



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration après mise en rémission d'une maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante

Audrey Malian

► **To cite this version:**

Audrey Malian. Facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration après mise en rémission d'une maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02093176

**HAL Id: dumas-02093176**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093176>**

Submitted on 8 Apr 2019

**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.

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2018

Par Audrey Malian  
Née le 13 mai 1989 à Villeurbanne

**Facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration après  
mise en rémission d'une maladie de Crohn ano-périnéale  
fistulisante**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur David Laharie

**Président du jury :**

Monsieur le Professeur Frank Zerbib

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc  
Monsieur le Docteur Quentin Denost  
Monsieur le Docteur Dominique Bouchard  
Monsieur le Docteur Florian Poullenot

**Rapporteur :**

Monsieur le Docteur Laurent Abramowitz

*A mon papi Jo,  
Cette thèse que tu ne tiendras pas entre les mains,  
Je te la dédicace toute entière en pensée*

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Frank Zerbib,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je souhaiterais vous remercier sincèrement de l'enseignement que vous m'avez apporté pendant mon internat et notamment les notions fondamentales de physiopathologie en gastro-entérologie. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur David Laharie,**

Je vous remercie très sincèrement d'avoir dirigé ce travail. Votre exigence et votre sens du détail m'ont permis de mener à bien ce projet. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé à toujours repousser mes limites. Merci également pour ces heures d'enseignement aux lits des patients à nous apprendre l'écoute et l'empathie à avoir. Soyez assuré de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail bien qu'un peu éloigné du domaine de l'oncologie. Votre rigueur scientifique et votre clairvoyance clinique sont un modèle pour moi, et pour cela je vous en remercie. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Quentin Denost,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Dominique Bouchard,**

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à cette étude depuis sa conception jusqu'à sa réalisation. Merci de m'avoir si bien accueilli à La Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle, de m'avoir soutenu pendant ces longues journées de recueil de données et d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions.

### **A Monsieur le Docteur Florian Poullenot,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter un regard critique sur notre étude.

### **Au Docteur Pauline Rivière,**

Un grand merci pour ton aide plus que précieuse dans la réalisation des statistiques de cette thèse. Merci pour ta patience et pour les heures passées à faire et à refaire ces statistiques pour un superbe résultat. Cette thèse n'aurait pas été possible sans toi. Merci pour ta rigueur et ton calme sans égal qui m'ont permis de ne jamais paniquer et d'achever ce travail.

Au Docteur Dominique Larregain-Fournier,

Merci pour m'avoir transmis ta passion pour l'oncologie et pour la médecine en général. Me former à tes côtés fut une grande chance. Tu m'as encouragé à lire et à apprendre chaque jour d'avantage, non pas par vanité mais par exigence envers moi-même et envers les autres. Comme tu me l'as dit un jour, être médecin c'est être technicien, humaniste et surtout y croire. Je tâcherai de ne pas l'oublier.

Merci pour m'avoir conseillé dans des choix de vie importants et pour m'avoir ouvert les yeux et l'esprit sur bon nombre de domaines. Et enfin, merci de m'avoir initié au karaté, moi qui avais fini par croire que le sport n'était définitivement pas pour moi.

Au Docteur Laure Gautier-Felizot,

Merci d'avoir cru en moi dès le début et de m'avoir confié tes patients. J'ai tant appris pendant ces six mois. On a formé un bon binôme!

Merci aux médecins et équipes paramédicales des services d'oncologie des CH de Bayonne et de Dax de m'avoir si bien accueilli et intégré dans cette belle discipline qu'est la cancérologie.

Merci à Franck Audemar, Benoît Oui, Christine Cazelles, Catherine Barbe-Gaston, Anne Guilngar, Tam Khuong, Felix Goutorbe, Dorothee Nivet et toute l'équipe paramédicale du service de gastro-entérologie de Bayonne pour ces six mois de gastro intense mais si formateur ! Vous êtes une super équipe !

Merci à Philippe Bonjean, Eric Poncin, Didier Delvert, Stéphane Grimaldi et l'équipe paramédicale de gastro-entérologie de Dax pour m'avoir formé pendant six mois et surtout pour m'avoir initié à l'endoscopie. Et ce toujours dans la bonne humeur et la décontraction ! A bientôt pour la suite !

Et enfin, un grand merci et pas des moindres aux différents médecins et équipes paramédicales de l'ensemble des services d'hépatogastro-entérologie, d'oncologie digestive et d'endoscopie du CHU de Bordeaux. Pour ces différents semestres de formation, de belles histoires mais aussi de grosses galères et beaux fous rires.

Merci à tous les co-internes, Caro, Marie, Cécile, Margaux, Doriane, Fatema, Xan, Tess, Anne, Benjamin et tous les autres.

Merci à tous les chefs de clinique qui ont su me guider, me soutenir et aussi il faut l'avouer me supporter, merci à Charlotte, Clémence, Sarah, Pauline, Audrey, Laure, Julie et Vincent.

## **A ma famille,**

A mes parents,

Merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'étude, tout cela n'aurait pas pu être possible sans vous. Merci Maman pour avoir toujours veillé sur moi et pour tous ces petits plats qui ont accompagné mes années étudiantes. Merci Papa pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir convaincue qu'aucun objectif n'était inatteignable.

A mon frère et ma sœur,

Vous qui m'avez suivi depuis le début, qui avez vu toutes les étapes de ce long parcours ; je suis fière de vous présenter la consécration de ces études et heureuse de vous avoir avec moi pour ce moment.

A mes grands-parents Monique et André,

Merci pour m'avoir logé et choyé pendant ces difficiles premières années de médecine, et pour avoir réitéré pour ce fameux concours de l'internat. Votre constance et votre sérénité m'ont aidé à me sentir en confiance et à toujours donner le meilleur de moi-même. Vous comptez tellement !

A ma grand-mère Monique,

Merci pour m'avoir toujours soutenu. A ton contact, je me sens unique et spéciale ; merci de me mettre toujours en valeur et de croire autant en moi. Tu assures !

A mes oncles, tantes et cousins,

Un grand merci à vous tous qui êtes toujours les premiers à m'encourager et à croire en moi. Votre écoute et votre soutien m'ont tellement aidé toutes ces années.

## **A mes amis,**

Aux copines de la P1 puis de tellement plus : Marine, Louise et Barbara. Je suis très fière d'avoir commencé ce parcours avec vous. Même si nos chemins professionnels ont divergé, on ne s'est jamais quitté ! Merci d'être toujours là pour moi et encore plus aujourd'hui en ce jour si spécial.

A Adri, merci pour ces 10 années d'étude passées avec toi, de Lyon au Pays Basque en passant par Dax on en a vécu des moments ensemble. Merci pour notre amitié fraternelle, pour nos multiples cohabitations, et pour tous les moments partagés ensemble. Reste comme tu es, sincère et décalé!

A Popo, pour toutes ces années passées ensemble, des soirées folles de nos 20 ans, du début de l'Erasmus à tes côtés et du rapprochement géographique avec bonheur depuis 4 ans.

Aux copines de l'externat, Roxane, Coco, Ségo, Océane, Clémence et Camille. Pour toutes ces soirées improbables, ces moments de boulot à Galien, ces voyages au bout du monde en sac à dos et surtout pour ne s'être jamais éloigné malgré la distance kilométrique qu'on a mise entre nous toutes !

A Tameesha, pour l'Erasmus, pour cette super année de coloc à Madrid, pour les voyages, les soirées, les rencontres. Toi qui m'as fait découvrir l'anglais et l'Angleterre. Car tout est toujours évident entre nous même si l'on ne se voit pas pendant des mois. Je suis très fière de te compter parmi mes amis !

Au Sathonay Crew, Néné, Cynthia, Seg, Lola et Myriam, vous qui m'avez soutenues pendant ces difficiles années d'externat pour le meilleur et pour le pire. On s'est tellement marré, une coloc décalée et décontractée ^^

Aux copains de l'internat,

Eva, la première (et pas des moindres) rencontre de l'internat. Tellement de choses partagées pendant ces 4 années, les colocs, les soirées, les voyages et tellement plus ! Pas de doute, ça colle, hâte de la suite des aventures !

Gaby, pour ce duo infernal et inarrestable que l'on forme !

Aux colocs de la Ruche, Adrien, Pierre, Fédé, Eddy, Pedro, Clairon, Eva et Gaby. Merci pour ce semestre incroyable et inoubliable. Car à la Ruche tout était possible !

A Romain et Ruben, deux colocs et amis en or. Merci d'être si attentionnés et toujours présents.

Au triso, Hélène, Martine et Fanney, pour tous ces moments bayonnais et autres. Merci de m'avoir si souvent accueilli chez vous. J'ai hâte de vous retrouver pour la suite des aventures !

A Loulou, entre Bordeaux, Hossegor et la Réunion on en a vu du pays ! Merci d'être toi, toujours si enthousiaste et positive !

A tous les autres, Océ, Jojo, Laura, Mimin, un grand merci pour ces dernières vacances entre la Réunion et les Grenadines ça a éclairé mon été !

## Liste des abréviations

MC : Maladie de Crohn  
CDAI : Crohn's Disease Activity Index  
LAP : lésions ano-périnéales  
UFS : Ulcération, Fistule, Sténose  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
5 ASA : les dérivés aminosalicylés  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
AGA : American Gastroenterologist Association  
ECCO : European Crohn's and Colitis Organization  
OR : Odds Ratio  
PDAI : Perianal Crohn's Disease Activity Index  
EEA : Echographie Endo-Anorectale  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
GETAID : Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif  
RR : Risque Relatif  
LIFT : Ligature Intersphinctérienne du Trajet Fistuleux  
AAP : Amputation Abdomino-Périnéale  
AZA : Azathioprine  
6-MP : 6 Mercaptopurine  
MTX : Méthotrexate  
IFX : Infliximab  
ADA : Adalimumab  
VEDO : Vedolizumab  
HR : Hazard Ratio  
FRV : Fistule Recto-Vaginale  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
CRP : Protein C Réactive  
IQR : interquartile range  
OR : Odd Ratio

## Table des matières

Remerciements.....	3
Liste des abréviations.....	7
I. INTRODUCTION.....	9
1. La maladie de Crohn.....	9
2. Anatomie du rectum et du canal anal.....	10
II. LES LÉSIONS ANO-PÉRINÉALES DE LA MALADIE DE CROHN.....	11
1. Description, classification de Cardiff.....	11
2. Epidémiologie et histoire naturelle.....	13
3. Physiopathologie.....	15
III. LES LÉSIONS ANO-PÉRINÉALES FISTULISANTES DE LA MALADIE DE CROHN.....	17
1. Classification.....	17
2. Les facteurs de risque de développer une atteinte ano-périnéale fistulisante.....	20
3. Le diagnostic.....	21
A- Les symptômes.....	21
B- Le diagnostic topographique.....	23
4. Le traitement.....	28
A- Le premier temps opératoire : mise à plat de la suppuration aigüe et drainage.....	28
B- Le deuxième temps opératoire : le traitement de la fistule.....	30
C- Le traitement médical.....	38
D- Les associations de traitement.....	42
5. Récidive et facteurs de risque.....	44
6. Le cas particulier des fistules ano-vaginales et recto-vaginales.....	48
IV. RATIONNEL DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS.....	49
1. Rationnel de l'étude.....	49
2. Objectifs.....	50
V. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	51
1. Design initial de l'étude et patients.....	51
2. Recueil des données.....	52
3. Évènement et suivi.....	55
4. Analyses statistiques.....	56
VI. RESULTATS.....	57
1. Patients inclus.....	57
2. Caractéristiques de la population à l'inclusion.....	58
A. Population totale.....	58
B. Comparaison des patients non traités par anti-TNF et des patients traités par anti-TNF à l'inclusion.....	61
C. Comparaison des patients traités par IFX et des patients traités par ADA à l'inclusion.....	65
3. La survie sans suppuration.....	67
4. Le risque compétitif.....	69
5. Étude des facteurs prédictifs de rechute ano-périnéale.....	70
VII. DISCUSSION.....	73
1. Nouvel épisode suppuratif.....	73
2. Les facteurs prédictifs de rechute.....	75
A. Les facteurs prédictifs de rechute en analyse multivariée.....	75
B. Les facteurs prédictifs de rechute en analyse univariée.....	76
C. Les facteurs non statistiquement significatifs.....	77
VIII. CONCLUSION.....	78
IX. BIBLIOGRAPHIE.....	79
Le serment d'Hippocrate.....	86
Résumé.....	87

# **I. INTRODUCTION**

## **1. La maladie de Crohn**

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin caractérisée par des lésions transmuraux typiquement segmentaires et granulomateuses. Elle évolue par poussées et se manifeste cliniquement par des douleurs abdominales, des diarrhées, un amaigrissement. La MC s'accompagne également parfois de symptômes extra digestifs de type articulaires, cutanés, oculaires, hépatobiliaires. L'activité de la maladie est déterminée à l'aide de scores cliniques (le score CDAI = Crohn's Disease Activity Index et l'index de Harvey Bradshaw). [1]

L'étiologie de la MC est multifactorielle mais reste encore inconnue, bien que des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux jouent un rôle important dans sa survenue et son évolution. L'hypothèse la plus courante est que la MC résulte d'une réponse inappropriée du système immunitaire muqueux à des composants du microbiote intestinal par altération de la barrière intestinale. [2]

L'incidence de la MC est en constante augmentation. Environ 60 000 personnes en seraient atteintes en France. La maladie est plus fréquente dans l'hémisphère nord que sud ce qui alimente les théories génétiques et environnementales concernant sa physiopathologie. On retrouve deux pics de fréquence : un premier vers 20-30 ans et un second vers 60 ans. La MC prédomine chez les femmes. [3]

Cette maladie peut atteindre tout le tube digestif, de la bouche à l'anus. Selon la classification de Vienne, la localisation de la MC est répartie entre des atteintes iléales, coliques, iléo-coliques ou du tube digestif haut [4]. Cette classification permet également d'ordonner la MC selon son évolutivité : inflammatoire seule, sténosante, pénétrante (fistulisante). En effet, au cours de son évolution, la MC peut se compliquer avec la formation de sténoses (responsables d'occlusions) ou de fistules (responsables d'abcès).

Mais la MC peut aussi atteindre la région ano-périnéale. La classification de Vienne a donc été révisée en classification de Montréal qui inclut ces lésions [5]. (Tableau 1)

L'incidence de l'atteinte ano-périnéale varie entre 25 et 80% selon les études et si l'on considère que 60 000 français sont atteints de la maladie, cette atteinte ano-périnéale concerne donc entre 15 000 et 50 000 patients ! Malheureusement, encore en 2018, la prise en charge des atteintes ano-périnéales reste difficile, avec des traitements médicamenteux comme chirurgicaux mal codifiés, et des risques majeurs pour les patients en terme de qualité de vie et de continence.

	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y A2 above 40 y	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Location	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 upper	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating	B1 non-stricturing, non-penetrating B2 stricturing B3 penetrating p perianal disease modifier†

\*L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.  
†“p” is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Tableau 1 : Classifications de Vienne et Montréal

## **2. Anatomie du rectum et du canal anal**

Le rectum est l'organe faisant suite au colon sigmoïde. Il mesure environ 15 cm et est divisé en 3 segments.

Le canal anal est la partie terminale du tube digestif, mesurant 3 à 4 cm et située entre le rectum et la peau de la marge anale. Il est entouré sur toute sa longueur par deux sphincters, un interne et un externe, responsables de la continence anale. La partie supérieure du canal anal est revêtue d'une muqueuse glandulaire identique à celle tapissant le rectum. La partie inférieure est tapissée par un épithélium malpighien. Les deux segments sont séparés par la ligne pectinée dans laquelle se trouvent les glandes de Hermann et Desfosses, point de départ des « fistulae-in-ano », suppurations anales existant en dehors de toute maladie de Crohn (Figure 1).

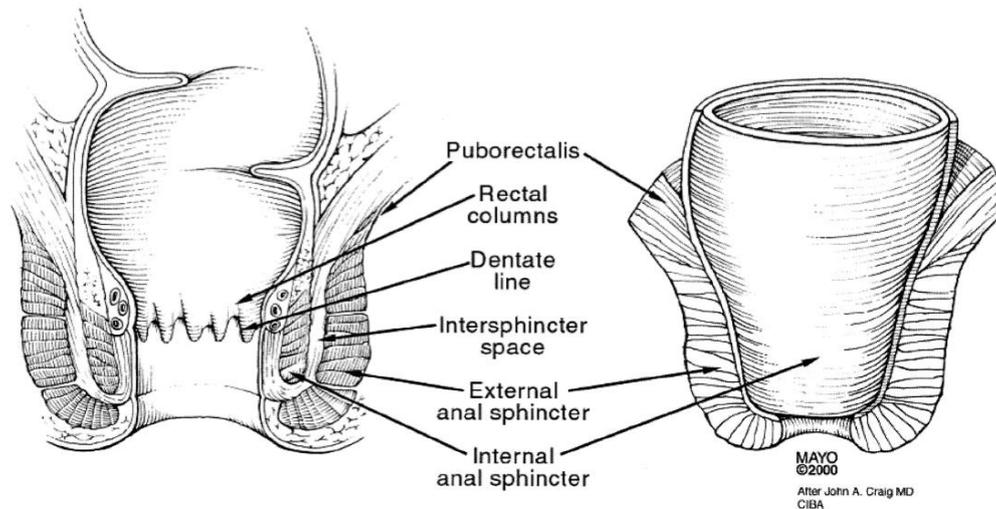


Figure 1 : Anatomie simplifiée du canal anal d'après Fry, dans Sandborn [6]

## **II. LES LÉSIONS ANO-PÉRINÉALES DE LA MALADIE DE CROHN**

### **1. Description, classification de Cardiff**

La classification physiopathologique de Hugues (classification de Cardiff) des lésions ano-périnéales de la MC a été établie en 1978 et revue en 1992 [7] (tableau 2).

Cette classification, spécifique de la MC, définit trois types de lésions ano-périnéales (LAP) :

- *les lésions primaires (type I)*, qui correspondent à des lésions inflammatoires (ulcères, fissures, pseudo-marisques inflammatoires) qui évoluent parallèlement à l'atteinte intestinale.
- *les lésions secondaires infectieuses (type II)* qui correspondent aux lésions suppuratives. Une suppuration correspond à une production et un écoulement de pus. Cet écoulement se produit par une fistule. Par définition, une fistule est un trajet chronique constitué de tissu de granulation, reliant deux surfaces épithéliales [6]. Ce trajet est compris entre un orifice interne et un orifice externe. Ces suppurations peuvent se collecter et former des abcès.
- *les lésions secondaires mécaniques (type III)*, qui correspondent aux sténoses, sont des lésions cicatricielles se développant entre les poussées inflammatoires intestinales et évoluant pour leur propre compte.

Cette classification, dite également UFS (Ulcération, Fistule, Sténose), prend en compte le type de LAP et le siège des lésions (anus, bas rectum...), ainsi que la profondeur et le degré d'activité (aspect translucide, bleuté, brillant des lésions actives).

Pour chaque type de LAP, une échelle numérique reflétant la sévérité de l'atteinte ano-périnéale est utilisée (0 = pas de lésion ; 1 = lésion avec un impact clinique limité ; 2 = lésion sévère).

Elle permet une description standardisée et précise des lésions.

<b>U pour Ulcération</b>	<b>F pour Fistule et abcès</b>	<b>S pour Sténose</b>
0 = Absente	0 = Absente	0 = Absente
1 = Fissure superficielle a. postérieure ou antérieure b. latérale	1 = Fistule basse/superficielle a. périanales b. intersphinctérienne c. anovaginale	1 = Réversible a. canal anal (spasme) b. rectum distal (diaphragme) c. spasmes douloureux sans sepsis
2 = Ulcère creusant a. canal anal b. rectum distal c. ulcération périnéale extensive/agressive	2 = Fistule haute/profonde a. Extension supralevatorienne b. directe haute c. complexe haute (anorectale) d. recto-vaginale e. iléo-périnéale	2 = Irréversible a. sténose anale b. sténose rectale (tunnélaire)

Tableau 2 : classification de Cardiff UFS [7]

## 2. Epidémiologie et histoire naturelle

La prévalence des LAP au sein de la population atteinte de maladie de Crohn est très variable, estimée entre 20 et 80 % selon les études. Une telle disparité est explicable par la labilité des critères descriptifs, évolutifs et de recrutement.

Plusieurs cohortes de patients nous apportent de précieuses informations quant à l'histoire naturelle des LAP.

Une cohorte de 282 patients suivis pour une MC au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rennes entre 2007 et 2011 a rapporté une incidence de 54% pour les ulcérations anales, de 42% pour les fistules ano-périnéales (dont 28% de superficielles et 72% de complexes), de 17% pour les sténoses. Et enfin 33% des patients n'ont pas présenté de LAP (figure 2). [8]

Cette étude a également permis de montrer que la survenue des fistules ano-périnéales n'était pas associée au phénotype luminal fistulisant (B3 de Montréal).

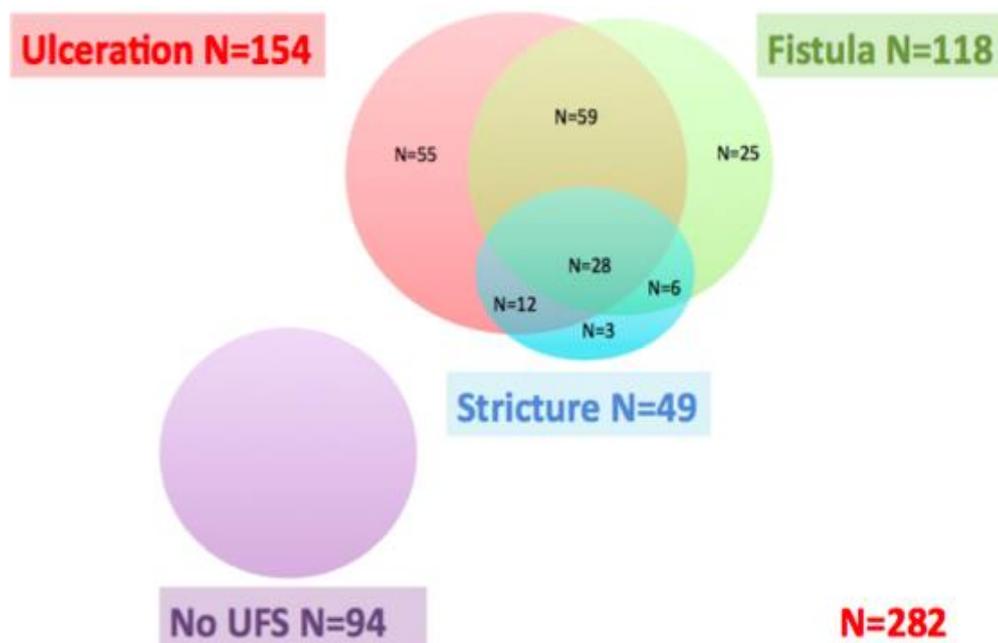


Figure 2 : distribution des lésions anales en accord avec la classification de Cardiff (UFS)

Deux cohortes principales ont étudié l'histoire naturelle des LAP fistulisantes.

La cohorte du Comté de Stockholm [9], dans laquelle 826 patients atteints d'une MC ont été suivis entre 1955 et 1974, a permis d'observer que 23% des patients ont développé une fistule péri-anale. Il existait une différence statistiquement significative d'incidence entre les deux sexes (33% pour les hommes, versus 22% pour les femmes). L'étude de cette cohorte a également permis de montrer que les fistules ano-périnéales étaient le plus souvent synchrones du diagnostic de la MC et qu'elles étaient d'autant plus fréquentes que la maladie luminale était distale. En effet, une fistule péri-anale était retrouvée chez 12% des patients avec une MC iléale, chez 15% de ceux avec une localisation iléo-colique ; alors qu'elle était retrouvée chez 41% des patients avec atteinte colique hors rectum et 92% des patients avec une atteinte rectale.

Le taux de récurrence de ces fistules après traitement chirurgical était de 35% (10% de récurrence en cas d'atteinte luminale iléale versus plus de 80% en cas d'atteinte rectale), avec un temps médian de 2 ans. Le taux de proctectomie était de 40%.

La cohorte du Comté d'Olmsted aux Etats-Unis [10] comportait 175 patients suivis entre 1970 et 1995. Trente-trois patients (soit 20%) ont développé une fistule péri-anale. Le risque cumulé de développer une fistule péri-anale était de 12% à 1 an, 15% à 5 ans, 21% à 10 ans et 26% à 20 ans. Quarante-cinq pourcent des fistules péri-anales ont été mises en évidence avant ou au moment du diagnostic de MC. Le risque de fistule était lié à l'extension iléo-colique de la maladie, mais non au sexe ou à l'âge au diagnostic (l'âge médian au diagnostic s'élevant à 27,7 ans).

Le temps médian de fermeture de la fistule, que le traitement fût médical ou chirurgical, a été de 14 semaines. Le taux de récurrence était de 33%, avec un temps médian de récurrence de 2,8 ans. Il est important de noter que le traitement médical reposait sur les antibiotiques, les dérivés salicylés (5 ASA) et les corticoïdes. Seulement 10% ont bénéficié d'immunosuppresseurs et 2% d'anti TNF (Tumor Necrosis Factor).

Le taux de proctectomie s'élevait à 32%.

Beaugerie et al. [11] ont suivi 1526 patients diagnostiqués entre 1985 et 1998, et ont noté, après une période de suivi de 5 ans, que la présence d'une maladie ano-périnéale au diagnostic était associée à une maladie plus invalidante, définie par un besoin répété en corticoïdes, une cortico-dépendance, des hospitalisations répétées pour des poussées, la nécessité d'un traitement immunosuppresseur, une résection chirurgicale et/ou la présence de symptômes chroniques invalidants.

La présence de LAP dénote donc d'un type de MC plus agressif.

### **3. Physiopathologie**

*Les LAP primaires ou de type I* expriment l'inflammation spécifique sous la forme de fissure/ulcération de l'anus. Elles reflètent directement l'activité de la MC. On rencontre donc ces lésions lors des phases d'activation de la maladie avec laquelle elles sont pratiquement synchrones et elles tendent à cicatriser lorsque la maladie luminale est en rémission. Pour le clinicien, ces lésions sont le témoin d'une maladie active et non contrôlée.

*Les LAP secondaires infectieuses ou de type II.* Plusieurs mécanismes ont été décrits dans la littérature pour expliquer la constitution des lésions fistuleuses périanales de MC.

L'infection des glandes d'Hermann et Desfosses, qui seraient le point de départ de la fistule, a été suggérée comme pour les « fistulae-in-ano » [12].

Cependant si cette origine peut être évoquée chez certains patients, elle n'apparaît pas compatible avec les tableaux sévères associant fistules et vastes ulcérations parfois très creusantes. Pour ces tableaux, l'explication viendrait de l'infection de lésions ulcérées primaires. Tout commence par un ulcère profond du rectum ou de l'anus dans lequel s'accumulent des matières fécales au cours du temps. La pression intra-luminale au cours de la défécation permet la pénétration de ces matières dans le tissu sous cutané ce qui étend l'ulcère et finit par le transformer en fistule [13]. La fistule résulte donc de forces mécaniques et n'est pas reliée à l'activité luminale de la MC (Figure 3).

Néanmoins, il n'est pas toujours possible de mettre en évidence cette séquence car les lésions infectieuses pénétrantes peuvent apparaître comme d'emblée primitives. Ainsi, a été évoqué le rôle des microtraumatismes itératifs en rapport avec les diarrhées chroniques pour expliquer le caractère pénétrant. L'augmentation des pressions anales de repos chez ces patients pourrait dériver des matières fécales vers les tissus périrectaux et l'ischémie relative liée à cette hyperpression pourrait jouer un rôle dans la progression des lésions ... La physiopathologie de ces lésions demeure donc mal connue.

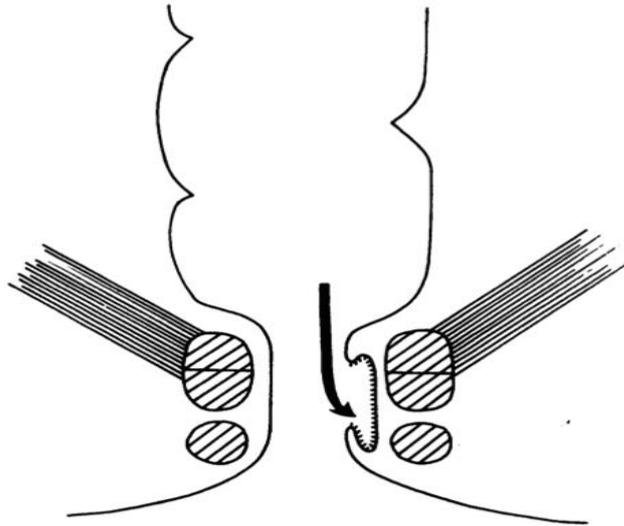


Figure 3 : La formation d'une fistule sous cutanée

*Les LAP secondaires mécaniques ou type III, correspondent aux sténoses et sont la conséquence du processus cicatriciel au niveau des lésions primaires inflammatoires et surtout au niveau des lésions infectieuses pénétrantes. Elles se constituent et s'installent en dehors des poussées. La cicatrisation des LAP primaires entraîne une rigidité canalaire membranaire endoluminale alors que celle des LAP suppurantes installe une véritable sténose engainante péri ano-rectale par rétraction scléreuse et fibrose cicatricielle.*

### III. LES LÉSIONS ANO-PÉRINÉALES FISTULISANTES DE LA MALADIE DE CROHN

#### 1. Classification

Les différentes classifications des fistules reposent sur la localisation du trajet ou de l'orifice interne. Il existe deux classifications principales.

La première, celle de Parks, date de 1976 et décrit le trajet en fonction du sphincter externe (Figure 4).

On retrouve 5 types de trajet : superficiel, inter-sphinctérien, trans-sphinctérien, supra-sphinctérien, et extra-sphinctérien [6].

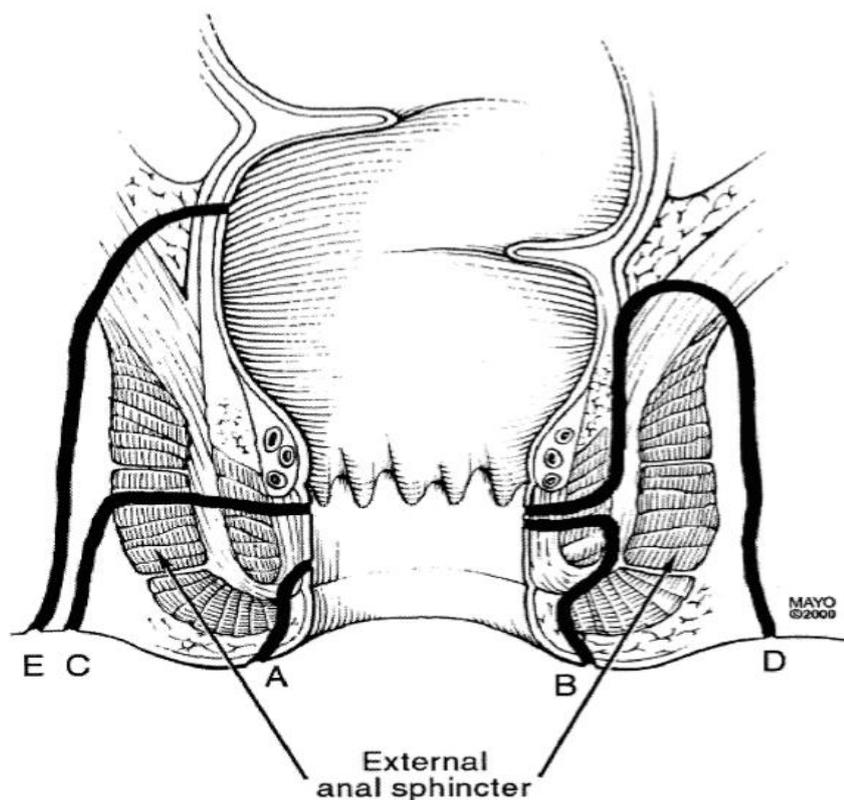


Figure 4 : Classification de Parks qui différencie les fistules :

(A) Superficielle, (B) Inter-sphinctérienne, (C) Trans-sphinctérienne, (D) Supra-sphinctérienne, (E) Extra-sphinctérienne

La seconde a été proposée pour les fistules crohniennes par une société savante américaine (American Gastroenterologist Association) et est appelée classification de l'AGA. Elle distingue les fistules simples des complexes [6].

Une fistule est considérée comme simple si elle est à la fois basse (superficielle ou inter-sphinctérienne basse ou trans-sphinctérienne basse), comportant un orifice externe unique, et s'il n'y a ni tuméfaction fluctuante, ni sténose, ni fistule recto-vaginale.

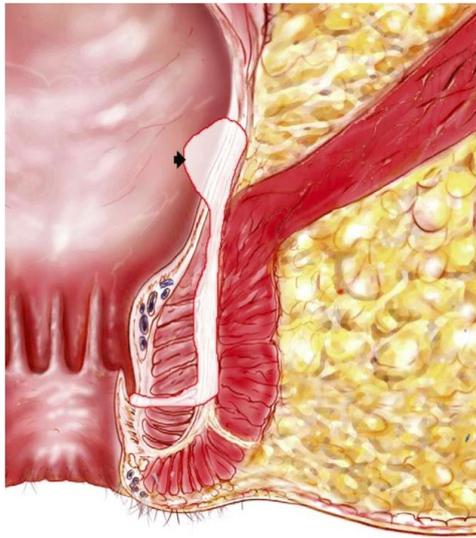
Une fistule est dite complexe si elle est haute (inter-sphinctérienne haute ou trans-sphinctérienne haute ou supra-sphinctérienne ou extra-sphinctérienne), et/ou si elle a des orifices externes multiples, et/ou si elle est associée à une tuméfaction fluctuante, et/ou s'il y a la présence d'une sténose, et/ou si elle est associée à une fistule recto-vaginale, et/ou si elle est associée à une rectite à l'endoscopie.

Quelle classification utiliser en pratique ?

La conférence européenne pour la prise en charge de la maladie de Crohn, ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) 2016, reconnaît l'absence de consensus quant à la classification des fistules périanales de MC. En pratique clinique, la plupart des experts utilisent la classification de l'AGA séparant les fistules en simples et complexes. Cependant d'un point de vue chirurgical, la classification de Parks est plus descriptive et peut influencer les décisions chirurgicales, mais elle est d'utilisation complexe en routine [14].

Le trajet fistuleux principal peut parfois se compliquer avec la formation de trajets secondaires et de diverticules, et ce d'autant plus que le trajet est haut situé et que la fistule est ancienne.

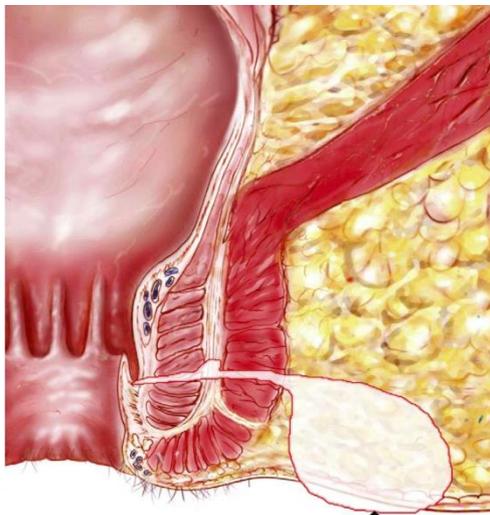
Il peut également se compliquer avec la formation d'un abcès intra-mural (profond) ou bien superficiel, aux dépens de la marge anale ou de la fesse. (Figure 5)



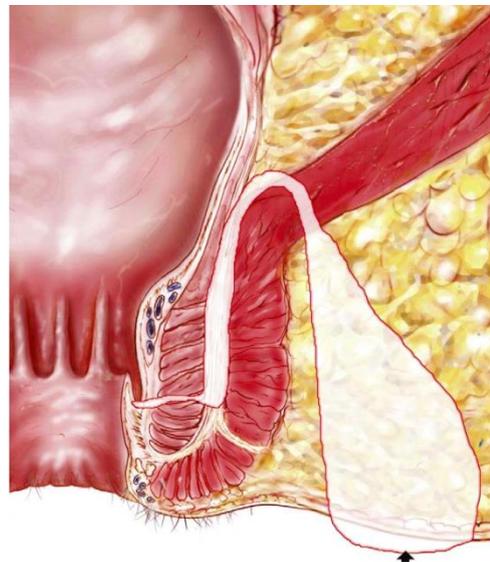
Fistule inter-sphinctérienne avec abcès intra-mural du rectum



Fistule inter-sphinctérienne avec abcès de la marge anale



Fistule trans-sphinctérienne avec abcès de la fesse



Fistule supra-sphinctérienne avec abcès de la fesse

Figure 5 : Abscès et fistule

## **2. Les facteurs de risque de développer une atteinte ano-périnéale fistulisante**

Une localisation distale de la MC est significativement associée à un risque accru de LAP fistulisante. Ce risque est d'autant plus grand que l'atteinte est basse [9], [19]. Nous l'avons vu avec la cohorte du Comté de Stockholm dans laquelle une fistule périnéale était retrouvée chez 12% des patients avec une MC iléale, chez 41% des patients avec atteinte colique hors rectum et chez 92% des patients avec une atteinte rectale. Ces résultats sont confirmés dans une étude israélienne (OR 2,27) [15]. Cette étude a également porté sur l'analyse d'autres facteurs de risque de maladie périnéale. Le sexe, le tabac et l'âge au diagnostic ne semblaient pas dans ce travail être associés à un sur-risque. Cependant un autre facteur ressortait dans l'étude : parmi les juifs d'Israël les séfarades ont plus d'atteinte péri-anale que les ashkénazes (OR 1.71). L'origine ethnique pourrait donc être impliquée dans la survenue de LAP.

Concernant l'influence du sexe du patient, les données sont contradictoires. En effet, pour Hellers [9], il existait une différence statistiquement significative d'incidence entre les deux sexes (33% pour les hommes, versus 22% pour les femmes). Mais cela n'est pas retrouvé dans la cohorte du Comté d'Olmsted aux Etats-Unis [10].

Le tabac, facteur de risque reconnu dans la MC luminale [16], ne semble pas augmenter le risque de complications fistulisantes périnéales [17].

Un âge jeune au diagnostic de la MC (inférieur à 40 ans), pourtant associé à la survenue d'une maladie luminale de type fistulisante, ne paraissait pas lui non plus associé à un sur-risque d'atteinte périnéale [18].

Une étude américaine récente [19] retrouve quant à elle plusieurs facteurs de risque associés à une localisation péri-anale de la MC : un antécédent familial de MC, un phénotype luminal sténosant, ainsi qu'un nombre plus élevé d'antécédents de chirurgie abdominale. Cette étude a également permis d'identifier que des variations génétiques dans le système JAK-STAT de transduction de signal étaient associées à cette atteinte péri-anale. On peut supposer qu'il existe une susceptibilité génétique sous-jacente. En revanche, le gène NOD2/CARD15 ne paraît pas prédisposer une MC péri-anale [20].

Les lésions ano-périnéales fistulisantes de la MC constituent donc une entité à part entière de la MC avec une survenue et une évolution qui semble différente de la maladie luminale. Les facteurs de risque associés à son apparition ne sont pas clairement identifiés et la poursuite des études est nécessaire pour une meilleure compréhension de ces lésions.

### **3. Le diagnostic**

#### **A – Les symptômes**

Les lésions ano-périnéales fistulisantes, issues d'un processus inflammatoire et infectieux, sont des lésions suppuratives conduisant à un écoulement de pus. Cet écoulement peut parfois se collecter et former un abcès. Classiquement, un abcès se définit par la tétrade « rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction ». Mais ces critères peuvent être parfois incomplets. En cas d'abcès profond, il peut n'exister qu'une douleur sans signe visible. En cas de drainage spontané de l'abcès, il peut persister un écoulement de pus mais sans tuméfaction visible. La douleur est permanente, insomnante, parfois pulsatile. Elle devient vite insupportable. La fièvre est rare.

Les lésions fistulisantes péri-anales de MC sont bien souvent multiples et récidivantes. L'étude de Makowiec [21] retrouve 30% d'abcès multiples et un taux de récurrence à deux ans proche de 50%.

Plusieurs scores d'activité de la MC périnéale ont été créés pour permettre de mieux apprécier la gravité et l'évolution des lésions, mais aussi pour comparer différents malades entre eux.

Un score basé sur des paramètres évaluant la douleur (douleur anale spontanée, douleur lors de la défécation et douleur empêchant la locomotion) a été développé pour mesurer la réponse aux traitements [22]. Il n'est pas utilisé en pratique.

En 1995, le score d'activité de la maladie de Crohn périnéale PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) (tableau 3) a été développé par Irvine, dans le but de mieux évaluer l'activité d'une maladie dont les scores classiquement utilisés dans la MC luminale (CDAI et Harvey Bradshaw) pouvaient être normaux. Cinq items sont cotés de 0 (pas de symptômes) à 4 (symptômes sévères) : écoulements, douleur, limitation de l'activité sexuelle, type de lésion péri-anales, degré d'induration. Ce score a été utilisé et validé dans plusieurs études prospectives. [6]

Un critère d'évaluation de la réponse au traitement a été proposé en 1999 par Present [23]. Une réponse complète au traitement est définie par l'absence d'écoulement à la pression au doigt et aucun écoulement signalé à l'interrogatoire lors de deux visites consécutives. Une réponse partielle est caractérisée par une réduction de 50% ou plus de l'écoulement et des écoulements intermittents à l'interrogatoire.

En général, le diagnostic positif de lésion ano-périnéale fistulisante est aisé d'autant plus si la MC est déjà connue. Cependant, il convient toujours d'éliminer un diagnostic différentiel dont les principaux sont le kyste pilonidal et la maladie de Verneuil. Le kyste pilonidal peut se présenter comme une fistule sous cutanée mais les deux orifices fistuleux sont cutanés. La maladie de Verneuil se manifeste par des nodules sous cutanés douloureux pouvant s'abcéder et se rompre en formant des sinus purulents.

	<i>Présence d'un écoulement fistuleux</i>	<i>Douleur et retentissement sur l'activité</i>	<i>Limitation de l'activité sexuelle</i>	<i>Caractéristiques de la LAP</i>	<i>Degré d'induration</i>
0	Pas d'écoulement	Pas d'inconfort et pas de retentissement	Pas de limitation	Pas de maladie périnéale ou d'ulcération	Pas d'induration
1	Écoulement muqueux minime	Inconfort léger	Limitation légère	Fissure ou ulcération	Induration minime
2	Écoulement muqueux modéré ou purulent	Inconfort moyen quelques limitations	Limitation modérée	Moins de 3 fistules	Induration modérée
3	Écoulement important	Inconfort et limitation des activités	Limitation marquée	Au moins 3 fistules	Induration marquée
4	Écoulement stercoral	Douleur sévère et limitation sévère des activités	Incapacité totale	Ulcération creusante	Abcès

Tableau 3 : Perineal Disease Activity Index

## **B – Diagnostic topographique**

Les lésions ano-périnéales fistulisantes de la MC restent difficiles à évaluer alors qu'une description précise est indispensable à la décision thérapeutique. En effet, nous le verrons, le traitement de ces lésions diffère selon la localisation du trajet principal, l'existence de trajets accessoires ou encore selon si une tuméfaction est associée ou s'il existe une inflammation rectale.

Le diagnostic peut être fait selon plusieurs techniques cliniques et radiologiques.

*L'examen sous anesthésie générale* est considéré par les recommandations ECCO 2016 [14] comme le gold standard pour l'évaluation des LAP fistulisantes, mais uniquement s'il est fait par un chirurgien expérimenté. Il détermine l'ensemble des trajets fistuleux et leur niveau de complexité par l'inspection, la palpation et l'utilisation de sondes malléables, d'air et de colorants. Dans le doute, il permet de confirmer ou non la présence d'un abcès. Il recherche la présence d'une rectite. Enfin, il note la présence ou non d'ulcération ou de sténose du canal anal et du bas rectum afin de réaliser la classification UFS. Il sera volontiers le premier temps d'une chirurgie de drainage d'une suppuration ano-périnéale.

*La fistulographie* est un examen radiologique consistant à opacifier le trajet fistuleux à partir de l'orifice externe puis à réaliser des clichés radiologiques. L'analyse du trajet est très peu précise. Le trajet fut bien identifié dans seulement 16% des cas dans une étude de 1985 [24]. Cette technique n'est donc plus utilisée.

*Le scanner pelvien* a également été abandonné. La sensibilité de cet examen pour détecter des trajets fistuleux est très médiocre. Dans une étude de 1993, le scanner n'a permis une évaluation correcte du trajet fistuleux que dans 4 cas sur 25 [25].

L'échographie endo-anorectale (EEA) a été prouvée efficace dans la détection des trajets fistuleux ano-périnéaux [26]. L'échographie examine en profondeur les tissus de l'organisme à l'aide d'ultrasons émis par une sonde. L'échographie endo-anorectale, qui combine une approche échographique et endoscopique, permet d'obtenir une reconstruction dans l'espace péri-anal et péri-rectal des trajets des fistules, de leur extension et des dommages sphinctériens présents.

Elle est moins précise que l'IRM dans la détection d'abcès profond et des trajets complexes, par contre elle est meilleure pour repérer l'orifice interne de la fistule. (Tableau 4) [27]

Il est également important de noter que c'est une technique ne pouvant pas être réalisée en cas de sténose anale et/ou rectale et que, dans ce contexte de manifestations aiguës souvent douloureuses, elle nécessite le plus souvent une anesthésie générale.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne est elle aussi une technique très performante dans cette indication [28]. Il s'agit d'une technique non invasive avec une résolution en contraste est excellente. L'acquisition multiplanaire permet la réalisation d'une cartographie en trois dimensions très précise, en particulier lors de sténose anale, de périnée hyperalgique ou cicatriciel – situations où l'échographie endo-ano-rectale et l'examen clinique peuvent être pris en défaut. Sa sensibilité est évaluée entre 76 et 100% [29], aussi bien pour visualiser le sphincter anal et les muscles du plancher pelvien, que pour les trajets fistuleux et les abcès. Elle permet également de repérer des abcès infra-cliniques et d'évaluer l'inflammation rectale.

Autre avantage, en cas de difficulté diagnostique, la totalité de l'examen peut être relu par un deuxième radiologue, un chirurgien ou un gastro-entérologue.

Un score IRM d'extension anatomique et d'activité a été développé par Van Assche et al [30]. (Tableau 5). Ce score est composé de critères anatomiques (nombre et trajets des fistules, extension sus et sous lévatorienne, atteinte rectale associée) et de critères d'activité (hypersignal T2, présence d'un abcès).

Une étude publiée en 2001 a évalué 15 patients porteurs d'une fistule anale crohnienne et a retrouvé que l'IRM modifiait la prise en charge chirurgicale dans 40% des cas [31].

Ainsi, la conférence ECCO 2016 recommande l'IRM comme examen initial et l'échographie endo-ano-rectale comme alternative en l'absence de sténose rectale [14].

	EEA	IRM
Fistule simple	+++	+++
Fistule complexe	++	+++
Trajets hauts	++	+++
Abcès	++	+++
Orifice interne	++	+
Disponibilité	-/+++	+ / ++
Coûts	+++	+ / ++
Précision globale	62%-95%	76-100%

Tableau 4 – EEA et IRM pour le diagnostic des fistules périnéales de MC [27]

<b>Score de Van Assche</b>		
Trajet	Unique, non branché	1
	Unique, branché	2
	Multiple	3
Localisation	Intersphinctérienne	1
	Transsphinctérienne	2
	Suprasphinctérienne	3
Extension	Infralévatorienne	1
	Supralévatorienne	2
Hypersignal T2	Absent	0
	Faible	4
	Intense	8
Collection (>3mm)	Absent	0
	Présent	4
	Absente	0

Tableau 5 – Score de Van Assche

### L'association des techniques

Une étude parue en 2001 a comparé en triple aveugle l'efficacité des deux principales techniques d'imagerie (EEA et IRM pelvienne) et l'examen sous anesthésie générale pour caractériser les LAP fistulisantes de la MC [28]. La précision dans le diagnostic fut de 91% pour l'examen clinique sous anesthésie générale, 87% pour l'IRM pelvienne et 91% pour l'EEA.

La précision atteignait 100% quand deux techniques étaient associées quelles qu'elles soient.

En somme, l'examen sous anesthésie générale, l'IRM et l'EEA sont des techniques précises dans la classification anatomique des fistules chez des patients atteints d'une MC ano-périnéale.

L'approche optimale consiste en l'association de l'examen sous anesthésie générale avec ou l'IRM ou l'EEA, et le choix entre les deux techniques repose sur les moyens disponibles dans le centre, l'expertise locale et la complexité de l'atteinte ano-périnéale de la MC.

L'endoscopie doit également être faite en routine selon la conférence ECCO de 2016 pour définir le niveau de l'atteinte intestinale et en particulier pour préciser la présence ou non d'une rectite (inflammation rectale) et son intensité. En effet, la présence d'une rectite est un facteur pronostique essentiel qui modifiera la prise en charge thérapeutique.

Au total, le diagnostic topographique des lésions ano-périnéales fistulisantes de la maladie de Crohn repose sur l'association d'un examen clinique sous anesthésie générale avec un examen d'imagerie (une échographie endo-ano-rectale ou une IRM pelvienne) et d'un examen endoscopique, au minimum une rectoscopie.

## **4. Traitement**

Selon un consensus de 2014 [32], le but à court terme de la prise en charge est le drainage de l'abcès et la réduction des symptômes. Le but à long terme est d'assécher la fistule et de la guérir, de préserver la continence, d'éviter la proctectomie avec stomie définitive et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Le traitement de la MC ano-périnéale fistulisante est médico-chirurgical. Comme le montre l'étude de cette large cohorte de 218 patients [33], l'association d'un traitement médical au traitement chirurgical (quelle que soit la procédure) est tout à fait bénéfique avec un taux de réponse de 35,9% en cas de chirurgie seule versus 71,3% en cas de traitement combiné.

Le volet chirurgical est généralement réalisé en deux temps successifs : le drainage en urgence de la suppuration, puis le traitement du trajet fistuleux qui peut être conservateur ou non. Le volet médical repose entre autres sur les antibiotiques, les immunosuppresseurs et les biothérapies.

### **A – Le premier temps opératoire : mise à plat de la suppuration aigüe ou drainage ?**

Le premier temps opératoire est toujours une urgence, à la fois pour soulager le patient mais également pour éviter que l'infection ne se propage. Il consiste en une incision de l'abcès puis un drainage.

Un abcès superficiel, c'est-à-dire sous-cutané, près de la marge anale et sans aucune extension, est le plus souvent associé à une fistule basse. Le traitement initial consistera donc en une incision avec excision des tissus nécrotico-purulents pour mise à plat de la suppuration. Parfois, en particulier chez un homme sans rectite associée, et *a fortiori* sur un trajet postérieur, une fistulotomie peut être envisagée. Une fistulotomie consiste en la mise à plat partielle ou totale de la fistule.

Mais le plus souvent, un drainage sur séton lâche sera préféré dans un souci d'épargne sphinctérienne.

Un abcès profond (ischio-rectal ou supra-lévatorien) et donc se trouvant à distance du plan cutané est le plus souvent associé à une fistule haute. Après le premier temps de mise à plat de l'abcès, le drainage du trajet fistuleux doit être réalisé sur un ou plusieurs sétons lâches en fonction des trajets fistuleux. En aucun cas une fistulotomie ne doit être envisagée sur une fistule haute.

Le but du drainage d'une fistule par séton lâche est d'éviter la récurrence de la suppuration et d'entraîner un remplacement progressif des tissus inflammatoires par de la fibrose.

La technique consiste à mettre en place sous anesthésie générale un fil élastique, appelé séton, à partir de l'orifice cutané le long du trajet fistuleux jusqu'à l'orifice primaire (interne). Ce séton est laissé en place, et n'est pas mis en traction contrairement aux « fistulae-in-ano ». (Figure 6) [34]

Plusieurs études se sont intéressées au devenir des patients porteurs de sétons lâches.

Le taux de récurrence avec séton en place était de 20% selon Thornton [35] et de 30% selon Faucheron [36].

Toujours selon Faucheron, le taux de récurrence après ablation simple du séton serait de 40% après un suivi médian de 40 mois. Selon Buchanan [37], le taux de récurrence après ablation simple du séton atteindrait plus de 80% après plus de 10 ans de suivi.

La mise en place d'un séton apparaît donc comme un moyen efficace de drainage de la fistule dans l'urgence mais ne semble pas une bonne solution au long cours. Le patient bénéficiera d'un deuxième temps opératoire (en règle générale plusieurs semaines plus tard) au cours duquel le ou les séton(s) seront retirés et où il pourra être effectué un traitement curatif de la fistule. S'il a lieu, ce traitement consistera en une fistulotomie ou un traitement conservateur (colle, plug, lambeau, ligature de trajet, clip, ...).

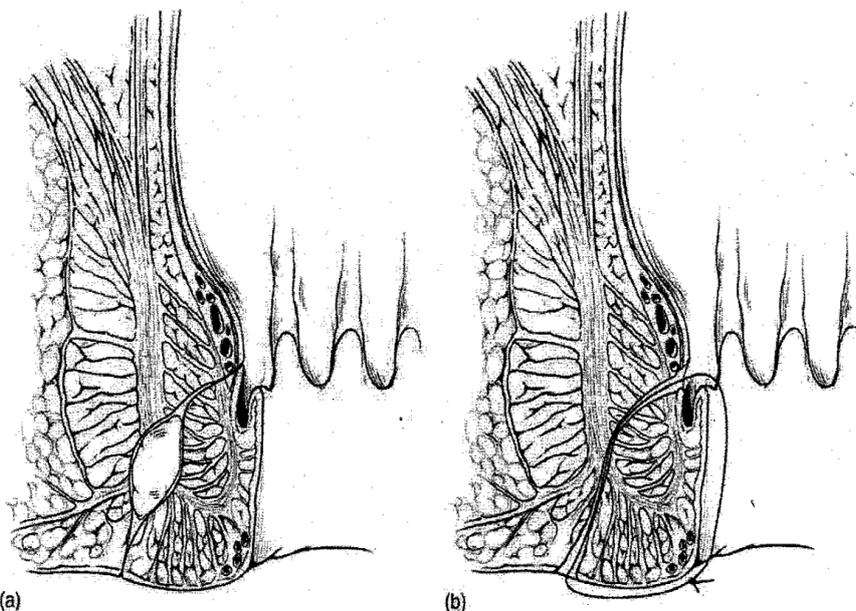


Figure 6 : Principe du drainage sur séton lâche (D'après Schwartz [34])

La figure (a) montre la constitution d'un abcès au milieu d'un trajet fistuleux intersphinctérien dont l'orifice externe est refermé.

La figure (b) montre qu'un séton lâche permet le drainage de la fistule.

## **B – Le deuxième temps opératoire : le traitement de la fistule**

Ce deuxième temps opératoire peut consister en un retrait simple des sétons, une fistulotomie ou en la réalisation d'une technique d'épargne sphinctérienne (colle, plug, lambeau ano-rectal d'avancement, LIFT, ...)

### La fistulotomie

Il s'agit d'une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale et dont l'objectif est de mettre à plat la fistule. Le trajet est ouvert, partiellement ou sur toute sa longueur, par section de tous les plans entre la peau du périnée et la fistule. Elle nécessite toujours la section d'une partie des sphincters de l'anus et l'importance de cette section est un facteur déterminant de la décision thérapeutique. Lorsqu'elle est limitée, la continence n'est pas menacée. Si l'intégrité de l'appareil sphinctérien ne peut pas être garantie, la fistulotomie ne doit pas être réalisée sous peine de troubles de la continence chez des patients déjà exposés à des troubles du transit dans le cadre de la MC.

La fistulotomie permet un taux de guérison très élevé des fistules ano-périnéales basses, fistule sous muqueuse, inter-sphinctérienne basse et trans-sphinctérienne basse (sauf les antérieures chez la femme), mais ne doit jamais être réalisée pour les fistules hautes au risque de troubles de la continence.

Plusieurs études se sont intéressées aux résultats de la fistulotomie dans la MC.

Scott et Northover [38] rapportent un taux de succès de 81%. Halme et Sainio [39] rapportent un taux de guérison de 100% des fistules ano-périnéales basses mais avec un taux de récurrence de 40%. Pour comparaison, les fistules basses n'ayant bénéficié que d'un drainage seul (sans fistulotomie) n'obtiennent qu'un taux de guérison de 50%.

Enfin, Hobbiss et Schofield [40], sur une cohorte de 20 patients porteurs d'une fistule ano-périnéale basse de MC, retrouvent un taux de récurrence à 20% après fistulotomie avec un suivi allant de 1 à 10 ans.

La fistulotomie donne donc de bons résultats avec un fort taux de guérison et un faible taux de récurrence mais expose à un risque d'incontinence non négligeable.

### L'injection de colle biologique

Cette technique consiste à obturer le trajet de la fistule en y injectant une colle biologique. Cette colle est constituée de l'assemblage extemporané de facteurs de la coagulation dérivés du sang humain (notamment thrombine et fibrinogène) et d'un inhibiteur de la fibrinolyse d'origine bovine (aprotinine). Les deux composants reconstitués séparément sous forme liquide coagulent quasi instantanément lorsqu'ils sont mis en contact. Ce coagulum va obturer le trajet fistuleux et servir de support à la cicatrisation notamment lors de sa colonisation par les fibroblastes.

Une étude préliminaire marseillaise publiée en 2005 et portant sur 14 patients porteurs de MC a retrouvé à 3 mois 70% de réponses complètes, avec 14% de trajets invisibles en échographie. Après deux ans, la réponse clinique a été maintenue chez 57% des patients [41].

Un essai franco-belge du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif) publié en 2010 n'a pas vraiment confirmé ces résultats initiaux. Cette étude a comparé, chez 77 patients atteints de MC avec fistules périnéales drainées initialement sur sétons, un traitement par colle biologique (Beriplast®, Aventis) contre un traitement placebo. L'objectif principal était la rémission à la huitième semaine définie par l'absence d'écoulement, de douleur ou d'abcès. Ainsi, à S8, on observait chez les patients traités 38% de rémission vs 16% dans le groupe non traité ( $p = 0.04$ ). Pour les fistules simples, ce taux de rémission fut plus important : 50% dans le groupe colle versus 18% dans le groupe placebo ( $p = 0.08$ ). Pour les fistules complexes, ce taux fut moins important : 25 % dans le groupe colle versus 11% pour le placebo ( $p = 0,26$ ). 83% des patients du groupe colle qui étaient en rémission à S8 l'étaient toujours à la 16ème semaine. Enfin, aucun effet secondaire n'était imputable au traitement.[42]

La colle biologique apparaît donc comme un traitement simple, efficace pour les fistules simples, bien toléré, n'ayant aucun retentissement sur l'appareil sphinctérien et donc renouvelable. Elle ne modifie pas l'histoire naturelle de la fistule, permettant en cas d'échec, de recourir à une stratégie plus interventionnelle.

### L'obturateur de fistule ou bioprothèse ou plug

Il s'agit d'une prothèse biologique de forme conique, fabriquée à partir de sous-muqueuse d'intestin de porc. Ce matériel résistant aux infections est colonisé par les cellules de l'hôte en trois à six mois et n'entraîne pas de réaction de rejet. La forme conique est pensée pour limiter les déplacements du plug dans cette zone à haute pression. Il est introduit par l'orifice interne, coupé à la longueur nécessaire et l'orifice primaire est suturé sur l'obturateur, l'orifice externe étant ouvert (figure 7). La cause principale d'échec est l'expulsion précoce.

Une étude datant d'une dizaine d'années et portant sur 20 patients rapporte un taux de succès de plus de 80% de cette technique après 12 mois de suivi [43].

Une méta-analyse plus récente ayant porté sur 12 études a retrouvé un taux de fermeture de fistule à 58% [44]. Mais ce résultat est difficilement utilisable car les études incluses étaient très disparates, ne portaient pas toutes sur la MC et il existait de nombreux facteurs confondants.

Ainsi, un essai contrôlé randomisé réalisé par le GETAID a été mené et publié en 2016. Malheureusement, il n'a pas permis de confirmer l'efficacité de la bioprothèse [45]. Cette étude, ayant inclus une centaine de patients, n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes « plug » et « contrôle » concernant la rémission clinique à 12 semaines. Elle était de 31,5% avec le plug contre 23,1% sans plug (RR=1,31, p=0.19). Cependant, une fermeture de la fistule était atteinte chez 33% des patients avec fistules complexes et 30% des patients avec fistules simples dans le groupe « plug », alors que ces taux étaient de 15 et 25% dans le groupe « contrôle ». Ceci suggère une efficacité du plug pour les patients avec fistules complexes.

En somme, les résultats de la mise en place d'un plug se sont avérés décevants. Alors qu'il apparaît comme un traitement conservateur, simple, il n'a pas réussi à faire la preuve de son efficacité. Cette technique est donc en perte de vitesse ce d'autant plus que la prothèse est très coûteuse.

### La Ligature Interspinctérienne du Trajet Fistuleux (LIFT)

Cette technique chirurgicale récemment développée consiste à sectionner le trajet fistuleux et à suturer chacune de ses extrémités via l'espace inter-sphinctérien.

Une méta-analyse, publiée en 2014 et ayant portée sur 24 études, a évalué l'efficacité du LIFT pour le traitement des fistules anales [46]. Après 10 mois de suivi médian et 1110 patients inclus, le taux de succès de la technique fut de 76,4% avec un taux d'incontinence nul.

Concernant les patients atteints d'une MC, une étude a évalué l'efficacité de cette technique chez 15 patients [47]. A 2 mois de suivi, le taux de succès était de 60%. Il tendait à se maintenir au cours du temps car il était de 50% à 12 mois de suivi.

En somme, la LIFT est une technique d'épargne sphinctérienne peu coûteuse et intéressante dans certaines fistules trans-sphinctériennes. Cependant, elle doit être mieux évaluée car la plupart des séries sont encore limitées en effectif, probablement très sélectionnées, avec des types de fistules hétérogènes, un suivi souvent court et une évaluation peu rigoureuse de la continence anale.

### Le lambeau ano-rectal d'avancement

Il consiste à baisser la paroi ano-rectale afin de recouvrir et obturer l'orifice primaire. En pratique, il est réalisé une incision de la muqueuse au-dessus de l'orifice primaire puis une dissection sur plusieurs centimètres vers le haut formant ainsi un lambeau de muqueuse et sous-muqueuse, voire de musculature rectale. Enfin, après curetage du trajet et excision des tissus inflammatoires, les berges du lambeau sont suturées de manière à recouvrir l'orifice interne (figure 7). L'orifice externe est laissé ouvert et va cicatriser progressivement puisque la communication n'existe plus. Cette technique n'est réalisable que si la muqueuse rectale est saine (absence de rectite). Son principal intérêt est d'éviter une section des sphincters et donc de limiter les risques sur la continence anale. Les causes d'échecs principales sont le lâchage de sutures en tension excessive, la nécrose, l'hématome, la surinfection.

Dans une méta-analyse de 35 études avec un suivi médian de 28,9 mois [48], le taux de succès du lambeau ano-rectal d'avancement pour le traitement des fistules complexes de la MC fut de 64% avec un taux d'incontinence anale de 9% seulement.

Cette technique est donc intéressante mais le risque d'incontinence n'est pas nul contrairement aux autres techniques d'épargne sphinctérienne.

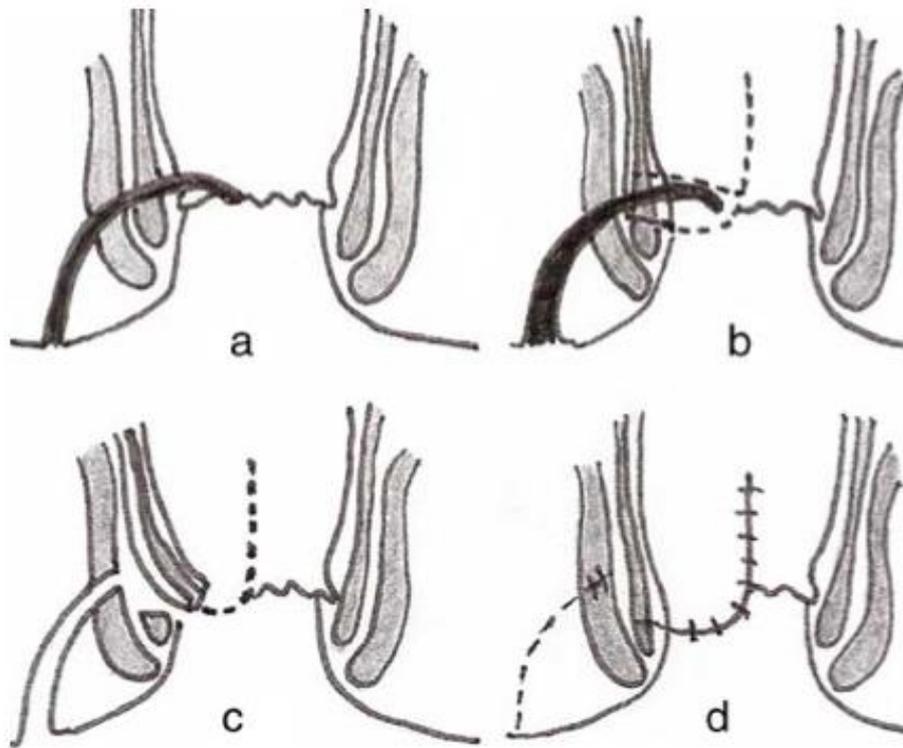


Figure 7 : technique du lambeau ano-rectal d'avancement (D'après Uribe [49])

(a) excision du trajet fistuleux, (b) excision de l'orifice interne, (c) mobilisation d'un lambeau rectal musculo-muqueux, (d) avancement du lambeau pour recouvrir l'orifice interne et suture du canal anal.

Ces techniques d'épargne sphinctérienne sont une alternative intéressante à la fistulotomie car elles préservent bien mieux la continence anale. Le lambeau d'avancement et l'injection de colle biologiques sont largement utilisés. La mise en place du plug a déçu. La LIFT est la technique « montante ». Mais le taux d'échec de ces techniques est important (environ 40%). Cependant, les fistules anales crohniennes sont très à risque d'incontinence séquellaire et une fistulotomie est fortement déconseillée pour les fistules complexes donc ces techniques doivent être essayées d'autant qu'elles n'aggravent que rarement la suppuration et n'empêchent pas la réalisation ultérieure d'une autre technique quelle qu'elle soit.

Aussi, de nouvelles techniques d'épargne sphinctérienne se développent : la vidéo-fistuloscopie, le clipage, les injections de cellules souches adipocytaires autologues, l'utilisation d'une fibre de laser ou de radiofréquence ...

### La vidéo-fistuloscopie (VAAFT = Vidéo Assisted Anal Fistula Treatment)

Cette technique, décrite pour la première fois en 2010 par Meneiro [50], permet une visualisation directe du trajet principal. Ce nouveau concept thérapeutique appelé « fistuloscopie » englobe deux phases : la première diagnostique et la deuxième opératoire. L'examen au fistuloscope permet de repérer précisément le trajet fistuleux principal, des éventuels canaux fistuleux secondaires voire des abcès et permet également une bonne localisation de l'orifice interne (l'orifice interne a pu être correctement identifié dans 82,6% des cas). Après cette étape diagnostique, la cautérisation des lésions fistuleuses primaires et secondaires est effectuée sous contrôle visuel au moyen d'une électrode unipolaire. Le sphincter n'encourt aucun risque lésionnel ce qui exclut tout danger d'incontinence. L'orifice interne est enfin refermé selon la méthode la mieux adaptée aux caractéristiques du tissu. Dans l'étude de Méneiro, le taux de guérison à un an fut de 87,1%.

Une étude allemande publiée en 2013, rapporte un taux de succès de 82% avec un taux d'incontinence nulle après un suivi médian de 9 mois [51].

Cette technique apparaît donc très prometteuse.

### Le clipage

La mise en place d'un clip sur l'orifice primaire a été imaginée par analogie avec ce qui est réalisé en endoscopie pour fermer les fistules digestives. Un clip spécifique en métal à mémoire de forme appelé OTSC (Over The Scope Clip) a été mis au point pour le traitement des fistules anales. Il est placé en intra-canalair pour obturer fermement et durablement l'orifice primaire de la fistule. Une étude prospective comportant 10 patients a rapporté un taux de succès de 90% [52]. Il s'agit d'une technique en cours d'évaluation et dont la simplicité de réalisation ainsi que les premiers résultats semblent intéressants. Cependant, l'absence de traitement de la glande infectée pourrait compromettre les ambitions de cette technique.

### L'instillation de cellules souches adipocytaires autologues

L'intérêt de cette thérapeutique innovante est la capacité des cellules souches mésenchymateuses stromales de type adipocytaires à inhiber les réponses immunes et les phénomènes inflammatoires par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Ce rationnel scientifique a débouché sur une étude de phase 1, puis de phase 2 aux résultats prometteurs, surtout dans la maladie de Crohn. Cependant, une étude multicentrique contrôlée randomisée a comparé 200 patients répartis en 3 groupes : cellules souches seules, cellules souches et colle biologique, colle biologique seule. Une seconde injection de cellules souches était réalisée chez les patients des

2 premiers groupes à 12 semaines en cas d'échec de fermeture de la fistule. Le taux de succès à un an de suivi, respectivement de 57,1%, 52,4% et 37,3%, n'était cependant pas significativement différent entre les 3 groupes [53]. Cette technique complexe et coûteuse a donc fait la preuve d'une certaine efficacité dans un large essai thérapeutique et pourrait être une option dans les années à venir pour certain patients très sélectionnés.

#### FILAC (Fistula Laser Closure)

Cette technique consiste à remplacer le sétou par une fibre souple de laser FiLaC lors du deuxième temps opératoire et à obturer le trajet fistuleux par une application radiale sur 360° d'une énergie laser. Une première étude portant sur 11 patients, publiée en 2011 [54] a retrouvé un taux de succès de 81%. Une étude plus récente de 2015 [55] a évalué cette technique sur 45 patients porteurs d'une fistule anale et a confirmé ces bons résultats avec un taux de guérison de 71% après 30 mois de suivi médian. Ce taux de guérison était meilleur en cas de drainage préalable par un sétou (79% versus 62% sans sétou). Mais il est important de noter qu'au moins 50% des fistules étaient des fistules simples et qu'il n'y avait pas de patients atteints de MC.

#### Radiofréquence

Il s'agit d'une nouvelle approche consistant à détruire le trajet fistuleux en le brûlant par radiofréquence. Aucune données ne sont disponibles jusqu'à présent mais une étude du GREP est en cours.

En résumé, le traitement chirurgical de la maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante repose sur plusieurs temps successifs. Le premier, obligatoire, consiste à drainer en urgence la suppuration avec la mise en place ou non d'un sétou et peut s'accompagner de la mise à plat du trajet par fistulotomie pour certaines fistules simples. Le second temps, facultatif, permet le traitement du trajet fistuleux. Il peut consister en une mise à plat du trajet par fistulotomie en cas de fistule simple ou en un traitement d'épargne sphinctérienne en cas de fistule complexe. Si ces traitements échouent une stomie de décharge ou une amputation abdomino-périnéale peut être envisagée, en particulier dans la mesure où la qualité de vie est altérée.

## La stomie de décharge

La dérivation du flux fécal par une stomie permet la réduction du flux fécal dans le trajet fistuleux accélérant ainsi la cicatrisation de la muqueuse et permettant la fermeture de la fistule. Cela a un effet initial bénéfique très important. Selon une étude anglaise, le taux de rémission précoce après stomie de décharge serait de 80% [56].

La principale interrogation est de savoir s'il va être possible de rétablir la continuité digestive et si la rémission va perdurer.

Une publication de 2001 s'est intéressée aux résultats à long terme de la dérivation fécale dans le traitement des MC périnéales réfractaires [57]. Ce traitement par stomie de décharge a été réalisé chez 12% des 136 patients opérés pour une MC périnéale (plus de 70% correspondait à des lésions ano-périnéales fistulisantes) ; et c'est le devenir de ces 17 patients qui a été analysé. Le taux de guérison précoce était de 65% (11 patients ont eu un rétablissement de continuité). Sur ces 11 patients, 3 ont par la suite récidivé de leur maladie périnéale. Au total, après 10 ans de suivi, 47% des patients n'ont pas récidivé et ont pu être guéris grâce à la dérivation temporaire du flux fécal. Pour les 53% de patients ayant récidivé, il a fallu réaliser une chirurgie avec amputation abdomino-périnéale.

Il est important de noter que la présence d'une rectite lors de la mise en stomie de décharge fut le seul facteur prédictif de rechute. En effet, 89% des patients avec une rectite ont récidivé et ont dû bénéficier d'une amputation abdomino-périnéale versus 13% des patients sans rectite ( $p < 0.01$ ).

Une étude plus récente de 2014 [58] retrouve un taux de rémission moins élevé avec cette technique de dérivation fécale. En effet, il est retrouvé un taux de rémission précoce de 31% et un taux de rémission prolongé (après 7 ans de suivi) de seulement 10%.

## L'amputation abdomino-périnéale (ou la proctectomie avec stomie définitive)

En cas d'échec d'une dérivation du flux fécal, le traitement est radical et irréversible : il consiste en une amputation abdomino-périnéale (AAP) aussi appelée proctectomie avec stomie définitive. Ce traitement chirurgical consiste en l'ablation définitive du rectum et de l'anus. Le périnée (ensemble des parties molles fermant le détroit inférieur du pelvis) est refermé et le tube digestif est directement branché sur la peau de l'abdomen pour former une stomie. Selon que ce soit l'intestin grêle ou le colon de branché on parle d'iléostomie ou de colostomie.

Une analyse rétrospective de 48 patients traités chirurgicalement pour une fistule ano-périnéale crohnienne entre 1973 et 1993 en Floride a retrouvé un taux de proctectomie de 14% [59].

Dans une étude publiée par une équipe de Chicago en 2000, sur 224 patients suivis entre 1984 et 1999 pour une complication ano-rectale de leur MC, 85 (38%) ont finalement subi une AAP, dont seulement 15 (7%) du fait de leur maladie périnéale fistulisante. Le risque d'AAP était corrélé à l'atteinte rectale (78 vs 14%,  $p < 0,05$ ) [60].

Enfin, il est indispensable de préciser que la solution radicale de l'AAP n'est pas synonyme de solution satisfaisante pour les patients, puisque l'une des complications est l'absence de cicatrisation périnéale.

## **C – Le traitement médical**

### Les corticoïdes et les aminosalicylés

Il n'y a aucun effet démontré des corticoïdes ni des aminosalicylés dans la MC périnéale [32]. De plus, les corticoïdes entraînent un retard de cicatrisation et favorisent la surinfection des lésions.

### Les antibiotiques

Plusieurs séries ouvertes avec le métronidazole et la ciprofloxacine soulignent l'amélioration des symptômes, une contribution à la guérison des fistules, mais une récurrence à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses [61] [62].

Une première étude contrôlée, randomisée, a comparé le métronidazole à un placebo chez des patients sous infliximab [63]. Après 18 semaines de suivi et 22 patients inclus, le taux de réponse était de 73% pour le groupe métronidazole + infliximab versus 39% pour le groupe placebo + infliximab.

Une seconde étude contrôlée, randomisée, a comparé la ciprofloxacine à un placebo chez des patients sous adalimumab [64]. Après 24 semaines de suivi et 76 patients inclus, le taux de réponse était de 71% pour le groupe ciprofloxacine + adalimumab versus 47% pour le groupe placebo + adalimumab. Cependant, après l'arrêt de l'antibiotique, le bénéfice initial ne se maintenait pas.

Dans le but d'améliorer temporairement les symptômes, on peut recommander le recours à un traitement antibiotique en cas de suppuration ano-périnéale, particulièrement en association aux biothérapies. La durée de traitement ne peut cependant pas être précisée.

### Les thiopurines

Les thiopurines (azathioprine (AZA) et son métabolite actif, la 6-mercaptopurine (6-MP)) en monothérapie ferment environ 30% des fistules anales de la MC.

Il n'y a pas d'essai randomisé, contrôlé ayant pour objectif principal l'évaluation de l'effet des thiopurines pour la fermeture des fistules périnéales de la MC.

Les premières données suggérant un effet des thiopurines viennent de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude de Present [65]. Il est retrouvé un taux de fermeture des fistules de 31% avec la 6-mercaptopurine versus 6% avec le placebo. La méta-analyse de Pearson de 1995 [66] a étudié en objectif secondaire la capacité des thiopurines à agir sur les fistules ano-périnéales de la MC. La réponse clinique, définie comme une fermeture de la fistule ou une diminution des écoulements, a été de 54% avec les thiopurines contre 21% avec le placebo (OR 4,44).

### Les autres immunosuppresseurs : la ciclosporine, le tacrolimus et le méthotrexate

*La ciclosporine.* Le taux moyen de réponse globale à la ciclosporine intraveineuse est excellent (88% des 16 patients dans l'étude de Present [67]) et rapide, mais la rechute est fréquente lors du relais oral (plus de 50%). Les effets secondaires sont fréquents et parfois sévères (hypertension, insuffisance rénale, paresthésies, hirsutisme, ...). Il n'y a pas d'argument suffisant actuellement pour recommander l'utilisation de la ciclosporine dans les lésions anales de MC à l'heure des anti-TNF.

*Le tacrolimus.* Un essai contrôlé, randomisé, sur 46 patients, a comparé le tacrolimus à un placebo dans la fermeture des fistules périnéales [68]. Le taux de fermeture partielle était de 43% avec le tacrolimus contre 8% avec le placebo. Par contre, le taux de fermeture complète fut de 10% avec le tacrolimus et de 8% avec le placebo, sans différence statistiquement significative.

L'utilisation du tacrolimus dans le traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn ne peut pas être recommandée en dehors d'essais prospectifs.

*Le méthotrexate (MTX).* Mahadevan et al. [69] ont évalué rétrospectivement l'efficacité du MTX en monothérapie chez des patients intolérants ou en échec d'AZA/6-MP ; 33 patients ont reçu du MTX dont 16 (48%) pour une maladie fistulante. Une fermeture partielle des fistules périanales était constatée chez 61,5% des patients et une fermeture complète chez 23%, avec un délai médian de réponse de 6 semaines. Ardizzone et al. [70] ont comparé en simple aveugle MTX versus AZA dans la MC luminale chronique active cortico-dépendante. La fermeture de fistules péri-anales, mesurée en objectif secondaire, a été obtenue à 6 mois chez 25% des patients sous AZA et 66% sous MTX. Au total, le MTX peut être recommandé chez des patients intolérants ou résistants à l'AZA.

## Les anti-TNF : l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab

### *L'infliximab (IFX, anticorps monoclonal chimérique).*

Dans l'étude parue en 1999 [71], Present a évalué l'efficacité de 3 perfusions d'IFX en induction (aux semaines 0, 2 et 6) chez 94 patients sur la fermeture de fistules crohniennes, entéro-cutanées (n=9) et péri-anales (n=85). Dans cette étude randomisée, contre placebo, en double aveugle, l'objectif principal était la fermeture d'au moins 50% des fistules observées lors de deux visites consécutives (réponse partielle). Le suivi était de 18 semaines après une première injection d'IFX. Une réponse partielle était observée chez 68% des patients traités à la dose de 5mg/kg d'IFX contre 26% sous placebo. Une réponse complète était observée chez 55% des patients traités à la dose de 5mg/kg d'IFX contre 13% sous placebo.

Dans l'étude ACCENT II [72], Sands et al ont testé l'efficacité de l'IFX en traitement de fond sur le maintien de la fermeture de ces fistules. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, contre placebo, en double aveugle, analysant 195 patients dont 175 avec une MC fistulisante périnéale. Les patients ont reçu des perfusions d'IFX à S0, S2 S6. La réponse à ce traitement d'induction était évaluée à S14 et a été définie par la réduction d'au moins 50% des fistules drainées ; une réponse complète était définie par l'absence de fistule. A S14, 64% des patients ayant reçu le traitement d'induction étaient répondeurs, dont 48% répondeurs complets (confirmant les résultats de Present). Les répondeurs à S14 ont ainsi été randomisés pour recevoir toutes les 8 semaines soit de l'IFX (5 mg/kg) soit du placebo. A un an, le taux de réponse des patients sous IFX en entretien était de 46% (dont 36% de réponse complète) contre 19% des placebos. Le temps médian de perte de réponse a été de 14 semaines pour le groupe placebo et de 40 semaines pour le groupe sous IFX.

L'infliximab a ainsi été le premier traitement à permettre une fermeture des fistules et le maintien de cette fermeture à plus d'un an.

### *L'adalimumab (ADA, anticorps monoclonal humanisé).*

L'analyse post hoc d'un sous-groupe de l'essai CHARM, paru en 2007 [73], a étudié la capacité de l'adalimumab à traiter les fistules. L'essai retrouve un taux de rémission plus important pour l'ADA que pour le placebo (30% versus 13% à 26 semaines, 33% versus 13% à 56 semaines). Une étude publiée 2 ans plus tard [74] a démontré la capacité de l'ADA à maintenir cette réponse. En effet, un an après la mise en rémission, 90% des patients l'étaient toujours.

L'étude CHOICE a étudié la réponse à l'ADA chez des patients avec en échec de l'infliximab [75]. Il est retrouvé un taux de cicatrisation complète d'environ 40%. L'ADA est donc efficace après échec de l'infliximab.

L'étude canadienne ACCESS [76] a retrouvé une meilleure efficacité de l'ADA chez les patients

naïfs d'anti-TNF que ceux ayant déjà été traités (60% de cicatrisation versus 28 après 24 semaines).

Au total, bien qu'il n'y ait pas de données contrôlées, l'adalimumab semble efficace pour induire et maintenir la cicatrisation des fistules ano-périnéales. Ce traitement devrait-il être utilisé en première ligne ou seulement après échec de l'infliximab ? Cette question est encore débattue.

*Le certolizumab (anticorps monoclonal humanisé).*

L'étude PRECISE 1 [77], dans laquelle 107 patients étaient porteurs d'une fistule sur MC, a retrouvé un taux de rémission de 30% dans le groupe « certolizumab » et 31% dans le groupe « placebo ».

L'étude PRECISE 2 [78], dans laquelle 40% des patients étaient porteurs d'une fistule sur MC, a retrouvé un taux de rémission à 26 semaines de 54% dans le groupe « certolizumab » et 43% dans le groupe « placebo » (non statistiquement significatif).

Cependant, l'étude de l'efficacité du certolizumab sur la rémission des fistules n'était pas l'objectif principal de ces études. Les données de la littérature sont pour le moment insuffisantes pour recommander l'utilisation du certolizumab dans les lésions ano-périnéales au cours de la MC mais elle pourrait s'avérer utile en cas d'échec des prises en charges thérapeutiques antérieures.

*L'ustékinumab (anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23)*

L'analyse post hoc des résultats poolés des essais CERTIFI, UNITI-1 et UNITI-2 chez les patients porteurs d'une fistule ano-périnéale a retrouvé un taux de réponse à 8 semaines de 24% dans le groupe ustekinumab contre 16% dans le groupe placebo [79].

*Le védolizumab (anticorps monoclonal humanisé anti intégrine alpha4-beta7)*

L'essai randomisé contrôlé contre placebo GEMINI 2 [80] a évalué l'efficacité du védolizumab en traitement d'induction (300 mg intraveineux aux semaines 0, 2 et 6) et d'entretien (300 mg intraveineux toutes les 4 ou 8 semaines) au cours de la MC. Dans cette étude, 15% des patients étaient porteurs de fistules (165 sur 1115 patients). L'évolution des fistules en traitement d'induction n'a pas été rapportée. En traitement d'entretien, les patients répondeurs à un traitement

d'induction à la semaine 6, étaient randomisés pour recevoir soit un placebo, soit du védolizumab toutes les 4 ou 8 semaines. A la semaine 52, les fistules étaient fermées pour 11,1 % dans le groupe placebo, 41,2 % dans le groupe védolizumab toutes les 8 semaines ( $p=0,03$  versus placebo) et 22,7% dans le groupe védolizumab toutes les 4 semaines ( $p=0,32$  versus placebo).

Les données de la littérature sont pour le moment insuffisantes pour recommander l'utilisation du védolizumab dans les lésions ano-périnéales au cours de la MC mais elle pourrait s'avérer utile en cas d'échec des prises en charges thérapeutiques antérieures.

## **D – Les associations de traitement**

### *L'association d'un traitement chirurgical et médical.*

La supériorité de l'association d'un drainage par séton à un traitement par IFX par rapport à un traitement par IFX seul est bien démontrée. L'étude de Regueiro [81] retrouve qu'en cas d'ajout d'un drainage à l'IFX, le taux de réponse initial est de 100% (versus 82% sans drainage), le taux de récurrence n'est que de 44% (versus 79%) et enfin, la durée sans récurrence est de 13,5 mois (versus 3,6).

### *La combothérapie (immunosuppresseur + anti TNF).*

L'association AZA + IFX bien que validée dans la MC luminale n'est pas aussi bien démontrée dans la maladie périnéale. L'AZA et l'IFX ont un effet synergique du fait de différents modes d'actions efficaces, mais également un effet pharmaco-immunologique par le ralentissement de la clairance d'IFX en rapport avec la diminution du taux d'anticorps anti-IFX augmentant l'infliximabémie. L'analyse en sous-groupe réalisée à partir de l'étude ACCENT II et publiée dans un autre article [82] ne montre pas d'amélioration du taux de réponse à l'IFX par la combothérapie pour les malades porteurs d'une maladie périnéale fistulisante.

De même, l'association d'un immunosuppresseur à l'adalimumab n'a pas fait la preuve de son efficacité. Une étude de 2012 [83] n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre un traitement par ADA seul et un traitement par ADA + immunosuppresseur sur la localisation périnéale de la MC.

Pour résumer, le traitement de la MC ano-périnéale est médico-chirurgical et dépend du type de fistule :

**- fistules simples.**

Selon les recommandations ECCO 2016 [14], en cas de fistule basse non compliquée, une simple fistulotomie peut être discutée. La présence d'un abcès doit toujours être recherchée car un drainage est obligatoire.

Une fistule simple symptomatique requiert systématiquement un traitement. Un drainage avec sétou en association avec une antibiothérapie est la stratégie préférée.

Pour les fistules simples réfractaires aux antibiotiques ou récidivantes, un traitement par thiopurines ou anti-TNF peut être envisagé en seconde intention.

**- fistules complexes avec ou sans abcès.**

Selon un consensus français [84], leur traitement repose sur un drainage chirurgical en association avec une antibiothérapie et la mise en place d'une combothérapie (influximab + thiopurines). En cas de réponse, il doit ensuite être discuté ou le retrait des sétous ou un traitement d'épargne sphinctérienne. En cas d'échec, il faut vérifier la qualité du drainage, et discuter une stomie de dérivation en cas d'aggravation ou de syndrome septique non contrôlé par les antibiotiques. En cas d'échec, il faut également modifier le traitement médical avec un relais de l'influximab pour de l'adalimumab, associé ou non aux thiopurines.

Selon ECCO 2016 [14], le traitement des fistules complexes repose sur un drainage chirurgical en association avec une antibiothérapie par ciprofloxacine et un traitement de première ligne par anti-TNF influximab ou adalimumab. L'association d'une thiopurine au traitement par anti-TNF doit être considérée.

Comme nous le voyons, les stratégies pour le traitement des fistules complexes ne sont pas les mêmes entre les recommandations européennes et françaises, ce qui illustre bien les questions encore en suspens. L'adalimumab est-il équivalent à l'influximab en première ligne dans le traitement des suppurations ano-périnéales sur MC ? La combothérapie associant un immunosuppresseur à une biothérapie doit-elle être instaurée d'emblée ? Concernant le traitement chirurgical, faut-il tenter les techniques d'épargne sphinctérienne (et si oui, laquelle?) ; ou bien opter pour un retrait simple des sétous ?

## **5. Récidive et facteurs de risque**

Les lésions fistulisantes périnéales de MC sont bien souvent multiples et récidivantes. L'histoire naturelle de la MC ano-périnéale est bien moins connue que pour l'atteinte luminale.

Dans les cohortes historiques du comté de Stockholm (1955-1974) [9] et du comté d'Olmsted (1970-1955) [10], le taux de récurrence des fistules périnéales était de 35% et le taux de proctectomie était de 40%.

Une étude monocentrique allemande de 2009 réalisée par Löffler et al. [85] s'est intéressée au taux de succès à long terme des traitements chirurgicaux des fistules ano-périnéales et recto-vaginales dans la MC. Elle a porté sur 147 patients. Seuls 9% des patients étaient sous immunosuppresseurs, il n'y avait donc pas d'analyse possible de l'efficacité du traitement médical. Le taux de fistule recto-vaginale était élevé à 31%. La durée de suivi médiane était de 4 ans. Le taux de proctectomie était de 20%. La survie sans récurrence de la fistule à 5 ans était de 81% pour les fistules superficielles, 54% pour les fistules complexes et 53% pour les fistules recto-vaginales. Les rechutes des fistules complexes se sont produites tout au long du suivi alors que les fistules superficielles ont récidivé dans les 13 premiers mois du suivi uniquement. Les fistules complexes sont ainsi plus à risque de récurrence.

Une étude coréenne de 2015 réalisée par JB Lee et al. [86] s'est intéressée au devenir des patients opérés pour une MC périnéale et aux facteurs prédictifs de ré-opération. Elle a porté sur 227 patients inclus rétrospectivement entre 1994 et 2010. La durée médiane de suivi était de 3 ans et demi. Le taux de ré-opération s'élevait à 28% avec un temps médian avant ré-intervention de 94 mois. La survie sans récurrence de la MC périnéale était de 68,8% à 3 ans, 61,2% à 5 ans et 50,5% à 10 ans.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de ré-opération étaient un âge au diagnostic inférieur à 20 ans (HR 1.93), un antécédent de chirurgie abdominale (HR 1.99) et le type de chirurgie. La fistulotomie ou fistulectomie étaient associées à une diminution du risque de ré-opération en comparaison avec l'incision et le drainage (HR 0.19) ; cependant, l'interprétation de ces résultats doit être prudente car le choix du type de chirurgie dépend avant tout de la complexité de la maladie ano-périnéale.

Les limites de cette étude étaient les données manquantes, notamment sur le statut tabagique et le peu de patients sous immunosuppresseurs ou biothérapie (5,8% des patients étaient sous anti TNF).

Une étude française de 2013 réalisée par Bouguen et al. [87] a analysé le devenir de patients porteurs d'une MC périnéale fistulisante traitée par IFX. Elle a porté sur 156 patients inclus rétrospectivement entre 1998 et 2010. La majorité des fistules étaient des fistules complexes (82% versus 18%). La moitié des patients étaient sous immunosuppresseurs en association au traitement par IFX. Environ 60% des patients ont été opérés avec réalisation d'un drainage par sétou. La durée médiane de suivi était de 5 ans.

Sur les 156 patients, 108 ont eu une fermeture complète de la fistule (69%) avec un temps médian de fermeture égal à un an. La probabilité de fermeture complète était ainsi de 33% à un an, 59% à 3 ans, 73% à 5 ans et 88% à 10 ans.

Sur les 108 patients, 36 ont eu une récurrence de la fistule ano-périnéale soit un taux de 33% correspondant à une survie sans rechute de 83.4% à un an, 69% à 3 ans et 60% à 5 ans. Le taux de proctectomie était de 9%.

En analyse univariée, le seul facteur significatif associé à la récurrence de la fistule était la localisation iléale de la MC. Il n'y a pas eu de facteur significatif en analyse multivariée.

A noter qu'au cours du suivi, 15% des patients ont été mis sous ADA à la place de l'IFX.

Une autre étude française de 2014 réalisée par Haennig et al. [88], a étudié la rechute chez 71 patients porteurs d'une MC ano-périnéale fistulisante. Le taux de récurrence était de 41% après un temps médian de 38 mois soit une survie sans rechute de 70.8% à un an et 54.2% à 3 ans. Plus de la moitié (58%) des récurrences ont eu lieu alors que les patients étaient sous IFX.

Des facteurs prédictifs de rechute ont été suggérés mais sans significativité statistique : sexe féminin, tabac, rectite, localisation iléo-colique de la MC, fistule recto-vaginale.

Enfin, une étude japonaise publiée en 2017 [89] a comparé l'efficacité de l'IFX et de l'ADA sur la récurrence chez des patients traités pour une fistule périnéale. Après 2 ans de suivi, le taux de non récurrence ou non aggravation de la fistule périnéale était de 62,5% sous ADA et de 83,9% sous IFX sans que cette différence soit significative. En analyse multivariée, la mise en place d'un sétou était associée à une augmentation du risque de récurrence ou aggravation de la fistule avec un Odds Ratio à 17 ( $p = 0.007$ ). Mais ce résultat est à interpréter en sachant que seules les fistules complexes ont été traitées par sétou ; on pourrait ainsi supposer que le facteur de risque est plutôt le type de fistule que la mise en place d'un sétou.

Au total, ces différentes séries bien que limitées par leur aspect rétrospectif permettent l'analyse du devenir des fistules ano-périnéales (Tableau 6).

Le taux de récurrence était d'environ 40% lorsque le traitement reposait sur une prise en charge chirurgicale quasi exclusive. Il a baissé à 30% avec l'avènement des anti-TNF.

Le taux de proctectomie a lui aussi été réduit. Alors qu'il était de 40% dans les cohortes historiques dans les années 80, il chuta à 20% lors du développement des prises en charge chirurgicales, pour finalement atteindre un taux d'à peine 10% à l'ère des anti-TNF.

L'identification de facteurs de risque de récurrence pourrait permettre d'adapter le traitement. Ces études ont identifié plusieurs facteurs associés à la récurrence des fistules : un âge au diagnostic de la MC inférieur à 20 ans, une localisation iléale de la MC, un antécédent de chirurgie abdominale, une chirurgie périnéale de type fistulotomie/fistulectomie, le sexe féminin, un tabagisme actif, la présence d'une rectite, la localisation recto-vaginale de la fistule, ou encore son caractère complexe.

A noter, une étude américaine publiée en 2015 [90] qui identifie l'obésité et les manifestations extra-digestives de la MC comme deux facteurs de mauvais pronostic quant au succès de la chirurgie pour une MC périnéale fistulisante.

	<b>Cohortes historiques du comté de Stockholm et du comté d'Olmsted [9] [10]</b>	<b>Etude de Löffler, 2009 [85]</b>	<b>Etude de JB Lee, 2015 [86]</b>	<b>Etude de Bouguen, 2013 [87]</b>	<b>Etude de Haennig, 2014 [88]</b>	<b>Etude de Cheng-Chun Ji, 2017 [89]</b>
<b>Taux de récurrence ano-périnéale</b>	35%	19% pour fistules superficielles, 46% pour fistules complexes	28%	33%	41%	37.5% sous ADA 16.1% sous IFX
<b>Durée médiane de suivi</b>		4 ans	3 ans et demi	5 ans	-	2 ans
<b>Délai médian de récurrence ano-périnéale</b>	-	-	94 mois	-	38 mois	-
<b>Facteurs prédictifs de récurrence</b>	-	-	- Âge au diagnostic - ATCD chirurgie abdominale - Fistulotomie	- Localisation iléale de la MC	- Sexe féminin - Tabac - Sténose anale - Rectite - Localisation iléo-colique de la MC - FRV	- mise en place d'un sétton
<b>Taux de proctectomie</b>	40%	20%	-	9%	-	

Tableau 6 : Récapitulatif des différentes études sur la rechute ano-périnéale fistulisante

## **6. Le cas particulier des fistules ano-vaginales et recto-vaginales**

Une fistule ano- ou recto-vaginale (FRV) est une communication épithélialisée pathologique entre le vagin et l'anus ou le rectum entraînant un passage de selles et de gaz dans le vagin.

Elles sont relativement fréquentes, représentant près de 10% de l'ensemble des lésions fistuleuses en cas de MC [10]. Leur apparition représente un handicap fonctionnel majeur.

Parfois pauci-symptomatique, la FRV se manifeste le plus souvent par une vaginite chronique ou récidivante, et par une dyspareunie. Les symptômes sont d'autant plus importants dans la MC qu'il existe une diarrhée. De plus, comme pour les fistules ano-périnéales, la FRV peut se compliquer avec la formation d'un abcès.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique sous anesthésie générale plus que sur l'IRM. La maladie luminale doit toujours être évaluée par endoscopie avant de débiter le traitement.

Le traitement est aussi médico-chirurgical mais le taux de fermeture des FRV est toujours plus faible que celui des fistules péri-anales. En cas d'abcès, il sera réalisé un drainage avec mise en place d'un séton lâche.

Les traitements chirurgicaux conservateurs sont le lambeau d'avancement rectal ou le lambeau vaginal. Parfois il peut être réalisé la technique de Musset qui se pratique en un ou deux temps et consiste en une périnéotomie avec mise à plat complète du trajet fistuleux et section du sphincter, puis une reconstruction du canal anal, du plan musculaire, du vagin et fermeture cutanée.

Le traitement médical repose sur l'antibiothérapie de courte durée puis les immunosuppresseurs et/ou anti-TNF au long cours.

## **IV. RATIONNEL DE L'ETUDE ET OBJECTIFS**

### **1. Rationnel de l'étude**

L'atteinte ano-périnéale est fréquente dans la MC. Le développement de fistule ano-périnéale touche environ 25% des patients et survient souvent avant ou au moment du diagnostic de la MC. Les patients ayant une localisation distale de la MC et a fortiori une rectite ont plus fréquemment une localisation périnéale fistulisante de la maladie que ceux ayant une maladie iléale isolée.

Alors que de nombreux traitements chirurgicaux et médicaux sont disponibles, le traitement des fistules périnéales reste difficile.

Le traitement médical disponible comprend les antibiotiques, les immunosuppresseurs et les anti-TNF (infliximab et adalimumab essentiellement).

Le traitement chirurgical comprend le drainage par sétons, la fistulotomie et les techniques d'épargne sphinctérienne.

La stratégie thérapeutique repose sur l'association de techniques médicales et chirurgicales dont le choix des techniques dépend du type de fistule.

Concernant les fistules simples, il peut être réalisé un drainage par séton sous couvert d'antibiotiques en cas de collection abcédée. La fistulotomie est une option à certaines conditions. Un traitement par immunosuppresseurs ou anti-TNF peut être envisagé.

Concernant les fistules complexes, le drainage par séton sous couvert d'antibiotiques est systématique et la fistulotomie formellement défendue. Un traitement par anti-TNF doit être débuté, plus ou moins associé à un immunosuppresseur. Ensuite, il peut être discuté le retrait simple des sétons ou la réalisation d'un traitement d'épargne sphinctérienne.

Le traitement des fistules ano-périnéales est complexe car médico-chirurgical et en plusieurs étapes. Il est imparfait car malgré les progrès thérapeutiques, le taux de récurrence de la maladie ano-périnéale fistulisante reste élevé à près de 30%.

De nombreuses études se sont intéressées à l'identification de facteurs prédictifs de récurrence des fistules ano-périnéales. Plusieurs facteurs semblent associés à la récurrence : un âge au diagnostic de la MC inférieur à 20 ans, un antécédent de chirurgie abdominale, une chirurgie périnéale de type fistulotomie/fistulectomie, une fistule de type complexe, la présence d'une rectite. Mais une connaissance plus complète des facteurs de risque de récurrence paraît importante pour identifier les patients les plus à risque et optimiser leur traitement. Notamment, l'analyse de l'impact du type de traitement médical sur la récurrence semble judicieux car de nombreuses questions persistent : l'ADA est-il aussi efficace que l'IFX ? Faut-il instaurer une combothérapie dès le drainage ? Les anti-TNF et/ou les IS peuvent-ils être arrêtés au cours du suivi ?

## **2. Objectifs**

L'objectif de cette étude était donc d'identifier les facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration chez des patients atteints d'une MC ano-périnéale fistulisante drainée et mise en rémission.

## **V. MATERIEL ET METHODES**

### **1. Design initial de l'étude et patients**

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique qui a été menée à La Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle.

Les patients ont été inclus consécutivement entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015. Les dossiers analysés rétrospectivement ont été recherchés via le codage informatique des actes médicaux ; ont été utilisés les codes « maladie de Crohn » et « drainage d'un abcès et/ou d'une fistule ano-périnéale ».

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans ;
- Diagnostic de maladie de Crohn selon les critères habituels ;
- Atteinte ano-périnéale fistulisante (qu'il s'agisse d'une fistule périnéale et/ou rectovaginale, simple ou complexe) ;
- Drainage chirurgical avec mise à plat du trajet fistuleux ou mise en place de sétos ;
- Rémission de la lésion ano-périnéale fistulisante, définie par l'absence d'écoulement et de douleur, et par un orifice sec et fermé lors de l'évaluation proctologique,
- Délai d'au moins 3 mois entre le dernier drainage chirurgical et la mise en rémission ;
- Quel que soit le traitement médical.

Nous avons arbitrairement retenu un délai d'au moins 3 mois après la dernière chirurgie de drainage pour définir la rémission, considérant qu'un nouvel épisode suppuratif ano-périnéal survenant dans cet intervalle correspondait à un drainage insuffisant et non à une rechute.

Un patient pouvait être inclus plusieurs fois s'il en présentait les critères d'inclusion. Après une première inclusion et une récurrence ano-périnéale, si le patient était de nouveau mis en rémission au niveau ano-périnéal et ce dans la période d'étude, alors il pouvait être inclus une seconde fois. Le nombre de patient et le nombre de suppuration ne sont donc pas identiques.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Lésions ano-périnéales non fistulisantes
- Fistules ano-périnéales non crohniennes
- Abscès périnéaux sans trajet fistuleux retrouvé
- Maladie de Verneuil
- Drainage insuffisant d'une suppuration ano-périnéale de MC ne permettant pas d'atteindre la rémission.

La date d'inclusion correspondait à la date 3 mois après la dernière chirurgie ano-périnéale.

La date de point ou de fin d'observation des patients était le 31 décembre 2017.

## **2. Recueil de données**

Les données recueillies pour chaque patient peuvent être divisés en plusieurs catégories : des facteurs généraux, des facteurs biologiques, des facteurs en lien avec la MC luminale, des facteurs en lien avec la MC ano-périnéale, des facteurs en lien avec le traitement chirurgical réalisé et enfin des facteurs en lien avec le traitement médical reçu et son évolution au cours du suivi.

Ces données ont été collectées de manière rétrospective avec recherche des informations dans les dossiers informatiques. Le dossier de chaque patient a été étudié à La Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle. Cependant, environ 70% des patients étaient suivi dans un autre centre pour la MC luminale (CHU de Bordeaux pour 35% d'entre eux, centres hospitaliers pour 25% et cliniques privées pour 10%). Afin de compléter les données recueillies à La Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle, les dossiers des patients ont également été étudié au CHU et dans les centres hospitaliers.

Les données étaient recueillies de manière standardisée à l'aide d'un tableur pré-établi.

### Des facteurs généraux :

- Sexe du patient
- Age au diagnostic de la maladie de Crohn défini en 3 classes selon la classification de Montréal (A1 : moins de 17 ans, A2 : entre 17 et 40 ans, A3 : plus de 40 ans)
- Ancienneté de la maladie de Crohn lors de l'apparition des lésions périnéales
- IMC (Indice de Masse Corporelle) avec la classification en 4 groupes selon l'OMS : maigre (< 18.5), normal (18.5-24.99), surpoids (25-29.99), obésité (>30)
- Statut tabagique
- Manifestations extra digestives de la MC

### Des facteurs biologiques : la CRP (Protéine C Réactive) lors du drainage

### Des facteurs en lien avec la MC luminale :

- Localisation de la MC selon la classification de Montréal (L1 : iléale, L2 : colique, L3 : iléo-colique, L4 : tube digestif haut, p : ano-périnéale seule)
- Phénotype de la MC selon la classification de Montréal (B1 : non sténosante/non fistulisante, B2 : sténosante, B3 : fistulisante)
- Activité de la maladie luminale définie par un Index de Harvey Bradshaw supérieur à 4
- Antécédent de résection intestinale pour MC
- Activité de la MC au niveau rectal définie selon 3 catégories : absence de rectite (muqueuse d'aspect normal), rectite modérée (granité, érythème, moins de 5 ulcérations superficielles) et rectite sévère (plus de 5 ulcérations superficielles ou au moins une ulcération profonde)

### Des facteurs en lien avec la MC ano-périnéale :

- Type de fistule périnéale selon la classification de Parks et de l'AGA
- Fistule recto- ou ano- vaginale
- Sténose anale associée définie en 3 catégories selon la classification de Cardiff (S0 : pas de sténose, S1 : sténose réversible, S2 : sténose irréversible)
- Ulcération anale associée définie en 3 catégories selon la classification de Cardiff (U0 : pas d'ulcération, U1 : fissure superficielle, U2 : ulcère creusant)
- Nombre de chirurgie périnéale de drainage déjà réalisée avant le drainage correspondant à l'inclusion dans l'étude

Des facteurs en lien avec le traitement chirurgical réalisé :

- Réalisation d'une IRM avant le drainage
- Présence de sétons à l'inclusion
- Drainage d'un diverticule ou d'un trajet accessoire, en plus du drainage du trajet principal
- Durée du drainage par séton lorsqu'il était mis en place
- Fistulotomie
- Traitement conservateur de type colle, plug, lift, lambeau
- Expérience du proctologue réalisant la chirurgie
- Délai de mise en rémission correspondant au temps entre la date du drainage et la date de la rémission (rémission définie par l'absence d'écoulement et de douleur, et par un orifice sec et fermé lors de l'évaluation proctologique)

Facteurs en lien avec le traitement médical (dates de début et fin, posologies et les changements de molécules) :

- Traitements immunosuppresseurs conventionnels (thiopurines, méthotrexate)
- Traitement anti-TNF (adalimumab, infliximab)

Au cours de la période de suivi (entre l'inclusion et la date-point ou la date des dernières nouvelles), nous avons regardé dans le groupe des patients n'ayant pas présenté de nouvel épisode de suppuration ano-périnéale, si ces patients avaient présenté une rechute de la MC luminale. Cette rechute luminale a été définie comme une modification du traitement immunosuppresseur et/ou de la biothérapie de fond pour la MC (en dehors d'une rechute ano-périnéale), ou une hospitalisation pour une poussée de la maladie, ou une chirurgie abdominale pour la MC.

En effet, l'analyse du devenir ano-périnéal est intimement lié au comportement de la maladie luminale. S'il existe au cours du suivi une poussée luminale de la maladie entraînant une intensification du traitement de fond, cela peut expliquer l'absence de récurrence sur le plan ano-périnéal.

### 3. Événement et suivi

L'événement étudié correspondait à la survenue d'un nouvel épisode de suppuration en rapport avec une fistule ano-périnéale de MC.

L'épisode suppuratif devait être confirmé par un examen sous anesthésie générale ou par une IRM pelvienne. La date de cette exploration définissait la date de l'évènement.

Il pouvait s'agir d'une récurrence (trajet fistuleux identique à celui drainé avant l'inclusion) ou bien d'une suppuration de novo.

Les patients inclus ont ainsi été divisés en deux groupes selon qu'ils aient ou non présenté l'évènement lors du suivi. (Figure 8)

Le suivi a débuté à la date de la dernière chirurgie de drainage ano-périnéale.

Pour les patients qui ont présenté l'évènement, la durée du suivi correspondait au temps entre la date du dernier drainage ano-périnéale et la date de l'évènement. Pour les patients qui ne présentèrent pas l'évènement, le suivi fut censuré à la date de point (31 décembre 2017) ou à la date des dernières nouvelles.

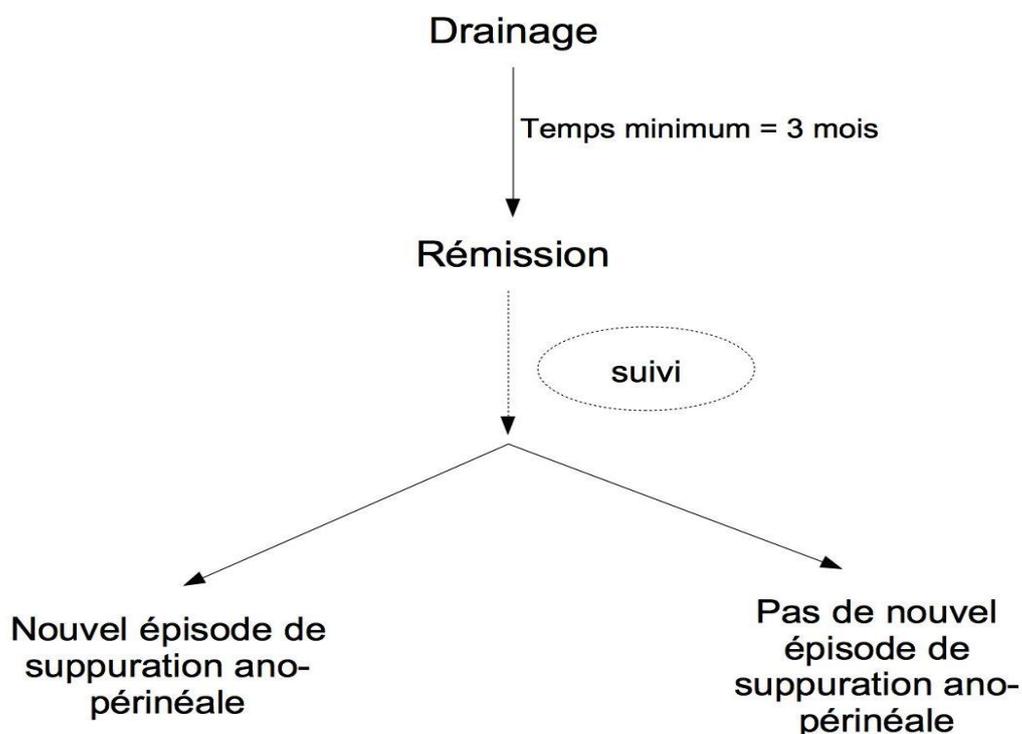


Figure 8 : design de l'étude

#### **4. Analyses statistiques**

Les caractéristiques des patients ont été décrites par fréquence (pourcentage) ou médiane.

L'évènement étudié était la survenue d'un nouvel épisode de suppuration. L'incidence de cet évènement était analysée en utilisant des données de survie. La probabilité cumulée de survie sans récurrence de la maladie ano-périnéale fistulisante a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

L'analyse de risque compétitif entre rechute ano-périnéale et rechute luminale a été faite par la méthode des incidences cumulées.

Pour identifier les facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration ano-périnéale, nous avons ensuite comparé les deux groupes de patients (patients ayant présenté une nouvelle suppuration ano-périnéale et ceux qui n'en présentèrent pas) selon les facteurs collectés.

Il a été réalisé une analyse univariée par le modèle de cox. Dans cette analyse univariée, les facteurs considérés comme significatifs ont été ceux avec  $p < 0,25$ .

Tous les facteurs considérés comme significatifs en analyse univariée ont été analysés par le modèle de Cox en analyse multivariée. Une régression pas à pas a été faite pour trouver le meilleur modèle de facteurs indépendamment associés à la récurrence ano-périnéale. Un p-value inférieur à 0.05 fut considéré comme significatif.

Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel R (MatchIt package).

## **VI. RESULTATS**

### **1. Patients inclus**

Entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015, 199 patients ont été identifiés d'après les codages informatiques « maladie de Crohn » et « drainage d'un abcès et/ou d'une fistule ano-périnéale » de La Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle.

Parmi eux, 62 ont été exclus pour les raisons suivantes :

- Absence de suppuration retrouvée (n=3),
- Absence de trajet fistuleux (n=26),
- Absence de diagnostic de MC (n=10),
- Fistule d'origine non crohnienne (n=4),
- Patient inclus dans un essai thérapeutique (n=1).

Il restait ainsi 137 patients incluables qui ont été analysés.

Des patients ont été inclus plusieurs fois : 16 patients ont été inclus deux fois et 2 patients ont été inclus trois fois, car ils en présentaient de nouveau les critères d'inclusion nécessaires.

Au total, nous avons étudié 157 épisodes de suppuration ano-périnéale drainée et mise en rémission, chez 137 patients.

La durée médiane de suivi était de 187.1 semaines (IQR 111.9-276.1), soit 3,6 ans.

## **2. Caractéristiques de la population à l'inclusion**

(Tableau 7, 8, 9, 10)

### **A. Population totale**

L'âge médian de la population au drainage était de 35 ans. Il y avait 57% de femmes. L'IMC était normal dans 52% des cas. Les patients fumaient pour 47% d'entre eux.

D'après la classification de Montréal, l'âge au diagnostic de la MC était :

- inférieur à 17 ans dans 8% des cas
- compris entre 18 et 40 ans dans 75%
- supérieur à 40 ans dans 17%.

La localisation luminale de la MC était

- iléo-colique dans 43% des cas
- colique dans 27%
- iléale dans 24%
- du tractus digestif haut dans 6%.

Le phénotype de la MC luminale était :

- inflammatoire dans 75% des cas
- sténosant dans 17%
- fistulisant dans 8%

Quarante-six patients (29%) avaient un antécédent de résection digestive pour MC.

Au drainage, le taux médian de CRP était de 11 mg/L. Une rectite était présente chez 43% des patients et 58% avaient une maladie de Crohn active.

D'après la classification de Parks, les fistules ano-périnéales étaient :

- superficielles pour 12% des cas
- inter-sphinctériennes pour 13%
- trans-sphinctériennes inférieures pour 29%
- trans-sphinctériennes supérieures pour 43%
- supra ou extra-sphinctériennes pour 3%.

D'après la classification de l'AGA, les fistules ano-périnéales étaient :

- simples pour 49%
- complexes pour 51%.

Dix-huit patientes ont présenté une fistule de la filière génitale : il y eu 14 fistules ano-vaginales ou ano-vulvaires, et 4 fistules recto-vaginales.

Selon la classification de Cardiff, 11% des patients avaient une sténose anale ou rectale associée, 12% avaient une fissure superficielle associée et 36% avaient un ulcère creusant anal ou rectal.

Chez 32% des patients, il a été réalisé, en même temps que le drainage de la fistule ano-périnéale, un drainage d'un diverticule ou d'un trajet accessoire.

Il a été mis en place un séton lors du drainage pour 60% des patients et ce pour une durée médiane de 12 semaines. Le trajet a été mis à plat chez 49% des patients, 35% ont bénéficié d'un traitement d'épargne sphinctérienne (traitement par colle biologique dans l'immense majorité des cas), et enfin 16% n'ont eu qu'un retrait simple du ou des séton(s).

Le temps médian de rémission a été de 5.8 mois (IQR 4.2-8.4).

Près de 90% des drainages ont été réalisés par deux proctologues experts.

Les traitements médicaux au drainage étaient les suivants :

- IS chez 44 patients (28%), dont 35 (22.3%) sous thiopurines et 9 (5.7%) sous methotrexate,
- Anti-TNF chez 48 patients (30.5%), dont 33 (21.1%) sous IFX, 14 (8.9%) sous ADA et 1 (0.6%) sous golimumab.

Les traitements médicaux à la rémission étaient les suivants :

- IS chez 67 patients (42.7%), dont 55 (35%) sous thiopurines et 12 (7.7%) sous méthotrexate,
- Anti-TNF chez 120 patients (76.4%), dont 84 (53.5%) sous IFX et 36 (22.9%) sous ADA,
- 47 patients traités en combothérapie (29%).

L'évolution du traitement par anti-TNF au cours du suivi est présenté dans la figure 9. Au total, 17 patients ont stoppé le traitement au cours du suivi et 6 ont changé de l'IFX à l'ADA.

## A la remission

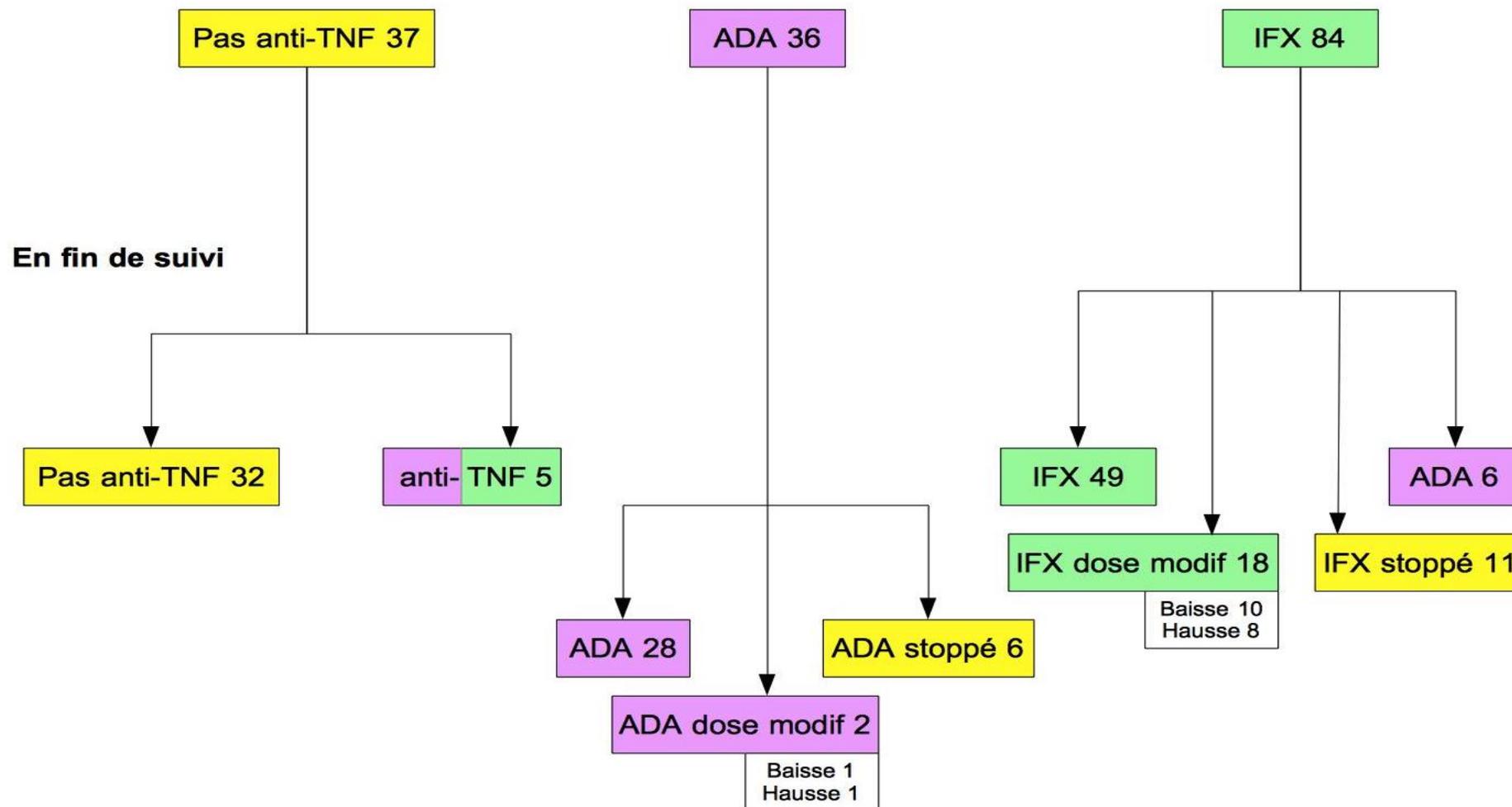


Figure 9 : Evolution du traitement par anti-TNF entre la rémission et la fin du suivi

Afin d'étudier une population homogène, nous avons analysé la population en 2 groupes selon la présence d'un traitement par anti-TNF à la rémission :

- patients non traités par anti-TNF (n=37)
- patients traités par anti-TNF (n=120) ; parmi lesquels 48 patients étaient déjà traités par anti-TNF au moment du drainage et 72 ont débuté le traitement dans les suites du drainage.

### **B. Comparaison des patients non traités par anti-TNF et des patients traités par anti-TNF à la rémission**

Les patients non traités par anti-TNF par rapport à ceux traités par anti-TNF à la rémission ont :

- un âge plus avancé lors du drainage (39,8 versus 33,9 ans; p 0.005)
- un IMC plus souvent normal (62,5% versus 49% ; p 0,598)
- moins de localisation luminale colique (18% versus 30% ; p 0,066) mais plus de localisation ano-périnéale isolée (15% versus 3%, p 0,066)
- plus de phénotype luminal fistulisant (24% versus 4% ; p 0,001) et moins de phénotype inflammatoire (59% versus 80% ; p 0,001)
- un taux médian de CRP au drainage moins élevé (3 versus 14 mg/L ; p 0,059)
- moins de rectite lors du drainage (29% versus 47% ; p 0,214)
- moins de fistule recto-vaginale (5% versus 13% ; p 0.048)
- moins de fistule complexe (27% versus 58% ; p 0,004)
- moins de drainage avec mise en place d'un séton (35% versus 68% ; p 0,001), plus de mise à plat du trajet fistuleux (76% versus 41% ; p 0,001), moins de traitement conservateur (16% versus 41% ; p 0,011)

Au total, les patients non traités par anti-TNF semblent moins sévères que ceux traités par anti-TNF, ce qui explique probablement qu'un traitement par anti-TNF n'ait pas été débuté dans les suites du drainage.

Caractéristiques		Population totale (n=157)	Pas anti-TNF (n=37)	Anti-TNF (n=120)	P#
Age médian au drainage, années [IQR]		35.1 [26.5-44.5]	39.8 [32.2-50.9]	33.9 [25.7-42.8]	0.005
Femme, n (%)		89 (56.7)	20 (54.1)	69 (57.5)	0.857
IMC*, n (%)	Normal	59 (51.8)	15 (62.5)	44 (48.9)	0.598
	Maigreur	19 (16.7)	4 (16.7)	15 (16.7)	0.598
	Surpoids	17 (14.9)	2 (8.3)	15 (16.7)	0.598
	Obésité	19 (16.7)	3 (12.5)	16 (17.8)	0.598
Tabac actif, n (%)		55 (47)	13 (48.1)	42 (46.7)	1
Durée médiane de la MC, années [IQR]		6.06 [1.14-11.2]	8.48 [0.92-11.24]	5.23 [1.22-11.03]	0.322
Classification Montréal					
Age au diagnostic, n (%)	A1 : < 17	12 (7.7)	3 (8.1)	9 (7.6)	0.954
	A2 : 17-40	116 (74.8)	27 (73)	89 (75.4)	0.954
	A3 > 40	27 (17.4)	7 (18.9)	20 (16.9)	0.954
Localisation luminale, n (%)	L1 : iléale	36 (24)	8 (24.2)	28 (23.9)	0.066
	L2 : colique	41 (27.3)	6 (18.2)	35 (29.9)	0.066
	L3 : iléo-colique	64 (42.7)	14 (42.4)	50 (42.7)	0.066
	p : ano-périnéal seul	9 (6)	5 (15.2)	4 (3.4)	0.066
Phénotype luminal, n (%)	B1 : inflammatoire	104 (75.4)	17 (58.6)	87 (79.8)	0.001
	B2 : sténosant	23 (16.7)	5 (17.2)	18 (16.5)	0.001
	B3 : fistulisant	11 (8)	7 (24.1)	4 (3.7)	0.001
Manifestations extra-digestives, n (%)		22 (14.3)	2 (5.4)	20 (17.1)	0.133
Antécédent de chirurgie abdominale, n (%)		46 (29.5)	12 (33.3)	34 (28.3)	0.712

IQR : interquartile range ; IMC : indice masse corporelle ; MC : maladie de Crohn ; # : test de comparaison entre les malades des 2 groupes ; \* selon la classification OMS

Tableau 7 : Caractéristiques de la population totale, facteurs généraux

Caractéristiques		Population totale (n=157)	Pas anti-TNF (n=37)	Anti-TNF (n=120)	P#
Taux médian CRP au drainage, mg/L [IQR]		10.85 [2.00-39.75]	2.95 [0.25-25.43]	14.00[3.00-41.25]	0.059
MC active au drainage, n (%)		88 (58.3)	17 (48.6)	71 (61.2)	0.257
Présence rectite au drainage, n (%)	Aucune	77 (57.5)	22 (71)	55 (53.4)	0.214
	Modérée	28 (20.9)	4 (12.9)	24 (23.3)	0.214
	Sévère	29 (21.6)	5 (16.1)	24 (23.3)	0.214
Fistule ano-périnéale, classification Parks, n (%)	Superficielle	19 (13.1)	8 (22.9)	11 (10)	0.049
	Intersphinctérienne	20 (13.8)	7 (20)	13 (11.8)	0.049
	Transsphinctérienne inférieure	43 (29.7)	10 (28.6)	33 (30.0)	0.049
	Transsphinctérienne supérieure	62 (42.8)	9 (25.7)	53 (48.2)	0.049
	Supra/Extrasphinctérienne	1 (0.7)	1 (2.9)	0	0.049
Fistule ano-périnéale, classification AGA, n (%)	Simple	81 (49)	27 (71.4)	54 (42.1)	0.004
	Complexe	76 (51)	10 (28.6)	66 (57.9)	0.004
Sténose anale, classification Cardiff, n (%)	S0 : absente	140 (89.2)	32 (86.5)	108 (90)	0.647
	S1 : réversible	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0.647
	S2 : irréversible	16 (10.2)	5 (13.5)	11 (9.2)	0.647
Ulcération anale, classification Cardiff, n (%)	U0 : absente	82 (52.2)	21 (56.8)	61 (50.8)	0.66
	U1 : fissure superficielle	19 (12.1)	3 (8.1)	16 (13.3)	0.66
	U2 : ulcère creusant	56 (35.7)	13 (35.1)	43 (35.8)	0.66
Fistule ano/recto-vaginale, n (%)		18 (11.4)	2 (5.4)	16 (13.3)	0.048

CRP : C-Reactive protéine ; # : test de comparaison entre les malades des 2 groupes

Tableau 8 : Caractéristiques de la population totale, état des lieux au drainage

<b>Caractéristiques</b>	<b>Population totale (n=157)</b>	<b>Pas anti-TNF (n=37)</b>	<b>Anti-TNF (n=120)</b>	<b>P#</b>
Drainage diverticule ou trajet accessoire, n (%)	50 (31.8)	9 (24.3)	41 (34.2)	0.357
Mise en place d'un séton, n (%)	94 (59.9)	13 (35.1)	81 (67.5)	0.001
Durée médiane du drainage par séton, semaines [IQR]	12.0 [8.71-20.57]	15.43 [9.25-20.82]	11.57 [8.71-18.86]	0.761
Fistulotomie, n (%)	77 (49.0)	28 (75.7)	49 (40.8)	0.001
Traitement conservateur, n (%)	55 (35.0)	6 (16.2)	49 (40.8)	0.011
Traitement médical au drainage				
IS, n (%)	44 (28)	9 (24.3)	35 (29.2)	0.645
anti-TNF, n (%)	48 (30.5)	0	48 (40)	
Traitement médical à la rémission				
IS, n (%)	67 (42.7)	11 (29.7)	56 (46.7)	
anti-TNF, n (%)	120 (76.4)	0	120 (100)	
combothérapie	47 (29.0)	0	47 (39.2)	

IS : immunosuppresseur ; TNF : tumor necrosis factor; # : test de comparaison entre les malades des 2 groupes

Tableau 9 : Caractéristiques de la population totale, les traitements réalisés

### **C. Comparaison des patients traités par IFX et des patients traités par ADA à la rémission**

(Tableau 10)

Nous avons cherché à savoir au sein des patients traités par anti-TNF dans les suites du drainage (n = 120), si les patients traités par IFX (n = 84) et ceux traités par ADA (n = 36) étaient différents.

Les patients étaient différents de façon statistiquement significative sur 3 critères :

- les patients traités par ADA avaient plus souvent un antécédent chirurgical abdominal pour la MC (44.4% versus 21.4, p 0.019)
- les patients traités par ADA avaient plus souvent la présence d'une ulcération anale au drainage (61.1% versus 44, p 0.099)
- les patients traités par IFX étaient plus souvent sous combothérapie avec un IS (47.6% versus 19.4, p 0.007)

Caractéristiques		IFX (n = 84)	ADA (n = 36)	p#
Age médian au drainage, années [IQR]		31.9 (25.6-44.5)	37.5 (31.1-41.0)	0.257
Femme, n (%)		48 (57.1)	21 (58.3)	1.000
IMC*, n (%)	Normal	31 (47)	13 (54.2)	0.792
	Maigre	12 (18.5)	3 (12.5)	0.792
	Surpoids	12 (18.5)	3 (12.5)	0.792
	Obésité	11 (16.7)	5 (20.8)	0.792
Tabac actif, n (%)		29 (45.3)	13 (50.0)	0.864
Durée médiane de la MC, années [IQR]		5.26 (1.9-9.7)	5.23 (0.5-16.3)	0.882
Classification Montréal				
Age au diagnostic, n (%)	A1 : < 17	8 (9.5)	1 (2.9)	0.253
	A2 : 17-40	60 (71.4)	29 (85.3)	0.253
	A3 > 40	16 (19.0)	4 (11.8)	0.253
Localisation luminale, n (%)	L1 : iléale	18 (22.0)	10 (28.6)	0.659
	L2 : colique	26 (31.7)	9 (25.7)	0.659
	L3 : iléo-colique	36 (3.9)	14 (40.0)	0.659
	L4 : tractus digestif haut	6 (7.3)	3 (8.6)	0.659
	p : ano-périnéal seul	2 (2.4)	2 (5.7)	0.659
Phénotype luminal, n (%)	B1 : inflammatoire	62 (7.5)	25 (86.2)	0.572
	B2 : sténosant	15 (18.8)	3 (10.3)	0.572
	B3 : fistulisant	3 (3.8)	1 (3.4)	0.572
Manifestations extra-digestives, n (%)		15 (18.1)	5 (14.7)	0.866
Antécédent de chirurgie abdominale, n (%)		18 (21.4)	16 (44.4)	0.019
Taux médian CRP au drainage, mg/L [IQR]		15.0 (3.0-51.0)	13.0 (1.0-20.0)	0.225
MC active au drainage, n (%)		49 (59.8)	22 (64.7)	0.773
Présence rectite au drainage, n (%)	Aucune	35 (50.0)	20 (60.0)	0.182
	modérée	15 (21.4)	9 (27.3)	0.182
	sévère	20 (28.6)	4 (12.1)	0.182
Fistule ano-périnéale, classification AGA, n (%)	Complexe	44 (54.3)	22 (66.7)	0.317
Sténose anale, classification Cardiff, n (%)	S0 : absente	75 (89.3)	33 (91.7)	0.785
	S1 : réversible	1 (1.2)	0 (0.0)	0.785
	S2 : irréversible	8 (9.5)	3 (8.3)	0.785
Ulcération anale, classification Cardiff, n (%)	U0 : absente	47 (56.0)	14 (38.9)	0.099
	U1 : fissure superficielle	8 (9.5)	8 (22.2)	0.099
	U2 : ulcère creusant	29 (34.5)	14 (38.9)	0.099
Fistule ano/recto-vaginale, n (%)		10 (11.9)	6 (16.7)	0.385
Drainage diverticule ou trajet accessoire, n (%)		31 (36.9)	10 (27.8)	0.450
Mise en place d'un sétou, n (%)		56 (66.7)	25 (69.4)	0.932
Durée médiane du drainage par sétou, semaines [IQR]		11.1 (8.2-18.9)	12.7 (9.0-20.9)	0.493
Fistulotomie, n (%)		36 (42.9)	13 (36.1)	0.627
Traitement conservateur, n (%)		37 (44.0)	12 (33.3)	0.373
Combithérapie, n (%)		40 (47.6)	7 (19.4)	0.007

IQR : interquartile range ; IMC : indice masse corporelle ; MC : maladie de Crohn ; CRP : C-Reactive protéine ; # : test de comparaison entre les malades des 2 groupes ; \* selon la classification OMS

Tableau 10 : Comparaison patients traités par IFX et ADA à la rémission

### 3. La survie sans suppuration

L'évènement étudié est survenu chez 34 patients sur les 157 inclus soit un taux brut de suppuration de 22%.

Le délai médian jusqu'à un nouvel épisode suppuratif était de 94.1 semaines (IQR : 68.9 – 143.5). Cinq patients ont présenté l'évènement d'intérêt dans la première année, 24 entre la deuxième et la troisième, 3 entre la quatrième et la cinquième, et enfin 2 après plus de 5 ans de suivi.

Au total, la survie sans nouvel épisode de suppuration ano-périnéale dans la population entière était de 96,7% à un an, 78,4% à 3 ans et 74,4% à 5 ans (Figure 10).

Le taux brut de nouvel épisode suppuratif ano-périnéal était de 15% pour les fistules simples et de 31% pour les fistules complexes. La survie sans nouvel épisode de suppuration ano-périnéale à un an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 97.9, 85.2 et 81.3% pour les fistules simples, et de 94.4, 77.6 et 74.4% pour les fistules complexes.

Le taux de proctectomie à la fin du suivi était de 2.5 % (4 patients sur 157).

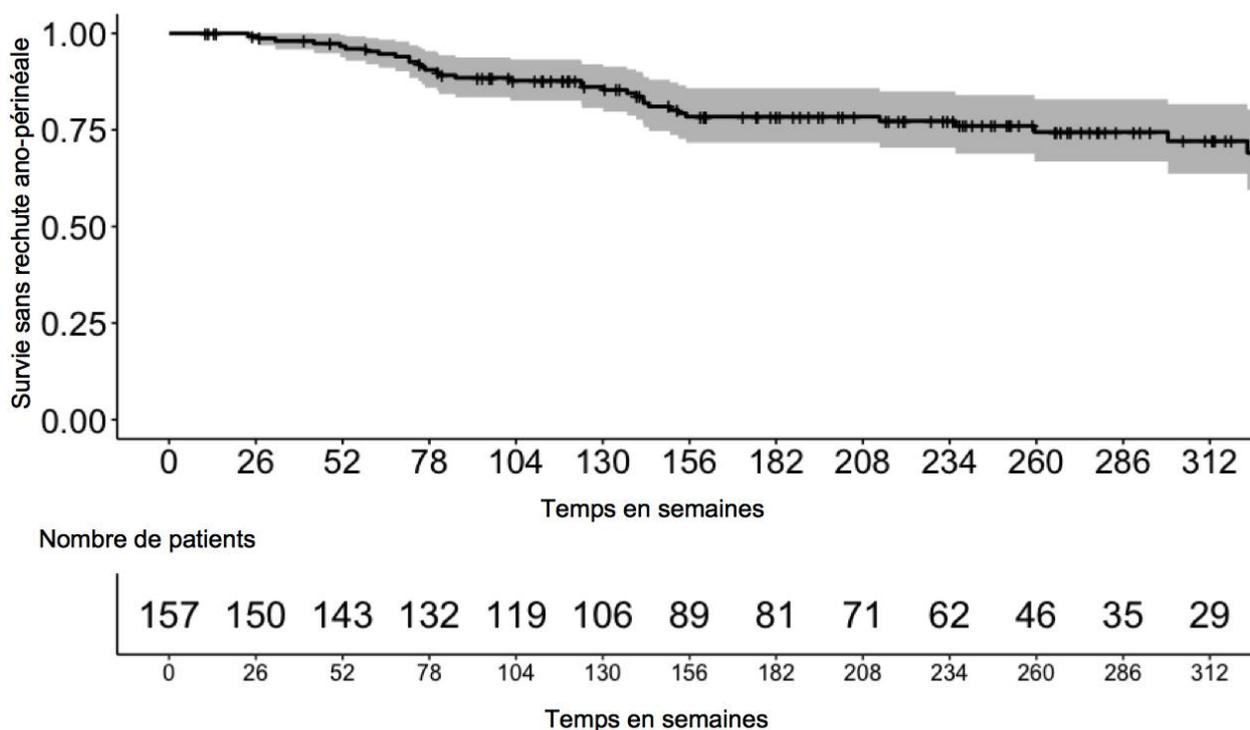


Figure 10 : Survie sans rechute ano-périnéale fistulisante dans la population totale

Selon la présence d'un traitement par anti-TNF dans les suites du drainage, la survie sans rechute ano-périnéale à 1 an, 3 ans et 5 ans, était respectivement de :

- 100%, 71.2% et 66.1% pour les patients non traités par anti-TNF (n = 37)
- 97.2%, 84.9% et 75.4% pour les patients sous ADA (n = 36)
- 95.1%, 78.7% et 76.9% pour les patients sous IFX (n = 84)
- avec un p-value à 0,61 (Figure 11)

Il n'y avait donc pas de différence de survie sans rechute selon que le patient ait été ou non traité par anti-TNF dans les suites du drainage, ni selon le type d'anti-TNF.

Mais comme nous l'avons vu avec les caractéristiques de la population, les patients non traités par anti-TNF (n = 37) ne sont pas comparables à ceux traités par anti-TNF (n = 120).

En revanche, les patients traités par IFX (n = 84) sont comparables aux patients traités par ADA (n = 36) sauf sur 3 points (antécédent de chirurgie abdominale, ulcération anale et combothérapie).

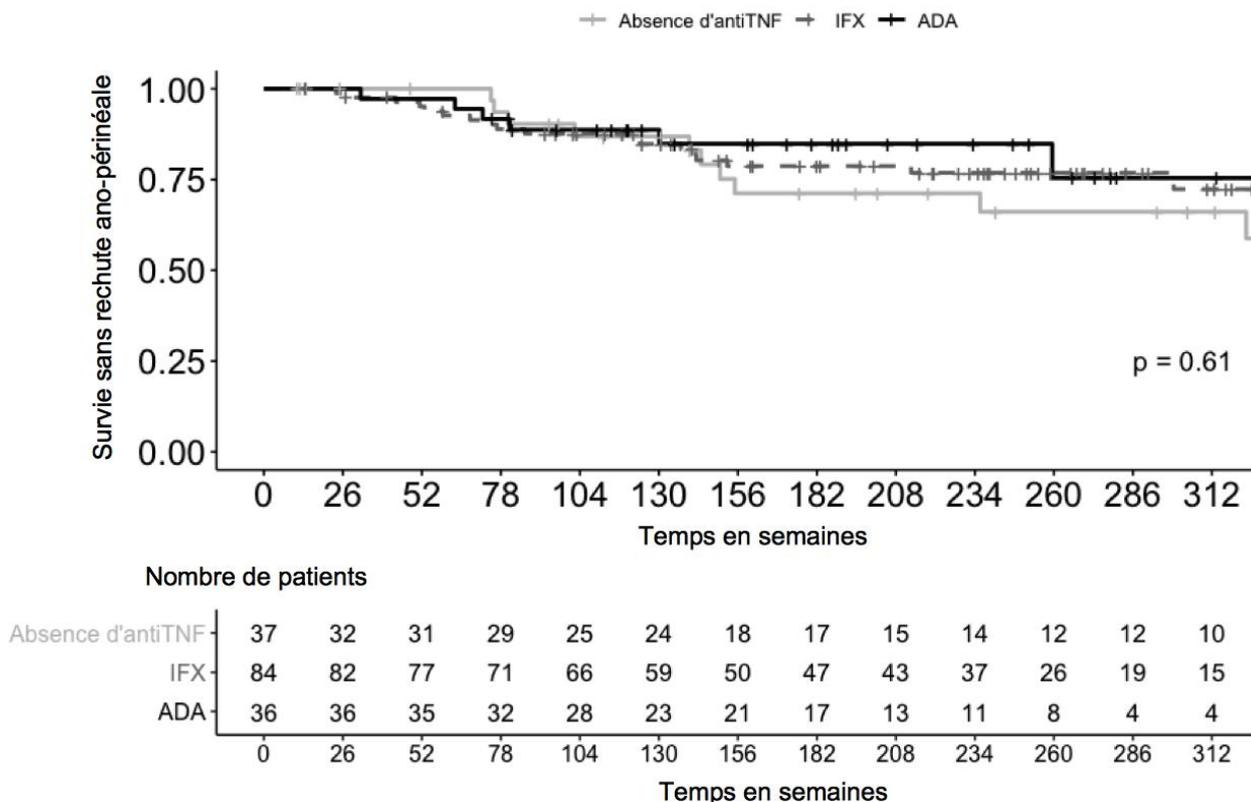


Figure 11 : Survie sans rechute ano-périnéale fistulissante selon la présence d'un traitement par anti-TNF dans les suites du drainage

#### 4. Le risque compétitif

Parmi les 123 patients n'ayant pas rechuté au niveau ano-périnéal au cours du suivi, nous avons cherché à savoir combien avaient rechuté pour la MC luminale. En effet, comme une rechute luminale entraîne souvent une modification du traitement médical cela peut impacter sur l'évolution de la maladie ano-périnéale.

Sur les 123 patients, 22 ont rechuté au niveau luminal.

Le taux brut de rechute luminale était de 18%.

La survie sans rechute luminale était de 96.6% à un an, 87.1% à 3 ans et 83.8% à 5 ans.

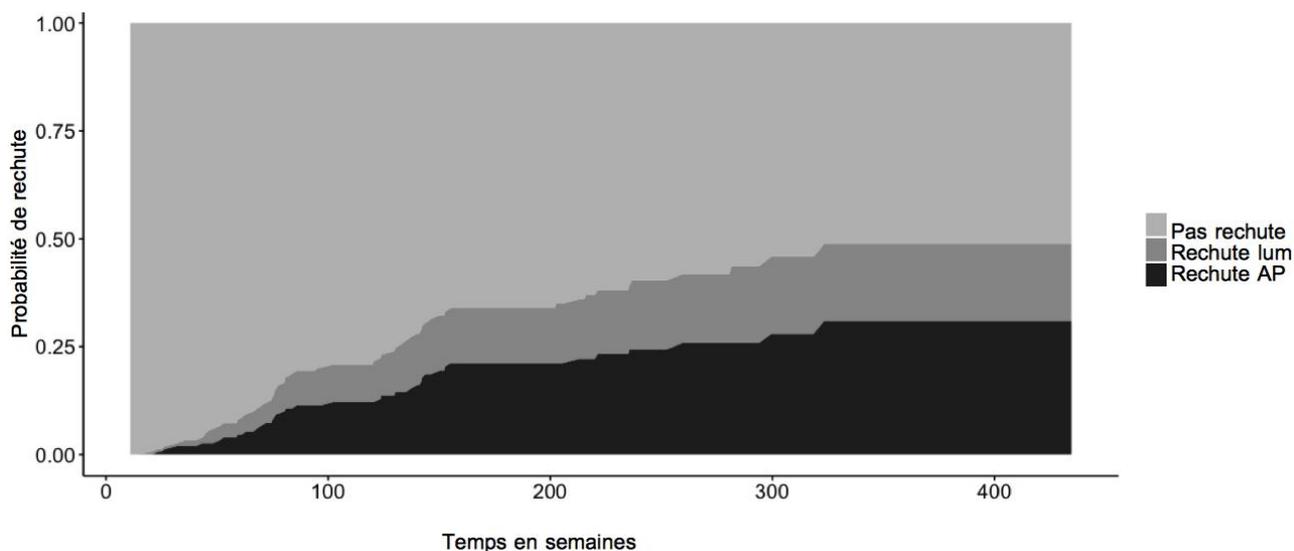


Figure 12 : Probabilité de rechute luminale et ano-périnéale au cours du suivi

## 5. Etude des facteurs prédictifs de rechute ano-périnéale

(Tableau 11)

Pour l'étude des facteurs prédictifs de rechute ano-périnéale, nous avons besoin d'une population homogène. Nous avons ainsi effectué l'analyse sur les patients qui étaient traités par anti-TNF dans les suites du drainage (n = 120) en excluant ceux non traités par anti-TNF (n = 37).

L'analyse univariée a identifié 9 facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration :

- ◆ l'âge au diagnostic de la MC (p 0.23)
- ◆ la localisation luminale de la MC (p 0.06)
- ◆ le phénotype de la MC (p 0.19)
- ◆ le type de fistule ano-périnéale selon la classification de Parks (p 0.19)
- ◆ la présence d'une ulcération anale lors du drainage (p 0.18)
- ◆ la mise en place d'un séton lors du drainage (p 0.22)
- ◆ la réalisation d'une fistulotomie (p 0.11)
- ◆ la réalisation d'un traitement conservateur (p 0.07)
- ◆ l'arrêt du traitement immunosuppresseur au cours du suivi (p 0.12).

Lors de l'analyse multivariée, 4 facteurs sont apparus comme des facteurs prédictifs et ce de façon statistiquement significative :

- ◆ **la localisation luminale de la MC.** La localisation colique était associée à une augmentation du risque de récurrence par rapport à la localisation iléale (OR 1.25 [IC95 0.29-5.47], p 0.015). La localisation iléo-colique l'était encore plus (OR 5.16 [IC95 1.35-19.78], p 0.015).
- ◆ **le phénotype luminal.** Le phénotype sténosant était associé à une augmentation du risque de récurrence par rapport au phénotype inflammatoire (OR 5.32 [IC95 1.79-15.80], p 0.013).
- ◆ **l'arrêt du traitement par anti-TNF au cours du suivi.** L'arrêt du traitement par anti-TNF était associé à une augmentation du risque de récurrence par rapport à sa poursuite (OR 3.37 [IC95 1.01-11.26], p 0.049).
- ◆ **l'arrêt du traitement par IS au cours du suivi.** L'arrêt du traitement par IS était associé à une diminution du risque de récurrence par rapport à sa poursuite (OR 0.22 [IC95 0.05-0.85], p 0.029).

L'âge au diagnostic de la MC, le type de fistule ano-périnéale selon la classification de Parks, la présence d'une ulcération anale lors du drainage, la mise en place d'un séton lors du drainage, la réalisation d'une fistulotomie et la réalisation d'un traitement conservateur n'ont pas été statistiquement associés à un nouvel épisode de suppuration en analyse multivariée.

Concernant ces facteurs significatifs en analyse univariée mais pas en multivariée, leurs odd ratio étaient les suivants lors de l'analyse univariée :

- l'âge au diagnostic de la MC : OR 1.62 [IC95 0.48-5.51] pour âge < 17 ans par rapport à un âge entre 17 et 40 ans et OR 0.38 [IC95 0.09-1.66] pour âge > 40 ans par rapport à un âge entre 17 et 40 ans ;
- le type de fistule ano-périnéale selon la classification de Parks : OR 0.61 [IC95 0.12-3.20] pour une fistule transsphinctérienne inférieure et OR 1.16 [IC95 0.26-5.14] pour une fistule transsphinctérienne supérieure ;
- la présence d'une ulcération anale lors du drainage : OR 2.21 [IC95 0.83-5.90] pour une fissure superficielle et OR 0.76 [IC95 0.28-2.02] pour un ulcère creusant ;
- la mise en place d'un séton lors du drainage : OR 1.78 [IC95 0.67-4.78]
- la réalisation d'une fistulotomie : OR 0.49 [IC95 0.19-1.24]
- la réalisation d'un traitement conservateur : OR 2.10 [IC95 0.93-4.73]

Ni le fait d'être déjà traité par anti-TNF au drainage, ni le type d'anti-TNF ni la combothérapie n'étaient significatifs en analyse univariée comme en multivariée.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	OR	IC95	p
Age au drainage, en années	0.08			
Sexe	0.67			
IMC	0.81			
Tabac	0.67			
Durée de la MC, en années	0.48			
Classification de Montréal				
	Age au diagnostic de la MC	0.23		0.452
	Localisation luminale	0.06		
	Iléale L1		1	0.015
	Colique L2		1.25 [0.29-5.47]	0.015
	Iléo-colique L3		5.16 [1.35-19.78]	0.015
	Phénotype luminal	0.19		
	Inflammatoire B1		1	0.013
	Sténosant B2		5.32 [1.79-15.80]	0.013
	Fistulisant B3		1.47 [0.15-14.43]	0.013
Manifestations extra-digestives	0.47			
Antécédent de chirurgie abdominale	0.33			
Maladie luminale active	0.44			
Présence rectite au drainage	0.69			
Taux de CRP au drainage	0.36			
Fistule ano-périnéale, classification Parks	0.19			0.98
Fistule ano-périnéale, classification AGA	0.29			
Classification de Cardiff				
	Ulcération anale	0.18		
	Sténose anale	0.66		
Fistule ano/recto-vaginale	0.56			
Drainage diverticule ou trajet accessoire	0.43			
Séton mis en place au drainage	0.22			
Durée du drainage par séton, semaines	0.70			
Fistulotomie	0.11			0.12
Traitement conservateur	0.07			
Anti-TNF au drainage	0.99			0.86
Type anti-TNF, IFX ou ADA	0.65			0.60
Combithérapie à la rémission	0.69			0.57
Arrêt de l'anti-TNF au cours du suivi	0.42	3.37	[1.01-11.26]	0.049
Arrêt de l'IS au cours du suivi	0.12	0.22	[0.05-0.85]	0.029

OR : odd ratio ; IC95 : intervalle confiance 95% ; IMC : indice masse corporelle ; MC : maladie de Crohn ; CRP : C-reactive protein ; IS : immunosuppresseur ; TNF : tumor necrosis factor

Tableau 11 : Analyse uni et multivariée des facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration ano-périnéale chez les patients traités par anti-TNF dans les suites du drainage (n = 120)

## **VII. DISCUSSION**

Il s'agit d'une large étude rétrospective ayant inclus 157 patients en 9 ans, ayant été suivi avec une durée médiane de 3,6 ans.

Le centre dans lequel l'étude a été menée est un établissement de soins spécialisé en proctologie mais non spécialisé en maladies inflammatoires chroniques intestinales ayant un recrutement « tout venant » comme en témoigne la répartition entre fistules simples et complexes d'environ 50-50, ce qui permet une étude « en vie réelle ».

Le nombre important de patients traités par anti-TNF (120 sur 157 soit 76% de la population incluse) permet d'avoir une population homogène et conséquente pour l'analyse des facteurs prédictifs de rechute ano-périnéale.

Le taux brut de rechute était de 22%, avec un délai médian jusqu'à la rechute de 94.1 semaines. Le taux de proctectomie était de 2.5%.

En analyse multivariée, 4 facteurs sont apparus comme prédictifs de rechute ano-périnéale fistulisante, et ce de façon statistiquement significative : la localisation luminale de la MC, le phénotype luminal de la MC, l'arrêt du traitement par anti-TNF au cours du suivi et l'arrêt du traitement IS au cours du suivi.

### **1. Nouvel épisode suppuratif**

Dans notre étude, le nombre de nouvel épisode de suppuration ano-périnéale était faible avec un taux brut de rechute à 22%. La survie sans suppuration était de 96,7% à un an, 78,4% à 3 ans et 74,4% à 5 ans.

Dans les cohortes historiques du comté de Stockholm (1955-1974) [9] et du comté d'Olmsted (1970-1995) [10], le taux de rechute des fistules périnéales était plus élevé, à 35% en 2.5 ans.

L'étude coréenne de JB Lee et al. de 2015 [86] ayant porté sur 227 patients retrouvait également un taux de rechute plus élevé à 28% avec une survie sans rechute de 68,8% à 3 ans et de 61,2% à 5 ans.

L'étude française de Bouguen et al. de 2013 [87] a porté sur 156 patients porteurs d'une MC périnéale fistulisante traitée par IFX et retrouvait un taux de rechute de 33% et celle de Haennig un taux de 41% [88].

Dans notre travail, le taux brut de rechute est plus élevé en cas de fistule complexe (31%) qu'en cas de fistule simple (15%).

Cette différence est également retrouvée dans la littérature avec l'étude de Löffler de 2009 [85] retrouvant un taux de rechute à 5 ans de 45,6% pour les fistules complexes et de 18,8% pour les fistules simples.

Les rechutes étaient tardives avec un délai médian jusqu'à rechute de 94 semaines (22 mois) dans notre série. Dans l'étude ACCENT II [72], le délai médian de perte de réponse était bien plus court à 40 semaines pour les patients sous IFX en traitement d'entretien. Le temps médian de récurrence était par contre plus long dans l'étude de Haennig [88] à 38 mois et dans l'étude coréenne de JB Lee [86] à 94 mois.

Le délai élevé retrouvé confirme qu'il s'agit donc de nouvelles suppurations ano-périnéales et non de drainages insuffisants. En effet, ces événements sont tardifs, survenant dans 70% des cas entre la deuxième et la troisième année de suivi.

Enfin, le taux de proctectomie retrouvé est très faible à 2.5%.

Plusieurs études analysant le devenir des fistules ano-périnéales retrouvaient des taux de proctectomie bien plus élevés à 40%, 20%, 9% [10] [85] [87].

Ce résultat peut s'expliquer par le fort taux de fistule simple (50%) et le nombre élevé de patients sous anti-TNF (près de 75%).

## **2. Les facteurs prédictifs de rechute**

Nous avons retrouvé un total de 10 facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration ano-périnéale (4 l'étaient en analyse multivariée et 6 en univariée seulement).

### **A. Les facteurs prédictifs de rechute en analyse multivariée**

#### **1 - La localisation luminale de la MC.**

Les localisations coliques et iléo-coliques étaient associées à une augmentation du risque de rechute ano-périnéale ; cette association était bien plus élevée pour la localisation iléo-colique avec un OR à 5.16. Dans la littérature, la cohorte du Comté de Stockholm [9] retrouvait un taux de récurrence de 10% en cas d'atteinte luminale iléale mais de plus de 80% en cas d'atteinte rectale. En revanche, dans l'étude de Bouguen [87], c'est la localisation iléale qui paraissait associée à la récurrence mais en analyse univariée seulement.

#### **2 - Le phénotype luminal.**

Le phénotype sténosant était très fortement associé à une augmentation du risque de rechute avec un OR à 5.32. Aucune étude publiée n'avait permis de montrer une association entre le phénotype luminal et le taux de rechute de la MC ano-périnéale fistulisante.

#### **3 - L'arrêt du traitement par anti-TNF au cours du suivi.**

Cet arrêt était associé à une augmentation du risque de rechute avec un OR à 3.37.

#### **4 - L'arrêt du traitement par IS au cours du suivi.**

Cet arrêt était associé à une baisse du risque de rechute avec un OR à 0.22.

Dans les études de Löffler [85] et de JB Lee [86], l'analyse de l'efficacité du traitement médical n'a pas été réalisée en raison du très faible nombre de patients sous immunosuppresseurs ou biothérapie (9% dans l'étude allemande et 5.8% dans l'étude coréenne).

Dans l'étude de Bouguen [87], l'influence du traitement médical sur la récurrence de la fistule ano-périnéale a été observée mais aucun des facteurs analysés n'était significatif : ni la durée du traitement par IFX, ni l'arrêt du traitement par IFX, ni la combothérapie.

Aucune étude n'a étudiée l'effet de l'arrêt du traitement IS sur la rechute.

## **B. Les facteurs prédictifs de rechute en analyse univariée**

### 1 – L'âge au diagnostic de la MC.

Il existait une tendance à l'augmentation du risque de rechute en cas de MC diagnostiquée avant 17 ans et à la diminution du risque en cas de diagnostic après 40 ans.

L'étude de JB Lee [86] retrouvait également qu'un âge au diagnostic de la MC inférieur à 20 ans est un facteur prédictif de rechute.

### 2 – Le type de fistule ano-périnéale.

Une fistule trans-sphinctérienne supérieure était associée à une tendance à l'augmentation du risque de rechute par rapport à une fistule superficielle, alors qu'une fistule trans-sphinctérienne inférieure était associée à une tendance à la baisse du risque.

Là encore, aucune autre étude n'avait pu mettre en évidence cette relation entre type de fistule et taux de rechute, bien que cette relation ait été suggérée dans l'étude japonaise de Cheng-Chun Ji publiée en 2017 [89].

### 3 – La présence d'une ulcération anale au drainage.

Paradoxalement, la présence d'une fissure superficielle était associée à une tendance à l'augmentation du risque de rechute alors que la présence d'un ulcère creusant était associée à une tendance à la diminution du risque.

### 4 – Le traitement par fistulotomie.

Ce facteur était associé à une tendance à la diminution du risque de rechute. L'étude de JB Lee [86] a retrouvé que la fistulotomie ou fistulectomie étaient associées à une diminution du risque de réopération en comparaison avec l'incision et le drainage (HR 0.19). Cependant, l'interprétation de ces résultats doit être très prudente car le choix du type de chirurgie dépend avant tout de la complexité de la maladie ano-périnéale. Nous savons que la fistulotomie est un traitement réservé aux fistules simples ayant tendance à moins rechuter.

### 5 – La mise en place d'un séton au drainage.

Ce facteur était associé à une tendance à l'augmentation du risque de rechute. L'étude de Cheng-Chun Ji [89] a retrouvé, en analyse multivariée, que la mise en place d'un séton était associée à une augmentation du risque de récurrence ou d'aggravation de la fistule, mais ce résultat est à interpréter en sachant que seules les fistules complexes ont été traitées par séton. Là encore, ce résultat doit

être interprété prudemment car la mise en place d'un séton au drainage signe une maladie ano-périnéale plus complexe.

#### 6 – Le traitement conservateur.

Dans notre étude, un traitement conservateur a été réalisé chez 35.8% des patients et a consisté en l'injection de colle biologique dans 89% des cas. Ce facteur est associé à une tendance à l'augmentation du risque.

### **C. Les facteurs non statistiquement significatifs**

Ni le type d'anti-TNF, ni le début d'une combothérapie dans les suites du drainage, ne paraissent être des facteurs associés à une absence de suppuration au cours du suivi.

Concernant le type d'anti-TNF, une étude japonaise publiée en 2017 [89] a comparé l'efficacité de l'IFX et de l'ADA sur la récurrence chez des patients traités pour une fistule périnéale et a retrouvé, à l'inverse, une différence (mais non statistiquement significative) entre ADA et IFX. En effet, après 2 ans de suivi, le taux de non récurrence ou non aggravation de la fistule périnéale était de 62,5% sous ADA et de 83,9% sous IFX.

Concernant la combothérapie, et bien que validée dans la MC luminale, son efficacité n'est pas démontrée dans la maladie périnéale fistulisante, quel que soit le type d'anti-TNF [82] [83].

Plusieurs études ont suggéré des facteurs comme prédictifs d'une rechute ano-périnéale fistulisante : le sexe féminin, le tabac, une rectite, l'obésité et les manifestations extra-digestives de la MC [88], [57], [90].

Bien que nous ayons analysé ces différents facteurs, nous n'avons pu mettre en évidence d'association entre eux et la rechute.

Enfin, il est important de souligner que la définition de la rémission de la lésion ano-périnéale fistulisante utilisée dans notre étude était une définition clinique (absence d'écoulement et de douleur, et orifice sec et fermé lors de l'évaluation proctologique). Cette rémission n'était pas confirmée par une IRM pelvienne, considérée comme l'examen de référence, ce qui a parfois pu nous faire conclure à tort à une rémission de la maladie alors que le drainage était incomplet.

## **VIII. CONCLUSION**

Il s'agit d'une étude rétrospective (2007-2015) de grande ampleur ayant inclus 157 patients avec une durée médiane de suivi de 3,6 ans. Les fistules ano-périnéales étaient complexes pour 50% d'entre elles. Plus des trois-quarts (76%) des patients ont bénéficié d'un traitement par anti-TNF.

Les rechutes ano-périnéales ont été rares (taux brut de rechute à 22%) et tardives (délai médian jusqu'à rechute de 1.8 ans). La survie sans nouvel épisode de suppuration ano-périnéale dans la population entière était de 96,7% à un an, 78,4% à 3 ans et 74,4% à 5 ans. Le taux de rechute était presque deux fois plus élevé pour les fistules complexes que pour les simples (31% versus 15%).

Nous avons identifié 4 facteurs prédictifs de rechute ano-périnéale fistulisante en analyse multivariée : la localisation luminale de la MC, le phénotype luminal de la MC, l'arrêt du traitement anti-TNF au cours du suivi et l'arrêt du traitement IS au cours du suivi.

Une localisation colique ou iléo-colique de la MC, un phénotype sténosant et un arrêt de traitement par anti-TNF étaient associés à une augmentation du risque de nouvel épisode de suppuration ano-périnéale.

L'arrêt du traitement IS au cours du suivi était le seul facteur associé à une réduction du risque de nouvel épisode de suppuration ano-périnéale.

Ni le type d'anti-TNF débuté, ni le début d'une combothérapie dans les suites du drainage, ne paraissaient être des facteurs prédictifs de récurrence.

En conclusion, pour la pratique médicale, nous pouvons recommander de traiter par anti-TNF tous les patients drainés pour une maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante et de ne pas arrêter le traitement au cours du suivi. L'efficacité de l'IFX et de l'ADA semblant équivalente, le choix entre les deux molécules dépendra du passé thérapeutique du patient et du mode d'administration souhaité. La combothérapie ne peut pas être recommandée d'emblée. Une attention particulière devra être portée aux patients porteurs d'une MC iléo-colique et/ou sténosante.

## **IX. BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Sandborn W, Feagan B, Hanauer S, Lochs H et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trial of medical therapy in adults with crohn disease. *Gastroenterology* 2002 ; 122:512-530
- (2) Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20(5):1165-79
- (3) Gower-Rousseau C, Salomez J L, Dupas JL, Marti R, Nuttens M C, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colomber J F, Cortot A. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994 ; 35(10):1433-1438
- (4) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Work- ing Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8–15
- (5) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53
- (6) Sandborn W.J., Fazio V.W., Feagan B.G., Hanauer S.B. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 Nov;125(5):1508-30
- (7) Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992 ; 35 : 928-32
- (8) Wallenhorst T, Brochard C, Bretagne JF, Bouguen G, Siproudhis L. Crohn's disease: is there any link between anal and luminal phenotypes? *Int J Colorectal Disease* 2016 ; 31:307-311
- (9) Hellers G., Bergstrand O., Ewerth S., Holmström B.. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980 Jun;21(6):525-7
- (10) Schwartz D.A., Loftus E.V., Tremaine W.J., Panaccione R., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandboorn W.J. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol* 2002 Apr;122(4):875-80
- (11) Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6
- (12) Parks A. The pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J* 1961;1:463–9
- (13) Hughes LE. Surgical pathology and manegement of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978;71:644–51
- (14) Gionchetti P, et al. Third European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017,135-149
- (15) Karban A., Itay M., Davidovich O., Leshinsky-Silver E., Kimmel G., Fidler H., et al. Risk Factors for perianal Crohn's disease : the role of genotype, phenotype and ethnicity. *Am J Gastroenterol* 2007 Aug;102(8):1702-8

- (16) Somervill KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and crohn's disease. *Br Med J (Clin Res ED)* 1984 ; 289(6450):954-6
- (17) Aldhous M.C., Drummond H.E., Anderson N., Smith L.A., Arnott I.D., Satsangi J.. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease ? analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007 Mar;102(3):577-88
- (18) Papi C., Festa V., Fagnani C., Stazi A., Antonelli G., Moretti A et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease : predictive factors of penetrating complications. *Dig Liv Dis*, 2005 Apr;37(4):247-53
- (19) Kaur M, Panikkath D, Yan X et al. Perianal Crohn's Disease is associated with distal colonic disease, stricturing phenotype behavior, IBD-associated serologies and genetic variation in the JAK-STAT pathway. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):462-9
- (20) S.R. Brant, M.F. Picco, J.P. Achkar, T.M. Bayless, S.V. Kane, A. Brzezinski et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:281-289
- (21) Makowiec F., Jehle E.C., Becker H.D., Starlinger M.. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997 Apr;40(4):443-50
- (22) Allan A., Linares L., Spooner H.A., Alexander-Williams J.. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*, 1992 Jul;35(7):656-61
- (23) Present et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405
- (24) Kuijpers HC, Schulpen T. Fistulography for fistula-in-ano. Is it useful? *Dis Colon Rectum* 1985;28:103-104
- (25) Schratte-Sehn AU,Lochs H,Vogelsang H,Schurawitzki H,Herold C, Schratte M. Endoscopic ultrasonography versus computed tomography in the differential diagnosis of perianorectal complications in Crohn's disease. *Endoscopy* 1993;25:582-586
- (26) Tio TL, Mulder CJ, Wijers OB, Sars PR, Tytgat GN. Endosonography of peri-anal and pericorectal fistula and/or abscess in Crohn's disease. *Gastro Endosc* 1990;36:331-336
- (27) Gecse K, Khanna R, Stoker J, et al. Fistulizing Crohn's disease: diagnosis and management. *United European Gastroenterol J* 2013;1:206-13
- (28) Lunniss PJ, Barker PG, Sultan AH, Armstrong P, Reznik RH, Bartram CI, Cottam KS, Phillips RK. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1994;37:708 -718
- (29) Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1064-72
- (30) Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-9

- (31) Beets-Tan RG, Beets GL, Van Der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, Van Engelshoven JM. Preoperative MR imaging of anal fistulas: Does it really help the surgeon? *Radiology* 2001 Jan;218(1):75-84
- (32) Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014;63:1381-1392
- (33) El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis* 2012;14:1217–23.
- (34) Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-918
- (35) Thornton M, Solomon MJ. Long term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:459-463
- (36) Faucheron JL, Saint Marc O, Guibert L, Parc R. Long term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease-A sphincter saving operation ? *Dis Colon Rectum* 1996;39:208-211
- (37) Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, Lunniss PJ, Nicholls RJ, Cohen CRG. Long term outcome following loose seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Colorectal Dis* 2003;5:1-4
- (38) Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's disease fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1039-1043
- (39) Halm L, Sainio AP. Factors related to frequency , type, and outcome of anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:55-59
- (40) Hobbiss JH, Schofield PF. Management of perianal Crohn's disease. *Journal of the royal society of medicine* 1982;75:414-417
- (41) Vitton V, Gasmi M, Barthet M, Desjeux A, Orsoni P, Grimaud JC. Long-term healing of Crohn's anal fistulas with fibrin glue injection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1453-7
- (42) Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Senejoux A, Vitton V, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(7):2275-2281
- (43) O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006 Oct;49(10):1569-73
- (44) Y. Nasser, L. Cassella, M. Berns, K. Zaghiyan and J. Cohen. The anal fistula plug in Crohn's disease patients with fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal disease* 2016 ; 18:351-356
- (45) A. Senéjoux, L. Siproudhis, L. Abramowitz, N. Munoz-Bongrand, K. Desseaux, G. Bouguen, et al and the Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube

Digestif [GETAID]. Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease : a Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, 141–148

- (46) Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula : systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2014;18(8):685–691
- (47) Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 2014; 260(6):1057–1061
- (48) Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486–95
- (49) Uribe N, Millan M, Minguez M, Ballester C, Asencio F, Sanchiz V et al. Clinical and manometric results of endorectal advancement flaps for complex anal fistula. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Mar;22(3):259-64
- (50) Meinero P, Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2011;15(4):417–422
- (51) Schwandner O. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) combined with advancement flap repair in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2013;17(2):221–225
- (52) Prosst RL, Ehni W, Joos AK. The OTSC(R) Proctology clip system for anal fistula closure : first prospective clinical data. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2013;22:255-259
- (53) Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De La Quintana P, Garcia-Olmo D. Autologous expanded adipose derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas : a phase III randomized clinical trial and long term evaluation. *Dis Colon Rectum* 2012;55:762-72
- (54) Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol* 2011;15(1):445-9
- (55) Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Fistula- tract Laser Closure (FiLaCTM): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol* 2015;19(8):449–453
- (56) Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effects of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000;24:1258-62
- (57) Régimbeau JM, Panis Y, Cazaban L, Pocard M, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. Long-term results of faecal diversion for refractory perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2001;3(4):232-237
- (58) Sauk J, Nguyen D, Yajnik V et al. Natural history of perianal Crohn's disease after fecal diversion. *Inflamm Bowel Disease* 2014;20(12):2260-5
- (59) Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Twenty-year of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38(4):389-92
- (60) Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery* 2000 Oct;128(4):597-603

- (61) Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-7
- (62) Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79:533-40
- (63) West RL, Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004:1329-36.
- (64) Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014;63:292-9
- (65) Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7
- (66) Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 15;123(2):132-42
- (67) Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80
- (68) Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-8
- (69) Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003(18):1003-8
- (70) Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 619-27
- (71) Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., Hanauer S.B., Mayer L., Van Hogezaand R.A., et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New England J Med*, 1999 May 6;340(18):1398-405
- (72) Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N., Chey W.Y., Feagan B.G., Fedorak R.N., et al. Infliximab Maintenance Therapy for fistulizing Crohn's Disease. *New England J Med*, 2004 Feb 26;350(9):876-85
- (73) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for the maintenance of clinical response and remission in patient with Crohn' disease : the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65
- (74) Colomber JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58(7):940-8
- (75) Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial : adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work

productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2010;32(10):1228-39

(76) Panaccione R, Loftus EV, Jr., Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease : results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Canadian journal of gastroenterology* 2011;25(8):419-25

(77) Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228–238

(78) Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):239-50

(79) Bruce E. Sands, Christopher Gasink, Douglas Jacobstein, Long-Long Gao, Jewel Johanns, Jean Frederic Colombel, Willem J. de Villiers, William J. Sandborn. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2017 ; p S185

(80) Sandborn WJ, Fagan BG, Rutgeerts P *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721

(81) Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Mar;9(2): 98-103

(82) Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 210-26

(83) Reenaers C, Louis E, Belaiche J, *et al.* Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1040-1048

(84) Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. *Hépatogastro* 2016;23: 619-633

(85) Löffler T, Welsch T, Mühl S, Hinz U, Schmidt J, Kienle P. Long-term success rate after surgical treatment of anorectal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2009;24: 521-526

(86) Jae Bum Lee, Seo-Gue Yoon, Kyu Joo Park, Kang Young Lee, Dae Dong Kim, Sang Nam Yoon, Chang Sik Yu; Korean IBD Study Group. The Clinical Features and Predictive Risk Factors for Reoperation in Patients With Perianal Crohn Diseases; A Multi-Center Study of a Korean Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Ann Coloproctol* 2015;31(5):176-181

(87) Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2013;11:975-981

- (88) A. Haennig, G. Staumont, B. Lepage, P. Faure, L. Alric, L. Buscail, B. Bournet and J. Moreau. The results of seton drainage combined with anti-TNF $\alpha$  therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Disease* 2014;17, 311–319
- (89) Cheng-Chun Ji, Shota Takano. Clinical efficacy of adalimumab versus infliximab and the factors associated with recurrence or aggravation during treatment of anal fistulas in Crohn's disease. *Intest Res* 2017;15(2):182-186
- (90) Ashish Manne, Ali S. Khan, Talha A. Malik. Obesity and Outcome of Crohn's Associated Perianal Fistula Surgery: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res* 2015;8(6):291-295

## Le serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## Résumé

**Introduction.** Les lésions ano-périnéales fistulisantes surviennent chez plus de 20 % des patients atteints de la maladie de Crohn (MC). Bien que de nombreux traitements médicaux et chirurgicaux soient maintenant disponibles, le taux de rechute de telles lésions reste élevé à près de 30%. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs prédictifs d'un nouvel épisode de suppuration anale chez des patients atteints d'une MC ano-périnéale fistulisante mise initialement en rémission.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective ayant inclus entre 2007 et 2015 tous les patients atteints d'une MC compliquée d'une fistule ano-périnéale mise en rémission. L'obtention de la rémission était définie par l'absence de nouvelle suppuration dans les 3 mois suivant la dernière chirurgie de drainage. Les caractéristiques des patients étaient recueillies au drainage, à 3 mois et au cours du suivi (date-point : 31/12/2017). L'événement étudié au cours du suivi était la survenue d'un nouvel épisode de suppuration ano-périnéale en rapport avec une fistule de MC prouvée par un examen sous anesthésie générale ou par une IRM.

**Résultats.** Cent trente-sept patients (57% de femmes ; âge médian au drainage de 35 ans) ayant présenté 157 épisodes de suppuration ont été inclus consécutivement au cours de la période. La durée médiane de suivi était de 187.1 semaines (IQR 111.9-276.1). Le taux de nouvelle suppuration ano-périnéale était de 22 %, qui survenait dans un délai médian de 1,8 an. En actuariel, la survie sans nouvelle suppuration était de 96,7 % à un an, 78,4 % à 3 ans et 74,4 % à 5 ans. Chez les 120 (76,4 %) patients recevant un traitement anti-TNF (84 infliximab et 36 adalimumab) après le drainage, la localisation colique (OR 1.25,  $p = 0.015$ ) ou iléo-colique (OR 5.16,  $p = 0.015$ ) de la MC, le phénotype luminal sténosant (OR 5.32,  $p = 0.013$ ) et l'arrêt du traitement par anti-TNF pendant le suivi (OR 3.37,  $p = 0.049$ ) étaient associés à une augmentation du risque de nouvel épisode de suppuration en analyse multivariée. A l'inverse, l'arrêt du traitement par immunosuppresseurs conventionnels était associé à une réduction du risque de nouvel épisode de suppuration (OR 0.22,  $p = 0.29$ ). Ni le type d'anti-TNF débuté, ni le recours à une combothérapie n'étaient prédictifs de l'évolution.

**Conclusion.** Après un drainage efficace, la survie sans nouvelle suppuration ano-périnéale en rapport avec la MC est élevée, d'environ 75 % à 5 ans. L'atteinte colique associée, le phénotype sténosant et l'arrêt du traitement anti-TNF sont associés à un nouvel épisode suppuratif.

**Mots-clés :** maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante, rechute, facteurs prédictifs