

Prise en charge postopératoire de la maladie de Crohn

Crohn's disease postoperative management

Pauline Rivière*, David Laharie*



P. Rivière



D. Laharie

La prise en charge de la maladie de Crohn (MC) a connu des avancées majeures depuis les années 2000 avec l'arrivée des anticorps monoclonaux ciblant le *Tumor Necrosis Factor* (anti-TNF) puis des nouvelles biothérapies. Selon le registre national suédois, le taux de première chirurgie pour MC à 5 ans a diminué au cours des 20 dernières années, passant de 30 % à un peu plus de 10 % (1). Il demeure des indications de chirurgie indiscutables que sont les formes iléocœcales compliquées de sténose ou de fistule. L'essai randomisé LIRIC a récemment montré qu'une prise en charge d'emblée chirurgicale des formes inflammatoires pures était possible, et obtenait des résultats équivalents aux traitements anti-TNF sur la qualité de vie (2).

Si la chirurgie conserve toujours une place importante dans la prise en charge de la MC, elle n'est pas un traitement curatif de la maladie, et la récurrence postopératoire (RPO) est fréquente, concernant la quasi-totalité des patients (3). Comme l'ont décrit Paul Rutgeerts et son équipe il y a plus de 20 ans, les lésions endoscopiques situées au niveau de l'anastomose ou du néo-iléon terminal précèdent les symptômes (4); leur sévérité annonce le délai de survenue de la récurrence clinique (3). Il faut ainsi avoir à l'esprit que dans l'année qui suit une résection iléocolique (RIC), 70 à 90 % des patients auront des lésions endoscopiques significatives, et 30 %, une récurrence clinique (3, 4). La prévention et le traitement de la RPO ont donc pour objectif d'intervenir sur cette histoire naturelle de la RPO de MC, afin de limiter les résections répétées et, à terme, le risque ultime d'évolution vers un syndrome du grêle court (5).

Dans cet article, il sera question des traitements aspécifiques des symptômes pouvant survenir après une RIC, puis de l'état actuel des connaissances concernant l'histoire naturelle et les modalités de prévention et de prise en charge de la RPO dans la MC.

Diarrhée postopératoire : traitements non spécifiques

Une RIC occasionne des séquelles fonctionnelles à type de diarrhée chronique chez environ 1 patient sur 3, sans qu'il y ait alors la moindre lésion inflammatoire (6). Sa physiopathologie est multifactorielle : malabsorption des acides biliaires, perte du frein iléal, pullulation microbienne, troubles fonctionnels intestinaux secondaires.

Les acides biliaires, qui ne sont plus absorbés dans l'iléon terminal en cas de RIC, exercent un effet laxatif osmotique sur la muqueuse colique (7). La malabsorption des acides biliaires concerne la majorité des patients opérés pour une MC (8). Les chélateurs des acides biliaires, tels que la colestyramine, sont alors très efficaces, même si leur galénique peut réduire l'observance thérapeutique (9). Le lopéramide diminue la motricité colique via les récepteurs opioïdes μ des plexus myentériques (10). La combinaison de ces traitements peut avoir un effet spectaculaire, améliorant la qualité de vie des patients (11).

Pour 30 % des patients, c'est une colonisation bactérienne chronique du grêle, anciennement dénommée pullulation microbienne, qui contribue à la diarrhée postopératoire (12). Elle est souvent associée à un ballonnement et à des douleurs abdominales (13). Au cours d'un test respiratoire au glucose, une excrétion d'hydrogène augmentant de plus de 12 ppm dans les 2 heures est en faveur d'une pullulation microbienne (12, 14). Le traitement repose sur l'administration, pour une courte durée, d'antibiotiques, tels que le métronidazole 250 mg \times 3/j ou la ciprofloxacine 500 mg \times 2/j pendant 5 à 7 jours (12).

Des symptômes évoquant un syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée peuvent s'installer après une RIC dans le cadre d'une MC. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée dans le contexte postopératoire, suivre un régime pauvre en FODMAP (*Fermentable*,

* Service d'hépatogastroentérologie, CHU de Bordeaux, hôpital du Haut-Lévêque; université de Bordeaux, laboratoire de bactériologie.

Points forts⁺⁺

- » Sur 10 malades, 7 développeront des lésions endoscopiques dans la première année après une résection iléocolique pour maladie de Crohn.
- » Les traitements aspécifiques que sont le loperamide et la colestyramine améliorent le résultat fonctionnel postopératoire.
- » L'intensité des lésions endoscopiques au niveau de l'anastomose et du néo-iléon terminal évaluée selon le score de Rutgeerts, 6 mois après la chirurgie, permet de prédire le risque de récurrence clinique.
- » Attendre les résultats de l'iléoendoscopie à 6 mois pour introduire un traitement en fonction des lésions observées n'augmente pas le risque de récurrence clinique.

Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) pourrait être utile pour soulager les symptômes (15). La carence en vitamine B12 est fréquente après une RIC, même lorsque cette dernière est courte (16). Elle doit être recherchée, et complétée par voie parentérale le cas échéant.

Prévention de la récurrence postopératoire

Histoire naturelle de la récurrence postopératoire

Il n'est plus possible d'étudier l'histoire naturelle de la RPO de la MC depuis que des traitements sont introduits dès après l'opération ou la première endoscopie. Les données sur les récurrences "brutes" nous viennent des cohortes historiques des années 1980-90.

En 1984, l'équipe de Louvain a publié les données endoscopiques de 114 patients ayant subi une RIC au cours des 10 années précédentes (17). Les lésions élémentaires de la récurrence postopératoire ont ainsi été définies et classées selon leur fréquence d'apparition au regard de l'ancienneté de la chirurgie. Les lésions étaient majoritairement situées à l'anastomose ou dans le néo-iléon terminal. 72 % des patients présentaient des lésions endoscopiques dans l'année suivant la RIC. Il s'agissait majoritairement d'ulcérations aphtoïdes entourées d'une muqueuse normale avec une anastomose largement perméable. Chez les patients ayant été opérés entre 1 et 3 ans auparavant, des lésions plus sévères étaient observées : ulcères plus étendus, en carte de géographie, ou ovalaires, séparés par des îlots de muqueuse nodulaire ; et on retrouvait souvent une diminution du calibre de l'anastomose. Chez 46 % des patients évalués plus de 3 ans après la chirurgie, une sténose ulcérée et infranchissable de l'anastomose ou du néo-iléon terminal était observée. Le taux de récurrence endoscopique était stable à partir de la fin de la première année. La moitié des patients présentant des signes endoscopiques n'avaient pas de symptômes (17).

À partir de ces observations et des descriptions des lésions élémentaires décrites, un score endoscopique

de RPO, depuis lors appelé score de Rutgeerts (**tableau 1**), a été élaboré (3). Il a été montré de façon prospective que la sévérité des lésions endoscopiques évaluées par ce score pouvait prédire la rapidité de la récurrence clinique postopératoire de la MC (**figure 1, p. 182**) [3]. Les taux de récurrence clinique à 5 ans dans cette étude majeure étaient de :

- 10 % chez les 35 patients qui présentaient moins de 5 ulcères aphtoïdes et aucune autre lésion (stades i0-i1) ;
- 60 % chez les 16 patients ayant une iléite avec de larges ulcères (stade i3) ;
- 100 % chez les 23 patients présentant une iléite sévère avec une muqueuse pavimenteuse ou une sténose ;
- 40 % dans un groupe intermédiaire de 15 patients présentant des lésions uniquement au niveau de l'anastomose ou une iléite constituée d'au moins 5 ulcères aphtoïdes ou volumineux avec une muqueuse intercalaire normale (stade i2).

En outre, 80 % des patients i0-i1 avaient des lésions inchangées à 3 ans (3). Dans l'ensemble, une nouvelle résection était nécessaire pour 20 % des patients dans les 5 années suivant la chirurgie (3). Ces données d'histoire naturelle, confirmées ensuite dans d'autres cohortes (4), ont permis d'asseoir le concept d'une RPO endoscopique s'installant très tôt, dans l'année après la chirurgie, et dont l'intensité prédisait la récurrence clinique de la MC.

Tableau 1. Score de récurrence endoscopique postopératoire (3).

Catégorie	Description
i0	Aucune lésion de l'iléon terminal
i1	Moins de 5 ulcérations aphtoïdes de l'iléon terminal
i2	Lésions limitées à l'anastomose iléocolique ou plus de 5 ulcérations aphtoïdes ou ulcères plus volumineux avec muqueuse intercalaire normale
i3	Plus de 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire enflammée de façon diffuse
i4	Volumineux ulcères avec atteinte inflammatoire diffuse de la muqueuse intercalaire ou muqueuse nodulaire ou sténose

Mots-clés

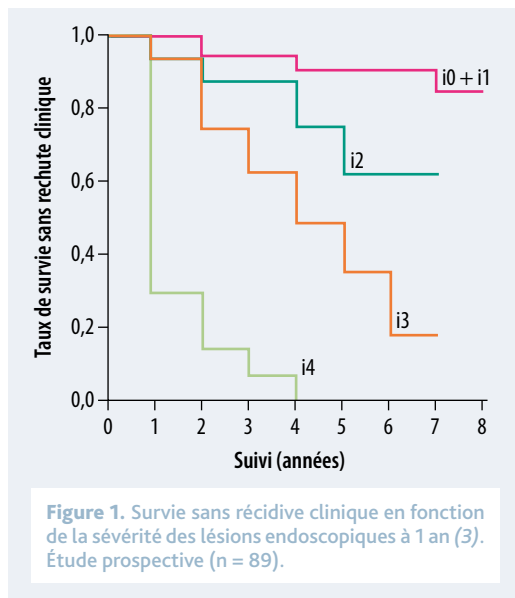
Maladie de Crohn
Chirurgie
Récurrence postopératoire
Score de Rutgeerts

Highlights

- » *Endoscopic recurrence happens in 7 out of 10 patients in the year following ileocolonic resection for Crohn's disease.*
- » *Unspecific treatments, such as loperamide and colestyramine, improve postoperative functional results.*
- » *The severity of endoscopic lesions at anastomosis and in the neo-terminal ileum, evaluated by Rutgeerts' score 6 months after surgery, can predict the clinical relapse risk.*
- » *To wait the 6-month endoscopic evaluation to initiate a therapy based on endoscopic lesions does not increase the clinical relapse risk.*

Keywords

Crohn's disease
Surgery
Postoperative recurrence
Rutgeerts' score



Facteurs de risque de la récurrence postopératoire

Le tabagisme actif après la chirurgie est le facteur de risque de RPO endoscopique et clinique le plus souvent mis en évidence. Il double le risque de lésions endoscopiques, de rechute clinique et chirurgicale (18). L'arrêt du tabac est donc un élément fondamental de la prise en charge de la MC opérée. La chirurgie constitue un tournant majeur dans la vie des patients, c'est une occasion unique pour engager un sevrage tabagique qui sera alors le premier traitement préventif de la RPO.

De nombreux autres facteurs de risque de RPO ont été identifiés, mais ils n'ont pas été retrouvés dans toutes les séries, et leur poids respectif apparaît bien moindre que celui du tabagisme actif (tableau II). Un antécédent de RIC, une résection étendue ou une forme fistulisante semblent associés à un risque plus important de survenue d'une récurrence clinique (19).

Tableau II. Facteurs influençant le risque de récurrence postopératoire.

Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
Tabagisme actif	Anastomose latérolatérale
Antécédent de résection iléocolique	
Forme fistulisante (abcès, fistule)	
Longueur de la résection	
Plexite myentérique sur la pièce opératoire	

Pour ce qui est des facteurs microscopiques, une corrélation a été retrouvée entre la présence d'une atteinte inflammatoire des plexus myentériques sur la pièce opératoire et le taux et la sévérité de la RPO (20). La réalisation d'une anastomose iléocolique latérolatérale a démontré qu'elle diminuait le taux de récurrence par rapport à une anastomose terminolatérale (21). L'éventuel effet multiplicateur sur le risque de RPO d'un patient porteur de plusieurs facteurs de risque n'a pas été étudié dans la littérature.

Les quelques facteurs de risque retenus dans les études rétrospectives n'ont pas été validés dans des études prospectives récentes du fait de la confusion née des traitements médicaux mis en place. Ces prédicteurs restent donc imparfaits pour annoncer le risque de récurrence précoce ou sévère de la maladie. Les projets translationnels étudiant le rôle causal de la génétique ou du microbiote pourraient nous aider à mieux définir un profil de patient à risque élevé.

Faut-il instaurer un traitement dès après l'opération ?

La prise en charge est évidente lorsque la chirurgie n'a pas permis de réséquer toutes les lésions macroscopiques inflammatoires, ou qu'il y a des lésions anopérinéales actives ou une spondyloarthropathie qui justifient de commencer ou de poursuivre un traitement postopératoire immédiat.

Ensuite, en l'absence d'indication à l'introduction d'un traitement spécifique, un traitement prophylactique de la RPO se discute dès les premières semaines après la chirurgie. Il s'agit ici de prévenir la RPO et non pas de la traiter. Les thiopurines et les anti-TNF sont alors des options théoriquement séduisantes et ont fait l'objet de plusieurs travaux. L'azathioprine est fréquemment employée dans cette situation. Cependant, une méta-analyse de la base Cochrane publiée en 2014 n'a pas retrouvé de supériorité de l'azathioprine par rapport au placebo pour ce qui est de la prévention de la récurrence clinique (22).

Trois essais randomisés ont évalué le bénéfice d'un anti-TNF en traitement préventif de la RPO. Dans l'essai PREVENT, 297 patients ont été randomisés pour recevoir, en double aveugle, de l'infliximab ou un placebo dans les 6 semaines suivant la chirurgie. À 18 mois, les taux de récurrence clinique n'étaient pas différents dans les 2 groupes (12,9 % dans le groupe infliximab et 20 % dans le groupe placebo ; $p = 0,10$), même si le taux de récurrence endoscopique

était plus faible dans le groupe traité (31 et 60 % ; $p < 0,001$) [23].

L'essai randomisé espagnol APPRECIA a comparé un traitement prophylactique immédiat par azathioprine ou adalimumab chez 91 patients opérés. Il n'y avait pas de différence à 1 an concernant la récurrence clinique ou endoscopique (24).

Enfin, dans l'étude de stratégie POCER, 174 patients opérés recevaient un traitement postopératoire immédiat par azathioprine ou par adalimumab en cas d'intolérance aux thiopurines s'ils présentaient au moins 1 facteur de risque de RPO (tabagisme actif, antécédent de résection iléocolique, MC fistulisante) [25]. Ils étaient alors randomisés en 2 groupes : "traitement standard", qui correspondait à un suivi clinique, ou bien "traitement actif", où une coloscopie était réalisée à 6 mois et pouvait conduire à intensifier le traitement (azathioprine si pas de traitement prophylactique immédiat, adalimumab 40 mg tous les 14 jours si azathioprine, adalimumab 40 mg toutes les semaines si adalimumab tous les 14 jours) en cas de lésions endoscopiques significatives, définies par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à i2. Au total, à 18 mois, 49 % des patients du bras "traitement actif" et 67 % des patients du groupe "traitement standard" présentaient une récurrence endoscopique \geq i2 ($p = 0,03$), ce qui plaide en faveur de la réalisation d'une coloscopie à 6 mois, avec adaptation éventuelle du traitement (25). Parmi les autres résultats de cet essai complexe, les taux de récurrence endoscopique à 6 mois dans le groupe "traitement actif" étaient de 38 % chez les patients à faible risque ne recevant aucun traitement, 45 % chez ceux à haut risque traités par azathioprine, et 21 % chez ceux à haut risque traités par adalimumab. De plus, commencer l'adalimumab dès après l'opération n'était pas plus efficace que de l'instaurer après les résultats de la coloscopie à 6 mois pour ce qui est de la récurrence endoscopique à 18 mois (43 et 61 % des malades concernés ayant des lésions \geq i2, respectivement ; $p = 0,17$) [25].

Ces 3 essais randomisés bien conduits n'ont donc pas démontré d'avantage à prescrire un traitement anti-TNF prophylactique postopératoire immédiat. Cette attitude pourrait être adaptée plus finement si de nouveaux facteurs de risque robustes de RPO étaient mis en évidence dans l'avenir. Aussi, les nouvelles biothérapies pourraient trouver leur place dans cette stratégie. Un essai randomisé évaluant l'efficacité du védolizumab en traitement postopératoire immédiat est en cours.

Traitement de la récurrence postopératoire

Que faire à 6 mois ?

Le score de Rutgeerts et ses limites

Le score de Rutgeerts a été défini pour permettre de prédire le risque de récurrence clinique d'après les lésions endoscopiques observées dans l'année suivant la chirurgie.

Pour les catégories i0 et i1, le risque de récurrence clinique et de progression des lésions endoscopiques est faible, d'environ 10 % à 5 ans (3). Pour ces patients, il semble donc raisonnable d'attendre et de vérifier l'absence d'évolutivité des lésions. La mesure de la calprotectine fécale devrait s'imposer dans les années à venir chez ces patients pour déterminer les indications d'iléocoloscopie, le seuil de 100 $\mu\text{g/g}$ apparaissant le plus discriminant dans cette situation (26). Pour les catégories i3 et i4, le risque de récurrence clinique à 5 ans est très élevé, de 60 et 100 % respectivement (3). Un traitement spécifique doit donc être instauré ou intensifié, s'il avait été commencé dès après l'opération, sur la base de ces constatations endoscopiques, sans attendre la réapparition de symptômes.

La catégorie i2 reste la situation la plus difficile en pratique clinique : elle regroupe des lésions endoscopiques très hétérogènes, et le risque de récurrence clinique est intermédiaire, de l'ordre de 40 % à 5 ans (3). Le stade i2 inclut des lésions aphtoïdes ou ulcéreuses confinées à l'anastomose ou du néo-iléon terminal (3). Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que les lésions isolées de l'anastomose seraient des remaniements postopératoires sans authentique récurrence de la MC (27), même si des lésions isolées de l'anastomose ne sont pas observées chez les patients opérés d'une hémicolectomie droite pour cancer (4, 17). Une modification du score de Rutgeerts a été proposée, divisant le stade i2 en 2 sous-catégories :

- i2a quand les lésions sont isolées à l'anastomose et qu'il y a moins de 5 ulcérations aphtoïdes de l'iléon terminal ;
- i2b quand il y a plus de 5 ulcérations aphtoïdes ou des ulcères de taille plus importante, avec une muqueuse intercalaire normale au niveau du néo-iléon terminal, quelles que soient les lésions de l'anastomose (28).

Ce score modifié n'a pas été validé de façon prospective. Deux séries rétrospectives ont depuis montré l'absence de différence d'évolution entre les patients ayant une récurrence i2a et i2b (29, 30).

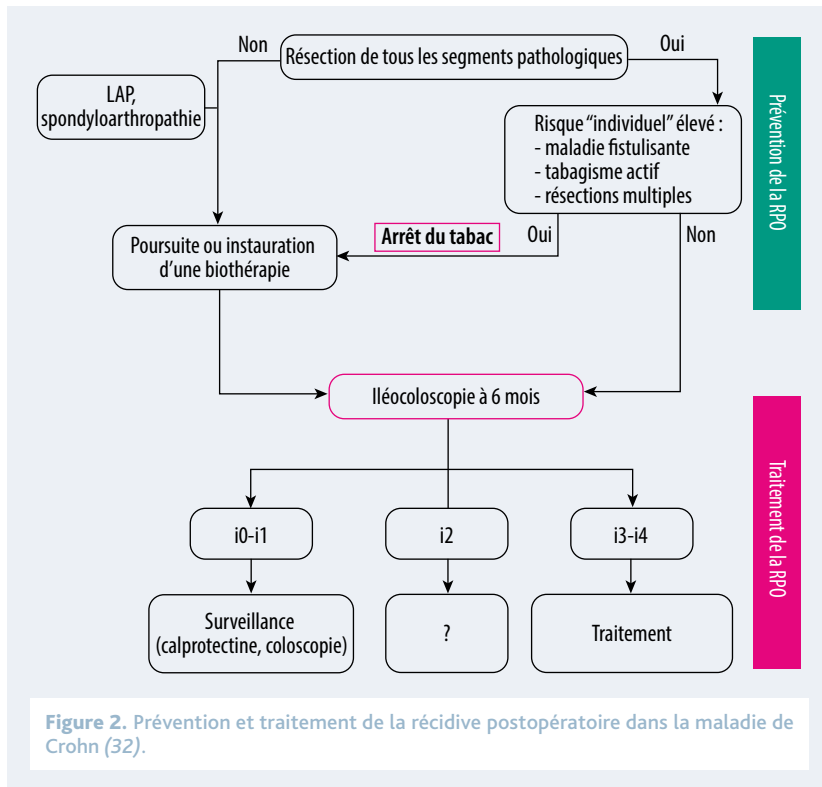


Figure 2. Prévention et traitement de la récurrence postopératoire dans la maladie de Crohn (32).

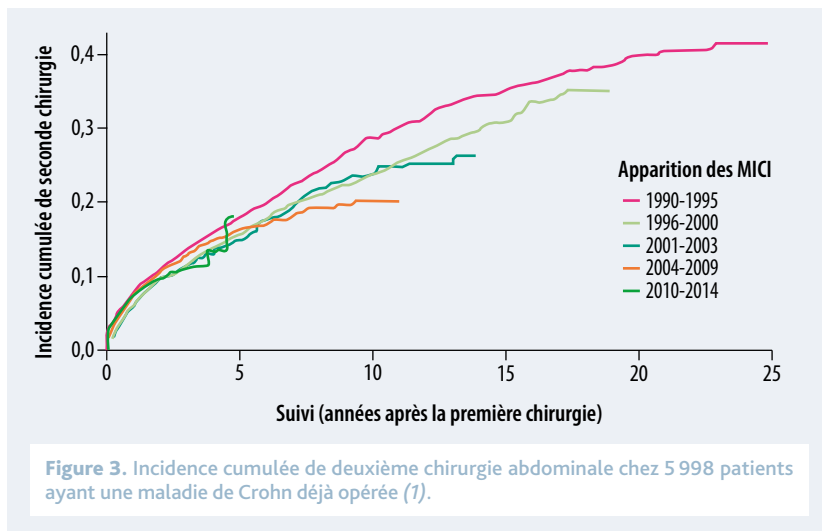


Figure 3. Incidence cumulée de deuxième chirurgie abdominale chez 5 998 patients ayant une maladie de Crohn déjà opérée (1).

les patients présentant une récurrence endoscopique \geq i2 à 6 mois ne permettait la disparition des lésions que chez 38 % d'entre eux à 18 mois (25). Enfin, dans une série rétrospective de 365 patients, récemment présentée en congrès, regroupant des patients des cohortes de Louvain et de Bordeaux, le taux de récurrence clinique n'était pas amélioré si l'on introduisait un immunosuppresseur ou un anti-TNF en cas de score de Rutgeerts i2 (49 % des malades) [29]. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène est l'orientation vers la chirurgie de patients de plus en plus réfractaires aux traitements médicaux (29). Une proposition de prise en charge des patients dès après l'opération puis à 6 mois est présentée sur la figure 2.

Le score de Rutgeerts a également des limites, notamment sa reproductibilité. Une étude du Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) a montré que la variabilité interobservateur était importante, avec un coefficient de corrélation κ modeste, de 0,43. Les variations étaient majoritairement liées à la catégorie i2 (31). En effet, certaines lésions endoscopiques sont très mal décrites par ce score. Comment classer une sténose anastomotique non ulcérée lorsque l'iléon d'amont n'est pas vu : i2a ou bien i4 ? Comment évaluer les lésions du moignon iléal d'une anastomose latérolatérale ? Les limites du score de Rutgeerts, et en particulier de la catégorie i2, sont donc nombreuses, et des travaux visant à l'améliorer sont nécessaires.

Résultats à long terme

Contrairement à ce qui est observé quant à l'incidence de la première chirurgie, les courbes de survie sans récurrence chirurgicale sont restées stables depuis 20 ans, aux alentours de 15-20 % selon le registre national suédois (figure 3) [1]. Il est d'ailleurs frappant d'observer que les courbes de récurrence clinique postopératoire de la série de Louvain-Bordeaux récemment présentée ont un profil très similaire à celles publiées par Rutgeerts et al. dans les années 1990 (figure 4) [3, 29].

Conclusion

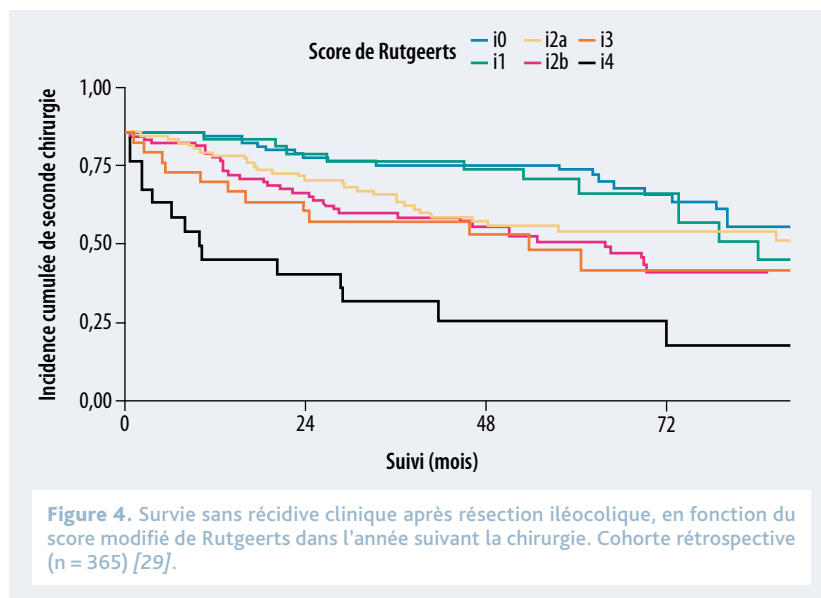
Bien qu'elles soient nombreuses, les données de la littérature sur la prise en charge postopératoire des patients atteints d'une MC laissent encore bien des questions en suspens. Alors que la plupart des lésions

Il semble en outre que les traitements médicamenteux aient peu d'effet chez les patients i2. Dans l'essai PREVENT, l'infliximab semblait plus efficace pour prévenir les lésions i3-i4 (7,5 % de patients i3-i4 à 18 mois dans le groupe infliximab et 32,0 % dans le groupe placebo) que les lésions i2 (25,9 % de patients i3-i4 à 18 mois dans le groupe infliximab et 29,3 % dans le groupe placebo) [23]. Dans l'essai POCER, l'ajout d'azathioprine ou d'adalimumab chez

endoscopiques s'installent dans la première année, il reste bien difficile en pratique de prédire quels patients présenteront rapidement une récurrence clinique sévère. Les outils actuels ne permettent toujours pas de définir le profil des patients qui bénéficieraient le plus d'une prise en charge agressive d'emblée. Sur le plan thérapeutique, alors que nous disposons aujourd'hui de plus d'options que jamais, nos traitements ne semblent avoir qu'un effet modeste sur l'histoire naturelle de la MC opérée. C'est dire que de nombreux travaux sont encore nécessaires pour mieux élucider le comportement de la MC après la résection de l'ensemble des lésions macroscopiques. ■

P. Rivière déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

D. Laharie déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Celgene, Ferring, HAC Pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Tillotts Pharma et Theradiag.



Références bibliographiques

- Kalman D, Nordenvall C, Hallqvist Everhov A et al. OP016 Need for primary abdominal surgery, but not repeated surgery, has decreased: a nationwide study of temporal trends in Crohn surgery in Sweden 1990-2014. *J Crohns Colitis* 2018;12(supplement_1):S011-2.
- Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785-92.
- 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.
- Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5.
- Pariante B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Turet E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
- Hofmann AF. Bile acid malabsorption caused by ileal resection. *Arch Intern Med* 1972;130:597-605.
- Nyhlin H, Merrick MV, Eastwood MA. Bile acid malabsorption in Crohn's disease and indications for its assessment using SeHCAT. *Gut* 1994;35:90-3.
- Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969;281:397-402.
- Mainguet P, Fiasse R. Double-blind placebo-controlled study of loperamide (Imodium) in chronic diarrhoea caused by ileocolic disease or resection. *Gut* 1977;18:575-9.
- Pozla. Carnet de santé foireuse. Paris, Delcourt 2015.
- Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1107-12.
- Greco A, Caviglia GP, Brignolo P et al. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1376-81.
- Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, von Tirpitz CC. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol* 2009;9:61.
- Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32 Suppl 1:40-2.
- Bermejo F, Algaba A, Guerra I et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1272-7.
- 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;25:665-72.
- Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1213-21.
- De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:758-77.
- Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijis I et al. Submucosal plexitis as a predictive factor for postoperative endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease undergoing a resection with ileocolonic anastomosis: results from a prospective single-centre study. *J Crohns Colitis* 2017;11:212-20.
- Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1061-9.
- Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD010233.
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568-78.
- López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. A GETECCU randomised trial. *J Crohns Colitis* 2017;11:1293-301.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17.
- Lopes S, Andrade P, Afonso J et al. Correlation between calprotectin and modified Rutgeerts score. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2173-81.
- Domènech E, Mañosa M, Bernal I et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:508-13.
- Gecse K, Lowenberg M, Bossuyt P et al. Sa1198: Agreement among experts in the endoscopic evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease using the Rutgeerts score. *Gastroenterology* 2014;146:S-227.
- Rivière P, Vermeire S, Van Assche GA et al. Sa1868: The modified postoperative endoscopic recurrence score for Crohn's disease: does it really make a difference in predicting clinical recurrence? *Gastroenterology* 2017;152(Supplement 1):S376.
- Bayart P, Duveau N, Nachury M et al. Ileal or anastomotic location of lesions does not impact rate of postoperative recurrence in Crohn's disease patients classified i2 on the Rutgeerts score. *Dig Dis Sci* 2016;61:2986-92.
- Marteau P, Laharie D, Colombel JF et al. Interobserver variation study of the Rutgeerts score to assess endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1001-5.
- Rivière P, Ferrante M. Management of postoperative Crohn's disease: missing pieces of the puzzle. *J Crohns Colitis* 2017;11:1291-2.