taille et la forme (ronde, ovale, en raquette ou en carte de géographie)</p>
<p>Ulcérations profondes</p> 	<p>Lésions arrondies ou irrégulières de taille variable, généralement entourée d'une muqueuse inflammatoire et boursoufflée. Elles peuvent entraîner une abrasion, un décollement de la muqueuse et mettre à nue la sous muqueuse.</p>
<p>Puits</p>	<p>Formes particulière d'ulcérations profondes arrondies, de petite taille (2-5mm), très creusantes, survenant à l'emporte-pièce et communicantes</p>
<p>Sténoses</p> 	<p>Rétrécissements de la lumière intestinale, franchissables ou infranchissables par l'endoscope, avec ou sans ulcération.</p>

<p>Fistules</p>	<p>Présence d'un orifice visible dans la lumière intestinale dépassant la musculature ou s'étendant à un autre organe, de diamètre variable parfois associé à un érythème, un œdème ou des ulcérations</p>
<p>Polypes post-inflammatoires ou pseudo-polypes</p> 	<p>Séquelles hypertrophiques d'ulcérations superficielles ou profondes cicatrisées. Peuvent être géants (2-3 cm) et peuvent réaliser des ponts muqueux allant d'une paroi colique à l'autre.</p>
<p>Cicatrices d'ulcérations</p> 	<p>Zones blanchâtres linéaires, étoilées, planes ou déprimées. Peuvent constituer un aspect aréolaire de la muqueuse, en nid d'abeille.</p>

**Tableau 1. Lésions endoscopiques élémentaires de la MC, Bouhnik et al.<sup>14</sup>**

La vidéocapsule endoscopique du grêle (VCE) est recommandée en cas de suspicion de MC en l'absence de lésion détectée à la coloscopie et la gastroscopie <sup>15</sup>. C'est un examen sensible pour les lésions superficielles de la muqueuse et plusieurs études ont démontré sa supériorité diagnostique sur l'entéro-imagerie par résonance magnétique (entéro-IRM) et l'entéro-scanner chez des patients suspects de MC. La sensibilité diagnostique et la spécificité

diagnostique de la VCE sont respectivement de 100% et de 91% contre 81% et 86% pour l'entéro-IRM et 76% et 85% pour l'entéro-scanner<sup>16</sup>. La complication principale de la capsule est le risque de blocage en amont d'une sténose grêlique. Il est donc indispensable de s'assurer de l'absence de sténose par un interrogatoire minutieux à la recherche d'un syndrome de Koenig et par une exploration radiologique (entéro-scanner ou entéro-IRM), au mieux par l'utilisation d'une capsule délitale (Capsule Patency, Given Imaging, France).

Le consensus européen pour le diagnostic et la prise en charge de la MC dirigé par l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) a établi un guide de références pour le diagnostic histologique de la MC en 2006<sup>17</sup>. Les biopsies endoscopiques doivent être systématiquement réalisées en zones saines et inflammatoires au niveau de 5 sites (iléon, colon droit, colon transverse, colon gauche, rectum). Les lésions pouvant être focales, les biopsies doivent être multiples et étagées. Le diagnostic microscopique de la MC repose sur l'association de 2 types de lésions : les anomalies architecturales des cryptes et un infiltrat inflammatoire.<sup>18</sup>

Les lésions architecturales concernent les cryptes qui deviennent raccourcies, irrégulières avec une diminution de leur densité (augmentation de l'espace entre les cryptes) et une irrégularité de la surface de la muqueuse. Les cryptes de Lieberkühn sont des glandes tubuleuses simples de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. Elles s'ouvrent entre les villosités et s'étendent dans la profondeur de la muqueuse jusqu'à la musculaire muqueuse. Dans les cryptes on trouve des cellules entéro-endocrines, des cellules de Paneth et des cellules souches. Les cellules de Paneth se localisent à la base des cryptes et ont une durée de vie d'environ 20 jours. Elles sont de formes pyramidales avec un pôle apical contenant des microgranules constituées de lysozyme, de la phospholipase A2 et de défensines. Ces peptides ayant une activité anti-microbienne jouent un rôle majeur dans la défense de

l'épithélium intestinal contre les agents pathogènes participant ainsi à l'immunité innée. Les cellules de Paneth sont spécifiques de l'intestin grêle. Leur nombre augmente du duodénum vers l'iléon et elles sont normalement absentes dans le colon. Des lésions de métaplasie distale (au-delà du colon gauche) à cellules de Paneth peuvent s'observer dans la MC. Au niveau de l'iléon, les lésions architecturales concernent les villosités qui deviennent irrégulières et raccourcies. Les lésions architecturales sont présentes dans 27 à 71 % des MC. L'infiltrat inflammatoire est caractérisé par une augmentation du nombre de cellules inflammatoires mononuclées sur toute la hauteur de la lamina propria et par la présence de granulome épithélioïde. Le granulome dans la MC est défini par une accumulation d'histiocytes épithélioïdes. La nécrose y est habituellement absente. Il est traditionnellement considéré comme le signe diagnostique pathognomonique de la MC mais il n'est retrouvé que dans moins de 30% des cas. Sa présence n'est donc pas toujours nécessaire pour établir le diagnostic de MC. Une grande variété de caractéristiques histologiques et morphologiques a été identifiée pour aider au diagnostic de MC, ces critères sont résumés dans la figure 1<sup>19</sup>.

Les autres lésions potentiellement utiles au diagnostic sont : une lymphocytose intraépithéliale, une inflammation et une atteinte transmurale, une cryptite focale, une hyperplasie des filets nerveux, des ulcérations aphtoïdes et la localisation proximale des ulcérations et des distorsions architecturales. L'atteinte iléale et la présence d'une gastrite lymphocytaire focale non associée à *Helicobacter Pylori* doivent faire évoquer une MC<sup>20</sup>.

Lésion aphtoïde

Irrégularité architecturale des cryptes

Augmentation du nombre de lymphocytes et de plasmocytes

Abcès cryptiques et cryptite à polynucléaires neutrophiles  
 Métaplasie distale à cellules de Paneth  
 Fibrose de la sous-muqueuse  
 Hypertrophie musculaire et neuronale  
 Granulome sans nécrose caséuse  
 Ulcérations transmuraux  
 Agrégats lymphoïdes transmuraux  
 Vasculite

**Figure 1. Caractéristiques microscopiques de la MC** <sup>19</sup>

Le nombre de critères histologiques pour poser le diagnostic de MC n'est pas établi. Néanmoins la plupart des experts cliniciens (91%) et tous les pathologistes considèrent que la présence d'un granulome avec au moins un des autres critères est suffisant pour poser le diagnostic de MC. Sur les pièces de résections chirurgicales, il a été suggéré que la présence d'au moins 3 critères en l'absence de granulome soit suffisant pour établir le diagnostic <sup>19</sup>.

Les critères morphologiques et microscopiques en faveur du diagnostic de MC sont résumés dans la figure 2 <sup>14</sup>.

Distribution de la maladie	Segmentaire
Atteinte iléale	Fréquente
Atteinte rectale	Occasionnelle
Inflammation	Transmurale

Fissures	Profondes, multiples
Fistules	Fréquentes
Epaisseur de la sous muqueuse	Normale ou augmentée
Lésions	Focales, hétérogènes
Abcès cryptiques	En foyer
Granulomes épithélioïdes	Caractéristiques
Mucosécrétion	Conservée en général
Hyperplasie lymphoïde	Diffuse : muqueuse, sous muqueuse, séreuse
Métaplasie distale à cellules de Paneth	Classique

**Figure 2. Caractéristiques microscopiques et morphologiques de la MC** <sup>14</sup>

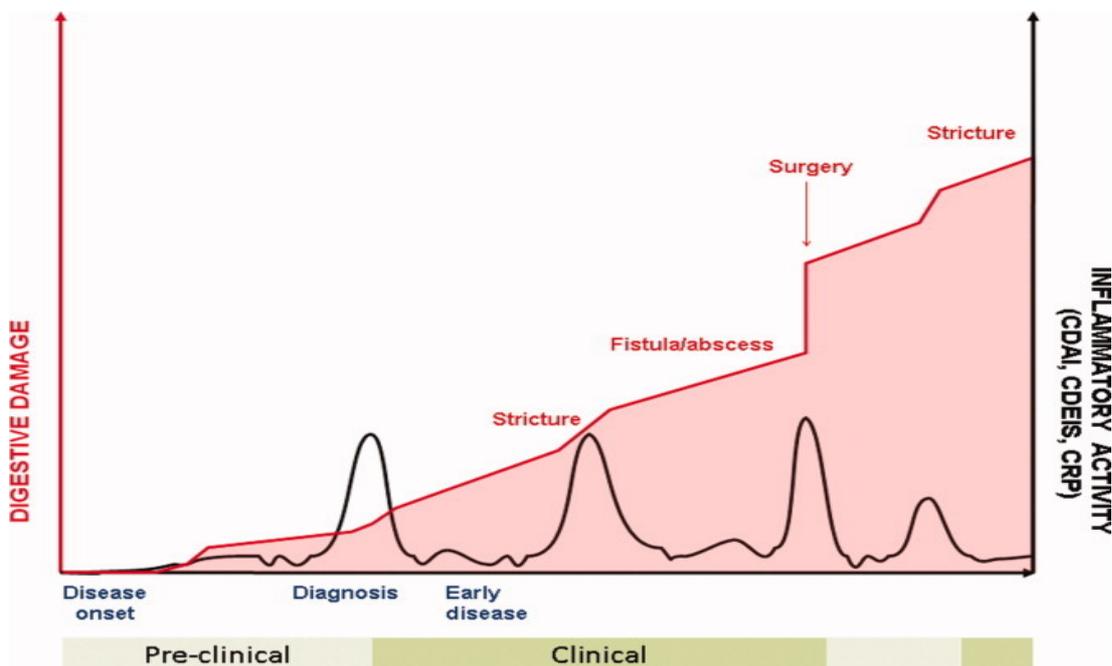
Dans 10 à 20% des premières poussées de MICI colique pure, il n'est pas possible de trancher entre les diagnostics de MC et de RCH sur les caractéristiques histologiques et endoscopiques habituelles. On parle alors de colite inclassée ou indéterminée.

Les principaux diagnostics différentiels d'une poussée inaugurale de MC colique sont : la RCH, les colites infectieuses (bactériennes, parasitaires, virales), médicamenteuses (AINS), ischémiques, diverticulaires et systémiques. Il convient de les rechercher et de les éliminer avant d'établir le diagnostic de MC. C'est l'histoire naturelle de la maladie avec la récurrence des poussées qui doit faire évoquer la maladie.

### 3. Histoire naturelle

La maladie de Crohn est une maladie chronique, invalidante et destructrice pour laquelle aucun traitement curatif n'est encore disponible. L'histoire naturelle est marquée par

des épisodes récurrents de poussées inflammatoires, de complications (abcès, fistules, sténoses) pouvant aboutir à des hospitalisations répétées, une escalade thérapeutique nécessitant à plus ou moins long terme de recourir à la chirurgie. Le score de Lémann permet de mesurer et de quantifier la sévérité de la destruction intestinale qui augmente avec la durée de la maladie <sup>21</sup>. Des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative ont été identifiés et sont repris par les recommandations ECCO. Il s'agit d'un âge jeune au diagnostic (<40 ans) et/ou d'une maladie extensive ou d'une atteinte ano-périnéale et la nécessité initiale d'un traitement corticoïdes <sup>22</sup>. La figure 3 schématise l'évolution naturelle des lésions de la MC du stade pré-clinique vers l'apparition de poussées itératives puis la constitution de lésions irréversibles aboutissant à la résection intestinale dans un nombre non négligeable de cas.



**Figure 3. Histoire naturelle de la MC** <sup>23</sup>

Malgré la révolution engendrée par l'introduction des biothérapies dans la prise en charge des patients atteints de MC le recours à la chirurgie reste fréquent. Le risque cumulé

de première résection intestinale à 1, 10 et 20 ans est estimé à 17, 46 et 64 %, respectivement. Autrement dit, plus d'un patient sur deux subira une résection intestinale <sup>24</sup>. Selon les recommandations ECCO publiées en 2010 les principales indications sont : les sténoses fibreuses iléo-caecales symptomatiques ou résistantes à la corticothérapie, les formes résistantes au traitement médical, les formes compliquées (perforations abcédées et les fistules intra abdominales <sup>22</sup>). Les facteurs de risque identifiés sont les atteintes iléocoliques, digestives hautes et de l'intestin grêle. Le tabagisme actif, le sexe masculin, les lésions pénétrantes et l'usage de corticoïdes précoce qui sont significativement associés à une augmentation du risque de chirurgie abdominale <sup>25</sup>.

Quand elle doit avoir lieu, il est essentiel de garder à l'esprit que la chronicité de cette maladie et le risque de récurrence doivent faire prévaloir le principe d'épargne intestinale afin d'éviter les conséquences nutritionnelles, psychologiques et fonctionnelles du syndrome du grêle court et des stomies définitives engendrées par les chirurgies répétées.

## II. Evaluation de l'activité

L'évaluation de l'activité de la maladie est indispensable pour guider la prise en charge thérapeutique. De nombreux indices cliniques, endoscopiques, histologiques, biologiques et radiologiques ont été élaborés afin d'identifier et de grader l'inflammation intestinale.

### 1. Activité clinique

L'indice d'activité de la maladie de Crohn (CAI) repose sur 8 items incluant des critères subjectifs et objectifs. Les données sont recueillies sur une semaine, multipliées par

un facteur de pondération puis additionnées. Un score inférieur à 150 définit la rémission clinique, un score entre 150 et 219 une activité légère de la maladie, un score entre 220 et 450, une activité modérée à sévère et un score supérieur à 450, une activité très sévère. La réponse clinique est définie par une baisse de 100 points (tableau 2).

<b>Critères</b>	<b>Facteur de pondération</b>
Nombres de selles liquides ou très molles	X 2
Douleurs abdominales : (0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)	X 5
Bien être général : (0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)	X 7
Autres éléments liés à la maladie : - arthrite, arthralgie - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal - iritis, uvéite - autre fistule - érythème noueux, pyoderma gangrenosum - fièvre > 38% dans la dernière semaine - stomatite aphteuse	X 20
Prise d'anti-diarrhéique (0=non ; 1=oui)	X 30
Masse abdominale : (0=absente ; 2=douteuse ; 5=certaine)	X 10
Hématocrite = % Ajouter ou soustraire selon le signe : - Hommes : 47-Hte - Femmes : 42-Hte	X 6
Poids : (Poids théorique – Poids actuel)/Poids théorique	X 100

**Tableau 2. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) <sup>26</sup>**

L'indice de Harvey et Bradshaw est plus simple à utiliser et ne nécessite pas de recueil prospectif des données. Il peut être fait le jour même de la consultation et est étroitement corrélé au CDAI. Un score inférieur à 4 correspond à une maladie inactive, un score compris entre 4 et 12 à une maladie active et un score supérieur à 12 à une maladie très sévère (tableau 3).

Bien être général	0 : bon 1 : moyen 2 : médiocre 3 : intense 4 : très mauvais
Douleur abdominale	0 : aucune 1 : légère 2 : moyenne 3 : sévère
Selles liquides (nombre par jour)	
Masse abdominale	0 : aucune 1 : douteuse 2 : certaine 3 : certaine et douloureuse
Signes extradigestifs (1 point par item) - Arthralgie - Uvéite - Kératite - Erythème noueux - Pyoderma gangrenosum - Aphtes buccaux - Fissure anale - Fistule - Abscess	

**Tableau 3. Indice de Harvey et Bradshaw** <sup>27</sup>

## 2. Activité endoscopique

### 2.1 Crohn's Disease Endoscopic Index of severity (CDEIS) <sup>28</sup>

Le CDEIS, élaboré par le GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif ) repose sur l'évaluation de la présence de neuf lésions élémentaires (ulcérations cicatrisées, ulcérations aphtoïdes, superficielles ou creusantes, pseudo-polype, érythème, œdème et sténoses ulcérées et non ulcérées) sur chacun des cinq segments visualisés (iléon, colon droit, colon transverse, colon gauche, sigmoïde et rectum) en indiquant le pourcentage de surface lésée et ulcérée de chacun des segments. Ce score est reproductible et est le seul score validé dans la MC. La rémission endoscopique est définie dans la plupart des essais cliniques par un score inférieur ou égal à 3 et la réponse endoscopique par une baisse du score supérieure à 50%. Bien que ce score soit le seul validé dans la MC, il est peu utilisé du fait de sa complexité. Une version simplifiée a été proposée par une équipe belge pour faciliter son utilisation dans la pratique courante : le score SES-CD (Simple Endoscopic Activity Score) <sup>29</sup>.

### 2.2 SES-CD

Ce score comporte 4 paramètres : taille des ulcérations, surface ulcérée, surface lésée et présence d'une sténose. La réponse endoscopique est définie par une baisse du score supérieure à 50%. Le seuil de rémission endoscopique récemment proposé par un consensus d'experts correspond à un score compris entre 0 et 2 <sup>30</sup>. Bien qu'il soit bien corrélé au CDEIS et reproductible, il reste complexe à utiliser.

## 2.3 Chromoendoscopie

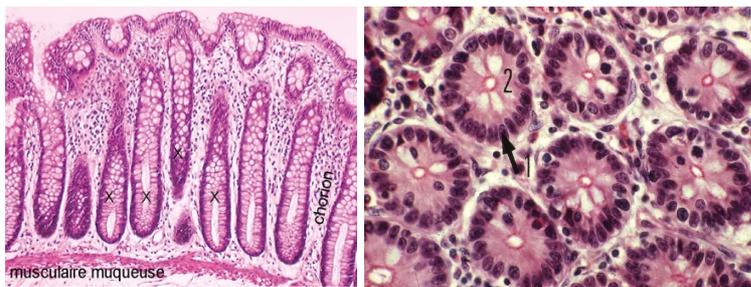
La chromoendoscopie est une technique basée sur l'utilisation de colorant vitaux tels que l'indigo carmin, bleu de méthylène ou d'une coloration virtuelle grâce à des filtres de lumière (Narrow Banding Imaging pour la marque Olympus, i-scan pour Pentax, FICE et BLI pour Fuji). Toutes ces techniques augmentent le relief muqueux et ainsi permettent d'étudier l'architecture des cryptes et du réseau vasculaire afin de détecter et mieux caractériser les lésions intestinales. Elles ont fait leur preuve dans la détection des lésions dysplasiques mais peu d'études se sont intéressées à leur capacité à détecter et graduer l'inflammation. La coloration au bleu de méthylène serait plus performante que la lumière blanche pour détecter une inflammation (84,5 % vs 37 %,  $p < 0,0001$ ) avec une bonne association à l'histologie standard<sup>31</sup>. Une autre étude récente a comparé l'endoscopie en lumière blanche à l'i-scan chez 78 patients atteints de MICI pour détecter et quantifier l'atteinte inflammatoire. L'i-scan améliorait de façon significative la mesure de l'étendue et de la sévérité de l'atteinte inflammatoire (92% vs 49% et 90% vs 54%,  $p = 0,0009$  et  $p = 0,06$ , respectivement)<sup>32</sup>. Par ailleurs, un aspect modifié du réseau vasculaire (aspect tortueux et irrégulier des micro-vaisseaux) visualisé en chromoendoscopie électronique serait performant pour caractériser l'inflammation intestinale<sup>33</sup>.

## 2.4 Endomicroscopie confocale

L'endomicroscopie confocale (EMC) est une technique endoscopique qui permet une exploration de la muqueuse à l'échelle microscopique avec un grossissement allant jusqu'à

1000 fois. Ainsi, il est possible de réaliser un examen histologique in vivo avec une excellente corrélation avec l'analyse histologique <sup>34, 35, 36</sup>. Deux techniques sont disponibles : l'endomicroscopie confocale (le système cellvizio ® de Mauna Kea technologies et celui de Pentax) et l'endocytoscopie (Olympus).

L'EMC consiste à illuminer la muqueuse digestive, préalablement marquée par un agent de contraste fluorescent (la fluorescéine injectée par voie intra-veineuse) à l'aide d'un faisceau concentré de lumière (laser) permettant d'explorer la couche muqueuse sur une profondeur de 100 à 250 microns in vivo et en temps réel.



### Coupe verticale

(Biopsie standard)

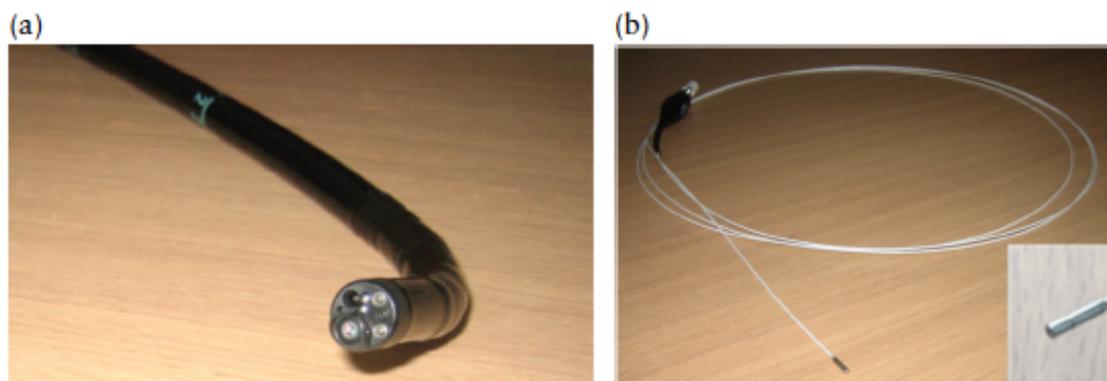
### Coupe horizontale

(Biopsie virtuelle)

**Figure 4. Orientation des coupes histologiques de la muqueuse colique en biopsie standard et virtuelle**

L'endomicroscopie confocale correspond au couplage d'un endoscope avec une sonde de microscopie confocale, soit de façon indépendante (Cellvizio ® (pCLE) de Mauna Kea Technologies), soit de manière solidaire (Endomicroscope, Pentax Medical, Tokyo, Japon). Depuis 2012, le seul système disponible sur le marché est le cellvizio ® (pCLE) de Mauna Kea qui utilise une mini-sonde réutilisable introduite dans n'importe quel endoscope traditionnel. Elle permet l'acquisition d'images avec un degré de grossissement X 1000, une résolution de

1 à 3,5 microns, une profondeur d'exploration de 15 à 100 microns et un champ d'exploration de 240 à 600 microns en fonction de la sonde utilisée. L'endomicroscope de Pentax (eCLE) permet l'acquisition d'images avec une résolution de 0,7 microns, une profondeur d'exploration de 0 à 250 microns et un champ d'exploration de 475 microns.

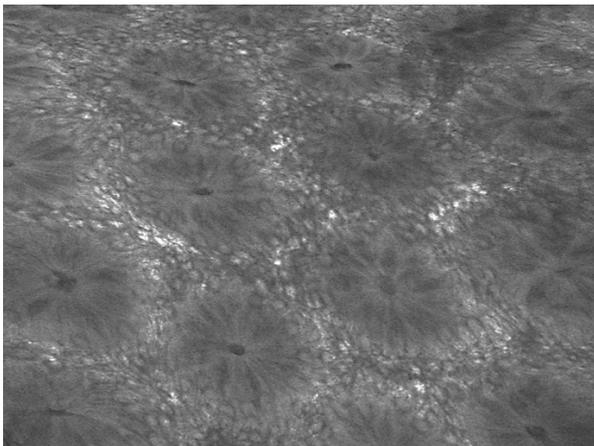


**Figure 5. Endomicroscope (eCLE) et sonde d'endomicroscopie (pCLE) <sup>37</sup>**

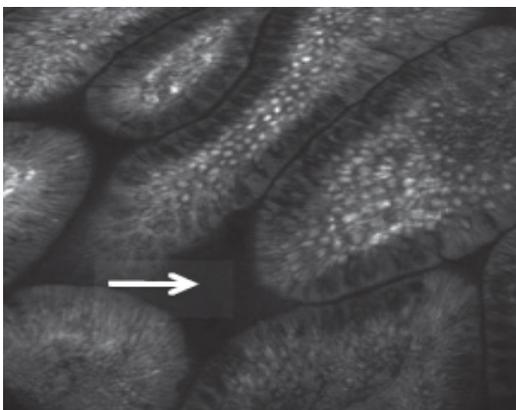
Parmi les agents de contraste, le plus utilisé est la fluorescéine injectée par voie intraveineuse. Ce produit permet de visualiser le réseau vasculaire et les cryptes en diffusant dans la lamina propria. En revanche, elle ne diffuse pas dans le noyau des cellules et n'est donc pas génotoxique. Elle est éliminée par voie urinaire dans les 30 minutes après injection. Une étude multicentrique incluant plus de 2 000 patients a montré que la fluorescéine avait peu d'effets secondaires et de sévérité mineure tels que céphalées, nausées, hypotension, rash cutané <sup>38</sup>. On estime que la qualité des images est maximale environ 5 minutes après l'injection de fluorescéine.

L'EMC est capable de détecter une inflammation de la muqueuse intestinale alors qu'elle apparaît normale en lumière blanche. L'inflammation est alors caractérisée par une fuite de fluorescéine (le leakage) ou défaut de perméabilité lié aux défauts à la surface

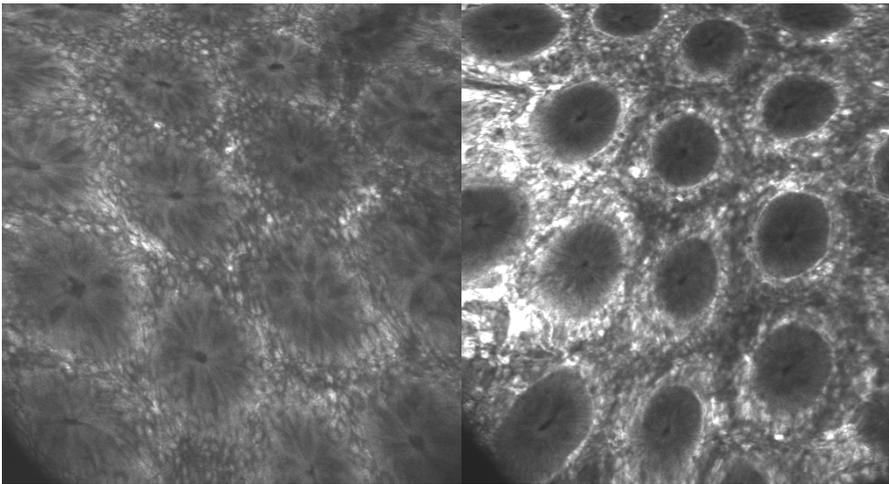
muqueuse, des anomalies architecturales des cryptes ou des villosités, des anomalies vasculaires (réseau vasculaire irrégulier et taille des vaisseaux), une infiltration de la lamina propria par des cellules inflammatoires. La perméabilité muqueuse est liée au réseau vasculaire plus dense et à la présence d'espaces inter-cellulaires plus importants. En EMC, la présence de « gaps » ou trous correspondant à l'espace laissé par la desquamation des cellules de la surface de la muqueuse dans la lumière intestinale est un signe inflammatoire. Quand les « gaps » sont nombreux et étendus, on aboutit à une micro-érosion correspondant à la destruction de la surface muqueuse alors qu'en lumière blanche l'aspect de la muqueuse apparaît macroscopiquement normal (figures 6 -12).



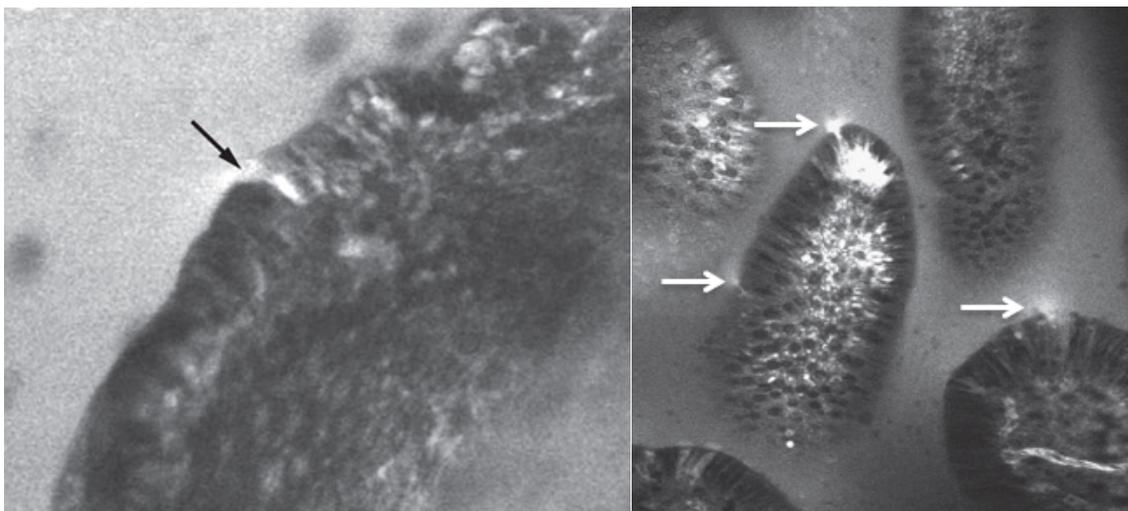
**Figure 6. Aspect normal des cryptes en EMC**



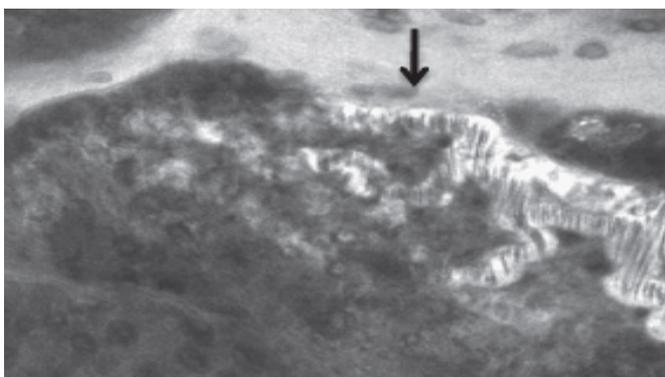
**Figure 7. Aspect normal des villosités en EMC<sup>2</sup>**



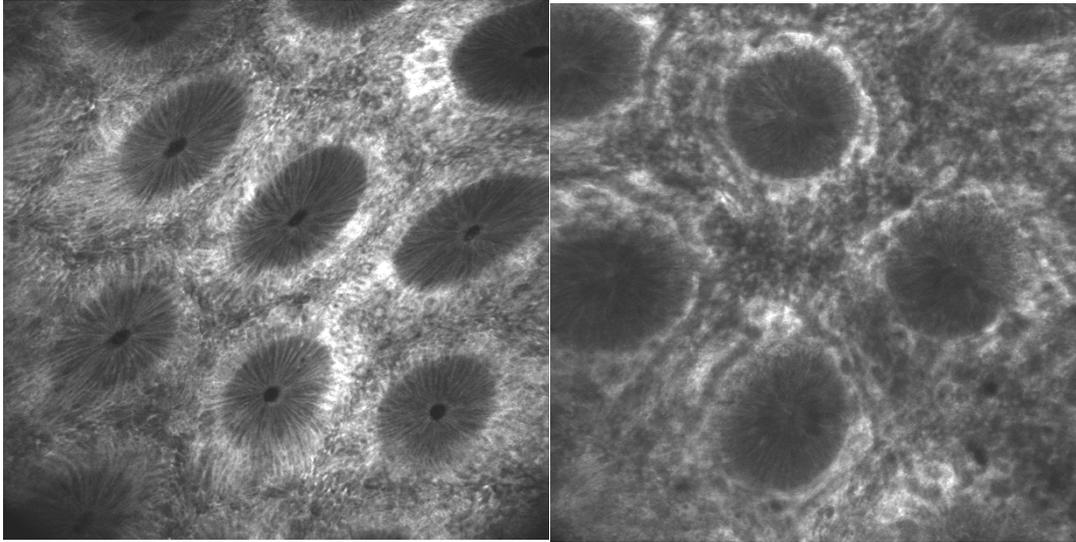
**Figure 8. Diffusion de la fluorescéine dans les vaisseaux (leakage) et en dehors dans la lumière intestinale au centre des cryptes.**



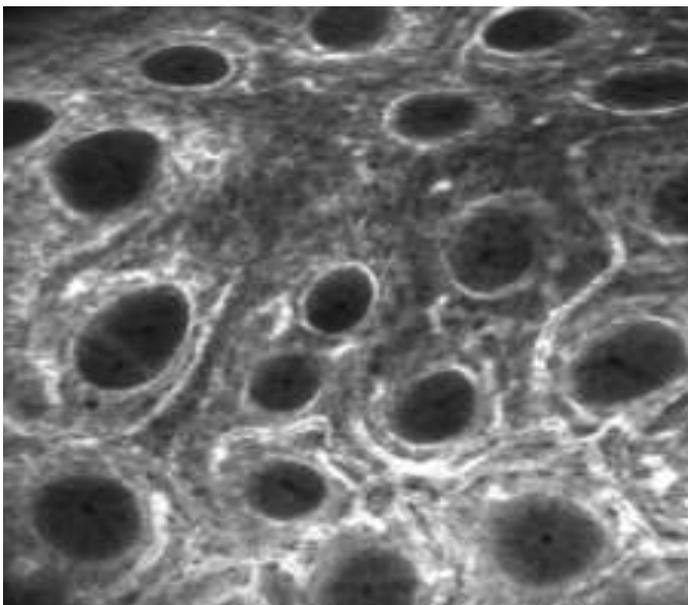
**Figure 9. Villosités intestinales. Fuite de fluorescéine à travers des gaps<sup>2</sup>**



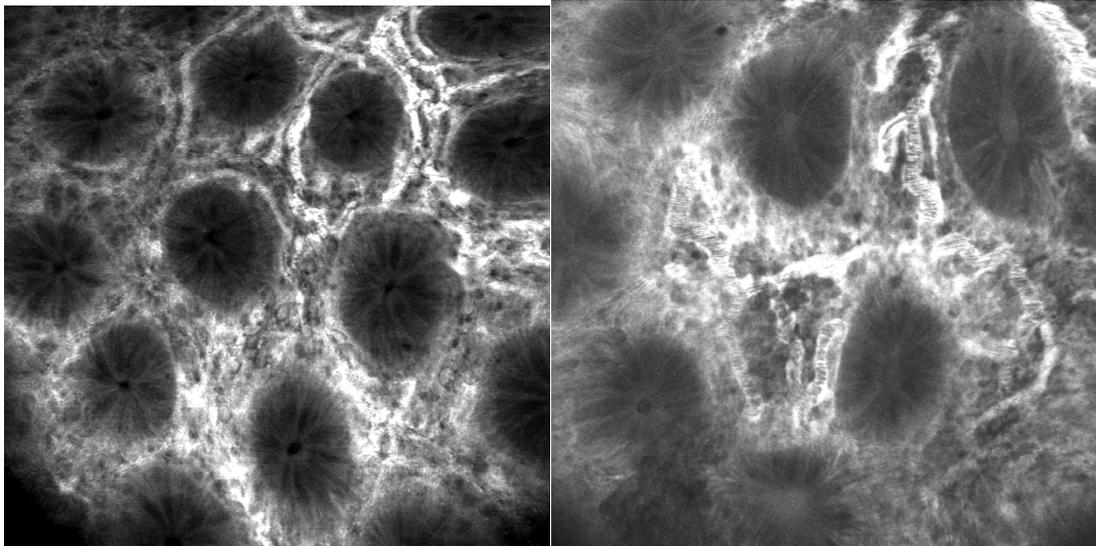
**Figure 10. Micro-érosions**



**Figure 11. Infiltrat inflammatoire de la lamina propria**



**Figure 12. Altération de l'architecture des cryptes et infiltrat inflammatoire de la lamina propria <sup>37</sup>**



**Figure 13. Architecture vasculaire homogène et inhomogène en EMC**

Il a été montré dans plusieurs études que la présence d'anomalies morphologiques au niveau des cryptes (cryptes élargies, augmentation de la distance inter-cryptique, lumière des cryptes élargie) permet d'évaluer l'inflammation intestinale avec une bonne corrélation histologique dans la RCH ( $\kappa = 0.812$ )<sup>36, 39, 78</sup> et dans la MC ( $\rho=0.61$ )<sup>40</sup>. Ces anomalies étaient prédictives de rechute à 12 mois dans la RCH<sup>35, 36</sup>. Plusieurs auteurs ont montré que la densité de gaps était augmentée chez les patients suivis pour une MICI et pouvait être utilisée pour prédire la rechute<sup>41, 42</sup>. Dans la RCH, un seuil supérieur ou égal à 6 gaps pour 100 cellules était associé à une augmentation du risque d'hospitalisations et de chirurgie<sup>42</sup>. L'étude dynamique de la diffusion de fluorescéine à travers les vaisseaux (ou « leakage ») et au niveau des gaps sont aussi un critère utilisé pour évaluer le degré d'inflammation intestinale<sup>2, 41</sup>.

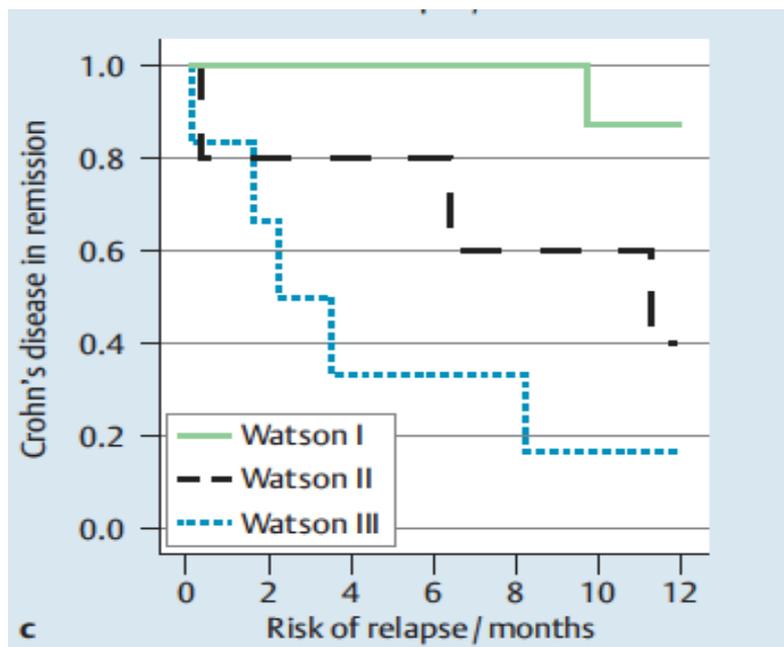
A partir de ces caractéristiques plusieurs scores et classifications ont été proposées pour grader l'activité inflammatoire : le score CDEAS (Crohn's Disease Endoscopic Activity Score)<sup>34</sup> et le score de Watson<sup>2</sup> dans la MC et le Chang-Qing Scale dans la RCH<sup>35</sup>.

Le CDEAS reposant sur 6 paramètres concernant le nombre et la forme des cryptes, l'étude de la micro-vascularisation, la présence d'un infiltrat inflammatoire et le nombre de cellules caliciformes semble performant pour identifier les patients atteints de MC quiescente ou active <sup>43</sup>. Kiesslich et al. ont montré que la desquamation des entérocytes et la perméabilité épithéliale étaient plus importantes chez les patients atteints de MICI entraînant des anomalies architecturales (micro-érosions) et des anomalies fonctionnelles (augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale). Ces anomalies ont conduit à l'élaboration du score de Watson comprenant trois stades :

- Watson 1 : normal, absence d'anomalie fonctionnelle ou architecturale.
- Watson 2 : présence d'anomalies fonctionnelles (ou « leakage »)
- Watson 3 : anomalies architecturales (« leakage » et micro-érosions)

Dans une étude incluant 58 patients atteints de MICI en rémission clinique et endoscopique (47 RCH et 11 MC), un score de Watson égal à 2 ou 3 était associé à une rechute clinique dans les 12 mois suivant l'examen endomicroscopique avec une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 91,2% <sup>2</sup>. Des données similaires ont été rapportées par Karstensen et al. dans une étude prospective monocentrique observationnelle incluant 50 patients, 39 MC dont 20 en rémission endoscopique (SES CD 0-2) et 11 témoins <sup>3</sup>. L'objectif de l'étude était de déterminer si des anomalies endomicroscopiques iléales et/ou coliques étaient associées à une évolution clinique défavorable. Une fuite de fluorescéine et des micro-érosions iléales était plus fréquemment observées au niveau de l'iléon chez les patients atteints de MC par rapport au témoin (66% contre 10% ( $p=0.003$ ) et 49% contre 0% ( $p=0.007$ )), respectivement. Ces deux paramètres observés dans l'iléon étaient associés à une rechute définie par la nécessité d'une escalade thérapeutique, y compris chez les patients en rémission endoscopique ( $p<0,001$ ). Toutefois ces critères observés dans le colon plus difficile à

interpréter n'étaient pas prédictifs de rechute. En dépit de ces bons résultats, plusieurs limites pouvaient être soulignées dans ce travail comme le faible nombre de patients, l'hétérogénéité de la population étudiée, la période d'observation clinique limitée (12 mois) et l'absence de définition objective de la rechute par des scores cliniques ou endoscopiques.



**Figure 14. Risque de rechute des patients atteints de MC en rémission endoscopique en fonction du score de Watson <sup>44</sup>**

Le 3<sup>ème</sup> score (« Chang-Qing scale »), bien corrélé au score histologique de Geboes (kappa =0.812), basé sur la présence d'anomalies morphologiques au niveau des cryptes permettait de prédire la rechute clinique à 12 mois avec une sensibilité de 64%, une spécificité de 88,9% et une précision de 74,4%. Il est intéressant de noter que dans cette étude, un score de Geboes supérieur à 3 permettait de prédire la rechute clinique avec des performances équivalentes à celles de l'endomicroscopie : sensibilité 71%, spécificité 90% et précision 79.1% <sup>35</sup>.

## 2.5 Vidéocapsule

Deux scores sont actuellement utilisés pour caractériser l'activité de la maladie : le score de Lewis et le « Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index » (CECDAI), significativement corrélé au précédent. Le score de Lewis analyse sur chacun des quatre segments du grêle (duodénum, jéjunum, iléon proximal et distal) 5 paramètres muqueux : érythème, œdème, présence de lésions nodulaires, ulcérations et sténose. Le CECDAI a été développé en simplifiant l'évaluation aux segments jéjunal et à l'iléon et en limitant pour chaque segment l'évaluation à 3 paramètres : degré d'inflammation, extension des lésions, présence d'une sténose. Un score de Lewis < 135 désigne une maladie inactive et semble correspondre à un score CECDAI < 3,8<sup>45</sup>.

## 3. Activité histologique

L'évaluation histologique est un élément clé dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de MC et des biopsies segmentaires doivent être systématiquement réalisées lors de l'endoscopie. En effet on sait que la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) n'est pas un marqueur fiable de cicatrisation histologique puisque des signes d'inflammation histologique peuvent persister chez 16 à 100% des patients selon les études<sup>46, 47, 48</sup>. Le critère histologique principal pour grader l'activité des MICIs est la présence de polynucléaires neutrophiles au sein de la lamina propria<sup>49</sup>. Il a été démontré dans la RCH que la persistance d'un infiltrat inflammatoire (plasmocytose ou nombre élevé d'éosinophiles) dans la lamina propria et d'abcès cryptiques était associé à un risque de rechute à 12 mois<sup>47</sup>. Dans l'étude de Bessissow

et al., la présence d'une plamocytose basale et d'un score de Geboes  $\geq 3,1$  était prédictive de rechute clinique à 11 mois <sup>50</sup>.

Dans la MC, l'activité histologique est rarement évaluée du fait du caractère discontinu de la maladie pouvant induire des biais d'échantillonnage. La présence de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria et/ou dans l'épithélium avec possible destruction épithéliale (érosions, ulcères) sont des marqueurs d'activité histologique. Plusieurs scores ont été proposés dans la MC pour quantifier l'inflammation microscopique mais aucun n'est validé. Le score de Gomes est basé sur des prélèvements effectués dans 6 segments du colon à partir du caecum et sur des zones muqueuses inflammatoires d'intensité maximale. Les prélèvements analysés sont cotés de 0 à 4 : 0, muqueuse normale ; 1, œdème modéré et infiltrat inflammatoire de la lamina propria ; 2, infiltrat inflammatoire et abcès cryptiques ; 3, inflammation prononcée avec abcès cryptiques détruisant les cryptes avec ou sans granulome ; 4, inflammation sévère avec ulcération. Le score final correspond à la somme des scores des six biopsies <sup>51</sup>.

Le seul score histologique dans la récurrence post-opératoire de la MC a été élaboré par D'Haens et Geboes mais seulement chez 3 patients. Six biopsies étaient prélevées dans le néo-iléon terminal. Les paramètres histologiques analysés étaient la présence de lésions épithéliales architecturales, l'infiltrat inflammatoire de la lamina propria par des cellules mononucléées, la présence de neutrophiles dans la lamina propria ou infiltrant l'épithélium de surface ou les cryptes, la présence d'érosions, d'ulcérations ou de granulomes <sup>52</sup>. Le cut-off pour distinguer la cicatrisation histologique n'est pas déterminé pour ces deux scores.

La présence d'une activité histologique résiduelle étant associée à une augmentation du risque d'hospitalisation, de colectomie, de rechute et de néoplasie colorectale <sup>19, 43, 47</sup>, il a été suggéré par certains auteurs que la cicatrisation histologique devait être prise en compte et

pourrait être finalement l'objectif ultime à atteindre. Elle pourrait être définie comme la disparition de l'infiltrat inflammatoire et des dommages architecturaux. De nombreux scores sont disponibles pour évaluer l'activité histologique notamment dans la RCH mais ils sont souvent complexes à utiliser et peu utilisés dans la pratique clinique quotidienne. Le score de Nancy, récemment développé par l'équipe de Nancy, est le premier score histologique validé pour la RCH et se veut simple d'utilisation<sup>53</sup>. Il comprend 5 stades et repose uniquement sur 3 critères : les ulcérations, l'infiltrat inflammatoire aigu à neutrophiles et l'infiltrat inflammatoire chronique (lymphocytes et/ou plasmocytes et/ou éosinophiles). Un score  $\leq 1$  pourrait définir la cicatrisation histologique. Une étude récente présentée sous forme d'abstract au congrès européen de l'UEGW 2015 a montré que dans la RCH, l'absence d'ulcération et d'érosion, l'absence de destruction des cryptes et une infiltration de neutrophiles de l'épithélium inférieure à 5% pourrait également constituer une définition de la cicatrisation histologique<sup>54</sup>. Quoiqu'il en soit, dans la MC, du fait de l'atteinte transmurale et discontinue, il est difficile de se fier aux prélèvements réalisés à l'aveugle pour évaluer une cicatrisation muqueuse en l'absence de lésion visible.

## 4. Activité biologique

Bien que l'endoscopie soit le « gold standard » pour évaluer l'activité de la maladie c'est un examen invasif et coûteux. Il est par conséquent intéressant de mettre en évidence des biomarqueurs. Parmi ceux-ci, la protéine C réactive (CRP) est le marqueur inflammatoire non invasif le plus utilisé dans la surveillance des MICI. La CRP est produite principalement par le foie en réponse à la libération de cytokines (interleukine 6, TNF $\alpha$ , interleukine 1 $\beta$ ) au

niveau des zones inflammatoires. Plusieurs études ont montré qu'une normalisation précoce du taux de CRP était corrélée à la rémission clinique et endoscopique soutenue à long terme et qu'une concentration de CRP supérieure ou égale à 5mg/L semble capable de distinguer la présence d'une inflammation intestinale avec une bonne spécificité (73%) mais une faible sensibilité (49%)<sup>55,56,57</sup>. On estime qu'environ 20% des patients atteints de MICI en poussée ont un dosage de CRP normal<sup>58</sup>. Ces inconvénients ont encouragé le développement de tests alternatifs tels que le dosage de la calprotectine fécale (CF).

La CF est une protéine de liaison au calcium et au zinc appartenant à la famille des protéines S100. Elle est principalement contenue dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, représentant 60% des protéines de leur cytosol. Elle est aussi présente dans le cytoplasme des monocytes-macrophages activés et à un moindre degré dans les cellules épithéliales et les kératinocytes<sup>59</sup>. Elle est sécrétée par les cellules en cas d'activation, de stress, de signaux de mort cellulaire ou après adhésion des monocytes circulants à l'endothélium vasculaire et est détectable dans le sérum, les selles, les urines, la salive ou le liquide synovial. Les concentrations de cette protéine s'élèvent rapidement et proportionnellement à la sévérité de l'inflammation intestinale. Le dosage de la CF par méthode ELISA est simple, rapide, reproductible et peu coûteux. Une petite quantité de selle est suffisante pour l'analyse (1g). C'est une protéine stable à température ambiante durant 7 jours capable de résister à la dégradation par les endoprotéases bactériennes de la flore intestinale<sup>60</sup>. Dans des études de faible effectif, la majorité des patients ayant une MICI en rémission clinique avec une coloscopie normale avait des taux de CF bas. Un seuil de CF inférieur à 250 µg/g de selles a été proposé pour identifier les patients en CM, définie comme l'absence d'ulcérations significatives<sup>61</sup>. A ce seuil, la sensibilité et la spécificité de la CF pour distinguer les patients en CME de ceux dont la maladie est encore endoscopiquement active sont respectivement de 94

et 62%. Des données suggèrent un potentiel accru de la CF à détecter une inflammation muqueuse dans le côlon, rendant ce marqueur plus sensible dans la RCH et la MC colique que dans les formes localisées dans le grêle <sup>62</sup>. Une sous-analyse de l'étude STORI du GETAID a montré chez 85 patients atteints de MC en rémission qu'au seuil de concentration de 200 µg/g, la CF avait une sensibilité de 89% et une spécificité de 35% pour séparer les patients cicatrisés endoscopiquement (CDEIS=0) des patients ayant des lésions muqueuses. La combinaison des dosages de CF et de CRP permettait d'identifier les patients ayant un score CDEIS <3 avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 74% <sup>63</sup>. Cependant, dans une étude récente chez des patients ayant une RCH, la CF au seuil de 150 µg/g détectait avec une bonne sensibilité (79%) et spécificité (75%) la rémission endoscopique définie par un sous score Mayo de 0. Par contre, si on regardait à l'échelon individuel, la concordance entre un taux bas de CF et la rémission endoscopique n'était pas bonne (coefficient Kappa = 0,38). En d'autres termes, certains patients gardaient une CF au-dessus du seuil alors qu'ils avaient une CME; dans ce cas, la CF pourrait refléter la persistance d'une inflammation résiduelle <sup>64</sup>. Ses performances ont également été évaluées dans la réponse au traitement. Une baisse du taux de CF dans les premières semaines d'un traitement par anti-TNF est significativement associée à une meilleure réponse à long terme et un seuil inférieur à 150 µg/g après 3 mois de traitement semble prédictif d'une réponse prolongée à un an sous traitement <sup>65</sup>.

Ainsi, la CF semble être un marqueur intéressant de la récurrence endoscopique, de la réponse au traitement et de la rechute. Elle ne se substitue pas à la coloscopie mais permet d'en guider les indications.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Dosage fiable	Non spécifique des MICI
Non invasif	Variabilité interindividuelle

Peu coûteuse	Valeurs seuils prédictives pas complètement établies
Répétition des dosages au cours du temps	Acceptabilité variable selon les patients
Prédire la rechute	
Prédire la récurrence post-opératoire	
Identifier les patients cicatrisés	

**Tableau 4. Avantages et inconvénients de la CF**

<b>Objectifs du dosage de la CF</b>	<b>Seuil optimal</b>
Activité	250 µg/g
Prédire une rechute	250 µg/g
Prédire la récurrence postopératoire	100 µg/g
Suivre la réponse au traitement	100-150 µg/g
Définir la guérison muqueuse	250 µg/g

**Tableau 5. Relation entre seuils optimaux de CF et objectifs du dosage** <sup>49</sup>

## 5. Activité radiologique

### 5.1 Echographie

L'échographie est un examen non irradiant, peu coûteux, facile d'accès pouvant fournir des renseignements précis sur l'étendue et l'activité de la maladie. Traditionnellement utilisée dans la détection des complications (abcès, fistules), ses performances ont été évaluées dans la réponse au traitement, la recherche de lésions inflammatoires et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. Les deux signes d'inflammation habituellement recherchés sont l'hypervascularisation au doppler couleur (perception trop importante des vaisseaux droits et du cercle vasculaire sous muqueux au doppler) et une épaisseur pariétale supérieure 3mm <sup>66</sup>.

La sensibilité de l'échographie est similaire à celle de l'IRM et du scanner dans l'évaluation de l'activité de la maladie (85%, 80% et 81% respectivement) pour les formes coliques proximales et iléales terminales<sup>67</sup>. Ses performances sont plus modestes au niveau du jéjunum, de l'iléon proximal et du rectum, mal visualisés. Castiglione et al. ont montré que la présence d'une cicatrisation pariétale à l'échographie « Transmural Healing », définie par une épaisseur pariétale inférieure à 3 mm était bien corrélée à la rémission endoscopique (SES-CD 0-2) ( $k = 0,63 : p < 0,001$ )<sup>68</sup>. Ces données ont été confirmées par Moreno et al. où une échographie normale (épaisseur pariétale < 3mm, vascularisation doppler de grade 0-1, intensité du réhaussement pariétal < 46% après injection de produit de contraste) était prédictive d'une cicatrisation muqueuse endoscopique avec une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 91,7%. Dans ce travail, la cicatrisation pariétale était le meilleur critère pour prédire la rémission endoscopique (Sensibilité 86,8%, Spécificité 96,2%, valeur prédictive positive (VPP) 97,1%, valeur prédictive négative (VPN) 83,3%)<sup>69</sup>.

## 5.2 Entéro-IRM

L'entéro-IRM est l'examen d'imagerie de référence dans la MC. L'ingestion orale de 1 à 1,5 litre de PEG 4000, de mannitol ou de méthyl-cellulose est aujourd'hui la méthode la plus utilisée pour obtenir un bon remplissage des anses grêles. Cette technique a le double intérêt de permettre d'évaluer l'inflammation intestinale, son degré et son extension dans tout l'intestin grêle, et de détecter des complications telles que sténoses, fistules ou abcès. Plusieurs études ont examiné le rôle de l'entéroIRM dans l'évaluation de l'efficacité des traitements médicaux et ont montré une corrélation significative entre l'intensité du signal et la réponse au traitement<sup>70</sup>. Les signes radiologiques caractéristiques de l'inflammation sont l'épaississement pariétal supérieur à 3 mm, l'hypersignal en pondération T2, l'hyperhémie

mésentérique, les ulcères, la prise de contraste au temps parenchymateux et une restriction de la diffusion. A partir de ces signes, plusieurs scores d'inflammation ont été proposés pour quantifier de façon reproductible l'activité de la maladie (tableau 6).

Le score de MaRIA, développé par l'équipe de Barcelone est le plus connu et le plus utilisé. Si la plupart des scores permettent de distinguer une maladie active d'une maladie inactive, seuls le score de MaRIA et le CDAS (Crohn's Disease Activity Score) ont été évalués dans la CME définie par un score de MaRIA < à 7 et un score CDAS < 4,1.

<b>Scores</b>	<b>Patients</b>	<b>Référence</b>	<b>Résultats</b>	<b>Facteurs prédictifs d'une maladie active</b>
<b>MaRIA (Crohn)</b> <i>70, 71</i>	Etude prospective 48 patients avec MC active et évalués à 12 semaines de traitement (corticoïdes ou anti-TNF) <sup>70</sup>	Iléocoloscopie CDEIS < 3,5	Prédiction de la cicatrisation muqueuse endoscopique  Score de MaRIA <7 Se 85% Spe 78% VPN 63%	
	Etude prospective 50 patients avec MC active (35) ou inactive (15) <sup>71</sup>	Iléocoloscopie CDEIS	Prédiction d'une maladie active  Score de MaRIA > 7 Se 81 % Spe 89 % ROC 0,891	Ulcères (p = 0,003)  Œdème (p=0,02)  Réhaussement pariétal (p=0,01)  Epaisseur pariétale (p=0,007)
<b>Score de Clermont (MaRIA + coefficient de diffusion)</b>	Etude prospective : 130 patients avec MC	MaRIA ≥7 : active <7 : inactive	Prédiction d'une maladie active par le coefficient de diffusion  Se 93,7% Spe 98,7%	Epaisseur pariétale  Œdème  Ulcération

72			Prédiction de l'activité iléale par le Score Clermont : (Diffusion + MaRIA) Score de Clermont > 8,4 ROC : 0.99 (p=0.0001)	Restriction de la diffusion  (p=0,0001)
<b>CDAS (Crohn)</b> 73	16 patients avec MC opérés	Score histologique :  Scoring of Acute inflammation (AIS) $\geq 2$ : active	Prédiction d'une maladie active :  Score > 4, 1 Se 81% Spe 70% ROC 0,77	Epaisseur pariétale (p=0,007) Hypersignal T2 (p=0,06)

**Tableau 6. Principaux scores d'activité en Entéro-IRM**

## 6. Cicatrisation muqueuse

Au cours de ces dernières décennies, les stratégies thérapeutiques ont évolué dans la prise en charge des patients atteints de MICI avec un nouvel objectif qui s'est progressivement imposé : la CM ou « mucosal healing » en anglais. Aujourd'hui intégrée dans la plupart des essais cliniques, elle est devenue un objectif thérapeutique incontournable. En effet, la CM est associée à une rémission clinique, une réduction des besoins en immuno-suppresseurs et corticoïdes, au nombre d'hospitalisations, de chirurgies et de risque de cancer colorectal <sup>74</sup>.

Il n'existe pas de définition consensuelle de la CM et parmi tous les scores endoscopiques utilisés, le score correspondant à la CME varie en fonction des équipes. En pratique clinique, on considère que la CME correspond à l'absence d'ulcération et d'érosion pour la MC <sup>75</sup>. Un seuil de rémission endoscopique a été récemment proposé par un consensus d'experts par un score SES-CD compris entre 0 et 2 <sup>30</sup>. Dans la MC opérée, le score de Rutgeerts est utilisé en

pratique courante car simple d'utilisation et prédictif de récurrence clinique. La CME est définie sur l'absence de lésions ou la présence de moins de 5 lésions aphtoïdes. Ces définitions illustrent l'ambiguïté de cette notion qui admet la présence de lésions tout en parlant de cicatrisation. Afin de mieux la caractériser, l'endoscopie peut être complétée, et non remplacée par d'autres techniques résumées dans le tableau 7 (Publication : Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease <sup>76</sup>, Méthodes d'évaluation de la cicatrisation muqueuse dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin <sup>77</sup>).

<b>Techniques</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>	<b>Paramètres étudiés</b>
<b>Endoscopie en lumière blanche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accessible</li> <li>- Gold standard</li> <li>- Biopsies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasive</li> <li>- Reproductibilité faible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vascularisation</li> <li>- Ulcérations</li> <li>- Erosions</li> <li>- Erythème</li> <li>- Saignements</li> </ul>
<b>Analyse histologique</b> <small>46, 53</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gold standard</li> <li>- Prédictive de rechute</li> <li>- Score validé (Nancy Index)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biais d'échantillonnage</li> <li>- Multitude de scores</li> <li>- Seuil de CM indéterminé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Architecture des cryptes</li> <li>- Erosions, ulcérations</li> <li>- Infiltrat inflammatoire de la lamina propria</li> <li>- Plasmocytose basale</li> </ul>

<p><b>Echographie</b> 69</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accessible</li> <li>- Peu coûteuse</li> <li>- Non irradiante</li> <li>- Bonne corrélation avec endoscopie (k=0,63)</li> <li>- Se 86,8% Spe 86,8%</li> <li>- VPP 97,1% VPN 83,3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accessibilité des segments à explorer</li> <li>- Variabilité inter-observateur</li> <li>- Biopsies impossibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epaisseur pariétale</li> <li>- Hypervascularisation au doppler</li> <li>- Intensité du rehaussement pariétal</li> </ul>
<p><b>EntéroIRM</b> 70,71,73</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude du grêle ± du colon</li> <li>- Non invasive</li> <li>- Se 85%</li> <li>- Score MaRIA bien corrélé au CDEIS (r=0,82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faibles Spé 78% et VPN 63%</li> <li>- Biopsies impossibles</li> <li>- Peu d'études concernant la cicatrisation muqueuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epaisseur pariétale</li> <li>- Rehaussement pariétal</li> <li>- Hypersignal T2</li> <li>- Ulcération</li> <li>- Fistules</li> <li>- Signe du peigne (atteinte mésentère)</li> </ul>
<p><b>Vidéocapsule</b> 16,78</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude du grêle ± colon</li> <li>- Peu invasif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impossibilité de réaliser des biopsies</li> <li>- Faible spécificité (75%) et sous-estimation des lésions pour la capsule colique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcérations</li> <li>- Aphtes</li> <li>- Erythème</li> <li>- Erosions</li> <li>- Sténoses</li> <li>- Saignements</li> </ul>

<p><b>Endomicroscopie confocale</b> 34,35,2,3</p> <p><b>Endocytoscopie</b> 79</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude microscopique de la muqueuse</li> <li>- Bonne corrélation avec l'histologie standard</li> <li>- CDEAS score</li> <li>- Se 84% Spe :100%</li> <li>- VPP 87% VPN 100%</li> <li>- Bien corrélée à l'histologie (r = 0,871 p&lt;0,01)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accessibilité</li> <li>- Coût</li> <li>- Invasivité</li> <li>- Formation spécifique</li> <li>- Champs de vision réduit nécessitant une chromoendoscopie préalable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Architecture des cryptes</li> <li>- Micro-vascularisation</li> <li>- Fuite de fluoresceine</li> <li>- Infiltration de la lamina propria</li> </ul>
<p><b>Chromoendoscopie</b> 31,32</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concordance avec l'histologie (84,5%)</li> <li>- Réalisation de biopsies</li> <li>- Performante pour prédire l'inflammation (92%) et l'extension maladie (90%)</li> <li>- Accessible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée (indigo carmin)</li> <li>- Peu d'études</li> <li>- Nécessité d'une formation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Architecture vasculaire</li> <li>- Pit- pattern</li> </ul>
<p><b>Calprotectine fécale</b> 61,64</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité 89%</li> <li>- Non invasive</li> <li>- Accessible</li> <li>- Reproductible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible Spe. 35%</li> <li>- Absence de cut-off</li> </ul>	<p>Seuil de 200-250 µg/g</p>

**Tableau 7. Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'évaluation de la CM<sup>76</sup>**

# IV. Récidive post-opératoire de la MC

## 1. Généralités et épidémiologie

La chirurgie n'est malheureusement pas curative puisqu'en l'absence de traitement une récidive de la maladie est généralement la règle. Après résection, la rechute clinique est précédée d'une rechute endoscopique. La rechute clinique se définit comme la réapparition des signes cliniques de la maladie après un intervalle libre chez un malade ayant des lésions anatomiques connues de MC. La rechute endoscopique se définit par la réapparition de lésions, presque toujours péri-anastomotiques chez un malade blanchi par la chirurgie. Dans les années 1990, Paul Rutgeerts et son équipe ont démontré qu'après une résection iléocœcale, des lésions réapparaissent précocement durant la première année suivant la chirurgie et le plus souvent au niveau de l'iléon néo-terminal en amont de l'anastomose iléo-colique <sup>1,80</sup>. La lésion inaugurale, observée dès les 8 premiers jours est un infiltrat inflammatoire focal sur le néo-iléon terminal puis apparaissent des ulcérations aphtoïdes visibles chez deux patients sur trois à six mois, puis des ulcérations de plus en plus larges, et enfin des ulcérations creusantes précédant la constitution d'une sténose.

Dans une étude prospective de 1979 à 1984, Rutgeerts et son équipe ont suivi 89 patients ayant subi une résection iléo-colique afin d'évaluer l'impact de ces lésions sur le devenir de ces patients opérés <sup>1</sup>. En l'absence de traitement post-opératoire, le taux de récidive endoscopique était d'environ 65 à 90% à 12 mois et de 80 à 100 % à 3 ans de la chirurgie. Dans ce travail, la variable la plus déterminante sur l'évolution de la maladie en termes de survie sans récidive était le score de Rutgeerts au niveau du néo-iléon terminal durant la première année suivant la chirurgie. Ces constatations sont à la base des recommandations concernant le suivi endoscopique après résection chirurgicale.

## 2. Evaluation de la récurrence post-opératoire

### 2.1 Iléo-coloscopie

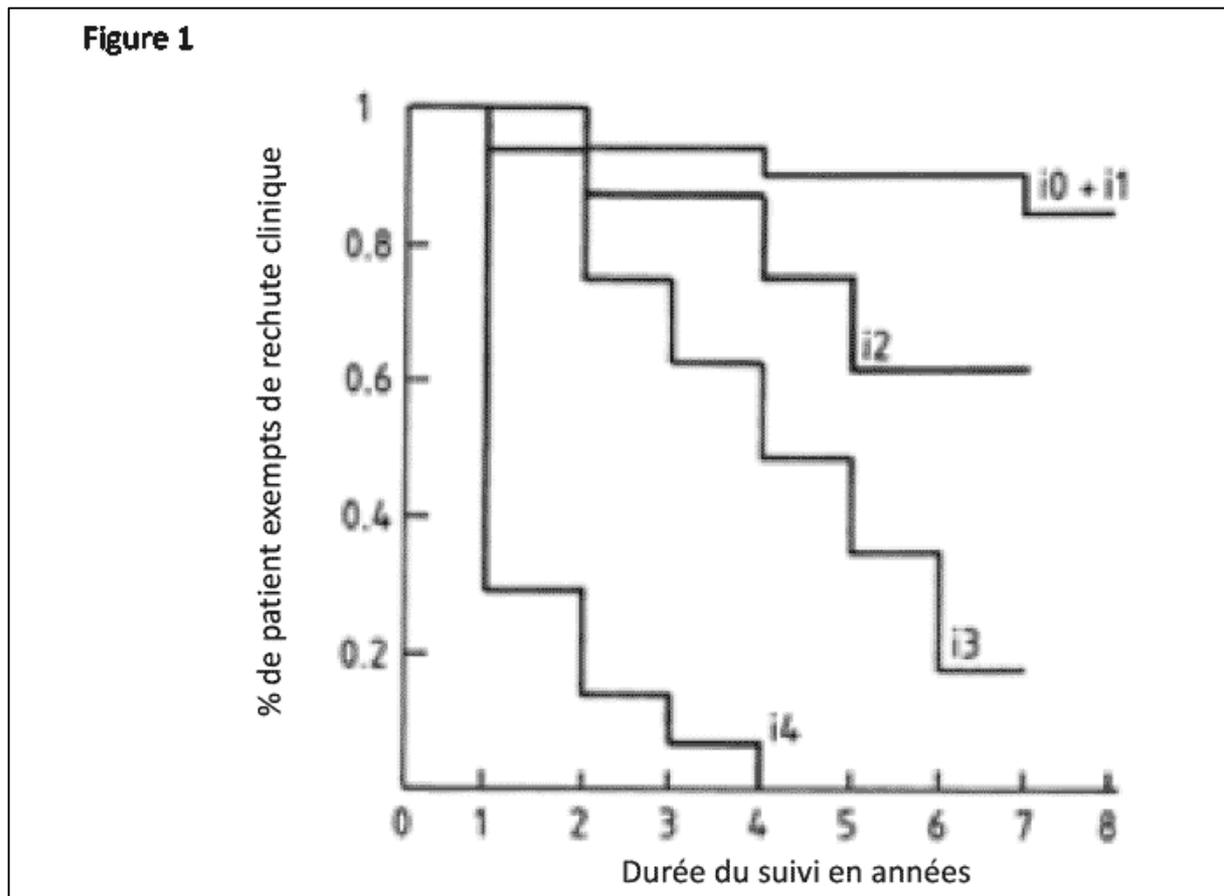
L'enjeu principal chez les patients opérés est de dépister la récurrence endoscopique avant la réapparition des symptômes afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Ces lésions endoscopiques ont été décrites et classées selon un score comprenant 5 grades de sévérité par Rutgeerts et son équipe en 1984 (tableau 8) <sup>1</sup>. Dans ce travail de Rutgeerts en 1984, il a été mis en évidence une corrélation très nette entre le stade endoscopique et l'évolution clinique. Les recommandations actuelles préconisent donc la réalisation systématique d'une endoscopie entre 6 et 12 mois après la chirurgie <sup>22</sup>. L'impact clé de la réalisation précoce de la coloscopie dans la stratégie postopératoire a été démontré dans l'étude POCER <sup>81</sup>. Cent soixante-quatorze patients avaient une coloscopie systématique à 18 mois et ont été randomisés en 2 bras : une stratégie comprenant une coloscopie systématique 6 mois avec un traitement intensifié en cas de maladie active, ou un traitement ajusté uniquement aux facteurs risque. À 18 mois, 60 des 122 patients (49 %) dans le bras avec coloscopie à 6 mois avaient une récurrence endoscopique et 33 des 122 patients (27%) une récurrence clinique comparativement à 35 des 52 patients (67 %) ( $p = 0,03$ ) et 21 des 52 patients (40%) ( $p=0,08$ ), respectivement dans l'autre groupe. Le traitement fondé sur le niveau de risque avec évaluation précoce par une coloscopie à 6 mois après la chirurgie et adaptation du traitement en cas de récurrence semblait être une stratégie plus efficace que conventionnellement pour prévenir la récurrence endoscopique à 18 mois <sup>81</sup>. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative concernant la récurrence clinique.

La récurrence endoscopique est définie lorsque le score est supérieur ou égal à i2 et la rémission lorsque le score est égal à i0 ou i1. Ce score permet de classer les patients afin d'évaluer le risque de récurrence clinique.

i0	Aucune lésion endoscopique
i1	Moins de 5 lésions
i2	> 5 lésions aphtoïdes avec muqueuse intercalaire saine ou zone isolée de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1cm de long)
i3	Iléite aphtoïde diffuse sur l'iléon pré-anastomotique avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite avec ulcérations creusantes, nodules et/ou sténose anastomotique

**Tableau 8. Score de Rutgeerts<sup>1</sup>**

Dans l'étude de Rutgeerts, les patients ayant un score i0 ou i1 avait un risque de récurrence clinique à 10% à 2 ans, les patients i2 à 15% alors que les patients qui avaient un score i4 récidivaient dans 80% des cas à 2 ans.



**Figure 15. Courbe de survie sans récurrence clinique en fonction du score endoscopique réalisée 1 an suivant la chirurgie <sup>1</sup>**

Bien que ce score soit la référence dans tous les essais cliniques sur la prise en charge préventive des lésions après résection iléocolique dans la MC, un certain nombre de critiques ont été formulées. La valeur pronostique de ce score initialement décrit chez des patients sans traitement préventif de récurrence post-opératoire n'est pas clairement établie chez les patients recevant un traitement prophylactique. Par ailleurs, les définitions des stades sont parfois ambiguës, notamment pour le stade i2 pour lequel les lésions ulcérées localisées au niveau de l'anastomose ne sont pas forcément liées à la maladie mais peuvent être d'origine ischémique. Une nouvelle classification modifiée a été proposée avec un stade i2a pour les lésions limitées à l'anastomose et un stade i2b pour les lésions aphtoïdes nombreuses (>5) au

niveau de l'iléon néo-terminal. Néanmoins, cette classification n'est pas validée dans la pratique clinique et sa valeur pronostique dans la récurrence post-opératoire n'est pas démontrée<sup>82</sup>. Concernant le stade i4, la sténose n'est pas décrite (type inflammatoire ou cicatriciel, longueur) et on peut se demander comment classer une anastomose serrée d'allure non inflammatoire franchissable par l'endoscope (i0 ? i4 ?). Une étude récente a montré une reproductibilité inter-observateur médiocre pour distinguer les patients < i2 des patients ≥ i2 : 0,47 (IC95% à 0,28-0,66) pouvant être à l'origine de mauvaises décisions thérapeutiques dans plus de 10% des cas<sup>83</sup>. Enfin, cette classification ne prend pas en compte les lésions coliques parfois observées lors de l'endoscopie. Si le devenir des patients ayant un score i0-i1 ou i3-i4 semble bien établi, celui des patients ayant un score i2 est plus discuté.

Quoiqu'il en soit, malgré ces limites, ce score doit être réalisé après résection iléo-colique afin d'optimiser la prise en charge préventive des patients et doit être mentionné dans tout compte-rendu d'endoscopie réalisée dans l'année suivant la chirurgie. Bien que dans cette indication le « gold standard » reste l'iléo-coloscopie, ses limites ont favorisé le développement de nouveaux moyens d'explorations comme la vidéocapsule, l'entéroIRM, l'échographie et la CF.

## 2.2 Vidéocapsule

Les performances de la vidéocapsule dans l'étude de la récurrence postopératoire ont été évaluées dans quelques études. Boureille et al. ont comparé cette technique à l'iléocoloscopie standard dans une cohorte de 32 patients. La récurrence endoscopique survenait chez 21 patients (68%) et était détectée par l'iléocoloscopie dans 19 cas (90,4%). La sensibilité de la vidéocapsule endoscopique était de 62 et 76% et la spécificité de 90 et de 100% en fonction de la concordance des deux lecteurs<sup>84</sup>. Bien que ces performances soient inférieures à celle

de l'endoscopie, elle permettait de mettre en évidence des lésions proximales du grêle inaccessibles à l'endoscopie traditionnelle. Ceci a été confirmé dans une autre étude évaluant 24 patients opérés. Ving-cinq pourcents des patients présentaient une récurrence endoscopique (Rutgeerts > i2) en iléocoloscopie versus 62% en vidéocapsule révélant des lésions proximales non vues en endoscopie standard chez 13 patients<sup>85</sup>. Toutefois, la validation du score de Rutgeerts en capsule n'est pas établie et la signification de ces lésions visualisées uniquement avec la vidéocapsule doit être précisée. Cette technique n'est donc pas recommandée à l'heure actuelle comme alternative.

## 2.3 Echographie

Un consensus d'experts a récemment évalué la place de l'échographie dans l'évaluation de la récurrence post-opératoire. La mesure de l'épaisseur pariétale intestinale de l'iléon terminal > 3mm était utilisée comme critère diagnostique et comparée à l'iléocoloscopie dans les différentes études analysées. Ce consensus, tout comme le consensus ECCO, retient l'échographie comme une alternative à l'endoscopie avec une sensibilité de 81,7 % (IC95% 77-86,3%) et une spécificité de 88,3% (IC 95% 83,4% - 93,2%)<sup>66</sup>. Ces performances étaient améliorées par la prise d'un agent de contraste oral (ingestion de PEG afin de distendre les anses grêles) atteignant 91,7 % pour sa sensibilité et 94% pour sa spécificité. Cette technique semble fiable pour détecter la présence d'une récurrence inflammatoire post-opératoire mais nécessite un opérateur entraîné chez un patient avec un morphotype adapté. Elle ne peut pas à l'heure actuelle se substituer à l'endoscopie.

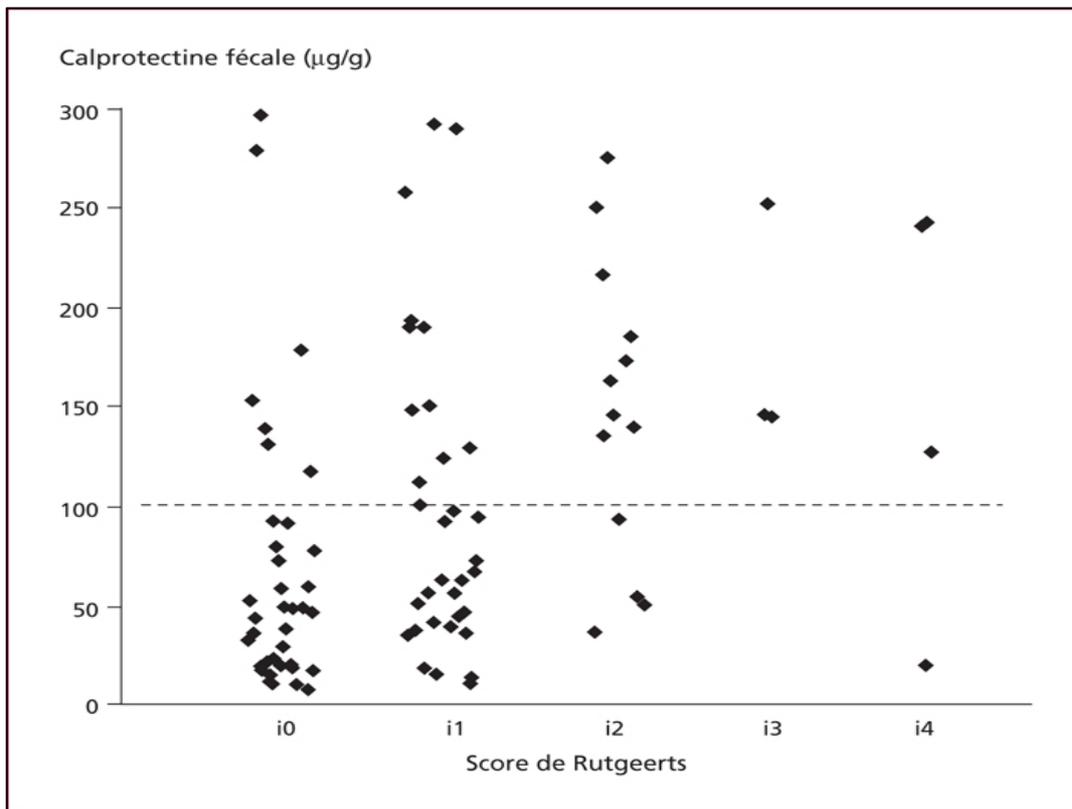
## 2.4 Entéro-IRM

L'entéro-IRM a fait également l'objet de nombreux travaux. Ses performances ont été comparées à celles de l'endoscopie à l'aide d'un score (MR score) chez 30 patients. La sensibilité et la spécificité des lésions sévères décrites en IRM atteignait respectivement 89% et 100 % pour prédire la présence de lésions i3 ou i4 <sup>86</sup>. De plus, la constatation d'une récurrence en IRM était prédictive d'une récurrence clinique à distance <sup>87</sup>. Des résultats similaires sont obtenus pour l'entéro-TDM mais compte tenu de son caractère irradiant, cet examen n'est pas recommandé en routine.

## 2.5 Calprotectine fécale

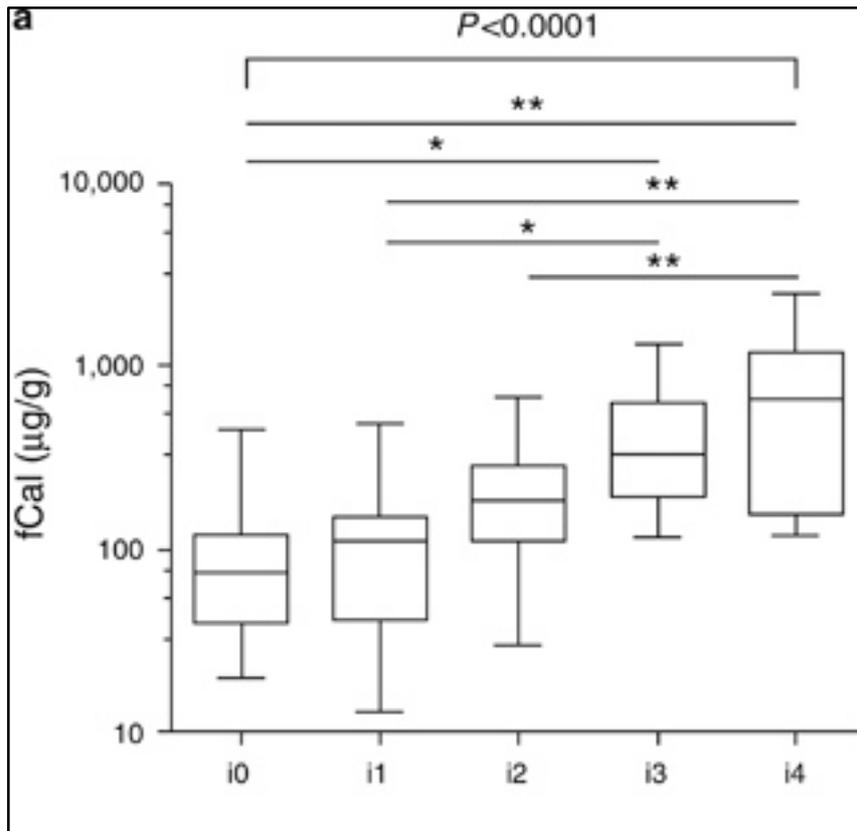
Deux grandes études ont évalué spécifiquement la valeur de la CF dans le suivi post-opératoire des patients porteurs d'une MC <sup>5,4</sup>.

L'étude POCER, réalisée chez 135 patients, rapportait qu'à 6 et à 18 mois, la CF était significativement supérieure chez les patients ayant une récurrence endoscopique par rapport à ceux n'en ayant pas : 275 contre 72  $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,002$  et 331 contre 75  $\mu\text{g/g}$ ,  $p < 0,002$ , respectivement. Le seuil optimal pour prédire une récurrence endoscopique supérieure ou égale à i2 était de 100  $\mu\text{g/g}$  avec une sensibilité, spécificité, des VPP et VPN de 89%, 58%, 53% et 91%, respectivement. Ainsi une coloscopie aurait pu être évitée chez 47% des patients ayant un taux de CF < 100  $\mu\text{g/g}$  à 6 mois <sup>5</sup>.



**Figure 16. Corrélation entre la calprotectine fécale et le score de Rutgeerts<sup>5</sup>**

L'étude multicentrique française de Boschetti et al. incluant 144 patients confirme l'intérêt de doser la CF en situation postopératoire. La CF était 4 fois plus élevée en cas de récurrence postopératoire (473 vs. 115 µg/g  $p < 0,0001$ ) et le taux de CF était corrélée à l'intensité de la récurrence selon le score de Rutgeerts ( $p < 0,0001$ ). Un seuil de 100 µg/g permettait de prédire la récurrence endoscopique avec une sensibilité, une spécificité, des VPP et VPN de 95%, 54%, 69% et 93%, respectivement. La CF semble être un marqueur utile pour évaluer la récurrence post-opératoire. Un seuil supérieur à 100 µg/g doit néanmoins amener à la réalisation d'une coloscopie qui reste l'examen de référence.



**Figure 17. Concentration de calprotectine fécale en fonction de la sévérité de la récurrence post-opératoire de la MC<sup>4</sup>**

### 3. Facteurs prédictifs de la récurrence post-opératoire

De nombreux facteurs de risque potentiels de récurrence post-opératoire ont été étudiés ces 20 dernières années afin de prédire l'évolution de la maladie après la chirurgie. Leur connaissance est importante dans l'évaluation du risque de récurrence et de proposer un traitement préventif plus ou moins agressif.

### 3.1 Tabagisme

Le tabac est le seul facteur hautement prédictif de récurrence post-opératoire clairement démontré et c'est aussi le seul facteur modifiable sur lequel on peut agir. Il est associé à un taux plus élevé de récurrence clinique (OR 2,15,  $p < 0,001$ ) et chirurgicale (OR = 2,56,  $p < 0,006$ )<sup>88</sup>. Les taux de récurrence endoscopique sont aussi plus élevés chez les fumeurs<sup>89</sup>.

Le sevrage est un point capital dans la prise en charge, les patients ayant cessé leur consommation tabagique retrouvent des taux de rechute similaires à ceux des non-fumeurs<sup>88, 90</sup>.

### 3.2 Phénotype

Le phénotype pénétrant B3 de la classification de Montréal a été établi comme facteur prédictif de récurrence. Sachar et al. ont comparé dans une étude rétrospective l'évolution post-opératoire en terme de survie sans récurrence de patients ayant eu une première résection iléo-colique en fonction du phénotype B3 ou B2 (sténosant) de la maladie<sup>91</sup>. A 3 ans de l'intervention, aucun des patients ayant un phénotype B2 ne récidivait versus 55% des patients B3 ( $p=0,003$ ). Au-delà de 3 ans, 100% des patients B3 présentaient une récurrence clinique. Ces résultats confirment ceux d'une méta-analyse réalisée en 2008 où le phénotype B3 était associé à un taux plus élevé de récurrence avec un hazard ratio à 1,5 ( $p= 0,002$ ) mais où il persistait une hétérogénéité significative des données<sup>92</sup>.

### 3.3 Localisation

La présence de lésions ano-périnéales est aussi associée à une augmentation du risque de récurrence. Deux études ayant inclus 907 et 127 patients ont mis en évidence un sur-risque

de récurrence post-opératoire évalué à 1,6 ( $p=0,003$ )<sup>93</sup> et 16 chez les patients ayant un antécédent d'atteinte périnéale<sup>94</sup>.

### 3.4 Résection

Un antécédent de résection intestinale et une résection intestinale supérieure à 20 cm sont également des facteurs de risque établis de récurrence post-opératoire<sup>95</sup>.

### 3.5 Plexite myentérique

Le système nerveux entérique est organisé en deux plexus principaux : le plexus myentérique intermusculaire (plexus d'Auerbach), et le plexus sous muqueux (plexus de Meissner). Des anomalies histologiques du système nerveux entérique ont été décrites au cours de la maladie de Crohn. Deux études ont mis en évidence le rôle des lésions de plexite myentérique. Dans l'étude de Ferrante et al. la présence d'une plexite myentérique était associée à un taux de récurrence endoscopique plus élevé à 3 mois (75% contre 41%,  $p = 0,008$ ) et à 12 mois (93% contre 59%,  $p = 0,04$ ). La plexite était définie par la présence d'au moins une cellule inflammatoire (éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes, granulocytes, mastocytes) apposée ou située au sein d'un ganglion ou d'un faisceau nerveux entérique. La sévérité de la récurrence endoscopique et l'importance de la plexite (nombre cellules inflammatoires) étaient également corrélées de manière significatives<sup>96</sup>. Dans une autre cohorte de 164 patients, seule la présence d'une plexite sous-muqueuse définie par la présence d'au moins 3 mastocytes était prédictive de récurrence clinique précoce post-opératoire (HR 1,87, IC 1,00-3,46  $p=0,048$ )<sup>97</sup>.

Dans ces 2 études, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la présence de granulome sur la pièce opératoire et le risque de récurrence post-opératoire.

### 3.6 Autres facteurs

D'autres facteurs tels que la mutation NOD2/CARD15, le taux d'ARNm de l'IL10 et le taux de TGF bêta ne sont pas établis par manque de données.

A ces facteurs s'opposent les facteurs non prédictifs de récurrence comme l'antécédent familial de MC, l'âge au moment du diagnostic, la localisation de la maladie, la durée d'évolution avant la chirurgie, la procédure chirurgicale (coelioscopie/laparoscopie), les complications chirurgicales, le type d'anastomose (anastomose manuelle termino-terminale ou mécanique latéro-latérale) et le taux de CRP avant la chirurgie<sup>95</sup>.

<b>Table 1   Risk factors for postoperative recurrence in Crohn's disease</b>			
	Population-based cohorts	Referral centre studies	Randomised controlled trials
<b>Strong predictor for POR</b>			
Active smoking	–	+	+
<b>Established predictors for POR</b>			
Penetrating behaviour	–	+	+
Perianal disease	+	+	NA
Prior intestinal resection	+	+	NA
Extensive small bowel resection (>50cm)	+	+	NA
<b>No predictive factors for POR</b>			
Type of anastomosis	NA	–	NA
Surgical procedure	NA	–	NA
Resection margins	NA	–	NA
Age at the onset of the disease	+	+/-	–
Gender	NA	–	NA
Location of the disease	+/-	+/-	NA
Duration of the disease	–	+/-	NA
Surgical complications	NA	–	NA
Granuloma	NA	+/-	NA
Family history of CD	NA	–	NA
CRP level	NA	–	NA
<b>Inconclusive data</b>			
Myenteric plexitis	NA	+	NA
NOD2/CARD15 mutation	NA	+/-	NA
Increased TGF $\beta$	NA	+	NA
Low I110 mRNA level	NA	+	NA

CD, Crohn's disease; NA, not available; POR, postoperative recurrence; CRP, C-reactive protein.

**Figure 18. Facteurs de récurrence post-opératoire dans la MC <sup>95</sup>**

## 4. Prévention de la récurrence post-opératoire

De nombreux traitements et stratégies thérapeutiques ont été étudiés dans la prévention de la RPO et quatre traitements ont fait preuve d'efficacité : les 5-aminosalicylés (5-ASA), les antibiotiques nitro-imidazolés, les thiopurines et les anti-TNF alpha.

## 4.1 Mésalazine

Les dérivés de l'acide salicylique ont été largement évalués dans la prévention de la RPO. Dans la méta-analyse de la Cochrane réalisée à partir de 5 essais contrôlés randomisés comparant la mésalamine (3 ou 4g/j) au placebo, il a été mise en évidence une diminution du risque de récurrence clinique associée à la mésalamine (OR=0,76 (95%IC, 0,62 à 0,94) ainsi qu'une diminution du risque de récurrence endoscopique sévère (Rutgeerts  $\geq 3$ )<sup>98</sup>.

## 4.2 Antibiotiques nitro-imidazolés

Le métronidazole (20mg/kg/j) et l'ornidazole (1g/j) ont été évalués dans 2 essais contrôlés contre placebo et ont montré une diminution du taux de RPO clinique et endoscopique au prix de nombreux effets indésirables conduisant environ un tiers des patients à interrompre le traitement<sup>99,100</sup>. Pour ces raisons d'intolérance, ils ne sont pas utilisés en pratique clinique.

## 4.3 Thiopurines

Les thiopurines (azathioprine 2-2,5mg/kg/j ou 6-mercaptopurine) ont montré une efficacité significativement supérieure au placebo dans la prévention de la RPO clinique, chirurgicale ou endoscopique. Une méta-analyse comprenant 4 essais évaluant les thiopurines contre placebo a montré une réduction du taux de rechute clinique de 13% (p = 0,025) et de 23% pour les taux de rechute endoscopique (p = 0,0016) à un an. Toutefois, ce bénéfice reste modeste et les taux d'arrêt de traitement pour intolérance étaient significativement plus élevés chez les patients traités par thiopurines que dans le groupe placebo, respectivement

17,2% contre 9,8%  $p = 0,021$ <sup>101</sup>. Une autre étude a démontré la supériorité de l'azathioprine par rapport à la mésalazine dans la récurrence clinique et la récurrence endoscopique, 0% et 63% contre 11% et 34,4%, respectivement<sup>102</sup>. Les thiopurines sont donc recommandées par le consensus ECCO comme traitement prophylactique chez les patients opérés et à haut risque<sup>103</sup>.

#### 4.4 Anti-TNF alpha :

Les anti-TNF alpha (anti-TNF $\alpha$ ) sont à l'heure actuelle le traitement le plus efficace et le mieux toléré pour prévenir la RPO. Regueiro et al. ont montré dans une première étude contrôlée randomisée incluant 24 patients qu'aucun des patients sous infliximab (IFX) (5mg/kg) n'a présenté de récurrence clinique (CDAI > 200) durant la première année postopératoire contre 38,5% dans le groupe placebo ( $p=0,046$ ). Il faut néanmoins noter qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la rémission clinique définie par un CDAI <150 ( $p=0,38$ ). Le taux de récurrence endoscopique sous IFX était significativement plus faible que dans le groupe placebo (9,1% versus 84,6%,  $p=0,0006$ ). Cette efficacité se poursuivait 5 ans après la chirurgie, avec un taux de rémission endoscopique à 13% et un taux de récurrence chirurgical à 20%<sup>104</sup>.

Yoshida et al. ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique par IFX associé à de la mésalazine en postopératoire comparé à un traitement par mésalazine seule. Le critère de jugement principal était le taux de rémission clinique (CDAI  $\leq$  150). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de rémission des deux groupes à 1 an comme à 3 ans. Toutefois le taux de récurrence endoscopique à 1 an était significativement différent : 21,4% dans le groupe IFX versus 81,3% sans IFX ( $p = 0,004$ )<sup>105</sup>. Plus récemment, dans l'étude PREVENT

réalisée chez 297 patients, l'efficacité de l'IFX (5mg/kg) a été comparée à celle du placebo en postopératoire immédiat <sup>106</sup>. Le critère de jugement était un critère composite associant récurrence clinique et endoscopique à 76 semaines. L'objectif primaire de cette étude n'a pas été atteint et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la récurrence clinique (12,9 % dans le groupe IFX versus 20% dans le groupe placebo). Néanmoins, concernant la récurrence endoscopique à 18 mois, l'IFX a été démontré comme efficace avec un taux de rémission à 51,3 % dans le groupe IFX contre 22,4% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ), soit une réduction absolue du risque de 28,9% (IC=95%, 18,4-39,4).

L'efficacité de l'adalimumab a été suggérée dans plusieurs études <sup>107, 108, 109</sup>. Ces données ont été confirmées dans l'étude POCER où l'adalimumab permettait de prévenir la récurrence endoscopique et était significativement plus efficace que les thiopurines (15 patients sur 28 (54%) en rémission endoscopique complète à 6 mois (Rutgeerts i0) dans le groupe adalimumab contre 17 patients sur 73 (23%) dans le groupe thiopurines,  $p = 0,003$ ) <sup>110</sup>.

## 4.5 Corticoïdes, probiotiques, IL10

Aucune efficacité n'a été montrée pour ces traitements dans la prévention de la RPO

<sup>111</sup>.

## 4.6 Autres traitements

On ne dispose pas de données sur l'efficacité du vedolizumab ou de l'ustekinumab dans la prévention de la récurrence post-opératoire. Ces traitements peuvent néanmoins être discutés chez des patients en échec des traitements immunosuppresseurs et d'anti-TNFs.

## 4.7 Stratégie thérapeutique :

Plusieurs traitements sont efficaces dans la prévention de la RPO et dépend de la présence, ou non, de facteurs de risque de récurrence décrits précédemment. On distingue 3 types de risque :

- faible risque : aucun facteur de risque
- risque modéré : un facteur de risque
- risque élevé : au moins 2 facteurs de risque.

L'indication sera posée en combinant le niveau de risque de récurrence et les avantages et limites des molécules disponibles. Tous les patients fumeurs doivent être encouragés au sevrage tabagique et il est nécessaire de leur proposer une prise en charge adaptée. En l'absence de facteur de risque (faible risque) aucun traitement n'est préconisé. Pour les patients présentant un seul facteur de risque (risque modéré), les thiopurines sont recommandées. Tous les patients à haut risque ( $\geq 2$  facteurs de risque) ou sous anti-TNF depuis au moins 6 mois avant la chirurgie devraient bénéficier d'un traitement par anti-TNF en postopératoire (védolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication) en mono ou en combothérapie<sup>112</sup>. Cette stratégie thérapeutique devra être reconsidérée en fonction du score de Rutgeerts sur la coloscopie réalisée à 6 mois de l'intervention. En l'absence de récurrence, le traitement déjà mis en place ou la simple surveillance doivent être poursuivis. En cas de récurrence endoscopique, la décision dépend du traitement mis en place initialement. En l'absence de traitement : un traitement par thiopurines ou anti-TNF alpha doit être débuté (védolizumab en alternative si contre-indication ou intolérance). Pour les patients sous

thiopurines, un traitement par anti-TNF doit être mis en œuvre. Enfin, concernant les patients sous anti-TNF, une optimisation de dose, un changement d'antiTNF ou une combothérapie peuvent être proposés (figure 19).

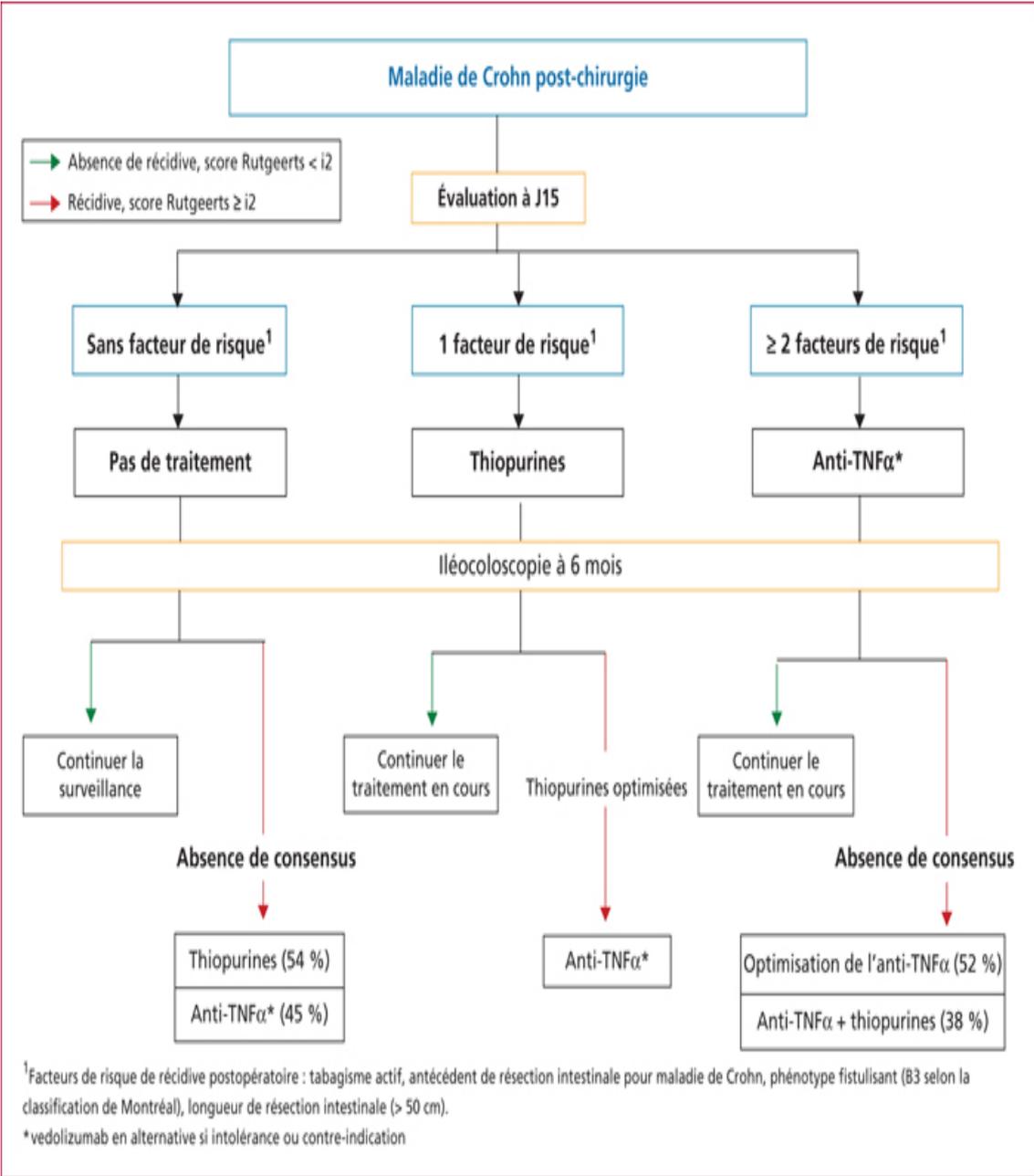


Figure 19. Algorithme de prise en charge de la RPO dans la MC<sup>112</sup>

## PARTIE 2

# Confocal Laser Endomicroscopy predictive of relapse after surgery in Crohn's Disease Patients

## I. Abstract

**Introduction:** The majority of patients with Crohn's Disease (CD) require an intestinal resection. Early postoperative endoscopic monitoring and tailored treatment can reduce the risk of recurrence. Confocal laser endomicroscopie (CLE) has been shown to predict relapse in inflammatory bowel diseases, but its role in postoperative recurrence is currently unknown.

Our aims were firstly to evaluate the correlation between Rutgeerts and Watson score with histological, biological and clinical parameters. The second aim was to determinate whether the CLE criteria (Watson score) can be predictive of endoscopic recurrence and symptomatic recurrence in CD patients without any endoscopic sign of relapse (Rutgeerts i0 and i1).

**Methods:** A CLE was performed in 25 consecutive operated CD patients within the 6 to 12 months following the surgery. During the procedure, the neoterminal ileum mucosa was examined by standard white-light endoscopy (Rutgeerts score) followed by CLE (Watson score). Biopsies were performed and histological activity has been evaluated according to Gomes Score. Levels of fecal calprotectin (FC), C-reactive protein (CRP), Harvey and Bradshaw (HB) index were also recorded. Only patients without endoscopic recurrence (Rutgeerts i0 and

i1) were followed. Symptomatic recurrence was defined as HB index  $\geq 4$  or as the need for treatment escalation.

**Results:** At the time of the first colonoscopy performed after a mean interval of  $8.3 \pm 2.6$  months, 18 (72%) patients were in endoscopic remission and 7 (28%) patients were in endoscopic recurrence. The Watson score was strongly correlated with Rutgeerts score ( $\rho=0.73$ ,  $p<0.0001$ ) and Gomes score ( $\rho=0.74$ ,  $p<0.0001$ ) but not with FC, CRP and HB index. Rutgeerts score was significantly correlated with Gomes score ( $\rho=0.69$ ,  $p<0.0001$ ) and FC levels ( $\rho=0.47$ ,  $p=0.02$ ) but not with HB index and CRP.

During follow up, the Watson score at baseline was significantly higher in patients with endoscopic recurrence (median, (IQR) 2.0 (1.5-2.0)) than those in endoscopic remission (1.0 (1.0-1.0)  $p=0.032$ ) and significantly higher in patients with symptomatic recurrence (2.0 (2.0-2.0) compared with those in clinical remission (1.0 (1.0-1.0),  $p=0.036$ ). A Watson score of 2 was significant risk factor for subsequent endoscopic recurrence at 19 months ( $p=0.049$ ) and symptomatic recurrence at 28 months ( $p=0.047$ ). Accepting a Watson score  $\geq 2$  as the hallmark of active inflammation, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 71%, 82%, 71% 82% in predicting endoscopic recurrence and 80%, 77%, 57% 91% in predicting symptomatic recurrence

**Conclusion:** CLE is well correlated with histology and Rutgeerts score and could predict endoscopic and clinical relapse in patients with Rutgeerts i0 or i1 to adjust treatment prior clinical relapse.

**Keywords:** confocal laser endomicroscopy, Watson score, operated Crohn's disease, post-surgery relapse, Rutgeerts

## II. Introduction

In recent decades, the advent of anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) agents has changed the management of inflammatory bowel disease. In recent trials, in addition to clinical remission based on clinical scores, mucosal healing and histological remission appear as new therapeutic end-points because associated with a better outcome (less surgery, less hospitalizations and less relapse)<sup>46, 74, 113</sup>.

In CD patients, despite increased use of immunomodulators and biologic therapies, surgical resection is still required in approximately 70 to 80% of patients with CD<sup>111</sup>. Despite surgery, neo-terminal ileal endoscopic recurrence rate is ranging from 65 to 90% and from 80 to 100% at 1 and 3 years, respectively. Thereafter, the initial cumulative probability of clinical recurrence is 20 to 25% per year<sup>80</sup>. Rutgeerts et al. have shown that the clinical relapse risk increases with the grade of the score (4 years after surgery, 100% vs. 9% for i4 vs. i0)<sup>1</sup> and has defined as a Rutgeerts score superior to i2<sup>1</sup> (Table 1). A risk-stratified strategy has been proposed to perform an ileocolonoscopy within 6 to 12 month after surgery to adjust treatment before clinical relapse<sup>112</sup>.

Actually, the endoscopy remains the gold standard in detecting and evaluating bowel inflammation with the disadvantage of invasivity for the patients. Therefore, biological markers and clinical assessment have been evaluated in monitoring CD activity. But clinical scoring systems correlate poorly with mucosal inflammation<sup>114, 115</sup>. Similarly, in the postoperative recurrence, Regueiro et al. have shown that there was no consistent association observed between endoscopy scores and clinical activity and high-sensitivity C-Reactive protein (hsCRP)<sup>116</sup>. These fallbacks have encouraged the development of alternative biomarkers tests such as fecal calprotectin (FC). Recently, 2 studies have evaluated the role of

FC in assessing predictive post-operative recurrence in CD patients. A cut-off of FC > 100 µg/g identified patients with endoscopic recurrence with high sensitivity (Se) (> 90%) and a specificity (Spe) around 50% and high negative predictive value (NPV) (91-93%)<sup>4,5</sup>.

Although complete mucosal healing is achieved at the site of anastomosis (Rutgeerts i0), subtle changes not detectable with conventional endoscopy such as a defective intestinal barrier function may persist and histological inflammation is common even when the mucosa appears normal<sup>36, 117</sup>. Predict postoperative recurrence after ileocolic resection remains a major challenge and early detection of endoscopic recurrence allows for timely treatment adjustments prior to symptomatic recurrence.

Confocal laser endomicroscopy (CLE) is a novel method that enables in-vivo real-time imaging of the mucosa at a microscopic level revealing mucosal changes otherwise undetectable by white light endoscopy<sup>43</sup>. The technique requires a contrast agent, as fluorescein administered intravenously, which is considered safe<sup>38</sup>. Two systems were available from Pentax (Tokyo, Japan), which is integrated into the endoscope (eCLE) and another one from Maunakea (Paris, France) consisted on a mini-probe introduced into the working channel of a standard endoscope (pCLE). These 2 systems were compared in a recent study and their diagnostic yield was similar<sup>118</sup>. The 2 systems have shown a high agreement with conventional histology<sup>35, 39, 40, 119</sup>. Compared with histology, CLE offers the opportunity to visualize dynamic in vivo microscopic changes such as fluorescein leakage, cell shedding corresponding to impaired mucosal integrity that characterize functional disorders summarized in Watson score (Table 2). Previous studies have suggested that CLE could be used to assess inflammatory activity and predict relapse in inflammatory bowel diseases<sup>2, 3, 34-36, 39-42, 119</sup>. Recently, Karstensen et al. have also shown that a defective barrier visualized by CLE (Watson ≥ 2) in the terminal ileum of patients with Crohn's disease was a risk factor for relapse even in patients in clinical and

endoscopic remission <sup>3</sup>. However, these studies have not included patients who have been operated and none have compared the different tests in mucosal healing and in relapse prediction.

The aims of our study were firstly to evaluate the correlation between Rutgeerts and Watson score with histology (Gomes score), biological markers (FC, hsCRP) and clinical parameters (Harvey Bradshaw (HB) index). The second one was to determine whether the CLE parameter (Watson score) can be predictive of endoscopic recurrence and clinical relapse in CD patients i0 or i1.

i0	No lesions in the distal ileum
i1	≤ 5 aphtous lesions
i2	> 5 aphtous lesions with normal mucosa between the lesions, or skip areas of larger lesions or lesions confined to ileocolonic anastomosis (less than a 1 cm in lenght)
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with larger ulcers, nodules and/or narrowing

**Table 1. The Rutgeerts score <sup>1</sup>**

Watson 1	Normal mucosa
Watson 2	Functional mucosal defect with fluorescein leakage
Watson 3	Functional and structural mucosal defects with micro-erosions and fluorescein leakage

**Table 2. The Watson score <sup>2</sup>**

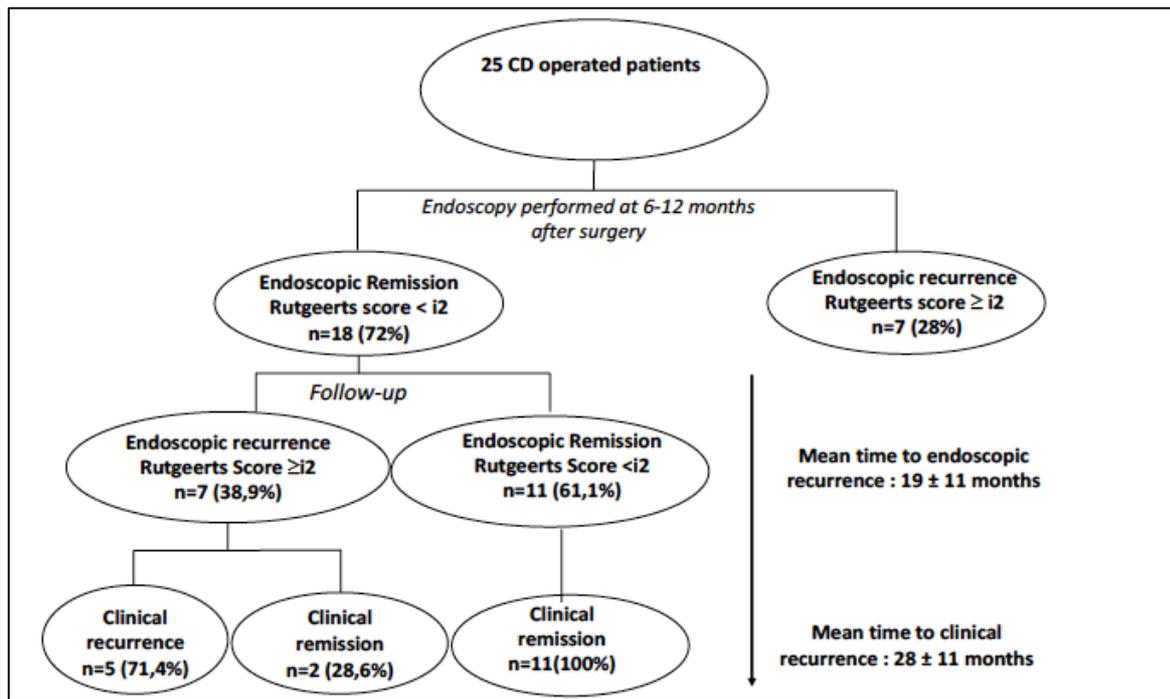
# III. Patients and methods

## 1. Patients

From 2010 to 2014, 25 consecutive CD patients (> 18 years), with a curative ileocolonic resection performed in the last 6 to 12 months, who underwent an ileocolonoscopy were prospectively enrolled in this study at University Hospital Lyon-Sud (Lyon, France). The patients were included at the first endoscopy. All patients gave their informed written consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee.

Patients below 18 years, pregnant women and patients with an impaired renal function or known allergy to fluorescein were excluded from the study. The patients were included at the first control endoscopy.

According to Rutgeerts score, the patients were categorized in relapse group (Rutgeerts  $\geq$  i2) or in remission group. The patients in remission were followed until clinical relapse or until last endoscopy (Figure 1).



**Figure 1. Flowchart**

Symptomatic recurrence was defined as an HBI  $\geq 4$  or the need for treatment escalation. In this case, an endoscopy was performed to graduate the intensity of the endoscopic relapse (Rutgeerts score). For the patients without any relapse, a systematic endoscopic was performed at 3 years. The Watson score in endoscopic and clinical relapse has been compared to patients in endoscopic and clinical recurrence to evaluate the predictive value of CLE.

The clinical characteristics of the patients at the inclusion, including sex, age, duration and topography of the disease, smoking status, treatment and HB index are summarized in table 3.

## 2. Methods

## 2.1 Endoscopy procedure

Confocal laser endomicroscopy (CLE) (Pentax EC-3837CILK, Tokyo, Japan) was performed under sedation by a single senior endoscopist (DM), after bowel preparation solution (4 polyethylene glycol liters), within 6 to 12 months after surgery. Postoperative disease endoscopic activity was evaluated in the neoterminal ileum (in 10 centimeters above the anastomosis), according to Rutgeerts score (Table 1). Postoperative endoscopic recurrence was defined as a Rutgeerts score  $\geq 2$ .

CLE was performed at the same site after a single intravenous bolus of 5 ml 10% fluorescein. Optical biopsies were obtained after placing gently the distal head of CLE in inflamed mucosa or in normal mucosa when there is no lesion. Confocal images were collected and digitally stored. The Watson score was calculated according to the fluorescein leakage and microerosions, based on a scale between 1 to 3 points (Table 2)<sup>2</sup>. Fluorescein leakage was defined as a fluorescein signal in the intestinal lumen with intensity equal to or brighter than the epithelium. Micro-erosions were defined as the lamina propria being exposed to the lumen with multiple cells being shed per site (Table 2). In accordance with previous studies<sup>2,3</sup>, a Watson score  $\geq 2$  was defined a CLE recurrence that has been confirmed by ROC analysis (Figure 5).

## 2.2 Histology analysis

After optical biopsies, targeted and random biopsies were sampled from the 10 cm above the anastomosis in the neoterminal ileum. Biopsy samples were 10% formalin-fixed and paraffin-embedded. The sections were stained with hematoxylin and eosin for histopathological examination. Histological activity was evaluated by one experienced

anatomopathologist (FB) according to Gomes Score (GS) including five grades 0: normal; 1: moderate oedema and chronic inflammation; 2: inflammation with cryptitis or cryptic abscess; 3: destroyed crypts, more severe inflammation with architectural changes; 4: presence of ulcerations<sup>51</sup>. The clinical, endoscopic and CLE data were available for the pathologist.

## 2.3 Biological markers

Blood tests (hsCRP) and stool samples (FC) were collected on the day of each endoscopy and 3 days before the colonic preparation, respectively. Stool samples were first homogenized by shaking and extraction solutions were then aliquoted and stored at -20 °C until analysis. CF concentrations in stools were determined using a commercially available quantitative monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA tests; Bihlmann, Schönenbuch, Switzerland). All the results were normalized to stool weight (in grams) and concentrations of FC were expressed in µg/g.

## 2.4 Statistics

Continuous variables, such as age or disease duration are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), interquartile rang (IQR). HB index, Gomes score, Watson score was also calculated as continuous variables and presented as median  $\pm$  SD, IQR. The Mann-Whitney U test was used for all continuous variables to determine whether differences any two-group existed. For comparisons of categorical variables, such as presence of microerosions or fluorescein leakage Fisher's exact test was used instead. Spearman rank was used for all correlations. ROC analysis was helpful for determination of optimal cutoff point

for Watson Score to discriminate with the best accuracy patients in postoperative recurrence or remission.

A two-sided p value of  $<0,05$  has been considered to be significant. All statistical analysis have been done using XLSTAT version 18.07 (Addinsoft, Paris, France (2017)).

## IV. Results

### 1. Patients characteristics

A total of 25 patients were enrolled prospectively in this study. Eighteen (72%) were in endoscopic remission and 7 (28%) were in endoscopic recurrence at the time of the first colonoscopy performed after a mean interval of  $8,3 \pm 2,6$  months. The mean time to endoscopic recurrence was  $8,6 \pm 3,0$  months. There was no significant difference in term of sex, age, phenotype and localization of Crohn's disease, smoking status, drug therapy after resection and HB index. The characteristics of the 2 groups are summarized in the table 3.

	Endoscopic recurrence (Rutgeerts $\geq$ i2)	Endoscopic remission (Rutgeerts <i2)	P value	Correlation spearman, $\rho$ , p value
<b>Patients, n (%)</b>	7 (28)	18 (72)		
<b>Age (years), mean <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	34.4 $\pm$ 9.0 (27.5-41.5)	38.1 $\pm$ 13.6 (27.0-47.3)	0.671	
<b>Male sex, n (%)</b>	1 (14.3)	9 (50)	0.179	
<b>Disease duration (years), mean <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	11.9 $\pm$ 6.0 (8.0-14.5)	14.9 $\pm$ 9.8 (7.3-19.8)	0.808	
<b>Disease localization, n (%)</b>				
<b>Ileale</b>	4 (57.1)	7 (38.9)	0.656	
<b>Ileo-colique</b>	3 (42.9)	11 (61.1)	0.656	
<b>Phenotype of Crohn's disease, n (%)</b>				
<b>Luminal</b>	0 (0)	1 (5.6)	1.0	
<b>Strituring</b>	4 (57.1)	7 (38.9)	0.656	
<b>Penetrating</b>	3 (42.9)	10 (55.6)	0.673	
<b>Perianal disease</b>	1 (14.3)	5 (11.1)	0.637	
<b>Smoking at study entry</b>				
<b>Current</b>	1	1	0.490	
<b>Never</b>	4	12	0.647	
<b>Past</b>	2	5	1.0	
<b>Rutgeerts score, n (%)</b>				
<b>i0</b>	0 (0)	11(61.1)	<b>0.008</b>	
<b>i1</b>	0 (0)	7 (38.9)	0.133	
<b>i2</b>	5 (71.4)	0 (0)	<b>0.002</b>	
<b>i3</b>	1 (14.3)	0 (0)	0.389	
<b>i4</b>	1 (14.3)	0 (0)	0.389	
<b>Watson score, median <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	3.0 $\pm$ 0.5 (2.5-3.0)	1.0 $\pm$ 0.5 (1.0 – 2.0)	<b>0.0003</b>	<b><math>\rho=0.73</math>, p&lt;0.0001</b>
<b>Leakage, n (%)</b>	7(100)	6 (38.9)	<b>0.008</b>	

<b>Microerosions, n (%)</b>	5 (71.4)	0 (0)	<b>0.003</b>	
<b>HB Score, median <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	1.0 $\pm$ 0.7 (0.5-1.0)	0.5 $\pm$ 1.1 (0.0-2.0)	0.923	$\rho = -0.071$ , $p = 0.735$
<b>Gomes Score, median <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	2.0 $\pm$ 1.1 (2.0-3.5)	1 $\pm$ 0.9 (1.0-2.0)	<b>0.009</b>	$\rho = 0.69$ , $p < 0.0001$
<b>FC, mean <math>\pm</math> SD (IQR) (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>	153 $\pm$ 646 (85.3-241)	82 $\pm$ 64 (39.5-118)	<b>0.033</b>	$\rho = 0.49$ , $p = 0.02$
<b>hsCRP, mean <math>\pm</math> SD (IQR) (mg/l)</b>	10.4 $\pm$ 16 (1.8-11)	2.5 $\pm$ 1.5 (1.7-3.2)	0.479	$p = 0.7$
<b>Immediate postoperative treatment, n (%)</b>				
<b>None</b>	3 (42.9)	6 (33.3)	0.673	
<b>Azathioprine</b>	2 (28.6)	11 (61.1)	0.202	
<b>AntiTNF</b>	0 (0.0)	1 (5.6)	1.0	
<b>Azathioprine + AntiTNF</b>	1 (14.3)	0 (0)	0.280	
<b>5-ASA</b>	1 (14.3)	0 (0)	0.280	

**Table 3. Baseline characteristics of the patients. Correlation between Rutgeerts score and Watson score, HB index, Gomes score, hsCRP and FC values.**

## 2. Correlation between endoscopic scores and clinical, histological and biological parameters

### 2.1 Correlation between Watson and Rutgeerts scores

CLE recurrence defined as a Watson score  $\geq 2$  was observed in 14 patients (56%) at the inclusion. Median Watson score was significantly higher in patients with endoscopic

recurrence (median (IQR) 3,0 (2,5-3,0) than those in endoscopic remission (median (IQR) 1,0 (1,0-2,0),  $p=0,0003$ ). The Watson score was significantly correlated with the Rutgeerts score ( $\rho=0,73$ ,  $p<0,0001$ ). Neo-terminal ileum leakage and micro-erosions were both significantly more common in patients with post-operative endoscopic recurrence ( $p=0,008$  and  $p=0,003$ , respectively) (Table 3).

## 2.2 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and clinical activity

The HB index was not significantly different between patients in relapse according to endoscopy (1,0 (0,5-1,0) vs 1,0 (0,0-2,0),  $p = 0,923$ ) (Table 3) and to CLE (1,0 (0-1,8) vs. 0,0 (0,0-1,5),  $p = 0,561$ ) (Table 4). There was no correlation between the HB index and the Watson score ( $\rho = -0,043$ ,  $p = 0,836$ ) (Table 4) or Rutgeerts score ( $p=0,735$ ) (Table 3).

## 2.3 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and histological activity

The median Gomes score was significantly higher in patients with endoscopic recurrence (median (IQR) 2,0 (2,0-3,5) vs. 1,0 (1,0-2,0),  $p=0,009$ ) (Table 3) and with CLE recurrence (median (IQR) 2,0 (2,0-2,0) vs. 1,0 (0,5-1,0),  $p=0,008$ ) (Table 4). This score was markedly correlated with the Rutgeerts score ( $\rho=0.69$ ,  $p<0.0001$ ) and the Watson score ( $\rho=0.74$ ,  $p<0.0001$ ) (Table 3 and 4). Among patients in endoscopic remission, there were 11 i0 and 7 i1, for whom inflammation was detected by CLE in 3/11 and 4/7 patients,

confirmed by histology in 2/11 (18% in i0 group) and 4/7 (57% in i1 group) patients, respectively.

## 2.4 Correlation between Watson score, Rutgeerts score and biological markers

No difference was found when comparing CRP levels and FC concentrations between 2 groups and the Watson score was not correlated with the biological markers (Table 4).

FC concentration was significantly higher in patients with endoscopic recurrence (mean  $\pm$  SD, 153 $\pm$  646 vs. 82 $\pm$  64,  $p=0,033$ ) and the Rutgeerts score was significantly correlated with FC levels ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,02$ ) (Table 3). In contrast, no significant difference was observed when comparing CRP levels between two groups and no correlation with the Rutgeerts score (Table 3).

	CLE recurrence (Watson $\geq 2$ )	CLE remission (Watson $< 2$ )	P value	Correlation spearman, $\rho$ , p value
<b>Patient, n (%)</b>	14 (56)	11 (44)		
<b>HB score, median <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	1.0 $\pm$ 1.0 (0.0-1.8)	0.0 $\pm$ 1.1 (0.0-1.5)	0.561	$\rho = 0.043$ , p = 0.836
<b>Gomes score, median <math>\pm</math> SD (IQR)</b>	2.0 $\pm$ 0.9 (2.0-2.0)	1.0 $\pm$ 0.7 (0.5-1.0)	<b>0.008</b>	<b><math>\rho = 0.74</math>,</b> <b>p &lt;0.0001</b>
<b>CRP, mean <math>\pm</math> SD (IQR) (mg/L)</b>	6.9 $\pm$ 12.0 (1.93-4.0)	2.3 $\pm$ 1.7 (1.2-2.0)	0.241	$\rho = 0.26$ , p = 0.255
<b>FC, mean <math>\pm</math> SD (IQR) (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>	232.0 $\pm$ 451.4 (60.0 – 184.0)	80.3 $\pm$ 66.1 (42.8-103.5)	0.251	$\rho = 0.311$ , p = 0.148

**Table 4. Comparison of correlation between clinical, histological and biological activities between patients with CLE recurrence and in remission.**

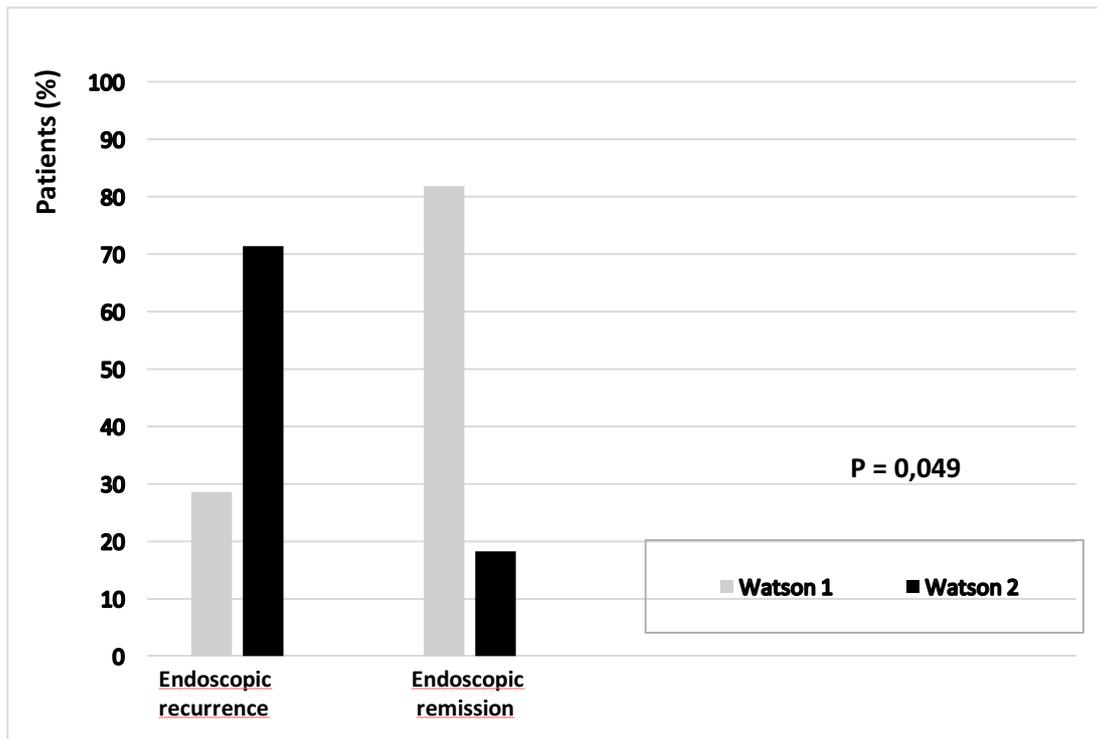
### 3. Predictive factors for postoperative endoscopic and clinical recurrence

Among 18 patients with endoscopic remission 6 to 12 months after surgery, 7 (38,9%) patients have relapsed (2 patients with i2; 2 patients with i3 and 3 patients with i4) and 11 patients (61,1%) were still in endoscopic remission (7 patients with i0 and 4 patients with i1) at the end of the study (44,5 months). The mean delay of endoscopic recurrence was 19 months  $\pm$  11 months after the first endoscopy. For the patients in endoscopic remission, the last ileocolonoscopy was performed on average 35 months  $\pm$  7 months after the first endoscopy.

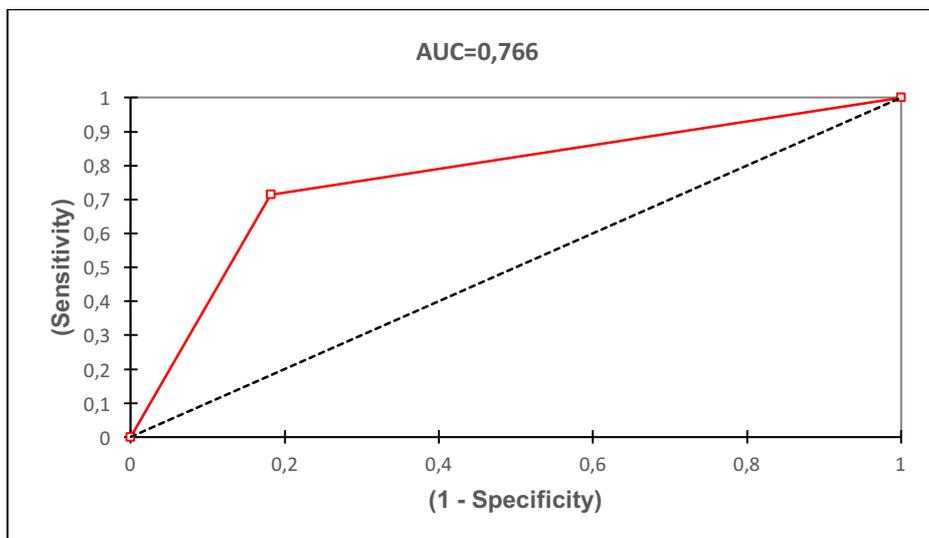
Among the 18 patients, 5 patients (28%) reported clinical relapse with a median of HB index of 5. The mean time to clinical recurrence was 28 months  $\pm$  11 months after the first endoscopy. The mean clinical follow-up for the patients with clinical remission was 37 months  $\pm$  9 months after the first endoscopy. Medical treatment was optimized after the index colonoscopy in 2 patients with clinical remission and all patients with clinical recurrence. The proportion of patients treated with azathioprine and anti-TNF were significantly higher in patients with clinical recurrence ( $p= 0,044$ ). Only one patient had a clinical relapse one year after the first endoscopy.

### 3.1 CLE

The Watson score at baseline was significantly higher in patients with endoscopic recurrence (median, (IQR) 2,0 (1,5-2,0 vs 1,0 (1,0-1,0),  $p=0,032$ ) (Table 5 and Figure 2). Patients with a Watson score of  $\geq 2$  at baseline were more likely to relapse than those with a score of  $< 2$  (5/7 vs. 2/11,  $p=0,049$ ). Accepting a Watson score  $\geq 2$  as the hallmark of active inflammation, the sensitivity, specificity, PPV and NPV in predicting relapse were 71%, 82%, 71% and 82%, respectively. The area under the ROC curve was 0,766 (Figure 3).



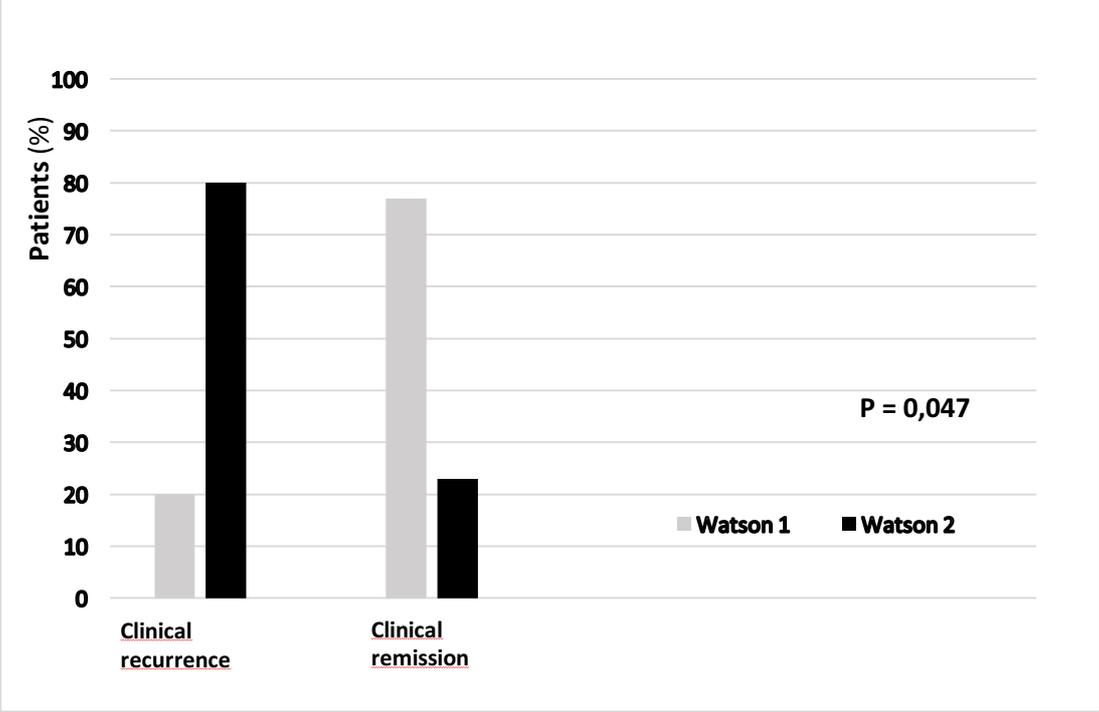
**Figure 2.** Watson score at baseline in patients with endoscopic recurrence or endoscopic remission at the end of study.



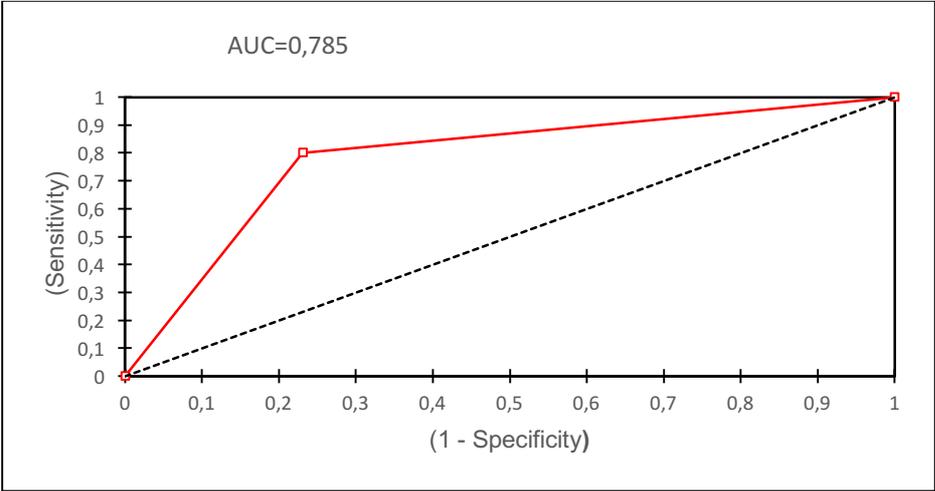
**Figure 3.** Receiver operating characteristics (ROC) curve for Watson score for predicting endoscopic recurrence after surgery

The Watson score was significantly higher in patients with clinical relapse (median, (IQR) 2,0 (2,0-2,0) vs 1,0 (1,0-1,0),  $p=0,036$ ) (Table 6, figure 4). The proportion of patients showing fluorescein leakage was markedly higher in patients with clinical recurrence compared those remained clinical remission (4/5 (80%) vs. 3/13 (23%),  $p=0,047$ ) (Table 6). Using a score of

Watson  $\geq 2$ , the sensitivity, specificity, NPV, PPV to predict relapse were 80%, 77%, 91%, 57% respectively with area under ROC curve 0,785 (Figure 5).



**Figure 4. Watson score at baseline in patients with clinical recurrence and patients with clinical remission**



**Figure 5. Receiver operating characteristics (ROC) curve for Watson score for predicting clinical recurrence after surgery**

## 3.2 Rutgeerts Score

An endoscopic relapse was observed significantly more often in patients with i1 compared with those with i0 ( $p = 0,049$ ) (Table 5).

A Rutgeerts score of i1 was observed in 3 out of 5 patients (60%) who relapsed during follow up, and in 4 out of 13 patients (31%) who remained in clinical remission. This difference was not significant ( $p=0,326$ ) (Table 6).

## 3.3 Clinical activity

The HB index at baseline was not significant different in patients with recurrent endoscopic and clinical disease (median, (IQR) 1,0 (0,5-2,0) vs. 0 (0,0-1,5)  $p=0,262$ ) and (2,0 (1,0-2,0) vs. 0,0 (0,0-1,0)  $p=0,123$ ), respectively. (Table 5 and 6).

## 3.4 Gomes score

Patients who relapsed had a significantly higher Gomes score at baseline than those who remained quiescent (median (IQR) 2,0 (1,0-3,2) vs 1,0 (0-1,0), respectively,  $p=0,038$ ), (Table 5). In contrast, the median of Gomes score was not significant different between the patients in clinical relapse or not ( $p= 0,431$ ), (Table 6).

### 3.5 Biological parameters

Fecal calprotectin concentration at baseline were not significantly different in patients with subsequent endoscopic recurrence and those who stayed in endoscopic remission ( $p=0,464$ ). There was no significant difference for CRP values ( $p=0,220$ ), (Table 5)

Also, the mean FC concentration and the mean hsCRP values were not significantly different in patients with clinical recurrence when compared with those remained clinical remission ( $p=0,370$  and  $p=0,266$ ) (Table 6).

Criteria at baseline	Patients with endoscopic recurrence at the end of the study	Patients with endoscopic remission at the end of study	p value
<b>Patients, n (%)</b>	7 (38.9)	11 (61.1)	
<b>Rutgeerts, n(%)</b>			
<b>i0</b>	2 (28.6)	9 (81.8)	<b>0.049</b>
<b>i1</b>	5 (71.4)	2 (18.2)	<b>0.049</b>
<b>Watson score, median ± SD (IQR)</b>	2.0 ±0.5 (1.5-2.0)	1.0 ± 0.4 (1.0 – 1.0)	<b>0.032</b>
<b>Leakage, n (%)</b>	5 (71.4)	2 (18.2)	<b>0.049</b>
<b>Micro-erosions, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	1
<b>Gomes score, median, SD (IQR)</b>	2.0±0.8(1-3.2)	1±0.8(0-1.0)	<b>0.038</b>
<b>FC, mean ± SD (IQR) (µg/g)</b>	71.4±68.4 (24.5-92.5)	89.5±63.5 (42.8-115.3)	0.464
<b>hsCRP, mean ± SD (IQR) (mg/L)</b>	2.8 ± 0.932 (2.0-3.2)	2.3±1.8 (1.2-2.5)	0.220
<b>HB score, median ± SD (IQR)</b>	1.0 ±1.1 (0.5-2.0)	0.0 ± 1.1 (0.0-1.5)	0.262

**Table 5. Predictive factors of endoscopic recurrence in patients with Rutgeerts score i0 or i1 at baseline.**

Criteria at baseline	Patients with clinical relapse at the end of study	Patients with clinical remission at the end of study	p value
<b>Patients, n (%)</b>	5 (28%)	13 (72%)	
<b>Watson Score, median ± SD (IQR)</b>	2.0 ± 0.45 (2.0-2.0)	1.0 ± 0.43 (1.0-1.0)	<b>0.036</b>
<b>Leakage, n (%)</b>	4 (80%)	3 (23%)	<b>0.047</b>
<b>Microerosions, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	1
<b>Rutgeerts, n (%)</b>			
<b>i0</b>	2 (40%)	9 (69%)	0.326
<b>i1</b>	3 (60%)	4 (31%)	0.326
<b>HB score, median ± SD (IQR)</b>	2.0 ± 1.4 (1.0-2.0)	0.0 ± 1.0 (0.0-1.0)	0.123
<b>Gomes score, median ± SD (IQR)</b>	1.0 ± 0.55 (1.0-2.0)	1.0 ± 0.95 (0.0-2.0)	0.431
<b>FC, mean ± SD (IQR) (µg/g)</b>	77.6 ± 82.8 (17.0-125.0)	84.0 ± 58.9 (44.3-109.8)	0.370
<b>CRP, mean ± SD (IQR) (µg/g)</b>	2.9 ± 1.06 (2.0-3.3)	2.5 ± 1.6 (1.3-2.6)	0.266
<b>Treatment, n (%)</b>			
<b>None</b>	0	3	0.522
<b>Azathioprine</b>	1	8	0.294
<b>Anti-TNF</b>	1	1	0.490
<b>Azathioprine + AntiTNF</b>	3	1	<b>0.044</b>

**Table 6. Predictive factors of clinical relapse in patients with Rutgeerts score i0 or i1 at baseline**

## V. Discussion

The majority of patients with CD need an intestinal resection and most of these patients will relapse over time requiring further surgery. Recently, the POCER study showed that early postoperative endoscopy based treatment intensification (at 6 months) is superior to standard drug therapy alone in preventing recurrence<sup>81</sup>. Therefore, the early diagnosis of postoperative recurrence for early intervention remains a major challenge, whereas it is well known that a significant proportion of patients in clinical remission have evidence of active mucosal inflammation<sup>120</sup>. In line with previous studies, the HB index was not correlated with Rutgeerts score as in our study.

Indeed, the interest of CLE is to detect inflammation whereas endoscopic view is normal (i0). In our study, among i0 patients, 3 (3/11, 27%) patients presented inflammation detected by CLE and confirmed in 2 patients on biopsies. Previously, in several studies, CLE has been already used for assessment of mucosal inflammation in CD and enabled to differentiate between quiescent and active disease. We have found a strong correlation between Watson and Rutgeerts ( $\rho=0,73$ ,  $p<0,0001$ ) and Gomes scores ( $\rho=0,74$ ,  $p<0,0001$ ), respectively.

We have shown that the presence of CLE inflammation defined by a Watson score  $\geq 2$  in the neoterminal ileum visualized in patients Rutgeerts i0 or i1 at 6 to 12 months after surgery is predictive of endoscopic within 19 months  $\pm$  11 months and clinical relapse within 28 months  $\pm$  11 months. The CLE criteria were also significant risk factors for symptomatic recurrence in these patients. Accepting a Watson score of 2 as the hallmark of active inflammation, the sensitivity, specificity, PPV and NPV in predicting endoscopic recurrence were 71%, 82%, 71%, 82% and 80%, 77%, 57% and 91%, respectively, in predicting

symptomatic recurrence. Kiesslich and al. has been shown that Watson score  $\geq 2$  in the terminal ileum was able to predict a relapse into 12 months ( $p < 0,001$ ) with a sensitivity of 63% and a specificity of 91% in IBD patients with clinical and endoscopic remission <sup>2</sup>. Similarly, Kartensen et al. have found an increased Watson score  $\geq 2$  significantly correlated to the risk of clinical relapse ( $p = 0,01$ ) <sup>3</sup> and suggesting that functional intestinal changes such as fluorescein leakage and microerosions in the terminal ileum can be identified despite normal macroscopic appearance in CD patients. Moreover, in these studies, this scale was validated with respect to clinical outcome but not to endoscopic assessment or histology. In our study, only the Watson score was predicted of both symptomatic and endoscopic recurrence specifically in i0 and i1 patients.

In the Rutgeerts' study <sup>6</sup> no difference has been observed in clinical outcomes between patients with i0 or i1 endoscopic recurrence. In our study, a Rutgeerts score of i1 at baseline was predictive of subsequent endoscopic recurrence ( $p = 0,049$ ). So, the patients with complete mucosal healing (i0) seem to have a better prognosis in term of endoscopic outcomes but not clinical outcomes. It could be explained by the increased accuracy of the biopsies by CLE which detects functional defects.

The prognostic value of histology has been poorly study probably due to lack of scoring systems for CD limited by discontinuous inflammation introducing sampling error in histological assessment, which is reduced by CLE. That's could explain the predictive value of Gomes score, in our study, of subsequent endoscopic recurrence ( $p = 0,038$ ) Nevertheless, CLE could be used to target biopsies to the inflamed area (functional defects) and so improves the diagnostic yield of biopsies.

However, despite ongoing progress, ileocolonoscopy remains invasive. In 2015, 2 prospective studies including larger samples were published and highlighted that FC is a useful

monitoring tool for early detection of predictive post-operative recurrence<sup>4,5</sup>. If it has been established that FC concentrations were well correlated with endoscopic activity, the performance of FC to identify patients with microscopic inflammation has been poorly studied and remains to be demonstrated. In Mooiweer et al. study, no correlation between histological inflammation and FC levels was found<sup>121</sup>. We have found that FC levels was significantly higher in patients with recurrent endoscopic disease than endoscopic remission (153 µg/g vs. 82 µg/g,  $p = 0,033$ ) and FC values were correlated with Rutgeerts score but not with CLE as with histology.

In this current study, we have not found any predictive value of FC concentration at baseline as well as endoscopic and clinical recurrence. The ability of calprotectin to predict clinical relapse in quiescent IBD has been reported in several studies<sup>122, 123</sup>. Elevated calprotectin level in patients with clinical remission was associated with a significant increased risk of early clinical relapse within a 12 month follow-up period<sup>122,123</sup>. In our study, the mean time to symptomatic recurrence is long (28 months) that could explain the absence of predictive value of FC whereas it is correlated with Rutgeerts score. Moreover, only one patient has clinical relapse within 12 months after the first endoscopy. FC appears to be effective in predicting endoscopic recurrence at the time of its dosing in order to avoid colonoscopy but not in long-term prediction of endoscopic recurrence.

Our study has several limitations. It is acknowledged that the sample size is small. The Gomes histology score that we used has been developed for use in colonic CD. Its use in ileal CD is defensible. There is an available score to assess histological activity in postoperative recurrence called Global Histology Activity Score (GHAS) developed in only in 3 patients<sup>52</sup>. However, the criteria are similar with Gomes score but it has not been validated and seems to be more difficult to use in current practice. Nevertheless, our results should be considered

with caution. A single operator classified endoscopic lesions according to the Rutgeerts score and could be influenced by the Watson score assessed in CLE. Moreover, it has been demonstrated that the reproducibility of Rutgeerts score was moderate with low kappa 0,53 in Daperno et al study<sup>124</sup> and 0,43 in Marteau et al study<sup>83</sup>. It would be interesting to repeat this study only patients with Rutgeerts score of i0 to determinate if CLE increases accuracy and reproducibility.

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the performance of CLE in postoperative recurrence compared with biologic tests. In this study, the definition of recurrence was both clinical and endoscopic with good results for ECL as well as correlative as predictive test. However, we think that CLE has a potentially valuable role to play in monitoring CD patients after intestinal resection specifically in patients with i0 or i1 Rutgeerts scores. Further studies with larger population are necessary to confirm the promising preliminar results.

# Références :

1. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
2. Kiesslich R, Duckworth CA, Moussata D, et al. Local barrier dysfunction identified by confocal laser endomicroscopy predicts relapse in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012;61(8):1146-53.
3. Karstensen JG, Saftoiu A, Brynskov J, et al. Confocal laser endomicroscopy: a novel method for prediction of relapse in Crohn's disease. *Endoscopy*. 2016;48(4):364-72.
4. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):865-72.
5. 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):938-47 e1.
6. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-49.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
8. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
9. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):218-26.
10. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89-94.
11. Hovde O, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-31.
12. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):49-55.
13. Esser D, Cornillie F, Diamond RH, et al. On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(2):165-6.
14. Bouhnik Y, Bitoun A. [Endoscopy of chronic intestinal inflammatory diseases: basic semiology and usefulness for diagnosis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23(5 Pt 2):B143-51. Endoscopie dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales: semiologie elementaire et apport pour le diagnostic.
15. Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy*. 2010;42(3):220-7.
16. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, et al. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):124-9.
17. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
18. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997;50(2):93-105.
19. Bressenot A, Geboes K, Vignaud JM, et al. Microscopic features for initial diagnosis and disease activity evaluation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1745-52.
20. Parente F, Cucino C, Bollani S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):705-11.
21. Pariante B, Mary JY, Danese S, et al. Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015;148(1):52-63 e3.

22. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
23. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415-22.
24. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):625-33.
25. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, et al. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693-701.
26. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
27. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
28. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30(7):983-9.
29. 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.
30. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut*. 2016;65(9):1447-55.
31. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):880-8.
32. Neumann H, Vieth M, Gunther C, et al. Virtual chromoendoscopy for prediction of severity and disease extent in patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1935-42.
33. Danese S, Fiorino G, Angelucci E, et al. Narrow-band imaging endoscopy to assess mucosal angiogenesis in inflammatory bowel disease: a pilot study. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2396-400.
34. Neumann H, Vieth M, Atreya R, et al. Assessment of Crohn's disease activity by confocal laser endomicroscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2261-9.
35. Li CQ, Liu J, Ji R, et al. Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:45.
36. Buda A, Hatem G, Neumann H, et al. Confocal laser endomicroscopy for prediction of disease relapse in ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(4):304-11.
37. Rasmussen DN, Karstensen JG, Riis LB, et al. Confocal Laser Endomicroscopy in Inflammatory Bowel Disease--A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(12):1152-9.
38. Wallace MB, Meining A, Canto MI, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(5):548-52.
39. Li CQ, Xie XJ, Yu T, et al. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1391-6.
40. Musquer N, Coquenlorge S, Bourreille A, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy: a new method for quantitative analysis of pit structure in healthy and Crohn's disease patients. *Dig Liver Dis*. 2013;45(6):487-92.
41. Liu JJ, Madsen KL, Boulanger P, et al. Mind the gaps: confocal endomicroscopy showed increased density of small bowel epithelial gaps in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(3):240-5.
42. Turcotte JF, Wong K, Mah SJ, et al. Increased epithelial gaps in the small intestine are predictive of hospitalization and surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e19.
43. Neumann H, Kiesslich R, Wallace MB, et al. Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications. *Gastroenterology*. 2010;139(2):388-92, 92 e1-2.
44. Karstensen JG. Evaluation of confocal laser endomicroscopy for assessment and monitoring of therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease. *Dan Med J*. 2016;63(11).

45. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman EG, et al. Video Capsule Endoscopy of the Small Bowel for Monitoring of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2726-35.
46. Bryant RV, Winer S, Travis SP, et al. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1582-97.
47. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut.* 1991;32(2):174-8.
48. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):991-6.
49. Geboes K, Desreumaux P, Jouret A, et al. [Histopathologic diagnosis of the activity of chronic inflammatory bowel disease. Evaluation of the effect of drug treatment. Use of histological scores]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23(10):1062-73. Diagnostic histopathologique de l'activite des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Evaluation de l'effet des traitements medicamenteux. Application des scores histologiques.
50. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1684-92.
51. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1986;27(1):92-5.
52. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology.* 1998;114(2):262-7.
53. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut.* 2015.
54. R. Strauss BF, J-F Colombel, C. Marano, S. Xu, L. Peyrin-Biroulet, G. De Herthogh, W. Sandborn. OP 235 Histological and endoscopic assessment in ulcerative colitis : Results from the Pursuit trial. *United European Gastroenterol J.* 2015:1-145.
55. Jurgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(5):421-7 e1.
56. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(8):911-22.
57. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):802-19; quiz 20.
58. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57(11):1518-23.
59. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(9):793-8.
60. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2007;381(1):63-8.
61. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2218-24.
62. Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):841-7.
63. Strauss R FB, Colombel J-F, Marano C, Xu S, et al. (2015). Histological and endoscopic assessment in ulcerative colitis: results from the PURSUIT trial. *United European Gastroenterol J* 2015 Oct; 3(5 Suppl): 1–145.3(5 suppl):1-145. *United European Gastroenterol J.* 2015 Oct; 3(5 Suppl): 1–145. doi: 10.1177/2050640615601611 PMID: PMC4669990.
64. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, et al. Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology.* 2016;150(1):96-102.
65. Nancey S BGMD, Drai J, Flourié B. Place de la calprotectine fécale dans la surveillance des MICI. *Hépatogastro.* 2015;22:477-87.

66. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, et al. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1168-83.
67. 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(2):125-45.
68. Castiglione F, Testa A, Rea M, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(9):1928-34.
69. Moreno N, Ripolles T, Paredes JM, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1079-87.
70. Ordas I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146(2):374-82 e1.
71. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(8):1113-20.
72. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):89-98.
73. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):2080-8.
74. Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG, et al. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: review. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):246-55.
75. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* 2014;63(1):88-95.
76. Auzoux J BG, Lahlou W, et al. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016;1(1).
77. Auzoux Julie BG, Lahlou Widad. Méthodes d'évaluation de la cicatrisation muqueuse dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hépto-Gastro et Oncologie digestive.* 2017;24(6):606-14.
78. Sung J, Ho KY, Chiu HM, et al. The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy.* 2012;44(8):754-8.
79. Maeda Y, Ohtsuka K, Kudo SE, et al. Endocytoscopic narrow-band imaging efficiency for evaluation of inflammatory activity in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(7):2108-15.
80. 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(6):665-72.
81. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1406-17.
82. Gecse K LM, Bossuyt P. Sa 1198 Agreement among experts in the endoscopic evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease using the Rutgeerts Score. *Gastroenterology* 146(5):S-227.
83. Marteau P, Laharie D, Colombel JF, et al. Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(9):1001-5.
84. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut.* 2006;55(7):978-83.
85. Pons Beltran V, Nos P, Bastida G, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):533-40.
86. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, et al. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2512-21.
87. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):198-203.

88. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(12):1213-21.
89. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1994;106(3):643-8.
90. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1998;114(6):1143-50.
91. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1071-5.
92. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):196-205.
93. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87(12):1697-701.
94. Parente F, Sampietro GM, Molteni M, et al. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):959-68.
95. Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, et al. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Dig Liver Dis.* 2012;44(6):453-60.
96. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1595-606.
97. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, et al. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(9):1218-25.
98. Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD006873.
99. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 1995;108(6):1617-21.
100. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2005;128(4):856-61.
101. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2089-96.
102. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut.* 2010;59(6):752-9.
103. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101.
104. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, et al. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1494-502 e1.
105. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(9):1617-23.
106. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1568-78.
107. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):924-31.
108. Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by Adalimumab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):468-70.
109. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391-8.

110. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):867-79.
111. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(4):758-77.
112. Peyrin-Biroulet LB, Y. Roblin, X. Bonnaud, G. Hagège, H. Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro et Oncologie digestive* 2016;23:619-33.
113. . !!! INVALID CITATION !!! 46, 113.
114. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):40-6.
115. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1218-24.
116. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, et al. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):118-26.
117. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut.* 2002;50 Suppl 3:III37-42.
118. Li CQ, Zuo XL, Guo J, et al. Comparison between two types of confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2015;16(5):279-85.
119. Karstensen JG, Saftoiu A, Brynskov J, et al. Confocal laser endomicroscopy in ulcerative colitis: a longitudinal study of endomicroscopic changes and response to medical therapy (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016;84(2):279-86 e1.
120. Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, et al. Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) Score to Assess Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016.
121. Mooiweer E, Severs M, Schipper ME, et al. Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):50-5.
122. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364-8.
123. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7-8):872-7.
124. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, et al. Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis.* 2014;46(11):969-73.

Auzoux Julie

106 pages – 14 tableaux – 24 figures

**Résumé :**

La prise en charge chirurgicale des patients atteints de maladie de Crohn (MC) reste fréquente et près de 7 patients sur 10 seront opérés au cours de leur vie. Malgré cela, la maladie rechute dans les 10 ans suivant la chirurgie chez près de la moitié d'entre eux d'où la recommandation de dépister une rechute endoscopique dans l'année suivant la chirurgie. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt potentiel de l'endomicroscopie confocale (EMC) pour prédire la rechute au cours de la MC mais jamais dans la récurrence post-opératoire.

Dans une étude prospective ayant inclus 25 patients opérés de MC, nous avons réalisé une EMC (score de Watson) dans les 6 à 12 mois après la chirurgie et l'avons comparé avec l'endoscopie (score de Rutgeerts) et d'autres paramètres cliniques (score d'Harvey-Bradshaw), histologiques (score de Gomes) et biologiques (calprotectine et CRP). Le score de Watson était bien corrélé au score de Rutgeerts ( $\rho = 0,73$ ,  $p < 0,0001$ ) et au score de Gomes ( $\rho = 0,74$ ,  $p < 0,0001$ ). Les patients classés i0 et i1 à l'inclusion ayant développé une rechute endoscopique et clinique avaient un score de Watson significativement plus élevé (médiane, (IQR) 2,0 (1,5-2,0) et 2,0 (2,0-2,0) respectivement, comparativement à ceux en rémission endoscopique (1,0 (1,0-1,0)  $p = 0,032$  et clinique (1,0 (1,0-1,0)  $p = 0,036$ ). Un score de Watson  $\geq 2$  à l'inclusion était associé à un risque significatif de rechute endoscopique à 19 mois ( $p = 0,049$ ) et de rechute clinique à 28 mois ( $p = 0,047$ ). La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de ce score étaient de 71%, 82%, 71% et 82% pour prédire la rechute endoscopique et de 80%, 77%, 57% 91% pour prédire la rechute clinique, respectivement.

En conclusion, l'EMC est bien corrélée à l'histologie, au score de Rutgeerts et pourrait permettre de prédire une rechute chez les patients en rémission endoscopique ce qui permettrait d'instaurer un traitement plus précocement.

**Mots Clés :** endomicroscopie confocale, score de Watson, rechute post-chirurgicale, Rutgeerts

**Jury :**

Président du Jury : Pr Mehdi OUAISSI  
Directeur de thèse : Pr Driffa MOUSSATA  
Membres du Jury : Pr Emmanuel CORON  
Dr Laurence PICON  
Dr Alexandre AUBOURG

Date de soutenance : 28 septembre 2017