

Recours à la colectomie et impact des traitements dans la rectocolite hémorragique, à l'ère des biothérapies

Nicolas Williet

▶ **To cite this version:**

Nicolas Williet. Recours à la colectomie et impact des traitements dans la rectocolite hémorragique, à l'ère des biothérapies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734408

HAL Id: hal-01734408
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734408

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2011 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Nicolas WILLIET

Le 12 septembre 2011

RECOURS A LA COLECTOMIE ET IMPACT DES TRAITEMENTS DANS LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE A L'ERE DES BIOTHERAPIES

Examinateurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Marc-André BIGARD	Professeur	Juge
Monsieur Laurent BRESLER	Professeur	Juge
Monsieur Jean-Baptiste CHEVAUX	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NEMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Denis WAHL – Professeur Serguei MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*
3ème sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : *(Urologie)*
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteur Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur d'Hépato-gastroentérologie,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Merci pour votre dynamisme aussi bien dans la recherche clinique, pour laquelle vous avez su nous donner gout, que pour l'enseignement fait à vos internes, auquel vous tenez. Que celui-ci dure le plus longtemps possible.

J'ai apprécié votre sens de l'humour, votre disponibilité et ai admiré votre capacité de travail impressionnante.

Puisse ce travail exprimer tout mon profond respect.

A notre maitre et juge,

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'Hépato-gastroentérologie,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

J'ai admiré votre passion pour le travail, et votre audace dans certaines interventions endoscopiques et proctologiques.

Merci pour votre enseignement et votre sens pratique de la gastroentérologie.

Votre humour, votre sens de la dérision et le reste de vos qualités humaines ont rendu cet internat des plus agréables.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maitre et juge,

Monsieur le Professeur Laurent BRESLER

Professeur de chirurgie viscérale,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

J'ai admiré votre polyvalence, votre rigueur et l'étendue de vos connaissances que vous nous avez fait partager, notamment lors des réunions de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive.

Puisse ce travail exprimer tout mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

Docteur en Hépato-gastroentérologie,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Merci pour votre humour au quotidien qui a rendu cet internat agréable. J'ai apprécié votre enseignement en tant que « co-interne sénior » puis en tant que chef de clinique-assistant.

J'ai admiré votre polyvalence et votre volonté hargneuse d'apprendre l'endoscopie interventionnelle. Que cela dure le plus longtemps possible.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI (professeur et chef du service d'Hépato-gastroentérologie)

Je vous remercie de nous avoir transmis vos immenses connaissances dans le domaine de l'hépatologie, ainsi que le gout pour la recherche clinique. J'ai admiré votre accessibilité et votre attention à chacun de nos choix. Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

A Monsieur le Professeur Philippe ROUGIER (professeur et chef du service d'oncologie digestive à l'hôpital Georges-Pompidou, à Paris)

Un grand merci pour votre accueil dans votre service et pour votre enseignement. Travailler avec vous fut un plaisir et un très grand honneur. J'ai admiré votre accessibilité, votre simplicité, et votre attention à l'égard de vos collaborateurs, et aux membres du personnel soignant. Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Julien TAIEB (professeur en oncologie digestive à l'hôpital Georges-Pompidou, à Paris),

Je ne vous serais jamais assez reconnaissant pour tout ce que vous m'avez apporté. Cet inter-CHU a été agréable et profitable. Je vous remercie pour votre enseignement, disponibilité, et de votre amitié. Vos qualités humaines et professionnelles sont de loin celles que j'admire le plus dans notre métier. Puisse cela durer le plus longtemps possible, en espérant avoir une nouvelle occasion de collaborer avec vous.

A madame le Docteur Laurence DELIQUE,

Autrefois représentante des internes, tu as su nous accueillir et nous soutenir dans notre parcours. Merci pour ton enseignement et ton amitié. Maintenant chef de clinique et depuis peu, maman, je te souhaite ainsi l'épanouissement personnel et professionnel que tu mérites.

A Monsieur le Docteur Abdenour BABOURI,

J'admire ton calme, tes compétences et ta ténacité durant ces années. Merci d'avoir partagé cet internat avec nous. Maintenant assistant, je te souhaite tout l'épanouissement personnel et professionnel que tu mérites.

A Monsieur le Docteur Abderrahim OUSSALAH,

« Professeur », je te suis reconnaissant pour ton amitié, tes connaissances, et ton dynamisme que tu nous transmets à tous. J'admire ta passion et tes compétences en statistiques. Puisse cela durer le plus longtemps possible, en te souhaitant également tout l'épanouissement personnel et professionnel que tu mérites.

A Madame le Docteur Mouni BENSENANE,

Merci Mouni pour ton amitié durant cet internat. Je te souhaite aussi tout l'épanouissement personnel et professionnel que tu mérites.

A Monsieur le Docteur NANI,

Je suis heureux de t'avoir rencontré lors de cet internat. Puisse ta passion pour l'hépatologie et la médecine en générale, durer, en nous transmettant tes connaissances avec toujours autant d'émulation.

A Madame le Docteur Hélène BARRAUD

J'ai commencé et je finis mon internat dans ton secteur d'Hépato-gastroentérologie. Je te remercie de m'avoir soutenu à mes débuts, ainsi que pour ton enseignement et ta disponibilité.

A Madame le Docteur Laurence CHONE

Merci de donner l'image aux internes que la polyvalence est possible en Hépato-gastroentérologie. Je vous en suis très admiratif et j'ai beaucoup apprécié votre enseignement, notamment en cancérologie digestive, ainsi que votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Jérôme WATELET

Merci pour votre enseignement en cancérologie digestive et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Hervé HUDZIAC

Merci de nous avoir enseigné la rigueur dans la pratique de la médecine.

A tous nos ainés qui ont participé à ma formation,

Monsieur le Professeur PEIFFERT

Monsieur le Professeur CONROY

Au Professeur Cellier, professeur Jian, Professeur Laurent-Puig, Docteur Bruno Landi, Dr Bruno Buecher, mais aussi, Nicolas Vaillant, Céline Lepère, Camille Savale, Isabelle Trouilloud, Olivier Dubreuil, Tarek Boussaha, Aziz Zaanan, Georgia Malamut, Gabriel Rahmi et Elias Samaha :

Travailler avec et pour vous a été un plaisir. J'espère que nos chemins se croiseront encore.

A Docteur Olivier CORCOS,

Merci pour ton enseignement et surtout, ton soutien. Je ne l'oublierais jamais.

A Monsieur le Docteur Didier RIEDER

Mon premier patient en tant qu'interne, ma première gastroscopie, ma première coloscopie, ma première échographie abdominale… merci pour tout cet enseignement et d'avoir rendu le début de l'internat très sympathique, à Verdun.

A Monsieur le Docteur Ali TAZI

Merci d'avoir « sauvé » mon 2ème semestre à Verdun et de m'avoir appris avec une admirable patience et un réel désir d'enseignement, la pratique de base de l'échographie abdominale.

A Claire, Marie-Pauline et Vincent :

Je vous souhaite tous mes vœux de réussite professionnelle et personnelle. J'espère que nos chemins se croiseront encore. Une dédicace tout particulière aux têtes-à-têtes avec Claire devant nos fichiers Excel….

A mes autres co-internes et amis, présents, passés

Riad, Camille, Arthur, Nafissa, Marie-Caroline, Benjamin, Anne-Laure, Virginie, Charlène, Emmanuel, Anthony, et enfin Anne-Laure (2), Johann, Bilal et Boubeker. Une chose est sure : la famille des jeunes gastros s'agrandit et n'en devient plus que sympathique. Longue vie à l'AJHGEN !

A tout le personnel du service d'Hépato-gastroentérologie de Brabois

A tout le personnel du service d'Oncologie digestive et d'Hépato-gastroentérologie de l'HEGP (dont Leila, Ramon, Samia…)

A tout le personnel du service d'Hépato-gastroentérologie de l'hôpital de Verdun (dont Rachelle, et isabelle…)

A tout le personnel du service de radiothérapie du Centre-Alexis-Vautrin

A toute l'équipe de l'hôpital Saint André de Metz:

Merci pour votre sympathie et votre enseignement efficace de l'endoscopie.

A ma mère,

Dont je suis fier d'être le fils. Je ne serais jamais assez reconnaissant de tout l'amour que tu nous donnes, à moi et à Sandrine. Merci de ton soutien dans nos parcours personnel et professionnel.

A mon père, Jean-Michel

Qui sans doute, lèverait le poing en signe de victoire, s'il avait pu être là aujourd'hui. Merci de m'avoir montré une si belle image de la vie familiale et de l'admirable courage que tu as eu, à toujours faire bonne figure quelque soit les épreuves, et cela jusqu'à la fin. Je ne l'oublierais jamais.

A ma sœur, Sandrine

Mon éternelle complice. Je suis fier de ton parcours. Je te remercie pour ton soutien et ton amour de sœur. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

A Fanélie,

Ma douce. Merci de partager ma vie et d'égayer autant le quotidien. Reçois tout mon amour.

A Fabien,

Merci de ton amitié et de tout l'amour que tu nous donnes. Tu fais partie intégrante de notre famille.

A mes grands-parents, mes oncles, tantes et cousins, cousines

Je suis fier de vous dédicacer cette thèse, et encore plus, en étant retourné aux origines des Williet… l'(Alsace)-Lorraine, à quelques 7000km de la Martinique…

A France, Yii-Yih, John, Hacène, Christine, Lita, Hélène et tous mes autres amis (de France, des Etats-Unis, de Chine……):

Je suis heureux d'avoir grandi avec vous et suis fier aujourd'hui de vous dédicacer cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

PLAN

1. Introduction…….…… 21

2. Rappels…… 22

2.1. Indication de la colectomie dans la RCH……...

2.2. Facteurs associés à la colectomie dans la RCH…….24

2.3. Données de la littérature sur l'impact des traitements médicaux dans la RCH……..29

2.3.1. Dates historiques d'introduction des différents médicaments utilisés dans la RCH……

2.3.2. Avant l'ère de la biothérapie…… ..30

2.3.3. A l'ère de la biothérapie……33

3. Etude……37

3.1 Objectifs…….

3.2 Méthodes……

3.2.1. Population d'étude……

3.2.2. Analyses statistiques……..38

3.3. Résultats……39

3.3.1. Caractéristiques initiales des 151 patients atteints de RCH…….....

3.3.2. Incidence cumulée de colectomie……

3.3.3. Utilisation de chaque médicament……...40

3.3.3.1. 5-ASA local et oral……

3.3.3.2. Corticoïdes systémiques……

3.3.3.3. Methotrexate…….

3.3.3.4. Azathioprine…….....**41**

3.3.3.5. Ciclosporine…….

3.3.3.6. Anti-TNF……

3.3.4. Facteurs associés à la colectomie……..42

3.3.4.1. Identification de valeurs seuil pour la durée de traitement en utilisant une analyse ROC**……**

3.3.4.2. Analyse univariée utilisant l'exposition au médicament comme une variable**……..**

3.3.4.3. L'analyse multivariée**……...**

4. Discussion……43

5. Conclusions……..45

BIBLIOGRAPHIE……..47

ANNEXES……56

- **Tableau 1.** Taux de colectomie dans la RCH avant l'ère de la biothérapie.
- **Tableau 2.** Taux de colectomie dans la RCH à l'ère de la biothérapie
- **Tableau 3.** Caractéristiques des 151 patients diagnostiqués avec une RCH entre 2000 et 2008
- **Tableau 4.** Analyses uni- et multi-variées pour les facteurs prédictifs de colectomie dans la RCH

- **Figure 1.** Probabilité cumulée de colectomie depuis le diagnostic de RCH.
- **Figure 2.** Probabilité cumulée de recevoir les médicaments depuis le diagnostic de RCH jusqu'à colectomie ou jusqu'à la date des dernières nouvelles pour ceux n'ayant pas été opérés.

- **Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics.** ***Inflamm Bowel Dis.*** **(reviewing)**

ABBREVIATIONS

AAI : Anticorps anti-infliximab

ACT : Active Ulcerative Colitis

AMM : Autorisation de mise sur le Marché

5-ASA : 5-aminosalicylés

AZA : Azathioprine

CAG : Colite aigue grave

CRP : C-Reactive Protein

DALM : Dysplasia associated lesion and mass

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

HR : hazard ratio

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IQR : Interquartiles range

MICI : Maladies inflammatoires chroniques des intestins

6-MP : Mercaptopurine

RCH : rectocolite hémorragique

ROC : receiver operating characteristic

TNF Tumor necrosis factor

1. Introduction

La prise en charge médicale des patients atteints de rectocolites hémorragiques (RCH) a pour but de soulager les symptômes relatifs à la maladie ou de retarder la colectomie, tout en réduisant les effets secondaires liés aux médicaments[1].

Avant l'ère de la biothérapie, environ 30 % des patients adultes atteints de RCH avaient recours à la chirurgie à moyen terme dans les études de population[1]. Dans une cohorte de centre de référence, Gustavsson rapporta un suivi à long terme de 158 patients atteints de RCH, traités entre 1975 et 1982, par une corticothérapie intraveineuse intensive, suivie d'un traitement d'entretien par 5-aminosalicylés (5-ASA). A trois mois, les taux de colectomie étaient de 46 % dans les formes sévères de RCH, 9 % dans les formes modérées et 3 % dans les formes légères. A 10 ans, ces taux s'élevaient à 64 %, 49 %, et 29 %, respectivement[2]. D'autres centres de référence rapportèrent des taux similaires chez des patients souffrant de colites aiguës graves (CAG) et traités par ciclosporine, avant l'ère de la biothérapie[3-8].

Cependant, à l'ère de la biothérapie, ces taux ont été peu évalués en dehors des formes sévères de RCH. Dans les essais cliniques, les études de centre de référence, et les cohortes de population avec RCH, 10 à 36 % des patients adultes traités par infliximab[1] furent colectomisés.

Dans les essais ACT (Active Ulcerative Colitis) –1 et –2, il a bien été démontré que le taux de colectomie à un an était plus faible (10 % versus 17 %) chez les patients avec RCH traités par infliximab versus placebo, respectivement[9]. Mais ces résultats, à haut niveau de preuve, ne sont validés que pour le court terme.

Dans une étude rétrospective multicentrique sur la RCH, 36 (18,8 %) patients sur les 191 traités par infliximab, eurent recours à la colectomie après un suivi médian de 18 mois[10].

Malgré ces résultats encourageants avec l'infliximab, la diminution effective du taux de chirurgie dans la RCH reste à démontrer sur le long terme. D'autre part, à notre connaissance,

l'impact des autres médicaments, c'est-à-dire, les 5-ASA et les thiopurines, sur le taux de colectomie n'a, jusqu'à présent, jamais été évalué dans la RCH[5].

En effet, la plupart des essais cliniques se sont focalisés sur l'impact chez des patients traités par corticoïdes et/ou ciclosporine[11-15], et donc, sur une population avec RCH sévère. A ce jour, ces données ont été peu rapportées pour les formes légères à modérées, c'est à dire les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF (Tumor necrosis factor), à l'ère de la biothérapie.

Ainsi, l'objectif principal de notre étude était de rapporter, pour la première fois à l'ère de la biothérapie, l'incidence cumulée de colectomie à long terme sur une population de RCH ayant une activité légère à sévère, issue de la cohorte, bien définie, de centre de référence, appelée la cohorte des maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) de Nancy[16]. Notre objectif secondaire était de rechercher si les traitements d'entretien (5-ASA, immunomodulateurs et anti-TNF) avaient un impact sur ce taux.

2. Rappels

2.1. Indications et définition de la colectomie dans la RCH

Il existe trois situations de recours à la colectomie dans la RCH : la CAG d'emblée compliquée ou réfractaire à la ciclosporine, la RCH ayant une activité clinique chronique modérée à sévère réfractaire à tout traitement médical d'entretien, et enfin, le développement d'une dysplasie ou de cancer colique. D'après le consensus de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation)[17], la colectomie reste une option thérapeutique pouvant guérir définitivement les patients et devrait être proposée dans les formes sévères de la maladie, en tenant compte des effets secondaires potentiels à long terme, liés à l'utilisation des immunomodulateurs (infections et cancers). Toutefois, la colectomie n'est pas dénuée de morbidités à court et à long terme qui en font un traitement de secours. Près de 40 % des

patients opérés développent une pochite à moyen terme[18-20]. Cependant, dans une étude récente de centre de référence, plus de 85 % des patients avec RCH ayant été colectomisés ne regrettaient pas leur état actuel et se disaient soulagés de leur maladie[21].

La CAG survient chez près de 15 % des patients atteints de RCH, quelque soit le stade de leur maladie[22]. La présence d'une colectasie, d'une perforation ou d'une hémorragie massive sont considérées comme des complications ayant un enjeu vital pour le patient. Le recours à la chirurgie est, dans cette situation, incontournable, et pratiquée en urgence. Dans les formes non compliquées de CAG, il existe une stratégie thérapeutique, recommandant, en 1ère intention, une corticothérapie intraveineuse intensive lorsque les critères de Truelove et Witts sont remplis[23]. La réponse au traitement est évaluée de façon quotidienne par des critères cliniques élaborés par Lichtiger[12]. Mais environ 1/3 des patients sont en échec de réponse dans cette situation, et les options de prise en charge comprennent alors un traitement médical par ciclosporine ou infliximab, jusqu'à la colectomie d'emblée dans les formes les plus réfractaires. Cette dernière possibilité est réservée, le plus souvent, au traitement de 3ème intention.

Dans les formes chroniques de la maladie, plusieurs traitements d'induction et d'entretien sont reconnus : Mésalazine par voie locale ou orale, azathioprine, methotrexate et depuis 2006, l'infliximab. Des recommandations existent quant à leurs indications respectives[17], mais des stratégies d'utilisation font régulièrement l'objet d'études. Dans les formes réfractaires à ces traitements successifs, et en dehors d'essais cliniques, l'indication de colectomie programmée peut se discuter si la qualité de vie du patient est fortement altérée, après l'avoir bien informé des bénéfices et des risques liés à cette intervention.

Enfin, les patients atteints de RCH appartiennent au groupe à haut risque de cancer colorectal. Un dépistage annuel par endoscopie est recommandé. Les principaux facteurs de

risque sont bien connus. La découverte d'une lésion adénomateuse sur une muqueuse colique atteinte par la RCH et siège d'une dysplasie en périphérie, constitue ce que l'on appelle une DALM (Dysplasia Associated Lesion and Mass), qui est associée à un adénocarcinome colorectal dans près de la moitié des cas[24]. C'est pour cette raison que la colectomie totale est recommandée.

Dans la RCH, « la colectomie » regroupe 5 types d'interventions **:** la coloprotectomie totale avec confection d'une iléostomie permanente (selon Brooke) ou d'une iléostomie continente (de type Koch), la colectomie totale avec une anastomose iléo-rectale ou iléo-anale (avec réservoir en J), et enfin, la colectomie avec réservoir iléal sur anastomose iléo-rectale distale. L'objectif est l'exérèse d'un maximum de côlon tout en préservant une qualité de vie, dans la mesure du possible.

2.2. Facteurs associés à la colectomie dans la RCH

De nombreuses études ont recherché des facteurs prédictifs ou associés à la colectomie dans l'histoire naturelle de la maladie. Plus de 20 ont été identifiés dans une méta-analyse de 32 essais cliniques regroupant environ 2000 patients avec CAG, traités par corticoïdes entre 1994 et 2006. Un tiers d'entre eux eurent recours à la colectomie. Les facteurs de réponses au traitement les plus significatifs étaient l'extension de la maladie à l'admission, le nombre de selles quotidiennes, la température, la fréquence cardiaque, la CRP, l'albumine et l'évaluation radiologique[11].

Dans plusieurs études de centres de référence, seule l'extension de la maladie au diagnostic ressortait comme facteur associé à la colectomie[25], ce qui en souligne l'importance parmi tous les autres facteurs. En Europe, le constat est le même dans une étude de population regroupant 1586 patients atteints de RCH dont 12 % sous la forme de CAG. Parmi eux, 36 %, 38 %, et 25 % des patients présentaient une atteinte pancolite (E3), colite gauche (E2) et

limitée au rectum (E1) respectivement. Sur une période de suivi de 13 ans, 32.4 % eurent recours à la chirurgie. Globalement, l'incidence cumulée de colectomie à 5, 10 et 25 ans était de 20 %, 28 % et 45 % respectivement, tandis que les taux correspondants pour les patients ayant une pancolite s'élevaient à 32 %, 42 %, et 65 % respectivement[26].

Dans cette même étude, 10 % des patients furent opérés la première année, ce qui souligne le risque important de colectomie au début de la maladie. D'autres études antérieures l'avaient déjà montré[22, 27, 28]. La durée d'évolution de la maladie est donc à prendre en compte comme facteur de risque. On devrait ainsi observer sur les courbes d'incidence cumulée, deux pentes ascendantes dont la plus importante se situerait lors de la première année d'évolution.

Inversement, l'âge au diagnostic et le sexe ne sont pas associés à un surrisque de chirurgie. Ceci a bien été documenté dans l'étude de population de Leijonmarck[26], dans la récente méta-analyse de Turner[11], et dans d'autres études[22, 27].

Plus récemment, la cicatrisation muqueuse dans les MICI apparait comme un signe d'efficacité thérapeutique important et un marqueur pronostic à long terme de la maladie. La cicatrisation muqueuse s'évalue par voie endoscopique, après un délai depuis la date de début de traitement nouvellement instauré, compris entre 8 semaines et un an, selon les études, et correspond à la normalisation macroscopique de la muqueuse colique, initialement pathologique. C'est ce qu'illustre l'étude de population de Frøslie qui avait observé 740 MICI dont 354 RCH traitées consécutivement entre 1990 et 1994 (avant l'ère de la biothérapie). Le contrôle endoscopique était réalisé à un an puis à 5 ans. Chez les patients atteints de RCH, la cicatrisation muqueuse à un an était associée significativement à un moindre recours à la chirurgie (p=0,02) à 5 ans, avec un risque relatif de 0,22 (IC95 % [0,06–0,79])[29]. Dans la population de l'essai clinique ACT–1, une évaluation endoscopique fut réalisée aux semaines 0, 8, 30 et 54 dont les résultats ont été récemment publiés. La cicatrisation muqueuse précoce,

définie par un score MAYO endoscopique entre 0 et 1, à la 8ème semaine, était globalement associée à un moindre taux de colectomie à un an excepté dans le sous-groupe de patients en rémission clinique[30].

Parmi les autres facteurs récemment discutés, le dosage plasmatique de l'infliximab, l'infliximabémie, apparaît comme une voie stratégique de surveillance, intéressante. En effet, l'équipe de Seow a souligné le lien entre une concentration plasmatique d'infliximab détectable et les résultats cliniques à long terme, dans une cohorte de 115 patients atteint de RCH réfractaires aux corticoïdes et recevant l'infliximab en traitement d'induction et d'entretien[31]. Les résultats de cette étude sont stupéfiants puisque une infliximabémie détectable était retrouvée chez seulement 39 % des 115 patients après un délai médian de 10 ,7 mois depuis la date de début de traitement, et de moins de 8 semaines depuis la dernière perfusion dans les cas d'échec thérapeutique. Une infliximabémie indétectable (n=66) était associée à la présence d'anticorps anti-infliximab (AAI) dans 67 % des cas (44/66), et était prédictif d'une augmentation du recours à la chirurgie (55 % contre 7 % avec $p<0,001$). A l'inverse, une infliximabémie détectable était associée à des taux plus élevés de rémissions cliniques (69 % contre 15 % avec $p<0,001$) et endoscopiques (76 % contre 28 % avec $p<0,001$). Cette étude souligne donc l'intérêt de doser l'infliximabémie plutôt que de rechercher les AAI, et devrait être pris en compte dans les futures études de stratégie thérapeutique.

Un des marqueurs de l'inflammation tel que la C-Reactive Protein (CRP) ou Proteine C Réactive (PCR) avait fait longtemps l'objet de débats avant l'étude de population de Henriksen[32], portant sur 454 RCH. Ce dernier a montré que dans la RCH, la CRP initiale était corrélée à l'extension de la maladie au diagnostic puis diminuait significativement la première année dans les formes colique gauche (E2) et étendue (E3). A 5 ans d'évolution, son élévation, même en restant, dans les valeurs seuil de la normalité, était corrélée à une

augmentation de l'extension de la maladie. A l'inverse, la valeur brute de la CRP, le plus souvent normale à 5 ans, n'était alors plus prédictive de l'inflammation endoscopique. Au diagnostic, le seuil de 23mg/L pour les pancolites était retenu comme étant un facteur multipliant par 5 le risque de recours à la chirurgie dans les 5 ans. A un an, une CRP supérieure à 10mg/L quelque soit l'extension de la maladie, multipliait par 3 le risque de colectomie dans les 4 ans. Cette association a été confirmée dans la méta-analyse de Turner faite sur 32 essais[11], et plus récemment, dans deux études de cohorte de centre de référence[10, 33]. Cependant, la valeur seuil significative varie selon les études mais surtout en fonction de la durée d'évolution et des situations. En cas de CAG, celle-ci peut atteindre 45mg/L avec un hazard ratio de 1,70 [1,34–2,16][34]. Dans les autres situations, les données récentes retrouvent des valeurs seuil similaires à celles de l'étude d'Henriksen mais variant de 5mg/L[33] à 10mg/L[10]. Dans ces deux dernières études rétrospectives de centres de référence, respectivement, 121 et 191 patients atteints de RCH étaient traités consécutivement par infliximab. Sur 33 et 18 mois de suivi respectivement, la colectomie était nécessaire dans 17 % et 19 % des cas environ. Une CRP à l'inclusion supérieure à 5mg/L et 10mg/L respectivement était associée à un surrisque de colectomie avec un hazard ratio de 14,5 (IC95 % [2,0–108,6], p=0,006) et de 5,1 (IC95 % [1,8–14,8]), respectivement. Enfin, plusieurs auteurs ont montré le lien entre une élévation de la CRP et une moindre réponse au traitement dans la RCH tels que les corticoïdes[35] et la ciclosporine[34]. Cette corrélation serait inversée pour les anti-TNF[36], mais d'autres études sont nécessaires pour le prouver.

Le tabagisme actif protège contre la RCH dont le risque de développement est diminué chez les fumeurs réguliers comparés aux fumeurs occasionnels (odds ratio [OR] 0.41 [0.34–0.48])[37]. Cet effet protecteur serait suspensif. L'arrêt du tabac dans les 6 mois est retrouvé comme facteur déclenchant de certaines poussées inaugurales et augmenterait l'activité de la maladie avec un nombre plus important de poussées, d'hospitalisation, de recours à une

corticothérapie et aux immunosuppresseurs[38]. Inversement, les patients fumeurs à la date du diagnostic de leur RCH auraient une évolution plus bénigne de leur maladie avec notamment des taux moins importants de colectomie que chez les non fumeurs, ce qui n'est pas le cas des patients qui se seraient mis à fumer après la date de diagnostic[39]. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation spécifique dans la RCH vis-à-vis du tabac.

Les données sur l'impact de l'appendicectomie avant le diagnostic de RCH sur l'évolution naturelle de la maladie, restent limitées et controversées. Seules 5 études rapportent le taux de colectomie chez les patients atteints de RCH ayant été appendicectomisés et chez les non appendicectomisés. L'équipe de Selby[40] et celle de Hallas[41] ne montrèrent aucune différence de taux de colectomie entre les patients ayant eu une appendicectomie avant le diagnostic de leur RCH (12,5 % et 4,5 %, respectivement), et chez les patients ayant eu une appendicectomie après le diagnostic de RCH (16,7 % dans l'étude de Selby) ou dans le groupe contrôle (8,8 % et 5,2 %, respectivement). Dans l'étude de Cosnes[42], une plus forte proportion de patients appendicectomisés eurent recours à la colectomie (14,3 %) comparés à ceux non appendicectomisés (5,6 %, ce qui fait une diminution du risque absolue de 8,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,3 % et 18,7 %). Inversement, l'équipe de Radford-Smith[43] et celle de Florin[44] ont rapporté toutes les deux, un moindre taux de colectomie dans le groupe appendicectomie (0 % et 5,3 %, respectivement) comparé au groupe sans appendicectomie (21,4 % et 24 %, ce qui fait une diminution de risque absolue de 21,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 13,2 % à 28,8 %).

Un autre marqueur d'inflammation a été étudié : la calprotectine fécale (CF). Il s'agit d'une protéine d'origine granulocytaire, produite essentiellement par des polynucléaires neutrophiles, activés et rassemblés au niveau de la muqueuse colique pathologique. Son dosage est réalisé sur un prélèvement de selles. Une étude de centre de référence a rapporté les résultats chez 90 patients hospitalisés pour CAG traitées, entre 2005 et 2007, par

corticoïdes en 1ère ligne puis infliximab en cas de non réponse. Environ 35 % des patients furent opérés à court terme dont la moitié ayant eu recours à l'infliximab. Le taux de CF était significativement plus élevé chez ceux ayant bénéficié d'une colectomie. Après analyse ROC, le seuil de 1922,5µg/L en CF était associé à une spécificité de 97,4 % mais une sensibilité médiocre de 24,0 %. Une analyse par la méthode de Kaplan Meier permettait de retrouver une incidence de colectomie de 87 % à un an pour les patients qui avait eu une valeur de CF supérieure à 1922,5µg/L[45]. Ce récent biomarqueur pourrait donc servir d'argument supplémentaire dans les situations de CAG pour ne pas retarder l'indication de chirurgie, chez les patients ayant une CF supérieure à 1922,5µg/L.

2.3. Données de la littérature sur l'impact des traitements médicaux dans la RCH

2.3.1. Dates historiques d'introduction des différents médicaments utilisés dans la RCH.

Le traitement médical de la RCH a connu plusieurs ères. C'est d'abord en 1955 qu'est paru le premier essai randomisé, mené par Truelove et Witts, validant la corticothérapie dans le traitement des poussées de RCH[23]. Les premières expériences avec l'azathioprine ont été rapportées en 1966 par Bowen[46] puis validées par Jewell dans un essai randomisé en 1974[47]. Les acides 5-aminosalicylés sont apparus au début des années 80[48] et validés dans un essai randomisé en 1987[49]. En 1994, la ciclosporine est validée comme traitement de seconde ligne dans les CAG réfractaires à la corticothérapie intraveineuse dans l'essai randomisé de Lichtiger[12]. Au début du XXIème siècle, les anti-TNF ont été développés et testés dans la RCH dans plusieurs petits essais avec une méthodologie et des résultats variables[50-52]. Il aura fallu attendre 2005 pour que deux études randomisées de phase III, ACT-1 et ACT-2 (Active ulcerative Colitis Trial) permettent de confirmer l'efficacité de l'infliximab en traitement d'induction et de

maintien dans la RCH[53]. Le début de l'ère de la biothérapie dans la RCH est difficilement précisable, mais l'on peut définir arbitrairement l'an 2000 comme date de début, puisque certains centres de référence l'utilisaient déjà à cette période dans la RCH et que c'est à cette date que l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avait été obtenue dans la maladie de crohn. Pour la RCH, l'AMM n'est obtenue en France qu'en 2006.

2.3.2. Avant l'ère de la biothérapie

Les études majeures ayant rapporté leurs taux de colectomie dans la RCH, avant l'ère de la biothérapie, sont résumés dans le tableau 1, et présentées ci-dessous.

Taux de colectomie dans les essais cliniques :

La récente méta-analyse de Turner regroupait sur 32 essais presque 2000 patients atteints de RCH en CAG, traités consécutivement entre 1974 et 2006 par corticoïdes intraveineux. La réponse globale était de 67 %, mais près de 30 % d'entre eux furent colectomisés à court terme[11]. Après contrôle de l'hétérogénéité des études par méta-régression, il n'était pas observé d'évolution de ce taux en 30 ans. Pour les formes réfractaires à la corticothérapie, seuls 100 patients, furent traités par ciclosporine. La réponse à court terme était de 51 % (IC95 % [41-60]) et 29 % des patients eurent recours à la colectomie (IC95 % [25-32])[11].

Pour rappel, la ciclosporine avait été identifiée comme un traitement de seconde ligne dans l'essai contrôlé de Lichtiger[12], sur une petite population, dont les résultats sont rapportés dans le tableau 1.

Dans la plus grande étude faite sur le sujet, 73 patients furent randomisés pour recevoir soit 2mg/kg soit 4mg/kg de ciclosporine intraveineuse. Les taux de réponses au 8ème

jour étaient similaires dans les deux groupes (83 % et 82 % respectivement), avec 9 % et 13 % de colectomie dans les groupes 2 et 4mg/kg, respectivement[13].

Aucunes données d'essais cliniques ne sont disponibles dans les formes légères à modérées de RCH, concernant le taux de colectomie.

Taux de colectomie dans les centres de référence :

L'équipe de Gutavsson avait rapporté les résultats à long terme de leur cohorte de 158 patients atteints de RCH, et traités consécutivement entre 1975 et 1982 par corticoïdes intraveineux suivis d'un traitement d'entretien par 5-ASA. A 3 mois, le taux de colectomie était de 46 % dans les formes sévères, 9 % dans les formes modérées, et 3 % dans les formes légères. A 10 ans, les taux de colectomie étaient de 64 %, 49 %, et 29 % respectivement[2].

Dans une cohorte de 42 patients souffrant d'une CAG, traités par ciclosporine intraveineuse (4mg/kg), 36 patients (86 %) répondirent au traitement, et 31 le poursuivirent sous sa forme orale. Sur les 36 répondeurs initiaux, 25 (69 %), reçurent également de la 6-Mercaptopurine (6-MP) ou de l'azathioprine. Au total, 20 % des patients nécessitèrent une colectomie comparé au 45 % de ceux n'ayant reçu ni la 6-MP ni l'azathioprine. Chez tous les patients, la probabilité de recourir à la colectomie était de 33 % en moins d'un an et de 42 % à 5,5 ans. Chez les patients ayant répondu à la ciclosporine et traités secondairement par un immunosuppresseur, les taux correspondants étaient de 20 % et 30 %, respectivement.

Dans une récente étude du groupe d'Oxford, évaluant les résultats chez un groupe de patients admis pour CAG, les répondeurs incomplets à la ciclosporine, une semaine après leur admission, avaient 50 % de chance d'être colectomisés à 1 an et 70 % dans les 5 ans de suivi. A 12 ans, le taux correspondant était de 77 % (10/13), ce qui était significativement plus élevé que chez les répondeurs complets (32 % soit 6/19)[6].

Des valeurs similaires ont été retrouvées chez les répondeurs à la ciclosporine, issus de la cohorte de Louvain (Belgique)[7, 8] où fut rapporté 33 % de colectomie à 1 an, 59 % à 4 ans et 88 % 7 ans. Il souligna le fait que les patients naïfs d'azathioprine avant l'épisode de CAG obtinrent de meilleurs résultats.

Taux de colectomie dans les études de population :

Dans une étude rétrospective américaine, 185 patients atteints de RCH avaient été traités consécutivement par corticoïdes entre 1970 et 1993. A 1 mois, 54 % des patients étaient répondeurs complets, contre 30 % de répondeurs partielles et 16 % de non répondeurs. Le taux global de colectomie observé à 1 an était de 29 %[54].

Dans l'étude IBSEN, réalisée dans 4 régions du sud-est de la Norvège, 454 patients inclus entre 1990 et 1994 ont été suivis prospectivement durant 10 ans. De façon très surprenante, le taux de chirurgie observé était faible : 7,5 % à 5 ans, dont la majorité (71 %) au cours des deux premières années[55]. A 10 ans, ce taux restait bas, à 9,8 %[56]. En tenant compte de l'extension de la maladie, ce taux s'élevait jusqu'à 19 % à 10 ans chez les patients ayant une colite étendue (E3), contre 8 % et 5 % dans les colites gauche (E2) et les proctites isolées (E1) respectivement. Les auteurs conclurent alors que le pronostic des patients atteints de RCH était meilleur que ce qui avait été précédemment rapporté. Aucune autre étude ne conforta ces résultats.

Mais dans d'autres études réalisées ultérieurement, à Stockholm[26] et à Copenhague[57], le taux cumulé de colectomie à 10 ans était de 28 % et 24 % respectivement. Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait d'une durée d'inclusion trop large (1955-1984 et 1962-2005, respectivement) et des pratiques médicales et chirurgicales qui ont bien changé (utilisation des corticoïdes en 1955, de l'azathioprine en 1975, de la ciclosporine en 1994, et la tendance à éviter la colectomie.

2.3.3. A l'ère de la biothérapie

Les études majeures ayant rapporté leurs taux de colectomie dans la RCH, à l'ère de la biothérapie, sont résumés dans le tableau 2, et présentées ci-dessous.

Taux de colectomie dans les essais cliniques :

Les essais thérapeutiques ACT-1 et ACT-2[53] étaient randomisées en double aveugle et ont évalué l'efficacité de l'infliximab en traitement d'induction et de maintien chez près de 728 patients atteints de RCH modérée à sévère. Ils furent randomisés entre un bras placebo et un bras infliximab (5 ou 10mg/kg), perfusé aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines, jusqu'à la 46ème (ACT-1) et la 22ème (ACT-2) semaine. L'incidence cumulée de colectomie à la 54ème semaine (ACT-1) était de 10 % dans le bras infliximab, contre 17 % dans le groupe placebo (p=0,02), ce qui fait une diminution du risque absolue de 7 %. La différence était significative dans le groupe recevant 10mg/kg (18 sur 242 patients, 8 % ; p=0,007) mais pas dans le groupe 5mg/kg (28 sur 242, 12 % ; p=0,166). Malgré ces résultats, il n'est pas possible de conclure définitivement sur la dose optimale d'infliximab à prescrire. Cette différence potentielle en terme de résultats entre les deux posologies, est controversée et nécessiterait d'être évaluée dans de plus larges études à long terme.

Une étude randomisée en double aveugle évaluant l'infliximab contre placebo a été menée dans la RCH corticorésistante, sévère à modérée. Quarante-cinq patients ont été inclus (24 recevant l'infliximab et 21 le placebo). Sept patients (29 %) dans le groupe infliximab et 14 (67 %) dans le groupe placebo furent colectomisés (p = 0,017; odds ratio, 4,9, IC 95 % [1,4–17]) dans les 3 mois après randomisation[58].

L'équipe de Lees rapporta leur expérience sur 39 patients hospitalisés pour CAG et traités par infliximab : Soixante-six pour-cent (26/39) d'entre eux obtinrent une réponse, évitant ainsi la colectomie pendant l'hospitalisation[59].

Taux de colectomie dans les centres de référence :

Dans le centre de référence de Louvain (Belgique), 121 patients traités par infliximab pour RCH réfractaire, ont été suivis pendant 33 mois. Vingt-et-un d'entre eux (17 %), eurent recours à la colectomie[33].

Une étude rétrospective espagnole rapporta les données sur le traitement d'entretien par infliximab ou azathioprine chez 25 patients présentant une RCH corticodépendantes[60]. Une colectomie était réalisé chez 24 % des patients après un suivi de 15 mois.

Une étude prospective a évalué les résultats à long terme de la cicatrisation muqueuse induite par anti-TNF, à un an, chez des patients souffrant de RCH, afin de déterminer s'il y avait un effet sur le risque augmenté de recourir à la chirurgie, à 3 ans. Quarante-huit patients avec RCH ont été étudiés consécutivement. A un an, 34 d'entre eux (71 %) obtinrent une cicatrisation muqueuse. Le taux de colectomie à 3 ans était de 0 % et 14 % (2/14) chez les patients ayant eu ou non une cicatrisation muqueuse, respectivement. Les taux correspondants à 5 ans étaient de 6 % (2/34) et 36 % (5/14)[61]. Cette étude, malgré sa petite taille, apporta les premières preuves que l'absence de cicatrisation muqueuse pouvait être un facteur de risque important de recours à la colectomie, à long terme.

Récemment, Oussalah a rapporté la plus grande expérience sur l'efficacité et la tolérance de l'infliximab sur à la fois les patients hospitalisés et ceux ambulatoires, présentant une RCH, dans la vraie vie. Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique conduite entre janvier 2000 et aout 2009 dans 5 centres de référence français. Sur toute la cohorte (n=191), 36 patients (19 %) furent colectomisés. Les taux d'incidence cumulée étaient de 16 %, 22 %, 24 % et 39 % à 1, 2, 3 et 6 ans, respectivement[62].

D'autres études se sont plutôt focalisées sur les patients traités par infliximab pour RCH sévère. Ainsi, une étude rétrospective rapporta le taux de colectomie à long terme après infliximab chez 30 patients, dont 14 avec une poussée de CAG[63]. Après un suivi médian de 13

mois, 53 % furent colectomisés. Dans une autre étude rétrospective multicentrique, Kohn et ses collaborateurs rapportèrent les données sur 23 mois de suivi de patients avec RCH sévères réfractaires aux corticoïdes et traités par infliximab[64]. Quinze pour cent d'entre eux eurent recours à la colectomie. Ce taux était plus élevé chez les patients n'ayant reçu qu'une perfusion d'infliximab (35 %) comparé à ceux en ayant reçu deux ou plus (5 % ; $p<0,001$)[64].
L'équipe d'Aratari rapportèrent les résultats à long terme de deux centres de référence ayant traités des patients avec RCH entre 2001 et 2006[65]. Sur les 314 patients hospitalisés durant cette période, 52 (17 %) présentèrent une poussée sévère de leur RCH et furent traités par corticoïdes. Parmi eux, 37 (71 %) étaient répondeurs (groupe 1) et 15 (29 %) étaient non répondeurs (groupe 2). A deux ans le taux de colectomie était de 11 % dans le groupe 1 contre 18 % dans le groupe 2 (aucune différence significative).

L'effet à long terme des autres anti-TNF, tels que l'adalimumab, est relativement inconnu malgré les résultats préliminaires de quelques études n'évaluant l'impact qu'à court terme. Contrairement à la maladie de Crohn, nous n'avons que peu de données sur l'efficacité et le profil de tolérance de l'adalimumab chez les patients avec RCH. Peyrin-Biroulet et ses collaborateurs avaient conduit une étude ouverte afin d'évaluer l'efficacité de l'adalimumab en traitement d'induction chez des patients avec RCH en échec ou intolérants à l'infliximab. Au total, sur les 10 patients enregistrés durant les 4 semaines d'inclusions, six n'eurent aucune réponse dont 2 (33 %) qui nécessitèrent une chirurgie après deux injections d'adalimumab. A la fin de cette étude, deux autres non répondeurs à l'adalimumab furent colectomisés[66]. Cette étude ne permet que de documenter une réponse modérée à l'adalimumab chez des patients avec RCH en échec de traitement par infliximab. D'autres résultats à long terme sont nécessaires, concernant cette molécule.
De façon similaire, Oussalah et ses collaborateurs rapportèrent leur expérience monocentrique sur l'efficacité à long terme de l'adalimumab chez 13 patients en perte de réponse à

l'infliximab ou devenus intolérants. Entre janvier 2006 et janvier 2008, les patients reçurent une dose de charge de 160mg à la semaine 0, et 80mg à la semaine 2, puis 40mg toutes les deux semaines. Six patients (42,2 %) furent colectomisés durant la période de l'étude. L'incidence cumulée de colectomie était de 7,7 %, 15,4 %, 30,8 % et 50,5 % à 1, 3, 6 et 12 mois, respectivement[67].

Taux de colectomie dans les études de populations :

Comme pour la maladie de Crohn, le recours à la colectomie, à l'ère de la biothérapie, reste peu évalué dans les études de population de RCH.

A Stockholm, entre 1999 et 2001, 213 patients avec MICI dont 22 avec RCH furent traités par infliximab. Huit d'entre eux (36 %) nécessitèrent une colectomie après un nombre moyen de 2,6 perfusions d'infliximab[68]. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précautions du fait de l'utilisation de l'infliximab de manière séquentielle et de la petite taille de la population d'étude (n=22).

Enfin, dans une étude rétrospective, l'équipe de Russo rapporta l'expérience anglaise de l'infliximab en traitement d'entretien, dans la RCH réfractaire[69]. Sur les 38 patients ayant reçu le traitement, 7 (18 %) furent colectomisés.

Ainsi les taux cumulés de colectomies semblent relativement inchangés depuis l'utilisation des anti-TNF. Mais les données sont encore insuffisantes. Nous avons donc décidé de rapporter l'expérience de la cohorte de MICI de Nancy.

3. Etude.

3.2. Matériels et méthode

3.2.1. Population d'étude

La cohorte de MICI de Nancy est une cohorte de centre de référence incluant 151 patients avec RCH nouvellement diagnostiqués[16] entre le 15 janvier 2000 et le 24 septembre 2008, en se basant sur les critères de Lennard-Jones[70]. La durée de suivi pour chaque patient était définie par l'intervalle de temps entre la date de diagnostique de RCH et celle des dernières nouvelles ou jusqu'à mi janvier 2010.

Toutes les données démographiques, incluant la date de naissance, celle du diagnostique, de l'extension de la maladie, et les dates des interventions chirurgicales furent prospectivement recueillies.

De plus, nous avons collecté les informations concernant le traitement par 5-ASA oral et local, l'utilisation de corticoïdes par voie intraveineuse ou orale, la ciclosporine, les thiopurines, le methotrexate, et les anti-TNF. Les dates de début et de fin de chaque traitement d'entretien (mésalazine par voie orale ou locale, methotrexate, thiopurines, et anti-TNF) ont été relevées.

Seuls les patients ayant un dossier électronique furent pris en compte pour le recueil des données. Les renseignements concernant la cohorte de MICI de Nancy sont rapportés dans la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no.1404720) qui supervise l'application de la loi sur le traitement des données, des fichiers et des libertés individuelles, entrée en vigueur le 6 Janvier 1978, et modifiée le 6 août 2004, protégeant ainsi les données individuelles des personnes.

3.2.2. Analyses statistiques

Toutes les variables quantitatives sont décrites en médiane et percentile (avec des intervalles d'interquartile (IQR: interquartiles range) allant du 25ème au 75ème percentile). Les proportions sont exprimées en pourcentages avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). L'«événement» défini par le recours à la colectomie relative à la RCH fut évalué par des analyses de survie. Les probabilités cumulées de survie sans événement étaient estimées par la méthode de Kaplan Meier. Le délai jusqu'à colectomie était considéré comme la période démarrant de la date du diagnostic jusqu'à celle de la première chirurgie relative à la RCH ou jusqu'à la date des dernières nouvelles pour les patients n'ayant pas été opérés.

Les patients dont le suivi n'excédait pas 12 mois, étaient exclus de l'analyse. La colectomie était définie par les procédures chirurgicales suivantes : la coloprotectomie totale avec confection d'une iléostomie permanente (selon Brooke) ou d'une iléostomie continente (de type Koch), la colectomie totale avec une anastomose iléorectale ou iléoanale (avec réservoir en J), et enfin, la colectomie avec réservoir iléal sur anastomose iléorectale distale.

Pour étudier les facteurs prédictifs de recours à la colectomie relative à la RCH, les analyses univariées furent réalisées en utilisant le test de log rank. En considérant les variables continues en analyse dichotomique, des valeurs seuil furent déterminées par une analyse ROC[71] (receiver operating characteristic), utilisant la colectomie liée à la RCH comme une variable de classification.

Pour chaque médicament, deux types d'analyses furent réalisées, considérant l'exposition au médicament (analyse dichotomique: « oui » ou « non ») ou la durée de traitement (en se servant d'une analyse ROC pour déterminer le seuil optimal qui sera utilisé en analyse univariée). L'impact des corticoïdes et de la ciclosporine sur le taux de colectomie fut analysé uniquement en utilisant la variable « exposé au médicament », puisque ces médicaments ne sont pas utilisés en traitement d'entretien. Tous les items significatifs obtenus en analyse

univariée furent intégrés dans l'analyse multivariée, en utilisant le modèle de Cox (déterminant une équation de régression logistique et calculant un score d'ajustement de propension). Toutes les variables avec un $p<0,1$ furent intégrées dans le modèle, et seules les variables avec $p<0,05$ étaient retenues. Les résultats sont exprimés sous la forme d'hazard ratios (HRs) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %).

Toutes les valeurs de P furent réparties de part et d'autre et les valeurs inférieures à 0,05 furent considérées comme statiquement significatives. Les analyses statistiques furent réalisées en utilisant MedCalc software, version 11.6.1.0 (MedCalc Software, Belgique).

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques initiales des 151 patients atteints de RCH

Un total de 151 patients furent suivis sur un total de 666 patients-année, avec une médiane de durée de suivi de 58 mois (~5 ans; IQR 25-75th, 32-81 mois). Parmi eux, 76 (50 %) étaient des hommes (Tableau 1). La médiane d'âge au diagnostic de RCH était de 35 ans (IQR 25-75th, 25-44). En appliquant la classification de Montréal[72], 12 % des patients avaient une proctite isolée (E1), 33 % une colite gauche (E2) et 55 % d'entre eux avaient une colite étendue (E3) au moment du diagnostic. Un antécédent familial de MICI était rapporté par 6,7 % des patients (Tableau 1).

3.3.2. L'incidence cumulée de colectomie

Parmi les 151 patients enregistrés dans cette cohorte, 21 (14 %) furent opérés. Les probabilités cumulées de colectomie à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 1,3 % (±0,9 %), 13,5 % (±3,2 %) et 38,2 % (±14,5 %), respectivement (Figure 1).

3.3.3. L'utilisation de chaque médicament dans la RCH

3.3.3.1. 5-ASA local et oral

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 68 % (IC95 % [59,9-75,3] des patients furent traités par 5-ASA oral. Les probabilités de recevoir de la mésalazine orale à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 43,4 % (±4,1 %), 68,1 % (±4,3 %) et de 100 % (±0 %), respectivement. Les taux correspondant pour le 5-ASA local étaient de 8,6 % (±2,3 %), 23,3 % (±4,0 %), et de 76,2 % (±14,9 %), respectivement (Figure 2).

3.3.3.2. Corticoïdes systémiques

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 72 % (IC95 % [65,1-80,0]) des patients furent traités par corticoïdes systémiques. Les probabilités de recevoir une corticothérapie à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 42,8 % (±4,2 %), 75,0 % (±4,0 %), et de 78,1 % (±4,1 %), respectivement. (Figure 2).

3.3.3.3. Methotrexate

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 7 % (IC95 % [3,1-11,6]) des patients furent traités par methotrexate. Les probabilités de recevoir du methotrexate à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 0 % (±0,0 %), 8,8 % (±2,7 %), et de 15,1 % (±5,1 %), respectivement. (Figure 2).

3.3.3.4. Azathioprine

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 49 % (IC95 % [41 % - 57,6 %]) des patients furent traités par azathioprine. Les probabilités de recevoir azathioprine à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 21,3 % (±3,4 %), 48,9 % (±4,7 %) et 71,1 % (±9,3 %) respectivement. (Figure 2).

3.3.3.5. Ciclosporine

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 9 % (IC95 % [4,1-13,3]) des patients furent traités par ciclosporine. Les probabilités de recevoir ciclosporine à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 1,4 % (±0,9 %), 11,5 % (±3,0 %), et 14,6 % (±4,3 %), respectivement. (Figure 2).

3.3.3.6. Anti-TNF

Durant la période entre le diagnostic de RCH et la colectomie – ou – la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas eu de chirurgie, 30 % (n=46) des patients (IC95 % [23 %-38 %]) furent traités par au moins un anti-TNF. Les probabilités de recevoir au moins une perfusion d'infliximab à 1, 5 et 10 ans du diagnostic étaient de 6 % (±1,9 %), 29,0 % (±4,4 %) and 50,3 % (±6,3 %) respectivement. Les taux correspondant pour l'adalimumab étaient de 8,3 % (±2,8 %) et de 33,3 % (±9,2 %) à 5 et 10 ans, respectivement (Figure 2).

3.3.4. Facteurs associés à la colectomie

3.3.4.1. Identification de valeurs seuil pour la durée de traitement en utilisant une analyse ROC.

Comme précédemment décrit[16], afin de réduire le biais relatif aux durées de traitement arbitrairement définies et pour identifier la durée optimale d'exposition aux traitements d'entretien dans la RCH, nous avons d'abord réalisé une analyse ROC sur les durées de traitement d'entretien en utilisant la chirurgie comme une variable de classification. L'analyse ROC n'identifia pas de seuil significatif en termes de durée d'exposition de la mésalazine orale et locale, de l'azathioprine, et des anti-TNF ayant un impact sur le taux de colectomie. L'impact de la durée d'exposition au methotrexate sur le taux de colectomie ne fut pas analysé en raison du faible nombre de patients traités par ce médicament durant la période préopératoire (n=13).

3.3.4.2. Analyse univariée utilisant l'exposition au médicament comme une variable

Les facteurs évalués en analyse univariée par le test de log rank sont montrés dans le tableau 2. L'âge au diagnostic, le genre, les antécédents familiaux de MICI, et l'étendue de la maladie selon la classification de Montréal, n'étaient pas associés au risque de colectomie (Tableau 2). Les 5-ASA locaux et oraux, les corticoïdes systémiques, les thiopurines, le methotrexate, et les anti-TNF n'eurent pas d'impact sur le taux de colectomie.

L'utilisation antérieure de ciclosporine était le seul facteur retrouvé comme étant associé à la colectomie (Tableau 2).

3.3.4.3. L'analyse multivariée

L'utilisation antérieure de ciclosporine restait statistiquement significative en analyse multivariée avec un hazard ratio non ajusté de 4,41 (Tableau 2).

4. Discussion

La prise en charge chirurgicale par la réalisation d'une colectomie reste un élément important à prendre en compte quand un médecin est impliqué dans la prise en charge médicale de colite aigue grave ou de RCH réfractaire.

De façon surprenante, le recours à la colectomie dans la RCH reste peu évalué à l'ère de la biothérapie. En effet, la plupart des centres de référence et des études de populations ont étudié le taux de colectomie dans les sous groupes de patients atteints de RCH traités par infliximab[1, 33, 73]. Récemment, en se référant à une revue d'études rétrospectives de patients atteints de RCH examinés dans le centre pour MICI de la fondation clinique de Cleveland entre 2000 et 2010, Moore et al. montrèrent que 41,2 % d'entre eux (128 cas sur les 311) furent colectomisés[74]. Toutefois, les auteurs ne pouvaient pas évaluer la probabilité de colectomie depuis le diagnostic.

Dans notre étude, nous avons observé que 14 % des patients atteints de RCH nécessitaient d'être colectomisés après un suivi médian de 58 mois et que la probabilité cumulée était de 13,5 % à 5 ans. Ces résultats montrent que la chirurgie reste encore incontournable dans une proportion non négligeable de patients ayant une RCH, à l'ère de la biothérapie. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées dans la RCH pour réduire le taux de colectomie à long terme.

Bien que dans les essais ACT 1 et 2, les patients atteints de RCH avec une activité modérée à sévère et traités par infliximab, étaient moins nombreux à s'être fait opérer après 54 semaines de traitement par rapport à ceux ayant reçu le placebo[9], l'impact des anti-TNF sur le taux de colectomie à long-terme reste inconnu dans la RCH. En effet, aucune étude n'a comparé les patients traités par infliximab à ceux n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, dans la vraie vie.

Dans notre étude, les 5-ASA locaux et oraux, l'azathioprine et les anti-TNF n'étaient pas associés à une diminution du risque de colectomie chez les patients atteints de RCH. Inversement, l'utilisation antérieure de ciclosporine était le seul facteur prédictif de chirurgie, reflétant des formes plus sévères de la maladie.

En utilisant la même cohorte de patients atteints de MICI, dénommée la cohorte de MICI de Nancy, nous avions démontré qu'à la fois l'azathioprine et les anti-TNF étaient associés à un risque plus faible de chirurgie dans la maladie de Crohn[16]. Durant la période entre le diagnostic de maladie de Crohn et la première chirurgie abdominale majeure – ou – la date des dernières nouvelles chez les patients non opérés, 60 % des patients avaient reçu au moins une perfusion d'anti-TNF[16]. Ainsi, la preuve d'une efficacité à long-terme de l'infliximab dans la RCH sur le taux de colectomie reste à prouver et nécessitera plusieurs autres études prospectives. De même, nos résultats concernant le methotrexate doivent être interprétés avec précaution en raison du faible nombre de patients exposés par ce médicament dans notre cohorte. A notre connaissance, la probabilité de recevoir du 5-ASA, de l'azathioprine et des anti-TNF dans la RCH dans la vraie vie était inconnue. Nos résultats montrent que la probabilité de recevoir la mésalazine à 5 ans était de 68,1 %. Les valeurs correspondantes étaient de 48,9 % pour l'azathioprine et 29 % pour l'infliximab. Pours les corticoïdes, le methotrexate et la ciclosporine, ces valeurs étaient de 75 %, 8,8 % et de 11,5 % respectivement.

Les limites de notre étude sont nombreuses. Les données sur la consommation tabagique, l'activité de la maladie, et la réponse endoscopique n'étaient pas évaluées. De plus, la prise en charge thérapeutique de la RCH a pu évoluer durant ces dix dernières années, laissant la possibilité d'un biais de période dans notre cohorte. Cependant, l'ajustement de propension et l'analyse de la durée d'exposition des traitements aussi bien que le délai entre le diagnostic de RCH et le début des traitements par azathioprine ou par anti-TNF avaient pour objectif de réduire ce biais. L'autre limite de notre étude est l'absence de données sur l'observance aux 5-ASA et à l'azathioprine. Les points forts de notre étude reposent sur le schéma de traitement permettant d'obtenir des taux élevés de patients traités par 5-ASA ou par azathioprine (50 à 60 % de la cohorte). De plus, la durée de traitement d'entretien (mésalazine, azathioprine et les anti-TNF) était connue pour chaque patient et seuls les patients ayant un dossier électronique ont été considérés pour conduire cette étude. Ainsi, nous avons été capables d'évaluer l'impact de la durée d'exposition aux 5-ASA, de l'azathioprine et aux anti-TNF sur le recours à la chirurgie, dans la RCH dans un centre de référence.

Ainsi, dans cette étude, à l'ère de la biothérapie, environ un dixième des patients, à 5 ans, ont toujours recours à la colectomie pour RCH. L'utilisation des 5-ASA oraux, de l'azathioprine et des anti-TNF ne semblent pas réduire ce taux à long terme dans la RCH.

5. Conclusions :

Avant l'ère de la biothérapie, entre 30 à 60 % des patients avec une RCH étaient colectomisés à court et moyen terme (10 ans). Ces valeurs variaient en fonction de l'étendue de la maladie et sa sévérité. La plupart des études ont rapporté ces données chez des formes sévères ou modérées. L'impact des immunomodulateurs n'étaient déjà pas évident puisque dans la méta-analyse de Turner aucune évolution du taux de colectomie en 30 ans n'avait été observée.

A l'ère de la biothérapie, le recul est moins important (inférieur à 5 ans), et les valeurs rapportées par les études rétrospectives semblent relativement identiques à celles observées avant l'utilisation des anti-TNF. Seules les formes modérées tendent à être moins opérées bien que toute comparaison entre les résultats d'études observationnelles soit délicate et l'on ne peut tirer des conclusions à ce jour. Deux essais randomisés versus placebo nous permettent de conclure à la diminution du taux de colectomie à un an, d'environ 7 %, chez des patients avec RCH modérées à sévères. Les données à plus long termes restent encore inconnues.

Notre étude permet de rapporter de nouvelles données rétrospectives, à l'ère de la biothérapie, sur une population de centre de référence incluant des RCH de formes modérées à sévères, et prises en charge selon une stratégie « step-up », sur près de 5 ans. Les taux cumulés à 1, 5 et 10 ans, restent similaires à ceux retrouvés dans la littérature avant l'ère de la biothérapie, alors que notre cohorte incluait un nombre plus important de colites étendues (un peu plus de la moitié) et donc plus à risque d'être opérée. L'impact des traitements médicaux, dont les anti-TNF, est difficilement appréciable par le caractère observationnel de notre étude. Aucune association à la colectomie n'a été retrouvée en dehors de la ciclosporine.

Il faudra donc attendre les résultats à long terme des essais randomisés ACT –1 et –2 afin de voir comment évolue cette différence de taux de colectomie. On sera probablement limité par la levée de l'aveugle, l'arrêt du placebo et un « cross-over » qui sera certainement inévitable, à long terme. D'autre part, l'inclusion de patients dans cet essai, sachant qu'il existait un bras placebo, a du porter préférentiellement sur des formes modérées plutôt que sévères. Par ailleurs, les études rétrospectives sont limitées par la sélection des patients, entre ceux éligibles à un anti-TNF (les plus sévères) et ceux qui ne le sont pas (formes légères à modérées). Enfin, les autres immunomodulateurs ne semblent pas influencer le recours à la colectomie, sous réserve des nouvelles stratégies d'intensification de traitement qui ont été étudiés notamment dans la maladie de Crohn[75].

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES

1. Filippi J, Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review. Curr Drug Targets;2011:5.
2. Gustavsson A, Halfvarson J, Jarnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. Am J Gastroenterol 2007;102:2513-9.
3. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587-92.
4. Rayner CK, McCormack G, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous ciclosporin for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:303-8.
5. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:79-84.
6. Bojic D, Radojicic Z, Jewell DP, Travis SP. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. Inflamm Bowel Dis 2009;15:823-8.
7. Arts J, D'Haens G, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:73-8.
8. Moskovitz DN, Van Assche G, Rutgeerts P. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:760-5.
9. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009;137:1250-60; quiz 1520.

10. Oussalah A, Evesque L, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol;105:2617-25.

11. Turner D, Walsh CM, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:103-10.

12. Lichtiger S, Present DH, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-5.

13. Van Assche G, D'Haens G, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1025-31.

14. Bello C, Belaiche J, Reenaers C. Evolution and predictive factors of relapse in ulcerative colitis patients treated with mesalazine after a first course of corticosteroids. J Crohns Colitis;5:196-202.

15. Ardizzone S, Cassinotti A, Porro GB. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol;9:483-489 e3.

16. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. Gut;60:930-6.

17. Travis SP, Stange EF, Gassull M. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis 2008;2:24-62.

18. Brisinda G, Vanella S, Maria G. Surgical prophylaxis of pouchitis in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1257;56:1257-65.

19. Patton D, Gupta N, Heyman MB. Postoperative outcome of colectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr;51:151-4.

20. El-Raouf AA, Hak NG, El-Hemaly M. Outcome of pouch surgery for ulcerative colitis: single center experience. Hepatogastroenterology 2008;55:2130-4.

21. Waljee AK, Higgins PD, Morris AM. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients. Am J Gastroenterol;106:794-9.

22. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Gut 1963;4:299-315.

23. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.

24. Hurlstone DP, Sanders DS, Thomson M. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? Gut 2007;56:838-46.

25. Gonzalez-Lama Y, Fernandez-Blanco I, Gisbert JP. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. Hepatogastroenterology 2008;55:1609-14.

26. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. Gut 1990;31:329-33.

27. Bonnevie O, Binder V, Riis P. The prognosis of ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1974;9:81-91.

28. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. Gut 1985;26:158-63.

29. Froslie KF, Jahnsen J, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology 2007;133:412-22.

30. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterology;2011:30.

31. Seow CH, Newman A, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut;59:49-54.

32. Henriksen M, Jahnsen J, Moum B. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut 2008;57:1518-23.

33. Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2008;2:219-25.

34. Cacheux W, Seksik P, Cosnes J. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2008;103:637-42.

35. Manosa M, Cabre E, Domenech E. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. Inflamm Bowel Dis 1002;2011:21634.

36. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:661-5.

37. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1989;34:1841-54.

38. Beaugerie L, Massot N, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2113-6.

39. Boyko EJ, Perera DR, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1988;23:1147-52.

40. Selby WS, Griffin S, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. Am J Gastroenterol 2002;97:2834-8.

41. Hallas J, Gaist D, Sorensen HT. Appendicectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. Gut 2004;53:351-4.

42. Cosnes J, Carbonnel F, Gendre JP. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. Gut 2002;51:803-7.

43. Radford-Smith GL, Edwards JE, Florin TH. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2002;51:808-13.

44. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. Gut 2004;53:973-9.

45. Ho GT, Lee HM, Satsangi J. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009;104:673-8.

46. Bowen GE, Irons GV, Kirsner JB. Early experiences with azathioprine in ulcerative colitis; a note of caution. Jama 1966;195:460-4.

47. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-30.

48. Campieri M, Lanfranchi GA, Dal Monte PR. Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. Lancet 1981;2:270-1.

49. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317:1625-9.

50. Probert CS, Hearing SD, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003;52:998-1002.

51. Gornet JM, Couve S, Lemann M. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:175-81.

52. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1167-71.

53. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.

54. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255-60.

55. Henriksen M, Jahnsen J, Moum B. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Inflamm Bowel Dis 2006;12:543-50.

56. Solberg IC, Lygren I, Moum B. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009;44:431-40.

57. Jess T, Riis L, Vind I, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Dis 2007;13:481-9.

58. Jarnerot G, Hertervig E, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.

59. Lees CW, Heys D, Arnott ID. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:411-9.

60. Maldonado-Perez B, Castro-Laria L, HerrerÃ-as-Gutierrez JM. P176 - Maintenance therapy with infliximab in corticosteroid-dependent patients with ulcerative colitis (preliminary results). Journal of Crohn's and Colitis 2009; 3: S80 2009;3:S80.

61. Papa A, De Vitis I, Guidi L. P031 - Mucosal healing and risk of colectomy in ulcerative colitis patients. Journal of Crohn's and Colitis 2009; 3: S23-3 2009;3:S23.

62. Oussalah A - Evesque L, Peyrin-Biroulet L. - A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol;105:2617-25

63. Jakobovits Sl Fau - Jewell DP, Jewell Dp Fau - Travis SPL, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1055-60

64. Kohn A Fau - Daperno M, Prantera C. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 747-56

65. Aratari A, Papi C, Caprilli R. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. Dig Liver Dis 2008;40:821-6.

66. Peyrin-Biroulet L - Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. World J Gastroenterol 2007; 13: 2328-32

67. Oussalah A - Laclotte C, Peyrin-Biroulet L. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 966-72

68. Ljung T - Karlen P, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. Gut 2004; 53: 849-53

69. Russo Ea - Harris AW, Ghosh S. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 308-14

70. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;170:2-6; discussion 16-9.

71. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. Am J Epidemiol 1999;150:327-33.

72. Satsangi J, Silverberg MS, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-53.

73. Teisner AS, Ainsworth MA, Brynskov J. Long-term effects and colectomy rates in ulcerative colitis patients treated with infliximab: a Danish single center experience. Scand J Gastroenterol 1457;45:1457-63.

74. Moore L, Gaffney K, Shen B. Comparison of the natural history of ulcerative colitis in African Americans and non-Hispanic Caucasians: A historical cohort study. Inflamm Bowel Dis 1002;2011:21796.

75. Colombel Jf - Sandborn WJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95

ANNEXES

Tableau 1. Taux de colectomie dans la RCH avant l'ère de la biothérapie.

Référence	MA/RC/P/R	Patients (n)	Sévérité de la maladie	Traitement	Colectomie (%)	Temps jusqu'à colectomie
[2]	R	158	Sévère Modérée Légère	Cs suivi de 5-ASA	46 % / 64 % 9 % / 49 % 3 % / 29 %	3 mois / 10 ans
[3]	R	42	Sévère	CsA (4 mg/kg)	33 % / 42 %	1 / 5,5 ans
[4]	R	31	Sévère	CsA (2 mg/kg)	55 %	18 mois
[5]	R	76	Sévère	CsA	42 %	7 ans
[6]	R	32	Sévère	CC et/ou CsA (4 mg/kg)	Répondeurs complets : 32 % Répondeurs incomplets : 77 %	12 ans
[7]	R	86	Sévère	CsA	45 %	3 ans
[8]	R	86	Sévère	CsA	88 %	7 ans
[11]	MA	1948	Modérée à sévère	CC	27 %	Court terme
[12]	CR	11	Sévère	CsA (4mg/kg)	27 %	Court terme
[13]	CR	73	Sévère	CsA 2 mg/kg (35) 4 mg/kg (38)	 9 % 13 %	Court terme
[26]	P	1586			20 % / 28 % / 45 %	5 / 10 / 25 ans
[54]	P	185		CC (orale ou intraveineuse)	29 %	1 an
[55]	P	454		Sulfasalazine, 5-ASA,	7,50 %	5 ans
[56]	P	423		5-ASA, traitement local, CC,	9,80 %	10 ans
[57]	P	1575		5-ASA, CC, AZA ou 6MP	24 %	10 ans

MA : méta-analyses, CR : études contrôlées et randomisées, P : études prospectives, R : études rétrospectives, CC : corticoïdes, CsA : ciclosporine, AZA : azathioprine, MTX : methotrexate, 6MP : 6-mercaptopurine.

Tableau 2. Taux de colectomie dans la RCH à l'ère de la biothérapie

Référence	MA/CR/P/R	Patients	Sévérité de la maladie	Traitement	Colectomie (%)	Temps jusqu'à colectomie
[2]	P	24	Modérée à sévère	IFX	46 %	2 ans
[9]	CR	484	Modérée à sévère	IFX	10 %	1 an
[31]	R	115	Modérée à sévère	IFX	40 %	Court terme
[33]	P	121	Modérée à sévère	IFX	17 %	33 mois
[59]	R	39	Colite aigue grave	IFX	44 %	Court terme
[60]	R	25	Modérée	IFX +AZA	24 %	15 mois
[61]	P	48	Modérée	IFX	Avec CM : 0/6 % Sans CM : 14/36 %	3/5 ans
[62]	R	191	Modérée à sévère	IFX	18.8 %	18 mois
[63]	R	30	Sévère	IFX	53 %	13 mois
[64]	R	83	Sévère	IFX	15 %	Court terme
[65]	R	52	Sévère	IFX	18 %	2 ans
[66]	P	10	Légère à sévère	ADA	20 %	Court terme
[67]	P	13	Modérée à sévère	ADA	7.7 % 25.4 % 30.8 % 50.5 %	1 mois 3 mois 6 mois 1 an
[68]	P	22	Modérée à sévère	IFX	36 %	Court terme
[69]	R	38	Modérée à sévère	IFX	18 %	5-14 mois

MA : méta-analyses, CR : étude contrôlée et randomisée, P : étude prospective, R : étude rétrospective, IFX : infliximab, AZA : azathioprine, ADA : adalimumab, CM : cicatrisation muqueuse.

Tableau 3. Caractéristiques des 151 patients avec RCH diagnostiqués entre 2000 et 2008.

	Médiane	**IQR, 25ème – 75ème**
Durée de la maladie (mois)	26	13 – 53
Age à l'inclusion (ans)	35	25 – 44
Age au diagnostic (ans)	32	22 – 43
Antécédents familiaux de MICI	7	3 – 11
	%	**IC 95 %**
Genre masculin	50	42, 3 – 58,4
Classification de Montréal		
E1 (proctite isolée)	12	6,38 – 16,9
E2 (colite gauche)	33	25,2 – 40,6
E3 (colite étendue)	55	47,3 – 63,6
Médicaments utilisés dans la RCH et reçus avant colectomie ou jusqu'à la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas été opérés		
Mésalazine local	20	14,0 – 27,0
Mésalazine orale	68	59,9 – 75,3
Mésalazine orale et local	72	64,3 – 79,1
Corticoïdes oraux ou IV	72	65,1 – 80,0
Azathioprine	49	41 – 57,6
Methotrexate	7	3,1 – 11,6
Anti-TNF	30	23,0 – 37,9
Ciclosporine	9	4,1 – 13,3

MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IC : intervalle de confiance ; IV : intraveineux

Tableau 4. Analyses uni- et multivariées pour les facteurs prédictifs de colectomie dans la RCH

Critères/Covariables	Valeur de P en analyse univariée[1]	OR[2]	IC 95 %[3], OR	Valeur de P en analyse multivariée[4]
Durée de la maladie (mois)	*0,57*	–	–	–
Age à l'inclusion (ans)	*0,67*	–	–	–
Age au diagnostic (ans)	*0,58*	–	–	–
Genre masculin	*0,23*	–	–	–
Classification de Montréal		–	–	–
E1 (proctite isolée)	*0,09*	–	–	–
E2 (colite gauche)	*0,69*	–	–	–
E3 (colite étendue)	*0,13*	–	–	–
Traitement médical avant colectomie			–	–
Mésalazine local	*0,08*	–	–	–
Mésalazine orale	*0,26*	–	–	–
Mésalazine orale/local	*0,12*	–	–	–
Corticoïdes	*0,13*	–	–	–
Thiopurines	*0,99*	–	–	–
Methotrexate	*0,51*	–	–	–
Anti-TNF	*0,95*	–	–	–
Ciclosporine	*< 0,0001*	40,41	10,75 à 11,13	*0,002*

[1]Log rank test; ;

[2]Odds ratio de colectomie

[3]Intervalle de confiance à 95 %

[4]Modèle de Cox avec ajustement de propension

Figure 1. Probabilité cumulée de colectomie depuis le diagnostic de RCH.

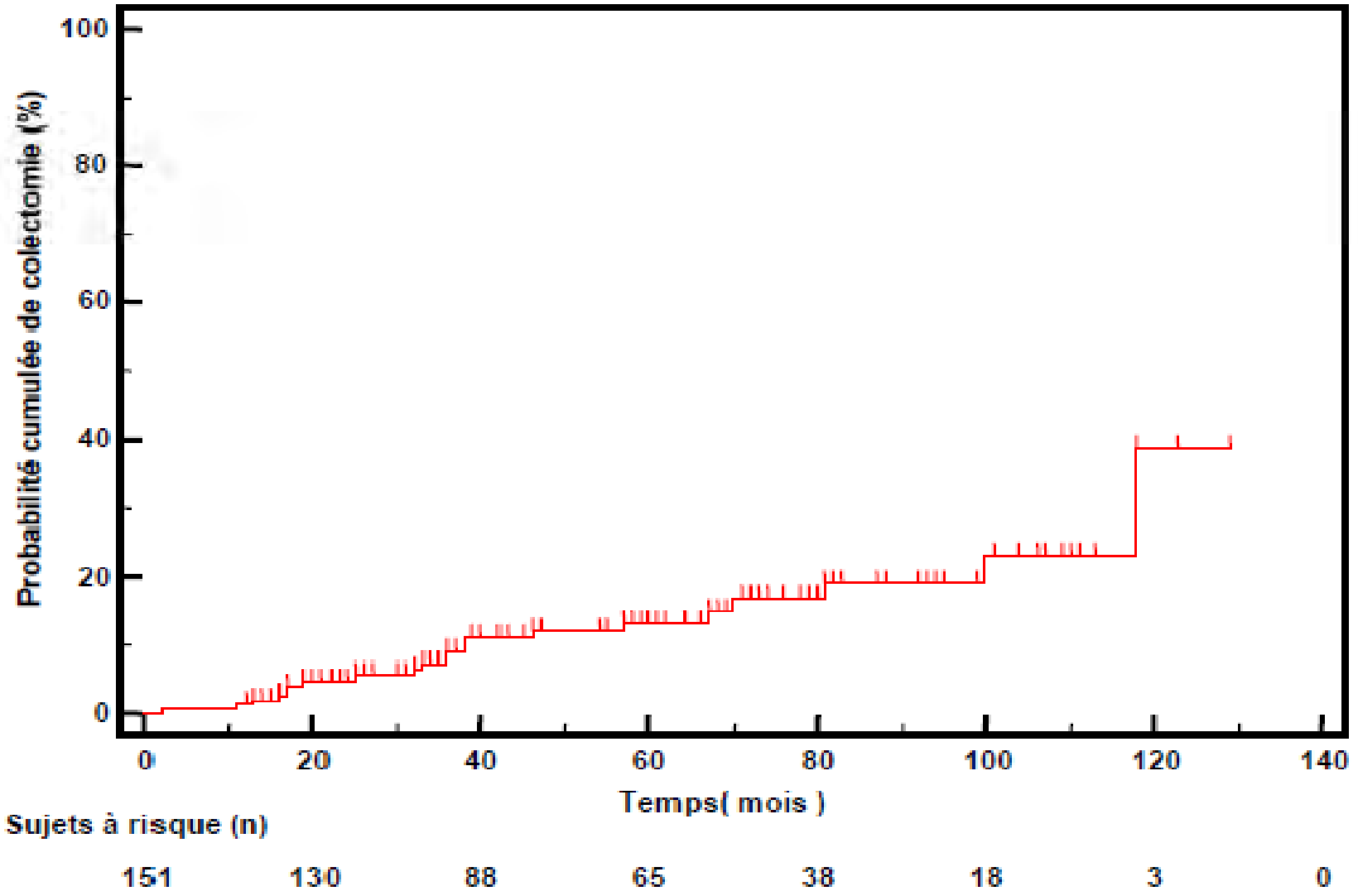
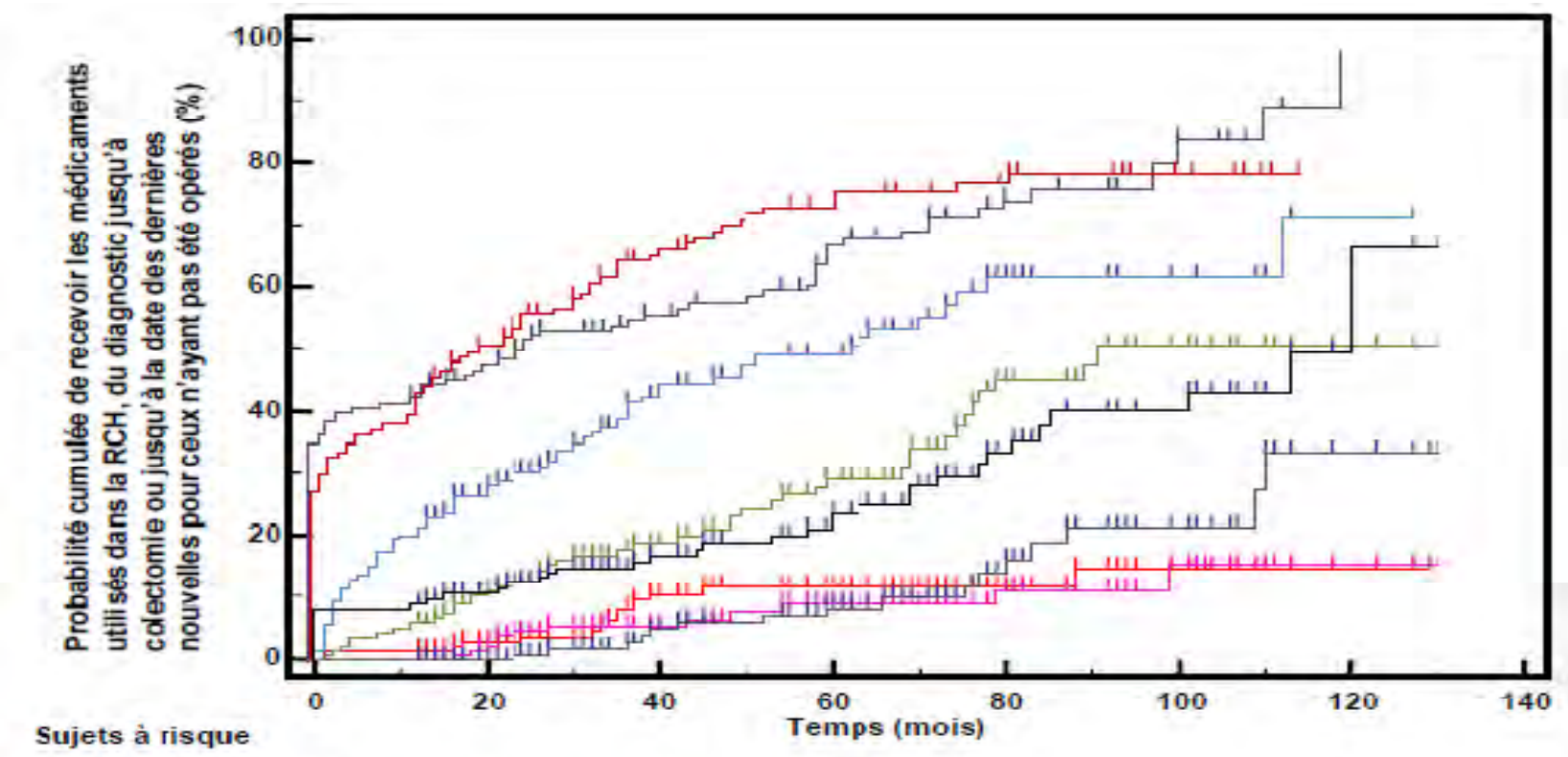


Figure 2. Probabilité cumulée de recevoir les médicaments depuis le diagnostic de RCH jusqu'à colectomie ou jusqu'à la date des dernières nouvelles chez ceux n'ayant pas été opérés.



Sujets à risque							
Mesalazine orale	92	66	46	30	18	9	0
Corticoïdes	101	65	37	22	13	7	0
Thiopurines	139	93	54	39	14	7	1
Ciclosporine	148	127	85	65	38	19	4
Infliximab	151	78	77	55	26	15	3
Adalimumab	149	132	88	68	38	20	4
Methotrexate	150	130	87	65	39	20	4
5-ASA local	139	121	82	59	34	20	2

Impact of medications on colectomy rate in newly diagnosed ulcerative colitis (2000-2008)

Nicolas Williet[1], MD, Claire Pillot[1], MD, Abderrahim Oussalah[1], MD, Vincent Billioud[1], MD, Jean-Baptiste Chevaux[1], MD, Laurent Bresler[2], MD, PhD, Marc-André Bigard[1], MD, PhD, Jean-Louis Gueant[1], MD, PhD, Laurent Peyrin-Biroulet[1], MD, PhD,

[1] *Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Université Henri Poincaré 1, Vandoeuvre-lès-Nancy;*

[2] *Department of Digestive Surgery, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.*

Grant support: none

Abbreviations: ACT: Active Ulcerative Colitis Trial; 5-ASA: 5-aminosalicylates; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IPAA: ileal pouch-anal canal anastomosis; IPDRA: ileal pouch distal rectal anastomosis; IQR: interquartile range; IBD: inflammatory bowel disease; ROC: receiver operating characteristic; TNF: tumor necrosis factor; UC: ulcerative colitis.

Correspondence: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology,

University Hospital of Nancy-Brabois,

Université Henri Poincaré 1

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 3 83 15 36 31

Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail : peyrin-biroulet@gmail.com

Disclosures: none

Writing assistance: none

Authors contributions: Nicolas Williet: acquisition of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Claire Pillot: acquisition of data; Abderrahim Oussalah: statistical analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Vincent Billioud: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Jean-Baptiste Chevaux: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Laurent Bresler critical revision of the manuscript for important intellectual content; Marc-Andre Bigard: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Jean-Louis Gueant: critical revision of the manuscript for important intellectual content; Laurent Peyrin-Biroulet: study concept and design, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, study supervision.

ABSTRACT

Background & Aims: In the era of biologics, data on the cumulative incidence of colectomy are scarce in patients with ulcerative colitis (UC). The impact of 5-aminosalicylates (5-ASA), azathioprine and anti-tumor necrosis factor (TNF) treatment on the long-term need for surgery is unknown.

Methods: This was an observational study of a referral centre cohort. The cumulative incidence of UC-related colectomy was estimated using the Kaplan-Meier method. Independent predictors of surgery were identified using Cox proportional hazards regression with propensity scores adjustment. The electronic charts of 151 incident cases of UC from Nancy University Hospital, France, diagnosed between 2000 and 2008, were reviewed through January 2010.

Results: The median follow-up time per patient was 58 months. Twenty-one (14 %) underwent surgery. The cumulative probability of colectomy was 13.5 % at 5 years from the time of diagnosis. The probability of receiving oral mesalamine at 5 years was 68.1 %. The corresponding figures were 48.9 % for azathioprine and 29.0 % for infliximab. For corticosteroids, methotrexate and ciclosporin these figures were 75 %, 8.8 %, and 11.5 %, respectively. Using multivariate Cox proportional hazards regression analysis after propensity score adjustment, previous use of ciclosporin was the only independent predictor for colectomy (HR=4.41; 95 % CI 1.75 to 1.13).

Conclusions: About one-tenth of patients still require colectomy for UC at 5 years in the era of biologics. Oral 5-ASA, azathioprine and anti-TNF therapy are not associated with reduced need for colectomy.

Keywords: Ulcerative colitis; colectomy; 5-ASA; azathioprine; infliximab.

INTRODUCTION

The ultimate goal of medical therapy in ulcerative colitis (UC) is to avoid colectomy while also reducing complications from the disease and eliminating side effects from medical therapy[1].

In the pre-biologic era, 29 % of adult patients with UC underwent colectomy in population-based cohorts[1]. In a referral center-based cohort, Gustavsson et al. reported a long-term follow-up study of a cohort of 158 patients with UC, who were treated during 1975-1982 with intensive intravenous corticosteroid therapy and subsequent maintenance monotherapy with 5-aminosalicylates (5-ASA). At three months, the colectomy rates were 46 % in severe UC, 9 % in moderate UC and 3 % in mild UC. At 10 years, the long-term colectomy rates were 64 %, 49 % and 29 %, respectively[2]. All other referral center-based cohorts reported colectomy rates in patients treated with ciclosporin in the pre-biologic era[3-8]. Hence, the need for colectomy outside the setting of severe UC was poorly investigated in the pre-biologic era.

Between 10 and 36 % of adult patients treated with infliximab for UC underwent colectomy in clinical trials, referral center studies and population-based cohorts[1]. Similarly to the pre-biologic era, data regarding the need for colectomy in UC patients with mild to moderate UC, i.e. patients who never received anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy, are scarce in the era of biologics.

The Active Ulcerative Colitis Trial (ACT) 1 and 2 have nicely demonstrated that infliximab treatment is associated with a lower risk of having colectomy at 1 year[9]. In a retrospective multicenter study, among 191 UC patients who received infliximab therapy, 36 (18.8 %) underwent colectomy after a median follow-up per patient of 18 months[10]. Whether infliximab reduces the long-term requirement for surgery in UC remains unknown. To our knowledge, the impact of 5-ASA and thiopurines on the need for colectomy in UC has never

been assessed so far. Indeed, most clinical trials have focused on the impact of steroids and ciclosporin on colectomy rate in UC.[11-15]

The aim of our study was therefore to assess for the first time the cumulative incidence of colectomy in the era of biologics and to investigate the impact of maintenance treatments (5-ASA, immunomodulators and anti-TNF therapy) on the need for surgery in UC using a well-defined referral center-based cohort, namely the Nancy inflammatory bowel disease (IBD) cohort[16].

MATERIAL AND METHODS

Study population

The Nancy IBD cohort is a referral centre-based cohort including 151 patients newly diagnosed with UC[16]. The patients were first diagnosed with UC between 15 January 2000 and 24 September 2008, using the Lennard-Jones criteria[70]. The duration of follow up for each patient was based on the date of diagnosis and the date of the last follow-up, up to January 2010.

All demographic information including date of birth, date of UC diagnosis, extent, and dates of surgeries were prospectively recorded. In addition, we also collected information regarding treatment with oral and local 5-ASA, oral and/or intravenous steroids, ciclosporin, thiopurines, methotrexate, and anti-TNF agents. The start and end dates for each maintenance treatment (local and oral mesalamine, methotrexate, thiopurines, and anti-TNF agents) were recorded. Only the patients' electronic charts were reviewed to conduct this study.

Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no.1404720), which supervises the implementation of the act

regarding data processing, data files and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals.

Statistical analysis

All quantitative variables are described as medians and percentiles (interquartile range (IQR) 25-75th percentile). Proportions are expressed as percentages and 95 % confidence intervals (95 % CI). The 'event' of UC related colectomy was evaluated using survival analysis. The cumulative probabilities of event-free survival were estimated using the Kaplan-Meier method. The time to colectomy was considered to begin at the date of UC diagnosis and end at the date of occurrence of the first UC-related surgery or last known follow-up. Patients with follow-up times of <12 months were excluded from the analysis. Colectomy was defined by the following procedures: proctocolectomy with permanent ileostomy (Brooke ileostomy) or with continent ileostomy (Kock pouch), colectomy with ileorectal anastomosis or with ileal pouch-anal canal anastomosis (IPAA), and colectomy with stapled ileal pouch distal rectal anastomosis (IPDRA). To look for independent predictors for UC-related colectomy univariate analyses were carried out using the log-rank test. When considering continuous variables for dichotomous analysis, cut-off values were determined by receiver operating characteristic (ROC) analysis[71], using UC-related colectomy as a classification variable. For each medication, two different types of analysis were performed, considering either exposure to the drug (analyzed as "yes or no") or duration of treatment (using ROC analysis to determine the optimal cut-off value to be used in univariate analysis). The impact of corticosteroids and ciclosporin on colectomy rate was analyzed only using "exposure to the drug" as a variable because these drugs are not maintenance treatments. All significant items obtained in univariate analyses were integrated into a Cox proportional hazards regression

using a stepwise selection method. All variables with $P<.1$ were included in the model, and the variables with $P<.05$ were retained in the model. Results are shown as hazard ratios (HRs) and 95 % CIs. All the reported P-values were two-sided, and P-values of < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc software, version 11.6.1.0 (MedCalc Software, Belgium).

RESULTS

Baseline characteristics of the 151 patients with UC

A total of 151 patients were followed for a total of 666 person-years, with a median follow-up duration of 58 months (~5 years; IQR 25-75th, 32-81 months). Of these patients, 76 (50 %) were male (Table 1). The median age at UC diagnosis was 35 years (IQR 25-75th, 25-44). When the Montreal classification[72] was applied to the baseline characteristics, 12 % of the patients had proctitis (E1), 33 % of the patients had left-sided colitis (E2) and 55 % of the patients had extensive colitis (E3) at the time of diagnosis. A familial history of IBD was reported by 6.7 % of the patients (Table 1).

Cumulative incidence of colectomy

Of the 151 patients who were enrolled in the cohort, 21 (14 %) underwent surgery. The cumulative probabilities of colectomy at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 1.3 % (±0.9 %), 13.5 % (±3.2 %) and 38.2 % (±14.5 %), respectively (Figure 1).

Use of local and oral 5-ASA

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 68 % (95 %CI [59.9-75.3]) of patients were treated with oral 5-

ASA. The probabilities of receiving oral mesalamine at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 43.4 % (±4.1 %), 68.1 % (±4.3 %) and 100 % (±0 %), respectively. The corresponding rates for local 5-ASA were 8.6 % (±2.3 %), 23.3 % (±4.0 %), and 76.2 % (±14.9 %), respectively (Figure 2).

Use of systemic corticosteroids

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 72 % (95 %CI [65.1-80.0]) of patients were exposed to systemic corticosteroids. The probabilities of receiving corticosteroids at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 42.8 % (±4.2 %), 75.0 % (±4.0 %), and 78.1 % (±4.1 %), respectively (Figure 2).

Use of methotrexate

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 7 % (95 %CI [3.1-11.6]) of patients were treated with methotrexate. The probabilities of receiving methotrexate at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 0 % (±0.0 %), 8.8 % (±2.7 %), and 15.1 % (±5.1 %), respectively (Figure 2).

Use of azathioprine

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 49 % (95 % CI [41 % to 57.6 %]) of patients were treated with azathioprine. None of the patients was treated with 6-mercaptopurine. The probabilities of being treated with azathioprine from the time of diagnosis were 21.3 % (±3.4 %), 48.9 % (±4.7 %) and 71.1 % (±9.3 %) at 1, 5 and 10 years, respectively (Figure 2).

Use of ciclosporin

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 9 % (95 %CI [4.1-13.3]) of patients were exposed to ciclosporin. The probabilities of receiving ciclosporin at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 1.4 % (±0.9 %), 11.5 % (±3.0 %), and 14.6 % (±4.3 %), respectively (Figure 2).

Use of anti-TNF treatment

During the time between UC diagnosis and colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 30 % (n=46) of patients (95 % CI 23 % to 38 %) received at least one anti-TNF agent (Table 1). The probabilities of receiving at least one infliximab infusion from the time of diagnosis at 1, 5 and 10 years from the time of diagnosis were 6 % (±1.9 %), 29.0 % (±4.4 %) and 50.3 % (±6.3 %), respectively. The corresponding figures for adalimumab were 8.3 % (±2.8 %) and 33.3 % (±9.2 %) at 5 and 10 years, respectively (Figure 2).

Factors associated with colectomy

Identification of cut-off values for treatment duration using ROC analysis

As previously described[16], to reduce the risk of bias related to arbitrarily defined treatment durations and to identify the optimal duration of exposure to maintenance treatment of UC, we first performed ROC analysis on maintenance treatment durations using the surgery outcome as a classification variable. ROC analysis did not identify a significant threshold for the duration of local and/or oral mesalamine, azathioprine, and anti-TNF treatment with respect to colectomy (data not shown). The impact of the duration of

methotrexate treatment on colectomy rate was not analyzed because of the low number of patients treated with this drug during the preoperative period (n=13).

Univariate analysis using exposure to the drug as a variable

The factors that were evaluated in univariate analysis using the log rank test are shown in table 2. Age at diagnosis, gender, familial history of IBD, and extend of disease according to the Montreal classification were not associated with the risk of colectomy (Table 2). Local and/or oral 5-ASA, systemic steroids, thiopurines, methotrexate, anti-TNF therapy had no impact on colectomy rate. Previous use of ciclosporin was the only factor found to be associated with colectomy (Table 2).

Multivariate analysis

Previous use of ciclosporin remained statistically significant in multivariate analysis, with an unadjusted HR of 4.41 (Table 2).

DISCUSSION

Surgical management with a colectomy remains a key endpoint when a physician is involved in the management of medical refractory or acute severe UC.

Surprisingly, the need for colectomy remains poorly investigated in the era of biologics in UC. Indeed, most referral center and population-based studies investigated colectomy rates in the subgroup of UC patients treated with infliximab[1, 33, 73]. Recently, using a retrospective chart review of patients with UC who were seen in the Center for IBD at the Cleveland Clinic Foundation from 2000 to 2010, Moore et al. found that 128 out of 311 (41.2

%) of patients underwent colectomy[74]. The authors could not evaluate the probability of colectomy from the time of UC diagnosis. We found that 14 % of UC patients underwent colectomy after a median follow-up of 58 months and that the cumulative probability of colectomy was 13.5 % at 5 years. These findings indicate that surgery is still required in a significant proportion of UC patients in the era of biologics and that new therapeutic strategies should be developed to reduce long-term colectomy rate in UC.

In the ACT 1 and 2 trials, UC patients with moderately to severely active disease treated with infliximab were less likely to undergo colectomy through 54 weeks than those receiving placebo[9]. However, the impact of anti-TNF therapy on the long-term need for colectomy in UC was unknown. Indeed, no studies compared infliximab-treated patients to those who never received anti-TNF therapy in a real life setting.

In our study, local and/oral 5-ASA, azathioprine and anti-TNF therapy were not associated with a decreased risk of colectomy in UC patients. Previous use of ciclosporin was the only predictive factor of surgery, reflecting more severe UC. Using the same cohort of IBD patients, namely the Nancy IBD cohort, we previously demonstrated that both azathioprine and anti-TNF therapy were associated with a lower risk for surgery in Crohn's disease[16]. During the time between Crohn's disease diagnosis and the first major abdominal surgery or last follow-up in patients who did not undergo surgery, 60 % of patients had received at least one anti-TNF agent[16]. Hence, whether infliximab proves to be a disease modifying treatment in UC in the long term remains to be elucidated and will require further long-term prospective studies as only 30 % of patients received anti-TNF therapy in our cohort. Similarly, our results on methotrexate should be interpreted with caution due to the low number of patients who were exposed to this drug.

To our knowledge, the probability of receiving 5-ASA, azathioprine and anti-TNF therapy in UC in a real life setting was unknown. Our findings indicate that the probability of receiving oral mesalamine at 5 years was 68.1 %. The corresponding figures were 48.9 % for azathioprine and 29.0 % for infliximab. For corticosteroids, methotrexate and ciclosporin these figures were 75 %, 8.8 %, and 11.5 % respectively. There were several limitations to our study. Data on smoking, disease activity and endoscopic response were not available. The therapeutic management of UC has evolved over the last 10 years, raising the possibility of a time-trend bias in the reported cohort. However, the propensity score adjustment and analysis of exposure times to treatments as well as time delay between UC diagnosis and starting treatment with azathioprine or anti-TNF therapy aimed to reduce this bias. Another limitation to our study is the lack of assessment of adherence to 5-ASA and azathioprine.

The strengths of our study reside in the treatment regimen of the patients because 50-60 % of them received 5-ASA or azathioprine. In addition, information on the duration of maintenance treatment (mesalamine, azathioprine and anti-TNF agents) was available for each patient in this referral centre cohort and only the patients' electronic charts were reviewed to conduct this study. As such, we were also able to assess the impact of the duration of 5-ASA, azathioprine and anti-TNF treatment on the requirement for surgery.

In conclusion, in the era of biologics, about one-tenth of patients still require colectomy for UC at 5 years. The use of oral 5-ASA, azathioprine, and anti-TNF agents does not appear to reduce the long-term need for surgery in UC.

FIGURES LEGENDS

Figure 1. Cumulative probability of colectomy from the time of UC diagnosis.

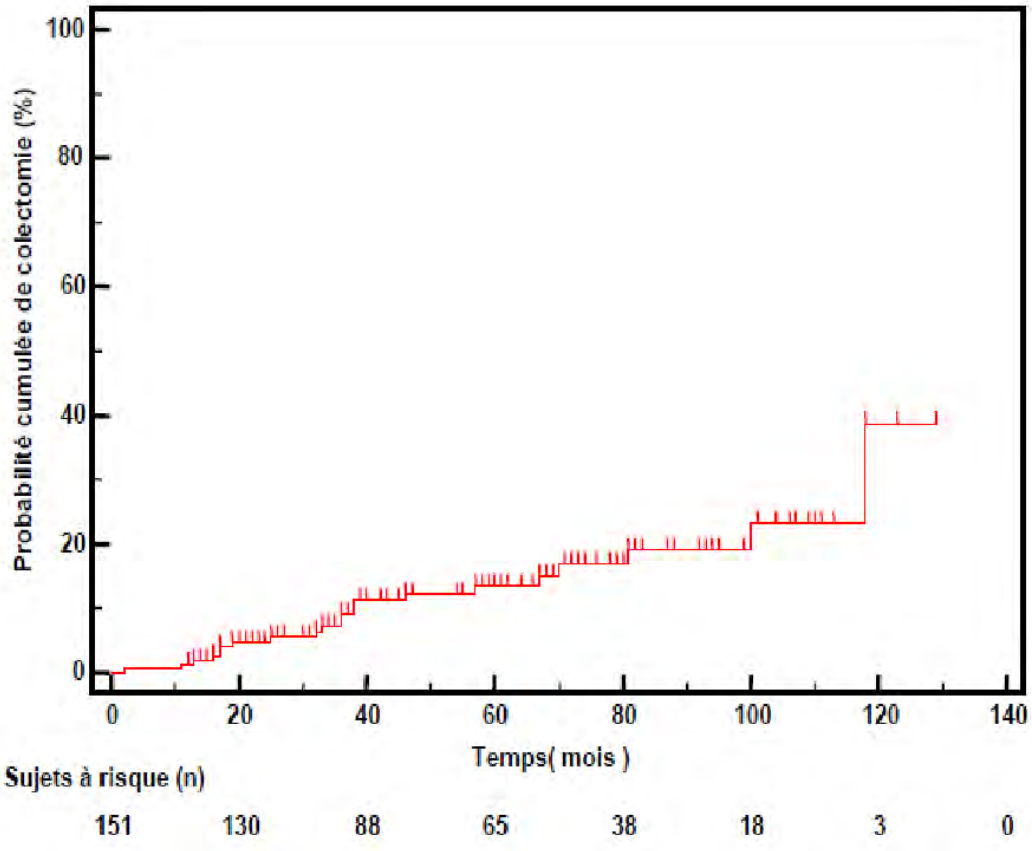


Figure 2. Cumulative probability of receiving medications from the time of UC diagnosis to colectomy or last follow-up in patients who did not undergo surgery.

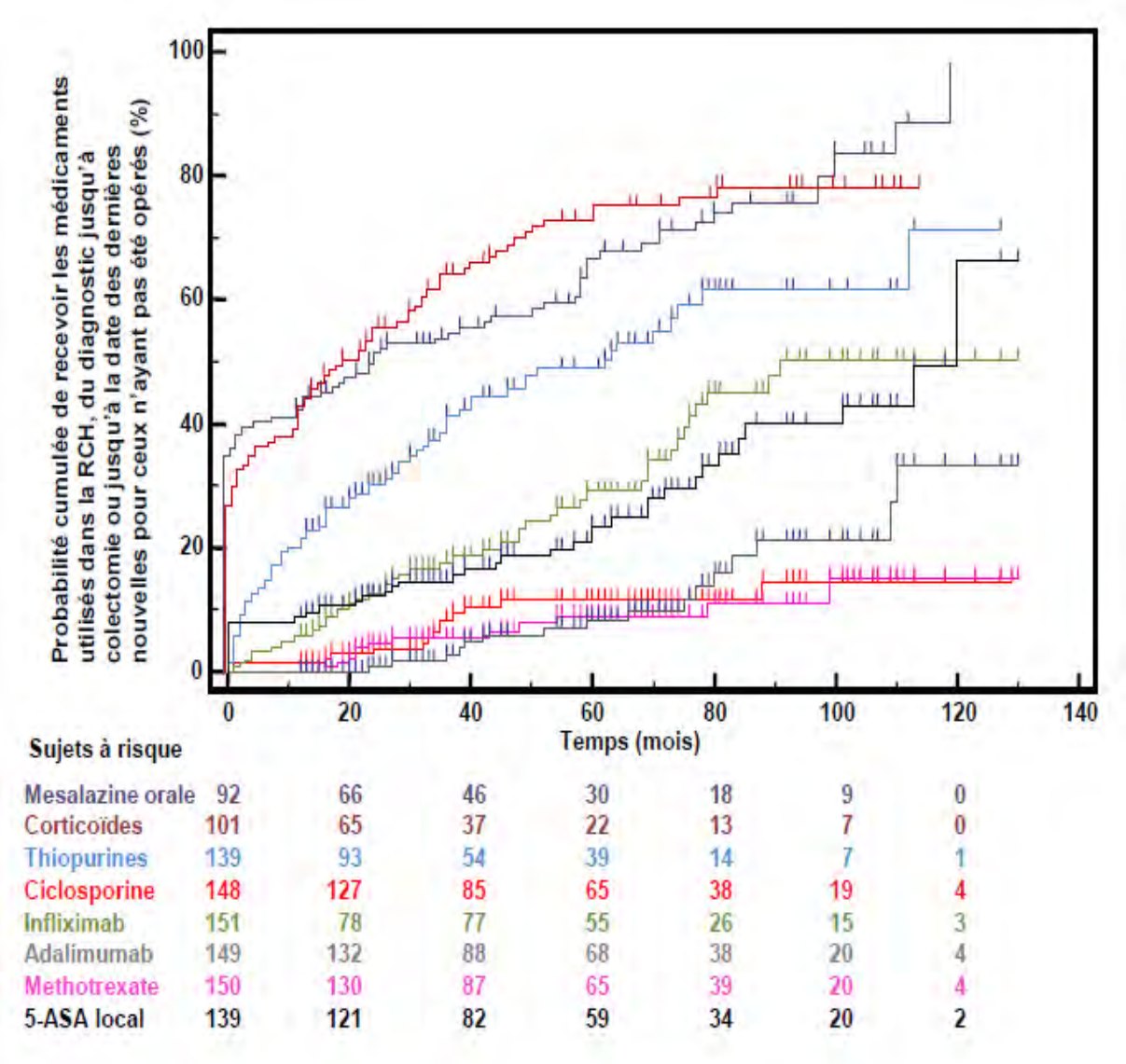


Table 1. Characteristics of the 151 patients who were diagnosed with ulcerative colitis between 2000 and 2008

	Median	**IQR, 25th - 75th**
Disease duration (months)	26	13 – 53
Age at study inclusion (years)	35	25 – 44
Age at diagnosis (years)	32	22 – 43
Familial history if IBD	7	3 – 11
	%	**95 % CI**
Male gender	50	42. 3 – 58.4
Montreal classification		
E1 (proctitis)	12	6.38 – 16.9
E2 (left-sided colitis)	33	25.2 – 40.6
E3 (extensive colitis)	55	47.3 – 63.6
Ulcerative colitis 's medications received before colectomy or last-follow up in patients who were not operated on		
Local mesalamine	20	14.0 – 27;0
Oral mesalamine	68	59.9 – 75.3
Oral/local mesalamine	72	64.3 – 79.1
Oral and/or IV corticosteroids	72	65.1 – 80.0
Azathioprine	49	41 – 57.6
Methotrexate	7	3.1 – 11.6
TNF antagonists	30	23.0 – 37.9
Ciclosporin	9	4.1 – 13.3

NOTE. IBD: Inflammatory Bowel disease; CI: Confidence interval

Table 2. Univariate and multivariate analysis for predictors of colectomy in ulcerative colitis

Criterion/Covariates	P-value univariate[1]	OR[2]	95 % CI, OR	P-value Multivariate[3]
Disease duration (months)	*.57*	–	–	–
Age at study inclusion years)	*.67*	–	–	–
Age at diagnosis (years)	*.58*	–	–	–
Male gender	*.23*	–	–	–
Montreal classification		–	–	–
E1 (proctitis)	*.09*	–	–	–
E2 (left-sided colitis)	*.69*	–	–	–
E3 (extensive colitis)	*.13*	–	–	–
Medical treatment before colectomy			–	–
Local mesalamine	*.08*	–	–	–
Oral mesalamine	*.26*	–	–	–
Oral/local mesalamine	*.12*	–	–	–
Corticosteroids	*.13*	–	–	–
Thiopurines	*.99*	–	–	–
Methotrexate	*.51*	–	–	–
TNF antagonist	*.95*	–	–	–
Ciclosporin	*< .0001*	4.41	1.75 to 11.13	*.002*

[1]Log rank test; ;

[2]OR for colectomy

[3]Cox proportional-hazards regression (stepwise method)

REFERENCES

1. Filippi J, Allen PB, Hebuterne X, et al. Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review. Curr Drug Targets 2011 (In Press).

2. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, et al. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. Am J Gastroenterol 2007;102:2513-9.

3. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587-92.

4. Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, et al. Long-term results of low-dose intravenous ciclosporin for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:303-8.

5. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:79-84.

6. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, et al. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. Inflamm Bowel Dis 2009;15:823-8.

7. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:73-8.

8. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:760-5.

9. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology 2009;137:1250-60.

10. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol 2010;105:2617-25.

11. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:103-10.

12. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-5.

13. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1025-31.

14. Bello C, Belaiche J, Louis E, et al. Evolution and predictive factors of relapse in ulcerative colitis patients treated with mesalazine after a first course of corticosteroids. J Crohns Colitis 2011;5:196-202.

15. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:483-9.

16. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, et al. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. Gut 2011;60:930-6.

17. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;170:2-6.

18. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. Am J Epidemiol 1999;150:327-33.

19. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-53.

20. Teisner AS, Ainsworth MA, Brynskov J. Long-term effects and colectomy rates in ulcerative colitis patients treated with infliximab: a Danish single center experience. Scand J Gastroenterol 2010;45:1457-63.

21. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2008;2:219-25.

22. Moore L, Gaffney K, Lopez R, et al. Comparison of the natural history of ulcerative colitis in African Americans and non-Hispanic Caucasians: A historical cohort study. Inflamm Bowel Dis 2011 (In Press).

RESUME DE LA THESE:

Introduction: A l'ère de la biothérapie, les données d'incidence cumulée de colectomie sont encore rares chez les patients atteints de rectocolites hémorragiques (RCH). L'impact des 5-aminosalicylés (5-ASA), de l'azathioprine et des anti-TNF (tumor necrosis factor) sur le recours à la chirurgie à long terme reste inconnu.
Méthode: C'était une étude observationnelle d'une cohorte de centre de référence. L'incidence cumulée de colectomie liée à la RCH a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs prédictifs indépendants de chirurgie furent identifiés en utilisant le model de Cox (réalisant une équation de régression logistique et calculant un score d'ajustement de propension). Les données ont été recueillies à l'hôpital universitaire de Nancy jusqu'au 15 janvier 2010 à partir des dossiers électroniques de 151 cas de RCH diagnostiqués entre 2000 et 2008.
Résultats: Le suivi médian par patient était de 58 mois. Vingt-et-un (14 %) furent colectomisés. Les probabilités cumulées de colectomie étaient de 1,3 % et 13,5 % à 1 et 5 ans du diagnostic. La probabilité à 5 ans de recevoir des 5-ASA oraux était de 68,1 %. Les valeurs correspondantes pour l'azathioprine et l'infliximab étaient de 48,9 % et 29,0 % respectivement. Pour les corticoïdes, le methotrexate et la ciclosporine, ces valeurs étaient de 75 %, 8,8 % et 11,5 % respectivement. L'analyse multivariée, après ajustement de propension, retrouvait l'utilisation antérieure de ciclosporine comme seul facteur prédictif indépendant de colectomie (Hazard ratio à 4,41, avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,75 et 1,13).
Conclusions: A l'ère de la biothérapie, environ un dixième des patients à 5 ans ont toujours recours à la colectomie dans le cadre de leur RCH. L'utilisation des 5-ASA oraux, de l'azathioprine et des anti-TNF n'est pas associée à une diminution de ce taux.

Titre en anglais

Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis.* (reviewing)

Titre en français

Recours à la colectomie et impact des traitements dans la rectocolite hémorragique, à l'ère de la biothérapie

Mots clés

Rectocolite hémorragique; colectomie; 5-ASA; azathioprine; infliximab

INTIULES ET ADRESSE DE L'U.F.R:

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex