



HAL
open science

Incidence et facteurs de risque de sténose colo-rectale dans la rectocolite hémorragique : une étude multicentrique

Pierre-Antoine Laurain

► To cite this version:

Pierre-Antoine Laurain. Incidence et facteurs de risque de sténose colo-rectale dans la rectocolite hémorragique : une étude multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805941

HAL Id: hal-03805941

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805941v1>

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>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2020

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Pierre-Antoine LAURAIN

Le 11 septembre 2020

Incidence et facteurs de risque de sténose colo-rectale dans la rectocolite hémorragique : une étude multicentrique

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet	Président
Mme le Professeur Valérie LAURENT	Juge
Mme le Professeur Adeline GERMAIN	Juge
Mme le Docteur Camille ZALLOT	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-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
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile 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 BRIANÇON - 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 - Faïez 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^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

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

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e 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^e 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^e 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^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

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

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

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

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

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

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

4^e 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 LÉVY

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-vénéréologie*)

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° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° 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° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° 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

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Docteur Bruno GRIGNON

2° 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° 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° 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 HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° 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 : (Génétiq

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 PHONETIQUE GENERALES

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 GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

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)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Gastro-entérologie et Hépatologie, CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la Gastro-Entérologie et les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre internat.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Radio-diagnostic et Imagerie Médicale, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous vous remercions pour les connaissances que vous nous faites partager au quotidien.
Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Adeline GERMAIN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Chirurgie Digestive et Cancérologique, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la transmission de votre passion et votre savoir.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos spécialités.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Camille ZALLOT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Gastro-entérologie et Hépatologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre passion pour les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la Proctologie.

Vous nous avez accompagnés avec enthousiasme tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect, ainsi que notre gratitude.

À mes parents, qui m'ont soutenu pendant toutes ces années et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui,

À mes frères et sœur, Charles-Alexandre, Paul-Edouard et Valentine, qui ont toujours été présents et qui m'ont montré le chemin,

À mes neveux et nièces, Augustin, Victor, Ernestine, Louison et César, qui je l'espère continueront dans la voie de leur tonton!,

À ma grand-mère, sans qui je ne serais pas la même personne aujourd'hui, et évidemment mon grand-père qui a toujours été un modèle pour moi,

Aux différents médecins seniors, qui m'ont encadré pendant tous ces stages d'internat et qui continueront de le faire à l'avenir, en tant que collègues,

À mon groupe de RCP favori, Charlotte, Matthias dit la Batte, Alexandra, Jeanne, Mathilde, Rabim, Benoît, Sophie, qui dans le fond savent que la poutine ça manque à Nancy,

À Mehdi, Loïc, Victorine et Stéphane Robert pour tous les moments uniques passés ensemble depuis le début de ces études de médecine,

À mes sous-colleurs, François, Charlotte et Edouard, Jean, qui ont passé des soirées endiablées à rechercher les PMZ/PCZ dans des grilles de correction,

À mes amis d'enfance originaires du Pays Lunévillois, Clémence et Florent, Julien et David, Alex et Izabela, Margaux et Chris, Alice, Emilie et Florent, Anaïs et P-A, qui connaissent l'excellence de la formation lunévilloise au Bichat, sans oublier Jacques-Olivier et sa poussée de jambes,

À Mathilde et Florent, qui ont toujours su être p r é s e n t s à Paris ou depuis Groningen,

À la team de l'internat de Bel-Air, Jean et Jordane qui reviendront vivre en Lorraine plus tard, Kevin et Soline les plus beaux, Pol (Paul ?), Marion et surtout Maria-Carmen, Pierre Bertrand l'Argile et son amie Gisèle, Vincent de Meaux, Laura Mercury, Marie de Saint-É... où déjà ?, avec qui j'ai eu le plaisir de partager les premiers mois et les premières galères de mon internat, et avec qui j'ai tissé des liens indéfectibles,

À la team de Mercy, les PSE cordarone, Mathilde V et ses bottes, Simon Courte et Yousra, qui savaient manier les anti-arythmiques et traiter les toux sèches comme personne,

À la team de la Rue de l'Abbé Antoine Gapp, Rody, J-P le volleyeur de Miami, Sarah qu'on aime quand même, Patrick et son Weber, Camomille, Bastien, qui ont partagé ce semestre avec moi dans une des 7 merveilles du monde,

À Chloé mon binôme du secteur 3, probablement l'une des meilleurs médecins que la région Grand-Est ait pu connaître ces dernières années, et surtout une amie qui m'est chère,

À la team de l'internat de Mercy, Mathilde C2C, Pierre Magic Groizard, Laura Texto, Melwyn originaire de Strasbourg, Inès Becourt, qui connaissent l'entretien d'une piscine en région tropicale mieux que personne,

À Jérôme Blanchard, j'ai beaucoup apprécié l'apport de ton savoir pointu en histoire, lors de ce semestre à Mercy,

À Alex et Lina ainsi que Catherine pour leur bonne humeur quotidienne lors de cet internat surtout lorsqu'il s'agissait d'organiser un barathon pour découvrir de nouvelles bières,

À la team Paris XVI, Patrick avec qui j'ai partagé ce confinement dans notre petit studio, Ratthi qui doit encore faire des progrès en cuisine, nos chers voisins la famille Benbarek qui doivent encore continuer d'applaudir les soignants à 20h,

A l'ensemble de mes co-internes d'HGE et d'autres spécialités avec qui j'ai eu la chance de travailler et de partager des moments uniques à l'hôpital, et une mention spéciale pour

Lucie la meilleure des futures assistantes, et à Lucas from Marseille qui m'a aidé pour finaliser ce travail de thèse,

À l'ensemble des équipes paramédicales, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant ces années à Nancy, Metz, Thionville, Forbach, Suresnes,

Au Pr PEYRIN-BIROULET pour l'encadrement de ma thèse et ses enseignements, ainsi qu'au Pr BRONOWICKI pour son soutien indéfectible lors de l'internat,

Aux éditions Pierre Brochant pour ce manuscrit,

À Nathalie, merci pour tout ce que tu représentes et ce que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien inébranlable,

À tous ceux que j'ai pu oublier et qui me sont chers...

SERMENT

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

TABLE DES MATIÈRES

PRESENTATION DE SUJET	19
1. Introduction.....	19
2. Epidémiologie.....	21
2.1. Incidence et Prévalence.....	21
2.2. Répartition géographique.....	21
3. Physiopathologie et histoire naturelle.....	22
3.1. Génétique et MICI.....	22
3.2. Facteurs de risque.....	22
3.3. Le rôle du microbiote.....	23
3.4. Histoire naturelle de la maladie.....	23
3.5. Cancer et MICI.....	23
4. Diagnostic.....	25
4.1. Présentation clinique.....	25
4.2. Manifestations extra-digestives.....	25
4.3. Endoscopie et Histologie.....	26
4.4. Biologie et biomarqueurs.....	27
4.5. Imagerie.....	27
4.6. Diagnostics différentiels.....	28
4.7. Scores d'activité.....	28
5. Sténose et RCH.....	32
6. Traitements médicamenteux de la RCH.....	35
6.1. Management.....	35
6.2. Les 5-ASA.....	36
6.3. Les corticoïdes.....	36
6.4. Les immunosupresseurs.....	37
6.5. Les biothérapies.....	38
6.6. Les anticorps anti-TNF.....	39
6.7. Les combothérapies.....	39
6.8. Le védolizumab.....	40
6.9. L'ustekinumab.....	40

6.10. Le tofacitinib	41
6.11. Traitements émergents	41
7. Traitements chirurgicaux de la RCH.....	42
ARTICLE	43
Abstract (196 words)	45
Introduction	45
Methods.....	46
Results.....	48
Discussion.....	49
Table and figures	53
References	58
BIBLIOGRAPHIE	61

PRESENTATION DE SUJET

1. Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des inflammations chroniques du tube digestif. Ces maladies sont incurables, et du fait de leur survenue précoce ainsi que de la chronicité des symptômes, elles induisent une morbidité élevée qui impacte considérablement la qualité de vie des patients. La pathogénèse inclut l'activation du système immunitaire gastro-intestinal vis-à-vis du microbiote, chez des sujets génétiquement susceptibles, et sous l'influence de facteurs environnementaux nombreux. L'importance relative de la part génétique et de la part environnementale varient d'un sujet à l'autre. Malgré les avancées scientifiques, il persiste de nombreuses zones d'ombre dans la connaissance de la physiopathologie complexe de ces maladies.

La Rectocolite Hémorragique (RCH, Ulcerative Colitis en anglais) est la deuxième MICI la plus fréquente en France. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique et idiopathique de l'intestin, qui affecte le colon et le rectum, en touchant préférentiellement les adultes de 30 à 40 ans, avec un retentissement important sur la qualité de vie. Son incidence augmente dans le monde entier. Les patients touchés par la RCH présentent une inflammation de la muqueuse intestinale atteignant initialement le rectum puis le colon, en s'étendant jusqu'aux segments proximaux, sans intervalle de muqueuse saine. On retrouve fréquemment une diarrhée sanglante, et le diagnostic est porté par la coloscopie et les données anatomopathologiques des biopsies. Le but du traitement de la RCH est d'obtenir et de maintenir une rémission complète de la maladie, définie actuellement comme une résolution des symptômes et une cicatrisation endoscopique et histologique.

L'évolution des MICI est fréquemment marquée par plusieurs complications structurelles et fonctionnelles, comme la dysmotilité colique, les pseudo-polypes géants, l'incontinence anale et les sténoses colo-rectales(1,2). Les sténoses correspondent à un rétrécissement de la lumière du tube digestif. Elles sont le résultat d'une inflammation transmurale chronique entraînant un excès de fibrose, via l'activation de cellules musculaires lisses et de fibroblastes (3). Elles peuvent apparaître sur n'importe quel segment, avec une localisation

préférentielle pour l'iléon terminal, les anastomoses iléocoliques et le rectum (4). Malgré l'arsenal thérapeutique à disposition dans le traitement des MICI chaque jour plus important, le recours à la chirurgie reste parfois nécessaire. Dans de rares cas, la sténose peut être le siège du développement d'un processus dysplasique, voire d'un authentique cancer.

Classiquement décrites dans la maladie de Crohn, les sténoses coliques peuvent aussi compliquer la RCH.

Peu d'études se sont intéressées jusqu'à présent aux facteurs influant sur le caractère sténosant des MICI, et particulièrement dans la RCH.

Dans un premier temps, je réaliserai une revue de la littérature sur la RCH chez l'adulte, avec notamment une partie sur la sténose dans la RCH. La seconde partie sera la présentation du travail de recherche réalisé dans notre service chez les patients suivis pour une RCH au CHRU de Nancy et au CH du Luxembourg, avec pour objectif d'identifier l'incidence de la RCH et de mettre en évidence les facteurs favorisants et les caractéristiques des sténoses.

Nous ne développerons pas les aspects pédiatriques des MICI, qui font l'objet d'une prise en charge bien spécifique ; du fait de leurs conséquences sur le développement staturo-pondéral et pubertaire, ainsi que sur la qualité de vie et l'insertion sociale à l'adolescence.

2. Epidémiologie

2.1. Incidence et Prévalence

Les MICI sont des pathologies fréquentes, dont l'incidence est en augmentation constante. Elles touchent environ 210 000 personnes en France (données du registre EPIMAD) (5).

La RCH a été décrite pour la première fois dans les années 1940-1950, avec environ dix ans d'avance sur la maladie de Crohn.

En Europe, l'incidence de la RCH varie de 4 à 16/10⁵ habitants. L'extrapolation de ces taux à la population de la communauté européenne aboutit à des chiffres allant de 20 000 à 80 000 nouveaux cas par an (6). La prévalence varie de 21,4 à 296/10⁵ habitants, et l'on estime qu'elle est la plus représentée des MICI avec un nombre total de cas à 1,4 million (2,4 millions pour l'ensemble des MICI).

En France, l'incidence de la MC est bien supérieure à celle de la RCH (7,8 vs. 4,8)(5). Alors que l'incidence de la maladie de Crohn est en constante augmentation, celle de la RCH reste relativement stable. Cependant, elle est particulièrement augmentée chez les enfants et les jeunes adolescents, avec une augmentation de 10% par an depuis 2000.

On estime qu'en France, 75 000 patients sont atteints de RCH, avec un pic d'incidence pour les patients entre 30 et 40 ans, préférentiellement chez l'homme.

2.2. Répartition géographique

L'étude de Shivananda (7) met en évidence un gradient Nord-Sud de l'incidence des MICI, avec une prédominance dans les régions du Nord et notamment les pays industrialisés. Concernant la RCH par exemple, les fortes incidences étaient retrouvées dans les pays du Nord tels que l'Islande, et les faibles incidences dans ceux du sud tels que le Portugal. Cette tendance se retrouve à l'échelle européenne, mais aussi à l'échelle de la France.

Il est toutefois à noter que l'incidence des MICI est actuellement en augmentation dans les pays émergents d'Asie ou d'Amérique du Sud, rendant les enjeux autour de ces maladies désormais planétaires.

3. Physiopathologie et histoire naturelle

La physiopathologie des MICI est basée sur l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques, microbiologiques et environnementaux(8).

3.1. Génétique et MICI

De nombreux gènes de susceptibilité aux MICI ont été mis en évidence. Le premier gène découvert est le gène *NOD2*, qui est le plus fortement associé à la maladie de Crohn. Dans la RCH, on retrouve des mutations de gènes codant pour des protéines jouant un rôle dans la barrière intestinale, comme *HNF4A* ou *CDH1*(9). Plus de 200 gènes ont été décrits et d'autres sont encore à l'étude. Ils jouent quasiment tous un rôle dans l'immunité, avec des fonctions biologiques telles que l'activation lymphocytaire TH-17 ou l'autophagie (10). Ces gènes ne sont ni nécessaires, ni suffisants pour développer une MICI.

Les formes familiales des MICI ne sont pas rares. Le risque de récurrence des MICI a été largement apprécié dans plusieurs études, avec une fréquence accrue dans la maladie de Crohn par rapport à la RCH. On estime qu'environ 8 à 14% des sujets atteints de RCH présentant un ou plusieurs parents atteints de la même maladie (9). Il existe également des familles mixtes, où l'on retrouve des apparentés avec d'autres MICI. Ceci s'explique notamment par la mise en évidence de nombreux gènes de susceptibilité en commun dans les deux maladies.

Le risque de RCH pour les apparentés du premier degré atteint de RCH est 4 fois supérieur à celui de la population générale (7,8 fois pour la maladie de Crohn). Ce risque est 2 fois plus important pour les apparentés du deuxième degré, et de 1,5 à 2 fois plus important pour ceux du troisième degré(11).

3.2. Facteurs de risque

L'augmentation de l'incidence de la RCH dans le monde suggère l'importance des facteurs environnementaux (9). Parmi les facteurs protecteurs, on retrouve essentiellement l'appendicectomie pour l'appendicite avant l'âge de 20 ans, et le tabagisme actif. D'autres facteurs semblent agir sur la genèse de ces maladies, tels que le tabagisme ancien sevré, l'alimentation, la prise de médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs

oraux), les antécédents de gastro-entérites à répétition, ou même l'ensoleillement et le mode de vie urbain.

3.3. Le rôle du microbiote

Le microbiote intestinal est se compose de micro-organismes tolérés par le système immunitaire intestinal, qui vivent en synergie avec leur hôte. Il joue un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques du tube digestif et d'autres organes, mais il peut être impliqué dans ses dérèglements(12). Les effets délétères de facteurs génétiques et environnementaux pourraient être médiés par le microbiote. Il pourrait par ailleurs constituer une cible thérapeutique ou un biomarqueur dans le suivi des MICI.

3.4. Histoire naturelle de la maladie

La RCH est caractérisée par une inflammation muqueuse progressive et continue, affectant initialement le rectum et pouvant s'étendre à l'ensemble de la muqueuse colique. Lors du diagnostic, 30 à 60% des patients présentent une proctite, 16 à 45% des patients présentent une atteinte colique gauche et 14 à 35% ont une pancolite(13). La maladie progresse de façon proximale chez environ 20% des patients après 5 ans d'évolution, et jusqu'à 28% après 10 ans. 5 à 10% des patients présentent une maladie initialement étiquetée RCH, mais le diagnostic est modifié après plusieurs années d'évolution en maladie de Crohn.

3.5. Cancer et MICI

L'évolution des MICI peut être marquée par l'apparition de cancers. Il faut différencier les cancers directement liés à la MICI, de ceux liés aux traitements(14).

Le diagnostic de MICI expose à un risque augmenté de cancer colo-rectal (CCR) par rapport à la population générale. Ce surrisque augmente avec l'ancienneté de la MICI (10 ans), l'extension et la sévérité de l'inflammation colique, ainsi que les antécédents familiaux ou personnels de dysplasie et la présence d'une cholangite sclérosante primitive associée(15). Ainsi, les patients présentant une MICI à révélation tardive n'ont pas de surrisque par rapport à la population générale. Ces sujets restent tout de même plus à risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs ou myéloprolifératifs(16).

C'est pour cette raison que les malades atteints de MICI doivent bénéficier d'un suivi endoscopique rapproché afin de détecter au plus tôt toute dysplasie ou cancer colo-rectal. La proctite isolée ne confère aucun surrisque de cancer colo-rectal, faisant rentrer les patients dans le suivi standard de la population générale (17).

La première coloscopie de dépistage de la dysplasie doit être réalisée 6 à 8 ans après le diagnostic de MICI à localisation colique. Chez les patients atteints de RCH et de cholangite sclérosante primitive, ou avec un antécédent personnel de dysplasie, une endoscopie annuelle est recommandée. Le rythme de dépistage dépend aussi de l'association aux facteurs de risque suivant : antécédents familiaux de CCR, extension au-delà de l'angle gauche, persistance d'une atteinte inflammatoire micro ou macroscopique malgré les traitements, pseudo-polyposes ou sténoses (18).

D'autres cancers sont plus fréquemment associés aux MICI : le carcinome épidermoïde du canal anal, le cholangiocarcinome, l'adénocarcinome de l'intestin grêle et le lymphome intestinal (pour la maladie de Crohn)(15).

Certains traitements favorisent le développement de cancer, du fait de leur mode d'action et les effets collatéraux qu'ils impliquent. C'est notamment le cas des immunosuppresseurs tels que les thiopurines ou le méthotrexate, ou les anti-TNF. Ils exposent au risque de lymphomes, de cancers cutanés, du tractus urinaire ou du col de l'utérus HPV-induits justifiant un suivi spécialisé sur le plan dermatologique et gynécologique. L'utilisation de ces traitements doit aussi s'effectuer avec précaution chez des patients déjà suivis pour un cancer.

4. Diagnostic

Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques, et l'absence de diagnostic différentiel(8).

4.1. Présentation clinique

La RCH est une maladie inflammatoire chronique qui affecte la muqueuse colique. Elle doit être évoquée devant toute diarrhée prolongée et devant tout syndrome dysentérique. Le symptôme le plus fréquent est l'émission de selles sanglantes. 15% des patients environ présentent à la phase initiale de la maladie des symptômes sévères, avec notamment une perte de poids et une hyperthermie(9). D'autres symptômes souvent invalidants sont également présents : syndrome rectal avec épreintes et ténésmes, incontinence, asthénie, selles glaireuses, selles nocturnes, inconfort voire authentiques douleurs abdominales(19).

L'expression clinique des symptômes dépend de l'extension colique de la maladie. Ainsi les patients présentant une proctite présenteront plutôt un syndrome rectal, tandis que dans la pancolite on retrouvera volontiers une diarrhée sanglante avec des douleurs abdominales.

L'examen clinique doit également s'astreindre à rechercher d'éventuelles complications de la maladie, tels que des signes d'anémie ou une défense.

La classification de Montréal(20) distingue trois formes de la maladie selon sa localisation. Elle est utilisée en pratique clinique courante. On retrouve ainsi : E1 pour la proctite, E2 pour l'atteinte colique gauche, et E3 pour la colite extensive ou pancolite.

4.2. Manifestations extra-digestives

Un tiers des patients présentent des signes extra-digestifs de la maladie, et jusqu'à un quart de ces signes sont présents avant même le diagnostic de MICI(21). Ils peuvent apparaître avant, pendant ou après le diagnostic de MICI ; leur évolution peut être en lien ou non avec l'évolution de la MICI. Les traitements peuvent aussi avoir un effet bénéfique ou délétère sur ces symptômes extra-digestifs.

Dans la RCH, les manifestations articulaires sont les plus fréquentes, présentes chez 26 à 31% des patients(22). On distingue les atteintes périphériques qui peuvent toucher toutes les articulations et être récidivantes avec d'authentiques arthrites, des atteintes axiales avec des douleurs lombaires et une raideur matinale dans un contexte de sacro-iliite ou de

spondyloarthrite ankylosante. On retrouve également les atteintes dermatologiques telles que le *pyoderma gangrenosum*, ou plus rarement l'érythème noueux et l'aphtose buccale. Les manifestations ophtalmiques sont plus rares au cours de la RCH ; ce sont principalement des cas d'uvéite ou des atteintes de la cornée. Enfin, il ne faut pas méconnaître la cholangite sclérosante primitive (CSP) pouvant correspondre à une atteinte des canaux biliaires. On estime qu'elle est présente dans 5% des RCH dépassant l'angle gauche, et seulement 0.5% en cas de colite distale(23). Les hépatites et les pancréatites auto-immunes font également partie du spectre des manifestations extra-intestinales de la maladie.

4.3. Endoscopie et Histologie

Les lésions sont d'abord superficielles, avec une muqueuse qui apparaît érythémateuse, dépolie et granitée, jusqu'à l'apparition d'ulcères plus ou moins larges qui deviennent creusants. Les signes endoscopiques faisant évoquer une RCH sont continus, confluents avec une démarcation claire de la zone d'inflammation. Lors d'une colite aiguë grave, on retrouve à l'endoscopie une friabilité muqueuse, des saignements spontanés ainsi que des ulcérations(19). Entre les poussées, l'aspect peut soit redevenir normal, soit l'on constate quelques signes persistants tels qu'une fragilité muqueuse ou la persistance d'un liseré vasculaire sous-muqueux

Le diagnostic de RCH passe par la réalisation d'une coloscopie avec la réalisation de biopsies étagées. L'examen anatomo-pathologique retrouve alors des signes d'inflammation chronique. Les arguments les plus typiques sont le caractère continu et homogène des lésions, la distorsion marquée et l'atrophie des cryptes, ainsi que la perte de muco-sécrétion. On peut aussi retrouver un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion(24).

L'aspect endoscopique de la muqueuse recto-sigmoïdienne est un bon indicateur de l'activité de la maladie, pour lequel la rectosigmoïdoscopie permet en pratique d'évaluer l'activité de la maladie et d'effectuer le suivi des patients atteints de RCH. Le sous-score endoscopique de Mayo est une classification objective et reproductible, qui permet rapidement et en pratique clinique courante d'appréhender l'activité de la maladie(25). Le score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) est également utilisé fréquemment(32).

4.4. Biologie et biomarqueurs

Il n'existe pas de signe biologique sanguin spécifique de la maladie. On peut retrouver un syndrome inflammatoire biologique avec une élévation de la protéine C réactive (CRP), qui doit faire évoquer une poussée, surtout si elle est accompagnée de symptômes comme des douleurs abdominales ou une hyperthermie. On peut également retrouver une thrombocytose(26), des signes de carences avec une anémie ferriprive(27) voire une authentique dénutrition. Des marqueurs immunologiques peuvent être utiles au diagnostic de MICI : dans la RCH, les p-ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) sont souvent positifs et les ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) souvent négatifs (c'est l'inverse dans la maladie de Crohn). D'autres marqueurs sont actuellement à l'étude(28).

Tous les patients suspects de MICI doivent avoir une analyse bactériologique des selles (coproculture) associée à la recherche de *Clostridium difficile* et ses toxines A et B, afin d'éliminer le diagnostic d'infection.

La calprotectine est une glycoprotéine, dont le taux dans les selles constitue un marqueur fiable et sensible pour le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une MICI(28,29).

4.5. Imagerie

L'imagerie a une place limitée pour poser le diagnostic de RCH. L'échographie abdominale peut retrouver une atteinte exclusivement colique avec une inflammation essentiellement localisée à la muqueuse.

Le scanner abdomino-pelvien possède un rôle essentiel, notamment en cas de poussée où il peut retrouver avec un œdème muqueux, un rehaussement sous-muqueux et un rehaussement de la musculature propre. Il permet aussi de rechercher une complication de la maladie(30).

Le colo-scanner et la colo-IRM permettent également un suivi de la maladie, notamment en cas d'impossibilité de réaliser la coloscopie, par exemple du fait d'une contre-indication anesthésique.

4.6. Diagnostics différentiels

En raison de leur caractère aspécifique, les différents diagnostics différentiels à évoquer lorsqu'on suspecte une MICI sont(9) : la colite infectieuse (bactérienne, virale ou fongique), la colite ischémique, la colite segmentaire associée à la diverticulose, la colite radio-induite, la colite iatrogénique (induite notamment par les anti-inflammatoires non stéroïdiens), la maladie de Crohn, les infections sexuellement transmissibles (pour les proctites). En cas de diarrhée isolée sans saignement, il faut plutôt évoquer une maladie coeliaque, une colite microscopique, une intolérance alimentaire ou un syndrome de l'intestin irritable.

4.7. Scores d'activité

Sur le plan général, l'activité de la maladie peut être appréciée par le Score de Mayo aussi appelé UC-DAI pour Ulcerative Colitis-Disease Activity Index (*Tableau 1*). Celui-ci reprend des critères cliniques et endoscopiques(25).

Tableau 1 Score de Mayo

Mayo-score UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index) (À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)		
Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
	Total Score	_
<p>Score <2 : maladie inactive Score compris entre 3 et 5:activité faible Score entre 6 et 10 :activité modérée Score >11 : activité sévère Rutgeerts P, et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-7.</p> <p>Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement : Score ≤1 : rémission Score compris entre 2 et 4:activité faible Score entre 5 et 6 : activité modérée Score entre 7 et 9: activité sévère</p>		

Le score de Lichtiger (Tableau 2) est proposé pour le diagnostic et le suivi des colites aiguës graves. C'est un score de référence, uniquement clinique et simple d'utilisation, qui peut être fait au lit du malade(31).

Tableau 2 Score de Lichtiger

Score de Lichtiger (Truelove et Witts modifié). NEJM 1994								
	Date :							
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0						
	3-4	1						
	5-6	2						
	7-9	3						
	10 et plus	4						
Selles nocturnes	Non	0						
	Oui	1						
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0						
	< 50%	1						
	≥ 50%	2						
	100%	3						
Incontinence fécale	Non	0						
	Oui	1						
Douleurs abdominales	Aucune	0						
	Légères	1						
	Moyennes	2						
	Intenses	3						
Etat général	Parfait	0						
	Très bon	1						
	Bon	2						
	Moyen	3						
	Mauvais	4						
	Très Mauvais	5						
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0						
	Légère et localisée	1						
	Moyenne et diffuse	2						
	Importante	3						
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0						
	Oui	1						
	TOTAL							
CRP								
Hb								
Albuminémie								

Sur le plan endoscopique, on utilise souvent le score UCEIS pour Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (Tableau 3)(32).

Tableau 3 Score UCEIS

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®) (À remplir par le médecin lors de la coloscopie)			
Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (<5mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (>5mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

5. Sténose et RCH

De par sa physiopathologie et ses complications, la RCH est désormais reconnue comme une maladie progressive et destructrice (1,2).

Histologiquement, la RCH est caractérisée par l'infiltration diffuse de la muqueuse par des cellules inflammatoires tels que les plasmocytes, une rupture de l'architecture des cryptes et une perte de la muco-sécrétion.

Comme dans la maladie de Crohn, l'inflammation chronique et répétée entraîne une altération de la paroi intestinale avec des dégâts cumulatifs(33).

Les malades atteints de RCH peuvent développer au cours de l'évolution de la maladie des anomalies structurales et fonctionnelles du colon, comme des troubles de la motilité digestive, une dysfonction ano-rectale ou encore des sténoses bénignes(1,2). Prévenir ce genre de complication passe par une meilleure appréciation de la nature destructrice de la maladie, afin d'agir sur le plan thérapeutique à un stade précoce.

Les sténoses sont le résultat de l'inflammation transmurale chronique entraînant un excès de fibrose par l'activation de cellules musculaires lisses et de fibroblastes, qui prolifèrent et synthétisent du collagène dans la matrice extracellulaire de la couche sous-muqueuse de la paroi intestinale. Ce processus est médié par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le platelet-derived growth factor (PDGF) et l'interleukine-1 β (IL-1 β). D'autres mécanismes tels qu'une hypertrophie et une contraction de la couche musculaire muqueuse rentrent aussi en compte, suggérant le caractère réversible de ces sténoses grâce à des traitements médicamenteux. Les sténoses sont classiques dans la maladie de Crohn, avec une localisation préférentielle grêlique. Dans la RCH évoluée, elles peuvent apparaître sur l'ensemble du cadre colique(3).

Une sténose est définie comme cliniquement significative si le rétrécissement fixé de la lumière digestive est associé à une dilatation d'amont et des symptômes obstructifs tels que des douleurs abdominales, une alternance diarrhée/constipation, un syndrome de König. Il n'y a pas de parallélisme entre la présence d'une sténose, la sévérité anatomique et l'expression clinique(4). L'atteinte sténotique de la RCH s'apprécie en étudiant les critères

suiuants : le nombre, la localisation, l'extension, le diamètre, la présence de complications associées (fistule, abcès), le retentissement d'amont, ainsi que l'association avec une dysplasie voire un cancer colo-rectal.

Le diagnostic de sténose se fait principalement grâce à l'endoscopie. Lorsque la sténose est infranchissable, il est primordial de réaliser un colo-scanner ou une colo-IRM(34). En cas d'apparition de sténose, de multiples biopsies à la recherche de dysplasie ou de cancer doivent être réalisées, et la suite de prise en charge doit être guidée par une discussion pluridisciplinaire(19).

L'optimisation de traitements immunosuppresseurs puissants tels que les anti-TNF, peut avoir un impact favorable sur les sténoses. Le recours à la chirurgie reste parfois nécessaire dans le cas des obstructions, notamment en cas de résistance au traitement médical. L'endoscopie interventionnelle n'a pas sa place dans le traitement des sténoses du colon dans la RCH (à l'inverse de la maladie de Crohn)(19), même si certaines équipes développent actuellement une approche thérapeutique endoscopique(35,36).

La présence d'une sténose au cours d'une MICI augmente le risque de cancer colo-rectal, et nécessite donc une surveillance rapprochée endoscopique à la recherche d'une dysplasie(37). Une étude récente multicentrique rétrospective a mis en évidence jusqu'à 10% de dysplasie chez des patients atteints de RCH et opérés pour une sténose colo-rectale(38).

Peu d'études se sont intéressées à la sténose colo-rectale dans la RCH et à ses facteurs de risque. Dans la littérature, l'incidence dans la sténose dans la RCH varie de 1.5 à 11.2% (39–43). L'étude de Gumaste et al. a étudié les sténose dans une série de 1156 cas de RCH, mettant en évidence 5% des patients présentaient une sténose colo-rectale, dont 24% présentaient des critères de malignité(40). Trois principaux facteurs de risque de sténose malignes ont été mis en évidence : l'apparition tardive par rapport au diagnostic de RCH, la localisation proximale par rapport à l'angle splénique, et les obstructions symptomatiques. Les cancers diagnostiqués à l'occasion des sténoses étaient par ailleurs diagnostiqués à des stades plus tardifs.

Néanmoins ces séries étaient toutes anciennes, rétrospectives et monocentriques, rendant l'interprétation des données difficile. Une mise à jour des connaissances est nécessaire avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques lors des deux dernières décennies.

6. Traitements médicamenteux de la RCH

L'objectif thérapeutique à atteindre dans la RCH est la rémission profonde : clinique (symptômes, *patients reported outcomes* ou PRO), biologique (CRP et calprotectine fécale), endoscopique (score endoscopique Mayo 0, aspect normal de la muqueuse recto-colique) et histologique.

Le but des traitements actuels est d'induire cette rémission profonde et de la maintenir, afin de garantir une meilleure qualité de vie. A terme, l'objectif ultime sera de modifier l'histoire naturelle de la maladie et de préserver la fonctionnalité du tube digestif (44).

La gestion des effets indésirables et des toxicités reste un élément déterminant dans la prise en charge des patients atteints de RCH.

Le rapport bénéfice-risque d'un traitement doit toujours être discuté à l'initiation, mais aussi à chaque renouvellement de prescription. En cas de toxicité majeure, de perte d'efficacité ou à l'inverse d'une rémission complète durable, la désescalade ou l'arrêt d'un traitement doivent être envisagés, et sont d'ailleurs souvent abordés par les patients. Ces décisions sont conditionnés par le maintien des objectifs de rémission.

Durant les dernières décennies, des progrès significatifs dans la compréhension de la physiopathologie des MICI ont permis une évolution des traitements. Le développement de nouvelles drogues a considérablement révolutionné la prise en charge des patients. Malgré ces progrès, il persiste aujourd'hui un haut pourcentage de patients présentant une non-réponse ou une perte de réponse aux traitements au fil du temps. Ceci laisse la porte ouverte à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

6.1. Management

L'évaluation de l'activité de la maladie et de sa sévérité permet de déterminer la stratégie thérapeutique optimale. Avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques et notamment les biothérapies, la rémission histologique est apparue comme un objectif thérapeutique majeur compte tenu de son impact sur le pronostic et l'évolution de la maladie (45).

Dans la RCH, lorsqu'elle est obtenue après un traitement systémique bien mené, elle diminue le risque de récurrence, d'hospitalisation ou de colectomie (46). Par ailleurs, la

cicatrisation muqueuse et l'absence d'inflammation histologique sur les biopsies, diminuent le risque de survenue d'un cancer colo-rectal (47). Des outils plus modernes sont actuellement à l'étude, et une analyse plus fine des données histologiques pourrait permettre de dégager de nouveaux facteurs pronostics afin de mieux appréhender l'évolution et la prise en charge de la RCH (48).

6.2. Les 5-ASA

Les 5 amino-salicylés ou dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), comprenant la sulfasalazine et la mésalamine/mésalazine, sont une des classes de médicaments les plus anciennes pour le traitement des MICI. Ils constituent la première ligne de traitement de la RCH, et restent l'unique traitement de fond pour environ la moitié des malades. Leur utilisation est recommandée en première ligne d'entretien après l'obtention d'une réponse à un traitement d'induction et en prévention de la rechute dans la RCH légère à modérée, quel que soit l'extension de la maladie (17) ; sans être associés à plus d'effets secondaires que le placebo (49). Dans l'atteinte du colon gauche et colique extensive, l'association de 5-ASA oral et topique a montré sa supériorité d'efficacité par rapport à la forme orale seule (50).

Ces traitements ont également montré leur intérêt dans la prévention de la dysplasie et du cancer colo-rectal dans la RCH, avec une réduction du risque de survenue du CCR chez patients traités au long cours (51).

6.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont restés pendant longtemps le traitement de référence des MICI, grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires puissantes. Leurs indications ont toutefois été largement diminuées du fait de l'avènement de nouvelles thérapies et de leurs effets secondaires.

Les corticoïdes sont le traitement de premier choix pour les rechutes de RCH ne répondant pas au 5-ASA, ou pour les poussées modérées à sévères (17). Ils sont uniquement utilisés pour l'induction d'une rémission, et n'ont pas leur place dans la phase de maintenance. La prise orale est souvent suffisante, mais pour certaines formes sévères, une administration par voie intra-veineuse peut être nécessaire, notamment pour les patients graves nécessitant une hospitalisation(52). On note par ailleurs un nombre considérable de patients

devant corticodépendants, chez qui la maladie rechute lors de l'arrêt ou la décroissance du traitement par corticoïdes. Toutefois, l'utilisation au long cours des corticoïdes est marquée par de nombreux effets indésirables, parfois sévères voire irréversibles (53). Une des stratégies de la prise en charge des patients atteints de MICI est l'épargne cortisonique, en vue de limiter les toxicités et les résistances potentielles liées à ces traitements.

Cas particulier : le budésonide MMX

Le budésonide MultiMatrix est une nouvelle formulation galénique du budésonide, avec une enveloppe gastro-résistante se dissolvant à pH élevé dans l'iléon terminal, et une matrice lipophile et hydrophile qui libère le produit actif sur le parcours colique.

L'étude CONTRIBUTE a montré l'efficacité de cette molécule pour des RCH en poussée légère à modérée, résistantes à un traitement par mésalazine. Le bénéfice n'est pas apporté en terme de rémission endoscopique et histologique, sans amélioration clinique directe (54). Toutefois, la rémission endoscopique est un élément déterminant du pronostic ultérieur d'une RCH, en diminuant le risque de récurrence d'hospitalisation, de colectomie ou d'hospitalisation.

6.4. Les immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs agissent en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes, cellules immunitaires clés dans la physiopathologie des MICI.

L'azathioprine (AZA) et son métabolite la 6-mercaptopurine (6MP) sont des analogues des bases puriques. Ils sont recommandés en traitement d'entretien en monothérapie dans la RCH, notamment en cas de corticodépendance (17). Toutefois, les risques et les toxicités (leucopénie, cytolyse hépatique) associés à ces médicaments doivent faire évaluer la balance bénéfice-risque d'un traitement d'entretien en continu.

Le méthotrexate (MTX) utilisé par voie sous-cutanée est un antagoniste des folates. Utilisé historiquement en rhumatologie, il a désormais sa place en traitement d'induction et de maintenance de la rémission chez les patients atteints de RCH (55). Son utilisation est marquée par de nombreux effets secondaires, tels que des troubles digestifs, des éruptions

cutanées, des stomatites ou des pneumopathies d'hypersensibilité. L'administration doit toujours être associée à une prise concomitante d'acide folique. Il est important de souligner que le méthotrexate est un médicament tératogène et mutagène bien identifié, dont l'utilisation est contre-indiquée lors de la conception et également durant la grossesse.

La ciclosporine et le tacrolimus sont des inhibiteurs des calcineurines. En situation de colite aiguë grave résistante à la corticothérapie, l'utilisation de cette classe thérapeutique reste une excellente alternative à la colectomie. Ils n'ont cependant pas leur place dans un traitement au long cours (56).

6.5. Les biothérapies

Les biothérapies sont des médicaments qui ciblent des molécules spécifiques ou des cascades moléculaires impliquées dans la genèse et l'entretien de l'inflammation. Elles sont généralement indiquées pour les formes modérées à sévères de MICI, pour lesquelles les thérapies conventionnelles sont inefficaces ou trop toxiques (17). L'utilisation de ces molécules impose un bilan pré-thérapeutique exhaustif, ainsi qu'une surveillance stricte de l'efficacité, la tolérance et les effets indésirables éventuels. Cependant, la survenue d'intolérances et le coût élevé de ces biothérapies doivent faire réévaluer régulièrement leur indication(57).

Malgré les modifications profondes des prises en charge apportées par les anti-TNF, plus de deux tiers des patients présenteront une intolérance ou une perte de réponse primaire ou secondaire à ces molécules. De nouvelles options thérapeutiques continuent donc d'être développées pour traiter ces patients.

6.6. Les anticorps anti-TNF

Le Tumor-Necrosis-Factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire, jouant un rôle prépondérant dans la pathogénie des MICI. Le développement de biothérapies et en particulier des anti-TNF a profondément révolutionné la prise en charge des patients atteints de MICI résistantes à un traitement médical standard (corticothérapie et immunosuppresseurs).

Les anticorps anti-TNF disponibles en France et efficaces dans les MICI sont l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADA) et le golimumab (GOL). Ce sont des anticorps monoclonaux anti-IgG1.

Ils ont montré leur efficacité en termes de réduction du risque d'hospitalisation et de recours à la chirurgie, de sevrage de corticoïdes, de cicatrisation muqueuse endoscopique et d'amélioration de la qualité de vie, en induisant une rémission de la maladie (17). Parmi ces molécules, l'infliximab est la seule qui a une efficacité dans la colite aiguë grave résistante à la corticothérapie par voie intra-veineuse.

Leur principal effet secondaire est la survenue d'infections sévères. Ils peuvent aussi induire une majoration du risque néoplasique (notamment cutané), imposant ainsi aux patients traités un suivi annuel dermatologique et gynécologique.

Ils sont indiqués dans la RCH active en poussée modérée à sévère en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou si ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (autorisation de mise sur le marché du 28 février 2006).

6.7. Les combothérapies

Il faut savoir que toutes les molécules anti-TNF sont immunogènes ; et peuvent induire la synthèse d'anticorps anti-médicament par le système immunitaire du malade. Plusieurs études suggèrent qu'une combothérapie à base d'anti-TNF associé à un immunosuppresseur, permet de réduire significativement la formation de ces anticorps et d'augmenter le taux d'anti-TNF circulant.

L'essai SUCCESS a par exemple démontré la supériorité de l'association infliximab-azathioprine par rapport à l'infliximab seul avec l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique dans la RCH (58).

Toutefois, le risque d'effets indésirables et notamment infectieux est supérieur en cas de combothérapie. Ces associations de traitement sont aussi plus contraignantes pour les patients, du fait des rythmes de d'administration et de la surveillance qui en découlent.

Ainsi, un traitement par anti-TNF seul sans immunosupresseur associé est à privilégier si possible chez le sujet jeune (<35 ans) ou chez le sujet âgé (>65 ans) pour des raisons de tolérance. En revanche en cas de maladie sévère ou compliquée, il est préférable d'associer un anti-TNF à un immunosuppresseur.

6.8. Le védolizumab

Le védolizumab (VDZ) est un anticorps monoclonal IgG1 qui cible de façon sélective l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ au niveau de l'intestin. Les intégrines sont des hétéro-dimères de protéines membranaires à la surface des lymphocytes, ayant la capacité de se lier aux cellules endothéliales, jouant ainsi un rôle important dans la réponse immune. En bloquant cette intégrine, le médicament inhibe ainsi le recrutement lymphocytaire intestinal, responsable de la réaction inflammatoire à l'origine des MICI (59). Dans l'essai clinique de phase III GEMINI, le védolizumab était efficace en termes de réponse clinique chez des patients atteints de maladie modérée à sévère. Ce traitement a montré son efficacité et sa sécurité d'emploi dans de nombreuses études, également en termes biologique et endoscopique, et occupe aujourd'hui une place importante dans les traitements disponibles de la RCH.

Il est indiqué en première ligne de traitement après échec d'un traitement conventionnel, ou en seconde ligne après échec d'un anti-TNF, pour les atteints modérées à sévères de la maladie.

6.9. L'ustekinumab

L'ustekinumab (UST) est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie à la sous-unité p40 de l'interleukine (IL)- 12 et de l'IL-23 simultanément, bloquant ainsi une des voies métaboliques pro-inflammatoire en cause dans les MICI. Ce traitement est recommandé pour le traitement des patients présentant une RCH active modérée à sévère. Il a montré récemment son efficacité et sa sécurité d'emploi en thérapie d'induction dans une étude multicentrique du GETAID chez des patients présentant une maladie réfractaire avec de multiples échecs thérapeutiques (60).

6.10. Le tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur de Janus-kinase (JAK), utilisé récemment en France dans le traitement de la RCH active modérée à sévère. Il s'agit de la première forme orale de petite molécule, avec une prise biquotidienne.

Les Janus-kinases sont des tyrosine-kinases intracellulaires, liées à des récepteurs cytokiniques transmembranaires. L'activation des JAK par la stimulation de ces récepteurs, active les protéines STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) qui transloquent dans le noyau pour réguler de différents gènes. L'inhibition de la voie JAK-STAT permet ainsi le blocage de la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α .

L'efficacité de cette molécule a été démontrée dans les essais cliniques OCTAVE 1 et 2, en induction et en entretien (61).

6.11. Traitements émergents

Une grande proportion de patients ne répond pas correctement au traitement, ou présente une perte de réponse au fil du temps après avoir expérimenté différentes molécules. Le développement de nouvelles drogues avec des mécanismes d'action alternatifs est un défi constant dans le traitement des MICI en général. Le blocage de la migration de cellules immunitaires par une action sur les molécules d'adhésion, ainsi que l'inhibition de certaines cascades métaboliques par le biais des interleukines sont des pistes en cours d'exploration. De nouvelles modalités de traitement et de suivi des malades ont récemment été approuvées, et de nouvelles drogues actuellement à l'étude, pourraient devenir des traitements prépondérants dans les années à venir (62,63).

7. Traitements chirurgicaux de la RCH

Le principe du traitement chirurgical dans la RCH est de réséquer l'ensemble de la muqueuse colo-rectale malade ou susceptible de le devenir(17).

Trois interventions chirurgicales sont possibles :

- la colectomie totale avec anastomose iléo-anale sur réservoir en J (référence)
- la colectomie totale avec iléostomie définitive
- la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale

La colectomie totale est la seule intervention à permettre la résection en totalité des lésions de RCH, et à réduire au minimum les risques d'inflammation et de dégénérescence.

Les indications opératoires sont :

- en urgence : la colite aiguë grave (CAG), la sténose symptomatique résistante à un traitement médical.
- à froid : la résistance au traitement médical, la présence d'une microrectie et l'existence d'une dégénérescence en dysplasie ou cancer

Comme dans les traitements médicaux, la chirurgie fait actuellement l'objet de nombreux travaux de recherche, avec notamment l'étude du mono-trocart ou de la robotique, qui occuperont certainement une place de plus en plus importante à l'avenir.

ARTICLE

Incidence and risk factors for colorectal stricture in ulcerative colitis: a multicenter study

Pierre-Antoine Laurain^{1*}, Lucas Guillo^{1,2*}, Ferdinando D'Amico^{1,3}, Patrick Netter⁴, Silvio Danese^{3,5}, Cédric Baumann⁶, Amandine Luc⁶, Isabelle Clerc-Urmes⁶, Sofos Spyridon⁷, Laurent Peyrin-Biroulet¹

1. Department of Gastroenterology and Inserm NGERE U1256, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
2. Department of Gastroenterology, University Hospital of Marseille Nord, University of Aix-Marseille, Marseille, France.
3. Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy.
4. UMR 7365 IMoPA CNRS-University of Lorraine, Campus Biology-Health, Vandœuvre-lès-Nancy, France.
5. IBD Centre, Department of Gastroenterology, Humanitas Clinical and Research Centre - IRCCS, Rozzano Milan, Italy.
6. MPI department, Methodology, data management and statistic Unit, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France.
7. Department of Gastroenterology, Luxembourg Hospital, Luxembourg.

* Equal contribution

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

Authors' Contributions

PAL, LG and SS wrote the article. LPB conceived the study. FD, PN, SD, CB, AL, ICU, SS and LPB critically revised the manuscript. The manuscript was approved by all authors.

Conflict of interest

PA Laurain declares no conflict of interest. L Guillo declares no conflict of interest. F D'Amico declares no conflict of interest. P Netter 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. A Luc declares no conflict of interest. I Clerc-Urmes declares no conflict of interest. S Spyros 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 (196 words)

Background and aim: Ulcerative colitis (UC) is increasingly recognized as a progressive disease and patients with long-standing disease can develop colorectal stricture. Only few studies addressed this issue and risk factors for colorectal stricture in UC are unknown.

Methods: All adult patients followed at the Nancy University hospital and at the Luxembourg hospital for UC, between January 2004 and July 2019, were eligible for inclusion in this multicenter retrospective cohort study.

Results: A total of 439 patients with UC were included. Incidence of colorectal stricture was 3.6%. Median age at stricture diagnosis was 47.9 years [41.0; 63.0], and median time to onset of stricture from UC diagnosis was 11.5 years [5; 15.3]. Montreal A3 ($p=0.008$) and use of steroids ($HR=4.1$, CI 95% 1.1-16.1; $p=0.042$) were at higher risk of stricture, while patients treated with 5-ASA had a lower risk ($HR=0.3$, CI 95% 0.1-0.9; $p=0.029$). Dysplasia was found in 6 patients with stricture (42.9%) and among them 5 developed a colorectal cancer (33.3%).

Conclusion: Montreal A3 is at higher risk for colorectal stricture. Steroids and 5-ASA use are rather predictive factors for this complication. These factors should be assessed in daily clinical practice to prevent this complication.

Keywords: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, stricture, risk factors

Introduction

Ulcerative colitis (UC), which is part of inflammatory bowel diseases (IBD), is characterized by a mucosal inflammation starting in the rectum that can extend to proximal segments of the colon(1). UC is increasingly recognized as a progressive disease(2–4). It was demonstrated that both disease share similarities in terms of disease complications, postoperative complication, economic burden and disability with a high impact on patients' lives(4). As for CD, UC can also lead to cumulative bowel damage due to recurrent inflammation events (3,4). Contrary to Crohn's disease (CD), UC has a dynamic natural history with disease extension changing over time (1,2,5). In long-standing disease, patients can develop structural and functional complications such as colonic dysmotility, giant pseudopolyposis, impaired permeability, anorectal incontinence and colorectal stricture

(2,4). Thus, it is imperative to assess UC destructive and progressive nature in order to act at an early stage of the disease and attempt to prevent these complications (2,4).

The stricture is a narrowing of the intestine and is considered as clinically relevant when it leads to intestinal blockage and upstream dilatation (6). The colorectal stricture is a challenging condition and the issue of underlying dysplasia or cancer must also be raised (7,8). Indeed, in a multicenter retrospective study of patients with IBD undergoing surgery for colonic strictures, dysplasia or cancer were found in 3.5% of them and up to 10% in UC (9). Although it is a well-described complication, its physiopathology remains unclear (10). The repeated wall healing due to chronic inflammation leads to gut fibrosis under cytokines and growth factors regulation (11–13). Muscular hypertrophy and thickening of the muscularis mucosae also seem to play a major role in stricture occurrence (2,10). A better insight of natural history of this complication may allow us to a greater understanding of the necessity to an earlier and more aggressive treatment strategy (2). Surprisingly, there is only few studies addressing this issue are available and risk factors are unknown. In the literature, stricture incidence in UC ranges from 1.5% to 11.2%, in studies including 465 to 1156 patients (14–18). However, data are difficult to interpret because all of these studies were single-center retrospective cohorts (14–18). In addition, none was published in biologics era: two in 1960s (16,18), two more in the 1990s (15,17) and the last one in 2011 (14). Recently, in 2019, a multicenter study reported an incidence of 14.2% of stricture (7). However, only 246 patients were included, and the study was not designed specifically to address risk factors for stricture and the impact of treatment and biologics. We performed for the first time a multicenter cohort study on this burning issue in the modern era. The aim of this study was to assess incidence of and risk factors for colorectal stricture in UC in order to allow the best therapeutic management.

Methods

Study design and study population

A multicenter retrospective cohort study including all adult patients with UC followed at the Nancy University hospital between January 2004 and July 2019, and at the Luxembourg hospital between January 2004 and July 2019 was conducted. Inclusion criteria were a confirm diagnosis of UC, age ≥ 18 years, at least two follow-up visits and at least one

endoscopy to a study center. Exclusion criteria were a confirm diagnosis of CD and patients with unclassified colitis. UC 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) guidelines(19). A stricture was defined as a localized and persistent narrowing of the colorectal lumen based on endoscopy or radiologic assessment, excluding obvious polypoid lesions and anastomotic stricture (1,12,13,18). Strictures were defined as benign or malignant on the basis on histopathology, either obtained on biopsies or surgery. This study was approved by the local ethical committees and according to local regulations, and all human participants gave written informed consent.

Data collection

Three authors (PAL, SS and LG) collected in patients' medical records the following data for each patient: date of birth, date of UC diagnosis, age at diagnosis according to Montreal classification(20), family history of IBD, smoking status (non-smoker, former smoker, or active smoker), history of stricture, history of appendicectomy and colectomy, disease extent with the cumulative Montreal classification(20), previous IBD medical treatments (including start and end date of therapy), date of the last follow-up. In case of history of stricture, the following characteristics were also collected: date of diagnosis, location, length, surmountable by endoscopy, need of colectomy, association with dysplasia or colorectal cancer.

Statistical Analysis

Categorical variables were described by numbers and percentage and continuous variables by median and interquartile range [Q1; Q3]. Characteristics were compared between centers using Chi square and Fisher's test as appropriate.

Survival analysis: survival curves were built using the the Kaplan-Meier method. To identify prognostic factors for colorectal stricture in UC, bivariable and multivariable Cox proportional hazards models were performed. Candidate variables to the multivariable model had to have a p-value < 0.2 in bivariable Cox model. A stepwise selection procedure was applied to retain significant factors. The significant threshold was fixed at 5%. All analyses were performed using SAS® software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Patients characteristics

After careful review of medical records, a total of 439 patients with UC were included (*Table 1*). Among them, 232 were women (52.8%). The median age at the diagnosis of UC was 31 years [Q1=23; Q3=43]. Regarding age at diagnosis with the Montreal classification, 27 patients (6.2%) were diagnosed before 17 years (A1), 274 patients (62.4%) between 17 and 40 years (A2) and 138 patients (31.4%) after 40 years (A3). UC cumulative phenotype using the Montreal classification was mainly pancolitis (E3) for 225 patients (51.3%). Proctitis (E1) and left-sided colitis (E2) were diagnosed in 65 (14.8%) and 149 (33.9%) patients, respectively. The median follow-up duration was 9.6 years [5.2; 15.1]. The Kaplan-Meier curve of survival estimate is provided in Figure 1. Tobacco exposure was found in 135 patients (30.8%), and 45 (10.3%) were active smokers at last news. Only few patients had a family history of IBD (29/439, 6.6%) and of appendicectomy (25/270, 10.7%). 5-aminosalicylic acid (5-ASA) was the most given therapy (403/439, 91.8%). Then in order of frequency, treatments used were steroids (283/439, 64.5%), anti-tumor necrosis factor agents (TNF) (247/439, 56.3%), immunosuppressant agents (thiopurine, methotrexate) (113/249, 25.7%) and vedolizumab (91/439, 20.7%). Finally, the colectomy rate in our series was 14.1% (62/439).

Incidence and characteristics of colorectal stricture

Incidence of colorectal stricture in our cohort was 3.6% (n=16). Characteristics of patients are presented in Table 2. Of patients complicated by stricture event, 8 were women (50%). The median age at UC diagnosis was 41 years [23.7; 53.0] and the median age at stricture diagnosis was 47.9 years [41.0; 65.0]. The median follow-up duration was 11.8 years [5.3; 15.8] and the median time to onset of stricture from UC diagnosis was 11.5 years [5; 15.3]. Cumulative Montreal classification in order of frequency for age was A3 (9/16, 56.3%), A2 (6/16, 37.5%) and A1 (1/16, 6.2%), and for extension was E3 (9/16, 56.3%), E2 (6/16, 37.5%) and E1 (1/16, 6.2%). Tobacco exposure was found in 7 patients (43.8%), and 2 (12.5%) were active smokers at last news. None had family history of IBD or of appendicectomy. Regarding treatment, 12 patients received 5-ASA (75%), 13 steroids (81.3%), 4 immunosuppressant (25%), 10 anti-TNF agents (62.5%) and 4 vedolizumab (25%).

Stricture were distributed as follows: 5 in the rectum (31.2%), 7 in the left colon (43.8%) and 4 in the right colon (25%). The median length of stricture was 25 mm [10; 50]. In 50% of cases the stricture was surmountable by the endoscope. Dysplasia was found in 6 patients (42.9%) and among them 5 developed a colorectal cancer (33.3%). Finally, the colectomy rate for patients with stricture was 75% (12/16).

Risk factors for colorectal stricture

In the bivariate analysis (Supplementary Table 1), the Montreal A3 was associated with a higher risk of stricture ($p=0.0104$) compared to Montreal A2 and A1. In addition, a previous exposure to steroids was also at higher risk of stricture (HR=2.51, CI 95% 0.71-8.82), while 5-ASA was associated with a lower risk (HR=0.30, CI 95% 0.10-0.93). No significant difference was found with the following factors: smoking status, family history of IBD, appendectomy, disease extension using Montreal classification and a previous exposure with anti-TNF, immunosuppressant or vedolizumab. There was no significant correlation between age at diagnosis, exposure to 5-ASA and steroids. Similarly, in the multivariate analysis, the Montreal A3 ($p=0.008$) and use of steroids (HR=4.1, CI 95% 1.1-16.1; $p=0.042$) were confirmed as risk factors for stricture, while patients treated with 5-ASA had a lower risk for stricture occurrence (HR=0.3, CI 95% 0.1-0.9; $p=0.029$) (Table 3).

Discussion

The stricture occurs in long-standing UC due to repeated wall healing in response to the chronic inflammation(2,4,14). We investigated data from 439 patients with UC followed at the Nancy University hospital and the Luxembourg hospital to identify any risk factors for colorectal stricture in the modern era. Sixteen patients experienced this complication for an incidence of 3.6%. In the literature stricture's incidence ranges from 1.5% to 14.2%(7,14–18). The first two studies, published in 1960s, were single-center cohorts which found an incidence of 6.3%(18) and 11.2%(16). More recent single-center cohort studies, published in 1990s and 2011, showed incidence of 1.5%(14), 3.2%(17) and 5%(15). Our results are in accordance with these last results. These findings also highlight a decrease in the incidence of stricture over time. We can hypothesize that the development of the therapeutic armamentarium and of management strategies allowed this trend. However, in our study biologics were not associated with a lower risk of stricture. Recently, Xu et al.(7) found an

incidence of 14.2% in a multicenter cohort. Though, only 246 patients were included in this study contrary to the other studies which included 465 to 1156 patients(14–18), which may impact on the reliability of results. Criteria of the colorectal stricture diagnosis can also explain the difference in results between studies. All of them included strictures diagnosed using barium enema or colonoscopy(7,14–18). Surgery findings were also used in 3 studies(7,15,16) and tomography imaging in only one(7). The stricture is defined by a localized and persistent narrowing of gut lumen, but this narrowing is a subjective criterium and depends on the physician's opinion. Yamagata et al.(14) used an objective criterium of a diameter less than 50% of the neighboring colonic, which can explain why they reported the lowest incidence rate of colorectal stricture of 1.5%. Regarding dysplasia and colorectal cancer, we found rates of 42.9% and 33.3% in patients with stricture, respectively. In a nationwide retrospective study of patients with IBD undergoing surgery for colonic strictures, dysplasia or cancer were found in 3.5% of them and up to 10% in UC(9). In a single-center study, malignancy was reported in 24% of strictures(15). A similar rate of malignancy of 25.7% associated to stricture was showed in a recent multicenter study(7). Moreover, it has been shown that 30% of strictures initially considered as benign after biopsies, are later discovered to be cancer(21). Our results show higher rates of dysplasia and cancer associated to stricture. May be these outcomes can be explained by the relationship between the over risk both of colorectal cancer and stenosis induced by a long-standing disease(15,22). However, the low number of strictures in our cohort can also affected the accuracy and the representativeness of these rates. A larger cohort is needed to achieve stronger and more reliable results in this field. The colectomy rate in our cohort was of 14.1%, which is congruent with the current literature. Indeed, a recent narrative review showed that the 5- and 10-year cumulative risk of colectomy is 10-15%(5). A recent analysis of a five-years follow-up population-based European cohort of 717 patients, reported that 6% of patients undergo colectomy(23). Another review demonstrated that patients with pancolitis at diagnosis had a 10-year cumulative colectomy rate of 19%(24). Among patients with stricture, the colectomy rate was of 75%, highlighting the need of surgery in this condition. The association with dysplasia and colorectal cancer is the most frequent to reason which lead to surgery due to the potential difficulty of performing endoscopic monitoring in these patients(8). The high rates of dysplasia and cancer in our cohort also

explain our colectomy rate for patients with stricture because surgery is the main therapeutic option in this situation.

Several studies already suggested that long-standing disease patients have a higher risk of colorectal stricture(2,4,7,14). The median time to onset of stricture from UC diagnosis was 11.5 years [5; 15.3] in our cohort. A median time of stricture onset of 13.3 years (\pm 9.9)(17), 14.5 years [1.5; 35](15) and 15.6 years (\pm 8.6)(14) were found in studies which assess this complication in the literature. However, none reported that age at diagnosis can influence its occurrence. For the first time, our work found that the Montreal A3 is associated with a higher risk of colorectal stricture, compared to Montreal A2 and A1 ($p=0.008$). One hypothesis to explain this finding could be that in current IBD management strategies, physicians have a greater aggressive behavior in younger patients. In the past decades, we have seen treatment paradigm shift, from a conventional "step-up" approach toward a "top-down" early intervention(25,26). The target of this new approach is to stop chronic inflammation which leads to bowel damage. Younger patients have less comorbidities, allowing a safer use of biologics, combination therapy with immunosuppressant agents and surgery as a last resort. Another explanation may be the reversible behavior of colorectal stricture. Indeed, considering the mechanisms involved in response to chronic inflammation, it is suggested that intestinal strictures can be reversible with optimal medical treatment(10,12). A case report of rectal stricture showed reverting to normal after starting treatment(27). To date, irreversible damages that occur in CD are less certain in UC, and a quantitative tool to assess this issue, as the Lémann index in CD, is still lacking for UC(2,4). Steroids use (HR=4.1, CI 95% 1.1-16.1; $p=0.042$) was associated to a higher risk of stricture, while patients treated with 5-ASA had a lower risk for stricture occurrence (HR=0.3, CI 95% 0.1-0.9; $p=0.029$). Therapeutic strategy in UC is based on the severity, extent and pattern of the disease(20). Systemic steroids are appropriate in patients with moderate to severe activity and IV steroids for acute severe ulcerative colitis(19). While 5-ASA are indicated in mild to moderate disease(19). For this reason, it is likely that the use of steroids and 5-ASA are not directly responsible for colorectal stricture as risk factors, but rather represent markers of disease severity and are more likely associated and predictive factors for this complication. To the best of our knowledge, this study showed for the first time an increased risk for colorectal stricture in Montreal A3 patients. Other relevant strengths of our work were the multicenter design of the study and the large sample size

which is similar to studies who assessed this issue. On the other hand, there were also some limitations including the retrospective design that can lead to missing data. The follow-up time was perhaps also too short in our cohort (median 9.6 years [5.2; 15.1]), although it was longer in patients with stricture (median 11.8 years [5.3; 15.8]).

In conclusion, this study found an incidence of 3.6% of stricture and identified the Montreal A3 as a risk factor for colorectal stricture in UC. In addition, we found that the use of steroids and 5-ASA were associated and predictive factors for this complication. Physicians should have to pay attention to these factors in daily practice in order to ensure the best therapeutic approach. Further studies, in larger cohorts with long enough follow-up, are needed to evaluate whether treatment with biologics are associated with a lower risk of stricture and whether an earlier intervention may prevent or reverse this complication.

Table and figures

Table 1: Patients characteristics

Figure 1: The Kaplan-Meier curve of survival estimate

Table 2: Patients and stricture characteristics

Table 3: Factors associated with stricture occurrence (multivariate analysis)

Supplementary Table 1: Factors associated with stricture occurrence (bivariate analysis)

Table 1: Patients characteristics

	N	%/median	Q1	Q3
Gender				
Female	232	52.8%		
Median age at UC diagnosis (years)	439	31	23	43
Montreal A				
A1: ≤16 years	27	6.2%		
A2: 17-39 years	274	62.4%		
A3: ≥40 years	138	31.4%		
Montreal E				
E1 (proctitis)	65	14.8%		
E2 (left-sided colitis)	149	33.9%		
E3 (pancolitis)	225	51.3%		
Median follow-up (years)	439	9.6	5.2	15.1
Smoking				
Active smoker	45	10.3%		
Former smoker	90	20.5%		
Non-smoker	304	69.2%		
Family history of IBD	29	6.6%		
Appendicectomy	25	10.7%		
Colectomy	62	14.1%		
IBD treatments				
5-ASA	403	91.8%		
Steroids	283	64.5%		
Immunosuppressant (thiopurine, methotrexate)	113	25.7%		
Anti-TNF	247	56.3%		
VDZ	91	20.7%		

Anti-TNF, anti-tumor necrosis factor; IBD, inflammatory bowel disease; N, number; Q, quartile; VDZ, vedolizumab; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid;

Table 2: Patients and stricture characteristics

	N	%/median	Q1	Q3
Gender				
Female	8	50		
Median age at UC diagnosis (years)	16	41	23.7	53.0
Montreal A				
A1: ≤16 years	1	6.3%		
A2: 17-39 years	6	37.5%		
A3: ≥40 years	9	56.3%		
Montreal E				
E1 (proctitis)	1	6.2%		
E2 (left-sided colitis)	6	37.5%		
E3 (pancolitis)	9	56.3%		
Median Follow-up (years)	16	11.8	5.3	15.8
Smoking				
Active smoker	2	12.5%		
Former smoker	5	31.3%		
Non-smoker	9	56.3%		
Family history of IBD	0	0%		
Appendicectomy	0	0%		
Colectomy	12	75%		
IBD treatments				
5-ASA	12	75%		
Steroids	13	81.3%		
Immunosuppressant	4	25%		
Anti-TNF	10	62.5%		
VDZ	4	25%		
Median age at stricture diagnosis (years)	16	47.9	41.0	65.0
Median duration onset of stricture (years)	16	11.5	5	15.3
Location of stricture				
Rectum	5	31.2%		
Left colon	7	43.8%		
Right colon	4	25%		
Stricture length (mm)	16	25	10	50
Associated with dysplasia	6	42.9%		
Associated with colorectal cancer	5	33.3%		

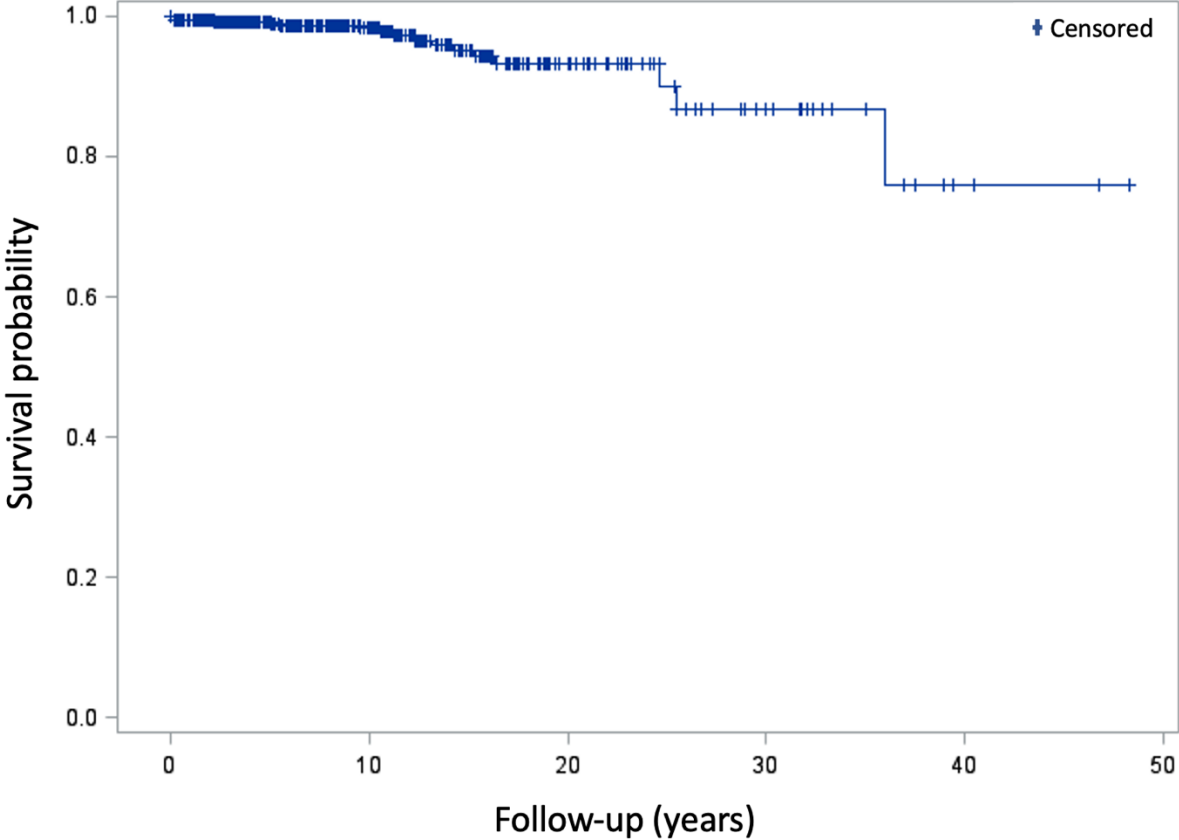
Anti-TNF, anti-tumor necrosis factor; IBD, inflammatory bowel disease; N, number; Q, quartile; VDZ, vedolizumab; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid;

Table 3: Factors associated with stricture occurrence (multivariate analysis)

	Total population (N)	Stricture n (%)	Hazard ratio	CI 95%	p-value
Total n of patients	439	16 (3.6%)			
Montreal A					
A3: ≥40 years	138	9 (6.5%)	1		0.008
A2: 17-39 years	274	6 (2.2%)	0.2	(0.1 - 0.6)	
A1: ≤16 years	27	1 (3.7%)	0.1	(0.1 - 1.5)	
IBD treatments					
5-ASA					
No	36	4 (11%)	1		0.029
Yes	403	12 (3%)	0.3	(0.1 - 0.9)	
Steroids					
No	156	3 (1.9%)	1		0.042
Yes	283	13 (4.6%)	4.1	(1.1 - 16.1)	

Anti-TNF, anti-tumor necrosis factor; CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; N, number; VDZ, vedolizumab; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid

Figure 1: The Kaplan-Meier curve of survival estimate



Supplementary Table 1: Factors associated with stricture occurrence (bivariate analysis)

	Total population (N)	Stricture n (%)	Hazard ratio	CI 95%	p-value
Total n of patients	439	16 (3.6%)			
Gender					0.908
Male	207	8 (3.9%)	1		
Female	232	8 (3.4%)	0.9	(0.4 - 2.5)	
Montreal A					0.010
A3: ≥40 years	27	9 (6.5%)	1		
A2: 17-39 years	138	6 (2.2%)	0.2	(0.1 - 0.6)	
A1: ≤16 years	274	1 (3.7%)	0.3	(0.1 - 2.4)	
Montreal E					0.643
E1 (proctitis)	65	1 (1.5%)	1		
E2 (left-sided colitis)	149	6 (4%)	2.8	(0.3 - 22.9)	
E3 (pancolitis)	225	9 (4%)	2.5	(0.3 - 19.7)	
Smoking					0.491
Non-smoker	304	9 (3%)	1		
Former smoker	90	5 (5.6%)	1.9	(0.6 - 5.8)	
Active smoker	45	2 (4.4%)	1.5	(0.3 - 7.0)	
Family history of IBD					0.996
No	241	5 (2.1%)	1		
Yes	29	0 (0%)	0	0	
Appendicectomy					0.993
No	414	16 (3.9%)	1		
Yes	25	0 (0%)	0	0	
IBD treatments					
5-ASA					0.037
No	36	4 (11.1%)	1		
Yes	403	12 (3%)	0.3	(0.1 - 0.9)	
Steroids					0.152
No	156	3 (1.9%)	1		
Yes	283	13 (4.6%)	2.5	(0.7 - 8.8)	
Immunosuppressant					0.644
No	326	12 (3.7%)	1		
Yes	113	4 (3.5%)	0.8	(0.3 - 2.4)	
Anti-TNF					0.228
No	192	6 (3.1%)	1		
Yes	247	10 (4.1%)	1.9	(0.7 - 5.5)	
VDZ					0.289
No	348	12 (3.5%)	1		
Yes	91	4 (4.4%)	1.9	(0.6 - 5.9)	

Anti-TNF, anti-tumor necrosis factor; CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; N, number; VDZ, vedolizumab; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid

References

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. avr 2017;389(10080):1756-70.
2. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2012;18(7):1356-63.
3. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding?: Figure 1. *Gut*. avr 2012;61(4):633-633.
4. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. janv 2020;18(1):14-23.
5. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mars 2018;16(3):343-356.e3.
6. Chevaux J-B, Bulois P. Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc*. mars 2013;43(3):129-33.
7. Xu W, Ding W, Gu Y, Cui L, Zhong J, Du P. Risk Factors of Colorectal Stricture Associated with Developing High-Grade Dysplasia or Cancer in Ulcerative Colitis: A Multicenter Long-term Follow-up Study. *Gut Liver*. 11 déc 2019;
8. Coviello LC, Stein SL. Surgical management of nonpolypoid colorectal lesions and strictures in colonic inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. juill 2014;24(3):447-54.
9. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugier L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. oct 2015;13(10):1770-5.
10. Goulston SJ, McGovern VJ. The nature of benign strictures in ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 7 août 1969;281(6):290-5.

11. Rieder F, Brenmoehl J, Leeb S, Scholmerich J, Rogler G. Wound healing and fibrosis in intestinal disease. *Gut*. 1 janv 2007;56(1):130-9.
12. Graham MF, Willey A, Adams J, Yager D, Diegelmann RF. Interleukin 1 beta down-regulates collagen and augments collagenase expression in human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology*. févr 1996;110(2):344-50.
13. Gordon IO, Agrawal N, Goldblum JR, Focchi C, Rieder F. Fibrosis in ulcerative colitis: mechanisms, features, and consequences of a neglected problem. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2014;20(11):2198-206.
14. Yamagata M, Mikami T, Tsuruta T, Yokoyama K, Sada M, Kobayashi K, et al. Submucosal Fibrosis and Basic-Fibroblast Growth Factor-Positive Neutrophils Correlate with Colonic Stenosis in Cases of Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2011;84(1):12-21.
15. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut*. juill 1992;33(7):938-41.
16. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J*. 11 juin 1966;1(5501):1442-7.
17. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. mars 1990;35(3):349-52.
18. Edwards FC, Truelove SC. THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS. III. COMPLICATIONS. *Gut*. févr 1964;5:1-22.
19. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 juin 2017;11(6):649-70.

20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
21. Rutter MD. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 1 déc 2004;53(12):1813-6.
22. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A, Simon T, Allez M, et al. Risk of Colorectal High-Grade Dysplasia and Cancer in a Prospective Observational Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. juill 2013;145(1):166-175.e8.
23. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort—An Epi-IBD Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 févr 2019;13(2):198-208.
24. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts: Inflammatory Bowel Diseases. mars 2012;18(3):573-83.
25. Devlin SM, Panaccione R. Evolving Inflammatory Bowel Disease Treatment Paradigms: Top-Down Versus Step-Up. *Medical Clinics of North America*. janv 2010;94(1):1-18.
26. Berg DR, Colombel J-F, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 14 nov 2019;25(12):1896-905.
27. Kirsner JB, Palmer WL, Klotz AP. Reversibility in Ulcerative Colitis: Clinical and Roentgenologic Observations. *Radiology*. juill 1951;57(1):1-14.

BIBLIOGRAPHIE

1. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2012;18(7):1356-63.
2. Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Have Similar Burden and Goals for Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* janv 2020;18(1):14-23.
3. Graham MF, Willey A, Adams J, Yager D, Diegelmann RF. Interleukin 1 beta down-regulates collagen and augments collagenase expression in human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology.* févr 1996;110(2):344-50.
4. Chevaux J-B, Bulois P. Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc.* mars 2013;43(3):129-33.
5. 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). *Digestive and Liver Disease.* févr 2013;45(2):89-94.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology.* janv 2012;142(1):46-54.e42.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1 nov 1996;39(5):690-7.
8. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings.* nov 2014;89(11):1553-63.
9. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet.* avr 2017;389(10080):1756-70.

10. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. juin 2011;474(7351):307-17.
11. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011: *American Journal of Gastroenterology*. avr 2015;110(4):564-71.
12. The International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. nov 2012;491(7422):119-24.
13. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts: *Inflammatory Bowel Diseases*. mars 2012;18(3):573-83.
14. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 1 nov 2015;9(11):945-65.
15. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 9 avr 2015;372(15):1441-52.
16. Cheddani H, Dauchet L, Fumery M, Charpentier C, Marie Bouvier A, Dupas J-L, et al. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. oct 2016;111(10):1428-36.
17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
18. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin. *Acta Endosc*. juin 2013;43(4):207-13.

19. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 juin 2017;11(6):649-70.
20. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. sept 2005;19 Suppl A:5A-36A.
21. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort: Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. août 2015;21(8):1794-800.
22. Loftus EV. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. déc 2004;6(6):506-13.
23. Terg R, Sambuelli A, Coronel E, Mazzuco J, Cartier M, Negreira S, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Am J Gastroenterol*. :10.
24. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. nov 2013;7(10):827-51.
25. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2462-76.
26. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity Reviews*. avr 2014;13(4-5):463-6.

27. Daude S, Remen T, Chateau T, Danese S, Gastin I, Baumann C, et al. Comparative accuracy of ferritin, transferrin saturation and soluble transferrin receptor for the diagnosis of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2020;51(11):1087-95.
28. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational Research.* avr 2012;159(4):313-25.
29. Maréchal C, Aimone-Gastin I, Baumann C, Dirrenberger B, Guéant J-L, Peyrin-Biroulet L. Compliance with the faecal calprotectin test in patients with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal.* août 2017;5(5):702-7.
30. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of Prospective Studies. *Radiology.* avr 2008;247(1):64-79.
31. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 30 juin 1994;330(26):1841-5.
32. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* avr 2012;61(4):535-42.
33. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding?: Figure 1. *Gut.* avr 2012;61(4):633-633.
34. Andersen K, Vogt C, Blondin D, Beck A, Heinen W, Aurich V, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: Prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *European Journal of Radiology.* avr 2006;58(1):140-6.
35. Lee HW, Park SJ, Jeon SR, Ye BD, Park JJ, Cheon JH, et al. Long-Term Outcomes of Endoscopic Balloon Dilatation for Benign Strictures in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 15 2018;12(5):530-6.

36. Reinglas J, Bessissow T. Strictures in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Is There a Role for the Gastroenterologist or Do We Always Need a Surgeon? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* juill 2019;29(3):549-62.
37. Rutter MD. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut.* 1 déc 2004;53(12):1813-6.
38. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* oct 2015;13(10):1770-5.
39. Yamagata M, Mikami T, Tsuruta T, Yokoyama K, Sada M, Kobayashi K, et al. Submucosal Fibrosis and Basic-Fibroblast Growth Factor-Positive Neutrophils Correlate with Colonic Stenosis in Cases of Ulcerative Colitis. *Digestion.* 2011;84(1):12-21.
40. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut.* juill 1992;33(7):938-41.
41. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J.* 11 juin 1966;1(5501):1442-7.
42. Edwards FC, Truelove SC. THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS. III. COMPLICATIONS. *Gut.* févr 1964;5:1-22.
43. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* mars 1990;35(3):349-52.
44. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* janv 2020;17(1):1-2.
45. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1 oct 2011;5(5):477-83.

46. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal Healing Predicts Late Outcomes After the First Course of Corticosteroids for Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juin 2011;9(6):483-489.e3.
47. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2004;126(2):451-9.
48. Chateau T, Feakins R, Marchal-Bressenot A, Magro F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Histological Remission in Ulcerative Colitis: Under the Microscope Is the Cure. *The American Journal of Gastroenterology*. févr 2020;115(2):179-89.
49. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 mai 2016;(5):CD000544.
50. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, Moayyedi P. Efficacy of Oral vs. Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis: *American Journal of Gastroenterology*. févr 2012;107(2):167-76.
51. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1179-92.
52. Doherty GA, Cheifetz AS. Management of acute severe ulcerative colitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. août 2009;3(4):395-405.
53. Troncone E, Monteleone G. The safety of non-biological treatments in Ulcerative Colitis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 juill 2017;16(7):779-89.
54. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, Lichtenstein GR, Axler J, Riddell RH, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 juill 2017;11(7):785-91.

55. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 11 août 2015 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007560.pub3>
56. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee: American Journal of Gastroenterology. mars 2010;105(3):501-23.
57. Lawton J, Achit H, Pouillon L, Boschetti E, Demore B, Matton T, et al. Cost-of-illness of inflammatory bowel disease patients treated with anti-tumour necrosis factor: A French large single-centre experience. United European Gastroenterology Journal. août 2019;7(7):908-13.
58. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. févr 2014;146(2):392-400.e3.
59. D'Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel diseases: from symptomatic control to mucosal healing. Immunotherapy. mai 2019;11(7):565-75.
60. Amiot A, Filippi J, Abitbol V, Cadiot G, Laharie D, Serrero M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 14 avr 2020 [cité 11 mai 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15717>
61. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 4 mai 2017;376(18):1723-36.
62. Pugliese N, Roda G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Emerging therapies for the treatment of ulcerative colitis. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2 janv 2020;25(1):71-9.
63. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. févr 2020;158(3):550-61.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La RCH est de plus en plus reconnue comme une maladie progressive et destructrice. Les patients touchés par cette maladie peuvent à terme, développer plusieurs complications, telles que la sténose colo-rectale. Peu d'études se sont intéressées à ce sujet, et les facteurs de risque de sténose dans la RCH sont pour l'heure inconnus.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus les patients suivis au CHRU de Nancy et au CH du Luxembourg entre 2004 et 2019 dans une étude de cohorte multicentrique rétrospective.

Résultats : 439 patients suivis pour RCH ont été inclus. L'incidence de la sténose colorectale était de 3,6%. L'âge médian au diagnostic de sténose était de 47,9 ans [41,0; 63,0], et le délai médian d'apparition de la sténose après le diagnostic de RCH était de 11,5 ans [5; 15,3]. L'âge classé Montréal A3 ($p=0,008$) et l'utilisation de corticoïdes ($HR=4,1$, CI 95% 1,1-16,1; $p=0,042$) étaient associés à un risque accru de sténose, alors que les patients traités par 5-ASA avaient un risque plus faible ($HR=0,3$, CI 95% 0,1-0,9; $p=0,029$). L'anatomopathologie révélant de la dysplasie chez 6 patients avec une sténose (42,9%), et 5 patients avec une sténose ont développé un cancer colorectal (33,3%).

Conclusion : L'âge supérieur à 40 ans au diagnostic de RCH constitue un facteur de risque de sténose colorectale. L'utilisation de corticoïdes et de 5-ASA constitue un facteur prédictif de cette complication, probablement associés à d'autres facteurs. Ces données doivent être prises en compte en pratique clinique quotidienne, afin de prévenir au mieux l'apparition de complications.

TITRE EN ANGLAIS : Incidence and risk factors for colorectal stricture in ulcerative colitis : a multicenter study

THESE : MEDECINE SPECIALISÉE - GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE ANNEE 2020

MOTS-CLES : Rectocolite hémorragique, sténose colique, traitements biologiques

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
