

MICI : prise en charge du patient opéré

Objectifs pédagogiques

- Savoir les modalités de suivi d'un patient opéré ;
- Connaître les indications d'un traitement prophylactique.

Introduction

La prévention de la récurrence post-opératoire au cours des MICI est un problème complexe, mais fréquent. Le risque de résection intestinale au cours de la maladie de Crohn (MC) dans une étude en population incluant 314 patients avec un suivi médian de 13,2 ans était évalué à 49% et 64% respectivement à 10 et 30 ans après le diagnostic [1]. Si la chirurgie permet généralement de passer un cap, elle ne permet pas de contrôler l'évolutivité de la maladie. Au cours de la rectocolite hémorragique (RCH), le risque de colectomie dans une étude en population incluant 368 patients avec un suivi médian de 15,1 ans était évalué à 16% et 28% respectivement à 10 et 30 ans après le diagnostic [1]. Il était classique de considérer que la chirurgie permettait de « guérir » la RCH. Ce concept est largement remis en cause en raison du risque élevé de poche chronique après coloproctectomie et anastomose iléoanale (AIA), et du risque de persistance de la maladie sur le rectum après colectomie totale et anastomose iléorectale (AIR), intervention de plus en plus souvent pratiquée au cours de la RCH chez la femme en période d'activité génitale

étant donné le risque d'hypofertilité après AIA [2].

La prise en charge postopératoire implique de connaître les facteurs favorisant la récurrence, d'en évaluer les conséquences et de les mettre en balance avec les avantages et inconvénients d'un traitement préventif. Étant donné les particularités propres à la MC et à la RCH, ces 2 situations seront développées séparément. Seuls les traitements préventifs de la récurrence postopératoire seront abordés ; les traitements curatifs une fois la rechute confirmée, ne diffèrent pas des traitements classiques des MICI.

La maladie de Crohn

La récurrence post-opératoire

HISTOIRE NATURELLE DE LA RÉCIDIVE APRÈS RÉSECTION ILÉO-COLIQUE DROITE

Le risque de récurrence clinique après résection iléocolique est élevé, évalué à 17-55% à 5 ans, 32-76% à 10 ans et 72-73% à 20 ans. Le risque de 2^e chirurgie, dans une étude en population, était évalué à 31% et 48% respectivement à 10 et 20 ans, et celui de 3^e chirurgie respectivement à 28% et 54% [1].

En fait, la récurrence clinique est précédée par la récurrence endoscopique. Ainsi, un an après rétablissement de la continuité, 80% des patients présentent des lésions inflammatoires de l'iléon sus-anastomotique [3]. Rutgeerts *et al.* ont proposé en 1990, un score décrivant la récurrence iléale après une résection iléo-



X. TRETON,
Vida SETAKHR,
Carmen STEFANESCU,
A. ATTAR, Y. PANIS,
Y. BOUHNİK (Clichy)

colique droite, avec 5 stades de sévérité croissante (i,0 à i,4). Ces auteurs ont montré qu'il existait une corrélation entre l'intensité des lésions endoscopiques mesurée par ce score et le délai de la récurrence clinique. Ainsi, chez 89 patients ayant eu une résection iléale « curative » (emportant toutes les lésions macroscopiques), 73% avaient à un an, une récurrence endoscopique mais seulement 20% étaient symptomatiques. La rémission clinique à 3 ans en fonction du score de Rutgeerts établi à 1 an de l'intervention chirurgicale était de : 95% (i,0 et i,1), 85% (i,2), 60% (i,3) et 5% (i,4). A 5 ans, la rémission était de 90% (i,0 et i,1), 60% (i,2), 35% (i,3) et 0% (i,4). Ces auteurs ont confirmé récemment ces données dans une étude de prévention de la récurrence post-opératoire par l'ornidazole, en montrant à nouveau la valeur prédictive de la récurrence endoscopique sur la récurrence clinique [4]. Ainsi, il est actuellement recommandé par l'IOIBD (International Organization of Inflammatory Bowel Disease) d'utiliser le score de Rutgeerts comme critère de jugement secondaire dans les essais de prévention de la récurrence post-opératoire [5]. Ce score endoscopique est d'autant plus important pour juger de l'activité de la MC en post-opératoire, car la chirurgie elle-même fausse l'interprétation des scores cliniques classiques comme le CDAI [5]. Ce score est utilisé en clinique afin de

Tirés à part : Pr Yoram Bouhnik, Pôle des maladies de l'appareil digestif - Hôpital Beaujon - 100, boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy.

juger l'instauration (ou non), d'un traitement postopératoire avant la survenue d'une rechute clinique. Cependant, la reproductibilité inter observateur de cette classification n'a pas été évaluée de façon prospective, ce qui pose des problèmes d'interprétation, notamment pour le score i2, couperet signant la récurrence.

L'intérêt de la vidéocapsule endoscopique a été évalué dans le diagnostic de la récurrence endoscopique postopératoire [6]. Les résultats étaient globalement décevants, principalement parce que l'iléon distal est parfois difficile à visualiser, conduisant à une sous-estimation de certaines récurrences sévères.

FACTEURS DE RISQUES DE RÉCURRENCE

La connaissance des facteurs de risques de récurrence est importante pour décider d'instaurer ou non un traitement postopératoire. Les principaux facteurs de risques étudiés sont rapportés dans le tableau II.

Le facteur de risque de récurrence postopératoire le mieux établi est le tabagisme [7]. Dans l'étude de Sutherland et al. [8], les taux de récurrence à 5 et 10 ans étaient respectivement de 36% et 70% chez les patients fumeurs *versus* 20% et 41% chez les non fumeurs (P=0.007). L'effet du tabac est plus délétère chez les femmes (RR = 4.2; IC 95% = 2.0-4.2) que chez les hommes (RR = 1.5; IC95% = 0.8-6.0) [8, 9]. Point fondamental, le sevrage tabagique permet une franche réduction du risque de récurrence et de recours à une seconde, voire une troisième, intervention chirurgicale [10, 11]. L'incitation répétée à obtenir un sevrage tabagique doit être une obsession en pratique quotidienne chez les sujets atteints de MC, mais plus encore, chez ceux qui doivent subir un traitement chirurgical.

Les autres facteurs de risques de récurrence postopératoire ont moins de poids, notamment car on ne peut pas agir sur eux. Ainsi, la présence d'une mutation de NOD2 confère un risque de récurrence et de nouvelle résection (OR = 3.29; IC 95% 1.13-9.56) [12]. Un délai entre les premiers symptômes et la chirurgie inférieur à 1 an et un phénotype perforant de la MC sont probablement des facteurs de risque de récurrence postopératoire [13]. Le taux plus élevé de

TABLEAU 1
SCORE ENDOSCOPIQUE DE RUTGEERTS (d'après [3])

Stade de Rutgeerts	Lésions endoscopiques à 1 an	Taux de récurrence clinique à 5 ans
Stade i0	Pas de lésions	5-10 %
Stade i1	≤ 5 ulcérations aphtoïdes	5-10 %
Stade i2	> 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale ou ulcérations plus larges ou ulcérations anastomotiques	20-40 %
Stade i3	Iléite diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire	50-70 %
Stade i4	Iléite diffuse avec ulcérations creusantes ou sténose	90-100 %

TABLEAU II
PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUES DE RÉCURRENCE POSTOPÉRATOIRE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN [56, 57]

<p>Facteurs de risque reconnus</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tabac : [OR 2.2; IC95% : 1.2-38] <input type="checkbox"/> Type d'intervention : <ul style="list-style-type: none"> • Anastomose iléorectale > résection iléocaecale > iléostomie définitive
<p>Facteurs de risque discutés</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Forme pénétrante (probable) <input type="checkbox"/> Chirurgie dans la 1^{re} année après le diagnostic (probable) <input type="checkbox"/> Plexite myentérique <input type="checkbox"/> Mutation NOD2 <input type="checkbox"/> Siège initial de la maladie <input type="checkbox"/> Manifestations extra-intestinales <input type="checkbox"/> Nombre de résections dans le même temps opératoire <input type="checkbox"/> Type d'anastomose <input type="checkbox"/> Nombre d'opérations
<p>Facteurs de risque non validés</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Age <input type="checkbox"/> Sexe <input type="checkbox"/> Transfusions péri-opératoires <input type="checkbox"/> Atteinte histologique des tranches de section <input type="checkbox"/> Présence d'un granulome

récurrence observé dans quelques études chez les patients ayant un début précoce de la MC semble en fait lié au suivi plus important disponible chez ces patients [14, 15].

Le type d'anastomose a été étudié dans des séries rétrospectives. Les anastomoses latéro-latérales mécaniques semblent être moins souvent associées au risque de récurrence que les anastomoses manuelles et les anastomoses termino-terminales [16, 17]. Ce point reste débattu, l'anastomose latéro-latérale mécanique étant actuellement la technique la plus répandue.

Les caractéristiques histologiques des marges de la pièce de résection ont fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont contradictoires. Ainsi, la présence de granulomes [18, 19] ou de

lésions histologiques inflammatoires au niveau de la marge proximale de résection [20] n'est classiquement pas retenue comme facteur de risque de récurrence précoce. Un essai contrôlé randomisé n'a pas montré de différence significative du taux de récurrence à 56 mois, en comparant la réalisation d'une marge saine de résection courte (2 cm) avec une marge saine plus longue (12 cm) [21]. En revanche, la présence d'une plexite myentérique (infiltrat de cellules inflammatoires autour des plexus nerveux myentériques) sur la marge proximale de la pièce était, dans une étude récente portant sur 59 patients suivis après résection iléo-colique droite, significativement associée à une récurrence endoscopique (> i2 du score de

Rutgeerts) précoce (3 mois) : RR = 4,36, IC 95% : 1,44-13,23, P=0,008 [22]. Qui plus est, il existait une corrélation entre la sévérité de la plexite et l'intensité des lésions endoscopiques (r=0,33, P=0,1) [22]. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres équipes, mais ils suggèrent que la présence d'une plexite myentérique au niveau de la marge proximale pourrait inciter à introduire un traitement préventif ou, au moins, à effectuer une surveillance endoscopique précoce.

Traitements préventifs de la récurrence

CORTICOÏDES

Les corticoïdes classiques et le budésonide ne sont pas des traitements d'entretien de la MC et ne permettent donc pas de diminuer le risque de récurrence, aussi bien en pré qu'en post-opératoire, comme l'ont montré deux méta-analyses [23, 24].

DÉRIVÉS SALICYLÉS (5ASA)

Les données de la littérature sont parfois divergentes, mais la plupart des essais contrôlés contre placebo sont en faveur d'un effet modeste des dérivés salicylés pour réduire le taux de récurrence clinique et endoscopique. Ainsi, la méta-analyse de Camma montre une réduction du risque absolu de récurrence clinique de 13% en faveur des 5 ASA (IC 95% : - 21,8% à - 4,5% ; P=0,003) [25]. Une seconde méta-analyse du même groupe était négative, à l'exception d'un sous-groupe de patients ayant eu une résection isolée intestinale, chez qui les 5ASA diminuaient le taux de récurrence clinique de 10% [26]. Ainsi, la mésalazine à la posologie de 2.4 à 4 grammes par jour est considérée comme un traitement à l'efficacité faible mais significative, de la récurrence postopératoire.

ANTIBIOTIQUES

Un essai prospectif contrôlé randomisé contre placebo a montré que le métronidazole (20 mg/kg/jour) pris pendant 3 mois à partir du 7^e jour postopératoire après résection iléocolique droite pour MC était associé à une diminution du risque de récurrence endoscopique sévère au 3^e mois (13% vs 43%, p<0,02) mais cette différence n'était

plus significative à 1 et 3 ans [27]. Un autre essai émanant de la même équipe a montré que l'ornidazole, à la dose de 1g/jour pendant 12 mois, était associé à une réduction significative des taux de récurrence endoscopique (54% vs 79% ; P=0,04) et clinique (8% vs 37% ; P=0,002) à un an mais pas à 3 ans [4]. Ce traitement reste néanmoins limité par sa tolérance médiocre. Un travail plus récent, communiqué sous forme d'abstract lors de la DDW 2008, a montré que l'association pendant 3 mois de métronidazole et d'azathioprine augmentait la proportion de patients maintenus en rémission endoscopique à court terme.

AZATHIOPRINE (AZA) ET 6-MERCAPTOPURINE (6-MP)

L'efficacité des analogues des purines dans la prévention de la récurrence post-opératoire n'est pas solidement établie car les deux seuls essais randomisés disponibles, tous deux publiés en 2004, sont contradictoires et diffèrent sur le plan méthodologique. L'essai de Hanauer *et al.* a inclus 131 patients opérés, randomisés en 3 bras : 6-MP (50 mg/jour), mesalazine (3g/jour) et placebo [28]. À 24 mois, les taux de récurrences cliniques et endoscopiques étaient respectivement de 50% et 43% (6-MP), 58% et 63% (mesalazine) et 77% et 64% (placebo). La 6-MP (Purinethol) était significativement supérieure au placebo (P<0,05), mais pas la mésalazine (P=0,12). Cet essai est cependant critiquable : les taux de récurrence clinique supérieurs aux taux de récurrence endoscopique suggèrent que des patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable étaient considérés en récurrence, la 6-MP n'était pas administrée à la posologie optimale, et près de 30% des patients inclus sont sortis de l'analyse en cours d'essai. Le second travail était un essai prospectif ouvert incluant 142 patients opérés, recevant après randomisation de l'azathioprine (2mg/kg/jour) ou de la mésalazine (3g/jour) [29]. A 24 mois, le taux de récurrence clinique était équivalent dans les deux bras. Dans le sous-groupe des patients ayant des antécédents de résection intestinale, l'azathioprine était plus efficace que la mésalazine pour prévenir une nouvelle récurrence clinique (RR : 4,83 ; IC 95% : 1,47-15,8). Une

étude rétrospective récente a évalué l'impact d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine, 6MP ou méthotrexate) après une deuxième résection intestinale chez 14 patients par rapport à un groupe contrôle de 12 patients recevant un 5ASA ou aucun traitement [30]. Les taux de récurrence clinique à 3 ans dans le groupe immunosuppresseur et dans le groupe contrôle étaient respectivement de 25% et 60% (P<0,05). Les taux de troisième résection chirurgicale à 3 ans dans le groupe immunosuppresseur et dans le groupe contrôle étaient respectivement de 14% et 58% (P<0,02).

L'efficacité des analogues des purines après une première résection intestinale n'est donc pas clairement montrée, mais ce type de traitement semble prévenir la récurrence après une deuxième et une troisième résection. Un essai randomisé ouvert du GETAID en cours comparant l'azathioprine au 5ASA chez les malades à haut risque de récurrence devrait préciser la place de ces deux traitements dans la prévention de la récurrence postopératoire.

PROBIOTIQUES

Une préparation de probiotiques oraux, le VSL#3, caractérisée par une concentration élevée de bactéries et la présence d'un cocktail de 8 espèces bactériennes différentes ayant un potentiel synergétique entre elles a démontré son efficacité dans la prévention de la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn, mais il s'agit d'un abstract non publié *in extenso* et le produit n'est toujours pas disponible en France [31]. A ce jour, les autres essais contrôlés, randomisés, en double aveugle, contre placebo, ayant testé différentes souches de probiotiques (lactobacillus GG32, Lactobacillus Johnsonii LA1 [33, 34]) en prévention de la récurrence clinique et endoscopique, après résection iléocolique droite sont tous négatifs. De nombreux facteurs peuvent entrer en considération, comme les problèmes de galéniques utilisées pour maintenir en vie les micro-organismes jusqu'à leur site d'action, le choix des souches et des éventuels mélanges de souches à associer pour une meilleure efficacité. En l'état des connaissances actuelles, les probiotiques, bien que conceptuellement intéressants, ne

doivent donc actuellement pas être prescrits dans cette indication.

AUTRES TRAITEMENTS

Une étude pilote récente a évalué chez 7 malades opérés un traitement par infliximab associé au méthotrexate (10 mg/semaine *per os*) [35]. Ce groupe de patients était comparé à 16 contrôles, traités en postopératoire par 5ASA [35]. A 2 ans, tous les patients du groupe anti-TNF étaient en rémission clinique et endoscopique *versus* 25% dans le groupe contrôle. Ces résultats encouragent la réalisation d'essais contrôlés randomisés testant les traitements anti-TNF à visée préventive de la récurrence post-opératoire. Cette stratégie de type « top-down » pourrait avoir l'avantage de prévenir la réapparition des lésions et changer peut-être le cours évolutif naturel de la maladie, mais cela reste à démontrer. Elle se heurte néanmoins au risque d'administrer un traitement majeur pour une durée indéterminée chez des patients en rémission.

Le Purepa® (mélange d'acides gras omega-3) était associé à une réduction significative du taux de récurrence endoscopique à un an dans un essai contrôlé versus placebo, mais publié seulement sous forme d'abstract en 1997 et toujours pas *in extenso* [36]. L'interleukine 10 n'était pas efficace dans un essai contrôlé randomisé versus placebo [37]. Le méthotrexate n'a pas été spécifiquement évalué dans des essais contrôlés dans la prévention de la récurrence postopératoire.

Prise en charge postopératoire de la maladie de Crohn en pratique

L'attitude antérieure « attentiste » de ne pas surveiller les patients en post-opératoire et de ne traiter qu'en cas de récurrence clinique n'est pas satisfaisante, étant donné le taux élevé de récurrence. La décision d'introduire ou non un traitement préventif postopératoire doit être prise au cas par cas, en prenant en compte les facteurs généraux de risques de récurrence et le risque individuel.

Les principaux facteurs généraux de risque de récurrence sont le tabagisme actif (surtout chez les femmes), le phé-

notype perforant de la MC et peut-être la présence d'une plexite myenterique sévère sur la marge proximale de la pièce de résection iléale.

Les facteurs individuels à considérer sont les antécédents de résection intestinale étendue, la menace d'insuffisance intestinale par syndrome de grêle court en cas de chirurgie itérative, l'existence de lésions laissées en place lors du traitement chirurgical (stricturoplastie) ou siègeant sur d'autres sites (lésions anopérinéales).

Le choix de la nature du traitement préventif est difficile en raison du manque de résultats tranchés dans la littérature. Deux stratégies sont possibles en l'absence de facteur de risque élevé de récurrence (Fig. 2) : ne pas prescrire d'emblée de traitement ou bien prescrire systématiquement un traitement par dérivés salicylés (3 à 4 g/jour) puis réajuster le traitement en fonction des résultats d'une iléocoloscopie qui sera réalisée au mieux au 6^e mois (classiquement entre le 3^e et le 12^e mois) de l'intervention (ou du rétablissement de continuité) :

- en l'absence de récurrence endoscopique significative (stade i0 ou i1) : ne pas modifier la stratégie choisie en postopératoire immédiat ;
- en présence d'une récurrence endoscopique sévère (stade i3 ou i4) : prescrire un traitement immunosuppresseur [azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/jour), 6-mercaptopurine (1,5 mg/kg/jour), méthotrexate (25 mg/sem SC ou IM)], voire une biothérapie en cas d'intolérance aux immunosuppresseurs ;
- en présence d'une récurrence endoscopique modérée (stade i2) : discuter entre dérivés salicylés et immunosuppresseurs.

En revanche, chez les patients à risque élevé de rechute, on peut débuter de façon systématique un traitement immunosuppresseur en postopératoire. La question de proposer une surveillance endoscopique systématique chez ces patients n'est pas tranchée et doit être discutée au cas par cas. Elle permettrait, en cas de récurrence endoscopique sévère malgré le traitement immunosuppresseur, de discuter un changement d'immunosuppresseur ou le passage à une biothérapie. Ces

stratégies semblent logiques mais n'ont pas été évaluées.

Les recommandations européennes de prise en charge de la MC issues de l'organisation ECCO (European Crohn and Colitis Organization) publiées en 2006 étaient les suivantes : sevrage tabagique, indication à un traitement préventif systématique par 5ASA (> 2g/jour) à débuter dans la période des 15 jours postopératoires, l'AZA/6-MP étant indiqué chez les patients à haut risque de récurrence [38]. Ce consensus recommandait une durée moyenne du traitement de deux ans, mais il n'existait pas de données permettant clairement de fixer une durée optimale.

Interventions moins fréquentes

Chez les patients multiopérés ou souffrant de sténoses étagées de l'intestin grêle, les stricturoplasties permettent d'éviter des résections intestinales étendues. Elles laissent en place des lésions inflammatoires et/ou cicatricielles. Dans cette situation, le taux de récurrence « chirurgicale » est de l'ordre de 30 à 50% à 3 ans [39, 40], mais le site de récurrence n'est qu'exceptionnellement localisé au niveau des zones de stricturoplastie (3% des cas). Ces mauvais résultats devraient conduire à proposer des traitements préventifs majeurs dans cette situation [39, 40]. Le consensus ECCO n'est pas d'accord, puisqu'il ne recommande pas dans cette situation d'autre traitement préventif que les 5ASA [38]. La question reste donc ouverte, mais en pratique, ces situations particulières sont à évaluer au cas par cas, en fonction de l'histoire évolutive et des traitements antérieurs pris par chaque patient. Il n'y a actuellement pas de moyen simple pour effectuer un suivi morphologique des patients ayant eu des stricturoplasties intestinales. La vidéocapsule endoscopique, précédée d'une capsule dégradable de calibrage (Patency®) et l'entéroIRM sont en cours d'évaluation.

Les colectomies segmentaires et les colectomies subtotaux avec anastomose iléorectale (AIR) sont des interventions moins fréquentes au cours de la MC. Une métaanalyse récente comparant les deux types de chirurgie a

Maladie de Crohn
Le score de Rutgeerts
Gastroenterology 1990;99:956-63

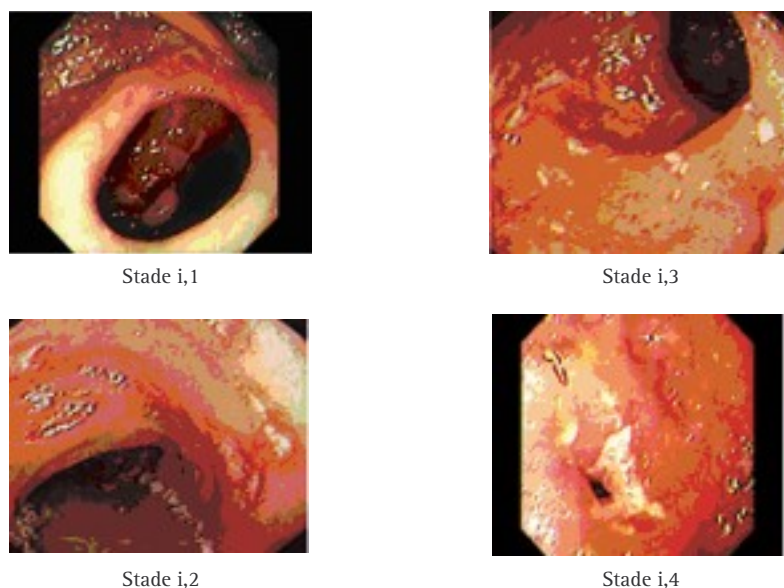


FIGURE 1. - LÉSIONS ENDOSCOPIQUES SELON RUTGEERTS. D'APRÈS [3]

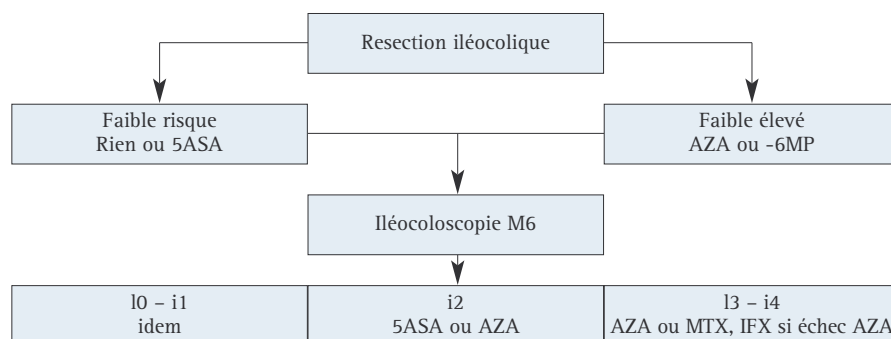


FIGURE 2. - ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE APRÈS RÉSECTION ILÉALE POUR MALADIE DE CROHN

estimé qu'elles étaient voisines en terme de risque de récurrence clinique et de conversion en iléostomie définitive [41]. A 10 ans, les taux de récurrences cliniques après AIR et colectomie segmentaire sont respectivement de 58% et 47% [42]. Dans cette étude, le taux de conservation du rectum après AIR était de 76% à 12,5 ans. Cattan *et al.* ont rapporté des taux de récurrence clinique après AIR de 58% et 83% respectivement à 5 et 10 ans et un taux de préservation du rectum de 63% [43]. Les facteurs associés à la conservation du rectum étaient la prise d'un traitement par dérivés salicylés et l'absence de manifestations extra-digestives associées aux MICI. Le principal fac-

teur de récurrence iléale était une atteinte iléale antérieure à l'AIR.

La rectocolite hémorragique

Cette situation a été très peu étudiée comparativement à la MC. Ceci vient du fait que l'ablation de toute la muqueuse rectale et colique était supposée guérir de la maladie.

La pochite

La pochite, complication à long terme la plus fréquente de l'AIA pour RCH,

est caractérisée par une inflammation non spécifique du réservoir iléal [44]. Dans une étude prospective incluant 200 patients avec AIA suivis sur une durée médiane de 24 mois, une pochite aiguë et chronique était observée dans respectivement 18% et 12% des cas [45]. Les principaux facteurs de risque de survenue d'une pochite chronique en analyse multivariée étaient la présence de manifestations extra-intestinales [OR 3,5 ; IC 1,1-11,1, $p < 0,03$], une thrombocytose [OR 3,1 ; IC 1,1-8,9, $p < 0,03$] et une longue durée de suivi [OR 1,3 ; IC 1,1- 1,6, $p < 0,02$]; le tabagisme avait un rôle protecteur [OR 0,2 ; IC 0,05 - 0,74, $p < 0,04$].

La prévention primaire de la pochite dans l'année qui suit la réalisation de l'AIA pour RCH a été évaluée au cours d'une étude contrôlée randomisée, en double aveugle contre placebo [46]. Quarante patients consécutifs étaient tirés au sort une semaine après la fermeture de l'iléostomie de protection et recevaient le VSL#3, 3 g/j ou un placebo pendant un an. L'évaluation était clinique, endoscopique et histologique. Le groupe des patients recevant du VSL#3 avait un taux de pochite aiguë inférieur à celui du groupe placebo (10% contre 40%) et une meilleure qualité de vie. Une prévention de la pochite pourrait donc être obtenue avec ce probiotique chez des patients qui viennent d'être opérés d'une RCH par colo-proctectomie totale avec AIA.

Le groupe italien de Gionchetti *et al.*, dans un essai prospectif en double aveugle, a comparé l'efficacité du VSL#3 contre placebo dans le traitement d'entretien de pochites chroniques à rechute [47]. Quarante patients, mis en rémission pour une pochite « chronique » en poussée par un traitement antibiotique associant rifaximine 2 g/j et ciprofloxacine 1 g/j, ont été inclus dans l'étude. Ils recevaient, tirés au sort, le VSL#3, 6 g/j (1800 milliards de bactéries/j) ou un placebo identique pendant 9 mois. La rechute était définie par une augmentation d'au moins deux points de la portion clinique du PDAI et devait être confirmée par endoscopie et biopsies. Les 20 patients qui recevaient le placebo ont tous rechuté. Au contraire, 17 des 20 patients qui recevaient le

traitement par VSL#3 (85%) étaient encore en rémission à la fin de l'étude à 9 mois. Lorsque le traitement a été arrêté chez les 17 patients en rémission, tous ont rechuté 4 mois après son arrêt. Cette étude italienne a été confirmée par une étude multicentrique dans laquelle une dose unique de VSL#3 était administrée en traitement d'entretien pendant un an à des patients mis en rémission pour poussée de pouchite. Cette étude a confirmé le résultat de l'étude italienne puisque chez les patients qui recevaient le VSL#3, 85% étaient en rémission à un an contre 10% seulement dans le groupe placebo [48]. Il n'y a pas de recommandations précises pour le dépistage de la dysplasie au niveau du réservoir après AIA.

L'anastomose iléorectale

L'anastomose iléorectale au cours de la RCH est à nouveau largement pratiquée étant donné le risque majeur d'hypofertilité après proctectomie et AIA [49]. Le risque d'échec de la conservation rectale est évalué à 15-20%, pour des reculs d'au moins 10 ans [2]. Le principal motif de proctectomie est la reprise ou l'aggravation d'une rectite. En dehors de ces situations d'échec, environ 30% des malades présentent une rectite discrète pour laquelle les traitements locaux et les dérivés du 5-ASA suffisent. La nécessité de recourir à la corticothérapie générale ou aux immunosuppresseurs est rare et doit faire discuter la proctectomie. L'inconvénient d'une exérèse rectale secondaire doit être contrebalancé par la possibilité de réaliser une anastomose iléoanale dont la difficulté technique est raisonnable et le résultat fonctionnel acceptable. Aucune étude n'a évalué l'efficacité de traitements préventifs de la rechute postopératoire après AIR. En pratique, le rectum est souvent facile à contrôler, et de façon systématique ou en cas de rechute, les traitements analogues à ceux de la RCH peuvent être proposés, notamment les traitements locaux.

Le dépistage de la dysplasie sur rectum restant

Les indications d'AIR ont probablement diminué avec le temps, en raison

de la reconnaissance de facteurs de risques de dysplasie et de carcinome sur le rectum restant. Néanmoins, le meilleur confort apporté par l'AIR par rapport à l'AIA conduit encore de nombreux médecins et chirurgiens à proposer cette intervention.

Le dépistage de la dysplasie et du cancer a été cependant très peu étudié dans cette population. Trois études de cohortes, ont étudié le risque de cancer rectal après AIR [50-52]. Ces études rapportent de manière concordante un risque de cancer de 15 à 17% après 26 à 30 ans d'évolution. Le risque cumulé de cancer après AIR y semble nul avant 10 ans. Il faut cependant nuancer ces chiffres car ils sont issus de séries anciennes dans lesquelles une AIR était parfois proposée chez des malades atteints de cancer colique avéré au moment de la colectomie. Navratil *et al.* ont rapporté lors d'une étude prospective regroupant 27 patients avec AIR pour RCH que le risque de transformation maligne reste très faible dans le groupe des patients sans dysplasie de haut grade ou de carcinome avant la colectomie [53].

En pratique, en l'absence de recommandation, Il nous semble important de souligner deux éléments :

- Intérêt d'un traitement par 5-ASA en post opératoire, pour le maintien de la rémission et la réduction du risque de dysplasie et de cancer rectal ;
- dépistage systématique de la dysplasie du rectum restant. Le rythme de cette surveillance n'est pas clairement établi. Certains auteurs proposent chez les malades à hauts risques (RCH évoluant depuis > 10 ans), une rectoscopie tous les 6 mois [54]. Il nous semble que cette surveillance endoscopique devrait être discutée en fonction des facteurs de risques connus de dysplasie et cancer et qu'elle doit être identique à celle d'un malade non opéré, c'est-à-dire à partir de 8 ans ou 15 ans d'évolution d'une pancolite ou d'une colite gauche respectivement. Il faut réaliser systématiquement une chromoendoscopie et ≥ 8 biopsies rectales en zone saine ainsi que sur les lésions suspectes [55].

Conclusion

Après résection intestinale pour MICI, le choix du traitement préventif repose sur l'estimation du risque de la récurrence et de ses conséquences. Chez les patients à faible risque de récurrence, il est possible de ne pas proposer d'emblée de traitement préventif ou seulement des dérivés salicylés, et d'évaluer cette stratégie par une iléocoloscopie de contrôle, et modifier le traitement si besoin. Chez les patients à risque élevé ou potentiellement grave de rechute, un traitement immunosuppresseur doit être proposé d'emblée, et son efficacité peut être vérifiée par une iléocoloscopie de contrôle. Dans tous les cas, l'obtention d'un sevrage tabagique est une mesure essentielle de la prise en charge postopératoire, et ne doit pas être négligée, son efficacité étant similaire à celle des traitements majeurs.

RÉFÉRENCES

1. Dhillon S, et al. Am J Gastroenterol 2005;100:S303.
2. Gambiez L, Cosnes J, Guedon C, Karoui M, Sielezneff I, Zerbib P, Panis Y. [Post operative care]. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:1005-30.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-63.
4. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2005;128: 856-61.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Scholmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.
6. Bourrille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, Sacher-Huvelin S, Vahedy K, Lerebours

- E, Heresbach D, Bretagne JF, Colombel JF, Galmiche JP. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;55:978-83.
7. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31.
 8. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8.
 9. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41-8.
 10. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
 11. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187:219-25.
 12. Alvarez-Lobos M, Arostegui JJ, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yague J, Panes J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005;242:693-700.
 13. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:259-67.
 14. Post S, Herfarth C, Bohm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schurmann G, Golling M. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1996;223:253-60.
 15. Softley A, Myren J, Clamp SE, Bouchier IA, Watkinson G, de Dombal FT. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;144:31-4.
 16. Tersigni R, Alessandrini L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology* 2003;50:1422-5.
 17. Munoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:20-5; discussion 25-6.
 18. Anseline PF, Wlodarczyk J, Murugasu R. Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *Br J Surg* 1997;84:78-82.
 19. Wolfson DM, Sachar DB, Cohen A, Goldberg J, Styczynski R, Greenstein AJ, Gelernt IM, Janowitz HD. Granulomas do not affect postoperative recurrence rates in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:405-9.
 20. Wolff BG. Factors determining recurrence following surgery for Crohn's disease. *World J Surg* 1998;22:364-9.
 21. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, Milsom JW, Strong SA, Oakley JR, Secic M. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224:563-71; discussion 571-3.
 22. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, van Assche G. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006;130:1595-606.
 23. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000301.
 24. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1419-28.
 25. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
 26. Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:597.
 27. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
 28. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723-9.
 29. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:730-40.
 30. Alves A, Panis Y, Joly F, Pocard M, Lavergne-Slove A, Bouhnik Y, Valleur P. Could immunosuppressive drugs reduce recurrence rate after second resection for Crohn disease? *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:491-5.
 31. Campieri M, Rizzello F, A AV, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalamine *Gastroenterology* 2000;118:A4179.
 32. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51: 405-9.
 33. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadiot G, Soule JC, Bourraille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S, Mary JY. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842-7.
 34. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, DeVos M, Enslin M, Paintin M, Franchimont D. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileocaecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:135-42.
 35. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Maiero S. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of post-surgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1804-7.
 36. belluzzi a, campieri m, belloli c. A new enteric-coated preparation preparation of omega3 fatty acids for preventing

- post-surgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112: A930.
37. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, Van Deventer S, Ferguson A, Desreumaux P, Forbes A, Geboes K, Melani L, Cohard M. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:42-6.
 38. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
 39. Fazio VW, Tjandra JJ, Lavery IC, Church JM, Milsom JW, Oakley JR. Long-term follow-up of strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993;36:355-61.
 40. Stebbing JF, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Recurrence and reoperation after strictureplasty for obstructive Crohn's disease: long-term results [corrected]. *Br J Surg* 1995; 82:1471-4.
 41. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, Nicholls RJ, Darzi AW. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8:82-90.
 42. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 647-54; discussion 654.
 43. Cattani P, Bonhomme N, Panis Y, Lemann M, Coffin B, Bouhnik Y, Allez M, Sarfati E, Valleur P. Fate of the rec-
tum in patients undergoing total colectomy for Crohn's disease. *Br J Surg* 2002;89:454-9.
 44. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and management of pouchitis. *Gastroenterology* 2003;124: 1636-50.
 45. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Ognibene S, Vasiliauskas E, Chelly M, Mei L, Papadakis KA, Landers C, Targan S. A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:952-8; quiz 887.
 46. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
 47. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119: 305-9.
 48. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53: 108-14.
 49. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
 50. Baker WN, Glass RE, Ritchie JK, SO. A. Cancer of the rectum following colectomy and ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 1978;65:862-8.
 51. Johnson WR, McDermott FT, Hughes ES, Pihl EA, Milne BJ, Price AB. The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1983;26:44-6.
 52. Oakley JR, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL, Easley K, Farmer RG. Complications and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Surg* 1985;149:23-30.
 53. Navratil E, Stettler C, Paul G, Vilotte J, Vissuzaine C, Mignon M, Potet F. Assessment of dysplasia, mucosal mucins, p53 protein expression, and DNA content in ulcerative colitis patients with colectomy and ileorectal anastomosis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:361-6.
 54. Beaugerie L, Penna C. Rectocolite hémorragique: anastomose iléo-rectale ou iléo-anale? . *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:39-46.
 55. Rodriguez SA, Collins JM, Knigge KL, Eisen GM. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2007;65:432-9.
 56. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
 57. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery - the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 3:29-32.



MICI : prise en charge du malade opéré

Maladie de Crohn

- Le facteur de risque post-opératoire le mieux établi est le tabagisme.
- La récurrence endoscopique précède la récurrence clinique et doit être appréciée par le score de Rutgeerts.
- L'instauration et le choix d'un traitement préventif de la récurrence doivent être basés sur le risque individuel (menace de grêle court ou stomie en cas de récurrence) et/ou sur les résultats de l'iléocoloscopie au 6^e mois.

Rectocolite hémorragique

- L'AIA prédispose au risque de pouchite aiguë et/ou chronique.
- L'AIR a un meilleur résultat fonctionnel que l'AIA mais est associée à un risque de récurrence et de dysplasie sur le rectum restant.

