



**HAL**  
open science

# Prévalence et valeur pronostique de la destruction de la paroi intestinale dans la maladie de Crohn précoce évaluée par IRM ou scanner

Mathilde Morin

► **To cite this version:**

Mathilde Morin. Prévalence et valeur pronostique de la destruction de la paroi intestinale dans la maladie de Crohn précoce évaluée par IRM ou scanner. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932089

**HAL Id: hal-01932089**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932089v1>**

Submitted on 23 Nov 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.



## 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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Mathilde PORTIER MORIN**

Le 14 novembre 2016

**PREVALENCE ET VALEUR PRONOSTIQUE  
DE LA DESTRUCTION DE LA PAROI INTESTINALE  
DANS LA MALADIE DE CROHN PRECOCE  
EVALUEE PAR IRM OU SCANNER**

Membres du jury :

M. le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET,	Président
M. le Professeur Laurent BRESLER,	Juge
Mme. le Professeur Valérie CROISE-LAURENT,	Juge
Mme. le Docteur Camille ZALLOT,	Juge



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL

Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY

Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE

Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN

Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU

Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL

Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET

Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT  
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

#### **49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

##### **5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

#### **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

#### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====  
**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS



**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET**

**Professeur d'Hépatologie et Gastro-Entérologie**

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

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre grand soutien dans l'élaboration de cette thèse.

Je suis très admirative de votre capacité de travail et reconnaissante de votre disponibilité à tout moment. Votre volonté de partager votre savoir-faire et vos connaissances, ont rendu la préparation de ce travail très enrichissante. Je vous remercie de m'avoir initiée à la recherche clinique.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A notre Maître et juge**

**Monsieur le Professeur Laurent BRESLER**  
**Professeur de Chirurgie Générale et Digestive**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

## **A notre Maître et Juge**

**Madame le Professeur Valérie CROISE LAURENT**

**Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale**

Vous me faites l'immense honneur de juger mon travail.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Pour votre disponibilité, votre aide précieuse dans la relecture de nombreux examens d'imagerie, et pour votre dynamisme constant, je vous suis extrêmement reconnaissante.

Puisse ce travail exprimer toute mon admiration et témoigner de mon profond respect.

**A notre juge,**

**Madame le Docteur Camille ZALLOT,**

**Praticien Hospitalier du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Nancy,**

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci pour toutes les compétences acquises à tes côtés pendant ces 3 années d'internat, pour ta patience à mes débuts et ta bonne humeur au quotidien, ainsi que pour tout le temps que tu dédies aux internes.

Que ce travail soit, pour toi, l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

**A Monsieur le Professeur Bronowicki, chef de service du service d'Hépatogastro-Entérologie au CHU de Nancy,**

Je vous remercie pour votre confiance et votre accompagnement tout au long de mon internat. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Bigard, Professeur d'Hépatogastroentérologie au CHU de Nancy,**

Je suis heureuse d'avoir pu partager avec vous votre grande expérience, y compris à travers toutes les anecdotes que vous racontez si bien. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Choné, et Monsieur le Docteur Watelet,**

Merci de m'avoir initiée à l'oncologie digestive. Je garde un très bon souvenir de mon semestre au secteur 1. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Docteur Chevaux, Monsieur le Docteur Lopez, Madame le Docteur Barraud, Madame le Docteur Bensenane, Monsieur le Docteur Hudziak, Monsieur le Docteur Nani.**

Merci pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises et votre encadrement tout au long de ces 3 années d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

**A Madame le Docteur D'Huart, Monsieur le Docteur Collet, Madame le Docteur Geist, Madame le Docteur Delique, Monsieur le Docteur Benghanem, Monsieur le Docteur Kull.**

Merci pour votre gentillesse, votre accueil pendant mon semestre à l'hôpital de Mercy, et votre patience lors de mes débuts en endoscopie ! Veuillez recevoir l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Billioud, Monsieur le Docteur Zirabe, Monsieur le Docteur Réville, Monsieur le Docteur Mougenel.**

Merci pour le très bon semestre passé à l'Hôpital Schuman au sein de votre équipe, et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, particulièrement en endoscopie.

**A l'ensemble des médecins de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.**

Merci pour les connaissances que vous m'avez apportées en cancérologie. Veuillez recevoir ici mon plus profond respect.

**A Arthur Belle,**

Merci pour ton accueil dès mon arrivée en Lorraine, et pour ta gentillesse. Je reste très admirative de ton savoir et ta capacité à le transmettre, merci de t'investir autant dans la formation des internes.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir transmis le goût de la médecine. Merci pour votre amour, votre soutien, et votre confiance pendant toutes ces années d'étude.

**A Wandrille,**

Merci de m'avoir appris avec une patience d'ange, les bé abats d'Excel ! Merci pour ton soutien et le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

**A mes grand-mères:**

Merci pour votre soutien, vos encouragements et toute l'affection que vous m'apportez. Je suis fière de vous présenter mon travail.

**A mes beaux parents:**

Merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée dans nos projets professionnels et personnels. Merci pour votre soutien constant et vos encouragements. Merci aussi de m'avoir accueillie si facilement dans votre famille, je suis très heureuse d'en faire partie !  
Merci d'être présents aujourd'hui.

**A Adélaïde,**

Même si tu n'as jamais trop compris ce que je trouvais de passionnant à cette drôle de spécialité ! Je te remercie sincèrement pour ton soutien incontestable et ton écoute pendant toutes ces années. Merci à toi et Nico d'être à mes côtés aujourd'hui.

**A Béatrice,**

Merci petite sœur de m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années ! Merci pour ta compréhension et ta confiance. Tu resteras mon meilleur public pour raconter des histoires de gastro ! Je suis sûre que tu seras une super médecin ! Merci d'être venue de Lille aujourd'hui pour partager ce moment.

**A Charlotte et Rémy,**

Charlotte, une co interne unique, pleine d'idées, au dynamisme débordant, et sur qui on peut toujours compter. Et Rémy, un ami toujours à l'écoute. Pour votre accueil et votre générosité à tous les deux, merci !

**A Guillaume,**

Pour tes conseils toujours bienveillants, et ton accueil depuis mon arrivée en Lorraine, merci !



**A mes ex-co-internes : Oliviane, Sébastien, Manu, Virginie, Charlène, Chloé, Bastien, Linda, Marie-Lise, Marion, Anne, Wissam, Jean, Sarah et Sarah, Célia, Julien, Raphaëlle et Simon**

Merci pour votre accueil dans la team HGE Lorraine, pour tous ces bons moments partagés en stage, autour des délicieux plateaux du self, les footing, les soirées des JFHOD, aux journées des jeunes gastro, et bien sûr, pour toutes ces folles journées de DES... Et ce ne sont pas les dernières !

Ces années d'internat n'auraient pas été pareilles sans votre amitié !

**A Jean-Baptiste, Laurène, Mathilde (x2), Hortense, Delphine, Carole** : mes co-internes hors HGE !

**A l'ensemble des équipes paramédicales** que j'ai pu rencontrer pendant mon internat. Merci pour votre accueil et le travail que nous avons accompli ensemble. Une pensée particulière pour l'équipe infirmière de Schuman !

**A Géraldine, Lucie, Bertille, Vivien, Bastou, Gauthier, Barth, Flo, Virginie, Max et Clèm, Caro, Quentin, Chloé et Benoit, Chloé et Edouard, Juliette, Clémence, Camille et Marthe**: Les copains rouennais qui m'ont toujours encouragés pendant ces années d'études. Merci pour tous les bons moments passés ensemble !

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Sommaire

INTRODUCTION.....	18
I. Qu'est-ce que la Maladie de Crohn ?.....	19
A.Définition .....	19
B.Epidémiologie.....	19
C.Signes cliniques de la MC .....	19
II. Quel bilan réaliser au diagnostic ? .....	21
A.Cartographie lésionnelle : .....	21
B.Bilan biologique initial:.....	21
C.Bilan infectieux initial: .....	21
III. Histoire naturelle de la maladie de Crohn.....	23
A.Le phénotype de l'atteinte intestinale .....	23
B.Evolution de l'atteinte luminale de la MC.....	24
C.Complications.....	24
IV. Les complications pariétales de la MC .....	27
A.Qu'est-ce que le "Bowel Damage" (BD) ? .....	27
B.Activité de la MC.....	28
C.Influence de la localisation de la MC sur les complications pariétales .....	28
D.Facteurs prédictifs connus d'évolution sévère. ....	29
E.Impact des traitements sur les complications de la MC.....	29
V. Place de l'imagerie dans le diagnostic des complications.....	31
VI. Les scores radiologiques .....	33
A.Le score MaRIA .....	33
B.Index de Lémann (IL).....	33
VII. Problématique et construction de notre étude .....	34
VIII. Bibliographie Préface .....	35
IX. Article : Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome.....	40
X. Conclusion / Limites / Perspectives.....	71

## INTRODUCTION

La Maladie de Crohn (MC) crée une inflammation chronique de la paroi intestinale, ce qui induit une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin.

Au cours du temps, la MC est associée à l'apparition de complications pariétales que sont les sténoses, les fistules, et les abcès. Ces complications, diagnostiquées dans la majorité des cas, à un stade clinique tardif, nécessitent un recours fréquent à la chirurgie.

La MC évolue par poussées, entrecoupées de phases de rémission. En période d'activité, les symptômes nuisent gravement à la qualité de vie des patients. Une hospitalisation est malheureusement souvent nécessaire pour ré équilibrer la maladie.

La MC précoce correspond aux premiers mois d'évolution de la MC. Il a été montré que cette période de la maladie était particulièrement propice à l'introduction de traitements de fond (traitements anti Tumor Necrosis Factor et Immunosuppresseurs) permettant de prévenir l'apparition des complications ultérieures. Nous nous sommes donc intéressés à cette phase précoce de la maladie où la prise en charge peut changer radicalement la sévérité ultérieure de la maladie.

De manière à intervenir avant l'apparition des complications, nous avons cherché à identifier les facteurs associés à une maladie plus sévère afin d'opter pour une prise en charge thérapeutique plus agressive d'emblée chez ces patients et bloquer ainsi l'évolution de la maladie.

Le but de notre étude était d'estimer, pour la première fois, la prévalence et valeur pronostique de la destruction de la paroi intestinale dans la MC précoce, évaluée par IRM ou scanner.

# **I. Qu'est-ce que la Maladie de Crohn ?**

## **A. Définition**

La MC et la Recto Colite Hémorragique (RCH) forment la famille des **Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)**. Ces deux maladies se caractérisent par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif, ce qui aboutit progressivement à une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin.

La MC est une maladie chronique pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

## **B. Epidémiologie**

La MC touche habituellement **les sujets jeunes**. Il existe deux pics diagnostics :

- un premier entre 20 et 40 ans
- un second entre 55 et 65 ans.

MC touche plus souvent **les femmes**. Le sex ratio H/F pour la MC est de 0,8.

L'incidence de la MC augmente dans les pays développés.

En France l'incidence est actuellement de 8,2 pour 100.000 habitants.

## **C. Signes cliniques de la MC**

### **o Digestifs :**

Les principaux symptômes digestifs sont :

- des **diarrhées** chroniques glairo-sanglantes,
- des **douleurs** abdominales,
- éventuellement associés à une perte de poids,
- une fistule ou un abcès ano-périnéale

Dans les formes iléales sténosantes, un **syndrome de Koenig** peut être présent. Celui-ci correspond à des douleurs abdominales avec ballonnements post prandiaux, soulagés par l'émission de gaz et de selles.

### **o Extra digestifs :**

Les manifestations extra-digestives associées sont :

- un érythème noueux,
- des douleurs articulaires,
- une aphtose buccale,
- une uvéite,
- une épisclérite.

Un syndrome inflammatoire systémique est associé.

La MC doit être évoquée devant toute diarrhée prolongée, toutes douleurs abdominales prolongées associées à un syndrome inflammatoire biologique et/ou une anémie et/ou des signes de malabsorption et/ou une altération de l'état général chez un patient jeune, et/ou des signes extra digestifs.

## II. Quel bilan réaliser au diagnostic ? (1)

Le diagnostic de MC est posé par un faisceau d'arguments.

### A. Cartographie lésionnelle :

- Endoscopique :

- **Fibroscopie Oesogastroduodénale (FOGD)** avec biopsies duodénales, antrales et fundiques systématiques, et biopsies des lésions macroscopiques.
- **Iléo-coloscopie** avec biopsies iléales et coliques étagées systématiques,

- **Entéro IRM** (ou à défaut, entéro- TDM ou échographie)

- **Examen proctologique**

Le bilan est complété en fonction des situations :

- IRM pelvienne : si suspicion d'atteinte ano-périnéale

- Vidéo Capsule du grêle : si les lésions visualisées lors du bilan endoscopique n'expliquent pas la symptomatologie (en raison du risque de sténose, une capsule Patency ou une entéro IRM doit être réalisée au préalable).

- Bili-IRM : en cas de perturbations du bilan hépatique, particulièrement en cas de cholestase.

- Bilan dermatologique / Rhumatologique / Ophtalmologique : en cas de signe clinique d'appel.

### B. Bilan biologique initial:

NFS, CRP, Albuminémie, Ferritinémie, Vit B12, folates, Vit D sérique, bilan hépatique, Créatininémie.

Les sérologies ANCA et ASCA sont proposées en cas de colite isolée dans le but d'orienter le diagnostic entre une maladie de Crohn colique (ASCA) et une rectocolite hémorragique (pANCA).

### C. Bilan infectieux initial:

Ce bilan à pour but d'éliminer les diagnostics différentiels infectieux.

- Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, VZV

- Coproculture avec recherche de clostridium difficile et sa toxine.
- Examen parasitologique des selles et sérologie de l'anguillulose en cas de séjour récent en zone tropicale.



### **III. Histoire naturelle de la maladie de Crohn**

C'est une **maladie trans-murale** qui peut toucher **l'ensemble du tube digestif** : de l'œsophage à l'anus. L'atteinte est **discontinue**.

#### **A. Le phénotype de l'atteinte intestinale**

Dés 1988, il a été suggéré que les patients opérés pour une complication perforante (abcès ou fistule), étaient exposés plus rapidement à une récurrence chirurgicale (2). De plus celle-ci survenait préférentiellement selon le même mode lésionnel (2).

3 phénotypes ont été identifiés :

- **les formes pénétrantes** (ou perforantes) : présentant des abcès et/ou des fistules,
- **les formes sténosantes**,
- les formes ni perforantes ni sténosantes, appelées aussi **inflammatoires**.

En 1998 la **classification de Vienne** est élaborée(3). Elle classe les patients atteints de MC en fonction de 3 critères :

- l'âge du début des symptômes (A)
- la localisation de l'atteinte digestive (L) : iléale, colique, iléocolique, tractus digestif haut.
- le phénotype de maladie (B) : sténosant, perforant, ni perforant ni sténosant (appelé aussi "inflammatoire")

Cette classification est revue en 2006 lors du Congrès International de Montréal. (4) Ce sont les critères de Montréal, actualisés en 2006 qui sont utilisés aujourd'hui dans la pratique courante.

**Table 1 Vienna and Montreal classification for Crohn's disease**

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

\*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.

†“p” is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

## B. Evolution de l'atteinte luminale de la MC

Au diagnostic :

1/3 des patients ont une atteinte iléale,

1/3 une atteinte colique,

1/3 une atteinte iléo-colique(5).

La localisation initiale de la maladie n'est que très rarement modifiée au cours du temps(5).

L'atteinte ano-périnéale est initialement retrouvée chez moins d'1/4 des patients au diagnostic. Et au cours de l'évolution, 50% des patients présenteront une atteinte ano-périnéale(6).

## C. Complications

### o Hospitalisation

Le taux d'hospitalisation est de 82% la première année après le diagnostic. Ensuite, environ 20% des patients sont hospitalisés tous les ans. (7)

La durée moyenne de séjour est de 8 à 9 jours.

- Chirurgie

La progression des lésions pariétales peut conduire au développement de complications qui ne sont pas accessibles au traitement médical et doivent être opérées.

50% des malades seront opérés dans les 20 ans qui suivent le diagnostic(5).

La résection des lésions peut permettre un intervalle de temps sans symptômes, mais la récurrence est inéluctable. La chirurgie intervient donc, dans la MC, comme traitement électif des complications, en association au traitement médical.

Le risque d'une seconde intervention chirurgicale est de 16 % et 28 %, un an et 10 ans après la première chirurgie(5).

La récurrence endoscopique post-opératoire en l'absence de traitement de fond est évaluée entre 65 et 90 % dans les 12 mois, et entre 80 et 100 % à trois ans; le taux de récurrence clinique en l'absence de traitement de fond est d'environ 20 à 25 % par an.(8) (9)

- Complications extra-intestinales associées à la MC

\* **Fracture osseuse** (10)

\* **Thrombose veineuse** (11)

\* **Maladies inflammatoires associées aux MICI:**(10)

- la cholangite sclérosante primitive,

- la spondylarthrite ankylosante,

- l'uvéite,

- le pyoderma gangrenosum,

- l'érythème noueux.

Et plus particulièrement avec la MC:(10) l'asthme, les atteintes bronchiques inflammatoires, le psoriasis, la péricardite, la polyarthrite rhumatoïde.

- Complications néoplasiques digestives

\* **Dysplasie colorectale**

Incidence de 0.5% après 10-20 ans d'évolution (12) (13)

\***Cancer colo-rectal (CCR)**

Pathologie néoplasique la plus fréquente au cours des MICI. Le sur-risque de CCR n'est présent dans la MC qu'en cas de localisation colique.

Risque relatif entre 1.4-2.1 (14) (15) (16)

Les facteurs de risques de CCR sont : (17)

- une maladie évoluant depuis plus de 10 ans,
- l'étendue de la maladie (l'atteinte pancolique),
- un antécédent de CCR chez un parent au premier degré avant l'âge de 50 ans,
- la présence d'une cholangite sclérosante primitive associée,
- l'activité de la MC

Le dépistage du CCR passe par la recherche de dysplasie lors des coloscopies régulières : pour les MC pancoliques, à partir de 6 à 8 ans après le diagnostic. (17)

### **\*Adénocarcinome du grêle**

Risque relatif entre 21.1-41.6 (14) (15) (18) (16)

### **\*Lymphome**

Risque relatif entre 3 et 5 lorsque le patient est traité par Thiopurine,(19).

#### ○ Complications néoplasiques extra-digestives

L'évaluation de ce risque est souvent discordant selon les études.

Cependant, dans une méta-analyse incluant 8 études en population (20), le risque relatif de cancers était augmenté pour: le tractus digestif haut, le cancer bronchique, le cancer de la vessie, les cancers cutanés.

## IV. Les complications pariétales de la MC

### A. Qu'est-ce que le "Bowel Damage" (BD) ?

Lors des poussées inflammatoires, il peut apparaître **des lésions pariétales**. Ce sont les **sténoses, les abcès et les fistules**.

Dès le diagnostic, 20% des patients ont déjà une atteinte pariétale à type de fistule, sténose ou abcès (21). Vingt ans après le diagnostic, ce chiffre s'élève à 50% (21).

Ces lésions tissulaires irréversibles ainsi que les opérations qui en résultent constituent ce que les anglo-saxons appellent le BD. Il peut être quantifié par **l'Index de Lémann (IL)** (22) (23). Parallèlement aux travaux réalisés sur la Polyarthrite Rhumatoïde, la destruction pariétale de la MC est devenue une cible thérapeutique majeure.

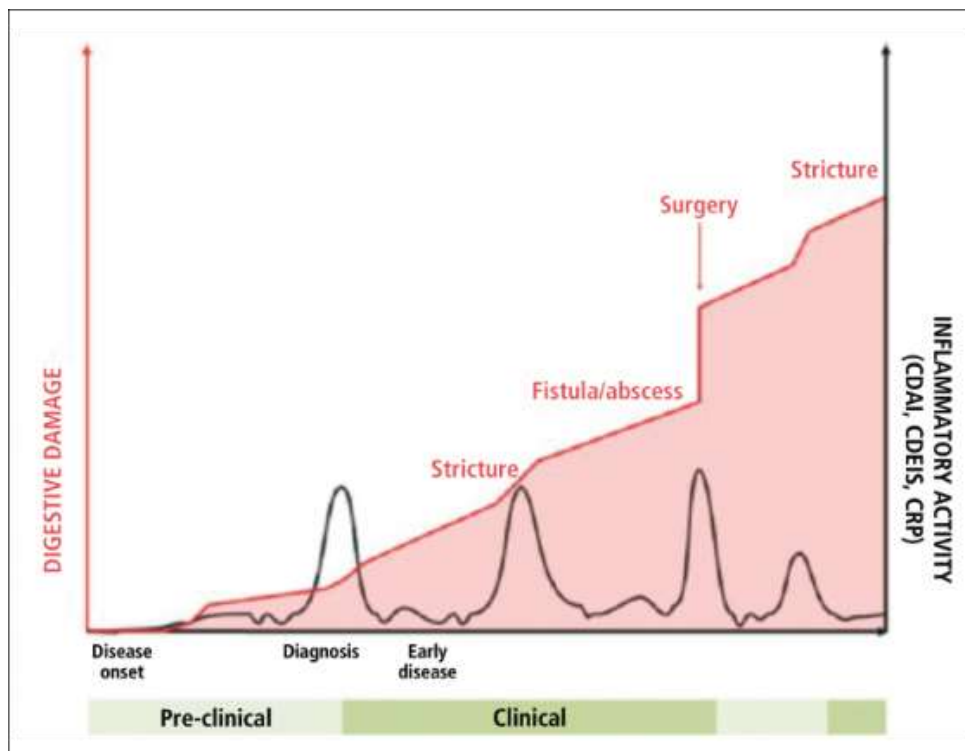


Fig: Score de Lémann : reflet des lésions tissulaires cumulées dans la MC au cours de son évolution(22)

## B. Activité de la MC

On distingue la destruction pariétale séquellaire des poussées, de l'activité de la maladie. Celle-ci est **le reflet de l'inflammation digestive** qui varie rapidement au cours du temps. La maladie reste active en permanence chez 1% des patients. Seulement 10% des patients vivent une phase de rémission prolongée en l'absence de traitement médical (5).

Et pour tous les autres, la maladie évoluera sous la forme de poussées entrecoupées de phases de rémissions(24).

Elle peut être évaluée par différentes façons:

- **Scores cliniques:** le score CDAI (Crohn Disease Activity Index), l'indice de Harvey-Bradshaw (HBI)
- **Scores endoscopiques:** Le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity), score de Rutgeerts (évaluation post chirurgicale)
- **Scores radiologiques:** MaRIA (25), CDAS, Score de Nancy, Score de Clermont-Ferrand, CDMRIS.
- Le dosage sérique de la **CRP**.
- **La Calprotectine fécale.**

## C. Influence de la localisation de la MC sur les complications pariétales

Le phénotype sténosant, perforant ou inflammatoire est lié au siège initial des lésions.

Les atteintes grêliques se compliquent de sténoses, de perforation et parfois de fistule.(26) Inversement les formes coliques restent longtemps inflammatoires.(26)

Les lésion ano-périnéales sont quasi exclusivement pénétrantes, à type d'abcès et/ou de fistule.(26)

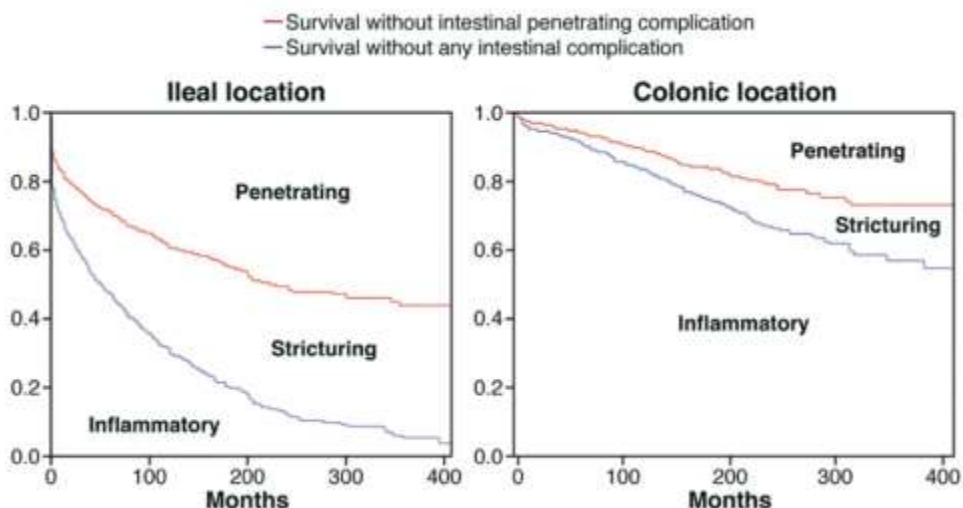


Fig : Histoire naturelle de la MC en fonction de sa localisation (26)

#### D. Facteurs prédictifs connus d'évolution sévère.

Le groupe de Saint-Antoine a démontré que la présence de 2 des 3 facteurs suivants est associée à une maladie sévère à cinq ans :(27)

- MC diagnostiquée **avant l'âge de 40 ans**,
- présence d'une **maladie péri anale**,
- recours aux **corticostéroïdes au diagnostic**.

**Le tabagisme** est associé aussi à d'avantage de complications. (28)

#### E. Impact des traitements sur les complications de la MC

Dans 25 à 40% des cas, les poussées évoluent spontanément favorablement.(29) (30)

Dans les autres cas, un traitement médicamenteux doit être instauré.

Le traitement de première ligne est la corticothérapie. Celle-ci permet une rémission dans 60 à 90% des cas. Malheureusement 1/3 des patients vont devenir cortico-dépendants.(31)

La prise de corticoïde n'influe pas sur l'évolution à long terme de la MC. Les formes chroniques actives nécessitent un traitement immuno-suppresseur ou anti TNF alpha. L'utilisation des Immuno-suppresseurs et des Anti TNF permet de diminuer le recours à la chirurgie.

Dans une étude Nancéenne, il a été montré que l'absence de complication pariétale de la MC et un traitement Anti TNF prolongé sont associés à un recours plus rare à la

chirurgie. Le traitement par Azathioprine diminue le risque chirurgical plus modérément. (32)

Etant donné les effets indésirables immunologiques et le coût de ces médicaments, leur utilisation doit être réfléchie.

Chez les malades qui ont des facteurs pronostics de sévérité, on doit envisager un traitement agressif. Chez les autres, une telle prise en charge n'est pas nécessaire d'emblée et l'introduction précoce des immuno-modulateurs ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie (33).

Les patients à haut risque nécessitent un suivi rapproché, tant sur le plan clinique, que biologique, endoscopique ou morphologique. Ainsi le traitement peut être intensifié rapidement en cas de réponse insuffisante.

L'identification de facteurs prédictifs de sévérité au diagnostic est donc indispensable pour une prise en charge adaptée, tant sur le plan thérapeutique que pour décider du rythme et des modalités de surveillance.



## **V. Place de l'imagerie dans le diagnostic des complications**

Ces dernières années, les techniques d'imagerie se sont considérablement développées, et sont devenues très performantes pour évaluer la MC.

L'imagerie permet de déterminer, au diagnostic la localisation de l'atteinte initiale de la maladie, puis de rechercher l'apparition de complications et d'évaluer la réponse aux traitements. L'imagerie vient compléter de façon non-invasive, l'endoscopie, l'histologie, les marqueurs d'inflammation sériques et fécaux, et la clinique dans l'évaluation de la MC. Elle apporte des informations non accessibles aux autres examens, sur l'état de la paroi intestinale, ainsi que la présence des signes péri-digestifs. (34), (35), (36), (37), (38)

Les imageries en coupe les plus utilisées sont l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et la Tomodensitométrie (TDM). Leur sensibilité et spécificité dans l'évaluation de la MC est globalement comparable.

La TDM utilise des rayons X, alors que l'IRM construit une image à partir du rayonnement magnétique émis par l'organisme. A la différence de la TDM, l'IRM n'est donc pas irradiante. L'évaluation répétée et rapprochée de patients jeunes est donc préférentiellement faite par IRM. (34)

Pour une meilleure sensibilité et spécificité, il est nécessaire de distendre la lumière digestive par un produit hyperosmolaire une heure avant l'acquisition des images.(34). L'utilisation de séquences de diffusion, permet de sursoir au remplissage colique en colo-IRM, qui est souvent mal toléré par les patients (nausées, troubles du transit). (39)

Les signes radiologiques pariétaux évalués par l'IRM et la TDM sont :

- L'épaississement pariétal par de l'œdème ou de la fibrose
- La présence de sténose ou de fistule
- L'intensité de la prise de contraste
- L'aspect stratifié de la paroi
- Les ulcérations
- L'hyperintensité du signal en séquence de diffusion (en IRM uniquement).

Les signes péridigestifs sont :

- La présence d'abcès.
- Le signe du peigne : qui correspond à une hyperhémie mésentérique.
- L'infiltration de la graisse péri-digestive.
- Les adénopathies régionales.
- 

Les critères radiologiques pathologiques ont été combinés pour constituer des scores reproductibles, tels que le MaRIA et l'index de Lémann.

## **VI. Les scores radiologiques**

### **A. Le score MaRIA (40) (25) (41)**

A l'IRM, les principales lésions corrélées avec l'activité et l'inflammation de la MC sont :

- l'épaisseur pariétale,
- le rehaussement pariétal,
- l'œdème mural
- la présence d'ulcères.

C'est en utilisant ces paramètres qu'a été élaboré le score Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA). Ce score est fortement corrélé au CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) pour les segments iléocoliques. Le CDEIS est le score de référence pour évaluer l'inflammation digestive de la MC en endoscopie digestive.

Ce score mesure de façon objective et reproductible l'activité de la maladie, et la réponse au traitement. C'est pourquoi nous avons décidé de l'utiliser dans notre étude.

### **B. Index de Lémann (IL) (22) (23)**

Cet index a été récemment élaboré pour mesurer les lésions digestives pariétales accumulées au cours des poussées. Le tractus digestif est divisé en plusieurs segments. Pour chacun d'eux, les lésions pénétrantes, sténosantes et la résection chirurgicale est mesurée en 3 grades. Les lésions peuvent être évaluées par IRM, TDM, ou endoscopie en fonction du segment digestif atteint. Il est obtenu un score global qui augmente plus on s'éloigne du diagnostic.(23)

Il a été montré que l'IL était modifié lors de l'introduction des Anti-TNF(42).

## **VII. Problématique et construction de notre étude**

Notre étude s'est intéressée à la destruction de la paroi intestinale dans les 24 mois qui suivent le diagnostic. Nous avons choisi d'évaluer la destruction intestinale et l'activité de la maladie par des techniques d'imagerie en coupe que sont l'IRM et la TDM, en utilisant le score de MaRIA et l'Index de Lémann.

Les questions auxquelles l'article tente de répondre sont:

- Quelle est la prévalence de la destruction de la paroi intestinale dans la MC précoce ?
- Quelle est sa valeur pronostique ? Ces scores peuvent-ils nous permettre d'identifier des patients à haut risque de complication ?
- Existe-t-il une corrélation entre le score MaRIA et l'Index de Lémann ?

Notre étude a été réalisée avec la collaboration de l'Hopital Humanitas de Milan.

Grâce à cette inclusion multicentrique nous avons pu recueillir les données de 142 patients récemment diagnostiqués d'une maladie de Crohn, qui ont eu une IRM ou une TDM dans les 24 mois qui suivent leur diagnostic.

Nous avons calculé des scores MaRIA et l'Index de Lémann, puis recueilli au cours du suivi les évènements péjoratifs. Ceux-ci étaient: la première hospitalisation pour MC, la première chirurgie pour MC, l'introduction d'un traitement par anti-TNF, l'introduction d'un traitement par Immuno-suppresseur.

## VIII. Bibliographie Préface

1. guide\_medecin\_crohn\_web.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 26]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_crohn\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf)
2. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988 May;29(5):588–92.
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000 Feb;6(1):8–15.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749–53.
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289–97.
6. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 20;135(10):906–18.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jul;30(7):699–706.
8. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7–27.
9. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):625–33.

10. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):471–8.
11. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2010 Feb 20;375(9715):657–63.
12. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Aug;12(8):669–76.
13. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2–3):113–21.
14. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724–9.
15. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007 Jun;50(6):839–55.
16. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Mar;20(3):574–80.
17. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):982–1018.
18. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1039–46.

19. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2009 Nov 7;374(9701):1617–25.
20. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jul;105(7):1480–7.
21. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1147–55.
22. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun;17(6):1415–22.
23. Pariente B, Mary J-Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):52–63.e3.
24. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Jan;16(1):51–60.
25. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Aug;17(8):1759–68.
26. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001 Dec;49(6):777–82.
27. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):650–6.

28. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003 Apr;52(4):552–7.
29. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979 Oct;77(4 Pt 2):898–906.
30. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984 Feb;86(2):249–66.
31. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255–60.
32. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard M-A. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jul;60(7):930–6.
33. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):758-765-15.
34. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556–85.
35. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):125–45.
36. Coimbra AJF, Rimola J, O'Byrne S, Lu TT, Bengtsson T, de Crespigny A, et al. Magnetic resonance enterography is feasible and reliable in multicenter clinical trials in patients with Crohn's disease, and may help select subjects with active inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):61–72.



37. Deepak P, Kolbe AB, Fidler JL, Fletcher JG, Knudsen JM, Bruining DH. Update on Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Evaluation of Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;12(4):226–36.
38. Qiu Y, Mao R, Chen B-L, Li X-H, He Y, Zeng Z-R, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40(2):134–46.
39. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard M-A, Régent D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1056–65.
40. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1113–20.
41. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):374–382.e1.
42. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Preventing Collateral Damage in Crohn's Disease: The Lémann Index. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):495–500.

## **IX. Article : Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome**

Gionata Fiorino<sup>1\*</sup>, Mathilde Morin<sup>2\*</sup>, Stefanos Bonovas<sup>1</sup>, Cristiana Bonifacio<sup>3</sup>, Antonino Spinelli<sup>4,5</sup>, Adeline Germain<sup>6</sup>, Valérie Laurent<sup>7</sup>, Camille Zallot<sup>2</sup>, Laurent Peyrin-Biroulet<sup>2</sup>, Silvio Danese<sup>1</sup>.

### ***Affiliations***

<sup>1</sup> IBD Center, Department of Gastroenterology, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy

<sup>2</sup> Department of Hepato-Gastroenterology and Inserm U954, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>3</sup> Radiology Unit, Humanitas Research Hospital, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy

<sup>4</sup> Colon and Rectal Surgery Unit, Department of Surgery, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano - Milan, Italy

<sup>5</sup> Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy

<sup>6</sup> Department of Digestive Surgery, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>7</sup> Department of Radiology, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

\* Equal contribution

**Conference presentation:** None

## **ABSTRACT**

**Background and aims:** Bowel damage in Crohn's disease (CD) is defined as the presence of intestinal strictures, fistulas or abscesses. Early disease may represent a window of opportunity for timely intervention. We evaluated disease activity and severity by the Lémann Index (LI) and the MaRIA score, and their prognostic value in early CD.

**Methods:** All consecutive patients diagnosed with CD in two referral centers, assessed by MRI or CT, were prospectively included. Disease activity and bowel damage in early CD, the correlation between the LI and the MaRIA score, and the value of cross-sectional imaging findings in predicting disease progression were assessed. Statistical analyses employed time-to-event methods.

**Results:** We included 142 consecutive CD patients. Median time from diagnosis to baseline imaging was 0.3 years; median follow-up time was 4.9 years. At diagnosis, 39.4% of CD patients had bowel damage. At multivariable analysis, bowel damage and the LI were independent prognostic factors for intestinal surgery (HR: 3.21 and 1.11 respectively,  $p < 0.001$ ), and of CD-related hospitalization during patient follow-up (HR: 1.88,  $p = 0.002$ , and 1.08,  $p < 0.001$ , respectively). Disease activity as expressed by the MaRIA score did not predict the disease course. The correlation between the LI and MaRIA score was weak ( $\rho: +0.32$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Four out of ten CD patients have bowel damage at the time of the first imaging study. The presence of bowel damage in early CD is associated with a worse outcome, with increased risks of surgery and hospitalization.

**Keywords**

Bowel damage; Lémann Index; early Crohn's disease; complications

**Funding:** None

Crohn's disease (CD) is a chronic, disabling, progressive and destructive inflammatory bowel disease. The progression of chronic inflammation can lead to bowel damage (BD), which is defined as the presence of intestinal strictures, fistulas or abscesses that often require surgical resection of the bowel, with a consequent increase in BD. A cohort study found that up to 50% of CD patients experience complications up to 20 years after diagnosis<sup>1</sup>.

Recently, the Lémann Index (LI) has been developed to quantify and measure cumulative BD in CD patients<sup>2, 3</sup>. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (anti-TNF) agents are able to reverse BD in some CD patients<sup>4</sup>. BD progression as measured by the LI may be predictive of subsequent major abdominal surgery in CD<sup>4</sup>.

Targeting early CD may be the best way to change disease course and patients' lives. The Paris definition of early CD resulting from an expert discussion, comprises two components: disease duration  $\leq 18$  months and no previous use of disease-modifying agents<sup>5</sup>. Unfortunately, CD patients often experience diagnostic delay, which is associated with an increased risk of BD over time<sup>6</sup>.

In order to achieve disease modification, an effective intervention must occur at the right time, that is, before the development of BD and impaired intestinal functioning<sup>7</sup>. Effective intervention before the onset of BD (stricture, fistula, abscess) may be required to optimize patient outcomes<sup>7</sup>.

Based on an analysis of 221 patients with Crohn's disease using the LI, two thirds had substantial mucosal damage 2 to 10 years after diagnosis<sup>8</sup>. High LI scores at the first evaluation, time, persistent clinical activity, and intestinal resection are associated with damage<sup>8</sup>.

Interestingly, treatment with immunomodulators or TNF antagonists within the first 2 years of CD diagnosis has been shown to be associated with reduced risk of

developing bowel strictures, when compared to initiating these drugs >2 years after diagnosis<sup>9</sup>. Furthermore, early immunomodulator treatment was associated with reduced risk of intestinal surgery, perianal surgery and any complication<sup>9</sup>.

Because computerized tomography (CT) is a technique that involves ionizing radiation, and accuracy of ultrasound is highly related to CD location, magnetic resonance imaging (MRI) is proposed as first choice for CD patients and for measurement of the LI<sup>2</sup>. MRI is accurate for assessing disease activity and complications of CD<sup>10</sup>. The Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) has been validated for assessing disease activity and severity in CD; it is a valid, responsive, and reliable index for assessing response to therapy in patients with CD<sup>11</sup>.

Perianal disease, stenosis and/or intra-abdominal fistulae at MRI independently predict an increased risk of resection surgery in patients with CD, whereas immunomodulators and/or anti-TNF therapy reduce this risk<sup>12</sup>

In this prospective observational multicenter study, we evaluated for the first time damage activity and severity as measured by modified MaRIA and LI in early CD, and the prognostic value of these radiological findings.

## METHODS

This was a prospective observational cohort study conducted in two IBD referral centers (Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy, and CHU Nancy, Nancy France). All consecutive patients diagnosed with CD in the 2 study centers between January 1<sup>st</sup> 2006 and December 31<sup>st</sup> 2014 that underwent their first assessment by MRI or CT within 24 months of diagnosis were included. The disease activity assessed by MRI was scored according to the MaRIA score, assessed for each segment and then also summing the segmental scores, by using an automatic calculator used in both participating centers, as previously described<sup>11</sup>. The LI calculation was performed according to Pariente et al<sup>3</sup>, integrating data from pelvic MRI or colonoscopy, if required. Local ethics committee approval was obtained.

Patients were eligible for the study according to the following criteria: 1) age equal or greater than 18 years; 2) ability to understand the study procedures and to sign an informed consent form; 3) referred to the participating centers for highly suspected or recent (<24 months) diagnosis of Crohn's disease without any imaging performed earlier; 4) no previous surgery for Crohn's disease; 5) no previous therapies for Crohn's disease prior to inclusion into the study. Patients with established diagnosis of Crohn's disease (assessed also with adequate imaging technique), diagnosed in other Centers, or diagnosed after surgical intestinal resection were excluded, or not able to comply or having contraindications to imaging procedures were excluded.

The primary outcome of this study was whether the LI calculated in newly diagnosed patients could be predictive of the disease course overtime. Poor disease course was defined as the need for CD-related surgery, CD-related hospitalization, need for immunomodulators (IMM), or anti-TNF therapy at any time since diagnosis.

Secondary outcomes were: the proportion of subjects with BD at the time of the first assessment, defined as the presence of intestinal strictures, fistulas or abscess; the correlation between the MaRIA score and the LI at diagnosis; the possible correlation between pre-defined baseline characteristics and the outcome of CD overtime.

### **Imaging protocol**

The imaging sessions were performed on a 1.5T scanner (Siemens Symphony, Erlangen, Germany) or a 3T scanner (Siemens Verio, Erlangen, Germany), with a combination of two surface coils, depending on the center availability. Abdominal MRI did not require any bowel preparation. Fasting for 6 hours prior to the session was required. All patients were given 1500 mL polyethylene glycol electrolyte solution, PEG (Colirei®, ABC Farmaceutici Spa, Torino, Italy), as biphasic contrast agent, by steady administration within 60 minutes before starting with MR sessions. Intravenous glucagon (Glucagen® Hypokit, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) 0.5 mg was administered intravenously. T2 weighted half fourier acquisition single-shot turbo-spin-echo (HASTE) imaging was used in three planes (axial, coronal, sagittal), without fat suppression (in axial plane, TR 900 ms, TE 84 ms, flip angle 150°, breath held; in coronal plane TR 1000 ms, TE 73 ms, flip angle 150°, breath held; in sagittal plane TR 1000 ms, TE 75 ms, flip angle 150°) during 1.5T examination. True steady-state free precession (FISP) images were obtained, with fat suppression, in coronal plane (TR 4.83 ms, TE 2.42 ms, flip angle 80°) and in axial plane (TR 4.85 ms and TE 2.43 ms, flip angle 70°); a pre-contrast coronal T1-W volume interpolated gradient-echo (VIBE) sequence with fat suppression was performed (TR 6.86 ms, TE 2.44 ms, flip angle 10°), this sequence was likewise repeated after intravenous administration of a gadolinium-based agent (gadobenate dimeglumine, MULTIHANCE, Bracco, Milan, Italy) at the dose of 0.1



mmol/Kg. After injection of the contrast agent, a T1-W volume interpolated gradient-echo (VIBE) sequence with fat suppression was performed in the axial plane (TR 5.16 ms, TE 2.57 ms, flip angle 10°) and an axial T1 fast low-angle shot (FLASH) (TR 316 ms, TE 36 ms, flip angle 120°).

The CT scans were performed in supine position using a multislice scanner with a 16-detector row (MX8000 IDT, Philips, Best, Netherlands) after intravenous infusion of a bolus of non-iodinated contrast agent (2 mL/kg), in venous phase (70 seconds).

An expert radiologist for each center performed and read all the images. The MaRIA score and the LI was calculated by the radiologist and a gastroenterologist aware of both indexes calculations. MRI and CT images were used to calculate the LI for each patient, while only MRI images in patients that had no upper disease location (98% of patients) were used for the MaRIA scoring process.

### **Statistical methods**

Descriptive statistics are presented as medians and interquartile ranges (IQR), or as percentages when appropriate. Because most variables were non-normally distributed, non-parametric statistical tests (Pearson's chi-squared, Fisher's exact, and the two-sample Wilcoxon rank-sum test) were used for the comparisons between the "early CD" sub cohort (patients without any complication at diagnosis, such as strictures, fistulas and abscesses) and the "complicated CD" sub cohort (patients with BD at diagnosis). The correlation between LI and MaRIA score was assessed using the Spearman rank correlation coefficient and the respective p-value. Four types of events were considered as endpoints: (i) the occurrence of surgery (intestinal resection); (ii) CD-related hospitalization; (iii) the need for immunomodulators (IMM); and (iv) the need for anti-TNF agents. The effect of BD at diagnosis on the probability

of events was evaluated using time-to-event (survival) methods for censored observations, because of the varying length of follow-up. Time to event was calculated from the date of diagnosis to the date of event or censoring. Kaplan-Meier estimates were used to draw the cumulative incidence curves, compared by log-rank tests, as well as by univariable and multivariable Cox's proportional hazards (PH) models of relevant prognostic factors. Different models were designed for each one of the endpoints. Covariates included in the univariable and the multivariable analyses were either continuous (age at diagnosis, LI and MaRIA score) or categorical variables (BD at diagnosis, gender, and localization of disease). We followed a standard approach for model selection<sup>13</sup>. In the univariable Cox's PH analysis, a criterion of  $P \leq 0.10$  was used to identify candidate predictors. Then, we fitted multivariable models and used a backwards selection procedure to eliminate variables not significant in the multivariate framework. A criterion of  $P \leq 0.05$  was used for determining which variables to eliminate. After fitting the models, the proportional-hazards assumption was examined on the basis of Schoenfeld residuals<sup>14</sup>. The hazards ratios or relative hazards (HR) derived from the Cox's PH models are presented with 95% confidence intervals (CI) and the respective p-values. A ratio higher than 1.0 implies a higher probability of event compared with the reference group. P-values are two-tailed. For all tests, a p-value less than 0.05 indicates statistical significance. Stata software was used for all analyses (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

## RESULTS

Data from 142 consecutive eligible CD patients who were diagnosed with CD in two referral centers in Nancy (n=72) and Milan (n=70) were collected and analyzed. Patient ages ranged from 15 to 84 years at diagnosis (median, 28.8 years); 47% were males. The time from the date of diagnosis to the date of baseline imaging was relatively short (median, 0.3 years; IQR, 0.05 to 1.0 years). A total follow-up time of approximately 680 person-years (PY) was analyzed (mean, 4.8 years per patient; median, 4.9 years).

Eighty-six patients (60.6%) formed the “early CD” sub cohort (subjects without any complications, such as strictures, fistulas and abscesses, at diagnosis), while the other 56 patients (39.4%) with BD at diagnosis formed the “complicated CD” sub cohort. At baseline, the two groups were different in terms of LI, MaRIA score, and Montreal classifications B and L. The baseline characteristics of the study population are presented in Table 1.

A weak positive correlation between LI and MaRIA score was identified (Spearman’s  $\rho$ : +0.32;  $p < 0.001$ ).

### **Risk of intestinal surgery**

In the entire study population, 57 patients (40.1%) underwent surgery during the follow-up period. The overall incidence of intestinal surgery was 11.3 per 100 PY at risk, while the median time to surgery was 8.0 years (IQR, 1.7 to 9.4 years).

Among patients with BD at diagnosis, 35 events (i.e. surgeries) were reported (62.5%). The incidence was 22.1 per 100 PY at risk, while the median time to surgery was 3.0 years. Interestingly, among patients who had no complications at diagnosis

“early CD” sub cohort) only 22 events were reported (25.6%) with a corresponding incidence of 6.4 per 100 PY at risk, and a median time to surgery of 9.4 years.

Kaplan-Meier analysis demonstrated a higher cumulative probability of intestinal surgery in patients who had BD at diagnosis (“complicated CD” group) compared with those in the “early CD” group (Figure 1; log-rank  $p < 0.001$ ).

The Cox PH analysis identified BD and LI as independent prognostic factors for intestinal surgery. We found a statistically significant three-fold increase in the risk of surgery among patients with BD at diagnosis compared with those in the “early CD” sub cohort (univariable analysis, HR: 3.33, 95% CI: 1.93–5.73,  $p < 0.001$ ; multivariable analysis, HR: 3.21, 95% CI: 1.87–5.53,  $p < 0.001$ ) and an 11% risk increase per 1-unit increase of LI at baseline (univariable analysis, HR: 1.10, 95% CI: 1.05–1.15,  $p < 0.001$ ; multivariable analysis, HR: 1.11, 95% CI: 1.05–1.16,  $p < 0.001$ ; Table 2). There was no evidence that the PH assumption was violated (global test of PH assumption,  $p = 0.49$ ).

Finally, it is important to say that LI was significantly associated with the risk of surgery also when tested as binary variable (cut off: 2.0, HR: 3.81, 95% CI: 1.91–7.58,  $p < 0.001$ ; cut off: 4.8, HR: 2.38, 95% CI: 1.38–4.13,  $p = 0.002$ ).

### **Risk of Crohn’s disease-related hospitalization**

In the entire study population, 95 patients (66.9%) experienced CD-related hospitalization during their follow-up. The overall incidence was 28.2 per 100 PY at risk, while the median time to hospitalization was 1.6 years (IQR, 0.1 to 7.7 years).

Among patients with BD at diagnosis, 47 events were reported (83.9%). The incidence was 45.0 per 100 PY at risk, while the median time to hospitalization was 1.0 years. Among patients without any complication at diagnosis (“early CD” sub

cohort), 48 hospitalizations were reported (55.8%) with a corresponding incidence of 20.7 per 100 PY at risk, and a median time to hospitalization of 2.8 years.

Once again, the Kaplan-Meier analysis demonstrated a higher cumulative probability of hospitalization in patients with BD at diagnosis (“complicated CD” group) compared with those in the “early CD” group (Figure 2; log-rank  $p=0.001$ ).

The Cox PH analysis identified BD and LI as independent prognostic factors for hospitalization. We found a 90% increase in the risk of hospitalization among patients with BD at diagnosis compared with patients of the “early CD” sub cohort (univariable analysis, HR: 1.91, 95% CI: 1.27–2.87,  $p=0.002$ ; multivariable analysis, HR: 1.88, 95% CI: 1.25–2.83,  $p=0.002$ ); and an 8% rise in the risk per unit-increase of LI (univariable analysis, HR: 1.08, 95% CI: 1.04–1.12,  $p<0.001$ ; multivariable analysis, HR: 1.08, 95% CI: 1.04–1.12,  $p<0.001$ ; Table 3).

There was no evidence that the PH assumption was violated (global test,  $p=0.40$ ).

It is important to say that LI was significantly associated with the risk of hospitalization also when tested as binary variable (cut off: 2.0, HR: 2.28, 95% CI: 1.44–3.62,  $p<0.001$ ; cut off: 4.8, HR: 2.06, 95% CI: 1.34–3.17,  $p=0.001$ ).

### **Need for immunomodulators**

Overall, 69 patients (48.6%) needed to start immunomodulators (IMM) during their follow-up (incidence of IMM initiation: 18.8 per 100 PY; median time to first IMM use: 4.2 years). Among patients of the “complicated CD” sub cohort, 30 (53.6%) initiated IMM use (incidence: 23.9 per 100 PY at risk). Among those of the “early CD” sub cohort, 39 (45.4%) initiated IMM use (incidence: 16.2 per 100 PY at risk).

Kaplan Meier analysis indicated that the cumulative probabilities of IMM initiation for the “complicated CD” group, and the “early CD” group, were not statistically significantly different (Supplementary Figure 1; log-rank  $p=0.28$ ). The respective univariable Cox’s PH analysis showed a non-significant increase in the risk of IMM use (HR: 1.30, 95% CI: 0.80–2.09,  $p=0.29$ ).

### **Need for anti-tumor necrosis factor (TNF) agents**

Eighty-four patients (59.2%) started anti-TNF drugs during their follow-up (incidence of anti-TNF drug initiation: 24.5 per 100 PY; median time to first use of anti-TNF drug: 2.1 years). Among patients in the “complicated CD” group, 35 (62.5%) started anti-TNF drugs (incidence of anti-TNF drug initiation: 26.0 per 100 PY at risk). Among those of the “early CD” group, 49 (57.0%) started using anti-TNF drugs (corresponding incidence: 23.5 per 100 PY at risk).

The cumulative probability of starting anti-TNF drug use did not differ between the “complicated CD” and the “early CD” sub cohorts (Supplementary Figure 2; log-rank  $p=0.88$ ). This was also shown by the respective univariable Cox’s PH analysis (HR: 1.04, 95% CI: 0.67–1.60,  $p=0.88$ ).

## DISCUSSION

This is the first study investigating the predictive role of disease activity and severity (BD) in early CD as measured by cross-sectional imaging. We found that the presence of BD at diagnosis was associated with a significantly higher risk of hospitalization and surgery during follow-up, compared with patients with a non-stricturing and non-penetrating pattern. We found also that the LI calculated at diagnosis was an independent predictor for disease progression and surgery. These data support the importance of a full evaluation of CD at diagnosis, both with endoscopy and cross-sectional imaging, as suggested by the ECCO Guidelines<sup>15</sup> and relevant studies. The LI appears to be sensitive to assess and measure BD, and may also play a crucial role in predicting and monitoring disease progression overtime. Some cut-off values of the LI were proposed to discriminate patients with BD<sup>16</sup>. Gilletta et al. found that a LI >2.0 at the first assessment were more at risk of surgery<sup>8</sup>. Fiorino et al. previously identified a LI >4.8 as a cut-off for the presence of BD in patients treated with anti-TNF<sup>4</sup>. In our cohort, we also looked at the predictive role of both cut-offs, finding significant association with poor outcomes. We found that any increase in the LI is associated with the risk of surgery, suggesting the hypothesis that the ideal cut-off for no BD should be 0.0, and that no increase or a decrease in BD overtime may be a target for therapies in the near future<sup>4</sup>. Moreover, our data suggest that any LI score >0.0 is always associated with a certain risk of disease progression, suggesting the importance of monitoring CD patients using cross sectional imaging and endoscopy regularly<sup>4</sup>, independent from clinical activity or biomarkers.

In our cohort, almost 40% of patients already had BD at diagnosis. Data from previous population-based cohort studies have shown that less than 20% of patients

have complicated CD (stricturing or penetrating). In a large population of CD patients (2002) evaluated retrospectively, with a consequent prospective analysis on disease progression in a 5-year period (n=646), Cosnes et al.<sup>17</sup> found that more than 80% of patients had non-stricturing and non-penetrating disease behavior at diagnosis, but 60% of patients developed BD during the follow-up period. Thia et al.<sup>1</sup> showed more rapid progression than the French cohort since 18.6% developed BD within 90 days of diagnosis. Comparing the survival analysis in both studies, taking into account time from diagnosis to BD development, with our cohort, it appears that patients with BD at diagnosis had about 3-year-old disease at the time of the first assessment. These findings are in line with data on diagnostic delay in CD available in the literature. The IMPACT survey showed that up to 20% of subjects have to wait up to 5 years from the onset of symptoms in order to get an established diagnosis of CD<sup>18</sup>. More recently, Vavricka et al. showed that the median time-to-diagnosis for CD patients is >12 months from the onset of symptoms<sup>19</sup>. The high rate of BD and the high LI score in our patients support the hypothesis of a delayed referral, in line with the data by Pariente et al. who found that the LI score increases with disease duration<sup>2</sup>. Diagnostic delay is actually associated with complications<sup>20</sup> and delayed therapeutic strategies, that could be ineffective and expensive if given at late stage outside the “therapeutic window of opportunity”<sup>6</sup>. Simple tools able to identify patients with high suspicion of CD, such as the recently developed “Red Flags” questionnaire<sup>21</sup> may play a key role in improving early referral and hopefully decrease the presence of complications at CD diagnosis, and the consequent risks for surgery and hospitalization.

MRI and CT are established as being complementary to endoscopy in assessing disease severity and complications. Recent data show that cross-sectional



imaging can also predict the progression of CD overtime. In a landmark single-center, observational, prospective, longitudinal study enrolling 112 CD subjects with a median follow-up of 49 months, Jauregui-Amezaga et al.<sup>12</sup> found that MRI findings and, in particular, perianal disease, strictures and fistulas were significantly more associated with the risk of intestinal resection overtime, with an odds ratio of 9.0 (95% CI 2-39, p=0.003), 3.4 (95% CI 1-11, p=0.04), and 10.6 (95% CI 2-46, p=0.002), respectively. More recently, Deepak et al.<sup>22</sup> showed that radiological response to treatments is associated with reduced risk of surgery, hospitalization and corticosteroid use in patients with small bowel CD. Although the LI was not calculated in these trials, our data are in line with these previous reports, since perianal disease, strictures and fistulas are integrated in the LI calculation<sup>3</sup>, and, moreover, any decrease/lack of increase of the LI, which is mainly a MRI/CT-based index, may be associated with a lower risk of surgery overtime<sup>4</sup>.

Interestingly and in contrast to BD, disease activity did not predict disease course in early CD, indicating that the presence of disease complications is an important risk factor for disease progression in these patients, whereas the presence of inflammation has no or little role in predicting disease course. It is to consider that the MaRIA index was developed to assess disease activity in the terminal ileum and in the colon<sup>11</sup>, while it was never validated for upper disease. This could be an important limitation compared to the LI, that is able to assess BD in the entire digestive tract. Although such limitation may partially explain the poor correlation between the two indexes, the majority of our study population had ileal or ileo-colonic CD, allowing full assessment of disease activity by the MaRIA score, and suggesting that the LI is influenced, but is independent from any grade of inflammation.

Our study has got some limitations. First, the number of patients enrolled is small compared to all the patients screened (2,997 during the study period). This is because the vast majority of IBD patients are referred in our centers after receiving an established diagnosis. This may confirm that the majority of patients are late referred to IBD Units, in line with the results of the IMPACT survey<sup>18</sup>. Second, we did not systematically collect data on smoking habits, need for corticosteroids or biomarkers of inflammation (such as C-reactive protein). Third, a variability was observed in the time elapsed from diagnosis to imaging, which is explained by the “real-life” nature of the study. Furthermore, the median time to imaging was relatively short (0.3 years).

In conclusion, we found that four out of ten CD patients have BD at the time of the first cross-sectional imaging study performed within 24 months after diagnosis. Importantly, the presence of BD in early CD was associated with a worse outcome, with increased risks of surgery and hospitalization. These findings indicate that the LI calculation may play an important role in identifying patients at high risk of disease progression that would need more effective strategies and strict follow-up monitoring. Because too many patients are still diagnosed with complicated CD at the time of first assessment, the reduction of diagnostic delay, and early referral remain the ultimate goals to significantly improve the quality of care of CD patients.

## **Disclosures**

GF served as a consultant and Advisory Board Member for MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Mundipharma, Nikkiso, Otsuka; LPB: Consulting fees from Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, Pharmacosmos, Pilège, BMS, UCB-pharma, Hospira, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Pfizer, HAC-Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis. Lecture fees from Merck, Abbvie, Takeda, Janssen, Takeda, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Therakos, Mitsubishi, HAC-pharma; SD has served as a speaker, consultant, and advisory board member for Schering-Plough, Abbott Laboratories, Merck, UCB-pharma, Ferring, Cellerix, Millenium Takeda, Nycomed, Pharmacosmos, Actelion, Danone, Alpha Wasserman, Genentech, Grunenthal, Pfizer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Cosmo Pharmaceuticals, Vifor, and Johnson & Johnson; all the other authors have nothing to disclose.

**Acknowledgment:** English language assistance was provided by Marie Cheeseman.

**Author Contributions:** Laurent Peyrin-Biroulet, Gionata Fiorino and Silvio Danese designed the study; Gionata Fiorino, Mathilde Morin, Cristiana Bonifacio, Valérie Laurent, Antonino Spinelli, Adeline Germain collected the data; Gionata Fiorino and Stefanos Bonovas performed the data analysis; Gionata Fiorino, Stefanos Bonovas, Mathilde Morin and Laurent Peyrin-Biroulet drafted the manuscript: Laurent Peyrin-Biroulet and Silvio Danese critically revised the manuscript; all the Authors approved the final version of the manuscript.

## References

1. Thia K T, Sandborn W J, Harmsen W S, Zinsmeister A R, Loftus E V, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort *Gastroenterology* 2010; 139: 1147-55
2. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn W J, Lewin M, Fletcher J G, Chowers Y, D'Haens G, Feagan B G, Hibi T, Hommes D W, Irvine E J, Kamm M A, Loftus E V, Jr., Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panes J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands B E, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary J Y, Colombel J F, Lemann M. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415-22
3. Pariente B, Mary J Y, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, Loftus E V, Jr., Louis E, Panes J, Scholmerich J, Schreiber S, Vecchi M, Branche J, Bruining D, Fiorino G, Herzog M, Kamm M A, Klein A, Lewin M, Meunier P, Ordas I, Strauch U, Tontini G E, Zagdanski A M, Bonifacio C, Rimola J, Nachury M, Leroy C, Sandborn W, Colombel J F, Cosnes J. Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease *Gastroenterology* 2015; 148: 52-63 e3
4. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Bowel Damage as Assessed by the Lemann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease *J Crohns Colitis* 2015; 9: 633-9

5. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panes J, Danese S, Schreiber S, Ogata H, Hibi T, Higgins P D, Beaugerie L, Chowers Y, Louis E, Steinwurz F, Reinisch W, Rutgeerts P, Colombel J F, Travis S, Sandborn W J. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1770-6
6. Danese S, Fiorino G, Fernandes C, Peyrin-Biroulet L. Catching the therapeutic window of opportunity in early Crohn's disease *Curr Drug Targets* 2014; 15: 1056-63
7. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Jr., Colombel J F, Sandborn W J. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials *Gut* 2010; 59: 141-7
8. Gilletta C, Lewin M, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Rajca S, Beaugerie L, Sokol H, Pariente B, Seksik P, Cosnes J. Changes in the Lemann Index Values During the First Years of Crohn's Disease *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1633-40 e3
9. Safroneeva E, Vavricka S R, Fournier N, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Straumann A, Rogler G, Schoepfer A M. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 977-89
10. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, Pellise M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panes J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease *Gut* 2009; 58: 1113-20

11. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, Ayuso C, Ricart E, Panes J. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1759-68
12. Jauregui-Amezaga A, Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Ramirez-Morros A, Gallego M, Masamunt M C, Llach J, Gonzalez-Suarez B, Ricart E, Panes J. Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics *Gut* 2015; 64: 1397-402
13. Collet D. Modelling survival data in medical research. Eds. London, UK: Chapman & Hall, 1994.
14. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81: 515-526
15. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkuhn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27
16. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Preventing Collateral Damage in Crohn's Disease: The Lemann Index *J Crohns Colitis* 2016; 10: 495-500

17. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre J P. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50
  
18. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey *J Crohns Colitis* 2007; 1: 10-20
  
19. Vavricka S R, Spigaglia S M, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, Mottet C, Braegger C P, Rogler D, Straumann A, Bauerfeind P, Fried M, Schoepfer A M. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 496-505
  
20. Schoepfer A M, Dehlavi M A, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Michetti P, Rogler G, Vavricka S R. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1744-53; quiz 1754
  
21. Danese S, Fiorino G, Mary J Y, Lakatos P L, D'Haens G, Moja L, D'Hoore A, Panes J, Reinisch W, Sandborn W J, Travis S P, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Colombel J F. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative *J Crohns Colitis* 2015; 9: 601-6

22. Deepak P, Fletcher J G, Fidler J L, Barlow J M, Sheedy S P, Kolbe A B, Harmsen W S, Loftus E V, Hansel S L, Becker B D, Bruining D H. Radiological Response Is Associated With Better Long-Term Outcomes and Is a Potential Treatment Target in Patients With Small Bowel Crohn's Disease Am J Gastroenterol 2016;



**Table 1.** Baseline characteristics of the study cohort.

	<b>Total cohort (n=142)</b>	<b>“Early CD” (n=86)</b>	<b>“Complicated CD” (n=56)</b>	<i>p</i> -value
Age (yrs)	28.8 (20.5–41.5)	27.3 (20.3–42.4)	31.6 (22.5–41.1)	0.59
Time to imaging (yrs)	0.3 (0.05–1.0)	0.4 (0.04–1.2)	0.3 (0.06–1.0)	0.56
Male gender	67/142 (47.2%)	41/86 (47.7%)	26/56 (46.4%)	0.88
Localization of disease:				
– Upper disease	3/142 (2.1%)	2/86 (2.3%)	1/56 (1.8%)	0.99
– Perianal disease	32/142 (22.5%)	20/86 (23.3%)	12/56 (21.4%)	0.80
Lémann Index	2.95 (1.3–6.1)	2.35 (1.0–5.3)	3.65 (2.3–6.65)	0.018
MaRIA score	18.5 (0.0–36.6)	6.2 (0.0–23.0)	31.5 (22.8–45.7)	<0.001
Montreal classification:				
– A1 / A2 / A3	4 / 98 / 40	3 / 59 / 24	1 / 39 / 16	0.99
– B1 / B2 / B3	80 / 39 / 22	65 / 14 / 6	15 / 25 / 16	<0.001
– L1 / L2 / L3	54 / 23 / 64	29 / 20 / 36	25 / 3 / 28	0.013
Imaging (MRI/CT)	76 / 66	36 / 50	40 / 16	0.001
Stricture(s)	54/142 (38.0%)	0/86	54/56 (96.4%)	–
Fistula(s)	20/142 (14.1%)	0/86	20/56 (35.7%)	–
Abscess(es)	11/142 (7.8%)	0/86	11/56 (19.6%)	–

**Table 2.** Influence of baseline parameters on the probability of surgery (intestinal resection): results from time-to-event analysis.

Baseline parameter	Log-rank test		Univariable Cox PH model			Multivariable Cox PH model		
	Chi-squared (d.f.)	<i>p</i> -value	HR	(95% CI)	<i>p</i> -value	HR	(95% CI)	<i>p</i> -value
Age*	—	—	1.00	(0.98–1.02)	0.80	—	—	—
Gender	3.22 (1)	0.073	0.61	(0.36–1.05)	0.076	—	—	—
Upper disease	1.05 (1)	0.31	2.06	(0.50–8.47)	0.32	—	—	—
Perianal disease	1.94 (1)	0.16	1.50	(0.85–2.64)	0.17	—	—	—
Lémann Index**	—	—	1.10	(1.05–1.15)	<0.001	1.11	(1.05–1.16)	<0.001
MaRIA score**	—	—	1.00	(0.99–1.01)	0.50	—	—	—
Bowel damage	21.21 (1)	<0.001	3.33	(1.93–5.73)	<0.001	3.21	(1.87–5.53)	<0.001

Abbreviations: PH, proportional hazards; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

\*per 1-year increase; \*\*per 1-unit increase.

**Table 3.** Influence of baseline parameters on the probability of CD-related hospitalization: results from time-to-event analysis.

Baseline parameter	Log-rank test		Univariable Cox PH model			Multivariable Cox PH model		
	Chi-squared (d.f.)	<i>p</i> -value	HR	(95% CI)	<i>p</i> -value	HR	(95% CI)	<i>p</i> -value
Age*	—	—	1.01	(0.99–1.02)	0.24	—	—	—
Gender	0.39 (1)	0.53	1.13	(0.76–1.70)	0.54	—	—	—
Upper disease	0.00 (1)	0.95	0.96	(0.24–3.89)	0.95	—	—	—
Perianal disease	6.59 (1)	0.010	1.75	(1.13–2.72)	0.012	—	—	—
Lémann Index**	—	—	1.08	(1.04–1.12)	<0.001	1.08	(1.04–1.12)	<0.001
MaRIA score**	—	—	1.01	(1.00–1.02)	0.003	—	—	—
Bowel damage	10.33 (1)	0.001	1.91	(1.27–2.87)	0.002	1.88	(1.25–2.83)	0.002

Abbreviations: PH, proportional hazards; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

\*per 1-year increase; \*\*per 1-unit increase.

## Figure Legends

**Figure 1.** Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of intestinal surgery in patients with bowel damage at diagnosis (“complicated CD” subcohort; dotted line) and patients without any complications at diagnosis (“early CD” subcohort; solid line).

**Figure 2.** Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of CD-related hospitalization in patients with bowel damage at diagnosis (“complicated CD” subcohort; dotted line) and patients without any complications at diagnosis (“early CD” subcohort; solid line).

**Supplementary Figure 1.** Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of immunomodulators use in patients with bowel damage at diagnosis (“complicated CD” subcohort; dotted line) and patients without any complications at diagnosis (“early CD” subcohort; solid line).

**Supplementary Figure 2.** Kaplan-Meier curves for the cumulative probability of anti-TNF drug use in patients with bowel damage at diagnosis (“complicated CD” subcohort; dotted line) and patients without any complications at diagnosis (“early CD” subcohort; solid line).

Figure 1

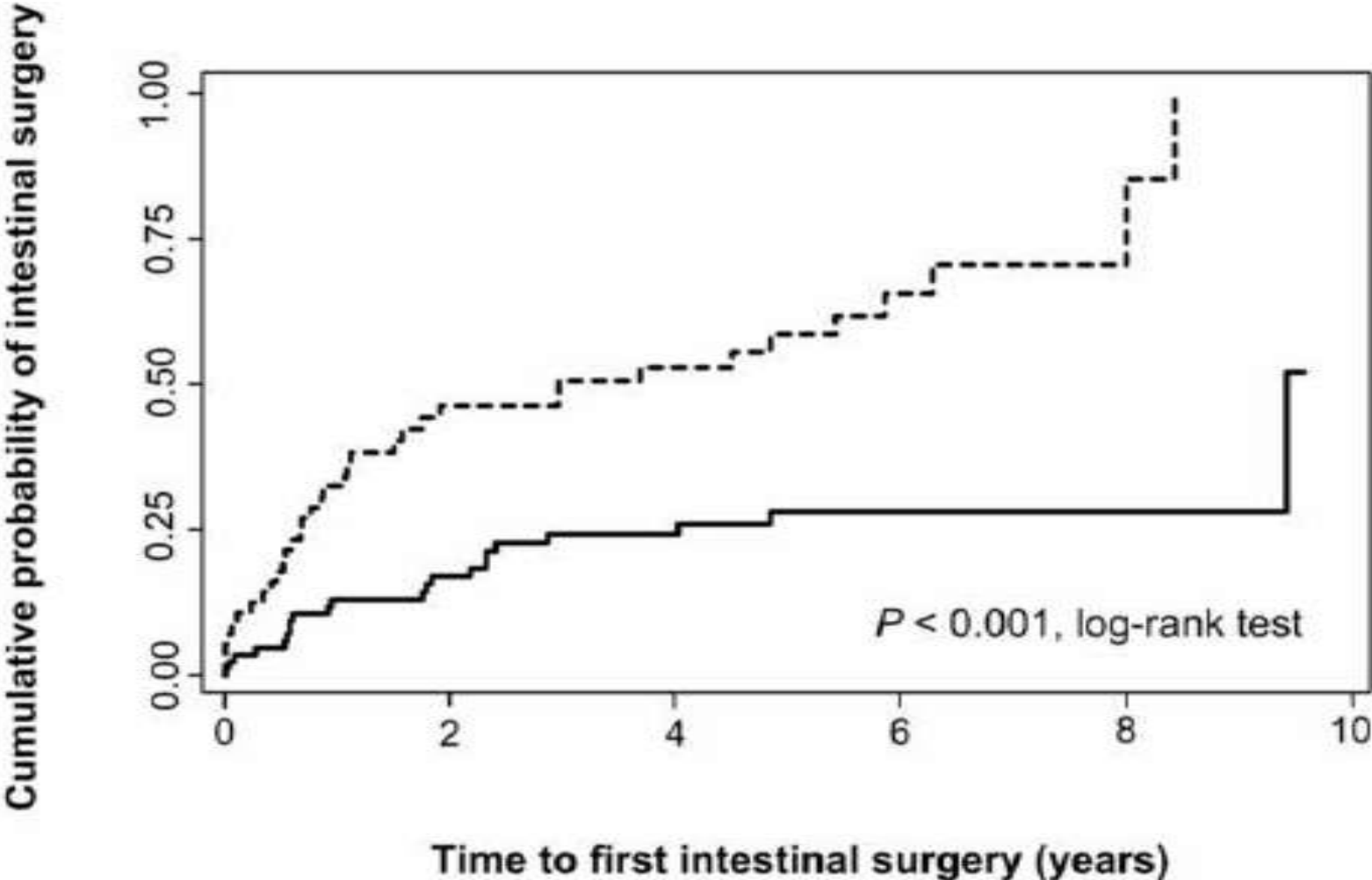
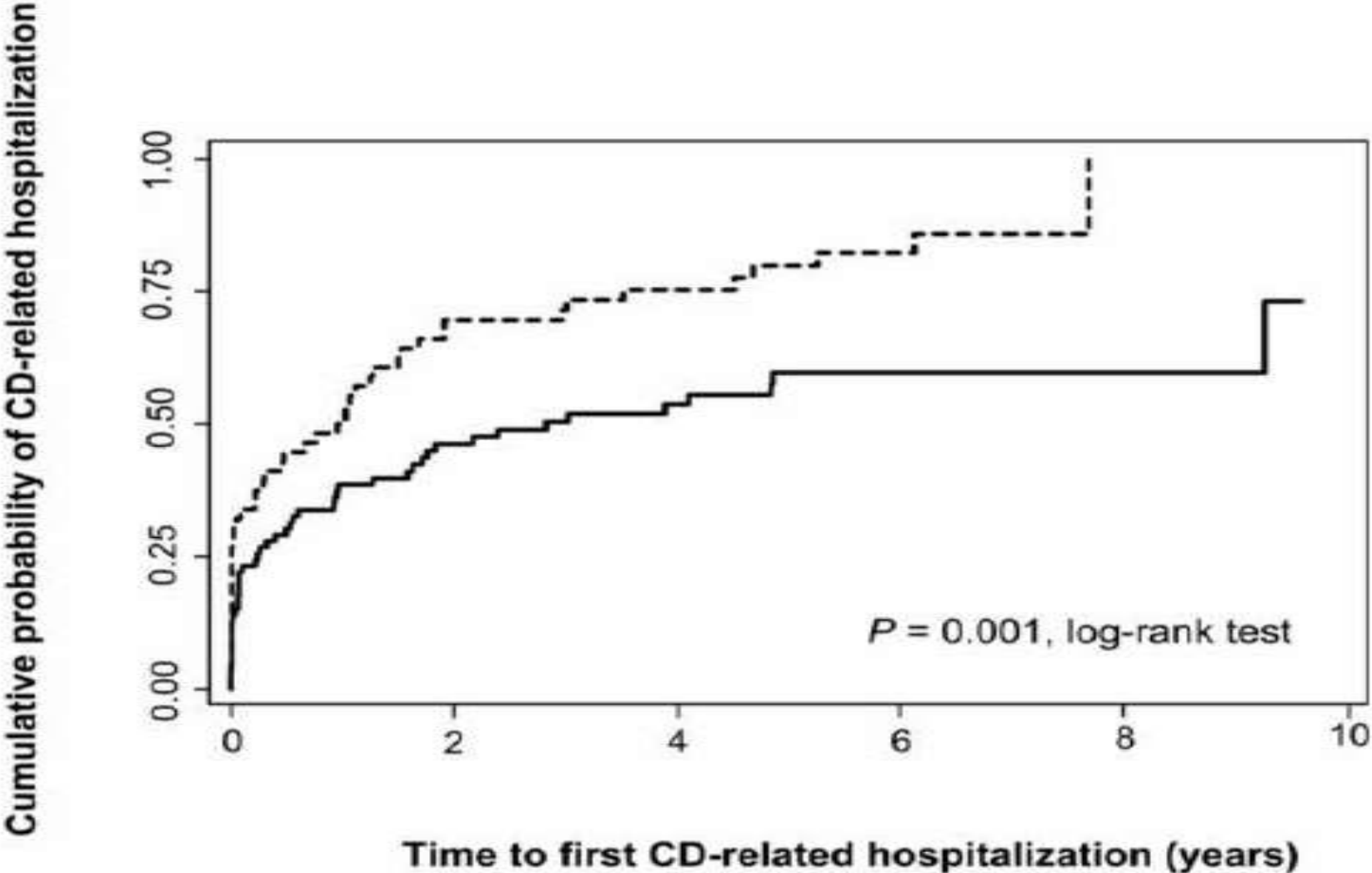
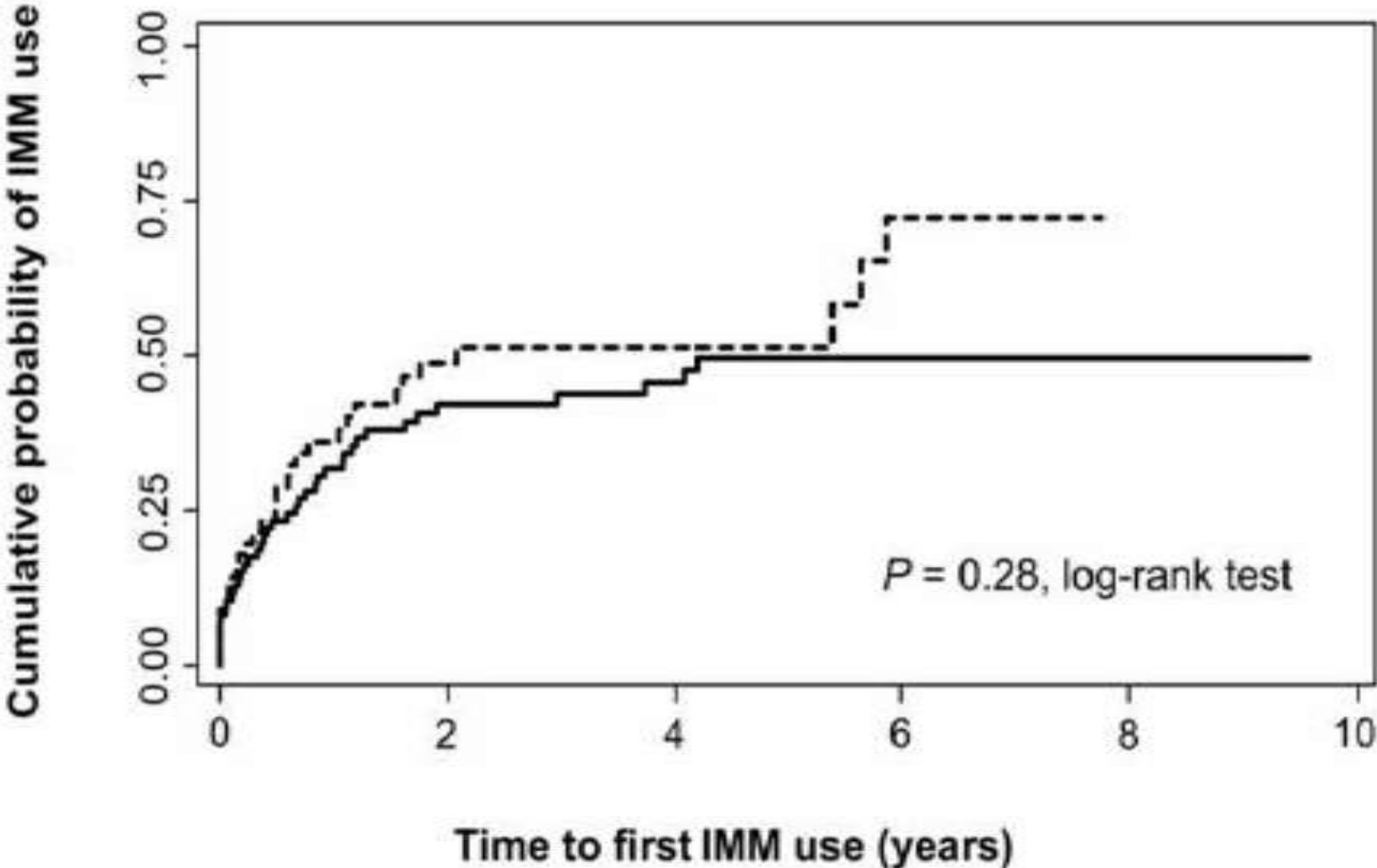


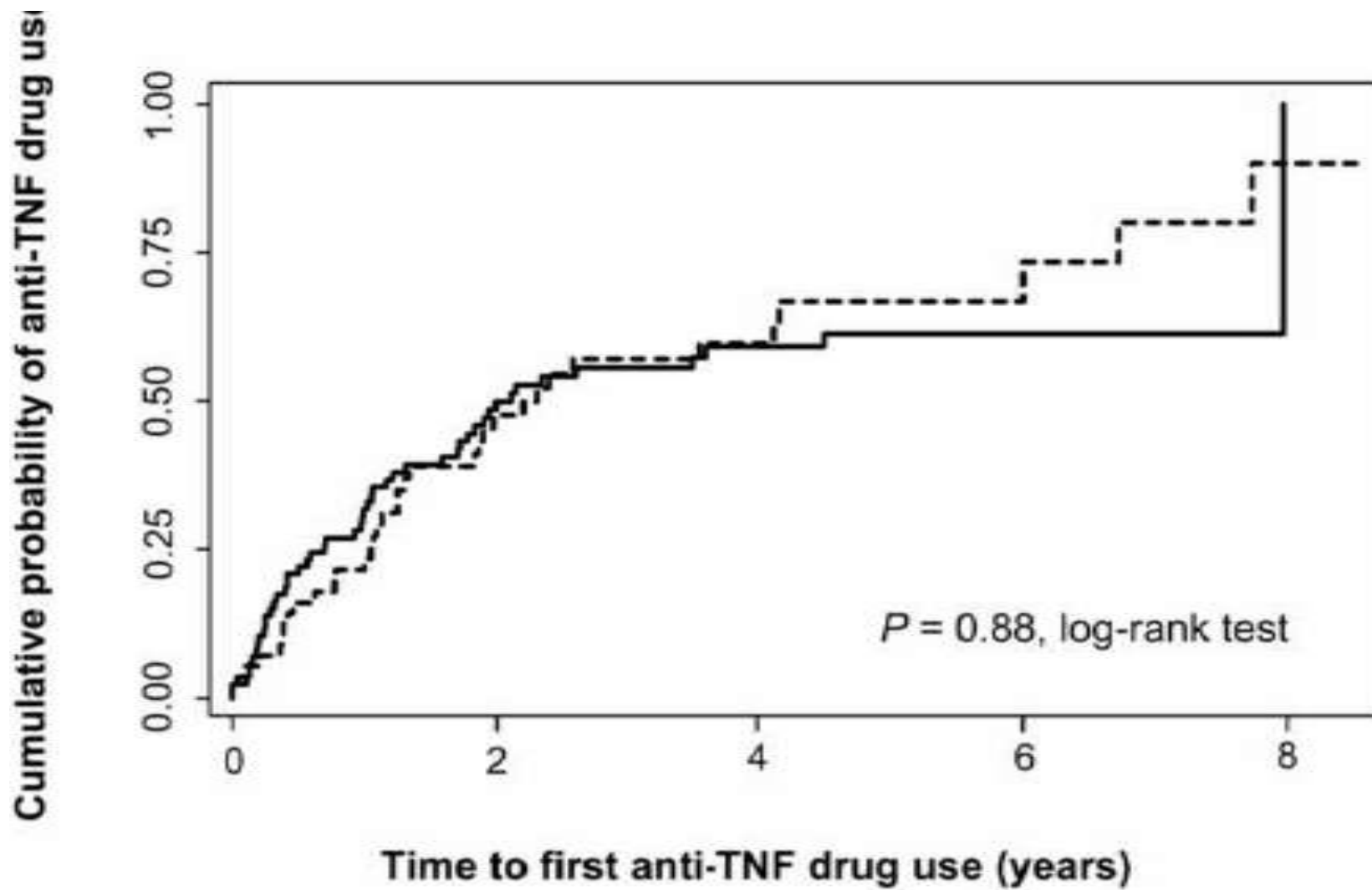
Figure 2



Supplementary figure 1



Supplementary figure 2





## **X. Conclusion / Limites / Perspectives**

Cette étude est la première à évaluer la prévalence de la destruction pariétale dans la MC précoce, par des techniques d'imagerie en coupes.

En conclusion, notre étude montre, qu'environ 40% des patients ont une destruction pariétale lors du diagnostic. La sous-estimation de ce chiffre dans les autres études de la littérature, vient de l'absence d'évaluation radiologique. Cela souligne donc l'importance de réaliser de manière systématique un examen d'imagerie en coupes lors du diagnostic de toute MC pour ne pas méconnaître une destruction pariétale.

Le score MaRIA n'est pas corrélé à l'évolution de la MC. Il reflète l'inflammation digestive qui est un paramètre rapidement réversible avec les thérapeutiques actuelles.

La présence de sténose, abcès et/ou fistule au diagnostic est associé à une évolution plus sévère de la MC en termes d'hospitalisation et de résection chirurgicale.

L'index de Lémann permet d'identifier les patients à haut risque. Pour ce sous groupe de patients, un traitement agressif d'emblé et une surveillance rapprochée est nécessaire.

Notre étude reste imparfaite. Sa principale limite est un biais de sélection, car les patients proviennent de centres experts. Ce n'est donc pas une étude de population. De plus nous n'avons pas pu inclure d'autres critères connus pour être des facteurs de risques de complications (tabagisme, corticothérapie...).

Cette étude montre que les lésions pariétales sont une cible thérapeutique majeure. Nous devons nous astreindre à diagnostiquer au plus tôt la maladie, avant l'apparition de la destruction pariétale. L'identification des patients à haut risque est primordiale dans la prise en charge. Elle passe par une évaluation radiologique en coupe au diagnostic, et le calcul de l'Index de Lémann.

---

**RESUME DE LA THESE:**

**OBJECTIF:** Les lésions pariétales de la maladie de Crohn (MC) sont définies par la présence de sténose, de fistule et/ou d'abcès. La MC précoce constitue une période clé de l'histoire de la maladie, où les interventions thérapeutiques pourraient permettre de prévenir l'apparition de ces complications. La prévalence et la valeur pronostique de la destruction de la paroi intestinale et de l'activité/sévérité radiologique dans la MC précoce sont inconnues.

**METHODES:** Ont été inclus prospectivement tous les patients vus consécutivement dans 2 centres experts et ayant bénéficié d'une IRM ou d'un scanner dans les deux ans qui ont suivi le diagnostic de la MC. Nous avons évalué l'activité de la maladie et sa sévérité par l'index de Lémann (IL) et le MaRIA score, et leur valeur pronostique dans la MC précoce. Nous avons analysé le temps jusqu'à la survenue de chaque événement par courbes de Kaplan-Meier puis une analyse univariée et multivariée a été réalisée. Les événements recueillis étaient : l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, celle d'un traitement par anti-TNF, une hospitalisation pour la MC, et une résection intestinale.

**RESULTATS:** Ont été inclus 142 patients. Le temps médian jusqu'à l'imagerie initiale était de 0,3 ans ; la durée médiane de suivi était de 4,9 ans. Au diagnostic, 39,4 % des patients avaient une destruction de la paroi intestinale. En analyse multivariée, la présence d'une destruction de la paroi intestinale et le IL étaient des facteurs pronostiques indépendants de recours à la chirurgie digestive (HR : 3,21 et 1,11 respectivement,  $p < 0,001$  ; Figure 1), et d'hospitalisations en rapport avec la MC (HR : 1,88,  $p = 0,002$  et 1,08,  $p < 0,001$ , respectivement). L'activité de la maladie, évaluée par le MaRIA score, n'était pas prédictive de son évolution. La corrélation entre le IL et le MaRIA score était faible ( $\rho : +0,32$  ;  $p < 0,001$ ).

**CONCLUSION:** 4 patients sur 10 ont déjà une destruction de la paroi intestinale lors du premier bilan d'imagerie en coupes dans la MC précoce. Cette destruction de la paroi intestinale observée dans la MC précoce est associée à une évolution vers une MC plus sévère avec une augmentation du risque de chirurgie et d'hospitalisation.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome

---

**THESE:** MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2016

---

**MOTS CLEFS:** Destruction pariétale; Index de Lémann; Maladie de Crohn précoce; Complications

---

**INTITULE ET ADRESSE:**

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

---