



HAL
open science

Facteurs associés à la survenue d'un syndrome de grêle court dans la maladie de Crohn

Simon Vaillant

► **To cite this version:**

Simon Vaillant. Facteurs associés à la survenue d'un syndrome de grêle court dans la maladie de Crohn. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805929

HAL Id: hal-03805929

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805929>

Submitted on 7 Oct 2022

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>

Année 2020

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Simon VAILLANT

Le lundi 29 juin 2020

FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE D'UN SYNDROME DE GRELE COURT DANS LA MALADIE DE CROHN

Examineurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Didier QUILLIOT	Professeur	Juge
Madame Adeline GERMAIN	Professeur	Juge
Monsieur Cédric BAUMANN	Docteur en médecine	Juge
Madame Aurélie MALGRAS	Docteur en médecine	Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne :
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargé de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Céline PARIETTI-WINKLER *PACES* : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT
Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT *Président du Conseil Scientifique* :
Pr Jean-Michel HASCOET

=====

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 BRIANC, N - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - 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 - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faï z ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS *(Disciplines du Conseil National des Universités)*

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

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

2° sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : *(Nutrition)*

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

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3° sous-section : *(Immunologie)*

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

4° sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

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

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

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

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

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

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎ RES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈR -

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

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

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*) Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*) Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d’adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONÉTIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

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)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRASBEK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Ho Chi Minh-Ville
(VIỆT NAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur PEYRIN - BIROULET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Hépatogastroentérologie

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

Je vous remercie pour la confiance que vous m’avez accordée en me proposant ce travail, de votre implication dans son élaboration et de votre disponibilité. Vos connaissances et votre réputation dans le domaine des MICI suscitent ma plus grande admiration et mon profond respect. C’est une réelle fierté d’avoir réalisé mon internat à vos côtés.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, mon profond respect et mes sincères considérations.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur QUILLIOT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Merci pour votre bienveillance, votre accessibilité et votre humilité durant ces semestres que j'ai eu la chance de passer dans votre service.

Les fameuses visites du mardi sont toujours un réel plaisir à vos côtés.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez et les connaissances que vous m'avez apportées.

En espérant que ce travail suscitera votre intérêt, veuillez recevoir, Monsieur et cher Professeur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

À notre Maître et Juge

Madame la Professeure Adeline Germain

Professeure des Universités – Praticienne Hospitalière de Chirurgie Viscérale et Digestive

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon 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. Je vous remercie également pour votre accessibilité et votre gentillesse.

En espérant que ce travail suscitera votre intérêt, veuillez recevoir, Madame et chère Professeure, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

A notre Maître et juge

Monsieur le Docteur BAUMANN

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je vous remercie pour votre aide à l'élaboration de cette thèse et de votre réactivité.

Lors de mon stage d'externat dans votre service, vous m'avez ouvert l'esprit sur un autre aspect de la médecine que je ne soupçonnais pas et je vous en remercie.

En espérant que ce travail suscitera votre intérêt, veuillez recevoir, Monsieur et cher Docteur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur MALGRAS

Praticienne Hospitalière d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

C'est lors de mon semestre au secteur 2 d'HGE que j'ai pu travailler avec vous pour la première fois, et depuis, je ne cesse d'avoir un immense respect pour vous et votre travail. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir intégré si facilement dans votre équipe. Merci pour votre gentillesse et votre accessibilité mais surtout, merci pour votre disponibilité sans faille, peu importe l'heure ou le moment. Jamais vous ne laisserez un membre de votre équipe dans la difficulté et j'espère réussir à terme, à vous ressembler et à être autant respecté par mes patients et mes collègues que vous l'êtes aujourd'hui.

Je me réjouis de passer deux années supplémentaires dans votre service et pouvoir apprendre encore plus à vos côtés.

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

A notre Maître

Monsieur le Professeur BRONOWICKI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Hépatologie Gastro Entérologie 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 reconnaissant pour la confiance que vous m’avez accordée. Veuillez recevoir l’expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître

Monsieur le Professeur BIGARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Hépatologie Gastro Entérologie et ancien Chef du Service d’Hépatologie et Gastroentérologie du CHU de Nancy

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

À l'équipe d'HGE de Verdun,

Au Dr Merlin, votre gentillesse et votre côté protecteur m'ont permis de débiter l'internat dans les meilleures conditions possibles et je vous en remercie.

Au Dr Rieder, j'ai très vite compris avec vous que la bonne humeur et l'humour étaient essentiels si l'on voulait durer dans ce métier. Vous êtes un modèle à suivre dans la relation médecin-malade et je vous remercie de l'aide que vous m'avez apportée durant ces six mois à Verdun.

À l'équipe d'HGE du CHR de Mercy,

Au Dr Kull, merci pour votre sympathie et vos petits jeux de mots dans le bloc d'endoscopie qui mettent toujours de bonne humeur. Vous m'avez initié et rassuré lors de mes débuts en endoscopie et je vous en remercie.

Au Dr D'Huart, ta rigueur égale ta sympathie. Merci pour ton encadrement et toutes tes connaissances que tu m'as transmises. C'était un réel plaisir de travailler à tes côtés et je t'en remercie.

Aux Dr Conroy, Dr Delique, Dr Filipe, Dr Geist, Dr Rivals, Dr Thiriet merci pour votre pédagogie et votre grande gentillesse qui permettent de travailler dans une ambiance saine. Ne changez pas.

À l'équipe d'HGE du CHU de Nancy,

Aux Dr Belle, Dr Bensename, Dr Gizard, Dr Lopez, Dr Zallot, Dr Maréchal, Dr Nani, Dr Lawton, Dr Lamoureux, Dr Yacoub, Dr Andrianjafy, merci pour votre encadrement et toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant cet internat.

Au Dr Chevaux et **Dr Schaefer**, mes endoscopistes préférés, toujours disponibles pour une blague (souvent un peu vaseuse) mais aussi pour partager vos immenses connaissances. Merci pour tous ces moments passés à vos côtés.

Au Dr Dirrenberger, ta gentillesse est ta marque de fabrique. Je te souhaite le meilleur et que cette nouvelle vie t'apporte le bonheur que tu mérites. Merci pour tout.

À l'équipe d'HGE de l'Hôpital Robert Schuman,

Aux Dr Mougénel, Dr Reville, Dr Zirabé et Dr Sava, malgré la route, ce semestre d'été passé dans votre service aura été extrêmement riche sur un plan professionnel et personnel. Travailler avec cette équipe de « tontons » et « papas » fut un véritable bonheur.

À l'équipe d'HGE d'Epinal,

Aux Dr Frédéric et Dr Naudé, merci pour la confiance que vous m'accordez, j'ai hâte de pouvoir travailler avec vous ces deux prochaines années.

À mes anciens et actuels co-internes de gastro,

Julien, Célia, Sarah HR, Simon K, Pierre Antoine, Rémy, Alice, Alexandre, Lina, Mélissa, Manon, Margaux, Sébastien, Olivier, Vincent, Isabela, Yousra, Mathilde S, Coralie, Simon B, Julia, merci pour ces bons moments passés ensemble en tant qu'internes pour les uns puis assistants pour les autres.

A Lucas et Ferdinando,

Un grand merci pour votre aide pour l'écriture de cet article et de votre réactivité.

A ma seconde famille, l'équipe de diabétologie-endocrinologie-nutrition du CHU de Nancy,

Au Dr Michot, tout d'abord, un grand merci pour ton aide à la rédaction de cette thèse et de cet article. C'est un réel plaisir de travailler avec toi chaque jour. Merci pour toutes ces discussions et ces papotages à longueur de journée et merci de m'avoir fait essayer ta voiture du futur ! Je te souhaite le meilleur sur un plan professionnel et surtout personnel.

Au Dr Bienvenot, ta joie de vivre égale ton amour pour Mariah Carey. J'ai hâte de pouvoir retravailler avec toi et je te souhaite le meilleur avec ta nouvelle petite famille.

Au Dr Schwanke, d'abord co-externe, puis co-interne un peu par hasard et aujourd'hui collègue, ton rire communicatif permet d'oublier les petits tracas quotidiens. C'est un réel plaisir de travailler avec toi.

Aux autres séniors de l'EDN, vous m'avez immédiatement accepté dans cette équipe et ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux internes de l'EDN, même si on n'a pas le même maillot, on a la même passion ! J'ai adoré travailler avec vous, même si mes compétences en endocrinologie et diabétologie étaient plus limitées que les vôtres, vous m'avez aidé et supporté pour que je puisse m'intégrer dans votre service. Merci à vous tous.

Aux IDE de l'UAN, qui m'ont supporté et ont réussi à garder leur sourire même lorsque je demandais des ions et des stéats 3x/j

Aux « greluches » de l'UTN, Clémence, Justine, Sabrina et Laure,

Vous avez toujours la petite réflexion bien placée et surtout bien salée qui met de bonne humeur (ou pas...). Même si on en arrive souvent aux menaces (comme péter des genoux), je dois avouer que travailler avec vous reste un réel plaisir, d'une part grâce à votre gentillesse et votre efficacité et d'autre part grâce à votre ténacité (vous l'avez réussi ce régime Weight Watcher !) Plus que deux ans à me supporter...

Merci aux différentes équipes d'infirmières de secteur ou de bloc, aides-soignantes et diététiciennes avec qui j'ai travaillé et qui ont réussi à me supporter même lors de mes mauvais jours.

A mes amis,

La team prout,

Marie (ou Anne au choix), mon petit doudou, pour une méd G, je dois avouer que tu es vraiment cool. Ces nombreux semestres passés avec toi m'ont permis d'allier travail et bonne humeur. On s'est très vite entendu sur beaucoup de points (sauf sur ta passion pour l'équitation et tes goûts politique douteux...) et tu es devenue au fil du temps une véritable amie et je sais que je peux compter sur toi pour l'avenir. Tes connaissances théoriques et pratiques en gastro seront essentielles pour la ligne jaune.

Raphaëlle, mon petit château Riffault, même si tes blouses étaient souvent trop grandes (« pas de taille princesse ici »), tu incarnes pour moi la classe à la Française mais pas seulement, ta rigueur, tes connaissances et surtout, ton dégoût pour l'hypocrisie font de toi l'une des personnes que je respecte le plus. Ce fut un honneur pour un gueux comme moi de travailler avec une châtelaine comme toi.

Lucie, ton rire, ta bonne humeur et ton énergie me permettent de compter sur toi à toute heure et à tout moment. Reste comme tu es, car tu es l'amie que beaucoup aimeraient avoir. J'espère pouvoir travailler avec toi pendant encore de nombreuses années.

Mathilde, c'est sûr qu'avec toi, il y a du bruit, des rires et des cris, mais ton énergie reste ton point fort et même si j'étais contre au début (mais personne ne m'écoute), tu t'es parfaitement intégrée à la team prout. J'espère que tu resteras dans la région car même si on a moins de soleil qu'à Marseille, faut avouer qu'on est quand même plus sympa non ?

Sarah, ta petite voix (je n'ai pas parlé de ta taille hein) cache une femme de caractère qui sait se faire respecter quand il faut. Petit à petit, j'ai appris à te connaître (mais pas ton harem de copines encore...) et je sais que je peux compter sur tes connaissances et ton amitié pour les années à venir. Je te souhaite le meilleur pour toi et ta nouvelle famille.

A Alexis, Tintin, Rémy, Victor, Thomas, pour la plupart d'entre vous, je vous ai connus via vos zouzes, et vous êtes devenus de véritables amis par la suite. Prenez soin de vos chéries comme elles prennent soin de moi, elles le méritent.

Aux Bull's and co,

Au tonton Guigui, plus qu'un ami, un véritable frère. Des sessions projections à -15 degrés en passant par les kilomètres faits en Passat jusqu'aux repas dominicaux chez les parents arrosés de (très nombreux) cafés, on en a fait des trucs (souvent peu utiles, avouons-le) ensemble. Je ne sais pas si nos longues discussions sur notre transit (merci le café-clope) sont liées à mon choix professionnel, mais c'est fort possible... En tout cas, je n'imagine pas un repas, un apéro, une soirée ou une rando sans que tu sois dans la place. Flowflow t'a tout de suite apprécié (de trop ? je vous ai à l'œil...) à mon plus grand soulagement car je ne pouvais pas m'imaginer prendre mes distances avec toi. Tu peux compter sur moi pour les bons et les mauvais moments de la vie et je sais que c'est réciproque. Tu seras toujours le bienvenu au 17 ou chez nous.

Au Moelleux, on ne peut se sentir qu'en sécurité avec toi mon Bobby. Des parties de console dans ta chambre puis de catch dans le salon (la dent du gros moulin s'en souvient encore...), en passant par les premiers bois-fumant qui piquent un peu la gorge, je sais que même si tu es devenu un véritable papa aujourd'hui (merci les agglos), tu seras toujours là pour moi si j'en ai besoin. Je te souhaite le meilleur pour toi et Lolo, et j'espère que la petite Merguez et le pois chiche qui arrive vont se rendre compte de la chance qu'ils ont de vous avoir.

A la Tosty, probablement la femme à qui j'ai dit le plus d'obscénités dans ma vie. Tu resteras toujours ma petite tostinette et j'espère qu'on partagera quelques Nacho's avec une mousse pendant un petit jeu de plateau encore de nombreuses années. Je n'oublie pas ma promesse (mais ne dis rien à Florine).

Au Caillou, on s'est rencontré en 6eme, on a grandi ensemble, on avait les mêmes passions, les mêmes envies, les mêmes idées. Les après-midi console-ping pong-DviX-piscine sont toujours gravées dans ma mémoire. Nos années en colocation resteront un souvenir mémorable et malgré le temps qui passe et la distance, rien ou presque n'a changé. Je te souhaite le meilleur avec Bubuche au pays du Kirsch.

A Camille-eve, tu n'as pas voulu prendre le même chemin que tout le monde et tu es en passe de réussir ta « mission-plantes ». Même si nous nous sommes un peu éloignés, tu resteras toujours mon amie, ma confidente et je serai toujours là pour toi si tu en as besoin. Je vous souhaite le meilleur à toi et Jef.

A cami-ette, ces longues soirées d'hiver pendant l'externat nous ont permises de nous soutenir mutuellement. Tu es devenu au fil du temps une véritable amie. Et même si tout n'a pas toujours été simple, je suis heureux et fier de ta réussite professionnelle et personnelle. J'espère te voir plus souvent toi et Romain, après tout, Bordeaux, ce n'est pas si loin...

A Mathieu, Rémi, le sousou, merci pour tous ces matchs de foot à deux contre deux (avec « goal volant » heureusement), ces après-midis entières sur le vélo ou dans les bois avant l'arrivée des années mobylettes. Tous ces souvenirs resteront gravés dans ma mémoire.

A tous les autres de Bull et d'ailleurs, j'ai grandi avec vous en étant toujours le « small » qui est devenu le plus grand avec le temps. Je me suis construit à vos côtés, j'ai passé des soirées et des we juste inoubliables, même si le temps peut nous séparer quelquefois, vous resterez toujours ma team.

A ma famille,

A mes parents, le Ninis et la Marie-T, à qui je dédie cette thèse,

Quelle chance ! Quelle chance de vous avoir comme parents. Quelle chance d'avoir pu grandir dans un foyer où nous ne manquions de rien. Quelle chance d'avoir été le petit dernier et le petit chouchou de la fratrie. Quelle chance d'avoir reçu tout votre amour et votre soutien, à n'importe quel moment et pour n'importe quel choix. Cette chance, je l'ai souvent prise pour acquise et c'est en grandissant que je me rends compte du travail que cela vous a demandé. Si être parent c'est faire en sorte que ses enfants réussissent, soient heureux et vous aiment, alors bravo, car vous avez fait un carton plein ! Je vous aime et j'espère qu'aujourd'hui, vous êtes fiers de nous trois.

A mon frère, le Tat,

Dès mon enfance, entre deux claques et deux béquilles, tu m'as toujours montré comment faire les choses (même comment enlever les bulleux aux coins de l'œil le matin pour pas faire « cassoc ») et j'ai grandi avec toi comme modèle. Toi qui étais un peu plus vieux, et moi souvent à tes côtés, j'ai pu faire des trucs d'ados quand j'étais enfant et des trucs d'adultes quand j'étais ado. Encore aujourd'hui, tu as un rôle important dans ma vie et tu continues à m'influencer avec tes principes de base (« c'est plus cher mais c'est meilleur ! »), il suffit de voir mes goûts en pinard ou en vélo... Je t'aime frangin.

A ma sœur (et marraine), la tourte,

Ton caractère de vache n'enlève rien à l'amour que je te porte. Tu arrives toujours à me faire rire (quelques fois malgré toi) et tu as réussi à supporter deux frères qui se sont toujours mis ensemble pour te cogner. Les cruches d'eau qui volent en fin de repas étaient légion et depuis que tu habites à 8000 kilomètres, ces moments me manquent. Mais lorsque l'on se retrouve, c'est comme si tu n'étais jamais partie. Je t'aime la tourte.

A mon beauf, Iron-Jorge,

Tu supportes ma sœur, rien que pour cela, c'est toi que l'on devrait féliciter aujourd'hui. Ne change pas, tu es juste parfait monsieur Jorge.

A ma belle-sœur, miss Royer,

Ta bonne humeur et ton sourire sont toujours un réel plaisir et en plus, ton joyeux caractère associé à ton intelligence arrive à canaliser mon frère donc merci de prendre soin de lui. On va pouvoir s'envoyer des bulles jusqu'à plus soif !!

A ma tante, le Marta et Eric'mens,

Mes seconds parents, toujours là quand j'en ai eu besoin. Je sais que je peux toujours compter sur vous. Merci de m'avoir aidé à en arriver là. Je vous aime.

A mon cousin, le Raab,

Tu es responsable de 50% de mon éducation. Le Raaby's Pub était tout simplement ma deuxième maison. J'ai des souvenirs par paquets de milles avec toi et il me suffit d'ouvrir une Duvel ou un Orval en écoutant Tom Waits pour raviver tout ça. Tu as toujours été ce que l'on n'a jamais osé être (comme faire du roller fièrement avec la bête) et je te respecte pour tout ça. Tu me manques et il va falloir que je descende te voir plus souvent. Je te souhaite le meilleur avec la Manon et ton stupide dog.

A ma grand-mère, la Denise,

Même si tu penses toujours que je suis pompier ou vétérinaire, sache que j'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui pour voir ton petit fils enfin docteur (depuis le temps...). Je t'aime Mamie.

Au reste de ma famille, les autres Thérèses, à mon parrain Mickaël, à mes oncles et tantes et mes (nombreux) cousins et cousines,

On dit que l'on ne choisit pas sa famille mais si j'avais le choix, je ne changerais rien. Merci à vous tous pour votre soutien et votre amour. Vous me rendez fier.

Et enfin, à ma compagne, Florine,

Tu es ma zouze, ma gonz, ma poupoune. J'imaginai trouver plein de trucs à Verdun (une bonne dépression, des puces de lit, la peste...), mais certainement pas l'amour. Merci de me rendre heureux chaque jour passé ensemble, merci de me faire rire avec ta tête de smiley, merci d'essayer de me rajeunir avec tes expressions de jeunes, merci d'être toujours là quand j'en ai besoin et enfin, merci de me supporter même si je ne suis pas toujours facile avec toi. J'espère que tu ne regretteras jamais de m'avoir donné une chance (avec du mal hein...), en tout cas moi, jamais je ne regretterai de t'avoir offert ce verre d'eau. Tu es la chose la plus précieuse à mes yeux et je t'aime PQT ++ l'∞.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leurs volontés, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	26
ABREVIATIONS.....	27
INTRODUCTION.....	29
1. GENERALITE	31
1.1. Maladie de Crohn	31
1.1.1. Epidémiologie.....	31
1.1.2. Etiologies	32
1.1.3. Physiopathologie.....	32
1.1.4. Diagnostic et classification	33
1.1.5. Evolution et complications de la maladie	35
1.1.6. Prise en charge médicale, chirurgicale et endoscopique.....	37
1.2. Insuffisance intestinale et Syndrome de grêle court.....	44
1.2.1. Epidémiologie.....	44
1.2.2. Etiologies	45
1.2.3. Diagnostic et classification	46
1.2.4. Les différentes phases d'adaptation et ses détails :	48
1.2.5. Complications du syndrome de grêle court et de la NPAD.....	52
1.2.6. Principe de traitements et prise en charge médicamenteuse.....	56
1.2.7. Prise en charge chirurgicale	60
2. ETUDE.....	64
Problématique, objectif et construction de l'étude	64
Article.....	65
Abstract.....	68
Introduction.....	69
Methods.....	70
Statistical analysis.....	71

Results.....	72
Patients characteristics	72
Surgery	72
Risk and protective factors for SBS	73
Discussion	74
References	81
Discussion	85
Patients avec SGC :.....	85
Phénotype de la maladie	85
Longueur de grêle initiale et restante	86
Localisation initiale	86
Traitements reçus	87
La chirurgie.....	88
Forces et faiblesses de l'étude.....	88
Conclusion et perspectives	89
3. BIBLIOGRAPHIE	90
4. ANNEXES	108
Annexe 1 : Score CDAI	108
Annexe 2 : Score CDEIS.....	110

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Classification de Montréal dans la maladie de Crohn.....	35
Figure 2: Les principaux phénotypes de la MC et leurs complications. A : inflammatoire, B : sténosant, C : Pénétrant.....	36
Figure 3: Les trois types anatomiques de SGC.	48
Figure 4: Principe de l'anse antipéristaltique.	60
Figure 5: Les différents types de transplantation intestinale, a : transplantation intestinale isolée,	62

ABREVIATIONS

Anti-JAK : Inhibiteurs de Janus Kinase

ASCA : Anticorps IgA Anti-Saccharomyces Cerevisiae

ASPEN : American society for parenteral and enteral nutrition

CDAI : Crohn's disease activity index

CDEIS : Crohn's disease endoscopic index of severity

CRP : Protéine C réactive

DEXA : Absorption biphotonique à rayons X

DIVLD : Dispositif intraveineux de longue durée

ESPEN : European society for clinical nutrition and metabolism

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

GLP-2 : Glucagon-like peptide 2

IV : Intraveineuse

LAP : Lésions ano-périnéales

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

NOD : Nucleotide binding domains like receptors

NPAD : Nutrition parentérale à domicile

OR : Odds ratio

PAC : Port-à-cathéter

PICC LINE : Peripherally inserted central catheters

RCH : Rectocolite hémorragique

RIC : Résection iléo-cæcale

SGC : Syndrome de grêle court

SRI : Syndrome de renutrition inapproprié

TDM : Tomodensitométrie

TLR : toll like receptors

TNF : Tumor necrosis factor

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est responsable d'une inflammation chronique digestive pouvant toucher l'ensemble du système digestif de la bouche à l'anus. Cette inflammation conduit progressivement à une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin. L'évolution de la maladie au cours du temps est associée à l'apparition de complications intestinales représentées par les sténoses, les perforations ou fistules et les abcès abdominaux-pelviens. Une fois le diagnostic de MC posé, on estime qu'au bout de 20 ans d'évolution, 50% des patients développeront une complication digestive (1) et celles-ci nécessitent souvent le recours à la chirurgie. Ainsi, plus de 60 % des patients atteints de MC seront opérés au moins une fois dans leur vie (1) et un malade sur deux subira une 2^e résection intestinale dans les 10 années qui suivent la première chirurgie (2). D'autres résections peuvent être liées à des complications dues au traitement chirurgical en lui-même (3).

Les résections chirurgicales itératives peuvent conduire à une insuffisance intestinale par syndrome de grêle court (SGC) qui est défini par une longueur d'intestin grêle post duodénale inférieur à 200 cms (4). Les causes les plus fréquentes chez l'adulte sont l'infarctus mésentérique en France (5) et la maladie de Crohn au Royaume-Uni (6)(7)(8). Les patients atteints de MC sont plus à risque de SGC (3)(9)(10) mais l'incidence et la prévalence du SGC dans cette population restent mal connues (11) (12). C'est une complication rare mais grave entraînant une altération de la qualité de vie de ces patients et de plus, un coût non négligeable pour la société (13). Le pronostic de cette maladie reste moyen avec une survie à 3 ans estimée à 88% et 78% à 5 ans (14). Plus récemment, Amiot et al en 2013 (5), estime la survie de patients avec SGC sur MC à 94% à 1 an et 73% à 5 ans.

Le SGC peut se compliquer d'insuffisance intestinale, dont la définition a été révisée en 2015 (15) par l'ESPEN (European Society For Clinical Nutrition And Metabolism) et correspond à une réduction des fonctions intestinales en dessous du minimum nécessaire pour l'absorption des macronutriments, et/ou de l'eau et des électrolytes, ce qui entraîne une dépendance à une supplémentation intraveineuse (IV) pour maintenir l'état de santé et/ou la croissance. Une réduction de la fonction absorptive n'induisant pas la nécessité d'une supplémentation IV est appelée « déficience intestinale ».

Le traitement de référence de l'insuffisance intestinale reste la nutrition parentérale à domicile (NPAD) depuis plus d'un demi-siècle (16) même si l'apparition de nouveaux traitements comme le *Teduglutide* (agoniste GLP-2) a permis de réduire significativement le recours à cette supplémentation chez les patients éligibles (17)(18). La greffe intestinale est le traitement de dernier recours en cas d'échec de la NPAD pour sauver ces patients.

Le SGC étant rare, seulement quelques études se sont intéressées aux facteurs dépendants de SGC chez les patients atteints de MC (3)(19)(20)(21) et il semblerait qu'un phénotype fistulisant, une chirurgie en urgence, des complications chirurgicales et des résections chirurgicales à répétition soient des facteurs de risque de SGC. Certains auteurs pensent qu'une localisation iléo colique est aussi un facteur de risque (21) quand d'autres ne le confirment pas (22).

Le but de notre étude est de pouvoir rechercher des facteurs dépendants de SGC au sein de notre population de patients suivis pour MC et pouvoir à terme, adapter la prise en charge de ces patients afin de limiter le recours à la chirurgie.

1. GENERALITE

1.1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre l'ensemble du tractus digestif de la bouche à l'anus et évoluant vers une destruction de la paroi intestinale. L'atteinte pariétale digestive est discontinue contrairement à la rectocolite hémorragique (RCH).

L'atteinte la plus fréquente est la partie terminale de l'intestin grêle (l'iléon) (23). Cette atteinte est transmurale.

Les symptômes sont très différents selon les patients, ils peuvent être insidieux ou au contraire sévères et aigus, selon la sévérité de l'inflammation et la localisation de la maladie.

1.1.1. Epidémiologie

Environ 210 000 personnes sont suivies en France pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et environ 2.5 à 3 millions en Europe. L'incidence de ces maladies est en augmentation depuis le XXème siècle dans les pays occidentaux et est estimée aujourd'hui à 0.5% (24). Celle-ci a tendance à augmenter dans les pays en voie de développement.

En France, l'incidence de la MC était de 7.6 pour 100 000 habitants en 2008 (25).

Concernant la MC, il existe deux pics d'incidence: le premier pic entre 20 et 40 ans et le second pic entre 50 et 60 ans mais elle n'est pas exceptionnelle chez l'enfant ni chez la personne âgée (23). Chez l'adulte, la répartition de la maladie entre les sexes est identique (26).

Une méta analyse de 2010 retrouve une légère mais significative augmentation de la mortalité chez les patients avec MC par rapport à la population générale (Odds ratio=1.39 [1.3-1.5]) (27).

1.1.2. Etiologies

Elles sont plurifactorielles et complexes avec de multiples interactions comme une susceptibilité génétique mais aussi des facteurs environnementaux comme le tabagisme (28) ou un antécédant d'appendicectomie (26). Une altération du microbiote intestinale en lien avec une dérégulation de la réponse immunitaire est peut-être également en cause (29)(30).

L'incidence et la prévalence de la maladie étant différentes dans le temps et dans l'espace, ceci permet de supposer que d'autres facteurs environnementaux, liés au mode de vie occidental, pourraient influencer l'apparition de la MC (31)(32).

D'autres facteurs telles que la contraception orale, la pollution et l'alimentation ont été évoquées mais des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer leur rôle dans l'apparition de la maladie.

1.1.3. Physiopathologie

La physiopathologie complète de cette maladie reste encore inconnue, cependant, des avancées considérables ont pu être réalisées ces dernières années pour essayer de mieux la comprendre.

Il semblerait qu'il existe une activation inappropriée du système immunitaire sous l'influence de facteurs environnementaux chez des patients prédisposés génétiquement. Du fait d'une augmentation de la perméabilité épithéliale en raison de jonctions intercellulaires plus fragiles, il y a une pénétration plus importante des antigènes au niveau de la lamina propria qui sont à leur tour reconnus par des récepteurs comme les nucleotide binding domains like receptors (NOD) ou les toll like receptors (TLR) qui sont surexprimés chez les patients atteints de MC et qui entraînent une boucle inflammatoire et une réponse immunitaire excessive (33). Il existe en parallèle une rupture de la balance en faveur des lymphocytes T helper qui sont responsables de la sécrétion de cytokines pro inflammatoires (TNF alpha, IL-6, IL-12...) par rapport aux lymphocytes T régulateurs (IL-10 et IL-35 principalement). Ces cytokines pro inflammatoires sont d'ailleurs la cible de plusieurs traitements contre la MC (34).

1.1.4. Diagnostic et classification

Le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments étant donné qu'il n'existe pas de marqueur spécifique de la MC. Pour cela, le médecin peut s'aider de plusieurs critères :

*Clinique

Des diarrhées, quelquefois glairo-sanglantes, des douleurs abdominales à répétition et une altération de l'état général associées le plus souvent à une perte de poids doivent faire suspecter le diagnostic de MC (26). La maladie peut être accompagnée de lésion ano périnéale (fissure, abcès, fistules) dans 1/4 à 1/3 des cas (35)(36).

Enfin, il est nécessaire de rechercher des signes extra digestifs au moment de la suspicion diagnostique comme par exemple une cholangite sclérosante primitive en cas de perturbation du bilan hépatique, des arthralgies, une uvéite ou des lésions dermatologiques comme du psoriasis.

*Biologie

Il est souvent retrouvé un syndrome inflammatoire (CRP augmentée), une anémie (d'origine multifactorielle, en particulier, inflammatoire, déplétion sanguine et carencielle), et des signes de malabsorption ou de dénutrition. D'un point de vue immunologique, on retrouve dans environ 60% des cas, des anticorps IgA Anti-Saccharomyces Cerevisiae (ASCA) positifs (37)(38). Le clinicien peut s'aider du dosage de la calprotectine fécale qui représente un marqueur supplémentaire de l'activité inflammatoire (39).

*Imagerie

Grâce au développement des techniques d'imageries, la tomодensitométrie (TDM) et l'entéro IRM (quelquefois l'échographie) font aussi partie intégrante du bilan initial de la maladie mais sont tout autant essentielles pour le suivi de ces malades. Elles permettent de rechercher des complications potentielles telles que les sténoses, abcès et fistules (1)(40).

*Endoscopie

La réalisation d'une iléo-coloscopie reste l'examen de référence qui permet d'identifier les lésions endoscopiques en lien avec la maladie. En particulier, les ulcérations superficielles ou profondes, d'aspect aphtoïdes, linéaires ou en carte de géographie, mais aussi des sténoses, des fistules ou des pseudopolypes. Cependant, ces lésions ne sont pas spécifiques de la

maladie et des biopsies sont réalisées lors de la première endoscopie à la recherche d'une perte de substance muqueuse, une distorsion glandulaire, des nodules lymphoïdes et une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion. Enfin, la présence de granulomes épithélioïdes gigantocellulaires sans nécrose caséuse est visible dans 20% des cas environ (26)(41).

Pour l'exploration du grêle, il est possible de réaliser une entéroscopie double ballons, mais cela nécessite une technique et un matériel plus spécialisés.

Une fois le diagnostic posé et lors du suivi, l'endoscopie reste l'examen à réaliser pour le dépistage de la dysplasie et du cancer colorectal.

*Vidéo capsule endoscopique

Contrairement à l'iléo-coloscopie qui permet d'explorer seulement les derniers centimètres de l'iléon, la vidéo capsule endoscopique (VCE) a l'avantage d'explorer l'ensemble du grêle. Elle ne peut remplacer une endoscopie conventionnelle mais, elle peut être utilisée pour établir une cartographie des lésions. Même si elle reste moins performante que l'endoscopie pour l'évaluation de la récurrence post opératoire (42)(43), en pratique clinique, elle est mieux acceptée par le patient et reste couramment utilisée dans cette indication.

La principale complication reste la rétention capsulaire, le risque est bien évidemment augmenté chez les patients avec une MC de phénotype sténosante et peut s'élever à 13% (44). Chez ces patients, un interrogatoire minutieux à la recherche d'un syndrome de Koenig et la réalisation d'une imagerie au préalable est nécessaire, même si la normalité de ces examens n'exclut pas de façon formelle et définitive la possibilité d'une rétention capsulaire (45). Il est également possible d'utiliser en premier lieu une capsule factice de type « *patency* » pour évaluer le risque de rétention de la véritable capsule qui sera utilisée par la suite.

*Classification

Il a été établi en 2005 la classification de Montréal, souvent utilisée en pratique clinique pour classer la MC (46). Elle définit la maladie selon 3 critères : l'âge du début des symptômes, sa localisation et son phénotype.

Age au diagnostic	A1 < 17 ans A2 entre 17 ans et 40 ans A3 > 40 ans
Localisation	L1 Iléon +/- caecum L2 Colon seul L3 Iléon et colon L4 Tube digestif haut (avec ou sans atteinte L1/L2/L3)
Evolution	B1 Inflammatoire B2 Sténosante B3 Fistulisante P Atteinte périnéale

Figure 1: Classification de Montréal dans la maladie de Crohn

Ces caractéristiques doivent être précisées au diagnostic de la maladie car elles sont déterminantes pour définir la stratégie thérapeutique et évaluer les facteurs pronostiques. Au début de la prise en charge, environ un tiers des patients ont une atteinte iléale (L1), un tiers une atteinte colique (L2), et le dernier tiers une atteinte iléo-colique (L3) (1).

1.1.5. Evolution et complications de la maladie

Au cours de la maladie, le patient alterne des périodes de rémissions et de poussées. Seulement 10% des patients maintiennent une phase de rémission prolongée sans traitement (1).

La localisation initiale de la maladie évolue peu au cours du temps (1) contrairement au phénotype luminal. En effet, dans 60% des cas, les phénotypes inflammatoires (B1) évoluent progressivement vers un phénotype sténosant (B2) ou fistulisant (B3) (47).

Il existe une atteinte ano-périnéale (p) chez environ un quart des patients au début de la maladie mais au cours de l'évolution de celle-ci, on estime à 43%, les patients qui présenteront ce type de lésions (36). A noter que les lésions ano-périnéales (LAP) peuvent être la seule manifestation de la MC chez environ 5% des patients (48). Enfin, 20% des

patients présentent des complications à types de sténose, fistule ou abcès au moment du diagnostic (26).

Une fois le diagnostic de MC posée, on estime qu'au bout de 20 ans d'évolution, 50% des patients développent une complication digestive (1), il est donc primordial, d'identifier les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic comme : un âge jeune au diagnostic, une atteinte iléale, iléo colique ou digestive haute, un tabagisme actif, l'apparition de LAP ou encore l'apparition précoce de lésions sténosantes et/ou pénétrantes (49).

Les complications principales de la maladie sont les abcès, les sténoses et les fistules. Les atteintes grêliques se compliquent plus facilement de sténoses et de fistules, à l'inverse, les formes coliques peuvent rester longtemps inflammatoires (50).

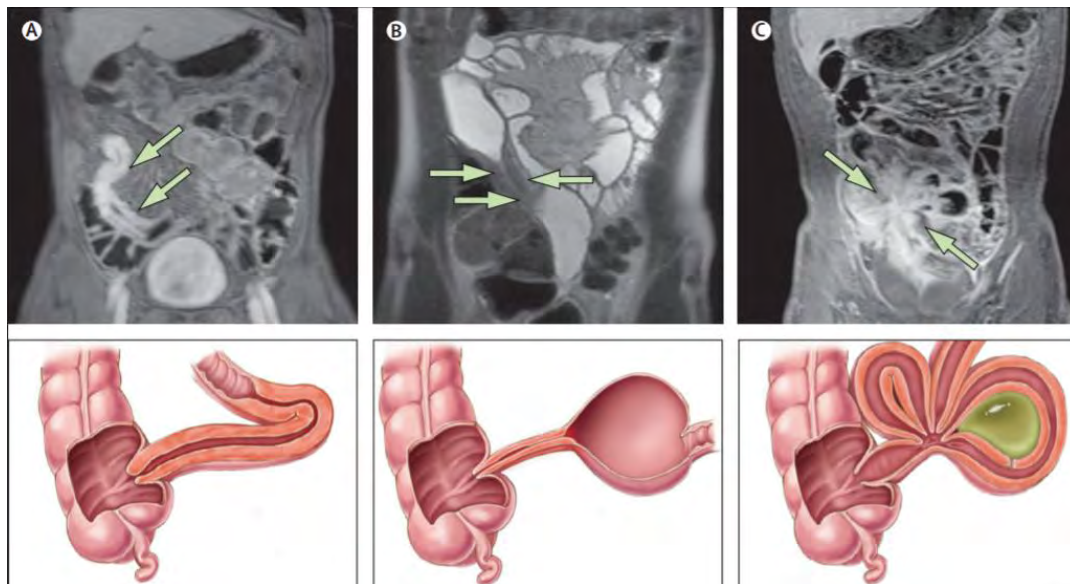


Figure 2: Les principaux phénotypes de la MC et leurs complications. A : inflammatoire, B : sténosant, C : Pénétrant.

D'après Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1741-55

Malheureusement, ces lésions pariétales ne répondent pas toujours au traitement médical et peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale.

D'autres complications extra-intestinales ou d'autres maladies inflammatoires associées peuvent apparaître avec le temps comme la spondylarthrite ankylosante, la cholangite sclérosante primitive, l'uvéite ou l'érythème noueux.

Enfin, il existe un sur-risque de dysplasie ou de néoplasie colorectale, d'adénocarcinome et de lymphome du grêle ainsi que de cancer de l'anus chez les patients avec MC (51).

1.1.6. Prise en charge médicale, chirurgicale et endoscopique

Les objectifs thérapeutiques concernant la MC ont évolué au cours du temps. Initialement, le but était d'atteindre une rémission clinique avec un score « Crohn's Disease Activity Index » (CDAI) < 150. Malheureusement, il a été montré que les symptômes cliniques ne sont pas des marqueurs fiables pour évaluer la gravité de l'inflammation. On estime qu'environ 50% des patients avec une rémission clinique ont des signes endoscopiques ou biologiques de maladie active (52) et qu'à l'inverse, 18% des patients avec une maladie modérée à sévère selon le score CDAI n'ont aucune activité endoscopique de la maladie (53). De plus, la rémission biologique définie par une calprotectine fécale < 200 µg/g ou une CRP < 5mg/L ne prédit pas toujours une cicatrisation endoscopique (score CDEIS ≤ 7) (54).

La clinique n'étant pas un bon marqueur de rémission de la maladie, les objectifs thérapeutiques actuels se sont donc concentrés sur l'obtention d'une rémission endoscopique avec cicatrisation de la muqueuse intestinale. En effet, la présence d'ulcérations profondes en endoscopie est prédictive d'une MC plus sévère avec un taux de résection digestive plus important (55).

Les stratégies thérapeutiques ont également évolué au cours du temps, ainsi pour les MC sévères, le modèle « top-down » est de plus en plus utilisé, c'est-à-dire, l'utilisation de traitements puissants d'emblée pour obtenir une rémission rapide puis dans un second temps, amorcer une désescalade thérapeutique. Cette stratégie semble plus efficace que le modèle habituel dit « step-up » (56) où les traitements utilisés au début de la prise en charge sont peu puissants puis augmentés progressivement en l'absence de réponse clinique jusqu'à l'obtention d'une rémission. Le concept de « treat to target » est également de plus en plus utilisé, cela consiste en une adaptation régulière du traitement sur la base de marqueurs cliniques mais aussi, des biomarqueurs tels que la CRP ou la calprotectine fécale. Cela améliore le taux de rémission endoscopique, réduit le nombre d'hospitalisations et le coût de la prise en charge globale (57)(58)(59).

*Traitements médicamenteux

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MC, le but étant d'atteindre et maintenir une rémission endoscopique. Le praticien a à sa disposition plusieurs familles de médicaments pour y parvenir.

- *Les salicylés*

Cette classe thérapeutique est une des plus anciennes utilisées dans la MC. Le composé actif est l'*acide 5-aminosalicylique (5-ASA)*. Ces dernières années, son efficacité est discutée dans la MC (60)(61).

- *Les corticoïdes*

Utilisés pour le traitement des poussées, ils ne doivent pas être pris au long court en raison de leurs effets secondaires comme le diabète, l'ostéoporose ou l'insuffisance surrénalienne. Dans 92% des cas, ils permettent une régression des symptômes liés à la poussée (62). Il existe différentes formes de ce traitement, par voie systémique (*Methylprednisolone, Prednisolone, Prednisone*), par libération intestinale (*Budésonide*), ou par voie topique en cas de symptômes rectaux invalidants (lavements, suppositoires...).

On parle de cortico-dépendance lorsque les symptômes réapparaissent sous une dose de 10mg/j pour les corticoïdes classiques ou de 3 mg/j pour le *budésonide* ou lorsque les symptômes récidivent dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement. 28% des patients sont concernés (63).

La cortico-résistance est définie comme la persistance d'une maladie active malgré un traitement par prednisolone à une dose de 0.75mg/kg/j sur une période de 4 semaines et concerne environ 16% des patients (63).

- *Les immunosuppresseurs*

*Analogues des purines ou thiopurines : *Azathioprine (Imurel®)* ou *6-mercaptopurine (Purinethol®)* :

Utilisés dans les formes chroniques actives et chez les patients ayant obtenu une rémission sous corticothérapie pour la maintenir le plus longtemps possible.

*Le *méthotrexate* :

Il peut être utilisé dans les mêmes indications mais en pratique clinique, il est souvent utilisé chez les patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines ou aux anti-TNF. La voie orale ayant une biodisponibilité très aléatoire (64)(65), il est préférable d'utiliser la voie SC ou IM.

*Les inhibiteurs de la calcineurine : *ciclosporine* ou *tacrolimus* :

Peu utilisés en pratique clinique, leur utilisation est réservée aux cas de poussées sévères.

- *Les anti-intégrines*

**Vedolizumab* :

Anticorps monoclonal humanisé IgG1 qui cible l'intégrine $\alpha4\beta7$, il est administré par voie intraveineuse. Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MC active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, ou une perte de réponse ou encore une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α .

- *Les anti-interleukine*

**Ustekinumab* :

Anticorps humanisé de type IgG1 dirigé cette fois-ci contre les cytokines inflammatoires IL-2 et IL-3. Il est administré par voie SC. Il a l'AMM pour la MC active modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

- *Les anti-TNF α*

Cette famille de traitement a révolutionné la prise en charge et le pronostic des MICI. Ils permettent de neutraliser le tumor necrosis factor (TNF) qui est une cytokine pro inflammatoire jouant un rôle important dans la MC (66). Ils diminuent l'inflammation locale ainsi que les lésions en lien avec celle-ci (66).

L'infliximab et *l'adalinumab* sont les deux molécules principalement utilisées dans la MC, le profil de tolérance reste globalement bon mais il existe un risque augmenté de cancers

cutanés non mélanocytaires et de mélanomes ainsi qu'un risque augmenté par deux d'infections opportunistes chez les patients traités (67)(68).

Les experts européens recommandent de débiter les anti-TNF α dans la MC modérée, sans facteurs de mauvais pronostic, sans destruction de la paroi intestinale, après échec des immunosuppresseurs (23).

Pour les MC sévères, comme détaillé précédemment, les stratégies thérapeutiques ont tendance à évoluer vers un modèle « top-down ». Par exemple, COLOMBEL et al (69) a montré que l'association *azathioprine-infliximab* était significativement plus efficace que l'*azathioprine* seule et que l'*infliximab* seul pour le maintien d'une rémission chez les sujets naïfs pour les immunosuppresseurs et les anti-TNF α .

Pour finir, de nombreuses autres molécules sont en cours de développement dont la famille prometteuse des inhibiteurs de Janus Kinase (*anti-JAK*).

*Chirurgie

- *Principes généraux*

Contrairement à la RCH, la MC peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour l'iléon terminal et la région iléo-caecale. La chirurgie n'est pas curative puisque la maladie peut récidiver, la prise en charge chirurgicale s'en trouve donc complètement différente et ne sera jamais « idéale », la guérison du patient étant par définition impossible. Les objectifs sont donc de traiter les symptômes, limiter l'étendue des résections intestinales en particulier au niveau de l'intestin grêle afin d'éviter au maximum les risques de SGC mais aussi de préserver les résultats fonctionnels, surtout dans les formes colorectales, afin de limiter autant que possible le recours à une iléostomie définitive.

Malgré l'amélioration du traitement médical et des stratégies thérapeutiques, la chirurgie reste fréquente et plus de 60 % des patients atteints de MC seront opérés au moins une fois dans leur vie (1) et un malade sur deux subira une 2eme résection intestinale dans les 10 années qui suivent la première chirurgie (2). D'autres résections peuvent être liées à des complications du traitement chirurgical en lui-même (3).

On note tout de même une diminution du recours à la chirurgie depuis l'ère des biothérapies, une méta analyse faite par FROLKIS et al (70) en 2013 a retrouvé une diminution de la prévalence de la chirurgie avec un taux cumulé à 10 ans de 38,7% dans le groupe des patients dont le diagnostic avait été fait après 1990 contre 46,6% chez les patients dont le diagnostic de la MC avait été posé après 1955.

Aujourd'hui, lors d'une chirurgie de MC, la voie d'abord à privilégier quand elle est possible est la laparoscopie étant donnée qu'elle permet une récupération plus rapide, une durée d'hospitalisation plus courte, limite les complications mineures et améliore le résultat esthétique (71)(72). Malheureusement, quelquefois, elle peut s'avérer difficile en raison des lésions inflammatoires trop nombreuses, de fistules ou d'abcès et d'adhérences intra-abdominales secondaires à des interventions antérieures.

Pour résumer, les objectifs de la chirurgie dans la MC sont de permettre un contrôle satisfaisant des lésions et des symptômes tout en réalisant la résection intestinale la plus économe possible et en préservant un résultat fonctionnel satisfaisant.

- *Principales indications et les facteurs de risques de complications et de récives*

Les principales indications de la chirurgie dans la MC sont les sténoses et occlusions digestives ne répondant pas à un traitement médical, 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 et à distance du diagnostic, la dysplasie et les néoplasies (73)(74).

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 un taux d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL, un antécédent de chirurgie pour la MC, une durée d'intervention de plus de trois heures, la présence d'un abcès et d'une dénutrition (75).

Les facteurs de risques de récive post opératoire sont le tabagisme, un antécédent de chirurgie pour MC, l'absence de traitement préventif de la récive, une maladie fistulisante lors de la chirurgie, une atteinte ano-périnéale et une résection intestinale de plus de 50 cm (76).

Même si les indications chirurgicales sont posées en cas d'échec, d'inefficacité ou de contre-indication au traitement médical, il faut bien comprendre que la chirurgie et la prise en charge médicale ne s'opposent pas, au contraire, ils sont complémentaires et bien souvent, un traitement médical post opératoire est recommandé lorsque les patients présentent au moins un facteur de risque de récurrence (76).

La chirurgie améliore la qualité de vie des patients opérés lorsqu'elle est réalisée au bon moment (77). Pour cela, une discussion pluridisciplinaire entre le chirurgien digestif, l'hépatogastro-entérologue et le radiologue est souvent nécessaire en pratique clinique pour décider du « meilleur moment ». Il ne faut pas opérer le patient « trop tôt » alors qu'il aurait pu bénéficier d'une autre ligne de traitement pouvant empêcher la chirurgie, et à contrario, le choix d'une chirurgie de dernier recours réalisée « trop tard » peut faire courir le risque d'aggravation de l'état local et de complications chirurgicales et infectieuses.

- *Chirurgie de l'intestin grêle*

Dans les atteintes grêliques, les interventions les plus souvent réalisées sont les résections iléo-cæcales (RIC) pour sténose symptomatique de l'iléon terminal. Dans une étude de cohorte de 907 patients avec une localisation initiale de leur MC au niveau iléo-cæcal, plus de 80 % d'entre eux étaient opérés dans les 10 ans suivant le diagnostic (78). Les résections doivent être les plus courtes possible et se limiter aux zones macroscopiquement pathologiques, en effet, devant le risque de rechute importante (2)(78), il est préférable de se limiter aux zones macroscopiquement atteintes car il n'y a pas d'augmentation du risque de récurrence en cas de résection limitée à 2 cms de marge de sécurité par rapport à une résection plus étendue > 10 cms (79). De plus, le taux de récurrence n'est pas plus important en cas d'atteinte inflammatoire microscopique sur la zone de section (79).

Les récurrences surviennent le plus souvent au niveau de l'anastomose ou juste en amont. Une réintervention ne sera réalisée qu'en cas d'échec du traitement médical en respectant les mêmes règles que la chirurgie initiale.

Comme nous le verrons plus tard, la mesure du grêle restant per opératoire doit être systématique pour adapter la prise en charge ultérieure en cas de risque de syndrome de grêle court.

La présence de multiples sténoses étagées est à risque de résections étendues et donc de syndrome de grêle court. Il est alors possible de réaliser plusieurs résections intestinales courtes ou éventuellement plusieurs stricturoplasties. Cette technique consiste en une plastie d'élargissement des sténoses évitant la résection digestive (74)(80). Une méta analyse réalisée en 2007 (80) confirme la faisabilité et l'efficacité de cette technique en cas de MC de localisation jéjunocolique ou lors d'une récurrence iléocolique. Pour les localisations coliques ou duodénales, la place de la stricturoplastie reste à définir. Il est intéressant de noter que dans cette méta analyse, malgré l'absence de résection digestive, plus de 90% des récurrences de la maladie avaient lieu en dehors des zones de stricturoplastie.

- *Chirurgie colique et des LAP*

Contrairement à l'intestin grêle, l'atteinte colique reste longtemps inflammatoire, sans sténose ni perforation. Cependant, une prise en charge chirurgicale des atteintes coliques et rectales dans la MC n'est pas rare et a pour objectif de retarder au maximum la réalisation d'une coloproctectomie totale avec iléostomie terminale définitive.

Enfin, chez les patients avec des LAP, la chirurgie proctologique peut être envisagée et aura pour but de préserver l'intégrité sphinctérienne et de traiter le trajet fistuleux pour éviter les récurrences. Le but étant d'éviter le recours à la proctectomie et l'amputation abdomino-périnéale.

**Endoscopie*

La place de l'endoscopie interventionnelle dans la prise en charge de la MC reste très limitée. Les deux principales indications sont le traitement des sténoses intestinales « cicatricielles » et la résection endoscopique des lésions dysplasiques. La dilatation endoscopique d'une sténose reste impossible en cas de lésions inaccessibles en endoscopie, de sténoses longues (>6cm), multiples ou associées à des complications telles que des fistules ou des abcès. Les sténoses anastomotiques sont l'indication de choix d'un traitement endoscopique, car souvent courtes et axiales, donc faciles à cathétériser et cela permet d'éviter une nouvelle résection anastomotique.

L'endoscopie garde surtout une place importante dans le suivi et la réévaluation de la MC.

1.2. Insuffisance intestinale et Syndrome de grêle court

L'insuffisance intestinale dont la définition a été révisée en 2015 (15) par l'ESPEN correspond à une réduction des fonctions intestinales en dessous du minimum nécessaire pour l'absorption des macronutriments, et/ou de l'eau et des électrolytes, ce qui entraîne une dépendance à une supplémentation intraveineuse (IV) pour maintenir l'état de santé et/ou la croissance. L'insuffisance intestinale est classée en trois types selon la durée et l'état clinique du patient (à ne pas confondre avec les 3 types anatomique du SGC) que nous détaillerons dans les prochains chapitres. L'ESPEN précise aussi qu'une réduction de la fonction absorbative n'induisant pas la nécessité d'une supplémentation intraveineuse est appelée « déficience intestinale ». Selon l'ESPEN, les cinq principales catégories de maladies pouvant entraîner une insuffisance intestinale sont le grêle court, les fistules intestinales, la dysmobilité intestinale, l'obstruction mécanique, et les maladies étendues de la muqueuse intestinale.

Le syndrome du grêle court (SGC) est défini par une résection étendue de l'intestin grêle laissant en place moins de 200 cms d'intestin post-duodéal et entraînant une malabsorption des nutriments, des micronutriments, de l'eau et des électrolytes (4). On distingue trois types de SGC en fonction d'une classification anatomique que nous détaillerons plus tard.

Il faut donc comprendre que le SGC peut se compliquer d'une insuffisance intestinale mais toutes les insuffisances intestinales ne sont pas dues à un SGC. On estime que le SGC représente 60% des insuffisances intestinales et que celui-ci est la première cause de transplantation intestinale (11)(81)(82).

1.2.1. Epidémiologie

Au sujet de l'insuffisance intestinale, du fait d'une définition ayant évolué avec le temps, les chiffres sont peu précis, on estime la prévalence entre 5 et 20 par million d'habitants (4).

Concernant la mortalité, une étude italienne retrouve une survie à 3 ans d'environ 88% et 78% à 5 ans (14). En Angleterre, c'est respectivement 77% à 3 ans et 73% à 5 ans (83).

Pour le SGC, c'est une maladie rare et probablement sous-estimée et les données épidémiologiques sont peu précises. Cependant, on estime la prévalence du SGC entre 5 et 10 par million d'habitants, et son incidence à 2 par million d'habitants et par an (4).

La mortalité dans le SGC est également assez difficile à connaître. La survie à 2 et 5 ans est estimée à 86% et 75% respectivement (pour les causes de SGC non malignes) (84). Amiot et al en 2013 (5), retrouve dans sa cohorte de SGC une survie de 94% à 1an et 73% à 5 ans.

1.2.2. Etiologies

Les causes de SGC sont multiples et elles peuvent être en lien avec une néoplasie. Différents auteurs se sont penchés sur le sujet et la principale cause en France est l'infarctus mésentérique (5)(85). Au Royaume-Uni, la MC est la première cause de SGC (6)(8)(86), en effet les patients avec une MC sont plus à risque de développer un SGC (3)(9)(10).

Le tableau ci-dessous nous montre les principales causes bénignes décrites dans trois importantes cohortes de SGC:

	Nightingale et al. n = 84	Messing et al. n = 124	Amiot et al. n = 308
Infarctus mésentérique	10 %	40 %	60 %
Entérite radique	10 %	23 %	21 %
Maladie de Crohn	55 %	9 %	6 %
Complications post-op	9 %	7 %	11 %
Tumeurs bénignes	2 %	4 %	8 %
Volvulus	6 %	7 %	7 %
Divers	8 %	10 %	8 %

Messing et al. Gastroenterology 1999,
Nightingale et al. Proc Nutr Soc 1991,
Amiot et al, Clin Nut 2013

D'après F.Joly, pdf « Téduglutide : un traitement dans la prise en charge des patients avec syndrome de grêle court » 8/11/2017

1.2.3. Diagnostic et classification

*Insuffisance intestinale

L'évaluation précise des balances énergétique et/ou hydroélectrolytique étant compliquée en pratique clinique, il est couramment admis que le recours à une supplémentation IV est une condition nécessaire au diagnostic d'insuffisance intestinale qui reflète un déséquilibre de cette balance.

Suite à la révision récente de sa définition par l'ESPEN (15), l'insuffisance intestinale doit être classée en 3 types fonctionnels (à ne pas confondre avec les 3 types anatomiques du SGC) selon l'évolution initiale et l'issue de la prise en charge pour pouvoir structurer les traitements:

-Le type I correspond à une insuffisance intestinale aiguë, de courte durée et de rémission spontanée. Elle représente environ 15 % des patients ayant une insuffisance intestinale, généralement dans un contexte péri-opératoire après une chirurgie abdominale.

-Le type II correspond à une insuffisance intestinale aiguë, prolongée, nécessitant une supplémentation parentérale de plusieurs semaines ou mois chez un patient métaboliquement instable. Elle est rare et apparaît souvent dans un contexte de « catastrophe intra-abdominale » (péritonite, ischémie mésentérique, volvulus ou traumatisme intra abdominal...) mais aussi lors de complication chirurgicale (perforation, fuite anastomotique...). Moins souvent, le type II peut être la complication d'un type III, correspondant à une forme aiguë sur forme chronique.

-Le type III correspond aux situations chroniques de patients métaboliquement stables, nécessitant une supplémentation pendant plusieurs mois ou années. Elle peut être réversible ou non. On estime que le sevrage de la nutrition parentérale après un ou deux ans est possible dans 20 à 50 % des cas (87). Elle peut être l'évolution du type II ou les conséquences d'une maladie systémique progressive et dévastatrice comme la MC qui peut nécessiter plusieurs résections intestinales.

*SGC

Pour le diagnostic de syndrome du grêle court (SGC), la longueur de grêle restante est la donnée essentielle. En pratique clinique, il est assez simple grâce au compte rendu opératoire et anatomopathologique de connaître la longueur de grêle réséquée lors du geste opératoire, mais malheureusement, cette donnée est peu utile car elle ne permet pas d'estimer la longueur de grêle résiduelle. En effet, la longueur initiale est très variable d'un individu à un autre (300-900cms) et il n'existe pas de facteurs prédictifs suffisamment discriminants pour la prédire (88). Il a seulement été montré que les hommes ont un intestin grêle plus long que les femmes et que chez l'homme, la taille et l'âge sont associés à une longueur de grêle plus grande (89).

La mesure de grêle résiduelle est donc souvent réalisée en per-opératoire, malheureusement, les conditions chirurgicales ne sont pas toujours réunies pour réaliser une mesure correcte et précise. Il est donc possible dans ce cas, d'avoir recours à l'imagerie. L'entéro-IRM permet de la mesurer de manière précise si le radiologue est habitué à cette technique et permet d'avoir une meilleure précision qu'avec la TDM (90).

Il est aussi possible de s'aider de la biologie avec le dosage de la citrulline plasmatique. Celle-ci est corrélée à la masse entérocytaire fonctionnelle (91) donc en l'absence de maladie responsable d'une destruction entérocytaire (maladie de Crohn ou entérite radique par ex), le taux de citrulline plasmatique est corrélée à la longueur de grêle restant (92). Un taux < 20 $\mu\text{mol/L}$ constitue un facteur de dépendance à la nutrition parentérale.

Une fois le diagnostic du SGC posé, il faut en distinguer trois types différents en fonction d'une classification anatomique :

- Type 1 anatomique : l'entérostomie terminale
- Type 2 anatomique : l'anastomose jéjuno-colique
- Type 3 anatomique : l'anastomose jéjuno-iléocolique

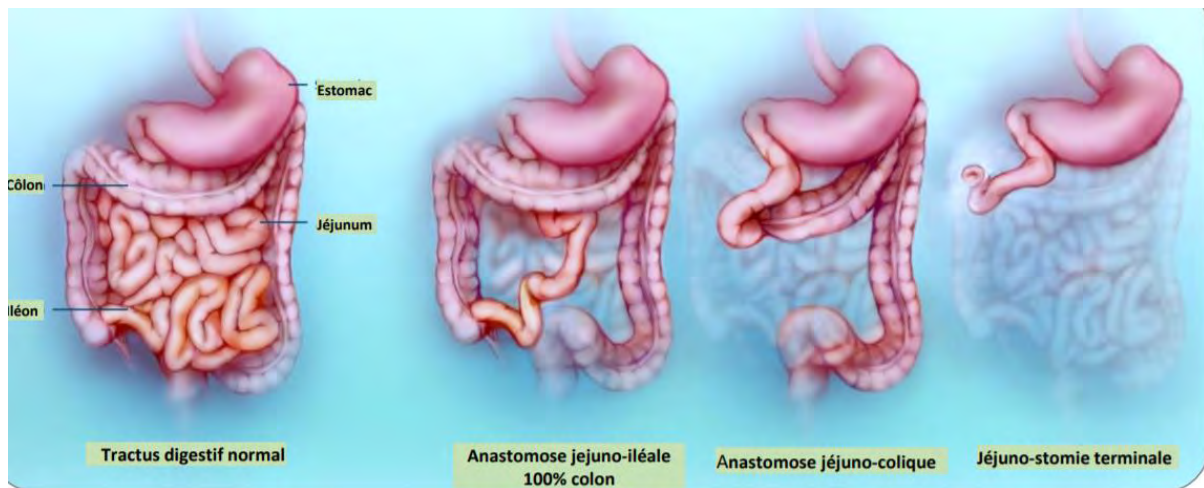


Figure 3: Les trois types anatomiques de SGC.

D'après F.Joly, pdf « Téduglutide : un traitement dans la prise en charge des patients avec syndrome de grêle court » 8/11/2017

Enfin, pour les SGC avec anastomose jéjuno-colique (types 2 anatomique) et avec anastomose jéjuno-iléocolique (type 3 anatomique), il est nécessaire de préciser la longueur du colon restant (que l'on divise en 7 segments) car l'ensemble de ces éléments sont déterminants pour l'adaptation intestinale et la dépendance à une nutrition parentérale. Ainsi les SGC de types anatomiques 2 et 3 sont de meilleurs pronostics, car l'absorption de l'eau, des minéraux et des macronutriments est plus importante, en partie grâce à la présence du colon en continuité (85)(93).

1.2.4. Les différentes phases d'adaptation et ses détails :

Trois facteurs permettent de prédire la survenue d'une insuffisance intestinale définitive dans le SGC (5)(85) :

- les caractéristiques anatomiques du SGC : En effet, on estime qu'il y a un risque de dépendance définitive à une NPAD pour une longueur de grêle inférieure à 100-150 cms dans le SGC de type 1, 50-75 cms dans le SGC de type 2 et 30-50 cms dans le SGC de type 3.

- une durée de dépendance à la NPAD > 2 ans.

- un taux plasmatique de citrulline < à 20 mmol/L.

Après une résection intestinale majeure, il existe une phase d'adaptation chez l'Homme d'environ 2 ans qui peut être divisée en plusieurs périodes :

**Période post opératoire immédiate (environ 6 semaines)*

Le système digestif n'est pas encore adapté à sa nouvelle anatomie. Les symptômes sont principalement des diarrhées très importantes pouvant entraîner en quelques jours une déshydratation majeure et des troubles hydroélectrolytiques importants. Ces pertes sont liées à une accélération du transit et à la reprise d'une alimentation per os progressive pouvant majorer les pertes hydriques. Le traitement s'organise donc en une surveillance régulière des entrées et des sorties, mais aussi une supplémentation IV en électrolytes. Il est nécessaire également d'instaurer une nutrition parentérale pour limiter la dénutrition protéique et la perte de poids. C'est dans cette période qu'il faut dépister la malnutrition à ses débuts et la traiter précocement. Pour cela, il faut penser au recueil systématique de données simples (courbe de poids et taille vérifiées). Cependant, le poids seul peut être mis en défaut s'il existait un surpoids ou une obésité pré existante ou après l'apparition d'œdèmes qui sont fréquents dans le contexte aigu. C'est pourquoi, lorsque c'est possible, il faut avoir recours à des appareils de mesure de la composition corporelle (par anthropométrie, impédancemétrie ou DEXA), qui permettront de connaître la quantité de masse maigre/masse grasse du patient et d'éliminer une sarcopénie associée.

**Période d'adaptation digestive (environ 12-24 mois)*

C'est la période intermédiaire de l'évolution du syndrome de grêle court, c'est-à-dire entre la période post opératoire et la période séquellaire. Ce temps correspond à une amélioration clinique des symptômes (diminution de la quantité des selles, meilleure absorption hydrique et énergétique...) qui survient en 1 à 2 ans.

Il faut distinguer l'adaptation intestinale spontanée de l'adaptation intestinale pharmacologique que nous détaillerons plus tard.

Cette adaptation spontanée semble plus significative dans les SGC de type 2 et 3 anatomique (85). Concernant le SGC de type 1 anatomique, le débit de stomie reste important en cas de jéjunostomie proximale mais a tendance à diminuer avec le temps en cas d'iléostomie distale.

Chez l'homme, contrairement au modèle animal où il est observé une hyperplasie de la muqueuse grêlique digestive, l'adaptation est essentiellement fonctionnelle au niveau du grêle avec une amélioration de l'absorption du glucose, du calcium, des acides aminés, du cholestérol et de la vitamine B12 (85).

**L'importance du côlon dans l'adaptation digestive*

Le côlon a une importance fondamentale dans cette adaptation.

Comme dit précédemment, les patients qui présentent une amélioration significative de leur capacité d'absorption ont le plus souvent tout ou une partie du côlon dans la continuité du grêle restant (SGC type 2 et 3 anatomique). En effet, il a été objectivé il y a quelques années, contrairement au grêle, une adaptation morphologique et fonctionnelle de la muqueuse colique avec une hyperplasie adaptative de celle-ci (94). Le côlon participe également à l'amélioration de l'absorption digestive grâce à son effet freinateur du transit (encore plus important dans le SGC de type 3 en raison de la présence de la valvule iléo caecale) (85) et à ses capacités de réabsorption hydroélectrolytiques. Il a été montré qu'à longueur de grêle résiduelle égale, la présence du côlon en continuité diminue significativement les besoins en perfusions hydro électrolytiques et nutritives à court et long terme (95). Enfin, nous verrons par la suite que sur le plan énergétique, le côlon permet une récupération énergétique (pouvant atteindre jusqu'à 1000 kcal/j) par fermentation des nutriments mal absorbés en acides gras à chaîne courte colo-absorbables (96).

C'est donc un argument supplémentaire pour réaliser dès que cela est anatomiquement possible, la remise en continuité colique (si le côlon restant est $\geq 2/7$ ème) à condition que la fonction ano-rectale soit bonne et permette d'avoir un résultat fonctionnel correct.

En attendant la remise en continuité digestive, il avait été proposé dans le SGC de type 1 transitoire avec un segment digestif exclu, une réinstillation du chyme. Le principe de la technique reste simple, le chyme est recueilli dans le segment d'amont puis grâce à une pompe autorégulée, est instillé en continu dans une sonde glissée dans le segment digestif d'aval. Cela permet une « remise en continuité digestive artificielle » en attendant la chirurgie de continuité. Les patients se nourrissent alors de ce qu'ils mangent et n'ont plus de pertes hydro-électrolytiques. Les apports parentéraux sont nettement diminués voir arrêtés en quelques jours, l'absorption digestive est améliorée, la citrullinémie se normalise

et les perturbations du bilan hépatique disparaissent (97)(98)(99). La réinstillation améliore aussi l'adaptation digestive hormonale, évite la pullulation microbienne, et « prépare » le segment d'aval à la chirurgie de remise en continuité.

Cette réinstillation est réalisable à domicile avec des pompes portables spécifiques, chez des patients volontaires, en bon état général et qui reçoivent une éducation thérapeutique particulière (100). Malheureusement, le matériel nécessaire n'est plus disponible actuellement sur le marché français et donc, la technique est de moins en moins utilisée pour le moment.

***La flore bactérienne digestive**

La flore bactérienne digestive est rapidement modifiée après une résection digestive étendue et permet une meilleure adaptation intestinale. Certaines de ces bactéries semblent spécifiques du SGC mais la diversité est nettement diminuée par rapport aux sujets sains (101) avec une augmentation des bactéries de la famille des *Lactobacilles* et une sous-représentation des bactéries anaérobies (*C.leptum*, *C.coccoides*...). Cela est probablement dû à une concentration en oxygène plus importante dans le grêle et le côlon du fait de la réduction de la longueur du système digestif. Cette modification de la flore intestinale permet si le côlon est en continuité, de participer à la récupération énergétique (jusqu'à 1000kcal/j) grâce à la production d'acides gras à chaîne courte (acétate, butyrate, propionate) qui pourront être absorbés par le côlon (102)(103). Cette flore a aussi son rôle dans la synthèse de vitamine K pouvant limiter les carences liées aux résections iléales étendues (104).

Il est donc nécessaire de préserver cette « nouvelle flore » en limitant le plus possible le recours aux antibiotiques. A contrario, nous verrons par la suite qu'une pullulation microbienne peut être aussi source de complications.

***L'adaptation hormonale**

En plus de l'adaptation anatomique et microbienne, il existe une adaptation hormonale.

Les neuro hormones gastro intestinales (gastrine, hormones pancréatiques, IGF-1, ghréline, GLP1, GLP2...) sont stimulées principalement par la prise alimentaire et permettent de réguler la vidange gastrique, l'absorption intestinale mais aussi les sensations de faim et de

satiété. Il existe peu de données sur le profil de sécrétion hormonale intestinale chez les patients atteints d'un SGC mais il semble exister une variabilité inter-individuelle importante.

Les concentrations plasmatiques en GLP-1, GLP-2 et PYY sont augmentées chez les malades avec une résection de grêle étendue et une partie du côlon en continuité par rapport aux sujets sains (105). Ces hormones sont produites par les cellules L de l'iléon et du côlon et participent à l'adaptation digestive en augmentant l'absorption digestive. Le GLP-2, comme nous le verrons plus tard a une action trophique sur la muqueuse intestinale et augmente la surface d'absorption (106). Le PYY et le GLP-1 modulent quant à eux la vitesse du transit gastro intestinal et la ralentissent pour favoriser l'absorption (107).

**L'importance de l'alimentation orale et l'hyperphagie*

Chez environ 2/3 des patients, on note une hyperphagie avec une augmentation spontanée de la prise alimentaire >1.5 fois la dépense énergétique de repos (108)(109). Elle est maintenue dans le temps et reste indépendante de l'administration de NPAD (109). L'hyperphagie réactionnelle permet de majorer les apports caloriques journaliers et compense en partie les difficultés d'absorption.

La prise alimentaire orale est donc un stimulus essentiel pour la sécrétion des neuro hormones intestinales impliquées dans l'adaptation et dans l'apparition de cette hyperphagie (110). Le maintien d'une alimentation orale (ou entérale) est donc nécessaire et doit être encouragé pour favoriser l'adaptation hormonale intestinale tout en respectant quelques règles diététiques que nous préciserons plus tard.

1.2.5. Complications du syndrome de grêle court et de la NPAD

En plus des complications liées aux troubles hydroélectrolytiques et à la malnutrition, il existe des complications spécifiques du SGC et de la NPAD.

**Ulcère gastro intestinaux*

Du fait d'une hypersécrétion gastrique, l'excès d'acide provoque un débit de selles plus élevé majorant les pertes hydroélectrolytiques puis par la suite, peut favoriser l'apparition d'ulcère. De plus, cet excès d'acide peut nuire à l'adaptation intestinale et occasionner de la douleur et de l'inconfort, surtout en période post opératoire immédiate, pour cela, la mise en place d'IPP au long cours est nécessaire.

* Lithiase oxalique

Elle est liée à la réabsorption colique d'oxalates, produits du métabolisme des graisses mal absorbées. L'oxalate de sodium diffuse dans la circulation, puis est excrété par le rein. Il peut, dans les voies excrétrices urinaires, précipiter avec le calcium pour former des cristaux d'oxalate de calcium et des calculs. La prévalence de la lithiase oxalique chez les patients atteints d'un SGC avec côlon en continuité est estimée à 20% (95). Le traitement est préventif et est assuré par la supplémentation calcique per os (permettant la précipitation des cristaux d'oxalate dans l'intestin au lieu des voies urinaires), un régime pauvre en oxalate et l'alcalinisation des urines.

*L'encéphalopathie D lactique

L'encéphalopathie D lactique est une autre complication qui reste rare mais pouvant être sévère chez les patients avec SGC et côlon en continuité. Elle est due à la production de D-lactates à partir des glucides par cette nouvelle flore intestinale qui sont non métabolisés par l'organisme et entraînent des troubles neuro-psychiatriques avec syndrome confusionnel et ataxie. Le diagnostic est difficile et le traitement est principalement préventif, pour cela, il est nécessaire de traiter toute pullulation microbienne et si besoin, limiter les apports en glucides.

*Pullulation microbienne

Après la chirurgie, des segments intestinaux peuvent être exclus ou dilatés, ce qui favorise la pullulation microbienne. La perte de la valvule iléo caecale favorise ce phénomène. Cela entraîne plusieurs symptômes dont des ballonnements et des douleurs abdominales pouvant être associés à des nausées réduisant les ingesta. Elle provoque aussi une atrophie épithéliale et une hyperméabilité de la muqueuse favorisant les translocations bactériennes et les hépatopathies liées à l'insuffisance intestinale (111). L'inflammation de la muqueuse quant à elle majore la malabsorption.

Le diagnostic se fait sur des arguments cliniques et la réalisation d'un Breath Test au glucose. Le traitement peut être réalisé à l'aide d'une antibiothérapie séquentielle ciblant les bacilles gram négatifs et les anaérobies. Mais pour éviter les récives, une prise en charge chirurgicale peut être proposée avec rétablissement de continuité du segment exclu, résection de la sténose ou résection du segment dilaté ou exclu.

**Ostéoporose*

Elle est fréquente chez les patients atteints de SGC sous NPAD, estimée à 84% (112). Une surveillance et une supplémentation des carences vitaminiques est donc nécessaire, en particulier en vitamines C, E, K qui sont liées à une baisse de la densité osseuse en cas de carence (113). Il semblerait, a contrario, qu'une surcharge en vitamine D, relativement fréquente pendant la NPAD au long cours pourrait également participer à l'atteinte osseuse chez ces patients (114).

**Les complications propres à la NPAD et à son mode d'administration*

Les principes généraux de la NPAD seront détaillés dans un prochain chapitre mais nous allons voir ici les complications liées à ce traitement.

Les principales complications de la NPAD au long cours pouvant conduire à son échec, sont les maladies hépatiques. Les premières anomalies biologiques peuvent apparaître dès 1 à 4 semaines de traitement (115). Chez l'adulte la stéatose hépatique est la pathologie la plus fréquente suivie par les cholestases chroniques. Ces anomalies peuvent conduire à la cirrhose hépatique et dans les cas les plus extrêmes, une insuffisance hépatocellulaire avec nécessité d'une greffe (foie + intestin souvent). Les anomalies peuvent régresser à l'arrêt de la NPAD (114). La stéatose est principalement en lien avec un apport calorique trop élevé ou à un déséquilibre calorique glucido-lipidique. Une supplémentation en choline pourrait diminuer l'accumulation de triglycérides au niveau du foie et est recommandé par l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (116), mais ce produit n'est pas commercialisé en France. La cholestase est quant à elle en lien avec une modification du cycle entero-hépatique des sels biliaires qui peut se voir en cas d'absence d'apports oraux (séquestration intra vésiculaire des sels biliaires), d'une résection de l'iléon (qui permet la réabsorption des sels biliaires) ou d'exclusion colique, de sepsis ou de pullulation microbienne. La NPAD est également responsable de cette cholestase en cas d'apports lipidiques excessif (>1g/kg/j) (115) ou par l'utilisation de certaines huiles comme celle de soja dans l'émulsion lipidique de la NPAD d'où l'utilisation depuis plusieurs années en Europe, de nouvelles huiles comme celle de poisson (117).

Le traitement est donc principalement préventif avec la réalisation d'une NPAD « équilibrée », en favorisant la prise orale, en cyclisant l'administration de la NPAD pour

alterner les périodes de jeûne et diminuer l'hyperinsulinisme et en réalisant une décontamination digestive si besoin. L'acide ursodésoxycholique (*Cholurso*[®]) peut quelque fois être utilisé en cas de pathologie biliaire associée (118).

Le suivi de la NPAD qui est réglementé par l'arrêté du 16 juin 2014 doit être rapproché (tous les 6 mois minimum) pour pouvoir l'adapter le plus rapidement possible et éviter les complications détaillées précédemment. Il est nécessaire que la NPAD soit équilibrée avec une quantité de lipides < 1g/kg et non hypercalorique (<1.3 DER). Il faut s'assurer d'un apport suffisant et adapté en micronutriments et poly-vitamines.

La dernière complication fréquente liée à la NPAD concerne son mode d'administration, en effet, elle nécessite un dispositif intraveineux de longue durée (DIVLD) qui peut se présenter sous différentes formes :

- *Cathéter tunnélisé*

Il peut rester en place plusieurs années. Cependant, il nécessite un pansement et des soins même lorsqu'il n'est pas utilisé et modifie l'image corporelle du patient.

-*Chambre implantable ou PAC (port-à-cathéter) :*

Son principal intérêt réside dans le fait qu'il soit plus discret, et permet un accès veineux sécurisé. Lorsqu'il n'est pas utilisé, il ne nécessite pas de soins ou de pansement, il perd donc de l'intérêt si le patient nécessite des perfusions quotidiennes.

-*PICC LINE (peripherally inserted central catheters):*

C'est un cathéter veineux central inséré par une veine périphérique. Son principal intérêt est sa pose simple, moins à risque et plus rapide. Il est utilisable pour les NPAD de moyenne durée (jusqu'à 6 mois), mais non recommandé au-delà.

Les principales complications liées à ces DIVLD sont l'infection, la thrombose (du matériel en lui-même ou intravasculaire) et la complication matérielle (désadaptation et extravasation). Elles sont fréquentes, estimées à 25% chez les patients porteurs de ces dispositifs (119).

L'infection reste la plus grave et la plus fréquente, son incidence est estimée entre 0.38 et 4.58 pour 1000jours.cathéters (120).L'incidence dépend d'avantage de l'indication et de la fréquence des manipulations que de la nature même du DIVLD. Pour limiter le risque, il est

nécessaire d'adopter des règles d'hygiène et d'asepsie strictes, de respecter les indications de la NPAD, de privilégier les DIVLD simple voie et il est également recommandé d'utiliser des verrous antiseptiques préventifs (principalement à base de *Taurolidine*). Ces gestes peuvent diminuer le risque d'infection de 60% (121).

Ces complications augmentent la morbidité, la mortalité, le nombre, la durée et le coût des hospitalisations et peuvent nécessiter un arrêt temporaire des traitements. Si ces complications sont trop fréquentes, elles peuvent être une cause d'échec de la NPAD (120)(122)(123).

1.2.6. Principe de traitements et prise en charge médicamenteuse

Celle-ci doit être la plus précoce possible et être réalisé dans un centre référence car la prise en charge est pluridisciplinaire (gastro-entérologue, médecin nutritionniste, chirurgien digestif, endocrinologue mais aussi infirmière, stomathérapeute, diététicienne...).

Le traitement est différent en fonction de la phase de prise en charge (précoce ou phase d'adaptation).

**Prise en charge précoce (phase post opératoire)*

Les premières semaines, la prise en charge est principalement axée sur la correction des troubles hydroélectrolytiques, la limitation des diarrhées et la prise en charge de la malnutrition.

- Equilibre hydroélectrolytique

Surveillance rapprochée des entrées/sorties, du poids, du ionogramme sanguin, urinaire et fécale. En effet, des déséquilibres ioniques peuvent apparaître en quelques heures. Les pertes hydrosodées peuvent induire un hyperaldostérone secondaire responsable d'une hypokaliémie réfractaire. Ces mécanismes sont interdépendants et une hypomagnésémie peut être responsable également d'une hypokaliémie mais aussi d'une hypocalcémie nécessitant une supplémentation combinée (124).

- Réduction du débit des selles

Les ralentisseurs du transit type *loperamide (Imodium®)* sont les plus utilisés en pratique courante pour limiter le débit de selles et donc les risques de déshydratation et de

déséquilibre ionique mais aussi, ils permettent de majorer le temps de contact du bol alimentaire avec la muqueuse digestive et d'améliorer l'absorption digestive.

Les chélateurs d'acides biliaires comme la *cholestyramine (Questran®)* peuvent être utilisés pour limiter les diarrhées biliaires. Ils sont contre-indiqués en cas de stéatorrhée importante (>20g/j).

Comme vu précédemment, l'hypersécrétion gastrique acide peut majorer le débit des selles, pour cela, la mise en place d'IPP au long court est nécessaire.

Les boissons hypotoniques doivent être évitées (augmentation osmotique des débits de selles) ou limitées (restriction hydrique) et doivent être précédées de la prise de gélules de *chlorure de sodium* pour en améliorer leur absorption. Il est préférable de consommer des solutés de réhydratation oraux.

- *Correction de la malnutrition :*

Mise en route d'une nutrition parentérale adaptée associant macro et micro-nutriments avec une prévention du syndrome de renutrition si cela est nécessaire.

Cette nutrition parentérale devra être ajustée tout au long de l'adaptation digestive du patient : elle est prescrite en fonction des besoins énergétiques totaux et dépend des apports per os (hyperphagie compensatrice) du patient et de la capacité d'absorption du tube digestif estimée en pratique clinique par le coefficient d'absorption lipidique (mesure de la stéatorrhée).

Il est préférable, après la constitution du grêle court, d'avoir un recours précoce à la NPAD jusqu'à la reprise d'une autonomie nutritionnelle orale complète, plutôt que d'attendre l'échec de la nutrition orale avant de débiter cette NPAD (125).

Comme vu précédemment, l'alimentation orale (ou entérale) doit être la plus précoce possible et encouragée au maximum pour favoriser l'adaptation digestive, principalement hormonale. Elle a aussi un rôle psychologique et social pour le patient.

Un suivi diététique est fondamental, du moins au début, pour adapter au mieux les apports per os. L'alimentation devant être hypercalorique et hyperprotéique, en privilégiant les solides aux liquides avec une prise alimentaire fractionnée et s'adaptant à la tolérance

clinique du patient. L'hyperphagie réactionnelle permet de majorer les apports caloriques journaliers et compense en partie les difficultés d'absorption.

- *-Lutte contre l'hypercatabolisme :*

La prise en charge de la cause initiale du SGC ou de toutes autres causes d'hypercatabolisme est nécessaire. Par exemple, par le traitement d'une poussée de MICI, d'un sepsis ou des foyers infectieux profonds mais aussi la prise en charge vasculaire adaptée en cas d'ischémie mésentérique ou de thromboses veineuses digestives.

**Prise en charge au long cours (phase adaptative)*

- *La NPAD, principes généraux*

Sa prescription et son suivi reste encadrés par l'arrêté du 16 juin 2014 paru dans le journal officiel. Elle constitue le traitement de première intention de l'insuffisance intestinale (126).

Cependant, la NPAD n'est pas l'apanage des centres agréés, en effet plus de 90% des NPAD sont prescrites en dehors de ces centres (127). Cette situation donne lieu à des disparités importantes dans la pratique de gestion de la NPAD, notamment du DIVLD, seule voie utilisable au domicile.

Bien souvent, il est nécessaire de continuer la NPAD les premières semaines. Par la suite, sa poursuite est évaluée lors du suivi du patient et se décide en fonction de l'évolution, que ce soit au niveau biologique (ionogramme, albuminémie, bilan hépatique, citrulline) et clinique (poids, DEXA, force musculaire, tolérance de l'alimentation orale et parentérale, diurèse des 24h, stéatorrhée). Bien souvent, en deçà de 1 m de grêle avec une iléostomie (SGC de type 1 anatomique), le bilan hydroélectrolytique est négatif, exposant au risque de déshydratation avec hypokaliémie (perte digestive et hyperaldostérionisme secondaire) et il est nécessaire chez certains patients, de devoir poursuivre une supplémentation hydroélectrolytique seule malgré l'autonomisation énergétique par voie orale (85).

Les bénéfices de la NPAD apparaissent rapidement après 7-14j de traitement mais pour récupérer un poids et une masse musculaire normale, il est nécessaire de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois (128).

Chez les patients avec une insuffisance intestinale chronique traitée par NPAD, le pronostic chez ceux atteints d'une MC est meilleur que les autres avec une survie à 5 ans estimée entre 87-92% (83)(129). Les auteurs expliquent cette survie supérieure par le fait que les patients avec une MC sont généralement plus jeunes et ont peu de comorbidité, en particulier, de pathologies cardiovasculaires ou hépatiques, évitant certaines complications de la NPAD.

- *Facteurs trophiques*

Le glucagon like peptide 2 (GLP-2) est une hormone sécrétée par les cellules L de l'intestin, en particulier l'iléon et le côlon, en réponse à l'alimentation. Elle joue un rôle primordial dans le maintien des fonctions absorptives de la muqueuse intestinale en inhibant la sécrétion gastrique intestinale, en augmentant la barrière et le flux sanguin digestif. Elle joue aussi un rôle dans la phase d'adaptation après une résection intestinale étendue en stimulant la trophicité intestinale en particulier au niveau du jéjunum et de l'iléon proximal (17).

Depuis octobre 2015, il existe un nouveau traitement qui est un agoniste du GLP-2, le *teduglutide*. Il a été montré que ce médicament a la particularité d'augmenter le volume villositaire (130) et permet de diminuer le volume de perfusion hebdomadaire (17)(18). On note également une augmentation du taux de citrulline qui comme vu précédemment, est un marqueur de la fonction et du volume entérocytaire.

Le *teduglutide* semble efficace sur tous les types de SGC (17) et globalement, la tolérance reste bonne, les effets secondaires principaux étant les douleurs abdominales et les nausées.

Les premiers résultats d'une étude de suivi de cohortes « en vraie vie » réalisée par JOLY et al (131), semblent confirmer l'efficacité à 6 mois du traitement mais aussi la persistance et l'amélioration de la réponse au sevrage par la poursuite de celui-ci.

Cependant, cette molécule étant nouvelle, il est nécessaire que les bénéfices à long terme et les effets secondaires potentiels soient encore évalués ces prochaines années. Le traitement étant coûteux, il faudra aussi évaluer le coût-bénéfice à long terme.

Le *teduglutide* peut être utilisé chez les patients avec une MC. En effet, initialement, seuls les patients sans traitement pour leur MC étaient inclus dans les essais cliniques mais une

étude plus récente chez des patients en cours de traitement par immunosuppresseurs montre une sécurité d'utilisation et une efficacité tout aussi bonne (132). Les auteurs rappellent tout de même que les lésions sténosantes du grêle peuvent se compliquer d'occlusions, en raison de l'hypertrophie villositaire intestinale induite par le traitement, et nécessitent une surveillance très rapprochée chez ces patients à risque.

En dehors du *teduglutide*, d'autres médicaments sont en cours d'évaluation, en particulier, des analogues du GLP-1, le *liraglutide* (133)(134) et l'*exenatide* (135) qui ont des résultats encourageants mais qui nécessitent encore des essais contrôlés pour évaluer leur efficacité et leur sécurité.

1.2.7. Prise en charge chirurgicale

*Anse jéjunale anti-péristaltique

Il peut être proposé dans certains cas particuliers, la réalisation d'une anse jéjunale anti-péristaltique. Le principe est d'inverser une section de grêle, le péristaltisme de ce segment étant à l'opposé de celui du reste du système digestif, il y a théoriquement un ralentissement du transit permettant de majorer le temps de contact du bol alimentaire avec la muqueuse digestive et donc augmenter l'absorption digestive.

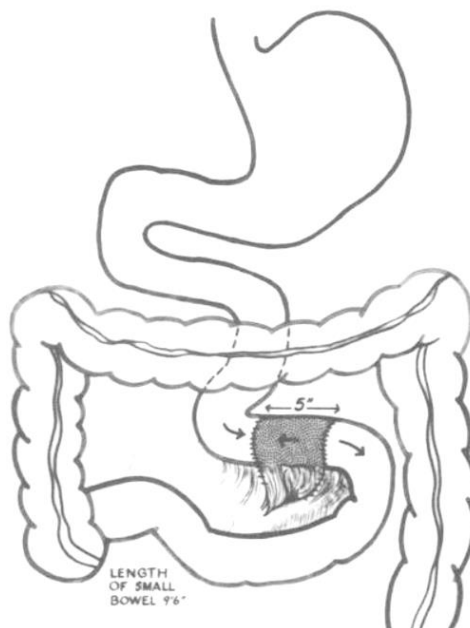


Figure 4: Principe de l'anse antipéristaltique.

D'après *Antiperistaltic bowel segment in the treatment of the short bowel syndrome.*

D.Shepard.1966

Peu d'études évaluent cette technique. Une étude rétrospective de 2013 a mis en évidence une meilleure absorption des macronutriments et une dépendance moins élevée à la NPAD chez les patients ayant bénéficié de cette technique par rapport à un groupe contrôle (136). Beyer-Berjot et al en 2012 (137) a évalué l'efficacité de cette technique sur 38 patients atteints d'un SGC dépendant d'une NPAD au long cours. Après 5 ans de suivi, environ 45% des patients ont pu être sevrés mais d'autres auteurs ont voulu tempérer ces résultats en expliquant qu'il est nécessaire de réaliser d'autres études avec des cohortes de patients contrôles plus importantes et proposent de réaliser des mesures fonctionnelles (manométrie, temps de transit, scintigraphie...) avant de juger de la réelle efficacité de cette méthode. Ils rappellent également que cette technique n'est pas dénuée de risques (cas d'occlusion nécessitant une ré-opération, sub-occlusion, risque de pullulation microbienne, fuites anastomotiques...).

Pour le moment et pour espérer avoir la meilleure efficacité possible, cette technique peut être proposée en l'absence d'iléon avec une anse jéjunale restante < 80 cms et le côlon en continuité chez un patient à haut risque d'insuffisance intestinale permanente. Il faut qu'elle soit réalisée rapidement après la résection étendue du grêle et l'anse anti-péristaltique doit mesurer au minimum 10 cms (137).

*Grefe intestinale

Comme vu précédemment, malgré l'optimisation de la prise en charge en centre expert des patients ayant une insuffisance intestinale chronique, la NPAD expose toujours à des complications qui peuvent être gravissimes.

Malgré ces complications, une étude prospective réalisée par PIRONI et al (138) en 2011 confirme que la NPAD en cas d'insuffisance intestinale sur SGC (liée à une maladie de Crohn ou non) permet d'avoir la meilleure survie à long terme si elle est réalisée dans un centre expert. Cependant, la transplantation peut être discutée en situations dites « de sauvetage » qui sont rares et se résument aux échecs de la NPAD en lien avec une atteinte hépatique sévère et à la présence de tumeurs desmoïdes intra-abdominales. En cas de complications comme les thromboses ou les infections de DIVLD à répétition, les grêles ultra courts et les maladies congénitales intestinales, il est également possible de discuter de la transplantation devant le risque important de mortalité à court et moyen terme (87)(138).

La première transplantation intestinale a été réalisée avec succès en 1988 (139).

D'après le registre des greffes de 2015, 2887 greffes intestinales ont eu lieu dans le monde (dont 136 en France) depuis 1985 soit environ 100 par an, principalement aux USA dont 45% de transplantations intestinales isolées, 31% combinées foie + intestins et 24% de transplantation multi viscérale. La survie est estimée à 56% à 5 ans (140). Les principales causes identifiées de décès sont le sepsis (50 % des cas) et le rejet (9 %). Les résultats de la greffe sont meilleurs depuis l'amélioration des techniques chirurgicales et l'avènement des traitements anti-rejet (principalement le *Tacrolimus*), en effet, l'intestin étant un organe hautement « immunogène », les receveurs doivent bénéficier d'une immunosuppression intense pour éviter un rejet de greffe.

Le SGC est la première indication de transplantation intestinale (60% des indications) et la MC est la deuxième cause de SGC avec indication à la transplantation (après l'ischémie) (141).

Les résultats à long terme sont équivalents chez les transplantés avec une maladie de Crohn sous-jacente et les autres (142) et le site initial de la MC n'est pas un facteur dépendant de recours à la transplantation digestive (143).

Des cas de récurrence de MC sur le greffon ont été rapportés (144), mais les conséquences cliniques et symptomatologiques sont très limitées, cela est probablement dû aux traitements immunosuppresseurs utilisés suite à la greffe qui permettent de contrôler la MC.

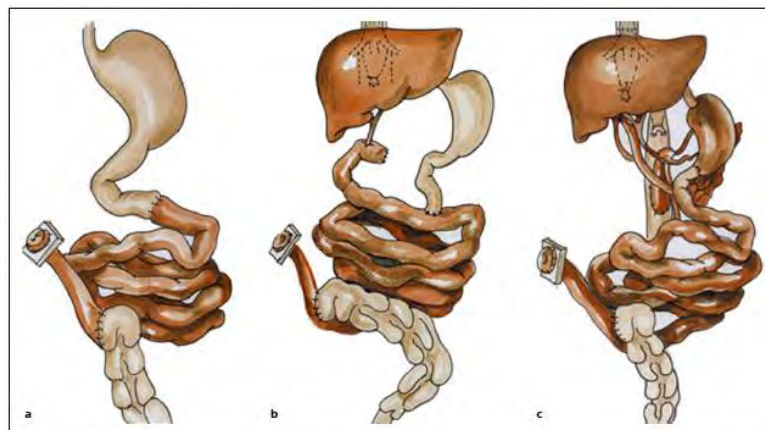


Figure 5: Les différents types de transplantation intestinale, a : transplantation intestinale isolée, b : foie+ intestins, c : multiviscérale.

D'après Drastich P, Oliverius M. Crohn's Disease and Intestinal Transplantation. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):127-33

Suite à l'apparition de nouveaux traitements comme le *Teduglutide* qui permettent d'améliorer les signes d'insuffisance intestinale, il est probable que les indications de transplantations intestinales soient de plus en plus limitées dans le futur.

Tableau 1: Résumé des modifications fonctionnelles digestives après résection intestinale étendue

	Modifications fonctionnelles	Complications	Bases du traitement
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> - Accélération de la vidange gastrique (ralentie par l'iléo-côlon et l'alimentation solide) - Hypersécrétion acide (hypergastrinémie) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée motrice et sécrétoire - Ulcères gastroduodénaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Rétablissement de la continuité iléo-colique - Privilégier alimentation solide - IPP double dose pendant 2 mois, puis simple dose
Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> - Accélération du transit (jéjunum >> iléon) - Malabsorption graisses, vitamines liposolubles, B12, acides biliaires (résection iléale) - Pullulation microbienne en cas d'anse dilatée ou exclue - Amélioration des performances absorbatives (stimulées par l'alimentation entérale/orale) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée motrice et osmotique - Stéatorrhée - Diarrhée cholérétique - Lithiase biliaire - Diarrhée sécrétoire (aggravée par la pullulation) - Participation au risque d'hépatopathie associée à la NP 	<ul style="list-style-type: none"> - Boissons OMS et gélules de sel (transport actif sodique couplé au glucose et acides aminés) - Supplémentation vitamines, oligo-éléments, électrolytes - Ralentisseurs du transit - Chirurgie des anses dilatées/exclues ± antibiothérapie séquentielle - Cholécystectomie - Maintien de l'alimentation orale/entérale
Côlon	<ul style="list-style-type: none"> - Réabsorption hydroélectrolytique - Hyperplasie cryptique - Récupération énergétique par fermentation (microbiote) précoce - Ralentissement du transit et de la vidange gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée sécrétoire en cas de malabsorption des sels biliaires et/ou lipides - Lithiases oxaliques en cas de stéatorrhée - Encéphalopathie D-lactique - Colite et sténoses d'exclusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Régime appauvri en oxalates, supplémenté en calcium - Éviter les antibiothérapies - Éviter laitages/sucres rapides, bicarbonates, jeûne 24 heures - Lavements d'acides gras à chaîne courte

D'après Syndrome de grêle court : de la nutrition à la greffe intestinale. Nuzzo A et al. Post U 2014

2. ETUDE

2.1. Problématique, objectif et construction de l'étude

La maladie de Crohn étant une maladie incurable, les complications sont multiples et fréquentes au cours de la maladie et malgré le développement de nouvelles thérapeutiques, la nécessité d'une prise en charge chirurgicale reste fréquente (1). Les résections digestives peuvent à terme entraîner un syndrome de grêle court qui peut se compliquer de déficience ou d'insuffisance intestinale. La prévalence et l'incidence exactes du SGC restent encore mal connues dans la population générale, a fortiori chez les patients atteints de MC, cependant, nous savons que cette population est plus à risque de développer un SGC (3)(9)(10). Le SGC étant rare, seules quelques études se sont intéressées aux facteurs dépendants de SGC chez les patients atteints de MC (3)(19)(20)(21) et il semble qu'un phénotype fistulisant, une chirurgie en urgence, des complications chirurgicales et des résections chirurgicales à répétition soient des facteurs de risque.

Le but de notre étude est de rechercher des facteurs dépendants de SGC sur notre population de patients avec MC et pouvoir à terme, permettre d'adapter la prise en charge de ces patients à risque pour limiter le recours à la chirurgie.

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique de type cas-témoin au CHRU de Nancy. L'ensemble des patients adultes vus en consultation au moins une fois dans le service d'hépatogastro-entérologie ou de nutrition du CHRU de Nancy entre juin 2012 et décembre 2019 pour la prise en charge d'une maladie de Crohn ou d'un syndrome de grêle court en lien avec une maladie de Crohn ont été inclus. Un total de 978 patients a été identifié. Parmi ces patients, 41 avaient un SGC, les autres patients représentaient le groupe témoin. Chaque patient avec SGC a été apparié sur la durée de suivi de la MC (+/- 2 ans) avec 9 témoins.

Article



Risk factors for short bowel syndrome in Crohn's disease

Journal:	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>
Manuscript ID	ECCO-JCC-2020-0658
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	13-Jun-2020
Complete List of Authors:	Vaillant, Simon; University Hospital Centre Nancy, Nutritional Assistance Department, Department of Gastroenterology Guillo, Lucas; University Hospital of Marseille Nord, University of Aix-Marseille, Department of Gastroenterology Michot, Niasha; University Hospital Centre Nancy, Nutritional Assistance Department D'Amico, Ferdinando; Humanitas University, Department of Biomedical Sciences Danese, Silvio; IBD Center, Gastroenterology, Humanitas Research Hospital Baumann, Cedric; Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, PARC Rousseau, H�el�ene; Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Clinical Research support Facility PARC Quilliot, Didier; University Hospital Centre Nancy, Nutritional Assistance Department Peyrin-Biroulet, Laurent; University Hospital of Nancy, Department of Gastroenterology and Inserm NGERE
Subject:	Epidemiology, Pathology
Classifications:	Epidemiology, Pathology

SCHOLARONE™
Manuscripts

Risk factors for short bowel syndrome in Crohn's disease

Simon Vaillant^{1,2}, Lucas Guillo^{1,3}, Niasha Michot², Ferdinando D'Amico^{3,4}, Silvio Danese^{4,5}, Cédric Baumann⁶, Hélène Rousseau⁶, Didier Quilliot^{1,2}, Laurent Peyrin-Biroulet¹

1. Department of Gastroenterology and Inserm NGERE U1256, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
2. Nutritional Assistance Department, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
3. Department of Gastroenterology, University Hospital of Marseille Nord, University of Aix-Marseille, Marseille, France.
4. Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy.
5. IBD Center, Department of Gastroenterology, Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Rozzano Milan, Italy
6. DRCI, MPI department, Methodology, data management and statistic Unit, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Corresponding author:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm NGERE U1256 and Department of Gastroenterology

Nancy University Hospital, University of Lorraine

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

Tel: (+33) 383153661 Fax: (+33) 383153633

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Word count: 3243 (inclusive of main text and references)

Tables and figures: 4 tables

References: 35

Authors' Contributions

SV, LG, and NM wrote the article. LPB conceived the study. LPB, FD, SD, CB, DQ and HR critically revised the manuscript. The manuscript was approved by all authors.

Conflict of interest

S Vaillant declares no conflict of interest. L Guillo declares no conflict of interest. N Michot declares no conflict of interest. F D'Amico declares no conflict of interest. S Danese has served as a speaker, consultant and advisory board member for Schering- Plough, AbbVie, MSD, UCB Pharma, Ferring, Cellerix, Millenium Takeda, Nycomed, Pharmacosmos, Actelion, Alphawasserman, Genentech, Grunenthal, Pfizer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Cosmo Pharmaceuticals, Vifor and Johnson & Johnson, Nikkiso Europe GMBH, Theravance. C Baumann declares no conflict of interest. D Quilliot as a speaker and consultant and advisory board member for Baxter, Aguetant, Shire, Fresenius-Kabi, Mayoly-Spindler, Johnson & Johnson Medical, Ethicon, Celgene. H Rousseau declares no conflict of interest. L Peyrin-Biroulet has served as a speaker, consultant and advisory board member for Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC- Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis, Theravance.

Funding

None.

Abstract

Background and aim: Crohn's disease (CD) patients have a higher risk for short bowel syndrome (SBS). We investigated risk factors of SBS in CD patients to allow the development of preventive strategies for this life-threatening complication.

Methods: All adult patients seen at the Nancy University hospital for CD or SBS between 2012 and 2019 were eligible for inclusion in this case-control study. Each CD patient with SBS was matched to 9 controls with similar follow-up duration.

Results: 410 CD patients were included after matching (369 without SBS and 41 with SBS). Subjects with SBS underwent significantly more bowel resections than controls (median value of 3 vs 1, $p < 0.0001$). Median time between CD diagnosis and first surgery was not different between the two groups (6 vs 4 years, $p = 0.59$). Jejunocolic SBS was experienced by 20 patients (48.8%), while end-jejunostomy and jejunoleal occurred in respectively 17 (41.5%) and 3 patients (9.7%). A higher need for parenteral support was found in end-jejunostomy SBS than in jejunocolic and jejunoleal SBS (70.6% vs 25% and 0%, $p = 0.0031$). In the multivariate analysis, non-stricturing and non-penetrating behavior (B1) (OR 0.02, CI 95% 0-0.08) and budesonide treated-patients (OR=0.03, CI 95% 0.03-0.2) were at lower risk of SBS, while IV steroid treated-patients were at higher risk (OR=8.5, CI 95% 3.0-24.9).

Conclusion: IV steroids are a risk factor for SBS, while Montreal B1 behavior and budesonide use are associated with a reduced risk for this complication. These factors should be assessed in daily clinical practice to prevent SBS occurrence.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, short bowel syndrome, risk factors, surgery

Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory condition which can impact the whole gastrointestinal tract, from mouth to anus¹. In recent decades, the approval of several biological drugs for CD treatment (tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, vedolizumab, and ustekinumab) has consistently changed the management of these patients leading to higher remission rates and reduced incidences of complications and surgery^{2,3}. However, many patients do not respond to therapies or lose response to treatments over time⁴. It is estimated that 50% of patients develop digestive complications 20 years after diagnosis and over 60% of subjects undergo surgery at least once in their life¹. Furthermore, a second intestinal resection is necessary from 26 to 65% of patients within 10 years after the first surgery⁵. Importantly, extensive resections may lead to intestinal failure due to short bowel syndrome (SBS). SBS is defined as a post duodenal intestinal length of less than 200 centimeters and it is classified into 3 anatomical types: end-jejunostomy with no colon in continuity, jejunocolic anastomosis, and jejunoleal anastomosis with both the ileocecal valve and the entire colon in continuity⁶. Intestinal failure, instead, is defined by the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) as a reduction in the intestinal function that prevents proper absorption of macro nutrients and/or water and electrolytes leading to the need for parenteral support⁷. SBS is one of the main risk factors that leads to intestinal failure⁶. Most frequent causes of SBS are mesenteric ischemia, volvulus, trauma, and CD⁸⁻¹⁰. CD patients have a higher risk of SBS¹²⁻¹⁴, but incidence and prevalence are still not well known¹⁵⁻¹⁶. Only few studies investigated risk factors for SBS in CD patients showing an association between SBS and fistulizing phenotype, ostomy, emergency surgery, surgical complications, and multiple resections^{12,17-19}. Contrasting data were reported regarding the colonic disease location as risk factor¹⁹⁻²⁰. The aim of this study was to identify possible risk factors for SBS in CD patients in order to allow the best therapeutic management of this condition and to reduce the rate of surgery.

Methods

Study design and study population

This was a case-control single-center retrospective study conducted at the Nancy University Hospital. All adult patients (older than 18 years) who attended at least once time the hepato-gastroenterology department or the nutrition department for confirmed CD or SBS between June 2012 and December 2019 were eligible for inclusion. CD diagnosis was based on the combination of clinical symptoms and endoscopic, radiologic, and histological criteria according to the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) guidelines²¹. SBS was defined as bowel length <200 centimeters (measured during surgery or through imaging (computed tomography scan or magnetic resonance imaging)). A total of 978 IBD patients were identified, including 41 subjects (4.2%) with SBS. Patients without SBS were considered as control group. Each patient with SBS was matched to 9 controls based on the follow-up duration (± 2 years).

Data collection

Two authors (SV and LG) collected the following data for each patient: date of birth, sex, smoking status (non-smoker, former smoker, or active smoker), date of CD diagnosis, Montreal classification at diagnosis, family history of IBD, associated-primary sclerosing cholangitis (PSC), previous IBD medical treatments (including start and end date of therapy), date of the last follow-up, characteristics of digestive resections (e.g. date, type, and number), SBS characteristics (e.g. diagnosis date and SBS type), length of remaining bowel, need for parenteral support, treatment with teduglutide, and last known citrulline plasma concentration.

Statistical analysis

Categorical variables were described as percentage, while continuous variables were reported as mean \pm standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR) or range (min-max)], depending on their distribution. The comparative analyses between the different types of SBS and SBS-free patients were performed using Chi2 test or exact test of Fisher for the categorical variables. Student's t test or Wilcoxon test were used for the continuous variables. A correction of Bonferroni was applied on the P - value for the 2 by 2 comparisons. Bivariate conditional regressions analyses were performed to examine associations between each potential factor and occurrence of SBS. Variables with a p-value <0.1 in bivariate analysis were candidate to a multivariate conditional regression. Associations were described by matched odd ratios (mORs) with 95% confidence interval (CI). The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Patients characteristics

After matching, a total of 410 CD patients were included (369 without SBS and 41 with SBS) (*Table 1*). Among the 369 CD patients without SBS, there were 223 women (60.4%), while in the SBS group 20 women (48.8%) were recruited. The median age at CD diagnosis was 23.2 [19.8; 34.1] years in the SBS group and 24.1 [19; 32.5] years in the control group. Median follow-up duration was 18 [13; 23] years in SBS patients and 17 [17; 23] years in controls. SBS patients had a stricturing (23/41, 56.1%) or penetrating (18/41, 43.9%) phenotype at diagnosis, and a mainly ileocolic involvement of disease (25/41, 61.0%). Similarly, controls mainly had a non-stricturing and non-penetrating behavior (201/369, 54.5%), and an ileocolic disease location (175/369, 47.4%). PSC and active smoking status were numerically detected more in SBS patients than in control group (4.9% and 29.3% vs 3.5% and 26.3%). The most used drugs in SBS cohort were IV steroids (26/41, 63.4%), infliximab (25/41, 61.0%), thiopurines (22/41, 53.7%), and adalimumab (21/41, 51.2%), while in subjects without SBS infliximab (240/369, 65.0%), thiopurines (231/369, 62.6%), and adalimumab (214/369, 58%) were mostly administered.

Surgery

Surgery was performed in 204 patients (55.3%) without SBS. Jejunocolic SBS was diagnosed in 20 patients (48.8%), while end-jejunostomy SBS occurred in 17 patients (41.5%) and jejunoleal SBS in 4 cases (9.7%). SBS group had significantly more resections per patient compared to controls (median value of 3 vs 1 respectively, $p < 0.0001$). No patient underwent intestinal transplant. Median time between CD diagnosis and first resection was not significantly different in SBS and control patients (4 vs 6 years respectively, $p = 0.59$). Median time between CD diagnosis and SBS occurrence was 18 years. Interestingly, 24 patients with SBS (58.5%) did not experience intestinal failure. Patients with end-jejunostomy and jejunocolic SBS had a higher length of remaining small bowel compared to jejunoleal (130 cm vs 60 cm, $p = 0.0497$) (*Table 2*). A statistically significant higher need for parenteral support was found in end-jejunostomy SBS than in jejunocolic and jejunoleal SBS (70.6% vs 25% and 0%, $p = 0.0031$). No significant difference in need for intravenous fluids, need for

parenteral nutrition (macronutrients), citrulline concentrations, and treatment with teduglutide was showed among the three SBS types.

Risk and protective factors for SBS

In the bivariate analysis, use of IV steroids was associated with a high risk for SBS compared to non-users (OR=7, CI 95% 3.4-14.7) (*Table 3*). Moreover, non-stricturing and non-penetrating behavior (B1) at diagnosis (OR 0.01, CI 95% 0-0.06,) and use of budesonide (OR=0.08, CI 95% 0.01-0.6) were associated with a lower risk for SBS. No significant difference was found with the following factors: age at diagnosis, disease location, smoking status, perianal disease, or upper-isolated gastrointestinal disease. Similarly, in the multivariate analyses patients treated with IV steroids had a higher risk for SBS (OR=8.5, CI 95% 3.0-24.9), while budesonide therapy (OR=0.03, CI 95% 0.003-0.2) and non-stricturing and non-penetrating behavior (B1) at diagnosis (OR 0.02, CI 95% 0-0.08) were confirmed as protective factors for SBS occurrence (*Table 4*).

Discussion

We investigated data from about 1000 CD patients followed at Nancy University Hospital to identify any risk factors for SBS. Forty-one CD patients experienced SBS accounting for a prevalence rate of 4.2% during a median follow-up of 18 years. This percentage was in line with previous literature data. In fact, in the study by Yamamoto et al.¹⁴ 2/46 patients (4.3%) with jejunoleal CD were diagnosed with SBS after surgery, while Watanabe et al.²² estimated an intestinal failure incidence in subjects undergoing surgery of 0.8% after 5 years, 3.6% at 10 years, 6.1% at 15 years, and 8.5% at 20 years. Since our case sample was limited, we matched cases with as many controls as possible to optimize the statistical power of the study and to be able to highlight factors associated with SBS. SBS patients had stricturing or penetrating behavior at diagnosis, while controls predominantly had a non-stricturing and non-penetrating disease. In addition, SBS group was treated more frequently with IV steroids compared to patients without SBS (63.4% vs 26.3%, $p < 0.0001$), suggesting greater disease severity in the first group. Jejunocolic SBS was more frequently detected (48.8%) than end-jejunostomy SBS (41.5%) and jejunoleal SBS (9.7%). End-jejunostomy and jejunocolic SBS allowed for greater post-surgical small bowel length than jejunoleal (130 vs 60 cm, $p = 0.0497$), and end-jejunostomy was associated with higher need for parenteral support compared to jejunocolic and jejunoleal SBS (70.6% vs 25% and 0%, $p = 0.0031$). Citrulline levels were not statistically different between SBS groups. The remaining bowel length is correlated to plasma citrulline concentration and rate less than $20 \mu\text{mol/L}$ is a risk factor for intestinal failure²³. However, Crohn's disease may distort the level of citrulline because it's reflected mainly the enterocyte function, which could explain these results²⁴. Importantly, non-stricturing and non-penetrating behavior (B1) at diagnosis (OR 0.02, CI 95% 0-0.08) and budesonide therapy (OR=0.03, CI 95% 0.003-0.2) were associated with a reduced risk for SBS. These findings were consistent with daily clinical practice as several studies reported that patients with non-stricturing and non-penetrating disease were associated with better prognosis and lower risk of surgery compared to patients with strictures or fistulas²⁵⁻²⁷. A retrospective study by Uchino et al.¹⁷ including 721 CD patients who underwent bowel resection showed that penetrating behavior was an independent risk factor for SBS with home parenteral nutrition (OR 14.9, CI 95% 1.69–131.61). Moreover, a large Norwegian population-based ten-year follow-up study revealed that stricturing ($p =$

0.004) and penetrating behavior ($p < 0.001$) at diagnosis were independent risk factors for subsequent surgery in CD patients²⁸. Similarly, budesonide therapy is recommended for patients with mild to moderate CD, justifying the lower risk for complications and surgery²⁹.

IV steroid use was the only identified risk factor for SBS in our cohort (OR=8.5, CI 95% 3.0-24.9, $p < 0.0001$). IV steroids are recommended in severe CD cases²⁹, but as indicated by an ECCO consensus they represent a known risk factor for surgery³⁰. It is worth to note that SBS patients underwent a greater median number of digestive resections than the control group (3 vs 1, $p < 0.0001$). It is therefore necessary to define whether early use of IV steroids is the best therapeutic strategy for patients with severe CD. Biologics could be an option in these patients as no increased risk for SBS was found after treatment with TNF inhibitors, vedolizumab, or ustekinumab. Furthermore, biologics have been associated with a reduced need for surgery and a lower risk for post-surgical recurrence, suggesting how their administration could be useful in this setting^{26,31,32}. Alternatively, first-line surgery in severe CD cases should always be considered. Interestingly, many patients are operated despite an initial attempt of medical therapy; IV steroids could influence the prognosis of these patients as a higher rate of postoperative complications was found after their preoperative use³³. A recent long-term study showed that no patient undergoing ileocecal resection for non-stricturing CD required a second surgery during a median follow up of 5 years and a high percentage of subjects (42%) did not need additional IBD-related drugs³⁴. For this reason, the surgeon should be promptly advised of patients eligible for surgery and the therapeutic decision should be multidisciplinary to ensure better patient management. Contrary to literature data, perianal disease, upper-isolated gastrointestinal disease, active smoking status, and young age at diagnosis were not identified as risk factor for SBS in our study³⁵. However, the lack of statistical power could explain the absence of significance in these findings. Initial disease location was also not associated with an increased SBS risk, confirming data from a study by Wheeler et al.²⁰ specifically designed to address this topic. To the best of our knowledge, this study showed for the first time an increased risk for SBS in patients treated with IV steroids. This important finding could be of great interest in clinical practice and should be taken into account by physicians in the therapeutic decision process. Other relevant strengths of our study were the long follow-up and the presence of a control group allowing to reduce the likelihood that external factors could influence the obtained

results. However, there were also some limitations including the retrospective study design and the small sample size of the experimental group that could affect the reliability of the statistical model and impact its suitability. Finally, this was a single-center study whereby our data will have to be confirmed in other centers to verify their reproducibility.

In conclusion, this study identified 3 factors influencing the occurrence of SBS in CD population: Montreal B1 disease, IV steroids and budesonide use. SBS due to CD is a challenging condition requiring a multidisciplinary approach (gastroenterologist, surgeon, nutritionist, and dietician) to ensure the best therapeutic management. Physicians will have to pay attention to these factors to prevent the onset of SBS. Further studies are needed to evaluate whether treatment with biologics can be a viable alternative to steroids to reduce the SBS risk.

Table 1: Characteristics of CD patients with and without short bowel syndrome

	Total population	CD without SBS n (%)	CD with SBS n (%)
Total n of patients	410	369 (90%)	41 (10%)
Sex			
Female	243 (59.3%)	223 (60.4%)	20 (48.8%)
Median age at diagnosis, years [Q1; Q3]	24 [19; 32]	24[19; 32]	23[19; 34]
Montreal A			
A1: <17 years	59 (14.4%)	51 (13.8%)	8 (19.5%)
A2: 17-40 years	291 (71.0%)	264 (71.5%)	27 (65.9%)
A3: >40 years	60 (14.6%)	54 (14.7%)	6 (14.6%)
Montreal L			
L1 (ileitis)	122 (29.8%)	107 (29%)	15 (36.6%)
L2 (colitis)	88 (21.5)	87 (23.6%)	1 (2.4%)
L3 (ileocolitis)	200 (48.8%)	175 (47.4%)	25 (61.0%)
Upper-isolated gastrointestinal disease (L4)	18 (4.4%)	17 (4.6%)	1 (2.4%)
Montreal B			
Non-stricturing and non-penetrating (B1)	201 (49%)	201 (54.5%)	0 (0%)
Stricturing (B2)	113 (27.6%)	90 (24.4%)	23 (56.1%)
Penetrating (B3)	96 (23.4%)	78 (21.1%)	18 (43.9%)
Perianal disease	124 (30.2%)	117 (31.7%)	7 (17.1%)
PSC	15 (3.7%)	13 (3.5%)	2 (4.9%)
Family history of IBD	40 (9.8%)	38 (10.3%)	2 (4.9%)
Smoking			
Missing	8	8	0
Active smoker	107 (26.6%)	95 (26.3%)	12 (29.3%)
Former smoker	91 (22.6%)	82 (22.7%)	9 (22%)
Non-smoker	204 (50.7%)	184 (51%)	20 (48.8%)
IBD treatments			
IV steroids	108 (26.3%)	82 (22.2%)	26 (63.4%)
Budesonide	88 (21.5%)	87 (23.6%)	1 (2.4%)
Thiopurines	253 (61.7%)	231 (62.6%)	22 (53.7%)
Methotrexate	128 (31.2%)	118 (32.0%)	10 (24.4%)
Infliximab	265 (64.6%)	240 (65.0%)	25 (61.0%)
Adalimumab	235 (57.3%)	214 (58.0%)	21 (51.2%)
Certolizumab	8 (1.9%)	8 (2.2%)	0 (0%)
Vedolizumab	50 (12.2%)	45 (12.2%)	5 (12.2%)
Ustekinumab	71 (17.3%)	67(18.2%)	4 (9.8%)
Surgery	245 (59.8%)	204 (55.3%)	41 (100%)
Median Number of digestive resections	1	1	3
Range [min-max]	[0-6]	[0-5]	[1-6]
Median time from diagnosis to first surgery (years [Q1; Q3])	1	6	4
	[2; 11]	[2; 11]	[2; 10]

N: number; IV: intravenous; SBS: short bowel syndrome; CD: Crohn's disease; IBD: inflammatory bowel disease; PSC: primary sclerosing cholangitis; Q: quartile;

Table 2: Management of patients with short bowel syndrome.

	End jejunostomy SBS N=17 (41.5%)				Jejunocolic SBS N=20 (48.8%)				Jejunioileal SBS N=4 (9.7%)				p
	N	%/med	Q1	Q3	N	%/med	Q1	Q3	N	%/med	Q1	Q3	
Length of remaining small bowel (cm)	17	130	100	150	20	130	85	170	4	60	52.5	92.5	0.0497
Need for parenteral support	12	70.6%			5	25%			0	0%			0.0031
Need for intravenous fluids (hydration and electrolytes)	7	41.2%			3	15%			0	0.0%			0.13
Citrulline interval (µmol/L) [min-max]	17	35	21	47	20	27.5	24	38	4	31	24.5	36.5	0.96
Citrulline (µmol/L)													0.52
0-10	2	11.8%			0	0.0%			0	0.0%			
11-20	2	11.8%			2	10.0%			0	0.0%			
21-30	4	23.5%			10	50.0%			2	50.0%			
>30	9	52.9%			8	40.0%			2	50.0%			
Patients treated with teduglutide	5	29.4%			1	5.0%			0	0.0%			0.12

N: number; IV: intravenous; med: median; SBS: short bowel syndrome;

Table 3: Factors associated with SBS occurrence (bivariate analysis)

	Total population (N)	CD with SBS n (%)	Odds ratio	CI 95%	p
Total n of patients	410	41			
Sex					
Male	167	21(12.6%)	1.6	(0.8-3.1)	0.15
Female	243	20 (8.2%)	1		
Montreal A					
A1: <17 years	59	8 (13,6%)	1		0.61
A2: 17-40 years	291	27 (9.3%)	0.7	(0.3-1.5)	
A3: >40 years	60	6 (10.0%)	0.7	(0.2-2.2)	
Montreal L					
L1 (ileitis)	122	15 (12.3%)	12.1	(1.6-93.6)	0.05
L2 (colitis)	88	1 (1.1%)	1		
L3 (ileocolitis)	200	25 (12.5%)	12	(1.6-89.4)	
Upper-isolated gastrointestinal disease (L4)	18	1 (5.6%)	0.5	(0.07-4)	0.53
Montreal B					
Non-stricturing and non-penetrating (B1)	201	0 (0%)	0.01	(0-0.06)	<0.0001
Stricturing (B2)	113	23 (20.4%)	1		
Penetrating (B3)	96	18 (18.8%)	0.8	(0.4-1.9)	
Perianal disease	124	7 (5.6%)	0.4	(0.2-1)	0.06
PSC	15	2 (13.3%)	1.4	(0.3-6.1)	0.67
Family history of IBD	40	2 (5.0%)	0.4	(0.1-1.9)	0.28
Smoking					0.92
Active smoker	107	12 (11.2%)	1.2	(0.5-2.5)	
Former smoker	91	9 (9.9%)	1.0	(0.4-2.4)	
Non-smoker	204	20 (9.8%)	1		
IBD treatments					
IV steroids	108	26(24.1%)	7	(3.4-14.7)	<0.0001
Budesonide	88	1(1.1%)	0.08	(0.01-0.6)	0.01
Thiopurines	253	22 (8.7%)	0.7	(0.4-1.3)	0.27
Methotrexate	128	10 (7.8%)	0.7	(0.3-1.4)	0.33
Infliximab	265	25 (9.4%)	0.8	(0.4-1.6)	0.61
Adalimumab	235	21 (8.9%)	0.8	(0.4-1.5)	0.41
Certolizumab	8	0 (0%)	0.8	(0-4.1)	0.40
Vedolizumab	50	5 (10%)	1.0	(0.4-2.7)	1.0000
Ustekinumab	71	4 (5.6%)	0.5	(0.2-1.4)	0.19

N: number; IV: intravenous; SBS: short bowel syndrome; CD: Crohn's disease; IBD: inflammatory bowel disease; PSC: primary sclerosing cholangitis; Q: quartile;

Table 4: Factors associated with SBS occurrence (multivariate analysis)

	Total population (N)	CD with SBS n (%)	Odds ratio	CI 95%	p
Montreal L					0.11
L1 (ileitis)	122	15 (12.3%)	8.6	(0.9-83.2)	
L2 (colitis)	88	1 (1.1%)	1		
L3 (ileocolitis)	200	25 (12.5%)	11.0	(1.2-104.2)	
Montreal B					
Non-stricturing and non- penetrating (B1)	201	0 (0%)	0.02	(0-0.08)	<0.0001
Stricturing (B2)	113	23 (20.4%)	1		
Penetrating (B3)	96	18 (18.8%)	0.7	(0.2-2.4)	
Perianal disease (p)	124	7 (5.6%)	0.4	(0.1-1.2)	0.11
IV steroids					
No	302	15 (5%)	1		
Yes	108	26 (24.1%)	8.5	(3.0-24.9)	<0.0001
Budesonide					
No	322	40 (12.4%)	1		
Yes	88	(1.1%)	0.03	(0.003-0.2)	0.001

N: number; IV: intravenous; SBS: short bowel syndrome; CD: Crohn's disease;

References

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:289–97.
2. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;**13**:1042–50.e2.
3. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;**371**:660–7.
4. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;**106**:685–98.
5. Ng SC, Kamm MA. Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:1029–35.
6. Quilliot D, Michot N, Malgras A. Définition et épidémiologie du grêle court et de l'insuffisance intestinale. *Colon Rectum* 2016;**10**:219–25.
7. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015;**34**:171–80.
8. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013;**32**:368–74.
9. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;**124**:1111–34.
10. Nightingale JMD. Clinical problems of a short bowel and their treatment. *Proc Nutr Soc* 1994;**53**:373–91.
11. Scott NA, Leinhardt DJ, O'Hanrahan T, Finnegan S, Shaffer JL, Irving MH. Spectrum of intestinal failure in a specialised unit. *Lancet* 1991;**337**:471–3.

12. Agwunobi AO, Carlson GL, Anderson ID, Irving MH, Scott NA. Mechanisms of intestinal failure in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:1834–7.
13. Thompson JS. Inflammatory disease and outcome of short bowel syndrome. *Am J Surg* 2000;**180**:551–5.
14. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Long-term outcome of surgical management for diffuse jejunoileal Crohn's disease. *Surgery* 2001;**129**:96–102.
15. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, et al. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr* 2018;**37**:728–38.
16. O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4**:6–10.
17. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Matsuoka H, Takahashi Y, Takesue Y, et al. Risk factors for short bowel syndrome in patients with Crohn's disease. *Surg Today* 2012;**42**:447–52.
18. Elriz K, Palascak-Juif V, Joly F, Seguy D, Beau P, Chambrier C, et al. Crohn's disease patients with chronic intestinal failure receiving long-term parenteral nutrition: a cross-national adult study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**:931–40.
19. Thompson JS, Iyer KR, DiBaise JK, Young RL, Brown CR, Langnas AN. Short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2003;**7**:1069–72.
20. Wheeler MJ, Langenfeld SJ, Lyden E, Weseman RA, Rochling FA, Thompson JS. Initial Site of Crohn's Disease is not an Independent Predictor of Outcome of Short Bowel Syndrome. *J Inflamm Bowel Dis Disord* 2016;**1**:2.
21. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:3–25.
22. Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, Futami K, Ikeuchi H, Sugita A, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2014;**49**:231–8.

23. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003;**124**:1210–9.
24. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee H-M, Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. *Clin Nutr* 2019; **S0261-5614**:33127–9.
25. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn’s Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis* 2018;**12**:265–72.
26. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn’s disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019;**68**:423–33.
27. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn’s disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol* 2013;**19**:2217–26.
28. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, 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.
29. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020;**14**:4–22.
30. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:135–49.
31. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh M-L, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn’s disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;**48**:924–32.

32. Yang Z, Ye X, Wu Q, Wu K, Fan D. A network meta-analysis on the efficacy of 5-aminosalicylates, immunomodulators and biologics for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Int J Surg* 2014;**12**:516–22.
33. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;**13**:707–19.
34. Stevens T, Haasnoot L, D'Haens GR, Buskens CJ, Groof EJ de, Eshuis EJ, et al. 284 Early laparoscopic ileocecal resection decreases need for medical treatment and surgery in inflammatory ileocecal Crohn's disease : long-term follow up of the LIR!C trial. *Gastroenterology* 2020;**158**:S-55-S-56.
35. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis* 2012;**30**:67–72.

Discussion

Patients avec SGC

Dans notre cohorte, la prévalence de SGC chez les patients atteints de MC est de 4.2% ce qui est compatible avec la littérature (10)(145)(146).

Comme retrouvé dans les études, environ 50% de nos patients présentent une insuffisance intestinale de type III (chronique) avec dépendance à un soutien IV dont la majorité avec un SGC avec enterostomie (type 1 anatomique) (85)(147). L'autre moitié a une déficience intestinale et ne nécessite pas de supplémentation IV (147).

L'utilisation du *Teduglutide* dans la MC est possible, même si le patient reçoit un traitement immunosuppresseur concomitant (132), ainsi, 6 de nos patients sont traités par cette molécule. Ce traitement a la particularité d'augmenter le volume villositaire (130) et permet la réduction du nombre de perfusions (17). On peut en mesurer son efficacité ici par un taux de citrulline plus important chez les patients traités. Cependant, comme montré dans la littérature (92), la citrulline étant le reflet de la masse fonctionnelle entérocytaire, ici, notre population d'étude ayant une MC, le taux de citrulline peut aussi être modifié par l'activité de la maladie en elle-même.

Ce nouveau traitement doit faire maintenant partie intégrante de la prise en charge de l'insuffisance intestinale chez les patients éligibles.

Aucun de nos patients n'a bénéficié de greffe intestinale.

Phénotype de la maladie

Dans notre étude, le phénotype inflammatoire est moins à risque de SGC qu'un phénotype sténosant ou pénétrant. La littérature a déjà montré que ces formes inflammatoires sont de meilleur pronostic et moins à risque de chirurgie que les formes pénétrantes et sténosantes (148)(149)(150). *Uchino et al* (19) dont la cohorte était composée à 70% de SGC avait mis en évidence que le phénotype pénétrant de la maladie était un facteur de risque indépendant d'insuffisance intestinale chez les patients atteints de MC. *Thompson et al* (21) en 2003 avait pu démontrer également qu'une erreur initiale au diagnostic de la MICI était un risque de

développer un SGC du fait d'un traitement non optimal augmentant la sévérité et les complications de la MICI. Dans notre cohorte de 41 patients, aucune erreur de ce type n'a été retrouvée (probablement du fait qu'un seul de nos patients présentait une atteinte colique isolée limitant le risque d'erreur diagnostic avec une RCH).

Longueur de grêle initiale et restante

Plusieurs auteurs ont également suggéré que les patients atteints de MC ont une longueur de grêle plus courte que la population générale (86)(151)(152), même si *Slater et al* (153) en 1991 n'avait quant à lui, pas retrouvé de différence significative. Les données récoltées ici ne permettent pas de connaître la longueur de grêle initiale chez nos patients et il est difficile de la prédire car les différents facteurs prédictifs sont très peu discriminants chez l'Homme (88).

La longueur de grêle résiduelle, contrairement à la longueur de grêle réséquée, est la donnée la plus importante pour adapter la prise en charge du patient. La mesure per opératoire du grêle restant doit donc être systématique, même lors de la première résection digestive en particulier chez ces patients atteints de MICI à risque de chirurgies répétées. Cela a pour but de ne pas méconnaître un grêle déjà relativement court et de pouvoir limiter au maximum le recours à de nouvelles chirurgies par la suite chez ces patients très à risque.

En dehors du temps opératoire, il est possible d'utiliser d'autres alternatives comme l'entéro-IRM qui est à privilégier par rapport à la TDM du fait de sa meilleure précision de mesure (90).

Localisation initiale

Notre cohorte de SGC est constituée à 61% de patients avec une atteinte iléocolique et 37% iléale, un seul patient (2%) avait une atteinte colique. Nos analyses retrouvent des résultats superposables à l'étude de *Wheeler et al* (22) dédiée à l'analyse du risque de SGC en fonction de la localisation initiale de la maladie qui n'avait retrouvé aucune différence significative. Cela est probablement lié au fait que le site initial de la MC ne semble pas prédictif du risque de récurrence (154)(155)(156). La cohorte de *Thompson et al* (21) qui était constituée de 60% de patients avec une atteinte iléocolique, 23% d'atteinte colique et 17%

iléale ne retrouvait pas non plus de différence significative. A contrario, *Uchino et al* (19) montrait qu'une localisation iléo colique est un facteur de risque de SGC mais sa population d'étude était constituée à 90% de patients avec une localisation iléocolique.

Les lésions ano périnéales (p), une atteinte haute associée (L4), un tabagisme ou un âge jeune au diagnostic ne présentent pas non plus de sur-risque au développement d'un SGC dans notre cohorte. Pourtant, il est couramment admis que ces caractéristiques sont souvent en lien avec des maladies plus sévères (49). Le manque de puissance de notre étude peut expliquer l'absence de significativité.

Traitements reçus

Le groupe SGC a été plus fréquemment traité avec une corticothérapie IV que les autres suggérant que leur maladie était plus sévère. En effet, ce traitement est recommandé dans les cas sévères de MC (157). Plusieurs études ont déjà montré que le recours à une corticothérapie précoce est un facteur de risque de chirurgie mais aussi de complication chirurgicales dans la MC (49)(76)(158), ce qui peut expliquer le sur-risque de SGC dans cette population. Par contre, les patients ayant eu du *Budésonide* dans notre cohorte sont moins à risque de développer un SGC probablement car ce traitement étant prescrit dans les formes légères à modérées de la maladie (157), le risque de complication et de chirurgie est plus faible ici. Concernant les autres traitements, comme dans la cohorte de *Uchino et al* (19) qui s'est intéressé aux immunosuppresseurs, à l'Infliximab, aux 5 ASA et aux corticoïdes (per os), nous ne retrouvons pas de différence significative liée au risque de SGC.

Nous pourrions donc nous demander si la corticothérapie IV est la meilleure stratégie thérapeutique dans ces cas de MC sévère à risque chirurgicale surtout qu'il a été montré que les biothérapies ont été associées à une diminution du risque opératoire et du risque de récurrence post opératoire (149)(159)(160).

Enfin, il faut noter tout de même que le Vedolizumab et l'Ustekinumab étant relativement récents, beaucoup de nos patients avec SGC n'ont pas pu en bénéficier avant leurs chirurgies d'où les faibles effectifs ici. Les 5 ASA, quant à eux sont de moins en moins utilisés dans la MC du fait de leur efficacité discutable (60).

La chirurgie

Sur le plan chirurgical, le nombre de résections digestives dans notre cohorte est semblable à la littérature (19)(20)(145) et il est facilement compréhensible que les patients avec SGC aient été significativement plus opérés que ceux sans SGC même si une seule résection étendue peut parfois conduire au SGC. En effet, deux patients avec SGC n'ont subi qu'une seule résection digestive alors que quatre patients sans SGC ont déjà subi 4 résections digestives et deux autres patients jusqu'à 5 résections, pourtant, le grêle restant est toujours supérieur à 2m et ces patients ne présentent aucun signe d'insuffisance intestinale.

Enfin, dans notre population d'étude, il est intéressant de remarquer que les patients avec SGC ne sont pas significativement opérés plus tôt que les autres après le diagnostic de la MC.

Dans les cas sévères de MC, la chirurgie en traitement de première ligne doit être de plus en plus discutée pour éviter une prise en charge trop tardive ce qui peut majorer le risque de complication de la maladie (161)(162). Une discussion collégiale entre les différents acteurs de la prise en charge est toujours nécessaire et le chirurgien doit être intégré à la prise en charge du patient dès le début.

Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude a des effectifs importants (41 patients atteints de SGC et 937 sans SGC) ayant permis d'apparier chaque cas avec 9 témoins et la durée de suivi est longue. Cependant, le fait que dans le groupe avec SGC, un seul patient ait une forme colique (L2) et qu'aucun n'ait de forme inflammatoire (B1) limite la fiabilité du modèle statistique et montre un manque de puissance. Enfin, les patients avec SGC dans notre cohorte ont une maladie assez ancienne et n'ont pas pu bénéficier des nouvelles stratégies thérapeutiques utilisées récemment dans la MC et qui semblent efficaces (56)(57). On peut imaginer que les patients ayant une MC diagnostiquée actuellement pourront bénéficier d'un arsenal thérapeutique plus important et un risque de SGC à terme, plus faible.

Pour terminer, les patients avec SGC étant systématiquement référés dans notre centre, nous ne pouvons pas extrapoler notre prévalence au reste de la population.

Conclusion et perspectives

Dans notre étude, 3 facteurs sont associés à la survenue d'un SGC et il semble que les MC les moins sévères (phénotype inflammatoire, traitement par Budésonide) sont moins à risque de SGC que les formes ayant nécessité le recours à la corticothérapie IV. Les patients avec SGC ne sont pas opérés plus tôt que les autres après le diagnostic de la MC mais ont des résections digestives plus fréquentes même si une seule résection étendue peut suffire à avoir un SGC. Quand elle est nécessaire, la chirurgie doit rester la plus conservatrice (stricturoplastie) et économe possible. La longueur de grêle initiale n'étant pas prévisible chez l'Homme, la mesure de la longueur résiduelle doit être systématique lors de toutes résections digestives dans la MC, même la première, pour ne pas méconnaître un SGC qui nécessitera une prise en charge pluridisciplinaire dans un centre spécialisé. Avec l'apparition des nouveaux traitements de la MC, d'autres études devront être réalisées pour savoir si leur utilisation est une alternative possible à la corticothérapie IV chez les patients atteints de MC sévère et espérer pouvoir limiter le recours à la chirurgie et diminuer l'incidence du SGC.

En attendant, les nouvelles molécules comme le *Teduglutide* permettent d'améliorer l'insuffisance intestinale chez les patients atteints de SGC et limitent encore un peu plus le recours à la transplantation intestinale qui doit rester la solution de dernier recours.

3. BIBLIOGRAPHIE

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts: *Am J Gastroenterol.* févr 2010;105(2):289-97.
2. Ng SC, Kamm MA. Management of Postoperative Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* avr 2008;103(4):1029-35.
3. Agwunobi AO. Mechanisms of intestinal failure in Crohn's disease. 44(12):4.
4. Quilliot D, Michot N, Malgras A. Définition et épidémiologie du grêle court et de l'insuffisance intestinale. *Côlon Rectum.* nov 2016;10(4):219-25.
5. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* juin 2013;32(3):368-74.
6. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* avr 2003;124(4):1111-34.
7. Nightingale JMD. Clinical problems of a short bowel and their treatment. *Proc Nutr Soc.* juill 1994;53(2):373-91.
8. Scott N, Leinhardt D, O'Hanrahan T, Finnegan S, Irving M, Shaffer J. Spectrum of intestinal failure in a specialised unit. *The Lancet.* févr 1991;337(8739):471-3.
9. Thompson JS. Inflammatory disease and outcome of short bowel syndrome. *Am J Surg.* déc 2000;180(6):551-5.
10. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Long-term outcome of surgical management for diffuse jejunoileal Crohn's disease. *Surgery.* janv 2001;129(1):96-102.
11. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, et al. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(2):728-38.

12. O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv 2006;4(1):6-10.
13. Sudan D. Cost and Quality of Life After Intestinal Transplantation. *Gastroenterology*. févr 2006;130(2):S158-62.
14. Vantini I, Benini L, Bonfante F, Talamini G, Sembenini C, Chiarioni G, et al. Survival rate and prognostic factors in patients with intestinal failure. *Dig Liver Dis*. janv 2004;36(1):46-55.
15. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. avr 2015;34(2):171-80.
16. Sj D, Dw W, Hm V. Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968. 64:134-142. *Nutr Hosp*. 2001;7.
17. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJD, et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure. *Gastroenterology*. déc 2012;143(6):1473-1481.e3.
18. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. sept 2005;54(9):1224-31.
19. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Matsuoka H, Takahashi Y, Takesue Y, et al. Risk factors for short bowel syndrome in patients with Crohn's disease. *Surg Today*. mai 2012;42(5):447-52.
20. Elriz K, Palascak-Juif V, Joly F, Seguy D, Beau P, Chambrier C, et al. Crohn's disease patients with chronic intestinal failure receiving long-term parenteral nutrition: a cross-national adult study: Crohn's disease-related chronic intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2011;34(8):931-40.

21. Thompson J. Short bowel syndrome and crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 1 déc 2003;7(8):1069-72.
22. Mj W, Sj L, E L, Ra W, Fa R, Js T. Initial Site of Crohn's Disease is not an Independent Predictor of Outcome of Short Bowel Syndrome. *J Inflamm Bowel Dis Disord [Internet].* 2016 [cité 11 avr 2020];01(02). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/initial-site-of-crohns-disease-is-not-an-independent-predictor-of-outcome-of-short-bowel-syndrome-.php?aid=82876>
23. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* févr 2010;4(1):7-27.
24. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2015;12(12):720-7.
25. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* févr 2013;45(2):89-94.
26. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet.* avr 2017;389(10080):1741-55.
27. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2010;16(2):347-53.
28. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert M-A, Pigneur B, Thomas G, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2012;18(6):1101-11.
29. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* août 2004;127(2):412-21.

30. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. août 2009;137(2):495-501.
31. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol*. déc 2010;45(12):1464-71.
32. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 24 mai 2012;12:51.
33. Baumgart DC, Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, Bielecki C, Lehmann SM, et al. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. sept 2009;157(3):423-36.
34. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. août 2005;206:277-95.
35. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. juill 2012;55(7):773-7.
36. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 20 nov 2001;135(10):906-18.
37. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2001;7(1):8-15.
38. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, et al. Comparative study of ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. mars 2001;120(4):827-33.

39. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* mars 2015;110(3):444-54.
40. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2011;34(2):125-45.
41. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol.* nov 2007;60(11):1268-72.
42. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut.* juill 2006;55(7):978-83.
43. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, 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.* 19 2017;24(1):93-100.
44. Liao Z, Gao R, Xu C, Li Z-S. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* févr 2010;71(2):280-6.
45. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* nov 2005;62(5):712-6; quiz 752, 754.
46. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* juin 2006;55(6):749-53.
47. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2002;8(4):244-50.

48. Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, Panagopoulos G, Schneider J. Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2008;14(1):29-31.
49. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical Risk Factors for Complicated Disease: How Reliable Are They? *Dig Dis.* 2012;30(s3):67-72.
50. Louis E, Collard A, Oger A, Degroote E, El Yafi FAN, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* déc 2001;49(6):777-82.
51. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* juin 2007;50(6):839-55.
52. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* janv 2014;63(1):88-95.
53. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* mars 2006;63(3):433-42; quiz 464.
54. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* juin 2015;110(6):802-19; quiz 820.
55. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* avr 2002;97(4):947-53.
56. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 23 févr 2008;371(9613):660-7.

57. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2015;13(6):1042-1050.e2.
58. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 23 2018;390(10114):2779-89.
59. Panaccione R, Colombel J-F, Bossuyt P, Baert F, Vanasek T, Danalioglu A, et al. DOP065 Long-term cost-effectiveness of tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment: economic evaluation beyond 48 weeks of CALM trial. *J Crohns Colitis.* 16 janv 2018;12(supplement_1):S074-5.
60. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 sept 2016;9:CD003715.
61. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* avr 2011;106(4):617-29.
62. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology.* avr 1990;98(4):811-8.
63. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* août 2001;121(2):255-60.
64. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med.* 1 juin 2000;342(22):1627-32.

65. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2 févr 1995;332(5):292-7.
66. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* août 2016;10(8):989-97.
67. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juin 2008;6(6):644-53.
68. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* août 2013;108(8):1268-76.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 15 avr 2010;362(15):1383-95.
70. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyjn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* nov 2013;145(5):996-1006.
71. Milsom JW, Hammerhofer KA, Böhm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* janv 2001;44(1):1-8; discussion 8-9.
72. Maartense S, Dunker MS, Slors JFM, Cuesta MA, Pierik EGJM, Gouma DJ, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg.* févr 2006;243(2):143-9; discussion 150-153.
73. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 7 janv 2014;20(1):78-90.

74. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 5 janv 2018;12(1):1-16.
75. Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, 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(2):221-8.
76. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. févr 2017;11(2):135-49.
77. Ha FJ, Thong L, Khalil H. Quality of Life after Intestinal Resection in Patients with Crohn Disease: A Systematic Review. *Dig Surg*. 2017;34(5):355-63.
78. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*. déc 2000;87(12):1697-701.
79. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. oct 1996;224(4):563-73.
80. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. nov 2007;50(11):1968-86.
81. Kesseli S, Sudan D. Small Bowel Transplantation. *Surg Clin North Am*. févr 2019;99(1):103-16.
82. Pironi L, Corcos O, Forbes A, Holst M, Joly F, Jonkers C, et al. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37(6 Pt A):1798-809.

83. Lloyd D a. J, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 oct 2006;24(8):1231-40.
84. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* mai 2014;38(4):427-37.
85. Messing B, Corcos O, Amiot A, Joly F. Insuffisance intestinale : de l'adaptation à la transplantation. *Gastroentérologie Clin Biol.* août 2009;33(8-9):648-59.
86. Nightingale JM, Lennard-Jones JE. Adult patients with a short bowel due to Crohn's disease often start with a short normal bowel. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 1995;7(10):989-91.
87. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: A review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr.* déc 2012;31(6):831-45.
88. Teitelbaum EN, Vaziri K, Zettervall S, Amdur RL, Orkin BA. Intraoperative small bowel length measurements and analysis of demographic predictors of increased length. *Clin Anat N Y N.* oct 2013;26(7):827-32.
89. Raines D, Arbour A, Thompson HW, Figueroa-Bodine J, Joseph S. Variation in small bowel length: factor in achieving total enteroscopy? *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* janv 2015;27(1):67-72.
90. Sinha R, Trivedi D, Murphy PD, Fallis S. Small-intestinal length measurement on MR enterography: comparison with in vivo surgical measurement. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2014;203(3):W274-279.
91. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* déc 2000;119(6):1496-505.

92. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee H-M, Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 9 nov 2019;
93. Cummings JH, James WP, Wiggins HS. Role of the colon in ileal-resection diarrhoea. *Lancet Lond Engl*. 17 févr 1973;1(7799):344-7.
94. Joly et al. - 2009 - Morphological adaptation with preserved proliferat.pdf.
95. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut*. 1 nov 1992;33(11):1493-7.
96. Nordgaard et al. - 1996 - Importance of colonic support for energy absorptio.pdf.
97. Picot D, Garin L, Layec S, Trivin F. Insuffisance intestinale des entérostomies temporaires : traitement par réinstillation du chyme. 138 patients (434). *J Chir Viscérale*. 1 sept 2010;147(4, Supplement 1):27-8.
98. Picot D. Entérostomies temporaires à haut débit et réinstillation du chyme à domicile. Expérience d'un centre. </data/revues/09850562/v27i4/S0985056213000873/> [Internet]. 26 nov 2013 [cité 5 mai 2020]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/853451>
99. Picot D, Garin L, Layec S, Trivin F, Lauvin R, Lefeuvre C. P115 - Traitement du syndrome de grêle court des entérostomies doubles par réinstillation du chyme : expérience de 29 patients à domicile. /data/revues/09850562/002200S1/109_2/ [Internet]. 4 déc 2008 [cité 5 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/194446>
100. Buchoul F, Picot D, Besseiche AM, Turbel L, Trivin F, Garin L. O034 - Réinstillation intestinale du chyme à domicile : pour quels patients ? </data/revues/09850562/002400S1/38/> [Internet]. 7 déc 2010 [cité 5 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/275373>

101. Joly F, Mayeur C, Bruneau A, Noordine M-L, Meylheuc T, Langella P, et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*. juill 2010;92(7):753-61.
102. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr*. 1 août 1996;64(2):222-31.
103. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 1994;343(8894):373-6.
104. Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. déc 1994;17(6):531-9.
105. Jeppesen P, Hartmann B, Thulesen J, Hansen B, Holst J, Poulsen S, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut*. sept 2000;47(3):370-6.
106. Sigalet DL, Martin G, Meddings J, Hartman B, Holst JJ. GLP-2 Levels in Infants With Intestinal Dysfunction. *Pediatr Res*. sept 2004;56(3):371-6.
107. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the « colonic brake » to gastric emptying. *Gut*. août 1996;39(2):267-72.
108. Cosnes J, Lamy P, Beaugierie L, Le Quintrec M, Gendre JP, Le Quintrec Y. Adaptive hyperphagia in patients with postsurgical malabsorption. *Gastroenterology*. déc 1990;99(6):1814-9.
109. Crenn P, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut*. sept 2004;53(9):1279-86.
110. Jeppesen PB, Hartmann B, Hansen BS, Thulesen J, Holst JJ, Mortensen PB. Impaired meal stimulated glucagon-like peptide 2 response in ileal resected short bowel patients with intestinal failure. *Gut*. oct 1999;45(4):559-63.
111. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease: *Curr Opin Organ Transplant*. juin 2009;14(3):256-61.

112. Pironi L, Labate AMM, Pertkiewicz M, Przedlacki J, Tjellesen L, Staun M, et al. Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2002;21(4):289-96.
113. Braga CBM, Bizari L, Suen VMM, Marchini JS, Paula FJA de, Cunha SF de C da. Bone mineral density in short bowel syndrome: correlation with BMI and serum vitamins C, E and K. *Arch Endocrinol Metab.* juin 2015;59(3):252-8.
114. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 sept 2004;61(18):1938-49.
115. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology.* janv 1993;104(1):286-301.
116. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* août 2012;27(4):440-91.
117. Xu Z-W, Li Y-S. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* 15 déc 2012;11(6):586-93.
118. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, Beauchant M. Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease? *J Hepatol.* févr 1994;20(2):240-4.
119. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, De Cicco M, et al. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr Edinb Scotl.* déc 2002;21(6):475-85.
120. Reitzel RA, Rosenblatt J, Chaftari A-M, Raad II. Epidemiology of Infectious and Noninfectious Catheter Complications in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* sept 2019;43(7):832-51.

121. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2011;32(2):101-14.
122. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2005;41(11):1591-8.
123. Wanten G, Calder PC, Forbes A. Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ.* 18 mars 2011;342:d1447.
124. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med.* janv 1992;152(1):40-5.
125. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* juill 1986;31(7):718-23.
126. Drastich P, Oliverius M. Crohn's Disease and Intestinal Transplantation. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):127-33.
127. Joly F, Roth H, Senesse P, Picot D, Raynard B, Chambrier C, et al. Déterminants de la prescription d'une nutrition parentérale à domicile hors centre agréé : étude prospective nationale Nutridom. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 juin 2016;30(2):126-7.
128. Christie PM, Hill GL. Effect of intravenous nutrition on nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* sept 1990;99(3):730-6.
129. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* mars 1999;74(3):217-22.
130. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* août 2013;47(7):602-7.

131. Joly F, Quilliot D, Beau P, Seguy D, Chambrier C, Poullénot F, et al. Effet du teduglutide (agoniste du GLP2) à 6 mois dans la cohorte française de patients adultes avec syndrome de grêle court (SGC). *Nutr Clin Métabolisme*. nov 2018;32(4):247.
132. Kochar B, Long MD, Shelton E, Young L, Farraye FA, Yajnik V, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide (Gattex) in Patients With Crohn's Disease and Need for Parenteral Support Due to Short Bowel Syndrome-associated Intestinal Failure: *J Clin Gastroenterol*. juill 2017;51(6):508-11.
133. Hvistendahl M, Brandt CF, Tribler S, Naimi RM, Hartmann B, Holst JJ, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Jejunostomy Output in Patients With Short Bowel Syndrome: An Open-Label Pilot Study. *J Parenter Enter Nutr*. 3 oct 2016;014860711667226.
134. Madsen KB, Askov-Hansen C, Naimi RM, Brandt CF, Hartmann B, Holst JJ, et al. Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1+GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study. *Regul Pept*. 10 juin 2013;184:30-9.
135. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. août 2011;23(8):739-e328.
136. Layec S, Beyer L, Corcos O, Alves A, Dray X, Amiot A, et al. Increased intestinal absorption by segmental reversal of the small bowel in adult patients with short-bowel syndrome: a case-control study. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 2013;97(1):100-8.
137. Beyer-Berjot L, Joly F, Maggiori L, Corcos O, Bouhnik Y, Bretagnol F, et al. Segmental Reversal of the Small Bowel Can End Permanent Parenteral Nutrition Dependency: An Experience of 38 Adults With Short Bowel Syndrome. *Ann Surg*. nov 2012;256(5):739-45.
138. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 1 janv 2011;60(1):17-25.
139. Deltz E, Schroeder P, Gundlach M, Hansmann ML, Leimenstoll G. Successful clinical small-bowel transplantation. *Transplant Proc*. déc 1990;22(6):2501.

140. Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Vianna R, Langnas A, Mangus R, et al. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2015;15(1):210-9.
141. Subramanian S. Small Bowel Transplantation for the Treatment of Crohn's Disease. :3.
142. Limketkai BN, Orandi B, Luo X, Colombel J-F, Segev DL. Sa1151 Intestinal Transplantation for Crohn's Disease: A 5-Year Nationwide Follow-Up. *Gastroenterology.* avr 2015;148(4):S-241.
143. Gerlach UA, Vrakas G, Reddy S, Baumgart DC, Baumgar DC, Neuhaus P, et al. Chronic intestinal failure after Crohn disease: when to perform transplantation. *JAMA Surg.* oct 2014;149(10):1060-6.
144. Harpaz N, Schiano T, Ruf AE, Shukla D, Tao Y, Fishbein TM, et al. Early and frequent histological recurrence of Crohn's disease in small intestinal allografts. *Transplantation.* 27 déc 2005;80(12):1667-70.
145. Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, Futami K, Ikeuchi H, Sugita A, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study. *J Gastroenterol.* févr 2014;49(2):231-8.
146. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery.* oct 1997;122(4):661-7; discussion 667-668.
147. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* nov 1999;117(5):1043-50.
148. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis.* 28 févr 2018;12(3):265-72.

149. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 1 mars 2019;68(3):423-33.
150. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol*. 2013;19(14):2217-26.
151. Nordgren S, McPheeters G, Svaninger G, Oresland T, Hultén L. Small bowel length in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(4):230-4.
152. Glehen O, Lifante JC, Vignal J, Francois Y, Gilly FN, Flourié B, et al. Small bowel length in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. sept 2003;18(5):423-7.
153. Slater G, Aufses AH. Small bowel length in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. août 1991;86(8):1037-40.
154. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2012;35(6):625-33.
155. Agrez MV, Valente RM, Pierce W, Melton LJ, van Heerden JA, Beart RW. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc*. déc 1982;57(12):747-52.
156. Poggioli G, Laureti S, Selleri S, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, et al. Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(6):294-8.
157. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 janv 2020;14(1):4-22.
158. Pandey A, Salazar E, Kong CSC, Lim WC, Ong J, Ong DEH, et al. Risk of Major Abdominal Surgery in an Asian Population-based Crohn's Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2015;21(11):2625-33.

159. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh M-L, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):924-32.
160. Yang Z, Ye X, Wu Q, Wu K, Fan D. A network meta-analysis on the efficacy of 5-aminosalicylates, immunomodulators and biologics for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Int J Surg Lond Engl.* 2014;12(5):516-22.
161. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2016;13(12):707-19.
162. Stevens T, Haasnoot L, D'Haens GR, Buskens CJ, Groof EJ de, Eshuis EJ, et al. 284 EARLY LAPAROSCOPIC ILEOCECAL RESECTION DECREASES NEED FOR MEDICAL TREATMENT AND SURGERY IN INFLAMMATORY ILEOCECAL CROHN'S DISEASE: LONG-TERM FOLLOW UP OF THE LIRIC TRIAL. *Gastroenterology.* 1 mai 2020;158(6):S-55-S-56.

4. ANNEXES

Annexe 1 : Score CDAI

Éléments cliniques à relever par le patient :

RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI

	7 jours précédents la prochaine consultation						
Date							
Nombre de selles liquides ou très molles							
Douleurs abdominales (0 : aucune, 1 : légères, 2 : moyennes, 3 : fortes)							
Bien être général (0 : bon, 1 : moyen, 2 : médiocre, 3 : mauvais, 4 : très mauvais)							

Remplir chaque jour au coucher en tenant compte des 24 heures précédentes

Annexe 2 : Score CDEIS

Table de calcul du score CDEIS ⁽⁵⁾				
	Ulcérations profondes 12 points	Ulcérations superficielles 6 points	Surface des lésions (0-10 cm*)	Surface des ulcérations (0-10 cm*)
Iléon	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon droit	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Transverse	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon gauche	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Rectum	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10

*0-10 cm sur une échelle visuelle analogique

TOTAL (somme de toutes les cases) N = segment
 TOTAL/nombre de segments explorés N/1 à 5
 + 3 si sténose ulcérée 0 à 3
 + 3 si sténose non ulcérée 0 à 3
CDEIS : **0 à 44**

Les valeurs références :

- réponse endoscopique diminution du score de 50%
- rémission endoscopique score < 3

VU

NANCY, le **03 juin 2020**
Le Président de Thèse

NANCY, le **03 juin 2020**
Le Doyen de la Faculté de
Médecine

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11167**

NANCY, le **12 juin 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THESE :

Objectif : Les patients atteints d'une maladie de Crohn sont plus à risque de syndrome de grêle court. L'objectif de notre étude est de rechercher s'il existe des facteurs associés à la survenue d'un syndrome de grêle court chez les patients suivis au CHU de Nancy pour une maladie de Crohn.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique de type cas-témoin entre juin 2012 et décembre 2019. Inclusion de l'ensemble des patients suivis au CHRU de Nancy pour une maladie de Crohn ou un syndrome de grêle court en lien avec une maladie de Crohn. Appariement des patients cas (maladie de Crohn + syndrome de grêle court) avec le groupe témoin (Maladie de Crohn seule) sur la durée de suivi de la maladie de Crohn (+/- 2 ans).

Résultats : Les données de 978 patients (413 hommes/ 565 femmes) dont 41 patients avec un SGC (21 hommes/20 femmes) ont été récoltées. Après appariement, les analyses statistiques ont été réalisées sur 369 patients MC sans SGC (146 hommes/ 223 femmes) et les 41 patients avec SGC soit 410 patients au total (N=410). En analyse multivariée, on retrouve une probabilité plus faible d'avoir un SGC pour les patients ayant un phénotype inflammatoire (B1) comparativement aux phénotypes sténosants (B2) et pénétrants (B3) OR=0.02 [0-0.08] p<0.0001. Concernant les traitements reçus, les patients ayant eu du Budésonide sont moins à risque de SGC OR= 0.03 [0.003-0.2] p=0.001 et ceux ayant reçu une corticothérapie IV sont plus à risque de développer un SGC OR=8.5 [3.0-24.9] p<0.0001. Dans notre cohorte, les autres traitements reçus durant la maladie, l'âge au diagnostic, la localisation de la maladie, un tabagisme ou la présence de lésions ano périnéales ne sont pas associés à un sur risque de développer un SGC. Les patients avec un SGC ont été plus souvent opérés que les autres (médiane : 3 contre 1, p<0.0001).

Conclusion : Dans notre étude, il semble que les MC les moins sévères (phénotype inflammatoire, traitement par Budésonide) soient moins à risque de SGC que les formes ayant nécessité un traitement par corticothérapie IV. Les patients avec SGC ne sont pas opérés plus tôt que les autres après le diagnostic de la MC mais ont des résections digestives plus nombreuses. Ces nouvelles données permettront d'améliorer la prise en charge de ces patients à risque. Cependant, d'autres études devront évaluer si les biothérapies sont une alternative possible à la corticothérapie IV dans les cas sévères de MC pour espérer limiter le risque de SGC dans cette population.

TITRE EN ANGLAIS: Risk factors for short bowel syndrome in Crohn's disease

**MOTS CLEFS : Maladie de Crohn, Syndrome de grêle court, Insuffisance intestinale, Chirurgie,
Facteurs de risque**

THESE DE MÉDECINE SPECIALISÉE: HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE. ANNÉE 2020

INTITULÉ ET ADRESSE :

Université de Lorraine

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex