



HAL
open science

Développement d'un score IRM de prédiction de la récidive post-opératoire de la maladie de Crohn

Marion Schaefer

► **To cite this version:**

Marion Schaefer. Développement d'un score IRM de prédiction de la récidive post-opératoire de la maladie de Crohn. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297433

HAL Id: hal-03297433

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297433>

Submitted on 23 Jul 2021

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

12 juillet 2018



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 Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

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 - 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 - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - 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 - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - 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 Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[1]_[SEP] Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeure Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2^{ème} 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 - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

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

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

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

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

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

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

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

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

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

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

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

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} 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^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

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

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

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

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - 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, Président de Jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée à travers ce sujet. Votre rigueur, votre capacité de travail et la disponibilité dont vous avez fait preuve pour m'accompagner dans cette thèse, en particulier lorsqu'il touchait à sa fin forcent le respect et l'admiration.

Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre tout au long de mon internat.

Veillez recevoir l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

A notre Maître et Juge,

**Madame le Professeur Valérie LAURENT
Professeur de Radiologie et Imagerie Médicale**

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité sans faille tout au long de l'élaboration de cette étude. Votre réactivité, votre écoute et vos explications ont été des aides très précieuses sans lesquelles l'aboutissement de cette thèse aurait été difficile. Votre pédagogie et votre expertise sont des forces pour la formation des internes. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma profonde estime.

A notre Maître et Juge,

Mme le Professeur Adeline GERMAIN
Professeur de Chirurgie Générale et Digestive

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.
Je vous remercie pour l'intérêt immédiat que vous avez porté à mon projet et votre grande expertise de la chirurgie des maladies inflammatoires chroniques intestinales.
Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et ma sincère reconnaissance.

A notre Juge,

M. le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

Praticien Hospitalier en Hépatologie et Gastroentérologie

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

Apprendre à tes côtés durant tout l'internat a été un réel plaisir, que je suis ravie de pouvoir poursuivre. Ta patience, ton expertise en endoscopie et ta grande pédagogie sont des qualités inestimables pour les internes et le service. Tu as su travailler avec acharnement pour permettre l'expansion de l'activité d'endoscopie digestive et permettre à nos patients de recevoir les soins les plus pertinents.

Je te remercie pour ton implication, la confiance que tu m'accordes et tes précieux conseils.

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

A notre Maître,

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie et Chef du Service d'Hépatologie et Gastroentérologie du CHU de Nancy

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre écoute tout au long de mon internat. Je vous suis également reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée.

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

A notre Maître,

M. le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'Hépatologie et Gastroentérologie et ancien Chef du Service d'Hépatologie et Gastroentérologie du CHU de Nancy

Je suis heureuse d'avoir pu partager avec vous votre immense expérience. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Au Docteur Cédric BAUMANN,

**Maitre de Conférences des Universités en Epidémiologie, économie de la santé
et prévention**

Je vous remercie pour votre disponibilité tout au long de ce travail, dans son élaboration et dans son interprétation. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

Au Docteur Lieven POUILLON,

pour tes corrections et ta rapidité de relecture. Ton aide a été précieuse dans la finalisation de ce travail.

A mes maîtres d'internat,

Au Docteur Arthur Belle, pour ton exceptionnelle implication dans notre formation en stage et en dehors, pour tes conseils toujours justes et le soutien inébranlable que tu apportes à tous. Ta rigueur et ta capacité de travail sont exemplaires. Je suis chanceuse d'avoir pu apprendre à tes côtés et t'adresse mes meilleurs vœux pour la suite de ta vie professionnelle et personnelle. Merci pour tout.

Aux Docteurs Camille Zallot, Anthony Lopez, Mouni Bensenane, et Abdelbasset Nani pour leur disponibilité, le partage de leurs connaissances, l'ambiance agréable du service. Je suis ravie de pouvoir travailler à vos côtés.

Aux Docteurs Eric Kull, Moucine Benghanem, Laurence Delique, Claire Geist, Marie-Caroline d'Huart, Benjamin Collet-Fenetrier et Virginie Filipe. J'ai été ravie de faire mes derniers pas d'externe et mes premiers pas d'interne à vos côtés. Votre pédagogie et votre cohésion sont des modèles. Votre soutien était infaillible et je vous en remercie.

Aux Docteurs Marc Réville, Simon Zirabé, Jean-Louis Mougénel et Vincent Billioud pour votre accueil si chaleureux et la transmission généreuse de votre savoir. Votre bienveillance est sans égal.

Aux Docteurs Muriel Frédéric et Sébastien Naudé pour votre encadrement, votre rigueur et votre gentillesse tout au long de mon semestre spinalien. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Aux Docteurs Alain Bresson, Anne-Laurence Marchal et à toute l'équipe médicale du service de radiologie de l'hôpital Robert Schuman, pour votre patience, votre indulgence et la transmission de vos connaissances en imagerie et en particulier en échographie.

Aux Docteurs Jérémie Jacques, Romain Legros, Hugo Lepetit pour leur pédagogie, leur rigueur et la confiance accordée au cours de ma formation en endoscopie **ainsi qu'à toute l'équipe du Professeur Denis Sautereau à Limoges** pour leur accueil chaleureux et enthousiaste.

Au Docteur Emmanuel Gizard pour ton accompagnement et ton humeur toujours rayonnante lors de mes débuts au CHU. C'est à chaque fois un plaisir de te revoir !

Au Docteur Laurence Choné, pour sa rigueur et sa confiance.

A mes co-internes,

Oliviane, Guillaume, Linda, Bastien et Marie-Lise qui ont déjà basculé dans la cour des grands pour votre accueil dans la communauté des gastro, et **Jean, Wissam, Raphaëlle, Sarah H., Sarah H-R., Célia, Julien, Simon V., Marie, Sébastien, Isabela, Vincent, Pierre-Antoine, Simon K., Olivier, Mathilde S., Mathilde V. Margaux et Rémy** pour les bons moments passés en stage ou hors stage, aux journées de DES ou à l'Ours Noir ! Merci également à mes co-internes limougeauds **Anaïs, Rebecca, Claire, Amélie, Jérémie et Martin** pour leur bonne humeur quotidienne, pour leur accueil d'emblée amical et pour m'avoir permis de passer un stage exceptionnel ! Merci à **François**, pour son humour et sa patience tout au long de notre semestre au secteur 2.

A mes amies et collègues,

Anne, pour cette amitié presque aussi improbable que sincère. Je suis contente d'avoir fait tout ce chemin avec toi, et de le poursuivre ! Merci pour ta spontanéité et ton humour !

Mathilde, pour le partage de nos joies, nos doutes ou nos agacements, dès mon premier semestre. Ton humour, parfois décapant et cynique sous tes airs de fille sage, n'a rien à envier à ta bienveillance.

Charlotte, pour ton dynamisme, ton enthousiasme et tes idées plus loufoques les unes que les autres. J'ai bien essayé de mettre de la ritaline dans ta bière mais rien n'y fait !

Chloé, pour ta générosité, ton humeur toujours enjouée, ta franchise et ton dynamisme. Merci pour toutes les soirées passées à Villey, et pour les prochaines !

Merci à Matthias, Wandrille, Rémi, Pierre-Louis (et Hermine et Iulka !) qui font de nos soirées des moments inoubliables.

Lucie, notre amitié commence à dater et je suis heureuse de te compter désormais parmi les collègues. Merci pour toutes ces excellentes soirées !

Aux membres des bureaux de l'**ADCN**, d'**ECN Asso**, de l'**AMIN** et de l'**AFIHGE** dans lesquels j'ai eu le plaisir de m'investir, à mes co-élus et à toutes les rencontres faites au cours de ces activités.

A mes Amis,

Natacha, pour ton amitié puissante et authentique, ta présence, les bons moments partagés comme les plus difficiles. Ces longues années n'auraient pas été les mêmes sans toi ! Merci pour tout.

Clémence, nos innombrables fous-rire, nos souvenirs de voyages, et tous les moments passés ensemble sont autant de souvenirs qui ont forgé une amitié solide que la distance ne saurait affaiblir.

Matthieu et Marion, pour notre amitié qui dure depuis près de dix ans, et pour les nombreuses années qu'il nous reste à venir. **Alexandre**, pour ton amitié sincère dès le début de ces études, je sais que je peux toujours compter sur toi. **Xavier et Camille** pour tous les moments partagés, dans les petits moments du quotidien comme les plus importants. Aux Nancéiens qui partagent le quotidien, **Brice, Clément, Marie, Martin, Julien et Anne-Cécile, Julien, Jean-Charles et Aurélie, Pierre-Olivier**, comme à ceux partis plus loin **Serge, Anaïs, Laure, Marie-Charlotte, Marie-Jeanne** : chaque moment passé avec vous est unique et chacun de vous enrichit ma vie !

A **Marion** pour son amitié sincère et à qui je souhaite un formidable tour du monde avec Matthieu.

A mes amies d'enfance, **Delphine, Carole, Karen, Cécile et Solène**, pour votre amitié durable malgré l'éloignement !

A **Caroline, Florence et Marie**, pour leur accueil, leur générosité et leur soutien dans la colocation limougeaude.

A ma Famille,

A mes parents, pour leur indéfectible soutien, pour leur confiance, pour leur indulgence aussi, et pour l'amour qu'ils me portent depuis toujours. Je vous le porte en retour, et ne pourrai jamais assez vous remercier.

A Benoît, derrière tes taquineries se cache un grand frère bienveillant et protecteur. Merci pour ton soutien, pour tout ce que tu m'as appris depuis l'enfance, pour l'hébergement gratuit aussi.

A ma Nonna, mes oncles et tantes, mes cousin(e)s pour tous les moments passés en famille pour se ressourcer durant ce long parcours

A ma sœur Anne, je sais que tu aurais été fière de ta « frangine ».

A l'ensemble des personnels paramédicaux des services de gastroentérologie et d'endoscopie du CHU de Nancy, du CHR de Mercy, du CH Robert Schuman, du CH d'Epinal et du CHU de Limoges pour leur travail quotidien auprès des patients et leur indulgence avec les internes.

SERMENT

« **Au** 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 ».

TABLE DES MATIERES

IERE PARTIE : LA RECIDIVE POST-OPERATOIRE DE LA MALADIE DE CROHN 19

INTRODUCTION	19
LA CHIRURGIE DANS LA MALADIE DE CROHN	20
<i>Données épidémiologiques</i>	20
<i>Facteurs de risque de chirurgie</i>	21
<i>Indications chirurgicales</i>	21
<i>Complications de la chirurgie de la maladie de Crohn</i>	22
LA RÉCIDIVE POST-OPÉRATOIRE	23
<i>Epidémiologie de la récurrence post-opératoire</i>	23
<i>Facteurs de risque de la récurrence post-opératoire</i>	23
<i>Evaluation et prédiction de la récurrence post-opératoire</i>	24
<i>Prévention de la récurrence post-opératoire</i>	27
PLACE DE L'IRM DANS LA MALADIE DE CROHN.....	30
POSITION DE LA PROBLÉMATIQUE	32
BIBLIOGRAPHIE	34

IIIE PARTIE : DEVELOPMENT OF A MRI INDEX TO PREDICT CROHN'S DISEASE POSTOPERATIVE RECURRENCE: THE MONITOR INDEX 41

INTRODUCTION	44
METHODS	45
RESULTS.....	48
DISCUSSION	49
TABLES AND FIGURE.....	53
REFERENCES	57

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 61

IÈRE PARTIE : LA RECIDIVE POST-OPERATOIRE DE LA MALADIE DE CROHN

Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), décrite pour la première fois en 1932 [1] et pouvant atteindre l'ensemble des segments du tube digestif. Elle est dans un peu plus d'un tiers des cas associée à une atteinte extra digestive dont les manifestations les plus fréquentes sont articulaires, cutanées et oculaires [2]. L'incidence en France de la maladie est estimée à $7,6/10^5$ habitants, en augmentation au cours des trente dernières années [3].

Les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Crohn restent imparfaitement connus à l'heure actuelle. Ils associent des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques responsable d'une inflammation chronique [4].

L'histoire naturelle de la maladie est marquée par des poussées entrecoupées de périodes de rémission, pouvant conduire à une destruction progressive et transmurale de la paroi intestinale, se manifestant par une atteinte fistulisante ou sténosante de la maladie[5]. Ces fistules et sténoses peuvent être présentes dès le diagnostic de la maladie dans près de 30% des cas [6].

Nous disposons désormais de nombreuses classes thérapeutiques médicamenteuses pour traiter la maladie de Crohn : les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, les anti-TNF α , les anti-intégrines et plus récemment les anti-IL23 auxquels viendront s'ajouter prochainement de nombreuses nouvelles molécules parmi lesquelles des inhibiteurs de Janus Kinase (JAK).

Si cet arsenal a permis une diminution du recours chirurgical, une ou plusieurs résection(s) intestinale(s) reste(nt) nécessaire(s) chez près de 50% des patients au bout de 10 ans d'évolution de la maladie [7,8].

La chirurgie dans la maladie de Crohn

Données épidémiologiques

L'épidémiologie de la chirurgie pour la maladie de Crohn est difficile à évaluer, mais les études de cohortes nous permettent une estimation du taux de recours chirurgical.

Dans une étude de cohorte du Minnesota, suivant jusqu'en 2009 une cohorte de 310 cas incidents de maladie de Crohn diagnostiquées entre 1970 et 2004, le risque cumulatif de chirurgie en rapport avec la maladie de Crohn était respectivement de 38%, 48% et 58% à 5, 10 et 20 ans du diagnostic initial [7]. Ces données sont retrouvées dans les études des cohortes scandinaves : en Norvège, le suivi à 10 ans de 237 patients diagnostiqués d'une maladie de Crohn entre 1990 et 1994 retrouvait un taux de recours à la chirurgie de 37,9% [9]. Dans une cohorte danoise plus ancienne suivant 185 patients de Copenhague entre 1960 et 1978, l'incidence de la chirurgie était de 33% dans l'année du diagnostic et de 55% à 10 ans [10].

Récemment, une revue systématique de la littérature et méta-analyse a permis de mettre en évidence, à l'ère des biothérapies, une diminution de la prévalence de la chirurgie : le taux cumulé à 10 ans était de 46,6% chez les patients dont le diagnostic avait été posé entre 1955 et 2011 et de 38,7% dans le groupe des patients dont le diagnostic avait été fait après 1990 [8]. Ceci confirme les données d'une cohorte de 341 patients de Cardiff dont le diagnostic de maladie de Crohn était réalisé entre 1986 et 2003 : les probabilités cumulées de chirurgie à 5 ans pour les groupes de patients diagnostiqués entre 1986 et 1991, entre 1992 et 1997 et entre 1998 et 2003 étaient respectivement de 59%, 37% et 25% [11].

Si la chirurgie s'impose souvent dans la prise en charge de la maladie de Crohn et peut améliorer la qualité de vie des patients [12], elle ne représente pas un traitement curatif. Ainsi, la récurrence post-opératoire est très fréquente et de nombreux patients sont amenés à subir une ou plusieurs nouvelle(s) résection(s) intestinale(s). Dans la cohorte de Copenhague, 13% de l'ensemble des patients avaient été opérés deux fois ou plus à 10 ans du suivi [10]. Dans la cohorte norvégienne, ce taux était de 9% [9] et le taux de 2^e chirurgie à 5, 10 et 15 ans de la première résection était estimé respectivement à 16, 28 et 35% dans la cohorte du Minnesota [7].

Facteurs de risque de chirurgie

L'évolution de la maladie de Crohn est souvent imprévisible. Néanmoins, plusieurs facteurs de risques de chirurgie ont été identifiés [13,14] :

- Le tabagisme actif
- Un phénotype pénétrant et sténosant
- Le recours précoce à la corticothérapie ou à l'azathioprine
- La localisation iléale de la maladie
- La localisation jéjunale de la maladie
- L'âge jeune au diagnostic

Parmi 296 patients de la Nancy IBD Cohort, diagnostiqués d'une maladie de Crohn entre 2000 et 2008, les facteurs indépendants de chirurgie abdominale majeure en rapport avec la maladie de Crohn étaient le caractère sténosant (Hazard Ratio (HR) 12.01, IC95% 5,97-24,7), le caractère pénétrant (HR 10,77, IC95% 4,87-23,80), un traitement par anti-TNF α depuis moins de 16 mois (HR 3,86, IC95% 1,77-8,45), un traitement par azathioprine depuis moins de 1,5 mois (HR 2, IC95% 1,20-3,34) [15].

Indications chirurgicales

Les principales indications de la chirurgie de la maladie de Crohn sont représentées par [16,17] :

- Les sténoses et occlusions digestives ne répondant pas à un traitement médical conservateur
- Les blocs fistuleux
- Les abcès, en particulier après échec de l'antibiothérapie et/ou d'un drainage peu invasif
- La persistance d'une inflammation résistante au traitement médical
- Les perforations
- Les colites aiguës graves
- Plus rarement la dysplasie et les néoplasies

En cas de maladie iléale localisée ou iléo-caecale avec une symptomatologie obstructive, et en l'absence de marqueurs d'activité inflammatoire (endoscopie, IRM, marqueurs biochimiques sanguins et fécaux), la résection chirurgicale est le traitement de choix [18]. Chez ces patients, la chirurgie améliore la qualité de vie, bien que cet effet ne soit pas permanent compte tenu de la fréquence très élevée de la récurrence post-opératoire [19,20]. L'intervention classique est alors la résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique. Dans la cohorte d'Olmsted County, les résections iléales et résections iléo-caecales représentaient 72,4% des premières interventions et l'échec du traitement médical ainsi que l'occlusion représentaient la moitié des indications [7]. La résection iléo-caecale concernait 67% des indications chirurgicales de la cohorte de Cardiff [11]. En cas de sténose iléale terminale courte, la dilatation endoscopique ou le calibrage par endoprothèse sont des alternatives à la chirurgie.

La stricturoplastie est une alternative à la résection intestinale pour les sténoses, en particulier lorsqu'elles font moins de 10 cm. Cependant, elle peut également être discutée dans les cas de sténoses nombreuses et longues qui entraîneraient des résections grêliques étendues [17,21].

Les autres procédures chirurgicales courantes sont les résections coliques segmentaires, les colectomies et coloproctectomies totales et les drainages d'abcès [7].

Complications de la chirurgie de la maladie de Crohn

Les données sur le taux de complications dans les chirurgies en rapport avec la maladie de Crohn sont rares et souvent anciennes. Les complications les plus courantes sont les infections intra-abdominales (lâchages anastomotiques et abcès intra-abdominaux) ainsi que les fistules entéro-cutanées. Dans la cohorte d'Olmsted County, 14% des patients ont présenté une complication post-opératoire sévère et 2% sont décédés [7]. Une série rétrospective récente de 550 patients d'un centre tertiaire de Tokyo opérés entre Janvier 2005 et Décembre 2010 rapporte des taux bien moindres avec 2,7% de lâchages anastomotiques et abcès intra-abdominaux [22].

Les principaux facteurs de risques de complications post-opératoires sont la corticothérapie durant le mois précédant la chirurgie, un traitement par anti-TNF α dans les 3 mois précédant la chirurgie, une anémie avec taux d'hémoglobine à inférieure à 10 g/dL, un antécédent de chirurgie pour la maladie de Crohn, une durée d'intervention de plus de trois heures, la présence d'un abcès et la dénutrition [23,24].

La récurrence post-opératoire

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la maladie de Crohn et la chirurgie ne déroge pas à cette règle. La prévention et le dépistage précoce de la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn sont les enjeux majeurs de la prise en charge après résection chirurgicale, afin d'éviter une nouvelle destruction de la paroi intestinale.

Epidémiologie de la récurrence post-opératoire

La récurrence endoscopique survient chez 85 à 100% des patients dans les trois ans suivant la résection. La récurrence clinique survient quant à elle chez 34 à 86% des patients dans le même délai. La récurrence est fréquente dès la première année, avec 35 à 85% de récurrence endoscopique et 10 à 38% de récurrence clinique [25]. Rutgeerts et al. ont rapporté que les taux de récurrence endoscopique à 1 et 3 ans ne différaient pas de manière significative [26]. Dans les 10 ans suivant une première chirurgie de la maladie de Crohn, 35% des patients subissent une seconde intervention [27].

Facteurs de risque de la récurrence post-opératoire

Les facteurs de risque de récurrence post-opératoire après résection iléo-caecale identifiés sont [18,28]:

- Le tabagisme
- Un antécédent de chirurgie pour maladie de Crohn
- L'absence de traitement préventif de la récurrence
- Une maladie fistulisante lors de la chirurgie

- Une atteinte ano-périnéale
- Une résection intestinale de plus de 50 cm

La présence de granulomes [29] à l'analyse histologique de la pièce de résection à l'analyse histologique de la pièce de résection pourrait être associée à la récurrence post-opératoire mais reste discutée devant les données hétérogènes des études publiées [30]. La présence à l'analyse histologique d'une plexite myentérique semble par contre corrélée à la récurrence post opératoire [31,32]

Evaluation et prédiction de la récurrence post-opératoire

Le diagnostic clinique de la récurrence post-opératoire est difficile, et les scores cliniques habituellement utilisés pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn, notamment le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) sont mis en défaut [33,34]. Les symptômes sont aspécifiques et peuvent être en rapport avec des adhérences, des troubles moteurs ou une diarrhée par malabsorption ou dysbiose post-opératoires [18].

La coloscopie est le gold standard pour diagnostiquer la récurrence post-opératoire et sa réalisation est recommandée par la conférence de consensus de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) dans l'année suivant la résection intestinale [18,35]. Dans la majorité des cas (88%), la récurrence est confinée à l'anastomose et à l'iléon terminal et les signes endoscopiques sont l'aspect inflammatoire, érythémateux et hyperhémique de la muqueuse, les ulcérations aphtoïdes, les ulcères larges avec nodules inflammatoires, et les sténoses. Du fait de la grande variabilité inter observateurs de l'érythème et l'hyperhémie, les ulcérations aphtoïdes sont considérées comme le premier signe endoscopique de la récurrence [26].

La sévérité de la récurrence endoscopique est un facteur prédictif de récurrence clinique. Rutgeerts et al. ont développé un score endoscopique prédictif de la récurrence clinique définissant 5 stades, de i0 à i4 [36] et on parle de récurrence endoscopique pour les stades $\geq i2$.

Tableau 1. Score endoscopique de Rutgeerts

Stade	Aspect endoscopique
i0	Absence de lésion
i1	≤5 ulcérations aphtoïdes
i2	> 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire saine ou ulcérations plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (longueur < 1 cm)
i3	iléite diffuse avec muqueuse inflammatoire
i4	iléite diffuse avec ulcères, nodules inflammatoires et/ou sténose

La probabilité de récurrence clinique à 8 ans est inférieure à 10% dans le groupe de patients i0 et i1 alors qu'elle est de plus de 80% dans le groupe i3-i4.

Ce score est largement utilisé en pratique clinique et dans les différentes études cliniques sur la récurrence post-opératoire. Néanmoins, il n'a jamais fait l'objet d'une validation scientifique complète [37].

Le devenir des patients classés i2 est moins consensuel, et il existe un débat quant à leur prise en charge [38]. Une étude du GETAID (Groupe d'Etude et Traitement des Affections Inflammatoires du tube Digestif) a mis en évidence une mauvaise reproductibilité inter-observateurs de la classification endoscopique de Rutgeerts, en particulier pour différencier les patients classés <i2 et ceux classés ≥i2 [39]. Une classification distinguant les lésions confinées à l'anastomose (i2a) et les lésions de l'iléon terminal (i2b) a été proposée [40] mais deux études récentes n'ont pas montré de différence de l'histoire naturelle de la récurrence post-opératoire dans ces deux groupes de patients [41,42].

Enfin, selon le score de Rutgeerts, une sténose anastomotique infranchissable cicatricielle correspond à un stade i4 sans aucun caractère inflammatoire actif.

La coloscopie est un examen invasif et le taux estimé de perforation lors des procédures diagnostiques varie entre 0,6‰ et 0,17‰ [43,44] et la morbidité globale est d'environ 5% [45]. Son acceptabilité par les patients atteints de MICI reste médiocre [46]. D'autres méthodes d'investigation de la récurrence post-opératoire ont été ou sont étudiées [47].

Le scanner avec ingestion de polyéthylène glycol, avec entéroclyse ou avec lavement à l'eau a montré une corrélation avec la récurrence endoscopique et le score de Rutgeerts [48–50], mais cet examen est peu utilisé dans les MICI en dehors de l'urgence du fait de son caractère irradiant et des meilleures performances de l'IRM dans le champ des MICI.

L'échographie transpariétale a une sensibilité de 89% pour le diagnostic de la récurrence post-opératoire mais il s'agit d'un examen dont la qualité est opérateur-dépendante et qui nécessite une grande expérience. Par ailleurs, les études réalisées définissaient la récurrence à partir d'un score de Rutgeerts ≥ 1 [47].

La vidéo-capsule endoscopique (VCE) a pour avantage de pouvoir explorer l'ensemble de l'intestin grêle contrairement à l'endoscopie qui ne permet que l'exploration des derniers centimètres. Dans une étude nantaise, la VCE était moins performante que l'endoscopie. Lorsque la récurrence était définie par un score de Rutgeerts ≥ 1 , la sensibilité était entre 62 et 76% et lorsque le seuil était Rutgeerts ≥ 2 , la sensibilité était entre 50 et 79% [51]. Dans une méta-analyse de Yung et al., les résultats de 3 études incluant au total 39 patients et définissant la récurrence par un score de Rutgeerts ≥ 2 , la sensibilité de la VCE était de 90,3% et la spécificité de 58,8% [47]. Dans cette même méta-analyse, le taux de rétention de capsule était de 2,1%.

Le dosage fécal de la calprotectine est largement utilisé dans le suivi des MICI et son intérêt a été étudié également dans l'évaluation de la récurrence post-opératoire. Dans une étude française, le taux de calprotectine fécale était corrélé à la sévérité de la récurrence endoscopique modérée (Rutgeerts i2) ou sévère (Rutgeerts i3 ou i4) et un taux de calprotectine ≥ 100 $\mu\text{g/L}$ avait une sensibilité de 95% et une spécificité de 54% pour le diagnostic de la récurrence, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 69% et une valeur prédictive négative (VPN) de 93% [52].

L'analyse post-hoc de l'essai POCER [53] retrouve ces résultats avec une sensibilité de 89%, une spécificité de 58%, une VPP de 53% et une VPN de 91% pour la prédiction de la récurrence post-opératoire en cas de dosage de calprotectine fécale $\geq 100 \mu\text{g/L}$ 6 à 18 mois après la chirurgie.

Prévention de la récurrence post-opératoire

La première mesure de prévention de la récurrence post-opératoire est l'arrêt du tabac. Une méta-analyse incluant 2962 patients a mis en évidence une augmentation du risque (Odds Ratio) de rechute clinique de 2 fois et du risque de nouvelle chirurgie de 2,5 fois comparativement aux non-fumeurs, sans différence significative entre les non-fumeurs et les anciens fumeurs [52].

Un traitement médical prophylactique après résection iléo-caecale est recommandé lorsque les patients présentent au moins un facteur de risque de récurrence [18]. Les molécules de choix sont les thiopurines et les anti-TNF α et un traitement par mésalazine peut être proposé pour les patients avec résection iléale segmentaire isolée. Les imidazolés ont également montré une efficacité après résection iléo-colique mais sont moins bien tolérés.

Dans l'essai POCER [55], tous les patients recevaient 3 mois de prophylaxie par métronidazole et les patients à haut risque de récurrence étaient également traités par thiopurines ou par adalimumab en cas d'intolérance aux thiopurines. Les patients étaient inclus dans deux groupes : un bras suivi conventionnel clinique et optimisation du traitement selon les données cliniques sans coloscopie, et un autre bras suivi « actif » avec optimisation du traitement selon les constatations d'une coloscopie réalisée à 6 mois. Les patients dans le groupe de suivi « actif » avec coloscopie précoce présentaient moins de récurrence. 47% des patients du groupe avaient une optimisation du traitement après la coloscopie à 6 mois, et 38% de ces patients étaient en rémission 12 mois plus tard. A 18 mois, 67% des patients du bras suivi conventionnel présentaient une récurrence endoscopique contre 49% des patients du bras suivi « actif ».

La mésalazine a montré une efficacité modérée dans la prévention de la récurrence post-opératoire. Elle diminue le risque de récurrence endoscopique sévère (i3 et i4) sans diminuer le risque total de récurrence endoscopique et diminue le risque de récurrence (risque relatif 0,76 IC95% 0,62-0,94. Le nombre de sujets à traiter pour éviter une récurrence clinique était de 12 selon une méta-analyse de 5 essais incluant au total 652 patients [56].

Une antibiothérapie par métronidazole pendant 3 mois permet de réduire le risque de récurrence clinique à 1 an sans réduction significative du risque de récurrence clinique à plus long terme [57].

Les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) sont largement recommandées dans la prévention de la récurrence post-opératoire mais les données restent controversées. Hanauer et al. ont montré une supériorité de la 6-mercaptopurine par rapport au placebo pour la prévention de la récurrence clinique à deux ans (50% vs 77%) mais il n'y avait pas de différence significative entre la 6-mercaptopurine et la mésalazine [58]. Un essai randomisé incluant 142 patients et étudiant l'azathioprine versus la mésalazine dans la prévention de la récurrence n'a pas montré de différence sur la récurrence clinique ou une nouvelle résection mais l'azathioprine semblait tout de même plus efficace dans l'analyse de sous-groupe des patients qui avaient déjà subi une résection [59]. Dans l'essai de D'Haens et al. la combinaison d'azathioprine et de métronidazole versus métronidazole seul permettait une diminution significative du taux de récurrence endoscopique à 1 an (55% vs 78%) [60].

La méta-analyse de la Cochrane conclut que les thiopurines sont plus efficaces que la mésalazine pour prévenir la récurrence endoscopique sans différence significative sur les autres critères de jugement, et réduisent significativement le risque de récurrence clinique (RR 0,59, IC95% 0,38-0,92, nombre de sujets nécessaires à traiter = 7) et la récurrence endoscopique sévère (RR 0,64, IC95% 0,44-0,92, nombre de sujets nécessaires à traiter = 4) que le placebo [56]. Enfin, la méta-analyse de Peyrin-Biroulet et al. a montré une efficacité des thiopurines versus les bras contrôles (placebo, avec ou sans antibiothérapie ou mésalazine) sur la récurrence clinique à 1 an et à 2 ans ainsi que sur la récurrence endoscopique [61].

Le premier essai prospectif évaluant l'efficacité de l'infliximab versus placebo a étudié le taux de récurrence endoscopique (Rutgeerts ≥ 2) à 1 an, qui était significativement supérieur dans le groupe placebo (84,6% vs 9,1%) sans différence significative sur le taux de récurrence clinique (80% vs 54%, $p=0,38$) [62]. L'étude contrôlée randomisée multicentrique PREVENT a étudié l'efficacité de l'infliximab versus placebo chez 297 patients opérés d'une résection iléo-caecale. Il existait une tendance à une moindre récurrence clinique à la semaine 76 chez les patients traités par infliximab mais cette différence n'était pas significative (12,9% vs 20%, $p=0,097$). La récurrence endoscopique à la semaine 76 (Rutgeerts ≥ 2 ou abcès, récurrence de fistule ou apparition d'une fistule, ou échec du traitement) était statistiquement plus faible dans le groupe infliximab (30,6% vs 60,0%, réduction du risque absolu = 29,4%, IC95% 18,6-40,2%, $p<0,001$) [63].

Aguas et al. ont étudié l'efficacité de l'adalimumab en prévention de la récurrence post-opératoire chez les patients à haut risque de récurrence (au moins deux critères parmi tabagisme, atteinte pénétrante, antécédent de résection chirurgicale ou résection chirurgicale étendue) et la récurrence clinique à un an était de 13,7% et la récurrence endoscopique de 20,7% [64]. Dans l'essai POCER, les patients à haut risque recevaient une thiopurine ou en cas d'intolérance de l'adalimumab, en association avec trois mois de traitement par métronidazole. L'analyse post-hoc retrouvait une récurrence endoscopique à 6 mois chez 45% des patients traités par thiopurine versus 21% des patients traités par adalimumab, en intention de traiter ($p=0,028$) et la rémission endoscopique complète (Rutgeerts i0) était atteinte chez 23% des patients traités par thiopurine et 54% des patients traités par adalimumab ($p=0,003$) [65].

Une méta-analyse des différentes études évaluant les anti-TNF α en prévention de la récurrence post opératoire, versus placebo, mésalazine, ou thiopurines a confirmé leur efficacité, tant sur la récurrence endoscopique que clinique avec des odds ratio respectifs de 0,05 (IC95% 0,02-0,13, $p<0,0001$, nombre de sujets nécessaires à traiter = 1,9) et 0,10 (IC95% 0,05-0,21, $p<0,0001$, nombre de sujets nécessaires à traiter = 2,4) [66].

Il existe pour le moment très peu de données concernant le vedolizumab en prophylaxie de la récurrence post-opératoire : une étude rétrospective de cohorte américaine a étudié, parmi 203 patients opérés, 22 patients qui recevaient du vedolizumab en prophylaxie de la récurrence. Le taux de récurrence endoscopique dans la première année était de 25% dans le groupe vedolizumab versus 66% dans le groupe anti-TNF α (n=58). En analyse multi-variée, un traitement par vedolizumab était associé à un risque plus élevé de récurrence endoscopique (Odds Ratio 5,77, IC95% 1,71-19,4 p=0,005) [67]. Aucune étude n'a actuellement évalué l'ustekinumab dans cette situation.

Place de l'IRM dans la maladie de Crohn

Les techniques d'imagerie prennent de plus en plus de place dans l'évaluation morphologique de la maladie de Crohn, d'une part par leur meilleure acceptabilité pour les patients, d'autre part parce qu'elles apportent des informations complémentaires à l'endoscopie : étude de l'intégralité du tube digestif [68], en particulier de l'intestin grêle et de ses segments non atteignables en iléo-coloscopie standard, et évaluation des atteintes extraluminales et transmurales [69].

L'IRM est une technique de choix notamment par son caractère non irradiant, indispensable au suivi de patients jeunes nécessitant des évaluations répétées. Les différentes séquences habituellement réalisées sont les séquences rapides pondérées en T1 et en T2, pouvant être acquises lors d'une apnée et limitant les artefacts de mouvements et de péristaltisme, les séquences avec injection intraveineuse de gadolinium pour l'étude du réhaussement pariétal et des vaisseaux mésentériques, les séquences de diffusion et les séquences avec distension intestinale par voie orale (entérographie) ou naso-jéjunale (entérocluse).

La sémiologie de l'entéro-IRM permet de visualiser des signes pariétaux (épaisseur de la paroi, intensité du signal en pondération T2, intensité de prise de contraste en pondération T1 après injection de gadolinium et son aspect homogène ou stratifié, ulcères) et des signes péri-digestifs (hyperhémie mésentérique également appelée signe du peigne, infiltration digestive avec réhaussement de la graisse péri-digestive voire masse mésentérique, ganglions, sclérolipomatose) et permet également de visualiser les complications de la maladie : fistules, abcès, sténoses .

Dans la maladie de Crohn, les informations apportées par l'IRM peuvent avoir un impact plus important que celles apportées par la coloscopie sur les décisions thérapeutiques [70]. L'IRM pelvienne tient également une place prépondérante dans l'évaluation des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn [71,72].

Dans la maladie de Crohn luminale, plusieurs scores ont été développés : le score de Nancy, le score MaRIA, le score de Londres et le score de Clermont [73–76]. Le score MaRIA, qui ne prend pas en compte les séquences de diffusion, et le score de Clermont ont été étudiés récemment dans la récurrence post-opératoire [77]. Le score de Clermont était significativement associé à la récurrence endoscopique mais sa sensibilité était seulement de 61% pour détecter la récurrence, alors que le score MaRIA n'était pas significativement associé à la récurrence. Par ailleurs, la formule du score de Clermont n'est pas simple à utiliser en pratique courante : Score de Clermont = $1.646 \times \text{épaisseur pariétale} - 1.321 \times \text{coefficient apparent de diffusion} + 5.613 \times \text{oedème} + 8.306 \times \text{ulcération} + 5.039$ [74].

Sailer et al. ont développé un score remnographique d'évaluation de la récurrence post-opératoire par analogie au score endoscopique de Rutgeerts [78], en créant 4 grades de sévérité : MR0 correspondant à Rutgeerts i0, MR1 correspondant à Rutgeerts i1 et i2, MR2 correspondant à Rutgeerts i3 et MR3 correspondant à Rutgeerts i4. Ce score a été comparé au score de Rutgeerts et est associé à la récurrence clinique. Après deux ans de suivi, 12,5% des patients classés MR0 et MR1 présentaient une récurrence clinique contre 50% des patients classés MR2 et MR3 ($p=0,09$). Ceci est concordant avec les données endoscopiques de cette étude autrichienne, puisque 52,6% des patients classés i3 et i4 présentaient une récurrence clinique versus 10% des patients classés i0, i1 ou i2 ($p=0,043$) [79].

Tableau 2. Score IRM de Sailer

Stade	Signes remnographiques
MR0	Absence d'anomalie
MR1	Anomalies muqueuses mineures : discret épaissement pariétal et discrète prise de contraste pariétale, sans sténose
MR2	Anomalies muqueuses majeures : épaissement pariétal franc, prise de contraste pariétale franche, sténose modérée sans dilatation d'amont
MR3	Mêmes éléments que MR2 plus œdème transmural avec hypersignal T2 et prise de contraste de la graisse périentérique, sténose sévère avec dilatation d'amont, complications extramuraux (fistules, abcès, amas d'anses intestinales)

L'équipe clermontoise n'a pas retrouvé ces résultats : lorsque la récurrence endoscopique était définie comme Rutgeerts $\geq 2b$, le MR index de Sailer n'était pas significativement associé à la récurrence endoscopique post-opératoire et un score $MR \geq 1$ avait une sensibilité de 54%, une spécificité de 82%, une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 70% [77].

Par ailleurs le score de Sailer ne prend pas en compte les séquences de diffusion dont l'intérêt est désormais clairement établi [80] et son développement n'a pas étudié la reproductibilité intra et inter-observateurs de chaque signe.

Position de la problématique

La récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn reste donc très fréquente malgré le dépistage recommandé par coloscopie, et conduit de nombreux patients à subir une nouvelle résection intestinale.

La coloscopie reste un examen invasif difficilement acceptable pour de nombreux patients. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux outils

d'évaluation et de prédiction de la récurrence post-opératoire, afin de permettre une intervention précoce et éviter de nouveaux dommages pariétaux irréversibles.

L'IRM est un excellent outil d'évaluation de la maladie de Crohn mais un seul score, peu utilisé en pratique clinique et dont les résultats sont inégaux à travers les études, a été développé spécifiquement pour la prédiction de la récurrence post-opératoire.

L'objet de ce travail de thèse était donc de développer un nouveau score IRM de prédiction de la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn et de comparer ses performances au gold standard actuel représenté par le score endoscopique de Rutgeerts.

Bibliographie

- 1 Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932;**99**:1323–9. doi:10.1001/jama.1932.02740680019005
- 2 Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;**10**:585–95. doi:10.1038/nrgastro.2013.117
- 3 Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;**45**:89–94. doi:10.1016/j.dld.2012.09.005
- 4 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet* 2012;**380**:1590–605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9
- 5 Pariente B, Cosnes J, Danese S, *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1415–22. doi:10.1002/ibd.21506
- 6 Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel J-F, *et al.* The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *The American Journal Of Gastroenterology* 2009;**105**:289.
- 7 Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, *et al.* Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;**107**:1693–701. doi:10.1038/ajg.2012.298
- 8 Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, *et al.* Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;**145**:996–1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041
- 9 Solberg IC, Vatn MH, Høie O, *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:1430–8. doi:10.1016/j.cgh.2007.09.002
- 10 Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;**26**:146–50.
- 11 Ramadas AV, Gunesh S, Thomas G a. O, *et al.* Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;**59**:1200–6. doi:10.1136/gut.2009.202101
- 12 Ha FJ, Thong L, Khalil H. Quality of Life after Intestinal Resection in Patients with Crohn Disease: A Systematic Review. *Dig Surg* 2017;**34**:355–63. doi:10.1159/000453590

- 13 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:135–49. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
- 14 Pandey A, Salazar E, Kong CSC, *et al.* Risk of Major Abdominal Surgery in an Asian Population-based Crohn's Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;**21**:2625–33. doi:10.1097/MIB.0000000000000525
- 15 Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, *et al.* Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;**60**:930–6. doi:10.1136/gut.2010.227884
- 16 Yamamoto T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* 2014;**20**:78. doi:10.3748/wjg.v20.i1.78
- 17 Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, *et al.* ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018;**12**:1–16. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx061
- 18 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:135–49. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
- 19 Wright EK, Kamm MA. Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2015;**21**:1187–94. doi:10.1097/MIB.0000000000000271
- 20 Thirlby RC, Sobrino MA, Randall JB. The long-term benefit of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 2001;**136**:521–7.
- 21 Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;**50**:1968–86. doi:10.1007/s10350-007-0279-5
- 22 Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, *et al.* Risk Factors for Postoperative Intra-abdominal Septic Complications after Bowel Resection in Patients with Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum* 2012;**55**:957–62. doi:10.1097/dcr.0b013e3182617716
- 23 Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, *et al.* Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2018;**267**:221–8. doi:10.1097/SLA.0000000000002017
- 24 Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, *et al.* Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007;**50**:331–6. doi:10.1007/s10350-006-0782-0

- 25 Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, *et al.* Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**35**:625–33. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x
- 26 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;**25**:665–72.
- 27 Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, *et al.* Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:1739–48. doi:10.1038/ajg.2014.297
- 28 Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh M-L, *et al.* Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors of post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* Published Online First: 20 August 2018. doi:10.1111/apt.14944
- 29 Simillis C, Jacovides M, Reese G, *et al.* *Meta-analysis of the Role of Granulomas in the Recurrence of Crohn Disease*. 2010. doi:10.1007/DCR.0b013e3181b7bfb0
- 30 Bressenot A, Peyrin-Biroulet L. Histologic Features Predicting Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;**21**:468–75. doi:10.1097/mib.0000000000000224
- 31 Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, *et al.* The Value of Myenteric Plexitis to Predict Early Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Gastroenterology* 2006;**130**:1595–606. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.025
- 32 Decousus S, Boucher A-L, Joubert J, *et al.* Myenteric plexitis is a risk factor for endoscopic and clinical postoperative recurrence after ileocolonic resection in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2016;**48**:753–8. doi:10.1016/j.dld.2016.02.023
- 33 Regueiro M, Kip KE, Schraut W, *et al.* Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:118–26. doi:10.1002/ibd.21355
- 34 Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, *et al.* Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1547–56. doi:10.1002/ibd.21524
- 35 Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;**65**:1447–55. doi:10.1136/gutjnl-2015-309903
- 36 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;**99**:956–63.

- 37 Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, *et al.* The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;**19**:539–49. doi:10.1007/s11136-010-9606-8
- 38 Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective study at 5 years. *Dig Liver Dis* 2016;**48**:489–94. doi:10.1016/j.dld.2016.01.009
- 39 Marteau P, Laharie D, Colombel J-F, *et al.* Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:1001–5. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw082
- 40 Gecse K, Lowenberg M, Bossuyt P, *et al.* Sa1198 Agreement Among Experts in the Endoscopic Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Using the Rutgeerts Score. *Gastroenterology* 2014;**146**:S-227. doi:10.1016/S0016-5085(14)60802-7
- 41 Bayart P, Duveau N, Nachury M, *et al.* Ileal or Anastomotic Location of Lesions Does Not Impact Rate of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Patients Classified i2 on the Rutgeerts Score. *Dig Dis Sci* 2016;**61**:2986–92. doi:10.1007/s10620-016-4215-1
- 42 Rivière P, Vermeire S, Assche GAV, *et al.* The Modified Postoperative Endoscopic Recurrence Score for Crohn's Disease: Does it Really Make a Difference in Predicting Clinical Recurrence? *Gastroenterology* 2017;**152**:S376. doi:10.1016/S0016-5085(17)31503-2
- 43 Rex DK. Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;**10**:135–60, viii.
- 44 Levin TR, Zhao W, Conell C, *et al.* Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006;**145**:880–6.
- 45 Baillie J. Complications of Endoscopy. *Endoscopy* 1994;**26**:185–203. doi:10.1055/s-2007-1008944
- 46 Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, *et al.* Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**23**:1425–33. doi:10.1097/MIB.0000000000001140
- 47 Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, *et al.* Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**24**:93–100. doi:10.1093/ibd/izx027
- 48 Minordi LM, Vecchioli A, Poloni G, *et al.* Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small-bowel surgical resection for Crohn's disease: CT findings and correlation with endoscopy. *Eur Radiol* 2009;**19**:2432–40. doi:10.1007/s00330-009-1423-5

- 49 Soyer P, Boudiaf M, Sirol M, *et al.* Suspected anastomotic recurrence of Crohn disease after ileocolic resection: evaluation with CT enteroclysis. *Radiology* 2010;**254**:755–64. doi:10.1148/radiol.09091165
- 50 Paparo F, Revelli M, Puppo C, *et al.* Crohn's disease recurrence in patients with ileocolic anastomosis: value of computed tomography enterography with water enema. *Eur J Radiol* 2013;**82**:e434-440. doi:10.1016/j.ejrad.2013.04.033
- 51 Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, *et al.* Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;**55**:978–83. doi:10.1136/gut.2005.081851
- 52 Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015;**110**:865–72. doi:10.1038/ajg.2015.30
- 53 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;**148**:938-947.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.026
- 54 Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, *et al.* The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;**23**:1213–21. doi:10.1007/s00384-008-0542-9
- 55 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;**385**:1406–17. doi:10.1016/S0140-6736(14)61908-5
- 56 Doherty G, Bennett G, Patil S, *et al.* Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD006873. doi:10.1002/14651858.CD006873.pub2
- 57 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;**108**:1617–21.
- 58 Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, *et al.* Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;**127**:723–9.
- 59 Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, *et al.* Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;**127**:730–40.
- 60 D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, *et al.* Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;**135**:1123–9. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.010

- 61 Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:2089–96. doi:10.1038/ajg.2009.301
- 62 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, *et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;**136**:441-450.e1; quiz 716. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.051
- 63 Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;**150**:1568–78. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.072
- 64 Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, *et al.* Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012;**18**:4391–8. doi:10.3748/wjg.v18.i32.4391
- 65 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**42**:867–79. doi:10.1111/apt.13353
- 66 Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, *et al.* Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;**47**:191–6. doi:10.1016/j.dld.2014.11.005
- 67 Yamada A, Komaki Y, Patel N, *et al.* The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;**24**:502–9. doi:10.1093/ibd/izx054
- 68 Tolan DJM, Greenhalgh R, Zealley IA, *et al.* MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics* 2010;**30**:367–84. doi:10.1148/rg.302095028
- 69 Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, *et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;**7**:556–85. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020
- 70 García-Bosch O, Ordás I, Aceituno M, *et al.* Comparison of Diagnostic Accuracy and Impact of Magnetic Resonance Imaging and Colonoscopy for the Management of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:663–9. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw015
- 71 Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, *et al.* Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:332–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x
- 72 Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, *et al.* A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;**121**:1064–72.

- 73 Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, *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;**17**:1759–68. doi:10.1002/ibd.21551
- 74 Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:89–98. doi:10.1038/ajg.2013.385
- 75 Oussalah A, Laurent V, Bruot O, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010;**59**:1056–65. doi:10.1136/gut.2009.197665
- 76 Steward MJ, Punwani S, Proctor I, *et al.* Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol* 2012;**81**:2080–8. doi:10.1016/j.ejrad.2011.07.013
- 77 Baillet P, Cadiot G, Goutte M, *et al.* Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World Journal of Gastroenterology* 2018;**24**:641–50. doi:10.3748/wjg.v24.i5.641
- 78 Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;**18**:2512–21. doi:10.1007/s00330-008-1034-6
- 79 Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, *et al.* Endoscopy and MR enteroclysis: Equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection: *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;**16**:198–203. doi:10.1002/ibd.21003
- 80 Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, *et al.* Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:433–43. doi:10.1016/S2468-1253(18)30054-2

IIE PARTIE : DEVELOPMENT OF A MRI INDEX TO PREDICT CROHN'S DISEASE POSTOPERATIVE RECURRENCE: THE MONITOR INDEX

Marion SCHAEFER¹, Valérie LAURENT², Lucine VUITTON³, Arnaud BOURREILLE⁴, Kossar HOSSEINI⁵, Xavier ORRY², Eric FRAMPAS⁶, Marjolaine DE BILLY⁷, Lieven POUILLON¹, Catherine LE BERRE⁵, Claire GAY⁴, Jeremy MEYER⁶, Cédric BAUMANN⁵, and Laurent PEYRIN-BIROULET^{1,8}

¹ Department of Hepato-Gastroenterology, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

² Central department of Radiology, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

³ Department of Hepato-Gastroenterology, Jean Minjoz University Hospital, Besancon, France

⁴ Department of Hepato-Gastroenterology, Hotel Dieu University Hospital, Nantes, France

⁵ Clinical Research Support Facility PARC, UMDS, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁶ Department of Radiology, Hotel Dieu University Hospital, Nantes, France

⁷ Department of Hepato-Gastroenterology, Jean Minjoz University Hospital, Besancon, France

⁸ INSERM U954, Nutrition-Génétique et Exposition aux risques environnementaux, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France;

Correspondence:

Professor Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

INSERM U954 and Department of Hepatogastroenterology, Université de Lorraine, Nancy University Hospital, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 383 153 661/Fax: + 33 383 153 633

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Keywords: Crohn's Disease; Inflammatory Bowel Disease; Magnetic Resonance Imaging; Radiology; Surgery; Post-operative Recurrence

Guarantor of the article: Laurent Peyrin-Biroulet

Authors' contributions: MS: data collection, interpretation of data and drafting of the manuscript. VL: MRI interpretation. LV: data collection. AB: data collection. KH: statistical analysis. XO: MRI interpretation. EF: data collection. MDB: data collection. LP: interpretation of data and correction of the manuscript. CLB: data collection. CG: data collection. JM: data collection. CB: statistical analysis and interpretation of data. LPB: study conception and design, interpretation of data, drafting of the manuscript and study supervision.

All authors approved the final version of the manuscript

Funding: None

Acknowledgments: None

Declaration of interests: None

STRUCTURED SUMMARY

Background and Aims: Crohn's disease (CD) requires surgery in nearly half of the patients over time, and post-operative recurrence (POR) is frequent. Our aim was to develop an MRI index to predict POR.

Methods: In this prospective observational study, we enrolled all patients who required CD-related surgery in our tertiary referral IBD centre between January, 1st 2006 and December, 31st 2016, and underwent a post-operative recurrence evaluation by both colonoscopy and MRI with a maximum 105-days interval between both examinations. Clinical and endoscopic blinded MRI interpretations were performed by two radiologists who were asked to assess a Global Visual Evaluation (GVE) on a 10-point numeric scale and to score 12 MRI radiologic signs. Each item was tested for intrareader and inter-reader reproducibility, and reproducible items were tested for correlation with GVE. Finally, items with a good reproducibility and correlation with GVE were integrated in the MONITOR index (Mri in crOhN's disease to predicT post-Operative Recurrence). The MONITOR index's accuracy was tested for the prediction of endoscopic recurrence defined as Rutgeerts index $> i2$.

Results: Seventy-three MRI were interpreted by both radiologists. Four items showed good intrareader and inter-reader reproducibility ($\kappa > 0,6$): wall thickening, contrast enhancement, T2 signal increase, and diffusion-weighted signal increase. They were associated respectively with a 4.08 points, 3.78 points, 4.46 points and 3.84 points elevation of the GVE. These 4 items were incorporated in the MONITOR index. The AUROC for the prediction of endoscopic recurrence was 0.78 (95%CI 0.65-0.91), and a threshold > 1 had 83% sensibility, 61% specificity, 56% predictive positive value 56% and 86% predictive negative value.

Conclusions: We developed a simple, easy-to-use, reliable MRI index to predict post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease.

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic, disabling condition that can lead to bowel damage and complications related to stricturing or penetrating lesions [1]. Although biologics have considerably changed the course of CD, one third to one half of patients still requires surgical intestinal resection during ten years of evolution, with ileocolonic resection as the most common intervention [2–5]. Unfortunately, surgery is not a curative solution and endoscopic and clinical post-operative recurrence (POR) occurs respectively for 85-100% and 34-86% of patients within 3 years after resection [6]. Thirty-five percent of operated patients need a second intestinal resection within 10 years after first surgery [7]. The aims of the management of post-operative CD are to prevent POR according to each patient's individual risks factors, to predict the course of the disease, and to identify early -before appearance of new irreversible lesions- disease relapse.

Rutgeerts et al. proposed an endoscopic index to predict the post-operative course of CD [8]. Even though this score has not been formally validated, endoscopic evaluation is widely practiced and recommended in ECCO guidelines [9]. In most studies, a RS \geq 2 was considered as endoscopic CD recurrence [10]. In the POCER trial, De Cruz et al. showed that early colonoscopy-based treatment step-up is better than drug therapy alone [11].

Colonoscopy is, however, an invasive examination and has the lowest acceptability among the inflammatory bowel disease (IBD) monitoring tools [12]. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a reliable, alternative tool to evaluate activity and severity of CD, and several luminal disease activity scores have been proposed [13]. They use either only classical MRI sequences or a combination of classical and diffusion-weighted sequences, and protocols for bowel preparation are largely varying between the different scores. To date, no standardized procedure is strongly recommended and existing MRI scores are not widely used in clinical practice. In the post-operative setting, data are even more limited. Sailer et al. proposed a Rutgeerts adapted MRI enteroclysis score [14]. Until now no validated index for assessing the POR of the ileocolonic anastomosis exists.

The aim of our study was to develop and study for prediction of Rutgeerts endoscopic index a clinical relevant MRI index to determine early post-operative relapse.

Methods

Study population

In this prospective observational study, we selected all adult patients in the Nancy IBD cohort who underwent an ileocaecal or ileocolonic resection for CD between January, 1st 2006 and December, 31st 2016, and underwent a post-operative recurrence evaluation by both colonoscopy and MRI with a maximum 105-days interval between both examinations. The inclusion criteria were: age > 18 years, established ileal or ileocolonic CD, ileocaecal resection or ileocolonic resection, presence of an ileocolonic anastomosis at time of evaluation. The following patients were excluded from the study: patients with segmentary ileal or colonic resection, patients with an ileoanal anastomosis, patients with a stoma at time of colonoscopy or MRI, delay between MRI and colonoscopy > 105 days, or treatments modifications between colonoscopy and MRI.

The Nancy IBD cohort was registered with the French national data protection commission (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; reference: N81404720).

Endoscopy

Colonoscopy was considered as the gold standard, and was performed during routine follow-up to assess the post-operative disease activity using the Rutgeerts' score [8]. Endoscopists were aware of clinical data at all times, and were aware of MRI data if MRI took place before colonoscopy. Examination were performed under propofol sedation and after bowel cleaning by 4L PEG solution or 2L PEG + ascorbic acid solution. Complete bowel cleaning was achieved using waterjet. The endoscopic columns used were EXERA II CLV-180 or EXERA III CLV-190 (Olympus, Tokyo, Japan).

Magnetic resonance imaging

MRIs were performed during follow-up if requested by the physician.

Patients were required to fast for 6 hours before examination and 1500 ml of PEG solution was orally administered 1 hour before acquisition. No nasogastric tube or enteroclysis was used. The MRIs were performed with a 1.5 T Sigma HDx scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) or a 1.5 T Avanto Fit scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) and the usual protocol of the department was performed: 2D single-shot, fast spin-echo, short echo time sequence in the axial and coronal planes, coronal fat-sat 2D single-shot sequence, axial diffusion-weighted sequence, 3D gradient echo sequence after gadoteric acid intravenous administration with arterial phase 25 seconds after injection, portal phase 70 seconds after injection and the postequilibrium phase 2 minutes after injection. Axial and coronal fat-sat 2D gradient echo sequences were recorded at 3 and 5 minutes after injection. The whole examination lasted about 20 minutes. Image quality (bowel distension, image definition, artefacts) was assessed by readers using a 5-grade scale ranging from 0 (lowest quality) to 5 (excellent quality).

Selection of the candidate items and score construction

The candidate MRI signs were defined following a preliminary literature search among previously developed MRI indices assessing CD activity [15,16] and POR [14], and following experts opinion. We selected the following items: wall thickening, contrast enhancement, T2 signal increase, diffusion-weighted signal increase, edema, ulcers, adenopathy larger than 15mm, comb sign, luminal narrowing or stenosis, upstream dilatation, fistula. The length of the pathologic segment was measured (millimeters), and disease activity signs at other localizations than the anastomotic region were also reported.

Radiologists also assessed a global visual evaluation (GVE) of each MRI examination, independently of the grading of separated items, thereby using a 10-point numeric scale ranging from 0 (no activity) to 10 (maximal activity).

Two senior reviewers with more than ten year experience in abdominal radiology (VL and XO) interpreted the MRIs. The reviewers were blinded from both clinical and endoscopic data. To assess the inter-reader reliability of MRI readings, the interpretations of VL and XO were compared. To assess the intra-reader reliability of

MRI readings, VL reviewed a second time all MRIs at minimum 45 days after the first reading.

The MONITOR Index (MRI in Crohn's disease to predict post-Operative Recurrence) was constructed by incorporating those MRI items that best represented the inflammatory activity based on a significant correlation with the GVE, and had a good intrareader and inter-reader reliability ($\kappa > 0,6$ or ICC $> 0,8$).

Post-operative recurrence prediction

The accuracy of the MONITOR index to assess POR was tested by comparing it to the Rutgeerts endoscopic index. A Rutgeerts score > 2 was considered as endoscopic postoperative recurrence. A Rutgeerts score < 2 was considered as absence of endoscopic postoperative recurrence.

Statistics

The variables were first described by % (categorical variables) and means (\pm standard deviation, SD), quartiles and extreme values.

Candidate items were selected based on their level of intra and inter-reader reliabilities using a κ -coefficient and its 95% confidence intervals. Items with both κ -coefficients > 0.6 were tested for association with level of activity assessed by GVE, estimated by regression coefficient and its SD. Item with a positive regression coefficient were included in the MRI score.

Finally, the performance of the MRI score was assessed by calculation of sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, and their 95% confidence limits. Four thresholds were used to construct its ROC curve: 0 (0 vs >0), 1 (0/1 vs >1), 2 (0/1/2 vs 3/4) and 3 (0/1/2/3 vs 4). The AUROC was then statistically compared to 0.5.

P-value was fixed to 0.5. SAS software (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) was used to performed statistical analysis.

Results

Study population

Between January 1st, 2006 and December 31st, 2016, 61 patients underwent 73 concomitant endoscopic and MRI evaluations. Among these patients, 56.2% were women and mean (SD) age was 27.4 (12.5) years. Forty out of 61 (65.6%) patients had ileal disease and twenty out of 61 (32.8%) patients had ileocolonic disease, according to the Montreal Classification [17]. Twenty-five percent underwent a previous intestinal resection. The median duration between endoscopy and MRI was 25 days (IQR 44) and the median duration between surgery and colonoscopy lasted 17 months (SD 60.4). At time of evaluation, 47.9% (n=35) of patients were treated with biologics in monotherapy, and 13.7% (n=10) of patients received immunosuppressive monotherapy. 11% (n=8) of patients received combotherapy and 27.4% (n=20) of patients did not received any treatment. 30.1% (n=22) were smokers. Rutgeerts score could not be evaluated in 4 cases. Other results are shown in table 1. Average image quality of the 73 MRIs was 4.5/5 according to VL and 4.1/5 according to XO.

Selection of the candidate MRI items

The intra- and interreader reproducibility of all candidate MRI items are shown in table 2. Four items showed good intra and inter-reader reproducibility ($k > 0.6$): wall thickening, contrast enhancement, T2 signal increase, and diffusion-weighted signal increase.

Score construction based on global visual evaluation

Wall thickening, contrast enhancement, T2 signal increase, and diffusion-weighted signal increase were studied for the association with the GVE. All were correlated with a significantly increase of the GVE. Contrast enhancement was associated with an elevation of 3.78 points of the GVE (regression coefficient = 3.78, SD = 0.51, $p < 0,0001$), wall thickening was associated with an elevation of 4.08 points of the GVE (regression coefficient = 4.08, SD = 0.46, $p < 0,0001$), T2 signal increase was associated with an elevation of 4.46 points of the GVE (OR = 4.46, SD = 0,49,

p<0,0001) and diffusion weighted signal increase was associated with an elevation of 3.84 points of GVE (OR = 3.84, SD = 0.49, p<0,0001).

The MONITOR index was therefore built as the sum of these 4 items, scoring as 0 for absence of MRI sign and 1 for presence of MRI sign. The total score determines MONITOR grade ranging from 0 to 4 (table 3).

Post-operative recurrence prediction

GVE was moderately correlated with Rutgeerts index (Spearman correlation coefficient = 0,4397 p=0.0002).

The AUROC (Area under Receiver Operating Characteristic) of the MONITOR index was 0.78 [0.65-0.91] corresponding to a reliable prediction of a Rutgeerts endoscopic index >2 (figure 1).

For the threshold of MONITOR Index > 1, sensibility was 83% [65;100], specificity 61% [44;78], predictive positive value 56% [36;76] and predictive negative value 86% [73;99].

When MONITOR Index was > 1, contrast enhancement was present in 65%, diffusion weighted-signal increase in 63%, wall thickening in 40% and T2-signal increase in 30%.

Discussion

Post-operative recurrence after ileocolic resection is frequent, but may be unpredictable [18]. ECCO consensus stated that a follow-up with endoscopy 6-12 months after surgery is recommended and may affect treatment decisions [19]. The POCER trial confirmed that close monitoring with early colonoscopy after surgery yield to better prevention of clinical and endoscopic recurrence [11] and ongoing monitoring is still advised even in case of early remission.

Early detection of recurrence is a post-operative treat-to-target strategy but reiterate colonoscopies may affect patient's quality of life and adherence to care. Furthermore, endoscopy only allows evaluation of the mucosa and does not take into account transmural changes. In postoperative conditions, the anastomosis can present fibrous scarring stenosis which is not passable with a colonoscope, even in

the absence of any inflammatory activity. This is a challenging situation since the corresponding Rutgeerts index i4 does not reflect the absence of inflammatory disease recurrence.

To our knowledge, this is the second study that tries to establish a MRI index for the prediction of the post-operative recurrence in Crohn's disease.

The strengths of our study are its thorough methodology with clinical, endoscopy and biochemistry blinded random central reading of the MRIs, and minimal time interval between colonoscopy and MRI examination with a 25 days median.

To construct a firm score, we chose a kappa correlation coefficient threshold of 0.6 for each single variable. The MONITOR index's variables substantial intrareader and inter-reader reproducibilities are superior to some others validated scores in inflammatory bowel diseases field: for example, interinvestigator agreement was moderate ($\kappa = 0.50$) in the initial validation of the UCEIS index [20]. Each single variable composing the MONITOR index was also significantly associated with an elevation of the GVE.

Our MRI index showed good reliability to screen for post-operative endoscopic recurrence with a considerable sensitivity and high NPV, but its performances are weaker regarding specificity and PPv. This can probably be explained by subtle post-surgical rearrangements that may lead to mild MRI abnormalities.

Although the Rutgeerts' endoscopic index is widely used and recommended, it has not been formally validated. There is a controversy about the diagnosis, the management and the natural history of patients with an i2-classified endoscopic recurrence. The i2 group is now divided into two subgroups, i2a for lesions limited to the anastomosis and i2b for ulcerations with normal mucosa interval of neo-terminal ileum. Nevertheless, it seems that there is not a significant difference of the disease course between these two patients subgroups [21,22]. Moreover, a recent study of the GETAID showed that the reproducibility of the endoscopic Rutgeerts assessment was moderate, especially when differentiating $< i2$ from $\geq i2$ [23], which may lead to overtreatment. Regarding these data, management of patients with i2 assessment remains uncertain and recent publications suggest that endoscopic recurrence might be considered for stages $> i2$ [24]. POR studies tend to focus on severe endoscopic recurrence, defined as i3 and i4 stages, providing a more meaningful distinction [25–27]. Other studies focusing on the i2 group are necessary to clarify its management

and that is the reason why we choose to defined POR as Rutgeerts i3 or i4 and no recurrence as Rutgeerts i0 or i1 in our study.

The MONITOR index is a simple index, easy-to-use in routine clinical practice. Until now, four MRI scores have been developed for assessing Crohn's luminal disease activity [15,16,28,29] and only one MRI score was specifically developed for the postoperative recurrence evaluation [14,30].

Sailer et colleagues [14] developed a simple MRI index, using magnetic resonance enteroclysis (MRE), which showed a correlation with clinical recurrence [30]. However, this index has not been formally validated and its constructions did not study the reliability of every parameter. Items included in the score were a priori defined. In addition, the development cohort was composed of only 30 patients and the majority had severe recurrence. Even if interobserver reproducibility is substantial, there are no data about intraobserver reproducibility. The Sailer MRI index's correlation with the Rutgeerts index should be interpreted with precaution because of the high proportion of severe endoscopic recurrence ($65\% \geq i3$) which is probably caused by a selection bias. One of the weaknesses of the Sailer index is that the protocol uses enteroclysis, with administration of methylcellulose solution through a nasojejunal catheter. This may be not well tolerated by patients as previously described for CT enteroclysis [31]. The MONITOR index assessment does not require enteroclysis but only oral administration of 1500 mL of PEG solution. Moreover, the Sailer index does not take into account diffusion-weighted sequences in contrary to our index. Diffusion-weighted imaging is a promising technique which should now always be implemented in MRI evaluation [13].

The MaRIA score [15] and the Clermont score [16] have recently been studied for the post-operative recurrence, but were not originally designed for it and showed lower sensitivity [32] than the MONITOR index. These two scores are rarely used in clinical practice because of their complexity and the time needed for scoring.

Fecal calprotectin is another useful tool for the monitoring of Crohn's disease [33], and has been studied for the prediction of postoperative recurrence after ileocolic resection. The fecal level of calprotectin is correlated with the severity of endoscopic post-operative recurrence, [34] and a threshold of 100 $\mu\text{g/g}$ has been proposed to screen for recurrence, with a good sensibility and PPV. A post-hoc analysis of the POCER trial [35] also confirms the benefit of the calprotectin monitoring.

To avoid colonoscopies during follow-up after Crohn's disease related surgery, it would be interesting to study the accuracy of combined MRI examination and fecal calprotectin measurement to predict POR.

In conclusion, we developed a simple, easy-to-use, reliable MRI index to predict post-operative recurrence in Crohn's disease with high sensitivity and high NPV for the assessment of endoscopic recurrence. Further studies are needed to perform an external validation of the MONITOR index on an independent cohort.

Tables and figure

Table 1. Rutgeerts score in the development cohort

Rutgeerts score	n	%
not assessed	4	5.5
i0	23	31.5
i1	8	11.0
i2	20	27.4
i3	12	16.4
i4	6	8.2

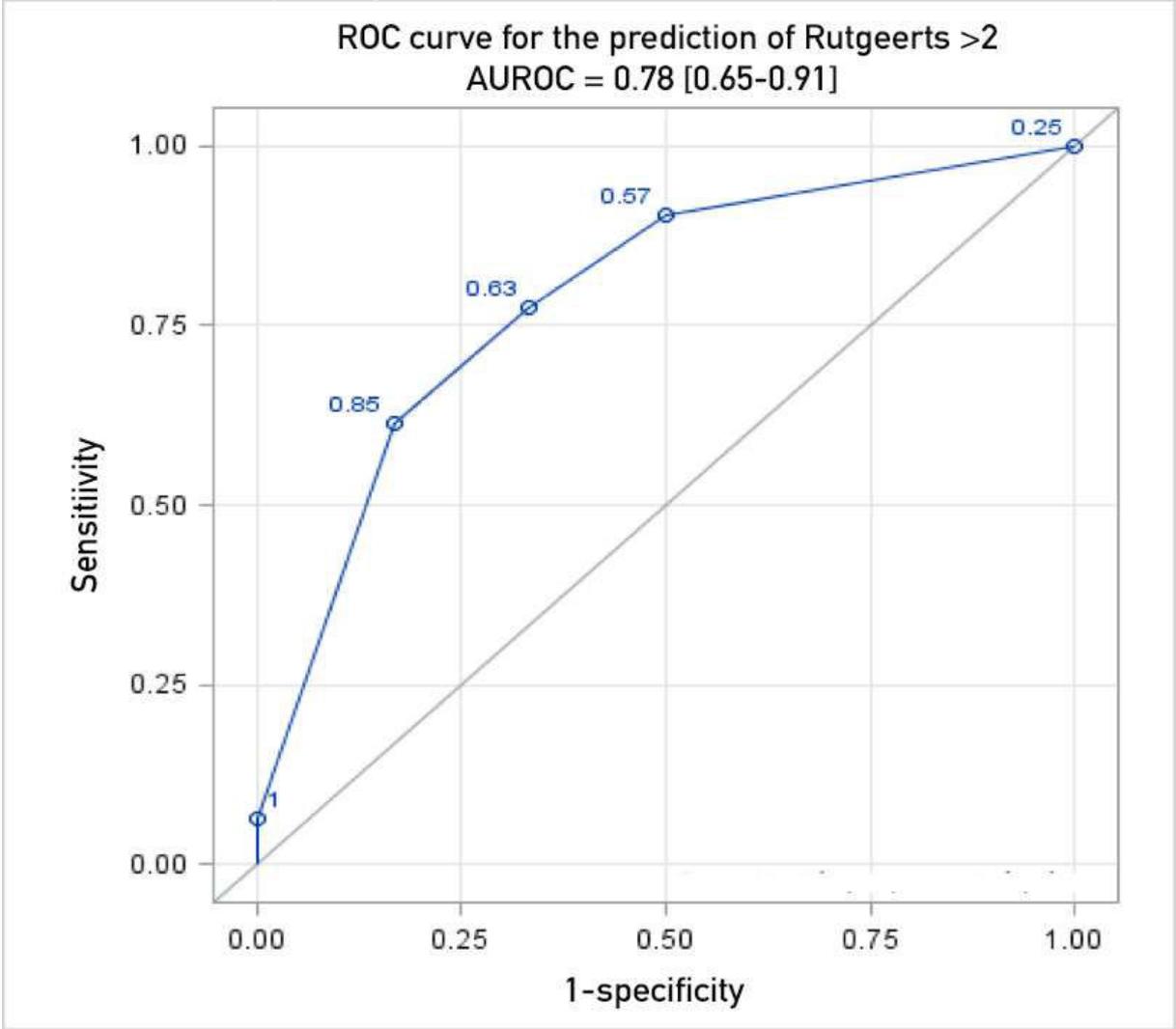
Table 2. Intrareader and inter-reader reliability of previously selected MRI items into development cohort

	Intrareader reliability		Inter-reader reliability	
	κ	95%CI	κ	95%CI
Wall thickening	0.72	0.56;0.88	0.75	0.61;0.90
Contrast enhancement	0.69	0.52;0.87	0.61	0.42;0.80
T2 signal increase	0.75	0.59;0.91	0.67	0.48;0.86
Diffusion-weighted signal increase	0.68	0.51;0.85	0.60	0.42;0.78
Edema	0.66	0.46;0.86	0.46	0.23;0.69
Ulcers	0.64	0.45;0.82	0.45	0.24;0.65
Adenopathy larger than 15mm	-0.034	-0.066; -0.00	0.25	-0.19;0.70
Comb sign	0.66	0.038;1.00	-0.02	-0.05;0.01
Luminal narrowing or stenosis	0.22	-0.023;0.48	0.29	-0.02;0.62
Upstream dilatation	0.37	-0.17;0.93	-0.03	-0,06;-0,00
Fistula	0.50	0.13;0.88	0.50	0.13;0.88
Anastomotic limited disease	0.53	0.24;0.82	0.44	0.12;0.76
Other localizations	0.53	0.27;0.79	0.38	0.09;0.68

Table 3. MONITOR index scoring

MONITOR index	
Wall thickening	
Absent	0
Present	1
Contrast enhancement	
Absent	0
Present	1
T2-signal increase	
Absent	0
Present	1
Diffusion weighted-signal increase	
Absent	0
Present	1
TOTAL	/4

Figure 1. Accuracy of the MONITOR index to predict post-operative recurrence defined as endoscopic Rutgeerts index >2



References

- 1 Pariente B, Cosnes J, Danese S, *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1415–22. doi:10.1002/ibd.21506
- 2 Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, *et al.* ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018;**12**:1–16. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx061
- 3 Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, *et al.* Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol* 2012;**107**:1693–701. doi:10.1038/ajg.2012.298
- 4 Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, *et al.* Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;**145**:996–1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041
- 5 Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, *et al.* Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018;**67**:53–60. doi:10.1136/gutjnl-2016-312581
- 6 Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, *et al.* Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**35**:625–33. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x
- 7 Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, *et al.* Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:1739–48. doi:10.1038/ajg.2014.297
- 8 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;**99**:956–63.
- 9 Van Assche G, Dignass A, Panes J, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;**4**:7–27. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.003
- 10 Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;**65**:1447–55. doi:10.1136/gutjnl-2015-309903

- 11 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;**385**:1406–17. doi:10.1016/S0140-6736(14)61908-5
- 12 Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, *et al.* Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**23**:1425–33. doi:10.1097/MIB.0000000000001140
- 13 Pouillon L, Laurent V, Pouillon M, *et al.* Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:433–43. doi:10.1016/S2468-1253(18)30054-2
- 14 Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, *et al.* Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008;**18**:2512–21. doi:10.1007/s00330-008-1034-6
- 15 Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, *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;**17**:1759–68. doi:10.1002/ibd.21551
- 16 Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:89–98. doi:10.1038/ajg.2013.385
- 17 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;**55**:749–53. doi:10.1136/gut.2005.082909
- 18 Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, *et al.* Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis* 2007;**9**:567–71. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01202.x
- 19 Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;**7**:982–1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
- 20 Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, *et al.* Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;**61**:535–42. doi:10.1136/gutjnl-2011-300486
- 21 Bayart P, Duveau N, Nachury M, *et al.* Ileal or Anastomotic Location of Lesions Does Not Impact Rate of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease Patients Classified i2 on the Rutgeerts Score. *Dig Dis Sci* 2016;**61**:2986–92. doi:10.1007/s10620-016-4215-1

- 22 Rivière P, Vermeire S, Assche GAV, *et al.* The Modified Postoperative Endoscopic Recurrence Score for Crohn's Disease: Does it Really Make a Difference in Predicting Clinical Recurrence? *Gastroenterology* 2017;**152**:S376. doi:10.1016/S0016-5085(17)31503-2
- 23 Marteau P, Laharie D, Colombel J-F, *et al.* Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:1001–5. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw082
- 24 Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, *et al.* Post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective study at 5 years. *Dig Liver Dis* 2016;**48**:489–94. doi:10.1016/j.dld.2016.01.009
- 25 Regueiro M, Feagan BG, Zou B, *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;**150**:1568–78. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.072
- 26 De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, *et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**42**:867–79. doi:10.1111/apt.13353
- 27 Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, *et al.* Systematic versus Endoscopy-driven Treatment with Azathioprine to Prevent Postoperative Ileal Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis* 2015;**9**:617–24. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv076
- 28 Oussalah A, Laurent V, Bruot O, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010;**59**:1056–65. doi:10.1136/gut.2009.197665
- 29 Steward MJ, Punwani S, Proctor I, *et al.* Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol* 2012;**81**:2080–8. doi:10.1016/j.ejrad.2011.07.013
- 30 Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, *et al.* Endoscopy and MR enteroclysis: Equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection: *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;**16**:198–203. doi:10.1002/ibd.21003
- 31 Moss A, Parrish FJ, Irving PM, *et al.* Quality, clinical influence and tolerance of computed tomography enteroclysis in patients with suspected small bowel disease. *Intern Med J* 2009;**39**:733–43. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01843.x

- 32 Baillet P, Cadiot G, Goutte M, *et al.* Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic postoperative recurrence. *World Journal of Gastroenterology* 2018;**24**:641–50. doi:10.3748/wjg.v24.i5.641
- 33 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, *et al.* Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:162–9. doi:10.1038/ajg.2009.545
- 34 Boschetti G, Laidet M, Moussata D, *et al.* Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015;**110**:865–72. doi:10.1038/ajg.2015.30
- 35 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;**148**:938-947.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.026

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nous avons donc développé un score simple, constitué de la somme de quatre items en IRM : la prise de contraste pariétale après injection de gadolinium, l'hypersignal en pondération T2, l'hypersignal en séquence de diffusion et l'épaississement pariétal. Nous avons montré une bonne corrélation intra et inter-observateurs de chacun de ces signes et leur association à une élévation de l'évaluation visuelle globale de l'activité de la maladie.

Ce score simple a une bonne sensibilité pour dépister la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn. Néanmoins, il reste peu spécifique. La principale explication à ce manque de spécificité est qu'après résection iléo-caecale, les patients peuvent présenter une iléite dite de reflux, indépendante de l'activité inflammatoire de la maladie de Crohn. Cette atteinte est généralement très courte, mais peut entraîner les différents signes intégrés dans notre score.

Nous devons donc, pour améliorer les performances du score, prendre en compte la possibilité d'une iléite de reflux pouvant éliminer le diagnostic de récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn. Nous allons également poursuivre ce travail par l'étude d'une cohorte multicentrique de validation externe de ce score.

Enfin, il serait intéressant d'évaluer les performances conjointes de l'IRM et de la calprotectine fécale pour la prédiction de la récurrence post-opératoire, et de réévaluer les performances de la vidéo-capsule endoscopique de grêle couplée à l'IRM, pour permettre une analyse fine de la muqueuse et diminuer le risque de rétention de capsule.

RESUME DE LA THESE

Objectif : La maladie de Crohn (MC) induit une prise en charge chirurgicale pour près de la moitié des patients. La récurrence post-opératoire (RPO) est fréquente. L'objectif de notre étude était de développer un score IRM de prédiction de la RPO.

Matériel et méthodes : Dans cette étude prospective observationnelle nous avons suivi tous les patients de notre centre tertiaire qui ont subi une résection iléo-caecale pour la MC entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2016 et qui ont réalisé une coloscopie et une IRM d'évaluation de la RPO dans un délai maximal de 105 jours entre les deux examens. Deux radiologues ne disposant pas des données cliniques et endoscopiques ont réalisé une relecture centralisée des IRM avec une évaluation visuelle globale (EVG) de l'activité et la cotation de 12 signes remnographiques. Pour chaque signe, nous avons étudié la reproductibilité intra- et inter-observateurs puis nous avons étudié la corrélation des signes reproductibles avec l'EVG. Enfin, les signes avec une bonne reproductibilité et corrélation avec l'EVG ont été intégrés dans le score MONITOR (Mri in crOhN's dlsease to predicT post-Operative Recurrence). Les performances du score MONITOR ont été étudiées pour la prédiction de la RPO endoscopique définie par un score de Rutgeerts >2.

Résultats : soixante-treize IRM ont été interprétées par les deux radiologues. Quatre signes avaient une bonne reproductibilité intra- et inter-observateurs ($\kappa > 0,6$) : épaissement pariétal, prise de contraste, hypersignal T2 et hypersignal en diffusion. Ces signes étaient associés respectivement à une élévation de l'EVG de 4,08 points, 3,78 points, 4,46 points et 3,84 points. Ces quatre signes ont été intégrés dans le score MONITOR. L'aire sous la courbe ROC pour la prédiction de la récurrence endoscopique était de 0,78 (IC95% 0,65-0,91), et un seuil > 1 avait une sensibilité de 83%, une spécificité de 61%, une valeur prédictive positive de 56% et une valeur prédictive négative de 86%.

Conclusion : Nous avons développé un score IRM simple, pratique à utiliser pour prédire la RPO de la MC.

TITRE EN ANGLAIS : DEVELOPMENT OF A MRI INDEX TO PREDICT CROHN'S DISEASE POSTOPERATIVE RECURRENCE: THE MONITOR INDEX

THESE : MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2018

MOTS CLEFS : Maladie de Crohn, récurrence post-opératoire, imagerie par résonance magnétique

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
