

COMMENT TRAITER UNE STENOSE DANS LA MALADIE DE CROHN ?

Yoram Bouchnik

Pôle des maladies de l'appareil digestif

Service de gastroentérologie et assistance nutritive

Université Paris VII

Hôpital Beaujon

100 boulevard du général Leclerc 92110 CLICHY

Email : yoram.bouchnik@bjn.ap-hop-paris.fr

Introduction

Les sténoses de la maladie de Crohn (MC) concernent principalement l'iléon. De plus, l'atteinte iléale représente la plus fréquente des localisations de la MC. Les données démographiques de la cohorte nationale CESAME [cancers et sur-risques associés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) en France] relevées en 2004-2005 pour 12 463 patients atteints de MC indiquent que le grêle est atteint dans 70% des cas¹. Le phénotype « sténosant » de la maladie selon la classification de Vienne (récemment mise à jour à Montréal) est observé dans 30 % des cas après plus de 10 années d'évolution en cas d'atteinte iléale^{2,3}. Le risque cumulé de première résection intestinale par rapport au début des symptômes a été estimé à 49% à 10 ans et à 64% à 30 ans⁴. On peut donc considérer que la sténose iléale est l'une des plus fréquentes expressions de la MC. Le but de cette mise au point est de revoir les aspects récents dans la connaissance et le traitement de cette situation.

1. Physiopathologie

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MC laissent présumer que l'appellation « Maladie de Crohn » pourrait regrouper en fait deux entités pathologiques distinctes, à savoir une forme iléale ou iléocaecale et une forme colique pure. Il est établi que l'atteinte iléale ou colique observée au moment du diagnostic de la MC reste globalement stable dans le temps, avec moins de 15% d'évolution d'une forme à l'autre au terme de 10 ans de suivi³. De plus, le phénotype iléal de la maladie, et non pas le

phénotype colique, est significativement associé à : a) la mutation du gène de susceptibilité NOD2⁵; b) à la positivité des principaux marqueurs sérologiques de la MC, ASCA⁶, anti-flagelline⁷, anti I2⁸ et anti-OMPc⁶; c) à la présence de souches d'*Escherichia coli* entéroadhérentes (EIEC)⁹.

Des données récentes suggèrent que certaines cytokines régulent de façon inverse, ou indépendante, inflammation et fibrogenèse (tableau 1). Ainsi, le TNF α , puissant agent pro-inflammatoire, a un effet anti-fibrosant bien établi, ce qui explique probablement le risque d'aggravation d'une sténose intestinale par l'utilisation d'anticorps anti-TNF α ¹⁰. Certaines sous-unités du TGF β auraient un effet anti-inflammatoire muqueux, et favoriseraient la fibrogenèse, alors que d'autres sous unités auraient un effet inverse sur la fibrose¹¹. Le TGF- β 1 stimule la production de collagène de type I et de fibronectine par des fibroblastes issus de l'intestin de patients atteints de MC, via l'activation de la protéine kinase C (PKC) et de l'ERK ½ MAP kinase¹². L'un des mécanismes hypothétiques de survenue de la fibrose à partir des fibroblastes et des cellules musculaires lisses est représenté sur la figure 1.

La synthèse ou la dégradation des composants de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif par les fibroblastes est sous le contrôle de l'activité des métalloprotéases (MMP) (clivage de la matrice extracellulaire et donc action anti-fibrosante) et de leurs inhibiteurs, les TIMPs. Il a été montré que les fibroblastes isolés à partir de sténoses crohniques exprimaient de façon constitutive des concentrations de TIMP-1 (action pro-fibrosante) plus élevées que les fibroblastes issus de témoins et de patients atteints de rectocolite hémorragique¹³. Enfin, des travaux ont montré que l'expression de cytokines inflammatoires par la muqueuse intestinale était modulée par certaines souches bactériennes¹⁴, ce qui suggère que l'activité des fibroblastes pourrait également être influencée par la flore intestinale.

2. Clinique

La manifestation la plus typique d'une sténose intestinale est le **syndrome de König**. Celui-ci comprend une douleur post-prandiale tardive, favorisée par la prise de résidus, de siège fixe, généralement la fosse iliaque droite, fonction du siège de la sténose, mais parfois épigastrique, d'intensité rapidement progressive, associée à un météorisme, des borborygmes et une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. En phase douloureuse, l'examen révèle des signes de dilatation digestive, parfois un péristaltisme visible.

La reconnaissance du syndrome de König est parfois tardive, évidente lorsque survient un épisode occlusif typique, parfois lié à une ingestion inhabituellement abondante d'aliments riches en fibres. Il faut noter l'absence de parallélisme entre la présence de sténose, leur sévérité anatomique et l'expression clinique, certaines sténoses serrées étant parfois totalement asymptomatiques. La diarrhée impérieuse rapportée par les patients est en fait, dans cette situation, généralement en rapport avec la sténose et marque la résolution du syndrome de lutte. La palpation abdominale permet parfois de percevoir une masse ou « boudin » sensible en fosse iliaque droite. Un amaigrissement ou une fièvre sont parfois notés.

3. Explorations

La suspicion clinique d'une sténose intestinale doit être documentée par un ou plusieurs examens radiologiques de l'intestin qui permettront d'orienter l'attitude thérapeutique. Idéalement, ces explorations devraient préciser la nature inflammatoire ou cicatricielle de la sténose, son caractère unique ou multiple, sa longueur et son retentissement sur le segment intestinal d'amont. En cas de sténose inflammatoire, la recherche de complications, telles que abcès, fistule ou perforation, est nécessaire. Le transit baryté du grêle a longtemps été l'examen morphologique de référence de l'intestin grêle. Sa sensibilité et sa spécificité à détecter les lésions iléales de la MC sont de l'ordre de 90%¹⁵. Les limites de cet examen résident dans son incapacité à explorer la paroi intestinale et détecter des complications à type d'abcès, dans sa qualité de réalisation variable, liée à l'expérience des radiologues, de moins en moins formés à cette technique. De plus, les avancées techniques spectaculaires dans le domaine de l'imagerie en coupe permettent maintenant une exploration du grêle et de sa paroi par tomodensitométrie (entéro-scanner) et résonance magnétique (entéro-IRM).

L'entéro-scanner nécessite un remplissage intestinal au mieux par sonde naso-jéjunale et utilisation d'un entéroclyser™. Il s'agit d'un examen de réalisation relativement simple. Sa comparaison à l'iléocoloscopie, chez les patients atteints ou suspects de MC, a montré une sensibilité de 87% et une spécificité de 100% pour la détection d'une atteinte iléale¹⁶. L'épaississement des parois intestinales, la sclérolipomatose et, en cas de sténose inflammatoire, la vasodilatation dans les mésos (« signe du peigne »), sont caractéristiques. La présence d'une occlusion et de son origine anatomique (segment impliqué), ou l'existence d'un abcès péri-intestinal, sont également visibles. Les limites de l'entéro-scanner sont sa tolérance médiocre (nausées) et l'irradiation importante.

L'entéro-IRM a pour avantages de ne pas entraîner d'irradiation, ni d'injection d'iode, d'être réalisable pendant la grossesse et de ne nécessiter une distension intestinale que par simple prise orale de Mannitol ou de méthylcellulose¹⁷, même si certaines équipes préconisent encore la pose d'une sonde d'entérocyse. La rentabilité diagnostique de l'entéro-IRM a été comparée prospectivement au transit baryté du grêle chez 30 malades atteints de MC¹⁸ : des informations supplémentaires ont été apportées chez 4 malades par le transit du grêle, versus 8 malades pour l'entéro-IRM. Un intérêt potentiel majeur de cet examen serait sa capacité à préciser la nature inflammatoire ou fibreuse des sténoses. En effet, un rehaussement par le gadolinium au temps T1 tardif serait associé au caractère inflammatoire d'une sténose^{19 20}, ce qui permet théoriquement de guider le traitement, médicamenteux en cas de sténose inflammatoire, instrumental, endoscopique ou chirurgical en cas de sténose cicatricielle. Cet examen, même s'il est prometteur, reste encore peu répandu du fait de la faible disponibilité des appareils, de la non expertise des radiologues et de la durée nécessaire à l'interprétation des images. L'échographie transpariéale n'était pas un examen classiquement recommandé en cas de MC, du fait de l'expertise nécessaire à la reconnaissance des lésions. Dans des mains entraînées, sa sensibilité et sa spécificité sont élevées, de 75-94% et de 67-100%, respectivement²¹. De nouvelles techniques d'échographie avec prise orale de polyéthylène glycol ou couplée à un doppler de l'artère mésentérique supérieure permettent d'améliorer le rendement diagnostique de cet examen, notamment en cas de sténose (PEG) et pour affirmer son caractère inflammatoire ou cicatriel (doppler)^{22 23}.

L'endoscopie est l'examen de référence pour affirmer l'existence d'une sténose, apprécier son caractère infranchissable, et effectuer si besoin un traitement endoscopique. Pour cette raison, il est utile en pratique, de disposer avant l'endoscopie, des renseignements fournis par l'imagerie, pour connaître les caractéristiques de l'éventuelle sténose.

La présence d'une sténose intestinale, ou sa suspicion, est une contre-indication à la réalisation d'un examen par vidéocapsule endoscopique (VCE), en raison du risque d'incarcération de la capsule²⁴. En cas de sténose iléale, cet examen n'a donc aucune place.

4. Traitement

La prise en charge thérapeutique implique la distinction de deux situations cliniques que sont, la sténose « inflammatoire » et la sténose « cicatricielle » ou fibreuse.

4.1. La sténose inflammatoire

En cas de sténose iléale ou colique droite, le traitement de choix d'une poussée modérée (CDAI : 220-450) est le budésonide, qui a montré son efficacité par rapport au placebo (OR : 2,85, IC95% 1,67-4,87)²⁵ et aux dérivés salicylés (OR : 2,80, IC95% 1,50-5,20) (thomsen 1998). En cas d'échec du budésonide, de localisation autre de la sténose, de poussée plus sévère (CDAI>450), ou de syndrome occlusif, la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse (1mg/kg/jour d'équivalent prednisone), est le traitement recommandé, après avoir éliminé un sepsis intra-abdominal (abcès, péritonite)²⁶. Son efficacité est importante avec plus de 90% de patients en rémission clinique à 7 semaines²⁷. En cas de doute sur le caractère inflammatoire ou fibreux d'une sténose, un test thérapeutique par corticothérapie intraveineuse durant 5 à 7 jours peut être envisagé, avant de discuter d'un traitement instrumental ou chirurgical. Cette attitude est cependant discutée car si un traitement chirurgical est proposé, la corticothérapie préalable augmente le risque de complications post-opératoires.

L'infliximab peut être utilisé en cas d'atteinte sévère, mais la présence de symptômes obstructifs doit inciter à la prudence. En effet, si l'implication de l'infliximab dans l'apparition ou la majoration des sténoses intestinales reste débattue, les résultats rapportés par plusieurs équipes plaignent pour ne pas recommander ce traitement dans cette situation. Sur 22 patients traités par IFX (5 perfusions en moyenne) et porteurs d'une sténose digestive, symptomatique ou non, 3 (14%) ont présenté un syndrome occlusif, conduisant à 2 interventions chirurgicales et 1 dilatation endoscopique²⁸. Louis et coll. ont communiqués, lors de la DDW 2006, les résultats d'une étude testant l'infliximab chez des malades ayant une MC active avec sténose symptomatique, ne nécessitant pas de chirurgie immédiate. Sur les 6 premiers malades inclus, 4 ont été opérés, dont 2 en urgence, provoquant l'interruption prématurée de l'étude²⁹.

4.2. La sténose cicatricielle

Le traitement des sténoses fibreuses symptomatiques, quelles soient primitives ou anastomotiques (à distance d'une résection iléo-colique droite), fait appel le plus souvent aux techniques endoscopiques (dilatations hydrostatiques, ou prothèses extractibles) ou à la chirurgie. Dans tous les cas, il faut insister sur le fait que seul le caractère symptomatique d'une sténose implique la réalisation d'un geste, alors qu'une image radiologique isolée de sténose ne doit pas inciter à proposer un traitement.

4.2.1. Traitements endoscopiques

Ces traitements s'adressent aux sténoses symptomatiques, accessibles par coloscopie et relativement courtes, classiquement d'une longueur inférieure à 5 centimètres. Les sténoses anastomotiques sont l'indication de choix, car souvent courtes et axiales, donc faciles à cathéteriser, alors que les sténoses de la valvule de Bauhin, sont excentrées et donc difficiles à dilater en raison de l'angulation de l'iléon terminal.

4.2.1.1. La dilatation au ballonnet

Les dilatations endoscopiques sont le plus souvent réalisées avec des ballonnets de 3 à 8 cm de long, et de diamètre allant de 15 à 25 mm de diamètre, glissés par le canal opérateur de l'endoscope. Le ballonnet est introduit dans la sténose sous contrôle de la vue, puis gonflé à l'eau sous contrôle manométrique, jusqu'à une moyenne de 35 psi environ pendant 1 à 2 minutes (maximum 7 atmosphères). La dilatation s'accompagne souvent d'une déchirure radiaire de la sténose, volontiers hémorragique, témoignant de son efficacité. La dilatation peut être répétée plusieurs fois au cours d'une même séance sans qu'il soit essentiel de tenter le franchissement de la sténose entre chaque dilatation, ce geste étant probablement à risque de complication. Cependant, les résultats de l'équipe de Louvain suggèrent que le franchissement de la sténose par l'endoscope après dilatation serait un facteur prédictif d'efficacité clinique prolongée³⁰. La présence d'ulcérations ne représente pas une contre-indication aux dilatations. Les résultats à court terme sont bons, avec un taux de succès immédiat allant de 70 à 100%³⁰⁻³². Les échecs étant liés aux sténoses très serrées ou surtout à des problèmes d'angulation. A distance, l'efficacité de la dilation s'estompe, avec une récidive des symptômes dans 40 à 53 % des cas à 1 an et dans 62 à 70% des cas à 5 ans de³⁰³¹. La plupart des équipes proposent une nouvelle dilatation en cas de récidive symptomatique à distance de la première. Ainsi dans l'expérience de Sabate et coll³³, 18% et 8% des patients ont eu respectivement 2 et 3 séances de dilatations, avec un délai variable entre deux dilatations de 5 à 18 mois³⁰⁻³³. A 5 ans, la chirurgie a été évitée dans plus de 50% des cas³⁰⁻³³. Les injections locales de corticoïdes (triamcinolone retard injectée aux quatre quadrants), ont été proposées par certaines équipes, avec des bons résultats, et surtout l'absence de resténose (50% des malades en rémission après une seule séance avec un suivi médian de 16,4 mois)³⁴, mais les petits effectifs de ces séries rétrospectives et l'absence d'essais randomisés ne permettent pas d'affirmer l'intérêt réel de cette technique³⁵. Les injections locales de corticoïde ne semblent pas majorer le risque de complications³⁴. Il n'a pas été démontré qu'un traitement médical (budesonide, immunosuppresseur) au décours du geste

endoscopique permettait de prévenir la récidive des symptômes obstructifs³⁶. Le risque de complications des dilatations varie de 0 à 15%, au premier rang desquelles figure la perforation, qui ne nécessite pas systématiquement un traitement chirurgical^{30 31 33}. Les hémorragies sont également décrites (0 à 1,5% de risque par séance de dilatation)^{31 33}.

4.2.1.2. Les prothèses extractibles

Des auteurs japonais ont rapportés il y a quelques années des résultats encourageants après mise en place d'endoprothèses métalliques auto-expansibles couvertes, précédées de dilatations au ballonnet, en cas de sténoses fibreuses intestinales (colique et iléo-colique), avec une morbidité immédiate quasi-nulle³⁷. Le suivi sans récidive a été de 3 et 4,5 ans, malgré une migration spontanée des endoprothèses (récupérées par voie trans-anale) entre 1 et 5 mois après leur mise en place³⁸, ce qui suggère un effet persistant à long terme de cette « stricturoplastie endoscopique », associant dilatation et endoprothèse métallique, une fois l'activité de la maladie contrôlée par des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes puis azathioprine).

Plus récemment ont été mises au point de nouvelles endoprothèses expansibles en nitinol, extractibles et couvertes, ont été conçues pour réduire les risques de complications et faciliter leur mise en place. Le film de polyuréthane recouvrant la partie métallique, permettrait, de minimiser les phénomènes d'obstruction secondaire au développement d'un tissu de granulation et de fibrose, et de retirer la prothèse par traction sous endoscopie. La pose de ces endoprothèses débute par une endoscopie classique où, une fois la sténose repérée, un fil-guide à extrémité souple est introduit par le canal opérateur, franchissant la sténose et poussé le plus loin possible dans la lumière intestinale, sous contrôle radioscopique. En fonction de la sténose, une endoprothèse d'une longueur de 4 à 10 cm est choisie, de sorte que la totalité de la sténose soit enjambée, avec un dépassement de part et d'autre de la sténose d'au moins 1 à 1,5 cm. Le cathéter d'introduction de l'endoprothèse est lubrifié à son extrémité, puis est poussé le long du fil guide sous contrôle radioscopique, soit à travers le canal opérateur de l'endoscope, soit après retrait de l'endoscope, le fil guide étant laissé en place, selon le type d'endoprothèse utilisée. Le cathéter est positionné au niveau de la sténose entre les repères opaques, la sténose étant placée au centre des repères. Une fois le bon positionnement obtenu, l'endoprothèse est déployée sous contrôle radioscopique, tout en la maintenant au centre des repères opaques. Le système d'introduction (fil-guide et cathéter) est ensuite retiré. Le déploiement complet de la prothèse est obtenu en 24 à 72 heures.

Le GETAID a rapporté son expérience préliminaire dans l'utilisation de ce type de prothèses couvertes chez 7 malades souffrant de sténoses anastomotiques malgré un traitement par dilatation endoscopique d'efficacité transitoire³⁹. La mise en place a été possible chez 6/7 malades, le seul échec noté concernant un malade ayant une sténose longue de 6cm. Une migration spontanée précoce (≤ 3 jours) a été observée chez 4 malades et une prothèse a été retirée à 3 semaines. Au total, sur les 6 malades traités, un a été opéré pour un syndrome occlusif à deux semaines (après migration du stent), un a été opéré à 5 semaines pour un syndrome occlusif sur incarcération de la prothèse, un était de nouveau symptomatique à 12 mois et 3 malades étaient asymptomatiques (dont 2 traités par infliximab) à long terme (15-22 mois)³⁹. Ce traitement endoscopique pourrait donc être intéressant, mais des améliorations techniques sont nécessaires, notamment pour limiter le risque de migration précoce.

4.2. 2. Traitements chirurgicaux

Si la place de la chirurgie est fréquemment remise en question par l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux, et par les progrès constants des techniques instrumentales, elle reste pour de nombreuses équipes un traitement de choix de l'atteinte iléale réfractaire aux corticoïdes. Cosnes et coll. ont bien montré que si l'utilisation des immunosuppresseurs s'est généralisée au cours des dernières années, le recours au traitement chirurgical n'a pas diminué pour autant⁴⁰. Le risque cumulé de première résection intestinale est évalué à 24% et 49% respectivement après 1 et 10 ans d'évolution de la MC⁴. Plusieurs études ayant évalué le suivi à long terme après résection iléale, indiquent que les patients ont 50% de chance de ne plus avoir recours à la chirurgie^{41 42}. La technique de choix pour les sténoses iléales est l'anastomose iléocolique termino-terminale, qui permet entre autre une surveillance endoscopique aisée de l'iléon néoterminal, siège constant des récidives⁴³. Certaines équipes préconisent une exploration du grêle per-opératoire en déroulant le grêle sur un ballonnet, afin de détecter d'éventuelles sténoses associées passées inaperçues au cours du bilan morphologique pré-opératoire. La chirurgie par coelioscopie est possible dans cette indication, avec un meilleur confort post-opératoire que la laparotomie, mais n'est pas recommandée pour les cas complexes^{26 44 45}. Le risque de récidive post-opératoire est élevé, de l'ordre de 25% par an⁴⁶, et les risques cumulés de deuxième et troisième résection sont de 31 et 28% à 10 ans et de 48 et 54% à 20 ans⁴. Parmi les facteurs associés à un risque accru de récidive, l'existence d'un tabagisme actif a été trouvé dans plusieurs études, notamment chez la femme le taux de récidive postopératoire étant en moyenne, multiplié par 2⁴⁷. Il a récemment été montré que l'existence d'une plexite myentérique (présence d'au moins une

cellule inflammatoire à l'intérieur d'un ganglion intestinal ou d'une cellule nerveuse) au niveau de la marge de résection proximale d'une résection iléocolique était prédictive d'une récidive endoscopique précoce, au cours de la MC⁴⁸.

Les résections itératives pouvant conduire à une insuffisance intestinale par syndrome de grêle court⁴⁹, l'indication d'une résection doit toujours être portée avec prudence, et le suivi post-opératoire, la stratégie de prévention de la récidive et l'obtention d'un sevrage tabagique chez les fumeurs, doivent donc être des objectifs prioritaires. Les stricturoplasties peuvent être proposées en cas de sténoses courtes (< 10 cm), nombreuses et espacées de plus de 20 cm, afin d'éviter une résection étendue de grêle, ou en cas de sténose survenant chez un malade déjà opéré et menacé d'un syndrome de grêle court à plus long terme⁵⁰.

Conclusion

La survenue de sténoses au cours de la maladie de Crohn est un problème fréquent et leur traitement diffère selon que la sténose est inflammatoire (corticothérapie) ou fibreuse (traitement endoscopique, chirurgie). De nouvelles techniques d'imagerie du grêle, notamment l'entéro-IRM, sont prometteuses quant à la caractérisation de la nature des sténoses, mais ne sont pour l'heure pas validées. Le risque de récidive relativement élevé après traitement endoscopique ou chirurgical nécessite une prise en charge optimale au décours du geste, tant sur le plan de la surveillance, que sur la prescription d'un traitement de fond et d'un sevrage tabagique. A l'avenir, l'arsenal thérapeutique s'étoffera peut être de molécules à visée anti-fibrosantes, afin de prévenir le développement des sténoses.

Figure 1 : mécanisme hypothétique de survenue de la fibrose intestinale au cours de la maladie de Crohn (d'après 10)

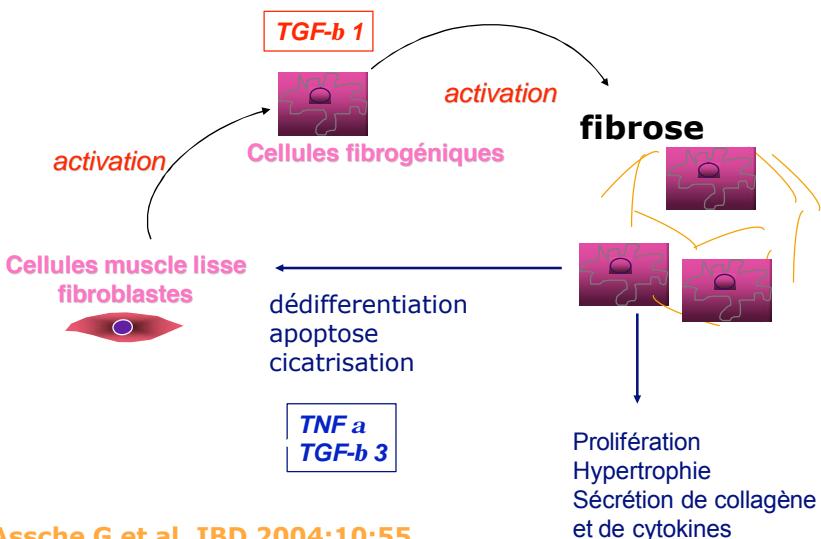


Tableau 1 : effet des cytokines sur l'inflammation et la fibrogenèse (d'après 10)
Certaines cytokines régulent de façon inverse ou indépendante inflammation et fibrogenèse

	Effect on inflammation	Effect on fibrogenesis	Demonstration
TNFα	↑ ↑	↓ collagenase	CD, liver fibrosis
IFN-γ	↑ ↑	↓ collagen synthesis	CD, liver fibrosis
IL-4	↓	↑ collagen synthesis	experimental colitis, liver fibrosis
IL-10	↓	↓ collagen synthesis collagenase	experimental colitis, CD, liver fibrosis
IL-1	↑	↓ collagen synthesis ↑ proliferation	experimental colitis, intestin. cell cultures
TGF-β1	↓	↑ collagen synthesis proliferation	experimental colitis, intestin. cell cultures

REFERENCES

1. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier A, Brousse N, Carbonnel F, Colombel JF, et al. Cohorte nationale CESAME (cancers et sur-risque associé aux maladies inflammatoires chroniques intestinales en France) : données démographiques et médicales 2004-2005 pour 20919 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:A 154.
2. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(4):244-50.
3. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49(6):777-82.
4. Dhillon S, Loftus E, Tremaine W. The natural history of surgery for Crohn's disease in a population-based cohort from Olmsted Country, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2005;100:S-305.
5. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):845-57.
6. Zholiudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004;99(11):2235-41.
7. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128(7):2020-8.
8. Vernier G, Sendid B, Poulain D, Colombel JF. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(6):482-7.
9. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127(2):412-21.
10. Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(1):55-60.

11. McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(1):C172-82.
12. Mulsow JJ, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Transforming growth factor-beta promotes pro-fibrotic behavior by serosal fibroblasts via PKC and ERK1/2 mitogen activated protein kinase cell signaling. *Ann Surg* 2005;242(6):880-7, discussion 887-9.
13. McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003;162(4):1355-60.
14. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002;51(5):659-64.
15. Schreyer AG, Golder S, Seitz J, Herfarth H. New diagnostic avenues in inflammatory bowel diseases. Capsule endoscopy, magnetic resonance imaging and virtual enteroscopy. *Dig Dis* 2003;21(2):129-37.
16. Hassan C, Cerro P, Zullo A, Spina C, Morini S. Computed tomography enteroclysis in comparison with ileoscopy in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(2):121-5.
17. Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(1):45-54.
18. Bernstein CN, Greenberg H, Boult I, Chubey S, Leblanc C, Ryner L. A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2493-502.
19. Masselli G, Brizi GM, Parrella A, Minordi LM, Vecchioli A, Marano P. Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* 2004;29(3):326-34.
20. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(6):1325-32.
21. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236(1):95-101.
22. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Sampietro GM, Danelli PG, et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's

- disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut* 2004;53(11):1652-7.
23. Yekeler E, Danalioglu A, Movasseghi B, Yilmaz S, Karaca C, Kaymakoglu S, et al. Crohn disease activity evaluated by Doppler ultrasonography of the superior mesenteric artery and the affected small-bowel segments. *J Ultrasound Med* 2005;24(1):59-65.
 24. Barkin J, Friedman S. Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention : The world's experience. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:S907.
 25. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD000296.
 26. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
 27. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811-8.
 28. Marrache F, Gornet JM, Pacault V, Ben Hriz F, Allez M, Nachury M, et al. Effet de l'infliximab au cours de la maladie de Crohn chez les patients ayant une sténose digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:A 188.
 29. Louis E. *gastroenterology* 2006;128 (suppl.2):A 215.
 30. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995;36(4):577-80.
 31. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 1991;23(4):195-8.
 32. Junge U, Zuchner H. [Endoscopic balloon dilatation of symptomatic strictures in Crohn's disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119(41):1377-82.
 33. Sabate JM, Villarejo J, Bouhnik Y, Allez M, Gornet JM, Vahedi K, et al. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):409-13.
 34. Brooker JC, Beckett CG, Saunders BP, Benson MJ. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series. *Endoscopy* 2003;35(4):333-7.

35. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc* 1995;42(3):252-5.
36. Blanchet E, Beau P. [Efficacy of hydrostatic balloon dilatation of anastomotic Crohn's disease strictures]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(12):1105-9.
37. Matsuhashi N, Nakajima A, Suzuki A, Akanuma M, Yazaki Y, Takazoe M. Nonsurgical strictureplasty for intestinal strictures in Crohn's disease: preliminary report of two cases. *Gastrointest Endosc* 1997;45(2):176-8.
38. Matsuhashi N, Nakajima A, Suzuki A, Yazaki Y, Takazoe M. Long-term outcome of non-surgical strictureplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51(3):343-5.
39. Bouhnik Y, Bulois P, Vahedi K, Colombel JF, Lemann M, GETAID. Extractible Polyurethane-covered Expandable Nitinol Stent (PCENS) in the treatment of intestinal strictures in Crohn's disease : preliminary report of seven cases. *Gastroenterology* 2006;128 (suppl.2):w 4850.
40. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54(2):237-41.
41. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Coller JA, Murray JJ, Rusin LC. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996;39(8):841-6.
42. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Mazier WP, Belknap K, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63(7):627-33.
43. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
44. Benoist S, Panis Y, Beaufour A, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003;17(5):814-8.
45. Tabet J, Hong D, Kim CW, Wong J, Goodacre R, Anvari M. Laparoscopic versus open bowel resection for Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15(4):237-42.

46. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25(6):665-72.
47. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(26):3971-9.
48. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006;130(6):1595-606.
49. Thompson JS, Iyer KR, DiBaise JK, Young RL, Brown CR, Langnas AN. Short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2003;7(8):1069-72.
50. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000;43(7):911-9.
51. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127(3):730-40.
52. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127(3):723-9.