



**HAL**  
open science

# Histoire naturelle de la maladie de Crohn à début tardif avec atteinte périnéale. Étude en population générale

Marie Danielou

► **To cite this version:**

Marie Danielou. Histoire naturelle de la maladie de Crohn à début tardif avec atteinte périnéale. Étude en population générale. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01684044

**HAL Id: dumas-01684044**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684044v1>**

Submitted on 15 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2017

**THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

Marie Danielou

Née le 27 juin 1987 à Paris

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 octobre 2017, sur un sujet dédié à :

**Histoire naturelle de la maladie de Crohn à  
début tardif avec atteinte périnéale.  
Etude en population générale**

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre Michel

Membres du jury : Monsieur le Professeur Guillaume Savoye

Monsieur le Professeur Pierre Michel

Madame le Docteur Valérie Bridoux

Madame le Docteur Laura Armengol-Debeir

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guillaume Savoye

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHOT</b>	Bactériologie
---------------------------	---------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
-----------------------------------	-----------

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Guillaume Savoye, Directeur de thèse,

Pour m'avoir proposé ce travail très enrichissant et m'avoir fait confiance,

Pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre précieux soutien à chaque étape,

Pour vos qualités d'enseignement et de transmission,

Et pour l'immense inspiration que vous suscitez,

Je vous remercie infiniment d'avoir dirigé ce travail et vous témoigne de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Michel, président du jury,

Pour m'avoir accueillie dans votre service à mon arrivée à Rouen,

Pour m'avoir fait découvrir l'oncologie digestive et la richesse de cette spécialité,

Pour vos conseils et votre écoute,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury,

Veillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Docteur Laura Armengol-Debeir, membre du jury,

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail,

Pour ta disponibilité, ta gentillesse, et ta patience durant de mon internat,

Pour ton professionnalisme,

Je te remercie sincèrement et témoigne mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Valérie Bridoux, membre du jury,

Pour avoir accepté de juger mon travail,

Pour ce j'ai pu apprendre à tes côtés lors des staffs de physiologie digestive et aux RCP.

Trouve ici ma sincère reconnaissance et mes remerciements.

A Madame le Docteur Corinne Gower-Rousseau,

Pour m'avoir fait l'honneur de m'accueillir au sein d'EPIMAD,

Pour vos précieux conseils et votre soutien,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Madame Christel Mamona,

Pour ton aide lors de la réalisation des analyses statistiques,

Pour ta réactivité à mes multiples requêtes,

Je te remercie infiniment.

A Madame le Docteur Hélène Sarter,

Pour votre expertise lors du rendu final des données,

Pour votre réactivité lors de mes sollicitations,

Je vous remercie très sincèrement.

A l'ensemble de l'équipe du registre EPIMAD, à Stéphanie Auzou, aux médecins gastro-entérologues d'EPIMAD, aux universités et CHU de Lille, Amiens et Rouen, à l'Inserm et à l'AFA,

Mes sincères remerciements pour avoir rendu ce travail possible.

A mes co-internes de la promotion 2013, Marion, Sofya, Sabrina et Simon,

Merci pour votre présence, et votre bonne humeur pendant ces quatre années passées à vos côtés.

A mes co-internes « plus vieux », maintenant devenus chefs, Coralie, Charline, Paul, Lucie G, Sandra, Sophie-Caroline, Mathilde, Laura, Mélanie, Chloé,

Merci pour vos précieux conseils et votre sympathie.

A mes co-internes « plus jeunes », Gwendoline, Charlotte E, Julien R, Pierre, Cyril, Charlotte D, Eléonore, Marie, Vincent, Benoit, Virginie, Capucine, Ilana, Marine et Adrien,

Merci d'avoir partagé mon internat si agréablement.

Aux médecins du service de gastro-entérologie du CHU de Rouen,

Je vous remercie infiniment pour ce que vous m'avez appris et apporté lors de chacun de mes stages.

A l'ensemble du personnel paramédical et des secrétaires du service de gastro-entérologie du CHU,

Je vous remercie pour votre accompagnement au cours de chaque stage, pour vos conseils et pour l'agréable ambiance de travail à vos côtés, de jour comme de nuit.

Aux médecins d'Elbeuf et particulièrement à Valérie et Caroline,

Un grand merci pour l'excellent semestre passé dans le service de gastro-entérologie à vos côtés.

Au centre de radiothérapie Guillaume le Conquérant du Havre, et particulièrement au Dr Martin,

Je vous remercie pour tout ce que j'ai pu apprendre dans le domaine de la radiothérapie et de l'oncologie durant mon stage.

Aux co-internes croisés lors de mes différents semestres, Mikaël, Marine et Vianney,

Merci pour les bons moments partagés lors de nos stages passés ensemble.

A Arnaud,

Merci pour ta présence, pour ta patience à toute épreuve et tes conseils toujours très avisés. Je suis si fière de toi.

A ma mère,

Merci pour ton soutien indéfectible et ton amour. Ta présence et tes encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

A mon père,

Je suis très reconnaissante de l'aide que tu m'as apportée durant mes jeunes années, de l'intérêt que tu portes à mon parcours et de ton soutien.

A mon frère Yann, et ma sœur Sophie,

Merci pour vos encouragements et votre soutien durant mes études malgré nos querelles fraternelles passées. Je vous aime et suis très fière de ce que vous êtes.

A ma grand-mère,

Merci pour ton soutien, pour la fierté que tu me témoignes et tes encouragements.

A mon oncle, Jean-Yves,

Merci pour ton soutien, ta générosité et ta spontanéité.

A Evelyne, Pierre, Raymond, Mélanie,

Merci pour votre accueil dans la famille Tamaillon et pour vos encouragements.

A Claudine, Merci pour tes gentils encouragements et pensées.

A mes amis, Elodie, Edith, Lauren, Marianne, Caroline et François, Julien et Camille et à ceux que j'oublie... Merci pour leurs soutiens respectifs et pour les bons moments passés ensemble.

# Table des matières

Serment d'Hippocrate .....	13
Remerciements .....	14
Table des matières .....	18
1. Introduction.....	22
1.1. Généralités sur la maladie de Crohn à début tardif .....	22
1.1.1. Epidémiologie .....	22
1.1.2. Particularités cliniques générales des patients âgés présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale.....	23
1.1.2.1. Immunosénescence et modification du microbiote intestinal .....	23
1.1.2.2. Comorbidités .....	24
1.1.2.3. Polymédication .....	24
1.1.3. Physiopathologie de la MC à début tardif.....	24
1.1.4. Particularités dans la présentation clinique de la MC à début tardif au diagnostic.....	26
1.1.5. Particularités dans la localisation de la maladie.....	27
1.1.6. Particularités dans l'histoire naturelle de la maladie.....	28
1.1.7. Particularités dans la prise en charge thérapeutique .....	29
1.1.7.1. 5-ASA (Acide 5 aminosalicylique) .....	29
1.1.7.1.1. Généralités .....	29
1.1.7.1.2. Spécificités du 5-ASA chez le sujet âgé.....	30
1.1.7.2. Corticoïdes.....	30
1.1.7.2.1. Généralités .....	30
1.1.7.2.2. Spécificités des corticoïdes chez le sujet âgé .....	31
1.1.7.3. Immunosuppresseurs .....	32
1.1.7.3.1. Thiopurines.....	32
1.1.7.3.1.1. Généralités .....	32

1.1.7.3.1.2.	Spécificités des thiopurines chez le sujet âgé .....	32
1.1.7.3.2.	Méthotrexate .....	34
1.1.7.3.2.1.	Généralités .....	34
1.1.7.3.2.2.	Spécificités du Méthotrexate chez le sujet âgé.....	35
1.1.7.3.3.	Utilisation des immunosuppresseurs chez le sujet âgé .....	35
1.1.7.4.	Anti-TNF.....	36
1.1.7.4.1.	Généralités .....	36
1.1.7.4.2.	Spécificités des anti-TNF chez le sujet âgé.....	36
1.1.7.5.	Traitement chirurgical .....	38
1.1.7.5.1.	Généralités .....	38
1.1.7.5.2.	Spécificités de la chirurgie chez le sujet âgé .....	39
1.2.	Généralités sur la maladie de Crohn périnéale .....	41
1.2.1.	Epidémiologie .....	41
1.2.2.	Facteurs de risque .....	41
1.2.3.	Définition et classifications.....	43
1.2.4.	Physiopathologie .....	45
1.2.5.	Histoire naturelle.....	47
1.2.6.	Présentation clinique.....	48
1.2.6.1.	Lésions inflammatoires ou primaires .....	48
1.2.6.1.1.	La fissure anale .....	48
1.2.6.1.2.	Les ulcères de l'anuser.....	49
1.2.6.1.3.	Les pseudomarisques inflammatoires.....	49
1.2.6.2.	Lésions secondaires fistulisantes.....	49
1.2.6.2.1.	Les abcès .....	49
1.2.6.2.2.	Les fistules anales.....	50
1.2.6.3.	Lésions secondaires mécaniques (sténoses) .....	51

1.2.7.	Exploration des lésions ano-périnéales le MC.....	51
1.2.7.1.	Examen clinique.....	51
1.2.7.2.	Echographie.....	51
1.2.7.2.1.	Echographie transpérinéale .....	52
1.2.7.2.2.	Echographie endo-anale.....	52
1.2.7.3.	IRM périnéale .....	52
1.2.7.4.	Consensus ECCO .....	54
1.2.8.	Prise en charge des lésions ano-périnéales de MC .....	54
1.2.8.1.	Prise en charge des lésions primaires (fissures, ulcérations, pseudo marisques inflammatoires).....	54
1.2.8.2.	Prise en charge des lésions secondaires.....	55
1.2.8.2.1.	Prise en charge des fistules anales simples de la MC.....	55
1.2.8.2.2.	Prise en charge des fistules anales complexes.....	56
1.2.8.3.	Prise en charge des sténoses.....	57
2.	Notre étude .....	58
2.1.	Méthodes .....	58
2.1.1.	Patients.....	58
2.1.2.	Description des variables.....	59
2.1.3.	Analyses statistiques .....	60
2.2.	Résultats .....	60
2.2.1.	Prévalence .....	60
2.2.2.	Informations démographiques.....	61
2.2.3.	Description des lésions ano-périnéales.....	63
2.2.4.	Facteurs associés à la survenue d'une LAP suppurée .....	63
2.2.5.	Prise en charge thérapeutique .....	65
2.2.5.1.	Traitements non spécifiques des LAP : antibiotiques, 5-ASA et corticoïdes .....	65

2.2.5.2. Traitements possiblement prescrits pour les LAP : antibiotiques, anti-TNF et immunosuppresseurs .....	66
2.2.6. Histoire naturelle et recours à la chirurgie.....	70
2.3. Discussion .....	71
Bibliographie.....	74
3. Résumé .....	84

# 1. Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale habituellement diagnostiquée à un âge jeune pouvant atteindre n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus.

## 1.1. Généralités sur la maladie de Crohn à début tardif

### 1.1.1. Epidémiologie

L'incidence de la maladie de Crohn (MC) est en augmentation dans le monde. Le vieillissement de la population induit une augmentation du nombre de cas incidents de maladie de Crohn à début tardif (âge supérieur à 60 ans).

La proportion des personnes âgées représente 4 à 28% de la population mondiale. Les cas incidents de MC à début tardif représentent selon les cohortes 5 à 11,7 % des cas incidents de MC de la totalité des populations étudiées [1] [2]. L'incidence américaine de MC est de 4/100 000 par an chez les individus de plus de 60 ans, en Europe de 3/100 000 par an et en Asie de 0,4-6 / 100 000 par an.

Lors de l'analyse de la plus grande cohorte de patients atteints de MC âgés, avoir un âge de plus de 60 ans au diagnostic représentait respectivement 1/20 de tous les cas de MC [1]. L'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) diminue à chaque décennie suivante après l'âge de 60 ans, avec 25% des personnes diagnostiquées dans la soixante-dixième année et 10% diagnostiquées dans la quatre-vingtième année.

Des études menées en Amérique du Nord, au Canada et aux Pays Bas rapportent une augmentation modérée des taux d'incidence de MC dans la population âgée durant la dernière décennie [3] [4] [2].

Les données sur les patients avec maladie de Crohn à début tardif proviennent principalement de cohortes en population générale, dont certaines ont été recueillies il y a plusieurs décennies. La cohorte française EPIMAD a étudié 370 cas de Crohn à début tardif, le registre Hongrois 21 cas, la

cohorte nord-américaine 24 cas et plus récemment la cohorte néerlandaise « IBD South Limburg » 136 cas. Ces cohortes ont permis de mieux connaître cette population [1] [2] [5] [6].

1.1.2. Particularités cliniques générales des patients âgés présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale

Les sujets âgés développant une MC à début tardif présentent des particularités cliniques générales. Trois éléments clés sont liés à cette spécificité : l'immunosénescence et la modification du microbiote intestinal, les comorbidités et la polymédication.

*1.1.2.1. Immunosénescence et modification du microbiote intestinal*

Le vieillissement est associé à une immunodéficience comparativement aux sujets jeunes, avec un déclin des fonctions immunitaires innées et adaptatives. Il existe une diminution du nombre de cellules hématopoïétiques par diminution de leurs synthèse intramédullaire liée à une atrophie du thymus. Il en résulte une diminution de l'immunité cellulaire, une diminution de l'activité des polynucléaires et des macrophages.

Chez les personnes âgées, il existe également une modification de la flore intestinale avec une diminution de la diversité bactérienne. Les changements physiologiques majeurs liés à l'âge ont une incidence sur la composition et la fonction du microbiote intestinal, la motilité intestinale diminuée, le temps de transit prolongé, la rétention des matières fécales, les changements nutritionnels associés à la diminution du sens de l'odorat et du goût, la carie dentaire et la dysphagie. En outre, l'utilisation accrue de médicaments, y compris les laxatifs et les antibiotiques, affecte également le microbiote intestinal.

Les modifications du microbiote qui ont été retrouvées chez les sujets âgés sont une diminution des bactéries anaérobies comme les bifidobactéries et les firmicutes à la fois en abondance et en diversité d'espèce, et une augmentation des bactéries anaérobies facultatives, incluant les streptocoques, les staphylocoques, les entérocoques et les entérobactéries.

Chez le sujet âgé non atteint de MC, le compromis existant dans la lumière intestinale aboutit cependant à une réponse immunitaire relativement protectrice vis-à-vis des nouveaux antigènes.

#### *1.1.2.2. Comorbidités*

Le nombre de comorbidités augmente avec l'âge avec environ 20% des patients âgés de plus de 65 ans présentant cinq maladies chroniques ou plus. L'augmentation des comorbidités est associée à une augmentation du nombre d'hospitalisations, des coûts liés aux soins et à une diminution de la qualité de vie. Les comorbidités préexistantes peuvent avoir un impact dans les décisions liées à la prise en charge des patients présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale. Certains traitements peuvent présenter un excès de risque de survenue d'effets indésirables chez des patients ayant un diabète, une hyperlipidémie et une hypertension artérielle. Un antécédent de néoplasie peut également limiter les choix thérapeutiques. Ces limitations soulignent l'importance d'une interdisciplinarité dans la gestion de ces patients [7].

#### *1.1.2.3. Polymédication*

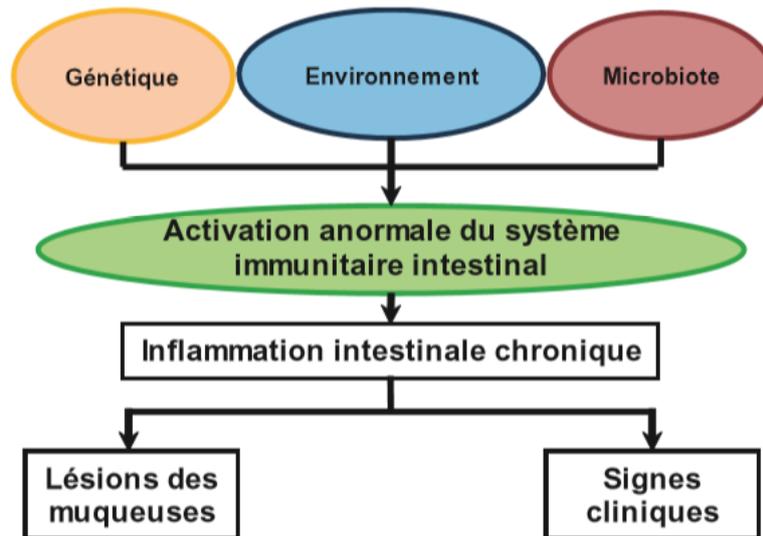
La polymédication est étroitement liée aux comorbidités. Les patients âgés reçoivent plus de médicaments que les sujets jeunes. Aux USA, plus de 50% des sujets âgés consomment quotidiennement au moins cinq médicaments. Cela aboutit à une escalade dans le nombre de traitements prescrits, de nouveaux médicaments pouvant alors être introduits pour contrôler des effets secondaires liés aux précédents.

Dans une étude portant sur une cohorte de 190 patients avec MICI > 65 ans, les patients avec maladie de Crohn prenaient en moyenne dix médicaments par jour. La polymédication était associée numériquement à des scores d'activité de la MC plus élevés [8].

La polymédication augmente le risque d'interactions entre différentes molécules ce qui peut aggraver la survenue d'effets indésirables des traitements introduits pour la maladie de Crohn [9].

#### 1.1.3. Physiopathologie de la MC à début tardif

La pathogénie de la maladie de Crohn serait due à une interaction complexe entre une prédisposition génétique, des influences environnementales et une dérégulation du système immunitaire qui conduisent à une réaction immunitaire inappropriée vis-à-vis des antigènes du microbiote.



**Figure 1** Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales [10]

Les facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle à divers stades dans ce processus, mais n'ont pas été étudiés spécifiquement chez les patients âgés atteints de MICI.

La génétique semble être moins importante dans les MC développées à âge tardif comparativement aux patients diagnostiqués à un âge plus précoce.

Lorsqu'il est exposé à des antigènes, l'intestin doit distinguer les antigènes nuisibles de ceux présentant une innocuité. Cette distinction est aidée par un épithélium intestinal intact et fonctionnel, un système immunitaire inné et un système immunitaire adaptatif constitués principalement par les lymphocytes B et T qui reconnaissent les antigènes étrangers. Lors du vieillissement, la réduction du nombre de précurseurs de lymphocytes T naïfs et une capacité altérée des lymphocytes T mémoires contribuent à réduire les réponses des lymphocytes T. Cette immunosénescence liée à l'âge est associée aux changements dans la composition de microbiote intestinal et augmente le risque d'aberrations du système immunitaire et le développement de la MC.

Le phénomène de dysbiose lié au vieillissement avec augmentation des anaérobies facultatifs et diminution des firmicutes et bifidobactéries est de plus, celui qui est traditionnellement associé aux MC tous âges confondus, et pourrait être impliqué dans la pathogénie de la MC du sujet âgé [11].

Un autre mécanisme est évoqué dans la modification du microbiote liée à l'âge : la fragilité. C'est un syndrome gériatrique caractérisé par des réserves physiologiques restreintes et une résistance diminuée aux facteurs de stress. Elle serait associée à un intestin en profonde dysbiose. Van Tongeren et al ont constaté que les personnes âgées fragiles ont jusqu'à 26 fois moins d'anaérobies et plus d'entérobactéries que les personnes en bonne santé ou moins fragiles [12].

En outre, les patients âgés avec MC présentent une susceptibilité aux infections intestinales puisque la réponse au stress liée à l'inflammation aigue peut être altérée ou amplifiée. Une réponse immunitaire inadaptée peut augmenter le risque de fragilité puisque l'inflammation est associée à l'anorexie, la malnutrition, la perte de poids ce qui peut augmenter la morbidité et les effets indésirables.

#### 1.1.4. Particularités dans la présentation clinique de la MC à début tardif au diagnostic

Le temps médian entre le début des symptômes et le diagnostic est inférieur chez les sujets âgés de plus de 60 ans par rapport aux sujets plus jeunes, avec un temps médian de 2 mois.

Une histoire familiale de maladie inflammatoire chronique de l'intestin est moins fréquemment retrouvée (7%) que chez les patients plus jeunes.

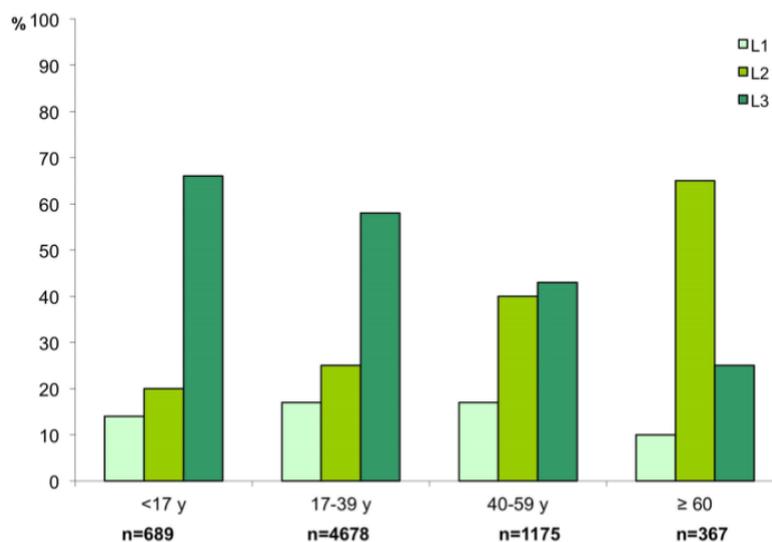
Comparativement avec ces sujets plus jeunes, il est retrouvé chez les patients au diagnostic tardif de MC, moins de diarrhée, de douleurs abdominales et de symptômes systémiques mais plus de saignements rectaux et de fistules anales. La peur du cancer colorectal dans cette population peut expliquer un accès rapide à l'endoscopie et le court délai diagnostique.

La comparaison des caractéristiques de présentation de la MC entre les groupes 60-69 ans et  $\geq 70$  ans ne présente pas de différence significative hormis sur le sexe. Le sexe masculin est en effet plus représenté chez les 60-69 ans (45,1%) que pour le groupe  $\geq 70$  ans (31,4 %) [1] [13].

### 1.1.5. Particularités dans la localisation de la maladie

Chez les sujets diagnostiqués après 60 ans, selon la classification de Montréal, la localisation colique (L2–localisation colique pure et L3–localisation iléo-colique) est plus fréquente que dans les autres groupes alors que la localisation L4 (atteinte du tube digestif haut), est moins fréquente [1] [14]. La présentation clinique atypique marquée par de fréquents saignements rectaux est probablement expliquée par cette localisation colique prédominante.

La comparaison des groupes 60-69 ans et  $\geq 70$  ans retrouve des différences dans la localisation de la maladie au diagnostic. Au diagnostic, la localisation colique pure (L2) est significativement plus importante dans le groupe  $\geq 70$  ans (70,7 %) que dans le groupe 60-69 ans (54,9 %). Au cours du suivi maximal, les résultats sont similaires.



**Figure 2** Localisation de la maladie de Crohn au diagnostic, selon l'âge chez les patients  $> 60$  ans (n=367) comparés aux autres classes d'âge inférieures [1]

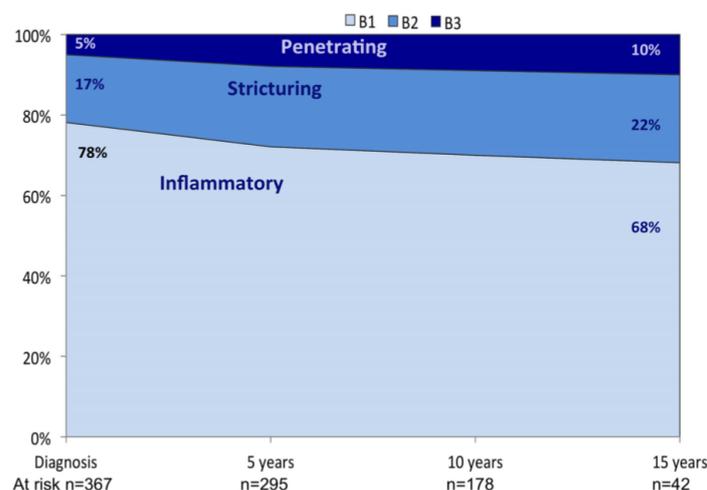
Le taux de modification dans la localisation de la MC au cours du suivi est faible avec une stabilité retrouvée chez 92% des patients. Le risque cumulé d'extension de la maladie dans le groupe  $\geq 70$  ans est de 5% à un an, de 7,6% à cinq ans, et de 7,6% à dix ans. Dans le groupe 60-69 ans, il est de 7,1% à un an, 11,2% à cinq ans, et 16,1% à dix ans. L'extension de la maladie (de L1 ou L2 vers L3) n'est pas significativement différente entre les 2 groupes. Il n'est pas rapporté de facteur au diagnostic associé à l'extension de la maladie.

Le taux de lésions ano-périnéales retrouvé au diagnostic de la maladie oscille entre 3,7 et 7,8% et au cours du suivi atteint 17% des patients selon les cohortes. Le taux de fistules anales présentes au diagnostic semble significativement supérieur à celui des classes d'âges inférieures dans la cohorte EPIMAD (7% versus 3 à 5 % selon les classes d'âge). Dans la cohorte IBDSL, le taux de lésions ano-périnéales est significativement plus faible chez les sujets de plus de 60 ans que dans la population adulte (3,7 versus 8,7 %) sans que la nature des lésions ano-périnéales ne soit renseignée.

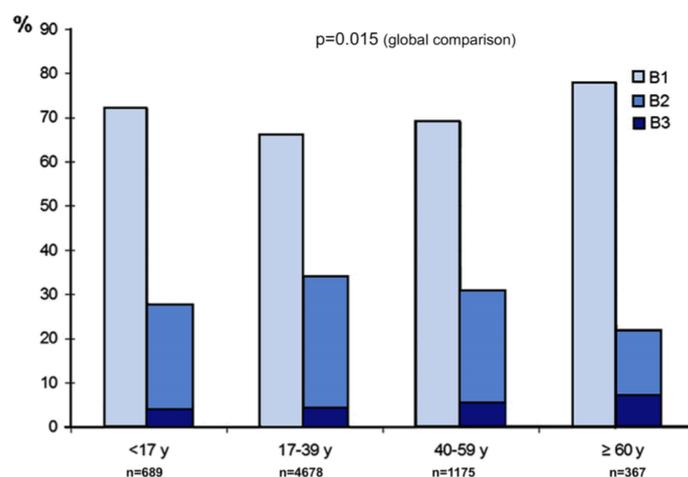
### 1.1.6. Particularités dans l'histoire naturelle de la maladie

Le phénotype initial des MC survenant chez les personnes âgées est majoritairement B1 (phénotype inflammatoire ou non compliqué) puisqu'on le retrouve chez 78 à 82,3 % des patients selon les cohortes. Le phénotype B2 (sténosant) est retrouvé dans 13,2 à 17 % des cas et le phénotype B3 (fistulisant) dans 4,5 à 5 % des cas. Les phénotypes compliqués (B2 et B3) sont inférieurs comparativement aux patients plus jeunes. Au suivi maximal, le phénotype est B1 à 69 %, B2 à 19 % et B3 chez 12 % des patients. Le comportement de la maladie dans le temps est donc stable chez la majorité des patients avec une évolution d'une maladie simple à compliquée dans 0 à 9 % des cas.

La cohorte Hongroise retrouve par analyse de régression logistique, deux facteurs associés à la survenue d'un changement de phénotype à 5 ans. Ces facteurs sont la présence d'une lésion ano-périnéale et la localisation non colique qui multiplient respectivement par 5 et par 2 le risque de changement de phénotype [6].



**Figure 3** Modification du phénotype de la MC après 15 ans de suivi chez 367 patients diagnostiqués après 60 ans [1]



**Figure 4** Phénotype de la maladie de Crohn au diagnostic, selon l'âge chez les patients > 60 ans (n=367) comparés aux autres classes d'âge inférieures [1].

Le risque cumulé de survenue d'une complication (phénotype B2 ou B3) est de 2,6 % à un an, 8,4 % à cinq ans et 15,4 % à dix ans chez les patients ≥70 ans ; et de 5,4 % à un an, 9,8 % à cinq ans et 15,1 % à dix ans chez les patients âgés de 60 à 69 ans. Les manifestations extra-intestinales au moment du diagnostic augmentent par 3 le risque d'évolution vers un phénotype complexe.

#### 1.1.7. Particularités dans la prise en charge thérapeutique

Les sujets âgés sont sous-représentés dans les études cliniques et en particulier dans les essais contrôlés randomisés portant sur l'évaluation des traitements. L'objectif des traitements de la maladie de Crohn est d'induire et de maintenir une rémission avec une maladie cliniquement quiescente et une cicatrisation muqueuse. Il est important de prendre certains éléments en considération avant de recourir aux traitements de la MC chez les sujets présentant une MC à début tardif. Nous détaillerons les spécificités de chacun des traitements de la MC lorsqu'ils sont employés chez le sujet âgé et leur utilisation dans la pratique courante.

##### 1.1.7.1. 5-ASA (*Acide 5 aminosalicylique*)

###### 1.1.7.1.1. Généralités

Plusieurs études in vitro et in vivo ont suggéré de multiples effets biologiques bénéfiques du 5-ASA dans la maladie de Crohn. Le 5-ASA inhibe le chimiotactisme des leucocytes par une action directe sur les cellules de l'inflammation et par l'inhibition de la synthèse de certains eicosanoïdes et de

l'interleukine 8. Le 5-ASA stimule également la synthèse du PPAR $\gamma$  et inhibe faiblement le facteur nucléaire  $\kappa$ B ce qui entraîne une régulation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. La libération du 5-ASA se fait à 80% dans l'intestin grêle et le reste dans le colon.

Ce traitement présente peu d'effets indésirables et est très bien toléré. Les anomalies rénales induites par le 5-ASA (tubulo-néphrites interstitielles, voire nécrose tubulaire aiguë résolutive), bien que rares doivent être dépistées annuellement en cas de traitement au long cours.

L'efficacité du 5-ASA est faible dans le traitement des poussées de MC. Pour le maintien de la rémission induite par corticothérapie, l'efficacité du 5-ASA serait retrouvée dans certains sous-groupes mais est également modeste [15].

#### 1.1.7.1.2. Spécificités du 5-ASA chez le sujet âgé

La cohorte EPIMAD retrouve un large emploi du 5-ASA chez les patients présentant une MC à début tardif. Ils ont été administrés chez 73,2 % des patients avec une probabilité de les recevoir à un an de 68%, à cinq ans de 77% et à dix ans de 80%. Plus de la moitié des patients issus de la cohorte sujets âgés (MC et RCH) n'a jamais été exposés à d'autres drogues que le 5-ASA pour leur traitement. Il n'y avait pas de différence dans la prescription de 5-ASA pour les patients atteints d'une maladie iléale (L1) par rapport aux patients ayant une localisation colique (L2/L3).

Le profil peu sévère de la maladie de Crohn précédemment décrit dans la population âgée et la relative innocuité du 5-ASA expliquent son utilisation importante chez ces patients.

#### 1.1.7.2. Corticoïdes

##### 1.1.7.2.1. Généralités

Les effets anti-inflammatoires des corticoïdes s'exercent par la fixation de la molécule sur le récepteur cytoplasmique aux glucocorticoïdes. Ses effets sont multiples, parmi lesquels a été décrite l'activation de l'expression de la lipocortine-1 qui inhibe la phospholipase A2, enzyme clé dans la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes, prostaglandines, platelet activating factor), de l'interleukine (IL)-10 et de l'antagoniste du récepteur pour l'IL-1 (deux cytokines anti-inflammatoires), de I $\kappa$ B (la protéine inhibitrice du NF- $\kappa$ B).

#### 1.1.7.2.2. Spécificités des corticoïdes chez le sujet âgé

Le profil de tolérance des corticoïdes est médiocre, avec notamment chez les sujets âgés qui ont fréquemment des facteurs de risque cardio-vasculaires associés, le risque de décompensation d'un diabète ou d'une hypertension artérielle et la survenue d'effets oculaires (glaucome, cataracte) [16]. Akerkar et al ont rapporté qu'il n'y avait pas de risque accru d'infection sévère ou de mortalité associée à la corticothérapie chez les patients âgés hospitalisés atteints de MICI, mais qu'il y avait un risque plus important d'hypertension, d'hypokaliémie, de séjour prolongé et d'altération de l'état mental comparativement avec ceux qui n'étaient pas traités [17]. Ils entraînent également un risque accru d'ostéoporose et d'ostéonécrose avec des doses cumulatives élevées de corticostéroïdes. Le risque de fracture de la hanche est le plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans [18].

Les corticoïdes sont pour cette raison utilisés sur de courtes périodes et leur principale indication est le traitement des poussées de MC. En cas de poussée de MC iléo-caecale localisée, selon le degré de sévérité, peuvent être utilisés le budésonide à la dose de 9 mg/j ou les corticoïdes classiques dans les poussées les plus graves. En cas de MC colique en poussée, les corticoïdes classiques sont le traitement de référence.

Dans la cohorte EPIMAD, 47,3 % des patients ayant développé une MC à début tardif ont reçu des corticoïdes. L'utilisation des corticoïdes n'était pas significativement différente entre les patients de plus de 70 ans et les patients âgés de 60 à 69 ans. La probabilité de recevoir des corticoïdes était de 32% à un an, de 45% à cinq ans et de 47% à dix ans. La durée médiane d'exposition au CS était de 5,5 mois. Neuf pour cent des patients sont devenus corticodépendants et 6% corticorésistants. Les manifestations extra-intestinales au moment du diagnostic multipliaient par trois le risque d'exposition aux corticoïdes [13].

Dans la cohorte IBDSL, l'âge tardif pour la survenue de MC était significativement moins associé à l'utilisation des corticoïdes comparativement aux classes d'âge inférieures à 60 ans (38,7% contre 61,0%) [2].

Le choix de la corticothérapie chez les sujets âgés doit dépendre de l'estimation du risque d'effets secondaires, évalué principalement selon leurs comorbidités et de leurs polymédications. Ce groupe de patients peut bénéficier d'agents locaux administrés par voie orale (Budésonide), étant donné le phénotype de la MC à début tardif, une maladie moins sévère avec plus d'atteinte colique.

### 1.1.7.3. Immunosuppresseurs

#### 1.1.7.3.1. Thiopurines

##### 1.1.7.3.1.1. Généralités

Les thiopurines sont les immunosuppresseurs les plus utilisés dans la MC et ils sont représentés par les agents antimétabolites que sont l'azathioprine et la 6-mercapto-purine. Ce sont des analogues puriques qui interfèrent avec le métabolisme de l'acide nucléique et de la prolifération cellulaire ce qui leur confère des propriétés immunosuppressives.

L'effet bénéfique de l'azathioprine et de la 6-mercapto-Purine dans la MC a été montré par des essais contrôlés dans différentes situations : a) dans les formes chroniques actives, pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes ; b) dans les poussées plus banales pour faciliter le sevrage des corticoïdes ; c) chez des malades en rémission, pour éviter la rechute.

Le pourcentage de succès (défini par la rémission clinique et le sevrage en corticoïdes) est compris selon les études entre 41% et 96% après un an [19]. Des études plus récentes les comparant aux anti-TNF, ont montré des taux plus bas, compris entre 20 et 30% à un an. En particulier, dans l'étude SONIC, comparant azathioprine, infliximab et azathioprine+infliximab, la cicatrisation muqueuse complète à 6 mois n'était obtenue que dans 16% des cas, contre 30% sous infliximab et 44% avec le traitement combiné [20].

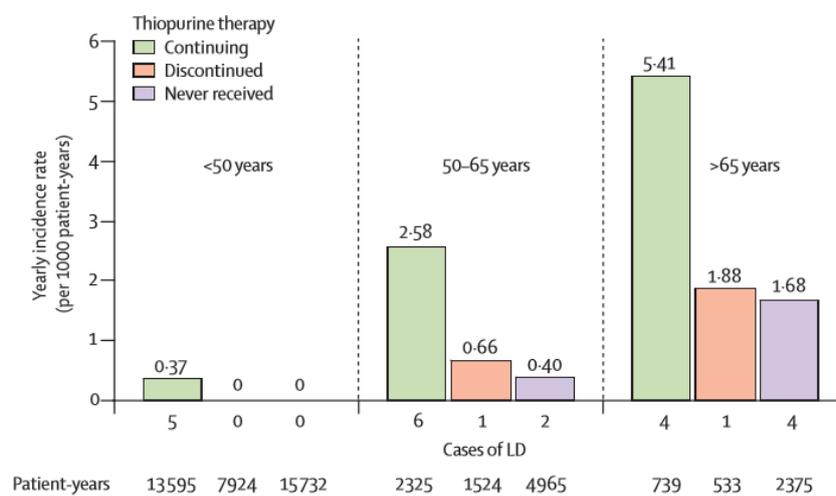
##### 1.1.7.3.1.2. Spécificités des thiopurines chez le sujet âgé

Ces traitements présentent un bon profil de tolérance avec seulement 5 à 15% de réactions d'intolérance. Cependant des complications potentiellement graves sont possibles, notamment chez les sujets âgés.

Les complications que l'on retrouve à tout âge sont la myélosuppression, la pancréatite aigüe et la toxicité hépatique (hépatite aigüe (1%) et hyperplasie nodulaire régénérative (1% après dix ans de traitement)). Les affections malignes pouvant survenir sous thiopurines concernent surtout les sujets âgés. Parmi celles-ci, sont rapportées les lymphomes, les cancers cutanés et les cancers de l'arbre urinaire. Dans l'étude de la cohorte CESAME, le risque de trouble lymphoprolifératif était cinq fois plus

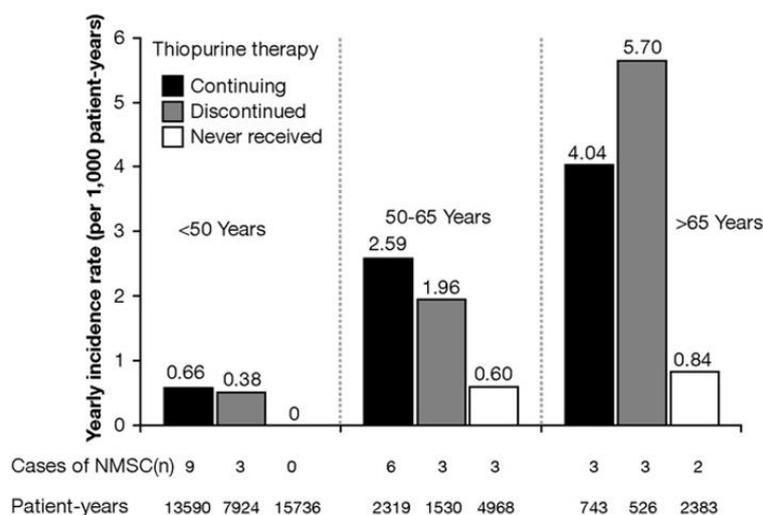
élevé chez les patients exposés aux thiopurines que chez ceux qui n'avaient jamais été exposés à ces médicaments. Ce risque disparaissait toutefois après l'arrêt du traitement. L'âge avancé, le sexe masculin et une longue durée de MC étaient des facteurs de risque indépendants associés à un risque accru de trouble lymphoprolifératif [21].

Kotlyar a montré dans une méta-analyse que le risque de survenue d'un lymphome pour un âge inférieur à 50 ans était de 1 sur 2000 patients traité par thiopurines par an. En revanche, après 50 ans, le risque absolu de lymphome était proche de 1 sur 350 patients traités ce qui nécessite bien plus de précautions en cas de traitement sur une longue durée dans cette population [22].



**Figure 5** Taux d'incidence des troubles lymphoprolifératifs selon l'exposition aux thiopurines, groupés par âge à l'entrée dans la cohorte. LD = trouble lymphoprolifératif [21]

La cohorte CESAME a permis de confirmer une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanomateux (NMSC), de type basocellulaire ou spinocellulaire, ce risque persistant après l'arrêt du traitement. Dès lors, une surveillance annuelle en dermatologie semble indiquée. L'augmentation de l'âge était un facteur de risque indépendant de survenue de NMSC [23].



**Figure 6** Taux d'incidence des tumeurs cutanées non mélanomateuses selon l'exposition aux thiopurines groupé par âge à l'entrée dans la cohorte [23].

La cohorte CESAME a récemment permis de démontrer un excès de risque de cancers des voies urinaires chez les patients recevant thiopurines. D'autres facteurs de risque significatifs indépendants que sont le sexe masculin (risque multiplié par 4) et l'âge supérieur à 65 ans (risque multiplié par 13) étaient également retrouvés justifiant une surveillance particulière de ces patients [24].

#### 1.1.7.3.2. Méthotrexate

##### 1.1.7.3.2.1. Généralités

Le Méthotrexate est un agent inhibiteur du cycle de l'acide folique. Il présente plusieurs effets : a) anti-prolifératif par inhibition de la synthèse des purines, de l'ADN, de l'activité mitotique b) anti-inflammatoire par accumulation d'adénosine, lymphotoxicité, diminution de synthèse d'Immunoglobulines et diminution de production de cytokines pro inflammatoire, c) anti-apoptotique.

L'efficacité de ce médicament a été montrée dans un essai contrôlé contre placebo chez des patients ayant une MC chronique active traitée par les corticoïdes, confirmant ainsi plusieurs études ouvertes [25]. A plus long terme, les résultats semblent moins favorables que ceux obtenus avec l'azathioprine (11 à 52% de rémission à 3 ans sous Méthotrexate).

#### 1.1.7.3.2.2. Spécificités du Méthotrexate chez le sujet âgé

La toxicité du méthotrexate est modérée. Il peut être à l'origine de troubles digestifs (nausées, diarrhées), d'éruptions cutanées et de stomatites. Il présente également un risque de myélosuppression, de pneumopathie d'hypersensibilité et de toxicité hépatique qui comporte une toxicité aiguë (hépatite cytolytique très rare) et chronique (stéatose, stéatofibrose, voir cirrhose) dont le risque augmente avec la dose cumulée. Les risques d'hépatotoxicité sont augmentés en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité, de diabète ou d'hépatite virale chronique. Le risque de survenue d'affections malignes ne semble pas exister avec le méthotrexate.

Le Méthotrexate représente donc une alternative chez les patients chez qui les thiopurines sont contre-indiquées, comme cela est souvent le cas chez les sujets âgés, sélectionnés selon leurs comorbidités.

#### 1.1.7.3.3. Utilisation des immunosuppresseurs chez le sujet âgé

Dans la cohorte EPIMAD, la probabilité d'exposition aux immunosuppresseurs à un, cinq et dix ans pour les patients âgés de plus de 70 ans était respectivement de 7%, 13,4% et 16,2% et chez les patients âgés de 60 à 69 ans de 11,7%, 20,7%, et 30,7%. Les patients âgés de plus de 70 ans ont été traités moins fréquemment par immunosuppresseurs. Dans un modèle multivarié, l'âge de 60 à 69 ans au moment du diagnostic, les phénotypes B2 et B3, et les manifestations extra-intestinales au moment du diagnostic étaient des facteurs significativement associés à l'exposition aux immunosuppresseurs [13].

Dans la cohorte IBDSL, un traitement immunosuppresseur a été prescrit chez 696 (63,0%) patients atteints de MC. Les patients de plus de 60 ans ont été moins exposés aux traitements immunosuppresseurs que les patients plus jeunes. Les raisons de l'arrêt du traitement ont été combinées pour la MC et la RCH. Les effets secondaires (pancréatite, hépatite...) ont été la raison la plus fréquente de l'arrêt prématuré de ce traitement chez les patients jeunes (50,9%) comme âgés (64,3%), sans différence significative entre les deux groupes [2].

#### 1.1.7.4. Anti-TNF

##### 1.1.7.4.1. Généralités

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie de la MC. Les anti-TNF sont des anticorps qui neutralisent l'activité biologique du TNF- $\alpha$  soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs.

Les deux anti-TNF utilisés en France dans la maladie de Crohn sont l'infliximab et l'adalimumab. Ces traitements sont utilisés en induction et en traitement d'entretien.

Targan et al ont montré dans un essai d'induction qui a inclus 108 patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard, que 33 % des malades étaient en rémission clinique (définie par un score Crohn's Disease Activity Index/CDAI inférieur à 150) à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab 5 mg/kg contre seulement 4 % dans le groupe placebo.

L'ECCO recommande de recourir aux anti-TNF en cas de maladie cortico-résistante ou cortico-dépendante et d'intolérance à la corticothérapie. Une introduction précoce des anti-TNF doit également être discutée en cas de facteurs de mauvais pronostic (atteinte digestive haute, atteinte étendue du grêle, lésions ano-périnéales, tabagisme actif, ulcérations coliques creusantes, etc...) [26].

##### 1.1.7.4.2. Spécificités des anti-TNF chez le sujet âgé

L'efficacité des anti-TNF chez le sujet âgé semble différente de celle chez le sujet jeune. Lobatón et al ont montré que la réponse clinique à court terme (évaluée à 10 semaines) était significativement inférieure chez les patients de plus de 65 ans comparativement aux sujets plus jeunes. Cette différence disparaissait lors de l'évaluation de l'efficacité après 6 mois de traitement. Chez les patients de plus de 65 ans, les arrêts de traitement pour échec initial étaient plus fréquents [27].

L'insuffisance cardiaque congestive et les maladies démyélinisantes sont des contre-indications formelles à son utilisation. L'insuffisance cardiaque est une comorbidité fréquemment retrouvée chez les sujets âgés.

Les effets indésirables fréquents de cette classe médicamenteuse sont la survenue de lésions psoriasiformes, dont le taux dans certaines études est évalué à 20% des patients. Le risque de cancers cutanés non mélanocytaires et de mélanomes est augmenté sous anti-TNF, justifiant une surveillance dermatologique annuelle. Il existe également une augmentation du risque d'infections sévères. Une méta-analyse ayant repris toutes les données des essais cliniques randomisés contre placebo dans les MICI a mis en évidence une multiplication par 2 du risque d'infections opportunistes [28].

Un risque accru de complications infectieuses sévères et de mortalité a été observé chez les patients de plus de 60 ans traités par anti-TNF. Entre 2000 et 2009, Cottone et al ont comparé le taux d'infections sévères, de mortalité et de cancer chez les sujets de plus de 65 ans atteints de MICI traités par anti-TNF (n=95 dont 57 cas de MC) avec les sujets MICI de plus de 65 ans non traités par anti-TNF (n=190) et les sujets MICI de moins de 65 ans traités par anti-TNF (n=190) [29]. Chez les sujets atteints de MICI de plus de 65 ans traités par infliximab ou adalimumab, 11% ont développé des infections sévères, 3% un cancer et 10% sont décédés. Aucune variable n'était associée à l'infection sévère ou au cancer. Parmi les patients contrôles de plus de 65 ans, 0,5% ont développé une infection, 2% un cancer et 2% sont décédés. Parmi les sujets contrôles plus jeunes, 2,6% ont développé une infection sévère, aucun n'a présenté de tumeur et 1% est décédé.

Ananthakrishnan et al ont montré que l'âge avancé, les comorbidités et la présence d'une infection à Clostridium Difficile étaient liées à une augmentation de la mortalité pendant l'hospitalisation. Cela suggère un rôle accru des infections dans la mortalité des patients âgés atteints de MICI, d'où les précautions liées à l'usage des anti-TNF [30].

Dans la cohorte Epimad, la proportion des patients âgés exposés aux anti-TNF est faible. La probabilité cumulée de traitement par anti-TNF à 1, 5 et 10 ans était de 1,9%, 3,5% et 5,7% respectivement chez les patients de plus de 70 ans et de 3,1%, 5,9% et 9% chez les patients âgés de 60 à 69 ans. L'utilisation des anti-TNF n'était pas particulièrement différente entre les patients de plus de 70 ans et les patients âgés de 60 à 69 ans. Cette faible utilisation des anti-TNF peut être due à l'incidence à prédominance faible des phénotypes compliqués de MC dans cette population mais aussi aux réticences liées au risque augmenté de complications de ces traitements, précédemment évoqués.

### 1.1.7.5. Traitement chirurgical

#### 1.1.7.5.1. Généralités

Le caractère chronique et récidivant de la maladie de Crohn fait que, malgré l'amélioration des traitements médicaux, au moins les trois quarts des patients tout âge confondu auront recours un jour à la chirurgie.

Le risque du recours à la chirurgie est dépendant de la localisation de la maladie. Les patients ayant une atteinte de l'intestin grêle ou de l'iléon terminal ont un risque relatif de 3,2 comparé à ceux qui ont une localisation colorectale. En dehors d'une urgence révélant la maladie, la chirurgie est souvent précédée d'un traitement médical, et le traitement postopératoire a pour but de diminuer le risque de récurrence post-opératoire. La principale indication de la chirurgie dans la maladie de Crohn est l'échec du traitement médical, soit du fait de son inefficacité, soit par crainte de ses effets secondaires.

L'intervention la plus fréquente au niveau de l'intestin grêle est la résection intestinale dont la majorité est la résection iléo-caecale pour traiter une iléite terminale et la résection segmentaires de l'intestin grêle pour traiter des lésions jéjunales ou iléales non terminales. Les principales indications de résection sont représentées par les sténoses, les masses inflammatoires et les fistules, sous réserve qu'elles soient symptomatiques, et après échec du traitement médical. Les stricturoplasties sont indiquées pour les atteintes diffuses avec des sténoses étagées et les sténoses chez des patients ayant déjà eu des résections intestinales étendues ou multiples.

Les interventions réalisées au niveau colique et rectal sont la colectomie segmentaire, la colectomie subtotala avec iléostomie et sigmoïdostomie, la colectomie subtotala avec anastomose iléo-sigmoïdienne ou iléo-rectale, la proctectomie et la colo-proctectomie totale avec iléostomie, et les stomies de dérivation. Enfin, en cas d'atteinte colique et rectale sans possibilité de conservation rectale la colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale a quelques indications limitées dans la maladie de Crohn, à la condition qu'il n'y ait pas d'atteinte de l'intestin grêle et/ou de lésions ano-périnéales. En urgence, l'indication principale d'une colectomie est la colite aiguë grave résistant au traitement médical ou plus rarement une complication septique, une perforation colique ou une hémorragie grave.

La place des stomies de dérivation est réduite, limitée aux lésions ano-périnéales ou rectales sévères, dans l'éventualité qu'un traitement de ces lésions permettra de rétablir la continuité, cas de figure peu fréquent.

#### 1.1.7.5.2. Spécificités de la chirurgie chez le sujet âgé

Des études récentes indiquent que le risque de chirurgie chez les patients atteints de MC âgés est similaire à celui des patients plus jeunes [31] [32]. Ces résultats peuvent refléter certaines études suggérant un processus plus sévère de MC chez certaines personnes âgées [33]. En outre, ils peuvent suggérer que dans la pratique, les médecins sont moins enclins à prescrire des agents immunosuppresseurs et des biothérapies et plus susceptibles de renvoyer les patients vers la chirurgie pour la maladie réfractaire.

À la suite d'une chirurgie pour MC de patients âgés, la récurrence de la maladie semble moins fréquente que chez les patients plus jeunes (43% contre 64%), mais le temps de rechute peut être plus court (3,7 contre 5,8 ans). Le pronostic amélioré peut découler en partie du fait que les personnes âgées ont moins d'atteinte de l'intestin grêle et de phénotype pénétrant que les patients plus jeunes, un profil qui est associé à une diminution du risque de récurrence de la maladie [11].

Ananthakrishnan et al ont montré dans une étude nationale que les sujets âgés ont un risque de mortalité élevé, principalement chez ceux qui sont traités médicalement. Cela renforce la théorie selon laquelle les sujets âgés pourraient nécessiter d'être opérés plus tôt à cause du risque associé aux thérapies médicales prolongées [32]. Dans la même étude, ils ont comparé les différences de durée du séjour postopératoire chez les patients plus âgés et plus jeunes atteints de MC. Après ajustement sur l'âge, les comorbidités et la présence de complications, incluant la maladie fistulisante ou sténosante, les patients plus âgés avaient un séjour postopératoire plus long (1,73 jours). La survenue de complications postopératoires générales était similaire chez les patients âgés et plus jeunes. Cependant, les patients âgés atteints de MICI avaient un risque de souffrir de complications cardiovasculaires postopératoires ou de complications pulmonaires multipliés par 2.

L'âge est indépendamment associé à la morbidité postopératoire, à l'hypertension artérielle et à la dyspnée qui sont les principaux facteurs de risque de complications post-opératoire. Le taux de complications postopératoires majeures et de décès chez les patients âgés est cependant en cours d'amélioration au fil du temps, évoluant de 50% en 1960-84 à 27% en 1994-99. Cette diminution du

taux de complication pourrait être en lien avec la mise à disposition d'options médicales plus efficaces pour gérer les MICI des personnes âgées, mais aussi avec une accentuation de l'amélioration de la nutrition et une tendance à effectuer l'intervention chirurgicale plus tôt au cours de la maladie. En outre, les études relèvent constamment l'importance du moment de la chirurgie, notamment avec l'exemple des colectomies réalisées en urgence, vraisemblablement chez les patients présentant une inflammation plus importante, qui sont associées à des résultats moins bons.

Sur le plan technique, chez les patients atteints de MICI à un âge avancé et ayant une fonction conservée du sphincter anal subissant une colo-proctectomie reconstructive, on préfère l'anastomose iléo-anale avec réservoir (AIA). Comparativement aux patients plus jeunes, les taux d'échec du réservoir chez les patients plus âgés est similaire. Les patients qui ont subi une AIA présentent un risque de dysplasie persistant, en particulier avec la technique agrafée qui laisse des résidus de tissu rectal en place. Lorsque la continence est altérée, l'anastomose iléo-rectale est une alternative acceptable à l'AIA [34].

Dans la cohorte Epimad, au moins une résection intestinale a été effectuée chez 55/188 (29,3%) des patients de plus de 70 ans et chez 50/182 (27,5%) des patients âgés de 60 à 69 ans. 6,4% des patients âgés de plus de 70 ans et 6,6% des patients âgés de 60 à 69 ans avaient une stomie définitive. Chez les patients de plus de 70 ans, la chirurgie la plus fréquente était la colectomie partielle (36,4%) et l'iléo-colectomie (30,9%). Le risque cumulatif d'intervention chirurgicale chez les patients de plus de 70 ans était de 23,3% à 1 an, de 29,8% à 5 ans et de 34,2% à 10 ans, et pour les patients âgés de 60 à 69 ans de 17,6% à 1 an, de 27,4% à 5 ans et de 30,8% à 10 ans. Le taux de chirurgie n'a pas été significativement plus élevé chez les patients de plus de 70 ans comparativement aux patients âgés de 60 à 69 ans. Le facteur associé au risque de résection chirurgicale était unique et représenté par un phénotype compliqué multipliant par 3 ce risque alors que l'utilisation de corticostéroïdes était associée à un risque réduit de chirurgie de résection [13].

Il existe encore un besoin d'identifier des facteurs de risque précis et potentiellement modificatifs pour minimiser le besoin d'intervention chirurgicale dans cette population.

## 1.2. Généralités sur la maladie de Crohn périnéale

L'apparition de lésions ano-périnéales (LAP) représente une phase importante de l'évolution de la maladie de Crohn. En effet leur prise en charge est difficile du fait de leur caractère délabrant et récidivant et de plus, leur retentissement est important sur la continence, la sexualité et la qualité de vie des patients.

### 1.2.1. Epidémiologie

Parmi les différents types de LAP, les suppurations sont les plus fréquentes, l'incidence cumulée des fistules étant estimée entre 21 et 33% à 10 ans et à 50% à 20 ans [35] [36]. La probabilité cumulée de survenue d'ulcérations anales à 10 ans du diagnostic initial de la maladie de Crohn est supérieure à 25% [37].

Bien que le profil évolutif de la maladie de Crohn soit classiquement décrit comme progressant de l'inflammation vers les phénotypes pénétrant et/ou sténosant, cela ne s'applique pas nécessairement à la maladie de Crohn périnéale. Beaucoup de patients sont diagnostiqués avec des fistules périnéales avant ou au moment où le diagnostic de la maladie de Crohn est formellement posé [38]. Schwartz et al ont montré une apparition volontiers précoce des fistules puisqu'un taux de 46 % était présent au moment du diagnostic de la maladie ou plusieurs mois avant le diagnostic formel de maladie de Crohn [35].

Au moment du diagnostic de la maladie de Crohn, la présence d'une maladie périnéale est un facteur de risque d'évolution sévère de la maladie à 5 ans (nécessité de doses répétées de corticoïdes, corticodépendance, hospitalisations répétées pour poussées de la maladie, nécessité d'immunosuppresseurs ou de résection chirurgicale) [39].

### 1.2.2. Facteurs de risque

La localisation de la maladie est un facteur prédictif important de survenue de LAP et d'évolution de la maladie. Le risque de survenue d'une LAP augmente avec la distalité de la maladie, autrement dit, les fistules périnéales sont plus fréquentes lors d'une maladie colique. Les patients avec une maladie

rectale active sont également plus à risque de développer des fistules. Les patients atteints d'une maladie iléale isolée ont un faible risque de développer une LAP. Hellers et al ont rapporté que plus de 90% des patients atteints de colite ou d'atteinte rectale avaient une maladie périnéale comparativement à 41% des patients présentant une épargne colique et rectale. Par opposition, seulement 12% des patients présentant une atteinte iléale avaient une LAP [40].

Le sexe peut être un facteur de risque, bien que les données soient contradictoires. Hellers et al ont rapporté 33% de fistules de leur cohorte masculine comparativement à 22% des femmes avec une différence statistiquement significative. Lorsque Lapidus et al ont remis à jour cette cohorte de 1990 à 2001, cette différence persistait : 15,8% des hommes avaient des fistules périanales comparativement à 11,6% des femmes. Schwartz et al n'ont trouvé aucune différence significative dans le Minnesota [35].

Le tabagisme est un facteur de risque connu pour la maladie de Crohn, mais ne semble pas augmenter le risque de fistule.

Il a été démontré un effet de l'origine des patients sur la localisation de la maladie. Cross et al à Baltimore ont montré que les Afro-Américains étaient beaucoup plus susceptibles de développer une maladie de l'iléo-colon ou du colon que les sujets blancs [41]. Une autre étude récente a rapporté une association significative entre la maladie périnéale et l'origine afro-américaine ou hispanique.

L'âge au début de la maladie semblerait influencer le développement de la maladie périnéale avec un plus grand risque pour les patients plus jeunes. Une étude a retrouvé un âge inférieur à 40 ans comme facteur de risque important pour la survenue de complications pénétrantes, y compris la maladie périnéale [42]. Une autre étude a suggéré que les patients diagnostiqués après l'âge de 50 ans étaient moins susceptibles de présenter une maladie avec complications périanales [43]. Dans les grandes cohortes basées en population, l'âge d'apparition de la MC est de manière prédominante dans la troisième décennie de vie. Cependant, il n'y a pas de différences significatives entre l'âge des patients avec ou sans complication fistulisante.

L'histoire familiale de MC ne semble pas influencer la survenue d'une LAP [44].

### 1.2.3. Définition et classifications

Les lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn peuvent se manifester de manière très différente, et il est important de décrire de manière précise l'anatomie de ces lésions car cela va déterminer les choix thérapeutiques, médicaux ou chirurgicaux. Il existe trois types de lésions décrites ci-après.

Les lésions primaires (type I) sont des atteintes cutanées périnéales présentes dans plus de deux tiers des cas et qui se présentent sous plusieurs formes : les marisques œdémateuses, rarement ulcérées, les fissures qui sont majoritaires et les ulcérations du canal anal et du bas rectum. Ces fissures représentent 20 à 30% des lésions anales et ont la spécificité d'avoir une implantation large, des berges mal définies, une présentation volontiers inflammatoire, multiple, sans localisation élective au niveau du pôle postérieur. Les douleurs surviennent lorsque ces ulcérations deviennent multiples, profondes, térébrantes ou infectées.

Les lésions secondaires fistulisantes (type II) comprennent les abcès, les fistules et les sténoses. La caractéristique de lésion secondaire est fondée sur le fait que dans ce contexte de maladie de Crohn, l'origine des fistules serait les ulcérations du canal anal ou du bas rectum [45] [46]. Des abcès ou fistules peuvent cependant survenir sans fissure ni atteinte inflammatoire de l'anus ou du bas rectum.

Les lésions secondaires mécaniques (type III), comme les sténoses correspondent souvent à des lésions cicatricielles, survenant en dehors des poussées inflammatoires et évoluant pour leur propre compte. Les sténoses sont retrouvées dans 10 à 20 % des cas, fréquemment en sus-anal, et sont la conséquence d'une atteinte chronique inflammatoire ou ulcérée du canal anal ou du bas rectum.

La **classification de Montréal** a individualisé la maladie de Crohn ano-périnéale du fait d'une évolution propre différente des autres localisations intestinales pénétrantes [47].

La **classification de Cardiff** a été établie par Hughes dont la version la plus récente date de 1992. Elle reprend des lésions anatomiques anales (U pour ulcération, F pour fistule et S pour sténose) pondérées par un chiffre en fonction du degré d'atteinte. La classification APD (Associated anal conditions, Proximal intestinal disease, Disease activity) est associée à la classification de Cardiff pour préciser la localisation luminale de la MC et le degré d'activité de la MC au niveau du canal anal.

Classification principale (UFS)	U-Ulcérations	F-Fistule/abcès	S-Sténose
	O-Absence	O-Absence	O-Absence
	1-Fissure superficielle : a) antérieure b) latérale c) avec pseudo-marisque	1-Basse/superficielle a) périanale b) ano-vulvaire/ano-scrotale c) intersphinctérienne d) ano-vaginale	1-Sténose réversible a) Spasme du canal anal b) Diaphragme du bas rectum c) Spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
	2-Ulcère profond : a) Canal anal b) Bas rectum c) Avec extension périnéale	2-Haute a) borgne, supralevatorienne b) haute directe (anorectale) c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	2-Sténose irréversible a) Sténose anale b) Fibrose sténosante extrarectale
Classification annexe (APD)	A-Lésions anales associées	P-Maladie intestinale proximale	D-Degré d'activité des lésions ano-périnéales
	0-Aucune	0-Pas de maladie intestinale d'amont	1-Lésions actives
	1-Hémorroïdes	1-Atteinte rectale contiguë	2-Lésions inactives
	2-Cancer	2-Atteinte colique d'amont (rectum épargné)	3-Pas de conclusion possible
	3-Autre	3-Atteinte de l'intestin grêle	
		4-Investigation non faite	

**Figure 7** Classification de Cardiff [46]

Une classification simplifiée des fistules de la maladie de Crohn ano-périnéale a été récemment proposée, pour une utilisation simplifiée en routine pour aider la décision thérapeutique [48]. C'est la **classification de l'AGA** (American Gastroenterological Association). Elle repose sur une description clinique et endoscopique. Deux types de fistules existent : simple ou complexe. Les fistules simples sont inter- ou trans-sphinctériennes inférieures, avec un orifice externe unique, sans abcès, sans sténose et sans inflammation ano-rectale significative. Les autres fistules sont complexes.

Fistule simple	Fistule complexe
Fistule basse : • Superficielle • Intersphinctérienne basse • Transsphinctérienne inférieure	Fistule haute : • Intersphinctérienne haute • Transsphinctérienne supérieure • Suprasphinctérienne
ET	ET
Un seul orifice externe	+/- Plusieurs orifices externes
Sans abcès	+/- abcès
Sans lésion rectale active	+/- lésions rectales actives
Sans fistule recto-vaginale	+/- fistule recto-vaginale
Sans sténose rectale	+/- sténose rectale

**Figure 8** Classification de l'AGA [48].

En pratique clinique, le **score de PDAI** (Perineal Disease Activity Index) permet d'évaluer simplement l'activité et le retentissement des LAP.

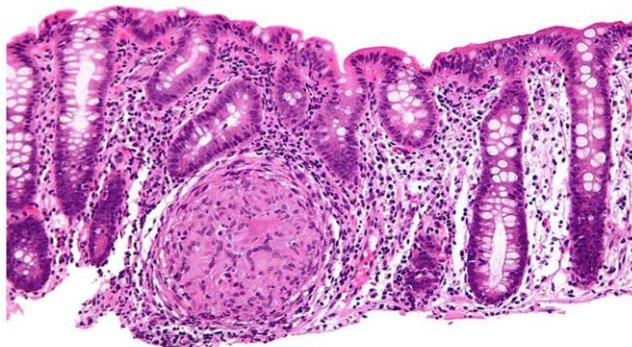
## PDAI

1 : Ecoulement par les orifice(s) externe(s) (0= aucun ; 1= léger ; 2= modéré ; 3= abondant ; 4= passage de selles)	[ ]
2 : Douleur spontanée et restriction d'activité (0= aucune ; 1= légères ; 2= moyennes ; 3= intenses)	[ ]
3 : Bien être général (0= pas de restriction d'activité ; 1= Léger inconfort, pas de restriction d'activité 2= Inconfort modéré, quelques limitations dans les activités 3= Inconfort prononcé, restriction importante d'activité 4= Inconfort sévère, restriction sévère d'activité)	[ ]
4 : Douleur provoquée à la palpation (0= aucune ; 1= légère ; 2= modérée ; 3= intense)	[ ]
5 : Activité sexuelle (NA= non applicable 0= pas de restriction d'activité sexuelle ; 1= Légère restriction d'activité sexuelle ; 2= Restriction modérée d'activité sexuelle ; 3= Restriction importante d'activité sexuelle ; 4= Incapacité à avoir une activité sexuelle ;	[ ]
6 : Tuméfaction/Induration/Infiltration (0= absence ; 1= légère ; 2= modérée ; 3= importante ; 4= abcès)	[ ]
<b>TOTAL</b>	<b>PDAI= [ ] [ ]</b>

**Figure 9** Score clinique PDAI

### 1.2.4. Physiopathologie

La maladie de Crohn est une pathologie transmurale majoritairement discontinue avec intervalles de muqueuse saine entre les zones pathologiques. En histologie, les deux éléments les plus évocateurs de MC sont les fissures trans-murales et les granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires (obtenus dans environ 30% des cas au cours de la maladie, plus rarement d'emblée).



**Figure 10** Granulome épithélioïde et gigantocellulaire.

Les granulomes périanaux ont été décrits pour la première fois par Gabriel en 1921, environ dix ans avant le document historique de Crohn portant sur une iléite localisée. Penner et Crohn ont décrit le premier cas de fistule périnéale chez un patient présentant une iléite localisée en 1938. La maladie périnéale a été depuis, une entité entièrement reconnue.

Le mécanisme exact de survenue et l'enchaînement des différentes lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn n'est pas connu.

Pour les lésions inflammatoires marginales superficielles et les marisques œdémateuses, très fréquentes et souvent bénignes, il est possible de les voir régresser spontanément ou avec le traitement médical de la maladie intestinale dans plus de 50 % des cas.

Les abcès et fistules anales sont la seconde présentation au niveau ano-périnéal par ordre de fréquence dans la maladie de Crohn. Pour mieux comprendre leur physiopathologie, il est utile de revenir sur celle des suppurations anales classiques, en dehors de la maladie de Crohn [49].

L'abcès correspond à la présentation aiguë et collectée d'une fistule anale. Dans les fistules anales classiques, l'origine se situe toujours dans le canal anal à partir de glandes qui s'infectent, d'où leur appellation crypto-glandulaires. Un abcès se forme dans le sphincter anal interne puis s'étend soit vers le rectum, soit vers la marge anale, soit dans la fosse ischio-rectale à travers l'appareil sphinctérien pour s'extérioriser à la peau.

Dans la maladie de Crohn, les fistules périnéales peuvent survenir sans atteinte inflammatoire ou ulcérée du canal anal, avec une histoire naturelle alors assez proche des fistules anales classiques cryptoglandulaires. C'est souvent le cas des fistules anales qui précèdent le diagnostic formel de maladie de Crohn.

La maladie de Crohn intestinale se caractérise par une inflammation transmurale souvent ulcérée, à l'origine de sténoses ou d'une maladie fistulisante. Dans la maladie de Crohn ano-périnéale, ce mécanisme physiopathologique est également le plus souvent rencontré. La caractéristique perforante des ulcères du canal anal ou du bas rectum est à l'origine d'un abcès périanal, qui peut conduire à la formation d'une fistule périanales ou recto-vaginale. Il est alors capital de repérer ces lésions primaires

sévères (ulcérations ano-rectales) pour tenter de les contrôler médicalement avant l'apparition d'une complication, destruction sphinctérienne ou lésion secondaire fistulisante ou sténosante.

Lorsqu'une fistule anale est présente, la probabilité de cicatriser de manière spontanée est très faible en dehors d'une chirurgie de drainage, comme ce qui est connu dans l'évolution des fistules anales non secondaires à une MC. Son traitement ne relève donc pas a priori du seul contrôle médical de la maladie inflammatoire.

Trois éléments issus des mécanismes physiopathologiques des LAP sont importants à retenir pour la prise en charge thérapeutique [50] :

- L'ano-rectite ulcérée est majoritairement à l'origine des fistules complexes, sténoses et destructions sphinctériennes.
- Il est peu probable de traiter une maladie fistulisante ano-rectale sans chirurgie.
- La chirurgie des fistules doit être liée à un contrôle de la maladie inflammatoire.

#### 1.2.5. Histoire naturelle

La maladie ano-périnéale est souvent récidivante par la nature même de la maladie de Crohn. Dans les cohortes issues des centres de référence datant d'avant l'ère d'introduction des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, la récurrence de la LAP était très fréquente et l'évolution de la maladie de Crohn, péjorative. Une série rapportait un taux de récurrence de 59% à 2 ans avec un temps médian de récurrence de moins de 4 mois [51].

La nécessité d'une amputation abdomino-périnéale (AAP) est un constat d'échec dans le contrôle de la maladie. Avant l'ère des nouveaux traitements, son incidence variait de 9 à 41%. Regimbeau et al ont retrouvé 4 facteurs de risque d'amputation abdomino-périnéale :

- Coexistence d'une atteinte rectale
- Plus de 3 épisodes de LAP
- Maladie débutant par une fistule
- Début au-delà de 30 ans

Parmi les 8 malades de leur série qui ont présenté les 4 critères, tous ont eu une amputation, alors que les malades qui n'avaient aucun de ces critères ont tous conservé leur sphincter anal au cours du suivi [52].

La présence de ces facteurs de risque plaide donc en faveur d'un traitement actif des LAP. On retrouve également la sténose comme autre facteur de risque d'AAP.

La dérivation fécale est parfois réalisée pour éviter une proctectomie chez les patients âgés, ou en traitement d'attente chez un patient jeune ayant des lésions de LAP sévères. Les lésions peuvent s'améliorer mais récidivent le plus souvent après la remise en continuité. Dans la série de Harper et al seuls 20% des malades étaient rétablis. Les autres patients étaient proctectomisés ou en dérivation fécale [53]. La présence de lésions rectales est un facteur de mauvais pronostic. Dans la série de Regimbeau et al, aucun malade ayant une atteinte rectale n'a eu de rétablissement de la continuité digestive [52].

Concernant les complications à long terme, une augmentation du risque de survenue de cancers ano-rectaux a été démontrée, lorsqu'il existe une inflammation rectale chronique non contrôlée, une maladie ano-périnéale sévère, une sténose rectale ou une colectomie subtotal. Il faut savoir le suspecter lorsque la présentation ou l'évolution est inhabituelle, car le diagnostic est fréquemment tardif dans ce contexte de maladie de Crohn.

## 1.2.6. Présentation clinique

### 1.2.6.1. Lésions inflammatoires ou primaires

#### 1.2.6.1.1. La fissure anale

La fréquence de la fissure anale va de 30 à 50% des cas. Elle est souvent chronique, persistant plusieurs années après sa découverte.

La constatation d'une fissure anale au cours d'une diarrhée ou au cours d'une maladie inflammatoire de l'intestin doit faire évoquer une LAP de MC. La différence à faire entre une fissure idiopathique et une fissuration de MC n'est pas aisée. Classiquement, tout oppose ces deux maladies.

- Fissure anale idiopathique : commissurale, fine, douloureuse, à bords nets, unique et s'accompagne d'une hypertonie sphinctérienne.
- Fissure de MC : large, indolente, à bords décollés, sans hypertonie et siège n'importe où sur la circonférence anale ; elle est souvent multiple.

Cependant, la majorité des fissures de la MC sont en position habituelle. La fissure est alors suspecte d'être une LAP quand elle s'étend majoritairement soit en amont vers la zone glandulaire du canal anal soit sur la peau de la marge, et quand elle est située sur le versant canalaire d'une marisque et prend alors l'aspect d'une marisque ulcérée [54].

#### 1.2.6.1.2. Les ulcères de l'anus

Une perte de substance peut survenir à distance de l'orifice anal. Il s'agit dans ce cas d'un ulcère cutané plus rare et à différencier de la fissure dans son aspect et sa présentation. Cette ulcération est creusante, arrondie. Elle peut aussi siéger dans le canal anal réalisant un ulcère térébrant. Ce dernier est parfois le point de départ des suppurations ano-périnéales de la maladie [54].

#### 1.2.6.1.3. Les pseudomarisques inflammatoires

On appelle marisque les excroissances qui peuvent siéger autour de l'anus. Elles peuvent varier en taille, en degré d'infiltration, en épaisseur ou en inflammation. Leur apparition peut être liée à la maladie ou être la résultante cutanée de phases de macérations et d'inflammation non spécifiques, secondaires à la diarrhée. Lorsqu'elles sont infiltrées ou ulcérées, recouvrant une ulcération, elles sont évocatrices de MC. Les biopsies sont d'un intérêt faible sur ces lésions mais peuvent aider au diagnostic si la lésion est purement périnéale.

### 1.2.6.2. Lésions secondaires fistulisantes

#### 1.2.6.2.1. Les abcès

Ils représentent le premier stade de la maladie fistuleuse et correspondent à un abcès anal ou périnéal. La présence de douleurs périnéales au cours d'une MC indique la recherche d'un abcès, même si les téguments du périnée sont normaux. Il peut survenir comme phase inaugurale de la maladie fistuleuse, ou être un accident évolutif d'une fistule constituée mais dont le trajet de drainage s'est obstrué.

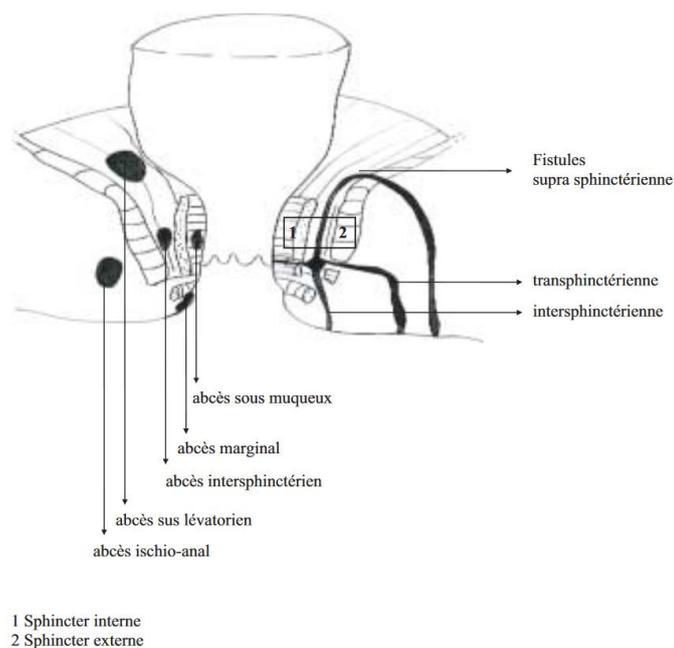
Un abcès péréal est observé dans 23 à 62% des malades, une fistule dans 6 à 47%, soit plutôt moins fréquemment ce qui suggère que tous les abcès ne sont pas suivis de l'apparition d'une fistule.

#### 1.2.6.2.2. Les fistules anales

Pour mieux comprendre la présentation de ces lésions, il faut connaître l'anatomie des fistules et leur classification. La classification la plus utilisée est celle de Parks et al [55]. Elle est utilisée aussi bien pour les fistules crypto-glandulaires que pour les fistules de la maladie de Crohn. Elle fait jouer un rôle prépondérant à la constitution d'un abcès inter sphinctérien. Les fistules sont définies par leur orifice primaire (interne), leur trajet et leur orifice secondaire :

- L'orifice primaire se situe souvent au niveau d'une glande anale d'Hermann et Desfosses ou au niveau d'une ulcération anale ou rectale.
- Le trajet est simple ou se complique de trajets secondaires, décrit selon la classification de Parks.
- L'orifice secondaire est le plus souvent situé sur le périnée mais peut également être vaginal ou vulvaire.

La classification de l'AGA distingue les fistules simples et complexes.



**Figure 11** Abcès et fistules anales. Classification topographique selon Parks et al [55]

### *1.2.6.3. Lésions secondaires mécaniques (sténoses)*

Les sténoses sont retrouvées dans un cas sur cinq, presque exclusivement en cas de d'atteinte rectale (98% des sténoses) [56]. Les sténoses concernent en réalité rarement le canal anal mais beaucoup plus souvent le bas rectum.

Il existe 2 types de lésions sténosantes :

- Les lésions inflammatoires (réversibles) qui se relâchent sous anesthésie
- Les lésions avec fibrose résultant de la cicatrisation fibrosante après des poussées inflammatoires de la MC

### *1.2.7. Exploration des lésions ano-périnéales le MC*

L'évaluation radiologique des lésions ano-périnéales de la MC permet de compléter les données recueillies par l'évaluation clinique. L'intérêt de l'exploration radiologique des lésions primaires (ulcères, fissures) n'a pas été évalué à ce jour. En cas de suppurations et de sténoses, la plupart des auteurs recommandent de faire une exploration radiologique du fait de leur potentiel évolutif, des difficultés diagnostiques et de la gravité du pronostic fonctionnel.

#### *1.2.7.1. Examen clinique*

L'examen clinique est une étape primordiale. Il peut être réalisé sous anesthésie générale et doit être associé à un examen gynécologique. Les biopsies des LAP n'ont de valeur que si elles sont positives avec la présence de granulomes. Seulement une sur quatre est positive [57], elles ne sont donc pas systématiques mais réservées aux situations où il y a un doute sur l'étiologie de ces lésions.

#### *1.2.7.2. Echographie*

L'échographie peut se faire par voie transpérinéale et par voie endocavitaire (échographie endo-anale).

#### 1.2.7.2.1. Echographie transpérinéale

Elle permet d'étudier les fistules et les abcès superficiels. Cette technique peut être utilisée lorsqu'une douleur anale ou une sténose anale empêchent la réalisation d'une échographie endo-anale.

#### 1.2.7.2.2. Echographie endo-anale

L'échographie endo-anale (EEA) un examen rapide, économique, qui ne nécessite pas de préparation et qui peut être réalisé conjointement à l'examen sous anesthésie générale (AG). Son utilisation peut être limitée en cas de sténose ou de douleur anale intense en l'absence d'anesthésie générale. Sa précision diagnostique pour les LAP de MC se situe entre 56 et 100% avec, par comparaison avec l'IRM, une moins bonne définition des trajets fistuleux secondaires mais une meilleure détection des orifices internes et une meilleure évaluation de l'appareil sphinctérien [58]. Cet examen permettrait une modification de l'attitude chirurgicale dans 15 à 20% des cas en révélant des trajets fistuleux non repérés par l'examen sous AG [59].

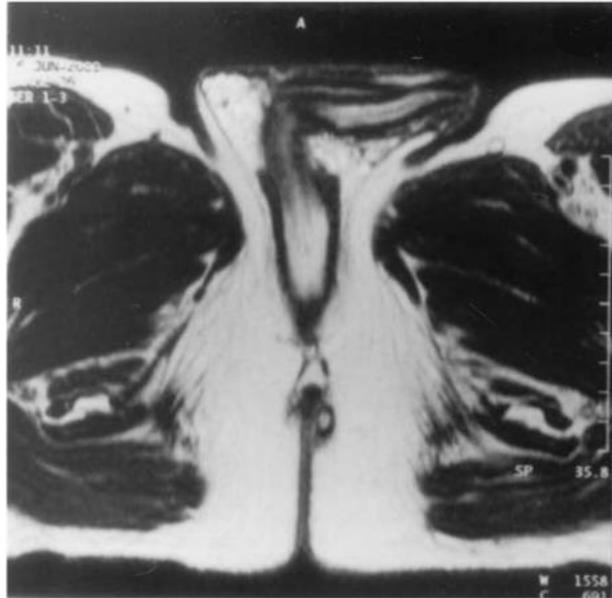
L'EEA bidimensionnelle (2D) est moins performante que l'IRM et est dépendante de l'expertise de l'opérateur.

L'échographie endo-anale tridimensionnelle (3D) permet une reconstruction dans l'espace des trajets fistuleux, de leur extension et des lésions sphinctériennes associées. Elle serait moins dépendante de l'opérateur, permettant une lecture collégiale des images dans un deuxième temps.

L'injection d'air, d'eau oxygénée ou d'agent de contraste ultrasonore par l'orifice externe permettrait d'améliorer la sensibilité des EEA 2D et 3D. Elle ne définit pas le caractère inflammatoire ou non des lésions.

#### 1.2.7.3. IRM périnéale

L'IRM périnéale est l'examen d'imagerie le plus souvent réalisé en première intention. Il s'agit d'un examen très performant, reproductible et ayant une précision estimée entre 76 et 100% [60]. Sa sensibilité est de 100% pour les fistules et de 96% pour les abcès. Sa spécificité de 86% pour les fistules et de 97% pour les abcès.



**Figure 12** Image IRM (séquence T2) d'une fistule simple intersphinctérienne. Les lésions inflammatoires apparaissent hyperintenses (blanc) et le trajet fistuleux hypointense (noir) [61].

Le score IRM de Van Assche peut être une aide à la prise en charge des LAP secondaires de MC. C'est un score d'extension anatomique et d'activité. Sa reproductibilité et sa valeur pronostique sont encore à évaluer [61].

Trajets fistuleux	Aucun	0
	Unique simple	1
	Unique avec ramifications	2
	Multiple	3
Localisation	Extra- ou intersphinctérienne	1
	Transphinctérienne	2
	Suprasphinctérienne	3
Extension	Sous-lévatorienne	1
	Sus-lévatorienne	2
Hyper intensité en T2	Absente	0
	Modérée	4
	Importante	8
Collection associée (cavité > 3 mm de diamètre)	Absente	0
	Présente	4
Paroi rectale	Normale	0
	Épaissie	2

**Figure 13** Score IRM de Van Assche

Les résultats de l'IRM permettraient de modifier l'attitude chirurgicale dans 10 à 20% des cas en mettant en évidence des prolongements fistuleux non objectivés par l'examen sous AG. L'intégration de ses résultats permet de diminuer de 75% les taux de récurrence après le traitement chirurgical et de prédire son site dans 52% des cas [59].

Elle permet également d'établir un bilan de référence initial avant mise en place d'un traitement par anti-TNF.

L'IRM permet de différencier les trajets inflammatoires actifs des trajets fibreux.

#### *1.2.7.4. Consensus ECCO*

Le consensus ECCO 2016 recommande dans l'approche diagnostique initiale, la réalisation d'une IRM avec produit de contraste pour confirmer le diagnostic de MC périnéale [62]. Si la sténose rectale est exclue, l'EEA est une bonne alternative. La sensibilité et la spécificité de chacun de ces examens est augmentée lorsqu'elle est combinée avec l'examen sous anesthésie générale. Lorsqu'une fistule périnéale est détectée, l'examen sous anesthésie générale est considéré comme le gold standard dans les mains d'un chirurgien expérimenté. La fistulographie n'est plus recommandée.

#### 1.2.8. Prise en charge des lésions ano-périnéales de MC

##### *1.2.8.1. Prise en charge des lésions primaires (fissures, ulcérations, pseudo marisques inflammatoires)*

Il faut éviter au maximum de recourir aux traitements chirurgicaux pour ces lésions, ce qui pourrait entraîner un défaut de cicatrisation ou exposer à un risque de suppuration ou d'incontinence secondaire. Il n'existe aucune étude contrôlée spécifique concernant le traitement médical des ulcérations et fistules anales. Les recommandations reposent sur des données issues d'études ouvertes, rétrospectives ou d'analyses de sous-groupes, validés par des accords professionnels [63].

Un traitement médical maximum avec des anti-TNF d'emblée est recommandé en cas d'ulcérations anales sévères liées à la maladie de Crohn, en raison de leur risque de complications (grade C).

L'infliximab est un traitement de choix de ces lésions, en induction et en entretien, de préférence en association avec les thiopurines [20]. L'efficacité de l'adalimumab n'est pas spécifiquement documentée pour les ulcérations anales de la MC mais par extrapolation pourrait être similaire à celle de l'infliximab [64].

Si l'ulcération ou la fissure est superficielle, unique, peu étendue et sans rectite associée, une surveillance rapprochée est recommandée, parfois associée à un traitement par thiopurines. Les thiopurines utilisées seules n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans le traitement des ulcérations

Le seul traitement chirurgical recommandé est le drainage d'une suppuration ano-rectale, abcès ou fistule complexe associée. Il doit être réalisé avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur et d'autant plus avant celle des anti-TNF.

En cas d'échec du traitement médical sur des ulcérations très symptomatiques et invalidantes, une dérivation digestive d'amont ou une proctectomie peuvent être discutées.

La réalisation d'une sphinctérotomie n'est pas recommandée dans le contexte de MC avérée, en raison des risques d'incontinence anale.

#### *1.2.8.2. Prise en charge des lésions secondaires*

Le traitement a pour but de guérir la suppuration en limitant les séquelles ano-périnéales et en préservant la continence. Il comprend une phase chirurgicale consistant à drainer les abcès et une phase médicale agissant sur la cause de la maladie : l'inflammation locale et luminale.

##### *1.2.8.2.1. Prise en charge des fistules anales simples de la MC*

Un traitement antibiotique par ciprofloxacine est recommandé pendant les premières semaines du traitement.

Un premier temps de drainage doit être réalisé, suffisamment prolongé, supérieur à 3 mois sans dépasser 34 semaines. Celui-ci peut être effectué par anse élastique souple ou sétou non serré. La

durée trop courte du drainage pourrait favoriser la récurrence de la suppuration et un drainage trop long pourrait gêner la cicatrisation du trajet fistuleux [65].

La fistulotomie n'est pas une option recommandée en raison du risque d'incontinence qu'elle peut induire, sauf pour le cas exceptionnel représenté par les fistules très superficielles isolées chez un patient qui n'a pas de séquelle périnéale.

Après le drainage prolongé, en cas de fistule anale simple, l'utilisation de l'azathioprine se justifie par son efficacité modérée à fermer les fistules mais principalement car il diminue le risque d'apparition de lésion et de chirurgie. Leurs réponses vont de 30 à 65% pour les manifestations anales de la MC [19]. Les rechutes à l'arrêt du traitement sont la règle. Les anti-TNF peuvent également être utilisés.

Au sein des techniques conservatrices (colle biologique et plug), seule la colle a montré une efficacité significativement supérieure à celle de l'ablation simple du séton chez des patients ayant été bien drainés auparavant [66] [67].

La pratique d'un lambeau rectal d'avancement peut entraîner des troubles de la continence dans 10% des cas et ne doit pas être recommandée dans le cas d'une fistule simple [68].

#### 1.2.8.2.2. Prise en charge des fistules anales complexes

Un traitement antibiotique par ciprofloxacine est également recommandé pendant les premières semaines du traitement.

Après le drainage prolongé, en cas de fistule anale complexe, les anti-TNF sont le traitement le plus efficace et celui-ci doit être prescrit de manière prolongée [69] [70]. Dans l'étude ACCENT 1, le taux de réponse clinique en traitement d'attaque approche 70% et le taux de réponse complète (fermeture de la fistule) est de 50%. Dans l'étude ACCENT 2, étudiant les effets du traitement à long terme, 36% des fistules étaient inactives à un an contre 19% dans le groupe placebo. L'infliximab devrait être utilisé de préférence en association avec un traitement immunosuppresseur [20]. L'efficacité de l'adalimumab dans le cas des fistules anales de la MC repose sur des études cliniques non dédiées mais les recommandations de l'ECCO les placent à la même place dans l'arsenal thérapeutique [62]. L'intérêt

de l'association de l'adalimumab à un immunosuppresseur est moins évident que pour l'infliximab [71].

La fistulotomie n'est à nouveau pas une option recommandée en raison du risque d'incontinence qu'elle peut induire. Les techniques conservatrices (colle biologique et plug) n'ont pas fait la preuve d'une efficacité significativement supérieure à celle de l'ablation simple du séton, chez des patients qui avaient été bien drainés auparavant mais qui ne recevaient pas de traitement combiné par anti-TNF pour l'étude sur la colle [67].

Le lambeau rectal d'avancement peut être une option après une sélection très stricte des patients (exclusion d'une rectite ou d'une sténose anale) [72].

La colostomie est indiquée en dernier recours dans les fistules complexes de MC sévères, possiblement associée à une proctectomie en cas d'atteinte rectale réfractaire, après échec des autres traitements médicaux et chirurgicaux. La stomie de dérivation permet une diminution de l'activité des LAP sévère mais le taux de remise en continuité est faible [73].

En cas de fistule ano-recto-vaginale, les techniques d'interposition de lambeau vascularisé (graciloplastie et intervention de Martius) sont indiquées après échec des traitements chirurgicaux conservateurs [74] [75]. La proctectomie avec amputation inter-sphinctérienne est indiquée en dernier recours après échec des traitements médicaux et autres traitements chirurgicaux. Elle peut permettre une amélioration de la qualité de vie des malades mais elle est associée à un risque de sinus périnéal persistant dans environ 20% des cas dont la prise en charge est difficile [52].

#### *1.2.8.3. Prise en charge des sténoses*

Le traitement par dilatation est simple et peu invasif et est à proposer en première intention s'il est réalisable. La dilatation est proposée en cas de sténose fibreuse, symptomatique et courte. Il est nécessaire d'évaluer au préalable le risque d'incontinence anale car ce risque est important chez ces malades qui ont souvent des lésions fibreuses associées voire une destruction du sphincter anal associé à cette sténose. En cas d'échec de la dilatation d'une sténose ano-rectale, les alternatives chirurgicales conservatrices sont à étudier avant de se tourner vers une ano-proctectomie. Elles ne sont réalisables qu'en cas d'absence d'atteinte inflammatoire luminale et sont très peu réalisées en pratique.

## 2. Notre étude

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'histoire naturelle de la maladie de Crohn à début tardif est souvent considérée comme moins sévère dans les études en population avec un phénotype majoritairement non compliqué au diagnostic (non pénétrant, non sténosant) et moins d'évolution vers les phénotypes compliqués au cours du temps [1] [13].

Toutefois, les lésions ano-périnéales (LAP) sont fréquentes et associées à une morbidité importante au cours de la maladie de Crohn.

L'histoire naturelle des LAP suppurées chez les patients présentant une maladie de Crohn après 60 ans est mal connue. De plus, ces patients qui présentent de nombreuses comorbidités, une polymédication et un déclin physique et cognitif sont sous-représentés dans les essais contrôlés randomisés portant sur l'évaluation des traitements utilisés au cours de la MC [7] [11]. Par conséquent, les données manquent sur la prise en charge des lésions ano-périnéales diagnostiquées chez ces patients fragiles.

L'objectif de l'étude était de décrire la prévalence et le type des LAP suppurées, les facteurs associés à leur survenue ainsi que la prise en charge de ces lésions et leur histoire naturelle chez les patients ayant développé une MC à un âge supérieur à 60 ans, et enfin de chercher des facteurs associés à l'usage des immunosuppresseurs.

### 2.1. Méthodes

#### 2.1.1. Patients

Tous les cas de MC survenus après 60 ans entre janvier 1988 et décembre 2006 dans le nord de la France recensés dans le registre Epimad ont été inclus. L'étude était menée dans le nord de la France qui comprenait 5 841 156 habitants d'après le recensement de la population nationale effectué en 2008. Ces habitants étaient répartis dans 4 départements : Nord (2 564 959 habitants), Pas-de-Calais (1 459 531 habitants), Somme (568 086 habitants), et Seine-Maritime (1 248 580 habitants). Les patients inclus étaient ceux qui résidaient dans ces départements au moment du diagnostic de leur maladie.

Nous rappelons brièvement la méthodologie d'EPIMAD. Huit enquêteurs ont recueilli les données correspondant à chaque cas incident de maladie inflammatoire chronique intestinale diagnostiqués par les gastroentérologues (n=262) exerçant dans les secteurs privé et public au sein de la zone précédemment définie. Chaque gastroentérologue recensait les données correspondant à l'ensemble des patients qui se présentaient pour la première fois avec des symptômes compatibles avec le diagnostic de maladie inflammatoire chronique intestinale. Les enquêteurs se rendaient dans les cabinets de consultation des gastroentérologues et collectaient les données en utilisant un questionnaire standardisé pour chaque nouveau cas. Les principales données recensées étaient l'âge, le sexe, l'année du diagnostic, l'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic, ainsi que toutes les données cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques au moment du diagnostic. Le diagnostic final de maladie de Crohn était réalisé par deux experts et était décrit comme : certain, probable, possible selon les critères validés et antérieurement publiés [76]. Pour l'objectif de notre étude n'étaient retenus que les patients qui avaient reçu un diagnostic certain ou probable de maladie de Crohn avec une durée de suivi d'un minimum de deux ans. Des données supplémentaires étaient extraites des courriers des gastroentérologues et des compte rendus médicaux et étaient reportées dans des questionnaires dédiés à l'étude. Ces données étaient ensuite expertisées par un investigateur qui contrôlait leur exactitude et leur exhaustivité.

#### 2.1.2. Description des variables

Les données étaient recueillies rétrospectivement au moment du diagnostic et au moment du suivi maximal. Ces données comprenaient l'âge, le sexe, la date du diagnostic de la maladie de Crohn, la localisation de la maladie de Crohn, le phénotype de la maladie selon la classification de Montréal [47], la présence de manifestations extra-intestinales, la présence d'une proctite et la notion d'incontinence anale. L'âge était présenté en 2 groupes : âge de 60 à 69 ans et âge supérieur ou égal à 70 ans. Concernant la localisation, L1 correspondait à une maladie iléale, L2 à une maladie colique, L3 à une maladie iléo-colique et L4 à une maladie du haut tractus gastro-intestinal. Concernant le phénotype de la maladie de Crohn, B1 était inflammatoire (non sténosant/ non pénétrant), B2 était sténosant et B3 était pénétrant. B2 et B3 ont été regroupés et définis comme un phénotype compliqué.

Concernant l'atteinte ano-périnéale, les lésions étaient classées selon la classification de Cardiff (UFS) (figure 7) et selon la classification de l'AGA [48]. Chaque dossier comportant une histoire de lésion ano-périnéale suppurée (abcès périnéal ou fistule périnéale) au moment du diagnostic de MC ou au cours du suivi était analysé rétrospectivement afin de recueillir les données supplémentaires spécifiques aux

LAP. Selon l'AGA, une fistule complexe était définie par un trajet ano ou recto-vaginal et/ou plusieurs orifices secondaires et/ou un orifice à distance de la marge anale et/ou un abcès et/ou une sténose ano-rectale. En cas d'absence de l'ensemble de ces critères, elle était considérée comme simple.

Les traitements reçus pour la maladie de Crohn et pour les lésions ano-périnéales pendant la totalité du suivi étaient recensés et étaient séparés en deux groupes : les traitements non spécifiques des LAP (acide 5-aminosalicylé et corticoïdes) et les traitements possiblement prescrits pour les LAP (antibiotiques, immunosuppresseurs, anti-TNF). Le recours à la chirurgie était également étudié. Chaque type de chirurgie était détaillé selon : drainage chirurgical d'un abcès ou d'une fistule ou chirurgie périnéale (fistulectomie), stomie définitive, résection intestinale.

### 2.1.3. Analyses statistiques

Les analyses quantitatives étaient exprimées en médiane et intervalle de confiance. Les données qualitatives étaient exprimées en effectifs et en pourcentage. La description était donnée selon la présence ou non d'une histoire de LAP.

Les facteurs associés à la survenue d'une LAP au diagnostic de la maladie de Crohn ou au cours du suivi et les facteurs associés à l'usage des immunosuppresseurs étaient recherchés avec un modèle de Cox et calcul du Hazard ratio pour les variables qui dépendaient du temps. La régression logistique avec calcul de l'Odds ratio était utilisée pour les autres.

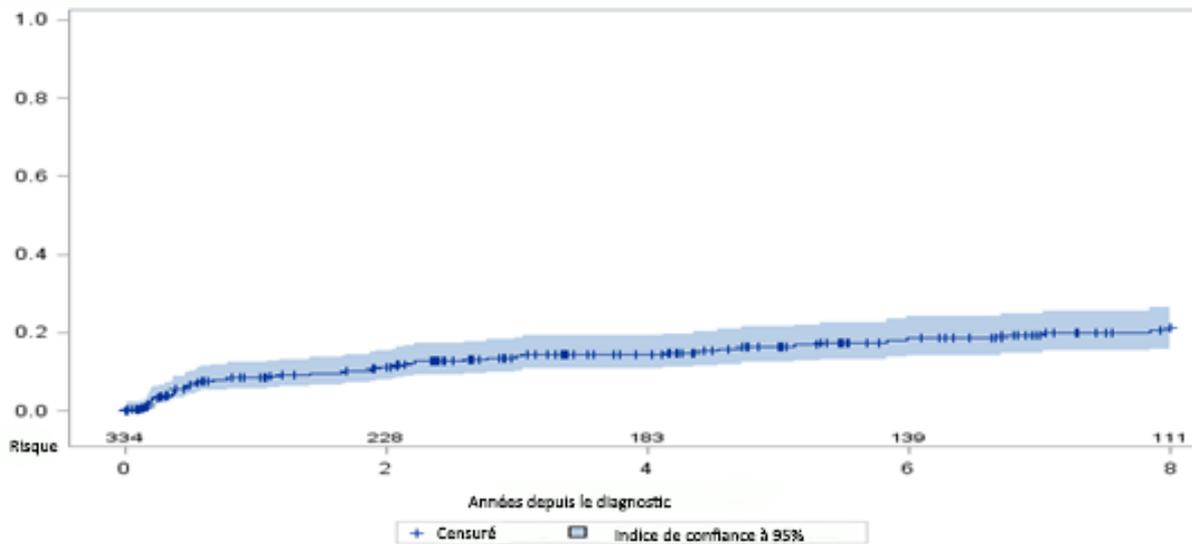
Les probabilités cumulées étaient présentées sous forme de courbes de Kaplan Meier et comparées par le test du log rank. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque  $p$  était inférieur à 0,05.

## 2.2. Résultats

### 2.2.1. Prévalence

De janvier 1988 à décembre 2006, 6909 cas de maladie de Crohn tous âges confondus ont été diagnostiqués – 372 patients ayant un âge supérieur à 60 représentant 5% de la totalité des cas de MC. Au diagnostic de MC, le diagnostic de LAP suppurée était posé de manière concomitante chez 34 patients soit une prévalence de 9%. A la fin du suivi, une LAP suppurée était diagnostiquée chez 59

patients soit une prévalence de 16%. La probabilité cumulée de survenue d'une LAP était de 3,2% [16,6 ; 60,0] à 1 an et de 8.8% [5,9 ; 13,0] à 5 ans.



**Figure 14** Probabilité cumulée de survenue d'une lésion ano-périnéale au cours du suivi.

## 2.2.2. Informations démographiques

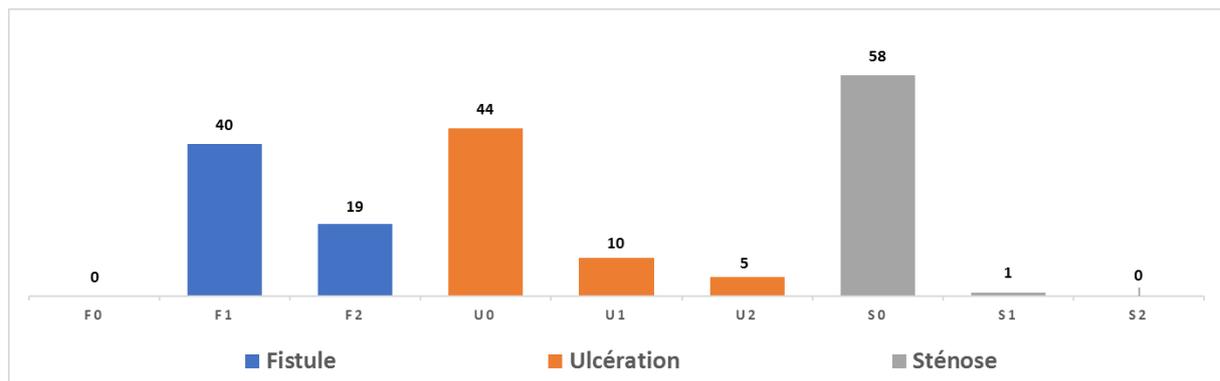
Les informations démographiques sont détaillées dans la table 1. La durée moyenne de suivi était de 5,5 ans (2,0-10,1) pour les patients qui n'avaient pas présenté de LAP au cours du suivi et de 5,1 ans (3,0-9,5) pour ceux qui avaient présenté une LAP au cours du suivi. L'âge moyen était de 70,1 ans dans le groupe sans LAP et de 72,2 ans dans le groupe avec LAP.

		<b>Total</b>	<b>Sans LAP</b>	<b>Avec LAP</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
N		372	313 (84.1)	59 (15.9)
Temps médian de suivi (IQR)		5.7 (2.0 ; 10.6)	5.5 (2.0-10.1)	5.1 (3.0-9.5)
Age médian (IQR)		70.1 (65.2 ; 76.4)	70.1 (65.2-76.2)	72.2 (65.1-77.4)
Genre	Féminin	230 (61.8)	196 (62.6)	34 (57.6)
	Masculin	142 (38.2)	117 (37.4)	25 (42.4)
Histoire familiale de MC		17 (4.6)	15 (4.8)	2 (3.4)
<b>Variables au diagnostic</b>				
Manifestations extra-intestinales au diagnostic		25 (6.7)	19 (6.1)	6 (10.2)
Proctite		177 (47.6)	136 (43.5)	41 (69.5)
Localisation	L1 (Iléale)	37 (10.1)	36 (11.5)	1 (1.7)
	L2 (Colique pure)	237 (65.1)	189 (60.4)	48 (81.4)
	L3 (Iléo-colique)	90 (24.7)	80 (25.5)	10 (16.9)
Phénotype	B1 (Non-Sténosant, Non-Pénétrant)	290 (78.0)	239 (76.3)	51 (86.4)
	B2(Sténosant)	63 (16.9)	57 (18.2)	6 (10.2)
	B3 (Pénétrant)	19 (5.1)	17 (5.4)	2 (3.4)

**Tableau 1** Caractéristiques des patients.

### 2.2.3. Description des lésions ano-périnéales

Concernant la description des LAP, 23/59 fistules (39%) étaient complexes selon la classification de l'AGA. La classification de Cardiff (UFS) réalisée au diagnostic de la LAP est présentée dans la figure 3. La majorité des patients présentait une fistule F1 (40/59 patients soit 67,8%). Les ulcérations étaient peu fréquentes, 10 patients (16,9%) présentaient une ulcération U1 et 5 patients une ulcération U2 (8,5%). Un cas de sténose était décrit.



**Figure 15** : Répartition des patients selon les items de la classification de Cardiff (n=59) au diagnostic de la LAP

### 2.2.4. Facteurs associés à la survenue d'une LAP suppurée

L'étude des facteurs associés à la survenue d'une LAP suppurée est présentée dans les tables 2 et 3. Le seul facteur significativement associé à la présence d'une LAP au diagnostic de la maladie de Crohn était l'existence concomitante d'une proctite (HR : 2,3 IC 95% [1,1-4,8], p=0,03). Les deux facteurs associés à la survenue d'une LAP au cours du suivi étaient la présence au diagnostic de la MC d'une proctite (HR : 4,4 [1,3-14,7], p= 0,016) et d'une localisation colique pure de la maladie (HR : 4,3 [1,7-10,7], p=0,02). Le type de traitement reçu pour la MC, antérieurement à la survenue de la LAP (5- ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie intestinale) ne modifiait pas le risque de survenue de la LAP durant le suivi.

Variables		OR (IC 95%)	P
Classes d'âge	60-69 ans	1	
	≥70 ans	1.1 [0.5 ; 2.2]	0,794
Genre	Féminin	1	
	Masculin	1.5 [0.7 ; 3.0]	0,265
Localisation de MC	L1 (iléale) et L3 (iléo-colique)	1	
	L2 (colique pure)	1.8 [0.8 ; 4.2]	0,149
Proctite		2.3 [1.1 ; 4.9]	0,032
Phénotype MC	B1 (NS/NP)	1	
	B2 / B3	0.7 [0.3 ; 1.8]	0,518
Manifestations extra-intestinales		1.4 [0.4-4.9]	0,608

**Tableau 2** Facteurs associés à la présence d'une LAP au diagnostic

Variables		OR (IC 95%)	P
Classes d'âge	60-69 ans	1	
	≥70 ans	1.3 [0.6 ; 2.9]	0,572
Genre	Féminin	1	
	Masculin	0.9 [0.4 ; 2.1]	0,848
Localisation MC	L1 (iléale) et L3 (iléo-colique)	1	
	L2 (colique pure)	4.4 [1.3 ; 14.7]	0,016
Proctite		4.3 [1.7 ; 10.7]	0,002
Phénotype MC	B1 (NS/NP)	1	
	B2 / B3	0.2 [0.1 ; 1.1]	0,063
Manifestations extra-intestinales		2.2 [0.7 ; 7.5]	0,192
Traitements avant la LAP	5 ASA voie générale	0.48 [0.21 ; 1.15]	0,088
	Corticoïdes voie générale	1.20 [0.54 ; 2.62]	0,655
	Immunosuppresseurs	0.36 [0.09 ; 1.55]	0,172
	Chirurgie	0.42 [0.14 ; 1.23]	0,113

**Tableau 3** Facteurs associés à la présence d'une LAP au cours du suivi

### 2.2.5. Prise en charge thérapeutique

#### 2.2.5.1. Traitements non spécifiques des LAP : antibiotiques, 5-ASA et corticoïdes

Durant la période de suivi, la majorité des patients étaient exposés au 5-ASA avec 47 des 59 patients traités (79,7%) dans le groupe avec LAP et 233 des 313 patients (74,4%) dans le groupe sans LAP. Les

corticoïdes étaient également fréquemment utilisés avec 37 patients exposés (62,7%) dans le groupe avec LAP et 139 patients (44,4%) dans le groupe sans LAP.

Type de traitements	Total n (%)	Sans LAP n (%)	Avec LAP n (%)
5-ASA	280 (75.3)	233 (74.4)	47 (79.7)
5-ASA systémiques	271 (72.8)	227 (72.5)	44 (74.6)
Corticoïdes	176 (47.3)	139 (44.4)	37 (62.7)
Corticoïdes systémiques	155 (41.7)	121 (38.6)	34 (57.6)

**Tableau 4** Traitements non spécifiques des LAP reçus pendant le suivi

*2.2.5.2. Traitements possiblement prescrits pour les LAP : antibiotiques, anti-TNF et immunosuppresseurs*

Les antibiotiques étaient administrés chez tous les patients au moment de la prise en charge de la LAP. Il s'agissait principalement du metronidazole et de la ciprofloxacine.

Les anti-TNF étaient utilisés chez 10 patients (16,9%) dans le groupe ayant présenté une LAP et 11 patients (3,5%) dans le groupe sans LAP.

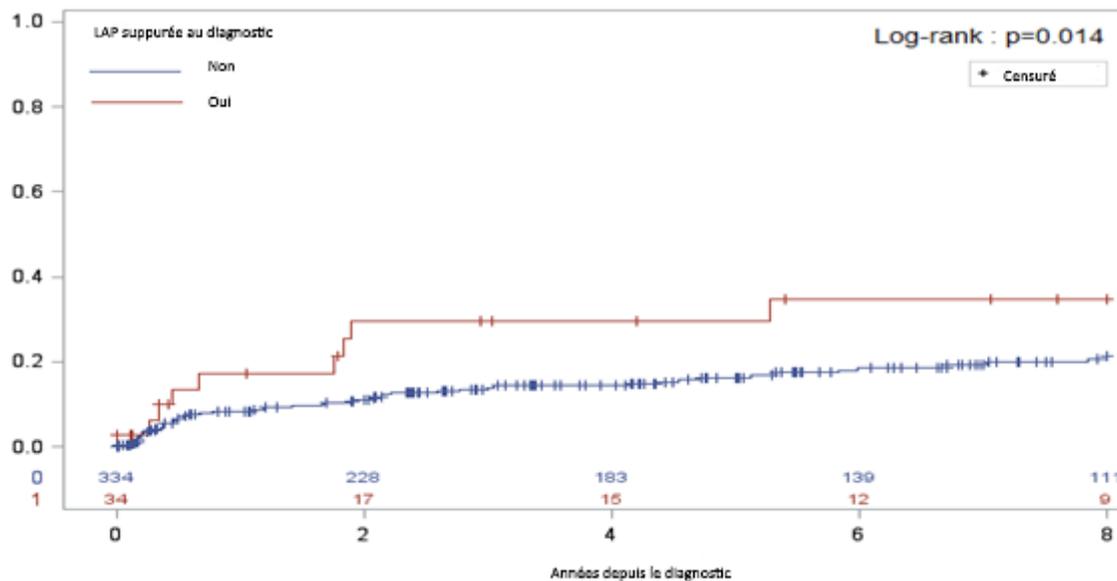
Les immunosuppresseurs étaient utilisés chez 22 patients (37,3%) des patients du groupe LAP et 51 patients (16,3%) dans le groupe sans LAP.

Type de traitements	Total n (%)	Sans LAP n (%)	Avec LAP n (%)
Immunosuppresseurs	73 (19.6)	51 (16.3)	22 (37.3)
Azathioprine	70 (18.8)	50 (16.0)	20 (33.9)
Méthotrexate	10 (2.7)	5 (1.6)	5 (8.5)
Anti-TNF	21 (5.6)	11 (3.5)	10 (16.9)
Infliximab	19 (5.1)	10 (3.2)	9 (15.8)
Adalimumab	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (3.5)
Chirurgie intestinale	124 (33.3)	92 (29.4)	32 (54.2)
Stomie définitive	28 (7.5)	14 (4.5)	14 (23.7)
Coloprotectomie totale	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (3.4)
Coloprotectomie subtotale	5 (1.3)		
Coloprotectomie partielle	35 (9.4)		
Drainage sur séton ou chirurgie périnéale			27 (45,8)

**Tableau 5** Traitements possiblement prescrits pour les LAP, reçus au cours du suivi

Les probabilités cumulées d'utilisation des anti TNF, des immunosuppresseurs et des corticoïdes ont été étudiées dans chacun des groupes avec et sans LAP. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la probabilité cumulée d'exposition aux anti-TNF et aux corticoïdes.

La probabilité de recevoir des immunosuppresseurs était respectivement de 6,8% [4,4 ; 10,4] à 6 mois, de 9,0% [6,2 ; 12,9] à 1 an et de 16,8% [12,8 ; 22,0] à 5 ans pour les patients sans LAP et de 13,6% [5,3 ; 32,5] à 6 mois, de 17,4% [7,6 ; 37,0] à 1 an et de 29,6% [15,9 ; 50,9] à 5 ans pour les patients avec LAP au diagnostic de MC. La probabilité cumulée d'exposition aux immunosuppresseurs présentée dans la figure 3 était significativement supérieure dans le groupe avec LAP au diagnostic de MC comparativement au groupe sans LAP (Log-rank p=0,014)



	Pas de LAP au diagnostic	LAP au diagnostic
6 mois	6.8 % [4.4 ; 10.4]	13.6 % [5.3 ; 32.5]
1 an	9.0 % [6.2 ; 12.9]	17.4 % [7.6 ; 37.0]
5 ans	16.8 % [12.8 ; 22.0]	29.6 % [15.9 ; 50.9]

**Figure 16** Probabilité cumulée d'utilisation des immunosuppresseurs au cours du suivi

Lorsque l'on étudiait l'exposition aux immunosuppresseurs dans l'ensemble de la cohorte, la présence d'une LAP supprimée, au diagnostic de la maladie de Crohn (HR : 2,1 [1,1 ; 4,0], p=0,02) et au cours du suivi (HR : 2,5 [1,5 ; 4,2], p= 0,0004) était, en analyse univariée, significativement associée à une augmentation de leur utilisation. La présence de manifestations extra-intestinales était significativement associée à l'utilisation des IS en analyse univariée (HR : 2,8 [1,4 ; 5,7], p= 0,004) et multivariée (HR : 2,8 [1,4 ; 5,8], p= 0,004)

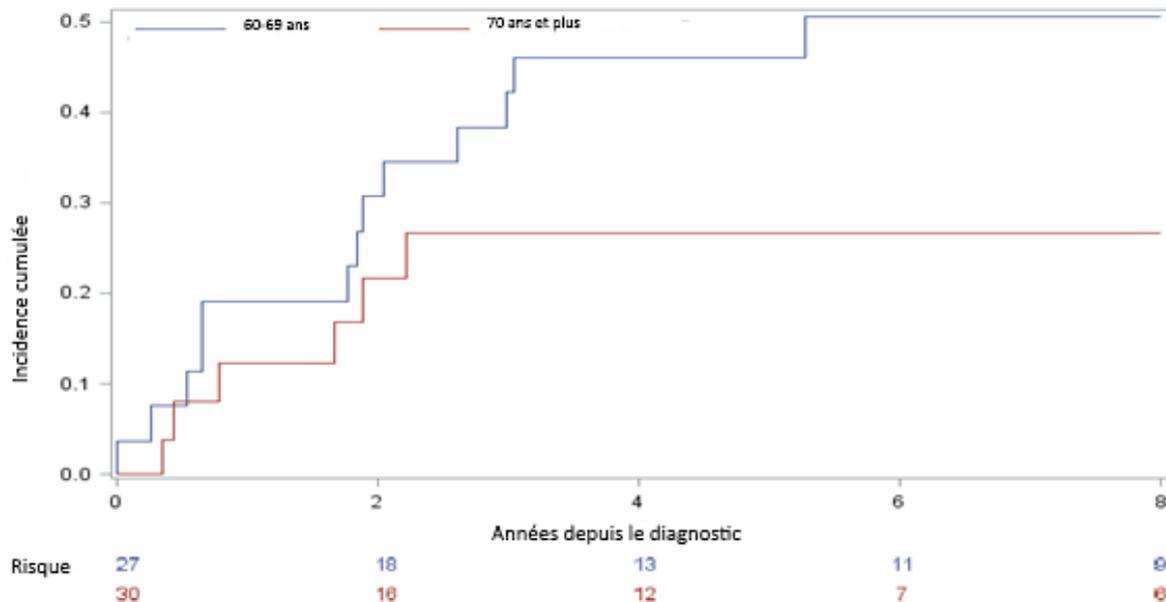
Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée		
		HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Classes d'âges	60-69 ans	1		1	
	≥70 ans	0.6 (0.3-0.9)	0.025	0.5 (0.3-0.9)	0.02
Genre	Féminin	1			
	Masculin	1.1 (0.7-1.8)	0.6		
Localisation de la MC	L1 (iléale)	1.3 (0.6-2.8)	0.5		
	L2 (colique pure)	0.9 (0.5-1.5)	0.6		
	L3 (iléo-colique)	1			
Proctite		0.98 (0.6-1.6)	0.95		
Phénotype la MC	B1 (NS/NP)	0.7 (0.4-1.3)	0.3		
	B2 (sténosant)	1			
	B3 (pénétrant)	1.1 (0.4-3.1)	0.8		
Manifestations extra-intestinales		2.8 (1.4-5.7)	0.004	2.8 (1.4-5.8)	0.004
LAP au diagnostic		2.1 (1.1-4.0)	0.02	1.9 (0.97-3.6)	0.05
LAP fin du suivi		2.5 (1.5-4.2)	0.0004		

**Tableau 6** Facteurs associées à l'utilisation des immunosuppresseurs (n=372)

De plus, la classe d'âge supérieure à 70 ans était un facteur significativement associé à une moindre exposition aux IS en analyse univariée (HR : 0,6 [0,3 ; 0,9], p=0,025) et multivariée (HR : 0,5 [0,3 ; 0,9], p=0,02).

L'incidence cumulée d'utilisation des immunosuppresseurs au cours du temps a été étudiée en fonction de l'âge, selon un modèle de Cox à risques compétitifs tenant compte des décès. Les patients

d'âge supérieur à 70 ans étaient significativement moins exposés aux immunosuppresseurs comparativement aux patients d'âge entre 60 et 69 ans (HR=2,6 [1 ; 6,8], p=0,05).



**Figure 17** Incidence cumulée de mise sous immunosuppresseurs selon l'âge des patients ayant présenté une LAP au diagnostic de MC (âge 60-69 ans vers > 70 ans). Log rank p= 0,05.

#### 2.2.6. Histoire naturelle et recours à la chirurgie

Dans le groupe avec LAP, une chirurgie périnéale ou un drainage sur séton étaient pratiqués chez 27/59 patients (45,8%). Au cours du suivi, une chirurgie intestinale était pratiquée chez 32 patients (54,2%) avec LAP et 92 patients (29,4%) dans le groupe sans LAP. Une stomie définitive était réalisée chez 14 patients (23,7%) du groupe avec LAP et chez 14 patients (4,5%) du groupe sans LAP. Dans le groupe LAP, la moitié des stomies définitives était réalisée comme traitement spécifique de la LAP. Dans les autres cas, elle était réalisée pour complications de la MC (2 cas de colites aiguës graves, 2 cas de sténoses coliques étendues, un cas d'infarctus mésentérique, deux cas pour inflammation colique non contrôlée sous traitement médical). A la fin du suivi, une incontinence était retrouvée chez 13 patients (22%) du groupe LAP et 14 patients (4,5%) du groupe sans LAP.

### 2.3. Discussion

Notre travail montre une prévalence de LAP suppurées de 16%, chez les patients ayant développé une MC à un âge supérieur à 60 ans, à la fin du suivi qui était en moyenne de 5,1 ans. La probabilité cumulée de survenue d'une LAP était de 3,2% [16,6 ; 60] à 1 an et de 8,8% [5,9 ; 13] à 5 ans. Ces probabilités cumulées sont comparables à celles des autres classes d'âges où l'on retrouve une incidence cumulée tous âges confondus estimée dans des études antérieures entre 13,7% (95%IC [11,9 ; 15,7%]) [36] et 26% (95% IC [19 ; 32%]) à 5 ans [35].

Le type des LAP est similaire à celui décrit dans la littérature. Le taux de LAP complexes antérieurement rapporté autour de 35% est de 39% dans notre étude [77].

La localisation colique pure (L2) était un facteur significativement associé à la survenue d'une LAP au diagnostic de la MC de même que durant le suivi. L'association entre la survenue d'une LAP et la MC colique avait déjà été constatée dans des études précédentes [40]. Comme rapporté également dans la littérature, la présence d'une proctite semble en elle-même constituer un facteur de risque de survenue d'une LAP puisque sa présence au diagnostic de la MC était un facteur significativement associé à l'apparition d'une LAP durant le suivi [40].

La prise en charge de la MC compliquée chez les sujets âgés n'est pas aisée. En effet, leurs comorbidités, antécédents multiples et polymédications sont fréquents et présentent des limites à l'usage des traitements les plus efficaces. Par exemple, l'introduction des anti-TNF est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou de pathologie démyélinisante et ce traitement est associé à un taux d'infections sévères et de mortalité augmenté dans cette population [29]. L'azathioprine est quant à lui un immunosuppresseur associé à un excès de risque de troubles lymphoprolifératifs et de cancers cutanés non mélanomateux qui est croissant avec l'âge chez les patients de plus de 50 ans [21] [22] [23] et de cancer des voies urinaires chez les patients âgés de plus de 65 ans [24]. Ces points n'ont pas encore pu être établis dans notre étude par l'intermédiaire du score de Charlson et feront l'objet d'études complémentaires.

Dans notre étude, il est frappant de constater que les immunosuppresseurs, principalement l'azathioprine, ont été significativement plus employés chez les patients ayant présenté une LAP que ceux qui n'en avaient pas présenté au cours du suivi, malgré les risques cités précédemment. Chez ces patients, la probabilité de recevoir un immunosuppresseur à 5 ans était de 29,6% [15,9 ; 50,9]. Les anti-TNF n'étaient pas prescrits de manière plus importante pour les patients ayant présenté une LAP ce qui peut paraître paradoxal quand on sait qu'ils constituent l'un des traitements de référence, prescrit

précocement, de la fistule complexe une fois drainée [69] [70]. Cette constatation est à mettre en lien avec le caractère historique de l'étude. En effet, la période de suivi de notre cohorte se situe pour moitié avant l'ère des anti-TNF ayant débuté dans les années 2000. Avant ces années, le seul traitement médical ayant démontré son efficacité dans les LAP suppurées était l'azathioprine. Même si la toxicité âge-dépendante des immunosuppresseurs, déjà connue des transplantés, pouvait limiter le recours à l'azathioprine chez ces patients, aucune étude portant sur la sécurité de son emploi dans les MICI n'était encore disponible à cette date. Les données, issues de la cohorte Cesame, ne sont disponibles qu'à partir de 2009, pouvant expliquer l'adoption plus élevée des immunosuppresseurs chez les sujets âgés dans notre travail, liée à cet effet [21].

Cependant, les patients de plus de 70 ans ayant présenté une LAP restaient moins exposés aux immunosuppresseurs que ceux de 60-69 ans, témoignant d'une réserve plus marquée chez les praticiens à initier ces traitements passé l'âge de 70 ans.

Malgré l'emploi des immunosuppresseurs, le recours à la stomie définitive est important chez les patients ayant présenté une LAP avec un taux de 23,7% dans notre étude. Dans la littérature, le taux de stomies définitives avant l'arrivée des anti-TNF s'étend de 25 à 31% et jusqu'à 39% en cas de fistule recto-vaginale [78] [79] [80]. Après leur mise à disposition, les taux de stomies diminuent de manière importante avec un taux dans les études les plus récentes situé autour de 4,5% [81]. Le recours à la stomie intervient après l'échec de la prise en charge médicamenteuse et des traitements chirurgicaux locaux afin d'éviter de recourir à la proctectomie totale ou à l'amputation abdominopérinéale. La diversion du flux fécal peut alors permettre la cicatrisation de lésions périnéales réfractaires et celle des ulcérations coliques éventuellement associées. Initialement réalisées à visée transitoire, la remise en continuité est rarement possible lors des stomies indiquées pour lésions ano-périnéales puisque la récurrence est très fréquente après le rétablissement du flux fécal [73]. La réalisation d'une stomie définitive chez près d'un patient sur quatre ayant présenté une LAP témoigne, dans notre étude, d'un traitement médical insuffisant de ces patients avec notamment un faible recours aux anti-TNF. Chez un stomisé sur deux, la stomie définitive a été réalisée spécifiquement comme traitement de la LAP, ce qui indique un traitement médical sous optimal. La deuxième moitié des stomisés l'a été pour une complication de la MC ce qui reflète la notion déjà bien connue que la LAP constitue un facteur de risque d'évolution sévère de la MC d'autant plus chez ces patients sous-traités.

Le faible recours aux anti-TNF dans notre étude est cependant à mettre en balance avec l'augmentation du risque de complications infectieuses et de mortalité rapportée chez les patients de plus de 65 ans [29]. Une utilisation prudente de ces traitements dans cette population est préconisée.

Les limites de notre étude sont d'une part, sa nature rétrospective qui n'a pas rendu possible la description systématique des lésions ano-périnéales selon la classification de Parks, celle-ci ayant été réalisée à distance, ni l'établissement du score PDAI (Perineal Disease Activity Index). Le score de Cardiff réalisé pour chacun des patients a été estimé de manière rétrospective. De plus, la réalisation d'une IRM qui est l'examen recommandé lors de l'étude de ces lésions était exceptionnelle dans notre étude, probablement liée à la diffusion de cette technique principalement après les années 2000 [60]. La prise en charge des patients était hétérogène liée à l'effet temps puisque la moitié de la cohorte n'a pas pu recourir si besoin aux traitements les plus efficaces disponibles aujourd'hui dans les LAP suppurées, représentés par les anti-TNF. Enfin, il manquait des données dans les dossiers médicaux, comme constaté lors du recueil de données réalisé pour l'étude.

La force de notre étude repose sur sa réalisation en population générale grâce à l'utilisation de la très large cohorte EPIMAD qui a permis une exhaustivité dans le recensement des cas de LAP suppurées. Notre étude est la première à décrire l'histoire naturelle des LAP suppurées de la MC chez les sujets âgés et à mettre en avant chez ces patients l'importance d'un recours aux traitements les plus actifs dans cette pathologie.

Dans cette étude basée en population sur une large cohorte, l'histoire naturelle de la MC survenant après 60 ans, malgré sa description peu sévère dans les études antérieures, retrouve un taux de LAP suppurées identique aux patients plus jeunes avec le pronostic délétère sur la MC qu'elles induisent. Une meilleure connaissance de la sécurité de l'emploi des biothérapies dans cette population est nécessaire afin d'améliorer l'efficacité de la prise en charge des LAP et de limiter le recours aux stomies définitives qui demeure très important chez ces patients.

## Bibliographie

- [1] C. Charpentier, J. Salleron, G. Savoye, M. Fumery, V. Merle, J. E. Laberrenne, J. L. Dupas, A. Cortot, L. Dauchet, L. Peyrin-Biroulet, E. Lerebours, J. F. Colombel et C. Gower-Rousseau, «Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study,» *Gut*, vol. 63, n° 3, pp. 423-432, 2014.
  
- [2] S. Jeuring, T. R. Van den Heuvel, M. P. Zeegers, W. H. Hameeteman, M. J. Romberg-Camps, L. E. Oostenbrug, A. A. Masclee, D. M. Jonkers et M. J. Pierik, «Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity?,» *Inflamm bowel dis*, vol. 22, n° 6, pp. 1425-1434, 2016.
  
- [3] C. G. Loftus, E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Tremaine, L. J. 3. Melton et W. J. Sandborn, «Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota,» *Inflamm bowel dis*, vol. 13, n° 3, pp. 254-261, 2007.
  
- [4] C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, P. Rawsthorne et A. Wajda, «Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study,» *Am J Epidemiol*, vol. 149, n° 10, pp. 916-924, 1999.
  
- [5] P. L. Harper, T. L. McAuliffe et W. L. Beeken, «Crohn's disease in the elderly. A statistical comparison with younger patients matched for sex and duration of disease.,» *Arch Intern med*, vol. 146, n° 4, pp. 753-755, 1986.
  
- [6] P. L. Lakatos, G. David, T. Pandur, Z. Erdelyi, G. Mester, M. Balogh, I. Szipocs, C. Molnar, E. Komaromi, L. S. Kiss et L. Lakatos, «IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008,» *J Crohns Colitis*, vol. 5, n° 1, pp. 5-13, 2011.
  
- [7] C. Y. Ha et S. Katz, «Clinical implications of ageing for the management of IBD,» *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, n° 2, pp. 128-138, 2014.

- [8] A. Parian et C. Y. Ha, «Older age and Steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 21, n° 6, pp. 1392-1400, 2015.
- [9] C. Y. Ha, S. Katz et J. Green, «Drug management in the elderly IBD patient,» *Curr Treat Options Gastroenterol*, vol. 13, n° 1, pp. 90-104, 2015.
- [10] T. Kökten, F. Hansmannel, H. Melhem et L. Peyrin-Biroulet, «Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI),» *Hegel*, vol. 6, n° 2, 2016.
- [11] S. Taleban, J. F. Colombel, M. J. Mohler et M. J. Fain, «Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review,» *J Crohns Colitis*, vol. 9, n° 6, pp. 507-515, 2015.
- [12] S. P. van Tongeren, J. P. Slaets, H. J. Harmsen et G. W. Welling, «Fecal microbiota composition and frailty,» *Appl Environ Microbiol*, vol. 71, n° 10, pp. 6438-6442, 2005.
- [13] M. Fumery, B. Pariente, H. Sarter, C. Charpentier, L. Armengol Debeir, J. L. Dupas, H. Coevoet, L. Peyrin-Biroulet, L. d'Agay, C. Gower-Rousseau, G. Savoye et EPIMAD group, «Natural History of Crohn's Disease in Elderly Patients Diagnosed Over the Age of 70 Years: A Population-Based Study,» *Inflamm bowel dis*, vol. 22, n° 7, pp. 1698-1707, juil 2016.
- [14] J. K. Hou, L. A. Feagins et A. K. Waljee, «Characteristics and Behavior of Elderly-onset Inflammatory Bowel Disease: A Multi-center US Study. *Inflamm bowel dis*,» *Inflamm bowel dis*, vol. 22, n° 9, pp. 2200-2205, sep 2016.
- [15] R. Modigliani, J. F. Colombel, J.-L. Dupas, M. Dapoigny, V. Costil, M. Veyrac, B. Duclos, J. C. Soulé, J. P. Gendre, J. P. Galmiche, O. Danne, G. Cadiot, H. Lamouliatte, J. Belaïche et J. Y. Mary, «Mesalamine in Crohn's Disease With Steroid-Induced Remission: Effect on Steroid Withdrawal and Remission Maintenance,» *Gastroenterology*, vol. 110, n° 3, pp. 688-693, 1996.
- [16] C. G. Schnackenberg, M. H. Costell, D. J. Krosky, J. Cui, C. W. Wu, V. S. Hong, M. R. Harpel, R. N. Willette et T. L. Yue, «Chronic Inhibition of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity Decreases Hypertension, Insulin Resistance, and Hypertriglyceridemia in Metabolic Syndrome,» *Biomed Res Int*, vol. 2013, 2013.

- [17] G. A. Akerkar, M. A. Peppercorn, M. B. Hamel et R. A. Parker, «Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients,» *Am J Gastroenterol*, vol. 92, n° 3, pp. 461-464, 1997.
- [18] G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen, B. A. Salzberg, R. H. Diamond, W. Langholff, A. Londhe et W. J. Sandborn, «Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT Registry,» *Am J Gastroenterol*, vol. 109, n° 2, pp. 212-223, 2014.
- [19] D. C. Pearson, G. R. May, G. H. Fick et L. R. Sutherland, «Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Crohn Disease. A metaanalysis,» *Ann Intern Med*, vol. 123, n° 2, pp. 132-142, 1995.
- [20] J. F. Colombel, W. J. Sandborn, W. Reinisch, G. J. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, S. Lichtiger, G. D'Haens, R. H. Diamond, D. L. Broussard, K. L. Tang, C. J. van der Woude et SONIC Study Group, «Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease,» *N Engl J Med*, vol. 362, n° 15, pp. 1383-1195, 2010.
- [21] L. Beaugerie, N. Brousse, A.-M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lémann, J. Cosnes, X. Hébuterne, A. Cortot, Y. Bouhnik, J. P. Gendre, T. Simon, M. Maynadié, O. Hermine, J. Faivre, F. Carrat et CESAME Study Group, «Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study,» *Lancet*, vol. 374, n° 9701, pp. 1617-1625, 2009.
- [22] D. S. Kotlyar, J. D. Lewis, L. Beaugerie, A. Tierney, C. M. Brensinger, J. P. Gisbert, J. r. Loftus EV, L. Peyrin-Biroulet, W. C. Blonski, M. Van Domselaar, M. Chaparro, S. Sandilya, M. Bewtra, F. Beigel, L. Biancone et G. R. Lichtenstein, «Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis.,» *Clin Gastroenterol and Hepatol*, vol. 13, n° 5, pp. 847-858, 2015.
- [23] L. Peyrin-Biroulet, K. Khosrotehrani, F. Carrat, A. M. Bouvier, J. B. Chevaux, T. Simon, F. Carbonnel, J. F. Colombel, J. L. Dupas, P. Godeberge, J. P. Hugot, M. Lémann, S. Nahon, J. M. Sabaté, G. Tucac, L. Beaugerie et Cesame Study Group, «Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease.,» *Gastroenterology*, vol. 141, n° 5, pp. 1621-1628, 2011.
- [24] A. Bourrier, F. Carrat, J. F. Colombel, V. Abitbol, P. Marteau, J. Cosnes, T. Simon, L. Peyrin-Biroulet, L. Beaugerie et CESAME Group Study, «Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving

thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study.,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 43, n° 2, pp. 252-261, 2016.

- [25] B. G. Feagan, J. Rochon, R. N. Fedorak, E. J. Irvine, G. Wild, L. Sutherland, A. H. Steinhardt, G. R. Greenberg, R. Gillies, M. Hopkins et al, «Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators.,» *N Engl J Med*, vol. 332, n° 5, pp. 292-297, 1995.
- [26] F. Gollomòn, A. Dignass, V. Annese, H. Tilg, G. Van Assche, J. O. Lindsay, L. Peyrin-Biroulet, G. J. Cullen, M. Daperno, T. Kucharzik, F. Rieder, S. Almer, A. Armuzzi, M. Harbord, J. Langhorst, M. Sans, Y. Chowers, G. Fiorino, P. Juillerat, G. J. Mantzaris, F. Rizzello, S. Vavricka, P. Gionchetti et ECCO, «3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management,» *J Crohns Colitis*, vol. 11, n° 1, pp. 3-25, 2016.
- [27] T. Lobaton , M. Ferrante, P. Rutgeerts, V. Ballet, G. Van Assche et S. Vermeire, «Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 42, n° 4, pp. 441-451, 2015.
- [28] A. C. Ford et L. Peyrin-Biroulet, «Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials,» *Am J Gastroenterol*, vol. 108, n° 8, pp. 1268-1276, 2013.
- [29] M. Cottone, A. Kohn, M. Daperno, A. Armuzzi, L. Guidi, R. D'Inca, F. Bossa, E. Angelucci, L. Biancone, P. Gionchetti, S. Ardizzone, C. Papi, W. Fries, S. Danese, G. Riegler, M. Cappello, F. Castiglione, V. Annese et A. Orlando, «Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease.,» *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, n° 1, pp. 30-35, 2011.
- [30] A. N. Ananthakrishnan, E. L. McGinley et D. G. Binion, «Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease,» *Gut*, vol. 57, n° 2, pp. 205-210, 2008.
- [31] A. Viola, L. Cantoro, R. Monterubbianesi, F. Castiglione, M. Principi, I. Frankovic, D. Pugliese, F. Callela, S. Saibeni, A. Aratri, S. Orlando, M. Cappello, G. Costantino, N. Mannetti, G. Mocci, L. Samperi, G. Inserra, A. C. Privitera, F. Caprioli, V. Annese, C. Papi, A. Armuzzi, R. D'Inca, A. Kohn

et F. Manguso, «Crohn's Disease [CD] in the elderly - an IG-IBD study,» *J Crohns Colitis*, vol. 8[Suppl 1], pp. 293-294, 2014.

[32] A. N. Ananthkrishnan, E. L. McGinley et D. G. Binion, «Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Is Associated With Worse Outcomes: A National Study of Hospitalizations,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 15, n° 2, pp. 182-189, 2009.

[33] A. Softley, J. Myren, S. E. Clamp, I. A. Bouchier, G. Watkinson et F. T. de Dombal, «Inflammatory bowel disease in the elderly patient,» *Scand J Gastroenterol Suppl*, vol. 144, pp. 27-30, 1988.

[34] J. R. Chapman, D. W. Larson, B. G. Wolff, E. J. Dozois, R. R. Cima, J. H. Pemberton, B. S. Crownhart et D. R. Larson, «Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome?,» *Arch Surg*, vol. 140, n° 6, pp. 534-540, 2005.

[35] D. A. Schwartz, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, R. Panaccione, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister et W. J. Sandborn, «The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota,» *Gastroenterology*, vol. 122, n° 4, pp. 875-880, 2002.

[36] A. Lapidus, «Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: An epidemiological update,» *World J Gastroenterol.*, vol. 12, n° 1, pp. 75-81, 2006.

[37] L. Peyrin-Biroulet, E. V. J. Loftus, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister et W. J. Sandborn, «Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 18, n° 1, pp. 43-48, 2012.

[38] S. B. Ingle et E. V. Loftus Jr, «The natural history of perianal Crohn's disease,» *Dig Liver Dis*, vol. 39, n° 10, pp. 963-969, 2007.

[39] L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, J. P. Gendre et J. Cosnes, «Predictors of Crohn's disease,» *Gastroenterology*, vol. 130, n° 3, pp. 650-656, 2006.

- [40] G. Hellers, O. Bergstrand, S. Ewerth et B. Holmström, «Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease,» *Gut*, vol. 21, n° 6, pp. 525-527, 1980.
- [41] R. K. Cross, C. Jung, S. Wasan, G. Joshi, R. Sawyer et M. C. Roghmann, «Racial differences in disease phenotypes in patients with Crohn's disease,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 12, n° 3, pp. 192-198, 2006.
- [42] J. Cosnes, S. Cattan, A. Blain, L. Beaugerie, F. Carbonnel, R. Parc et J. P. Gendre, «Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 8, n° 4, pp. 244-250, 2002.
- [43] P. L. Roberts, D. J. Schoetz Jr, R. Pricolo et M. C. Veidenheimer, «Clinical course of Crohn's disease in older patients. A retrospective study,» *Dis Colon Rectum*, vol. 33, n° 6, pp. 458-462, 1990.
- [44] S. D. Dorn, J. F. Abad, G. Panagopoulos et B. I. Korelitz, «Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna,» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 10, n° 3, pp. 201-206, 2004.
- [45] L. E. Hughes, «Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease,» *J R Soc Med*, vol. 71, n° 9, pp. 644-651, 1978.
- [46] L. E. Hughes, «Clinical classification of perianal Crohn's disease,» *Dis Colon Rectum*, vol. 35, n° 10, pp. 928-932, 1992.
- [47] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire et J. F. Colombel, «The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications,» *Gut*, vol. 55, n° 6, pp. 749-753, 2006.
- [48] «American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease,» *Gastroenterology*, vol. 125, pp. 1503-1507, 2003.
- [49] A. G. Parks, «Pathogenesis and treatment of fistula in ano,» *Br Med J*, vol. 1, n° 5224, pp. 463-469, 1961.

- [50] G. Staumont, «Prise en charge d'une localisation ano-périnéale (LAP) de Crohn à sa phase aiguë,» *Post'U FMC-HGE*, 2010.
- [51] F. Makowiec, E. C. Jehle et M. Starlinger, «Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease,» *Gut*, vol. 37, n° 5, pp. 696-701, 1995.
- [52] J. M. Regimbeau, Y. Panis, P. Marteau, S. Benoist et P. Valleur, «Surgical treatment of anoperineal Crohn's disease: can abdominoperineal resection be predicted,» *J Am Coll Surg*, vol. 189, n° 2, pp. 171-176, 1999.
- [53] P. H. Harper, M. G. Kettlewell et E. C. Lee, «The effect of split ileostomy on perianal Crohn's disease,» *Br J Surg*, vol. 69, n° 10, pp. 608-610, 1982.
- [54] P. Godeberge, «Traitement des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn,» *Gastroenterol Clin Biol*, vol. 29, n° 2, pp. 166-177, 2005.
- [55] A. G. Parks, P. H. Gordon et J. D. Hardcastle, «A classification of fistula-in-ano,» *Br J Surg*, vol. 63, n° 1, pp. 1-12, 1976.
- [56] L. Linares, L. F. Moreira, H. Andrews, R. N. Allan, J. Alexander-Williams et M. R. Keighley, «Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease,» *Br J surg*, vol. 75, n° 7, pp. 653-655, 1988.
- [57] N. H. Dyer, A. G. Stansfeld et A. M. Dawson, «The value of rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease,» *Scand J Gastroenterol*, vol. 5, n° 6, pp. 491-496, 1970.
- [58] D. A. Schwartz, M. J. Wiersema, K. M. Dudiak, J. G. Fletcher, J. E. Clain, W. J. Tremaine, A. R. Zinsmeister, I. D. Norton, L. A. Boardman, R. M. Devine, B. G. Wolff, T. M. Young-Fadok, N. N. Diehl, J. H. Pemberton et W. J. Sandborn, «A comparison of endoscopic ultrason, magnetic resonance imaging and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas,» *Gastroenterology*, vol. 121, n° 5, pp. 1064-1072, 2001.

- [59] G. N. Buchanan, S. Halligan, C. I. Bartram, A. B. Williams, D. Tarroni et C. R. Cohen, «Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcom-based reference standard,» *Radiology*, vol. 233, n° 3, pp. 674-681, 2004.
- [60] P. J. Haggett, N. R. Moore, J. D. Shearman, S. P. Travis, D. P. Jewell et N. J. Mortensen, «Pelvic end perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging,» *Gut*, vol. 36, n° 3, pp. 407-410, 1995.
- [61] G. Van Assche, D. Vanbeckevoort, D. Bielen, G. Coremans, I. Aerden, M. Noman, A. D'Hoore, F. Penninckx, G. Marchal, F. Cornillie et P. Rutgeerts, «Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease,» *Am J Gastroenterol*, vol. 98, n° 2, pp. 332-339, 2003.
- [62] P. Gionchetti, A. Dignass, S. Danese, F. J. Magro Dias, G. Rogler, P. L. Lakatos, M. Adamina, S. Ardizzone, C. J. Buskens, S. Sebastian, S. Laureti, G. M. Sampietro, B. Vucelic, C. J. van der Woude, M. Barreiro-de Acosta, C. Maaser, F. Portela, S. R. Vavricka, F. Gomollón et ECCO, «3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations,» *J Crohns Colitis*, vol. 11, n° 2, pp. 135-149, 2017.
- [63] D. Bouchard, L. Abramowitz et G. Bouguen, «Recommandations pour la pratique clinique des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn,» *Sous l'égide de la Société Nationale Française de Colo Proctologie*, 2015.
- [64] J. F. Colombel, D. A. Schwartz, W. J. Sandborn, M. A. Kamm, G. D'Haens, P. Rutgeerts, R. Enns, R. Panaccione, S. Schreiber, J. Li, J. D. Kent, K. G. Lomax et P. F. Pollack, «Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease,» *Gut*, vol. 58, n° 7, pp. 940-948, 2009.
- [65] G. Bouguen, L. Siproudhis, E. Gizard, T. Wallenhorst, V. Billioud, J. F. Bretagne, M. A. Bigard et L. Peyrin-Biroulet, «Long-term outcome of perineal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab,» *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 11, n° 8, pp. 975-981, 2013.
- [66] J. C. Grimaud, N. Munoz-Bongrand, L. Siproudhis, L. Abramowitz, A. Sénéjoux, V. Vitton, L. Gambiez, B. Flourié, X. Hébuterne, E. Louis, B. Coffin, V. De Parades, G. Savoye, J. C. Soulé, Y. Bouhnik, J. F. Colombel, J. F. Contou, Y. François, J. Y. Mary, M. Lémann et Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif, «Fibrin glue is effective healing

perianal fistulas in patients with Crohn's disease,» *Gastroenterology*, vol. 138, n° 7, pp. 2275-2281, 2010.

- [67] A. Senéjoux, L. Siproudhis, L. Abramowitz, N. Munoz-Bongrand, K. Desseaux, G. Bouguen, A. Bourreille, O. Dewit, C. Stefanescu, G. Vernier, E. Louis, J. C. Grimaud, B. Godart, G. Savoye, X. Hebuterne, P. Bauer, M. Nachury, D. Laharie, S. Chevret, Y. Bouhnik et Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif [GETAID], «Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial,» *J Crohns Colitis*, vol. 10, n° 2, pp. 141-148, 2016.
- [68] A. Soltani et A. Kaiser, «Endorectal flap for cryptoglandular or Crohn's fistula in ano,» *Dis Colon Rectum*, vol. 53, n° 4, pp. 486-495, 2010.
- [69] D. H. Present, P. Rutgeerts, S. Targan, S. B. Hanauer, L. Mayer, R. A. van Hogezaand, D. K. Podolsky, B. E. Sands, T. Braakman, K. L. DeWoody, T. F. Schaible et S. J. van Deventer, «Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease,» *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, n° 18, pp. 1398-1405, 1999.
- [70] B. E. Sands, F. H. Anderson, C. N. Bernstein, W. Y. Chey, B. G. Feagan, R. N. Fedorak, M. A. Kamm, J. R. Korzenik, B. A. Lashner, J. E. Onken, D. Rachmilewitz, P. Rutgeerts, G. Wild, D. C. Wolf, P. A. Marsters, S. B. Travers, M. A. Blank et S. J. van Deventer, «Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.,» *N Engl J Med*, vol. 350, n° 9, pp. 876-885, 2004.
- [71] C. Reenaers, E. Louis, J. Belaiche, L. Seidel, S. Keshav et S. Travis, «Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab?,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 36, n° 11-12, pp. 1040-1048, 2012.
- [72] C. Ruffolo, M. Scarpa, N. Bassi et I. Angriman, «A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach,» *Colorectal Dis*, vol. 12, n° 12, pp. 1183-1191, 2010.
- [73] J. M. Regimbeau, Y. Panis, L. Cazaban, M. Pocard, Y. Bouhnik, C. Matuchansky et P. Valleur, «Long-term results of faecal diversion for refractory perianal Crohn's disease.,» *Colorectal Dis*, vol. 3, n° 4, pp. 232-237, 2001.

- [74] J. H. Lefèvre, F. Bretagnol, L. Maggiori, A. Alves, M. Ferron et Y. Panis, «Operative results and quality of life after gracilis muscle transposition for recurrent rectovaginal fistula,» *Dis Colon Rectum*, vol. 52, n° 7, pp. 1290-1295, 2009.
- [75] K. Songne, M. Scotté, J. Lubrano, E. Huet, B. Lefébure, Y. Surlemont, S. Leroy, F. Michot et P. Ténrière, «Treatment of anovaginal or rectovaginal fistulas with modified Martius graft,» *Colorectal Dis*, vol. 9, n° 7, pp. 653-656, 2007.
- [76] C. Gower-Rousseau, J. L. Salomez, J. L. Dupas, R. Marti, M. C. Nuttens, A. Votte, M. Lemahieu, B. Lemaire, J. F. Colombel et A. Cortot, «Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990),» *Gut*, vol. 35, n° 10, pp. 1433-1438, 1994.
- [77] M. R. Keighley et R. N. Allan, «Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease,» *Int J Colorectal Dis*, vol. 1, n° 2, pp. 104-107, 1986.
- [78] S. J. Bell, A. B. Williams, P. Wiesel, K. Wilkinson, R. C. Cohen et M. A. Kamm, «The clinical course of fistulating Crohn's disease,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 17, n° 9, pp. 1145-1151, 2003.
- [79] M. H. Mueller, M. Geis, J. Glatzle, M. Kasperek, T. Meile, E. C. Jehle, M. E. Kreis et T. T. Zittel, «Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease,» *J Gastrointest Surg*, vol. 11, n° 4, pp. 529-537, 2007.
- [80] S. Athanasiadis, R. Yazigi, A. Köhler et C. Helmes, «Recovery rates and functional results after repair for rectovaginal fistula in Crohn's disease: a comparison of different techniques,» *Int J Colorectal Dis*, vol. 22, n° 9, pp. 1051-1060, 2007.
- [81] I. Iesalnieks, H. Glaß, A. Kilger, C. Ott, F. Klebl, A. Agha, H. J. Schlitt et U. Strauch, «Perianal fistulas in Crohn's disease. Treatment results at an interdisciplinary unit,» *Chirurg*, vol. 80, n° 6, pp. 549-558, 2009.

### 3. Résumé

**Introduction :** L'histoire naturelle de la maladie de Crohn à début tardif (> 60 ans) est souvent considérée comme moins sévère dans les études en population. Cependant, l'histoire naturelle de la maladie de Crohn (MC) avec lésions ano-périnéales (LAP) suppurées est inconnue. Il existe de plus un manque de données concernant les traitements applicables pour les LAP dans cette population fragile. Le but de l'étude était de décrire la prévalence, l'histoire naturelle, et les traitements des LAP suppurées chez les patients diagnostiqués pour une MC après 60 ans.

**Méthodes :** Tous les patients diagnostiqués pour une MC après l'âge de 60 ans entre 1988 et 2006 ont été inclus (n=372). La LAP suppurée était définie par un abcès ou une fistule périnéale et était classée selon la classification de Cardiff. Une régression logistique et un modèle de Cox étaient utilisés pour identifier les facteurs associés à la survenue de la LAP.

**Résultats :** Trente-quatre patients (34/372, 9%) ont été diagnostiqués avec une LAP au moment du diagnostic de MC. Après un suivi médian de 5,1 ans [3,0 ; 9,5], un total de 59 patients (59/372, 16%) ont présenté une LAP. La probabilité cumulée à de présenter une LAP à 5 ans était de 8,8% [IC 95%, 5,9 ; 13,0]. Trente-neuf pourcent des patients (23/59) avaient une fistule complexe. A la fin du suivi, une incontinence était observée chez 22% des patients qui ont présenté un LAP comparé à 4% des patients sans LAP. Au diagnostic de la MC, la présence d'une rectite était significativement associée avec la survenue d'une LAP (Odds Ratio 2,3 [IC 95% 1,1 ; 4,9]). Durant le suivi, la proctite isolée (OR 4,3 [1,7 ; 10,7]) et la localisation colique (L2) (OR, 4,4 [IC 95%, 1,01 ; 4,23]) étaient significativement associés avec l'apparition d'une LAP.

La MC ano-périnéale était significativement associée avec l'exposition aux immunosuppresseurs à 5 ans (29,6% [15,9 ; 50,9] versus 16,8% [12,8 ; 22] ; p=0,03). Le recours aux immunosuppresseurs était moins fréquent en analyse multivariée à un âge supérieur à 70 ans (p=0,02) et était significativement associé aux LAP (p=0,02). Seize pourcents des patients avec LAP recevaient des anti-TNF et 24% avaient une stomie définitive comparativement aux patients sans LAP suppurée.

**Conclusion :** Dans une large cohorte basée en population, environ 20 % des patients présentaient une LAP suppurée. La survenue d'une LAP était associée à la localisation colique pure et à la présence d'une proctite. Ces patients ont reçu plus fréquemment des immunosuppresseurs qui sont associés à un risque augmenté de troubles lymphoprolifératifs avec l'âge avancé. Malgré cela, un quart des patients avait une stomie définitive. Ces résultats suggèrent que les biothérapies doivent être évaluées chez ces patients.

**Mots clés :** Maladie de Crohn à début tardif, lésion ano-périnéale, facteurs de risque.