



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 131

Les lésions anopérinéales au cours de la maladie de Crohn : Expérience du service de gastro- entérologie du CHU Med VI.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/07/2020

PAR

Mlle. **Zineb SARDA**

Née Le 03 Janvier 1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Lésions anopérinéales – Maladie de Crohn – Fistule – Ulcère – Fissure – Abcès –
Sténose – Cardiff – IRM pelvienne – Immunosuppresseurs – Anti-TNF

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mme.	K. KRATI Professeur de Gastro-entérologie	RAPPORTEUR
Mme.	S. OUBAHA Professeur en Physiologie	} JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAÏSS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud	Psychiatrie

		Amine	
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance ...*



Je dédie cette thèse

A mes parents : ABDEL JAMIL Khadija et SARDA Abdelkrim

*Aucune phrase ne saurait exprimer ce que vous représentez pour moi. Je vous dois tout ce que je suis et ce que je serai.
Je vous serai à jamais reconnaissante pour tous vos sacrifices et votre amour inconditionnel.*

A mon frère : Moulim SARDA

*Ton tour viendra mon coco.
Je t'aime quand même.*

A ma grand-mère : Fatima EL AAGOUBI :

*Ce jour que tu attendais tant est enfin arrivé.
Puisse Dieu te préserver du mal et te combler de bienfaits.*

A la mémoire de mes défunts grand-parents :

*Je vous dédie ce travail en espérant vous revoir un jour.
Bien que vous me manquiez, ceci n'est tout de même pas une invitation à venir me hanter, j'attendrai l'au-delà.*

A ma famille.

A mes chers amis et collègues, à la famille que je n'ai pas choisie : SEBAI

Rania, SIMOU Fakhita, SAMI Meriem, SALEHDDINE Zineb, SALI Meryem, SETATI Amal, SOUSSI Salma, SALAMI Abdelmouine, SEMLALI Riad, SOUSSI Souleimane, EL MANSOURI Othmane, BOANIMBEK B. B. Baudouin et sa famille, FOUALI Yasmine

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir honorée de votre amitié.

A la merveilleuse famille Zkhiri :

A Ayoub d'abord

A Wiam et Yassine, Ghita et Ghalia, Zineb et Anass

*De belles rencontres comme on en fait peu. A tous ces bons moments
passés ensemble, à tous nos éclats de rire, à nos souvenirs.*

A toute l'équipe d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de

Marrakech.

A tous ceux que j'aurai involontairement omis de citer.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse :

Madame ESSADOUNI Lamia

Professeur et chef de service de médecine interne

au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est pour moi un immense honneur de vous avoir comme président de cet honorable jury.

Vos qualités d'enseignant, professionnelles et humaines sont pour nous un exemple à suivre.

Veillez recevoir ici l'expression de notre très respectueuse considération.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Madame KRATI Khadija

Professeur et chef de service d'hépatogastro-entérologie

au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je vous remercie pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de ce travail de thèse. Votre professionnalisme et votre sérieux m'ont poussée à me surpasser et m'ont permis de réaliser mon premier travail de recherche scientifique.

J'espère pouvoir être à la hauteur de la confiance que vous avez placée en moi. Recevez ici cher maître l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

A notre maître et juge de thèse :

Madame OUBAHLA Sofia

Professeur de physiologie au service d'hépatogastro-entérologie

au CHU Mohamed VI de Marrakech

*C'est pour moi un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger
parmi cet honorable jury.*

*Permettez-moi de vous remercier pour votre disponibilité et votre
amabilité et veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon profond
respect.*



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

ADA	: Adalimumab
AG	: Anesthésie générale
AGA	: American Gastrology Association
AGR	: Anterior Gradient
ASA	: Aminosalicylic acid
CARD	: Caspase activation recruitment domain
CD	: Crohn's disease
CDAI	: Crohn's disease activity index
CP	: Cellule de Paneth
CZP	: Certolizumab pegol
D	: Dimension
DAI	: Dernière Anse Iléale
E. COLI	: Escherichia Coli
ECCO	: European Crohn's and Colitis Organisation
EER	: Echographie endorectale
ETP	: Echographie trans-périnéale
IBD	: Inflammatory bowel disease
IFN	: Interféron
IFX	: Infliximab
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LAP	: Lésion anopérinéale
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MUC	: Gène de mucine
NOD	: Nucleotide-binding oligomerization domain
OCTN	: Organic zwitterions/cation transporters

ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PCD	: Perianal Crohn's disease
PDAI	: Perianal disease activity
PRR	: Pattern recognition receptors
RE	: Réticulum endoplasmique
S	: Semaine
TDM	: Tomodensitométrie
TFF	: Trefoil factors
TGF	: Transforming growth factor
TH	: T helper
TLR	: Toll-like receptors
TNF	: Tumor necrosis factor
UPR	: Unfolded protein response
UST	: Ustekinumab
VDZ	: Vedolizumab



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Buts de l'étude :.....	5
1. Objectif général :.....	5
2. Objectifs spécifiques :.....	5
II. Patients et méthode :.....	5
1. Cadre, type et période d'étude :.....	5
2. Sélection des patients :.....	5
3. Recueil des données :.....	6
4. Analyse des résultats :.....	6
RÉSULTATS	7
I. Données épidémiologiques :.....	8
1. Age :.....	8
2. Sexe :.....	8
3. Niveau socio-économique et couverture sanitaire :.....	9
4. Répartition des patients selon les années :.....	9
5. Antécédents :.....	10
II. Caractéristiques des lésions anopérinéales :.....	11
1. Manifestations cliniques :.....	11
2. Examen proctologique :.....	14
3. Endoscopie et Histologie :.....	14
4. Classification des lésions :.....	16
5. Morphologie :.....	19
III. Caractéristiques de l'atteinte intestinale :.....	21
1. Age au moment du diagnostic :.....	21
2. Topographie :.....	21
3. Phénotype :.....	22
4. Manifestations extra-digestives :.....	22
5. Traitement reçu pour la MC :.....	23
6. Profil évolutif :.....	23
IV. Traitement :.....	24
1. Objectif thérapeutique :.....	24
2. Moyens thérapeutiques :.....	24
3. Indications :.....	26
4. Résultats :.....	26
DISCUSSION	27
I. Rappel :.....	28
1. Historique :.....	28
2. Anatomie :.....	29
3. Physiopathologie de la maladie :.....	33
II. Epidémiologie :.....	43

1. Fréquence :	43
2. Age :	44
3. Sexe :	45
III. Approche diagnostique :	46
1. Délai diagnostique :	46
2. Symptomatologie :	46
3. Diagnostic clinique et endoscopique :	54
4. Diagnostic radiologique :	56
IV. Classification des LAP et scoring :	62
1. Classification de Cardiff :	62
2. Classification annexe APD :	63
3. Classification des fistules :	64
4. Score radiologique de Van Assche :	67
V. Approche thérapeutique :	68
1. Objectifs thérapeutiques :	68
2. Moyens thérapeutiques :	69
3. Indications :	92
CONCLUSION	94
ANNEXES	97
RÉSUMES	105
BIBLIOGRAPHIE	112



INTRODUCTION



La maladie de Crohn (MC) est une entérocolite inflammatoire chronique, idiopathique, granulomateuse et transmurale, évoluant par des poussées entrecoupées de rémissions. C'est une inflammation segmentaire pouvant atteindre n'importe quel segment du tractus digestif.

Outre les localisations classiques iléales et coliques de la MC, des localisations anales et périanales sont fréquentes, et compliquent la maladie dans 22 à 80% des cas.

Elles peuvent être inaugurales ou apparaître au cours de la pathologie intestinale connue, constituant un tournant majeur dans l'évolution naturelle de la maladie. Leur évolution naturelle n'est que rarement favorable, tandis que leur présence représente un facteur de mauvais pronostic d'emblée. Du fait de leur caractère délabrant, mutilant et récidivant altérant l'esthétique périnéale, leur retentissement sur la continence, la sexualité et sur la qualité de vie est colossal (1,2).

Bien que d'étiopathogénie mal connue, plusieurs auteurs avancent le modèle d'une maladie multifactorielle dont les agents seraient vraisemblablement génétiques, auto-immuns, microbiotiques et environnementaux (3).

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, endoscopiques, histologiques, radiologiques et évolutifs. Sa prise en charge est actuellement pluridisciplinaire médicale et chirurgicale et nécessite un suivi à long terme.

Les LAP de la MC sont représentées par l'ensemble des lésions attribuées à la maladie, qui touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale. Les principales lésions élémentaires sont les ulcérations, les suppurations et les sténoses.

La sévérité de ces lésions est corrélée à leur taille et leur retentissement anatomique.

Plusieurs classifications sont proposées pour quantifier cette gravité, la plus courante étant celle de Cardiff qui offre l'avantage de prendre en considération l'ensemble des lésions anales de la maladie (ulcération, fistules et abcès, sténose).

Avec l'avènement des thérapies biologiques, l'usage des immunosuppresseurs, et le recours à de nouvelles techniques chirurgicales plus minimalistes, les résultats de la prise en charge sont plus prometteurs quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Cette évolution vise principalement à préserver la continence, ce qui est le souci majeur chez les malades porteurs de MC.

Pour mieux approcher les particularités des LAP au cours de la MC, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech, dont l'objectif était d'explorer les particularités des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn dans notre contexte.



*MATÉRIELS ET
MÉTHODES*



I. Buts de l'étude :

1. Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques et l'expression des LAP dans la MC, et évaluer leur profil évolutif.

2. Objectifs spécifiques :

- Préciser les caractères épidémiologiques des LAP.
- Enumérer les principaux tableaux cliniques des LAP.
- Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats.
- Etablir le pronostic global des manifestations anopérinéales dans la MC.

II. Patients et méthode :

1. Cadre, type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, étudiant 50 cas de LAP diagnostiqués et suivis au service de gastro-entérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, et ce durant une période de 15 ans et demi, allant de Juin 2004 à Décembre 2019.

2. Sélection des patients :

2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude des patients présentant des LAP reliées à la maladie de Crohn, ayant été hospitalisés au service de gastro-entérologie du CHU Mohamed VI, dont le diagnostic a été retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et radiologiques.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude tous les patients présentant des LAP hors maladie de Crohn, et les patients porteurs de LAP crohniennes perdus de vue.

3. Recueil des données :

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques en recueillant les principales données, listées selon les catégories suivantes, et ce sur une fiche d'exploitation (annexe 1) :

- Les données démographiques : âge, sexe, niveau socio-économique.
- Les données cliniques : antécédents, mode d'apparition, délai d'apparition des symptômes, données de l'examen clinique
- Les données morphologiques : aspect et siège de la lésion, données de l'endoscopie digestive, imagerie (IRM pelvien, Entéroscanner, échographie abdomino-pelvienne).
- Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et microscopiques.
- Les données thérapeutiques médico-chirurgicales.
- Et enfin les données évolutives.

4. Analyse des résultats :

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel dans sa version 2016 pour l'analyse statistique des données. Ces dernières ont été converties en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

L'étude est de type descriptif, nous avons procédé par calcul des moyennes pour les variables quantitatives et par effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Age :

L'âge de nos patients variait entre 13 et 58 ans avec une moyenne de 32 ans.

La figure 1 correspond à la répartition des sujets de notre étude en fonction des différentes tranches d'âge.

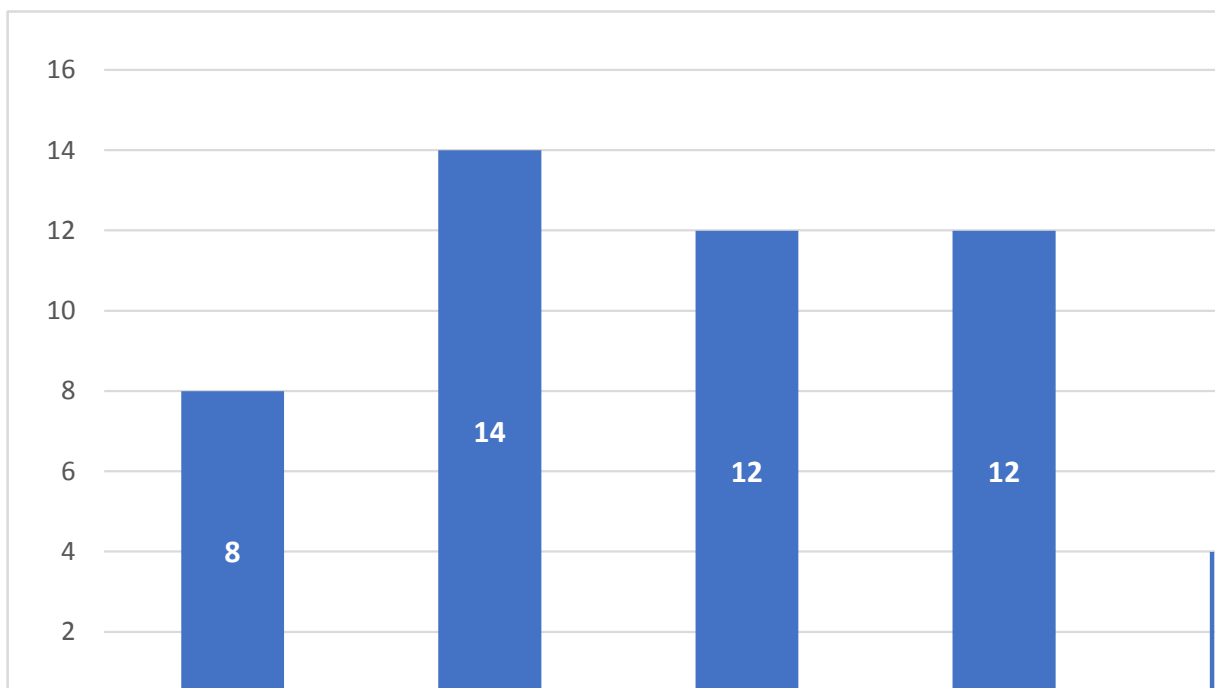


Figure 1: Répartition des sujets selon l'âge

2. Sexe :

Nous avons noté une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio H/F de 1.08. En effet, les hommes représentaient 52% versus 48% pour les femmes, comme représenté sur la figure 2.

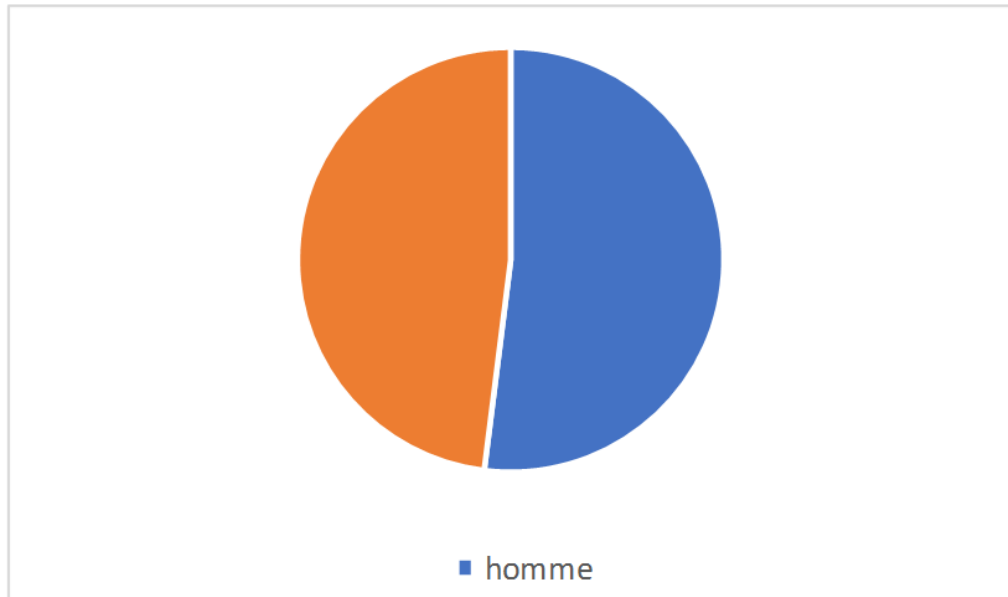


Figure 2: Sex Ratio H/F dans notre série

3. Niveau socio-économique et couverture sanitaire :

80% de nos patients avaient un bas niveau socio-économique, soit n= 40, dont 34 bénéficiaires du RAMED. 20% de nos patients étaient de niveau socio-économique moyen, dont 5 mutualistes.

De la totalité de nos patients, 11 n'avaient aucune couverture sanitaire.

4. Répartition des patients selon les années :

Le nombre maximal des cas de LAP lors de la maladie de Crohn a été noté en 2016 avec 11 cas, soit 22% du nombre total de cas. La moyenne annuelle était de 3,33cas/ an.

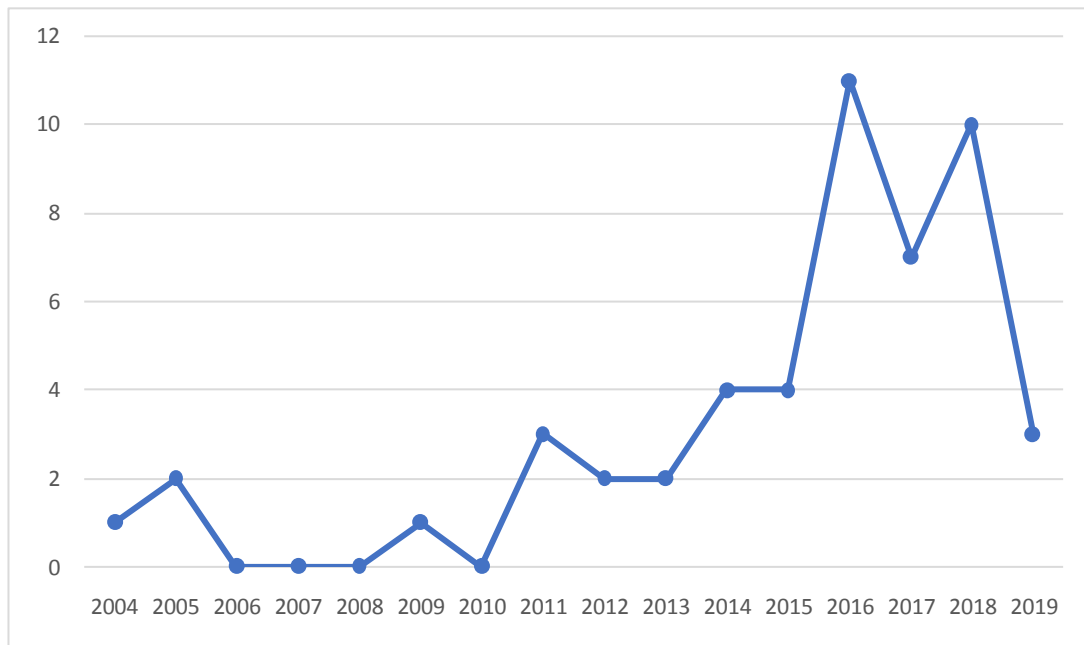


Figure 3 : Répartition des patients selon les années de l'étude.

5. Antécédents :

Nous retrouvons en chef de fil la notion de chirurgie proctologique présente chez 10 patients soit 20% de notre population ; suivie de près par le tabagisme présent chez 18% de nos patients, et puis vient l'appendicectomie retrouvée dans 16% des cas.

Les différents antécédents recensés figurent dans le tableau 1.

Tableau I : Antécédents retrouvés chez nos patients

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentages
Médicaux		
Tuberculose ou contage tuberculeux	1	2%
Diverticulite	1	2%
Cancer colorectal	0	0%
Chirurgicaux		
Appendicectomie	8	16%
Résection intestinale	7	14%
Chirurgie proctologique	10	20%
Toxiques		
Tabagisme	9	18%
Familiaux		
Cas similaires dans la famille	1	2%

En ce qui concerne les antécédents familiaux, une de nos patientes avait des antécédents familiaux de maladie de Crohn (sœur jumelle et frère aîné).

II. Caractéristiques des lésions anopérinéales :

1. Manifestations cliniques :

2.1. Délai entre la survenue de la LAP et le diagnostic de la MC :

La moitié (50%) de nos patients présentaient déjà une MC diagnostiquée avant l'apparition des LAP. Cinq patients ont vu les LAP apparaître au cours de la même année que le diagnostic. Chez les 20 patients restant, le délai moyen d'apparition des LAP était de 5,23 ans.

Chez 21 patients, soit dans 42% des cas, le diagnostic de LAP a précédé le diagnostic de MC.

Chez 8% de nos patients, les deux diagnostics ont été faits de façon concomitante.

2.2. Symptomatologie révélatrice :

a. Lésions anopérinéales :

Les lésions retrouvées dans notre série sont :

- Des fistules anales, retrouvées chez 38 patients, soit 76% des cas.
- Des fissures anales étaient présentes dans 36% des cas.
- Un abcès a été retrouvé dans 24% des cas.
- Des ulcérations ont été retrouvées chez 6 patients, soit 12% des cas.
- Une sténose a été retrouvée chez 3 patients, soit 6% des cas.
- Des pseudo-marisques ont été retrouvées chez 11 patients, soit 22% des cas.
- Des hémorroïdes étaient présentes chez 2 patients, soit 4% des cas.

La figure ci-dessous (Figure 4) résume l'ensemble des manifestations anopérinéales retrouvées chez nos patients.

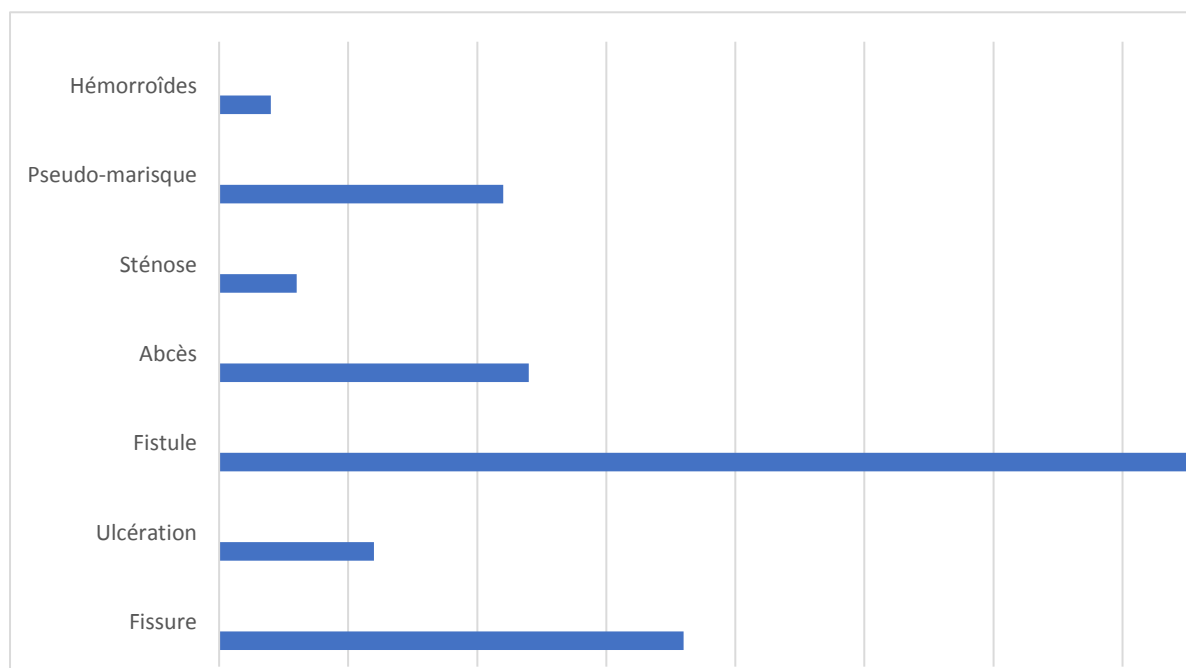


Figure 4 : Lésions anopérinéales retrouvées chez nos patients

b. Signes cliniques proctologiques :

La symptomatologie proctologique était répartie comme suit :

- Des proctalgies chez 18 patients, soit 36% des cas.
- Un écoulement purulent chez 21 patients, soit 42% des cas.
- Une rectorragie chez 8 patients, soit 16% des cas.
- Un prurit anal chez 3 patients, soit 6% des cas.
- Une incontinence anale chez 2 patients, soit 4% des cas.
- Notons qu'un patient a présenté une fécalurie.

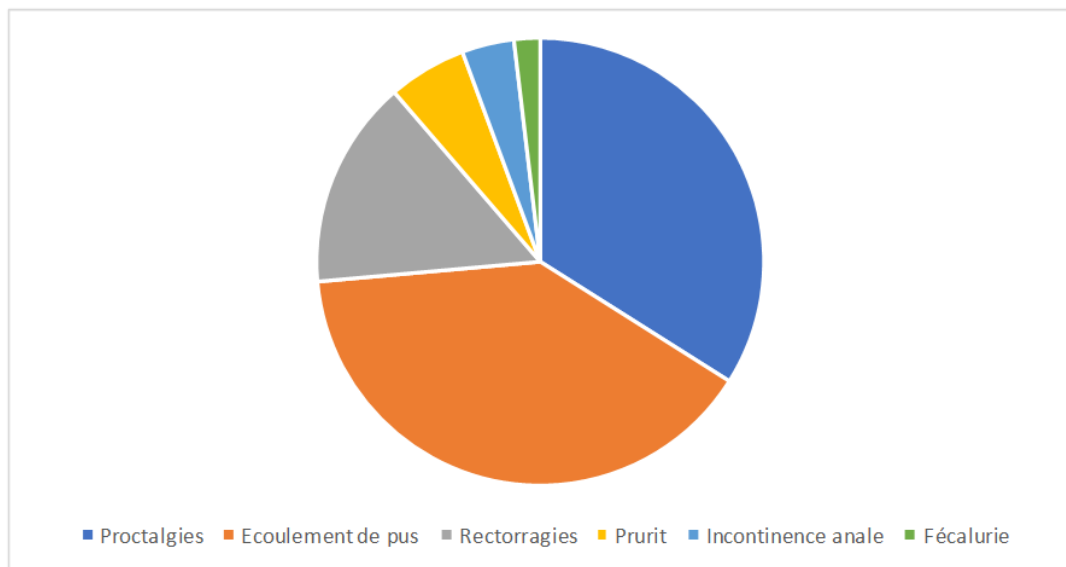


Figure 5 : Signes proctologiques retrouvés dans notre série

c. Signes cliniques digestifs :

Les douleurs abdominales étaient présentes chez 29 patients soit 58% des patients, et des diarrhées chez 37 patients soit 74%.

d. Signes cliniques généraux :

Dans notre étude, 26 patients présentaient une altération de l'état général, soit 52% des cas. Une fièvre a été retrouvée chez un seul patient.

2. Examen proctologique :

A l'issue de l'examen proctologique, nous avons retrouvé :

- Des fissures cutanées chez 18 patients, soit 36% des cas.
- Des pseudo-marisques inflammatoires chez 9 patients, soit 18% des cas.
- Des orifices fistuleux chez 16 patients, soit 32% des cas.
- Des hémorroïdes chez deux patients, soit 4% des cas.

3. Endoscopie et Histologie :

3.1. Coloscopie :

Une coloscopie a été faite chez 45 de nos patients et a mis en évidence les données suivantes :

- Des ulcérations aphtoïdes chez 18 patients et longitudinales chez 2 patients.
- Des pseudo-polypes chez 17 patients.
- Un aspect érythémateux de la muqueuse chez 19 patients.
- Des orifices fistuleux chez 4 patients.
- Une sténose colique chez 3 patients.
- Une collection a été retrouvée chez un patient.
- Une sténose de la valvule iléo-caecale chez 2 patients.
- Une sténose anale serrée chez un patient.
- Des signes de gravité coloscopiques, à type d'ulcérations en puits, ont été retrouvés chez 2 patients.
- Une coloscopie sans anomalies macroscopiquement visibles a été retrouvée chez 12 patients.

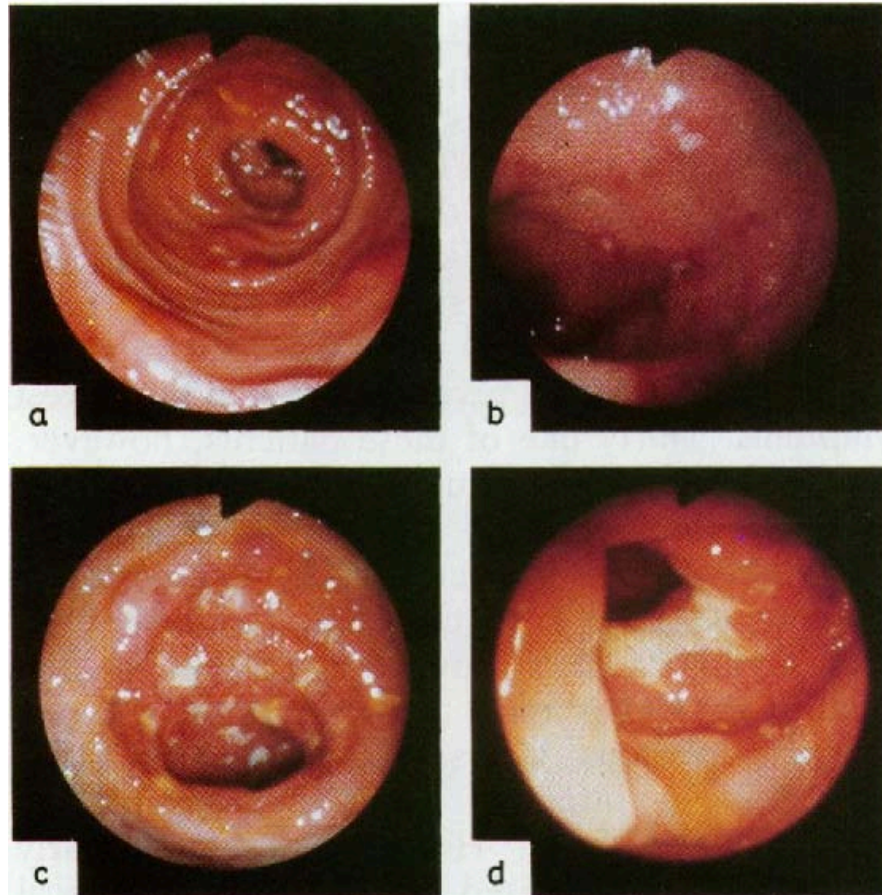


Figure 6 : Images endoscopiques lors d'une poussée de MC (4) :

- a. Ulcération aphtoïde au niveau de l'iléon terminal
- b. Ulcérations aphtoïdes multiples
- c. Ulcérations multiples
- d. Sténose iléocolique rigide

3.2. Recto-sigmoïdoscopie :

La recto-sigmoïdoscopie nous a permis d'apprécier :

- L'état du canal anal, qui était inflammé chez 2 patients et induré chez un patient.
- L'état de la muqueuse rectale qui était érythémateuse chez 6 patients et inflammée chez 4 patients.
- La présence d'orifices fistuleux chez 16 patients.
- Des marisques d'allure non spécifique chez 9 patients.
- Des hémorroïdes chez 2 patients.
- Des ulcérations anales d'allure spécifique chez 5 patients.

- Des polypes chez 3 patients.
- Une sigmoïdite érosive et exulcérée chez 1 patient.
- Aucune anomalie n'a été retrouvée chez 7 patients.

3.3.Histologie :

Chez les malades ayant bénéficié de biopsies, nous avons retrouvé :

- En majorité, une inflammation chronique avec un granulome épithélio-gigantocellulaire sans nécrose caséuse chez 17 patients.
- Une iléo-colite inflammatoire chronique compatible avec la MC chez 15 patients.
- Une colite ulcéreuse avec désorganisation architecturale chez 3 patients.
- Une biopsie sans spécificité chez 1 patient.
- 14 patients n'ont pas bénéficié d'examen anatomopathologique.

4. Classification des lésions :

Afin de classer nos lésions anopérinéales, nous avons utilisé le score de Cardiff (Annexe 2).

4.1. Ulcérations :



Figure 7 : Ulcération linéaire du périnée chez un patient du service d'HGE du CHU Med VI

25 patients avaient des ulcérations soit 50% des cas, 16 patients classés U1a et 9 patients U1b.

4.2. Fistules :



Figure 8 : Périnée polyfistuleux chez un patient du service d'HGE du CHU Med VI

Les fistules anales étaient présentes chez 36 patients soit un taux de 72 % répartis comme suit :

- 16 patients classés F1a soit 32%.
- 8 patients classés F1b soit 16%.
- 3 patients classés F2d soit 6%.
- 9 patients classés F2e soit 18%.

4.3. Sténoses :



Figure 9 : Sténose anale chez un patient du service d'HGE du CHU Med VI

Les sténoses anales ont été réparties comme suit :

- S1c chez un patient.
- S2a chez un patient.
- S2b chez un patient.

4.4. Abcès :



Figure 10 : Abcès périanal avec lésions pseudocondylomateuses chez un patient du service d'HGE du CHU Med VI

12 patients avaient un abcès périnéal, soit 24% des cas.

Les LAP classées selon Cardiff sont rassemblées sur la figure suivante :

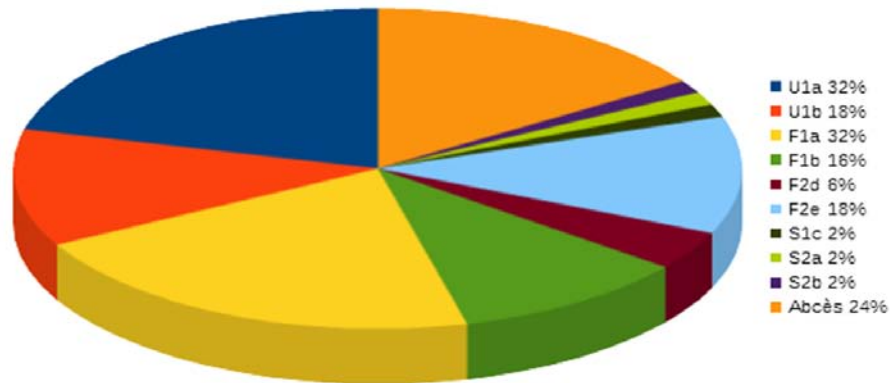


Figure 11 : Répartition des LAP selon Cardiff dans notre série

5. Morphologie :

5.1. IRM pelvienne :

Chez les patients ayant bénéficié d'IRM pelvienne, nous avons constaté :

- La présence de collection chez 8 patients.
- Un épaissement du carrefour iléo-caecal chez 8 patients.
- Un épaissement de la charnière recto-sigmoïdienne chez 6 patients.
- L'infiltration de la graisse de voisinage chez 8 patients.
- Des trajets fistuleux ont été retrouvés chez 22 patients dont la localisation a été consignée dans la figure suivante :
- Un abcès a été retrouvé chez 2 patients.
- Une sténose et une sclérolipomatose ont été retrouvées chez un patient.
- L'IRM était sans particularité chez un patient.
- 20 patients n'ont pas bénéficié d'IRM.

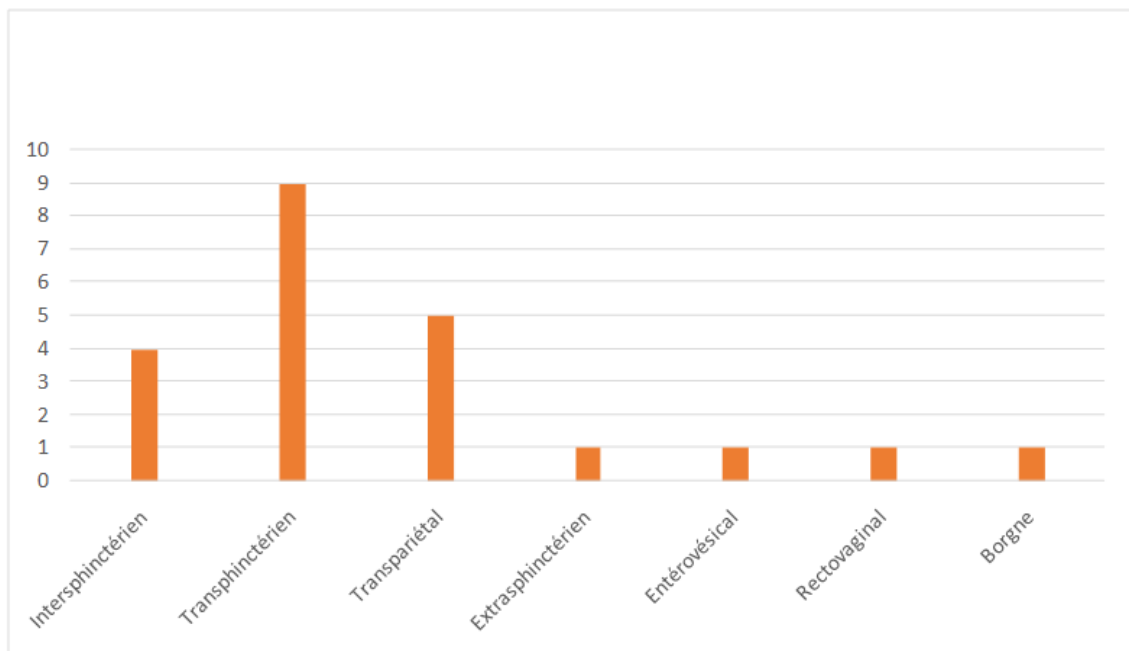


Figure 12: Trajet fistuleux de nos patients retrouvés sur l'IRM pelvienne

5.2. Entéro-scan :

30% de nos patients ont bénéficié d'un entéroscanner. Les résultats étaient les suivants :

- Un épaissement du carrefour iléo-caecal chez 10 patients.
- Une sténose de la DAI chez 4 patients.
- Des fistules iléo-cutanées chez 2 patients et périanales chez 3 patients.
- Une sclérolipomatose chez 5 patients.
- Un épaissement rectal chez un patient.
- Un épaissement pariétal chez un patient.
- Un abcès chez un patient.
- Des adénopathies locorégionales chez 5 patients.

5.3. Echographie abdominopelvienne :

Chez les 9 patients ayant bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne, nous avons retrouvé :

- Un épaissement de la DAI chez 5 patients.

- Une collection péritonéale chez 4 patients.
- Une infiltration de la graisse de voisinage chez 2 patients.
- Et un épaissement rectal chez un patient.

III. Caractéristiques de l'atteinte intestinale :

1. Age au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic de la MC intestinale était de 28,5 ans, avec des extrêmes allant de 13 à 42 ans.

2. Topographie :

L'atteinte intestinale au cours de la maladie de Crohn peut siéger au niveau grêlique, iléo-caecal ou colique.

Dans notre étude, l'atteinte intestinale était grêlique chez 2 patients, iléo-caecale chez 31 patients, colique chez 8 patients, elle était absente chez 9 patients. (Figure 13)

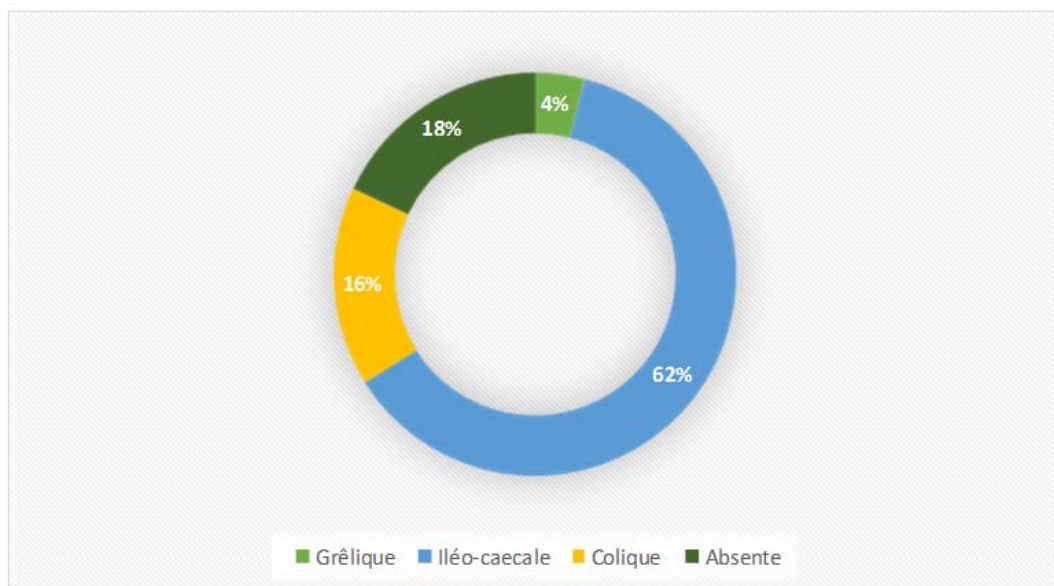


Figure 13: Localisation de l'atteinte intestinale de la MC

3. Phénotype :

Dans notre étude, on remarque la nette prédominance du phénotype ulcérant, retrouvé chez 25 patients, soit 50% des cas. Suivi de la combinaison des phénotypes sténosant et ulcérant retrouvée chez 10 patients, soit 20% des cas. Le phénotype sténosant a été retrouvé chez 9 patients, soit 18% des cas. Le phénotype le moins représenté est le phénotype inflammatoire avec seulement 6 patients, soit 12% des cas (Figure 14).

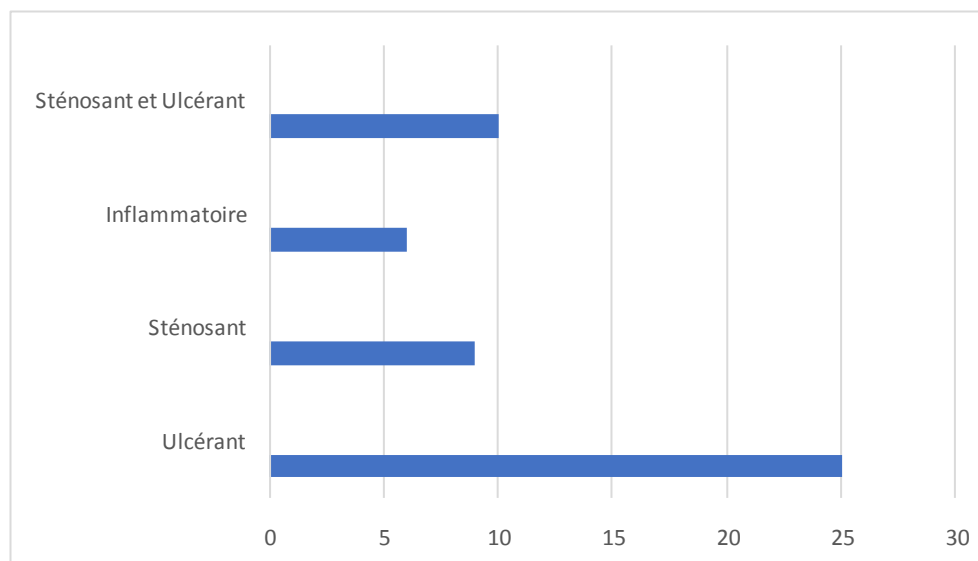


Figure 14: Phénotypes de la MC dans notre série

4. Manifestations extra-digestives :

La symptomatologie extra-digestive a été notée chez 14 patients, de type :

- Articulaire dans 12 cas.
- Oculaire (BAV) dans 4 cas.
- Cutanée (érythème noueux) dans 2 cas.



Figure 15 : Erythème noueux

5. Traitement reçu pour la MC :

Le diagnostic d'une MC intestinale chez 25 de nos patients a nécessité l'instauration d'un traitement médical.

Les différents traitements reçus par nos patients sont schématisés dans le tableau 2.

Tableau II: Traitements reçus par nos patients pour leur MC.

Molécules administrées	Nombre de cas	Pourcentage en %
CTC seule	9	18
Bi-ATB seule	2	4
CTC + Bi-ATB	7	14
Bi-ATB + 5 ASA	3	6
5 ASA seul	2	4
Azathioprine seule	1	2
6 mercaptopurine seule	1	2
Anti- TNF	0	0

6. Profil évolutif :

La maladie était chronique active (rechutes fréquentes tous les ans) dans 10 cas (20%), d'évolution discontinue (poussées alternant avec les rémissions, mais moins d'une par an) dans 22 cas (44%), et dans 7 cas (14%), les rechutes étaient rares. La durée du suivi ne permettait pas de juger de l'activité de la maladie chez 11 patients (22%).

IV. Traitement :

1. Objectif thérapeutique :

L'objectif thérapeutique principal est l'amélioration de la qualité de vie des patients, ceci est possible en obtenant une cicatrisation durable grâce à la fermeture des trajets fistuleux, avec le moins de séquelles possibles, tout en préservant la fonction sphinctérienne. Les symptômes doivent être contrôlés. Eviter la progression, la récurrence des lésions et les chirurgies délabrantes est aussi un objectif primordial.

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Traitement médical :

Des mesures hygiéno-diététiques ont été instaurées chez tous nos patients. Des bains de siège à l'eau tiède et le contrôle de la diarrhée ont été préconisés.

Le traitement de fond a été prescrit chez tous nos patients avec des contrôles clinico-biologiques (symptomatologie digestive, extra digestive et proctologique, bilan hépatique et numération formule sanguine) chaque 3 semaines à 3 mois.

- Les Anti-TNF ont été prescrits chez 16 de nos patients (32% des cas) :
 - o L'Infliximab a été prescrit chez 8 patients.
 - o L'Adalimumab a été prescrit d'emblée chez 5 patients, et en relais à l'Infliximab suite à une rupture de stock chez 3 patients.
- Les immunosuppresseurs ont été prescrits chez 25 patients (50% des cas):
 - o L'Azathioprine a été prescrite chez 17 patients.
 - o Le 6 mercaptopurine a remplacé l'Azathioprine chez 8 patients, suite à une mauvaise tolérance digestive ou hématologique.
- La combothérapie, faite de l'association d'un immunosuppresseur à l'Infliximab, a été démarrée chez 5 patients (10% des cas).

- Des amino-salicylés ont été prescrits seuls chez 2 patients, et en association aux immunosuppresseurs chez 9 patients (18% des cas).
- Un patient a été mis sous Méthotrexate.

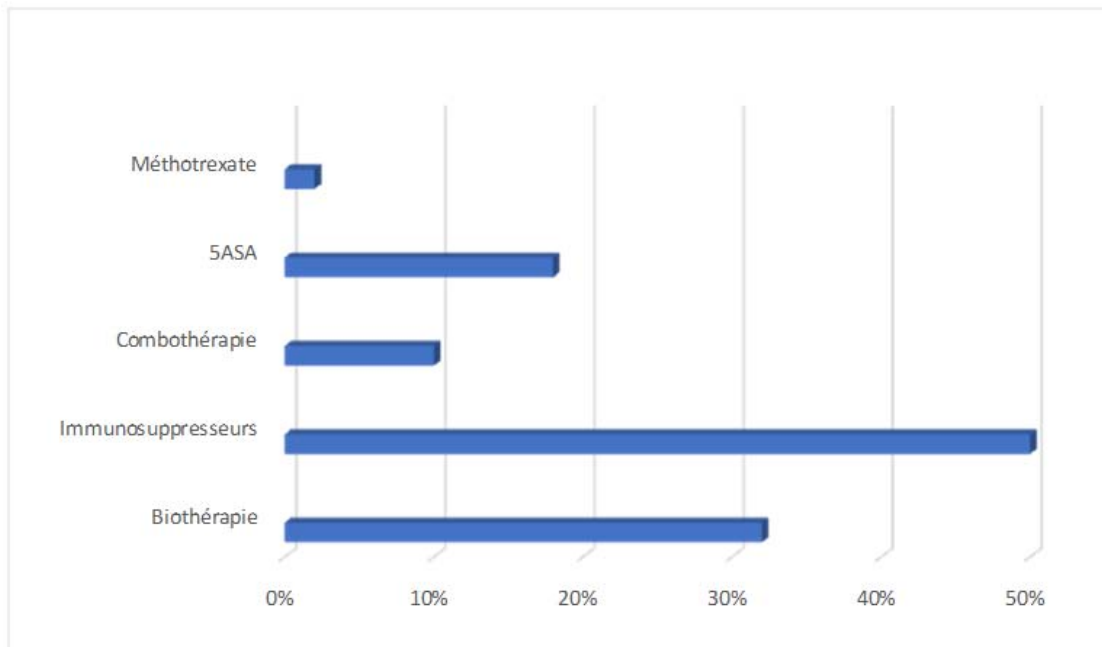


Figure 16: Traitement de fond dans notre série

2.2. Traitement chirurgical :

Parmi nos patients, 25 ont bénéficié d'une intervention chirurgicale lors de leur prise en charge.

- 4 ont bénéficié d'une adhésiolyse.
- 8 patients ont eu une résection iléo-caecale avec anastomose.
- 14 patients ont bénéficié d'une fistulectomie.
- 8 patients ont subi un drainage avec MEP de sétons de drainage.
- 2 patients ont bénéficié de dilatations aux bougies.
- Un patient a bénéficié d'une colectomie et un autre a bénéficié d'une colostomie de propreté.

3. Indications :

3.1. Fistules et suppurations :

Chez 16 patients porteurs de fistules, un traitement anti-TNF a été instauré, soit 32% des cas, associé à une fistulectomie chez 14 patients, soit 28% des cas. Chez 8 patients présentant des abcès, soit 16% des cas, un drainage avec mise en place de sétons a été indiqué, en plus d'une bi-antibiothérapie faite de Ciprofloxacine et de Métronidazole.

3.2. Sténose :

La sténose d'un seul patient a cédé à la dilatation au doigt, alors que les deux autres ont bénéficié de dilatations aux bougies.

3.3. Ulcérations :

Les patients présentant des ulcérations de la MC ont été d'emblée mis sous traitement anti-TNF, en guise de traitement symptomatique.

4. Résultats :

Alors que 3 malades soit 6% des cas étaient perdus de vue, l'évolution post-thérapeutique a pu être précisée pour 47 malades soit 94% des cas.

- 80% des cas, soit 40 patients, ont pu recouvrir un transit intestinal normal avec une fréquence de selles de 1-2 par jour.
- 7 patients avaient toujours une diarrhée avec 3-4 selles par jour.
- Un syndrome de Koenig persistait chez 2 patients, ainsi qu'un syndrome rectal.
- La persistance d'un écoulement purulent a été notée chez un patient.
- 5 patients sur 14, soit 10% des cas, gardaient des manifestations extra-digestives à type d'arthralgies.



DISCUSSION



I. Rappel :

1. Historique :

La découverte de la maladie de Crohn est relativement récente, remontant au début du XXème siècle.

Effectivement, en 1913, Dalziel (5) publia le résultat d'autopsie de treize patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn.

En 1921, Gabriel (6) procède à l'analyse histologique des fistules anales non tuberculeuses

où il découvre des granulomes à cellules géantes. Ce n'est qu'en 1932 que Crohn, Ginsburg et Oppenheimer (7) décrivaient les symptômes de l'iléite terminale inflammatoire qui portera donc le nom de maladie de Crohn. Deux ans plus tard, Bissel (8) évoque le lien étiologique probable entre la maladie de Crohn iléocolique et les lésions anales. Ce n'est qu'en 1938 que Penner et Crohn (9) décrivent le premier cas de fistule périanale chez un patient souffrant d'iléite terminale.

En 1959, Morson et Lockhart-Mummery (10) retrouvent quant à eux, des granulomes giganto-cellulaires sans nécrose caséuse dans les lésions anales des patients atteints de la maladie. Lockhart-Mummery s'associe à Gray en 1965 (11), pour démontrer qu'une lésion anale isolée peut être la manifestation initiale de la maladie de Crohn.



Figure 17 : Burrill Bernard Crohn

2. Anatomie :

Sur une coupe frontale le canal anal est limité par les deux lignes ano-cutanée et ano-rectale de Hermann. Les colonnes de Morgagni, saillies radiales verticales, laissent voir par transparence sous la muqueuse, les pelotons veineux qui assurent l'étanchéité du canal, sous le nom de coussinets élastiques de Thomson et dont la dilatation pathologique donne les hémorroïdes internes.

À la jonction ano-rectale, vers le haut, une série de replis valvulaires également décrits par Morgagni constitue la ligne pectinée qui correspond au tiers inférieur du sphincter interne. La muqueuse présente les orifices des glandes cryptiformes d'Hermann et Desfosses qui sont logées dans la sous-muqueuse au niveau des cryptes de Morgagni et les orifices des glandes sous-pectinéales plus bas. Certains des prolongements glandulaires traversent le sphincter interne voire le sphincter externe, s'insinuant entre les couches musculaires longitudinales. Leur inflammation est à l'origine des fistules anales.

À la jonction ano-cutanée, vers le bas, la peau est plissée, radiaire péri-orificielle, se dépliant quand l'anus se dilate. Elle présente des poils avec des glandes sébacées et sudoripares ou glandes circumanales de Gay, expliquant la formation des furoncles et abcès de la marge de l'anus.

Sur une coupe sagittale l'angulation de la jonction ano-rectale est de 100, réalisant le « cap anal » que soutend le faisceau rétro-rectal du m. levator ani. Chez la femme, c'est l'un des moyens d'appui du col utérin, par cul-de-sac recto-vaginal de Douglas interposé.

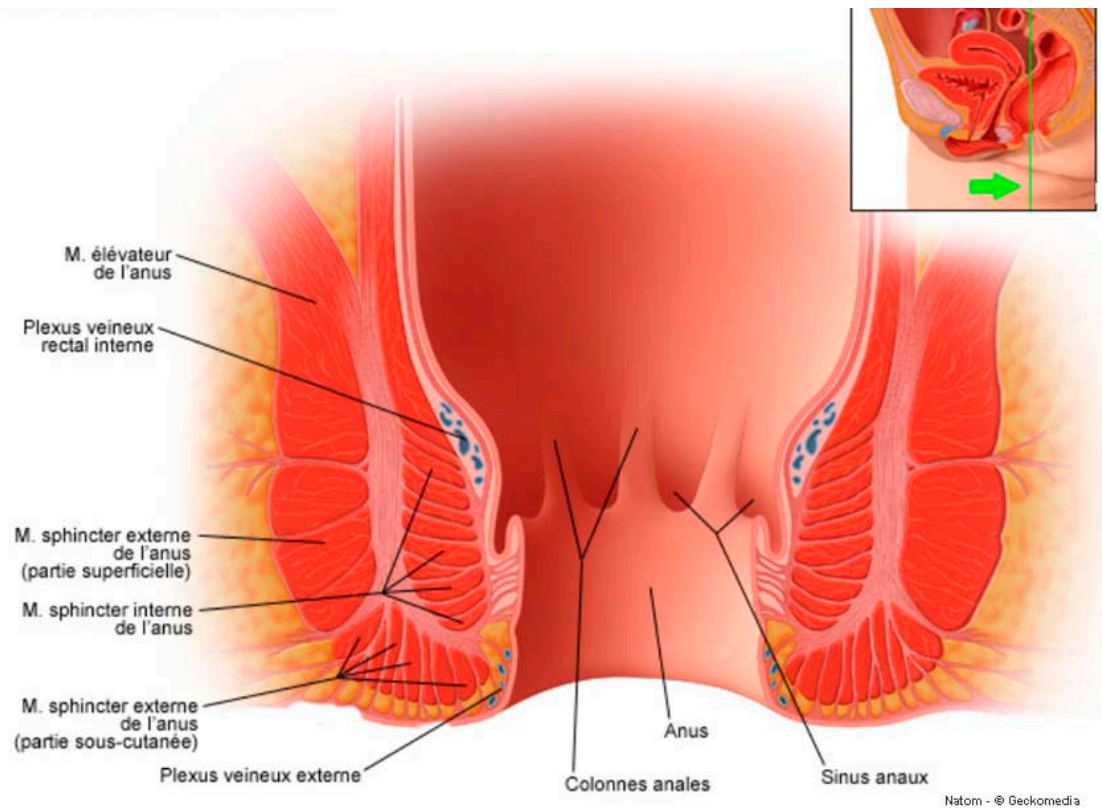


Figure 18 : Coupe frontale du rectum

2.1. Musculature anale :

a. Sphincter externe :

Il s'agit d'un muscle strié formé de trois couches concentriques :

- une couche profonde annulaire.
- une couche moyenne elliptique, entrecroisée sur le coccyx et le raphé ano-coccygien en arrière ainsi que sur le noyau fibreux central du périnée en avant.
- une couche sous-cutanée elle aussi entrecroisée en avant et en arrière, envoyant des expansions vers le muscle bulbo-caverneux et le muscle transverse superficiel du périnée.

C'est le nerf pudendal issu de la racine S3-S4 qui assure la commande motrice, cheminant à travers la graisse de la fosse ischio-rectale où se collectent les abcès.

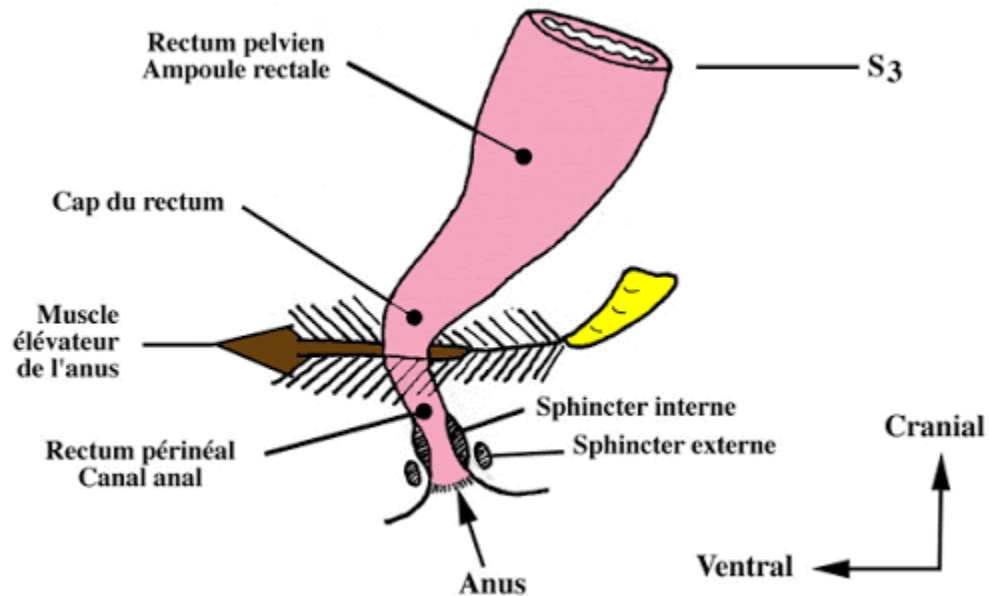


Figure 19 : Coupe sagittale du rectum

b. Muscle releveur de l'anus :

Il s'agit également d'un muscle strié. Les contingents ilio et ischio-réto-rectaux vont tirer vers le haut et l'avant, fermant le cap anal et tronçonnant le bol fécal.

Des fibres pubo et ilio-pré-rectales viennent former le muscle pré-rectal de Henlé.

En arrière, des fibres recto-coccygiennes décrites par Treitz, constituent le muscle retractor ani.

Enfin, certaines fibres toutes inférieures naissent du noyau fibreux central du périnée, entourent le sphincter strié par l'arrière, se prolongeant, chez l'homme seulement, par des fibres recto-urétrales.

À la jonction recto-ale, les fibres du muscle levator ani s'intriquent avec la couche musculaire lisse externe de la paroi rectale, surtout en avant et sur les côtés, pour constituer l'arcade de Laimer.

c. Musculature pariétale de l'anus :

C'est le troisième constituant. Il s'agit de fibres lisses, circulaires et longitudinales. Sur une coupe frontale la couche musculaire circulaire, interne, s'épaissit pour former le sphincter interne.

La couche longitudinale, externe, est constituée par trois types de fibres :

- Les fibres les plus internes soulèvent la muqueuse anale pour y former l'armature des colonnes de Morgagni. Certaines amarrent la ligne pectinée et forment un lit pour les plexus veineux hémorroïdaux internes. Elles sont décrites sous le nom de ligament de Parks.
- Les fibres moyennes traversent les trois faisceaux du sphincter strié et s'étalent à la face profonde de la peau de la marge de l'anus ; c'est le muscle corrugator cutis ani. Ces fibres en éventail constituent un septum latéral décrit sous le nom de fascia péri-anal de Morgan qui séparent les faisceaux sous-cutanés et profond du sphincter externe, et rejoint en avant le noyau fibreux central du périnée.
- Les fibres externes s'arrêtent en regard de l'ancrage des fibres striées du muscle levator ani, participant à l'épaississement qu'est l'arcade de Laimer.

2.2. Espace celluleux :

Entre ces différentes couches musculaires des espaces cellulo-graisseux ont été décrits. Certains, virtuels à l'état normal, n'apparaissent que lors des phénomènes infectieux ou de leur extension. Ils sont au nombre de :

- L'espace péri-anal sous-cutané est limité par la jonction cutané-muqueuse de la marge de l'anus et le tiers inférieur du canal anal en dedans, le fascia de Morgan en dehors et les fibres réfléchies du ligament de Parks en haut. Il correspond aux faisceaux profond et moyen du sphincter externe, aux plexus veineux hémorroïdaux externes et aux glandes circum-anales de Gay. Limité et clos assez hermétiquement, les abcès qui s'y collectent sont rapidement très douloureux.
- L'espace inter-sphinctérien se situe entre le sphincter interne en haut et le faisceau profond du sphincter externe en bas. Vers le haut et le dehors cet espace communique avec les espaces qui séparent les couches de fibres longitudinales de la paroi rectale, entre lesquelles certains abcès peuvent fuser.

- L'espace circumanal sous-muqueux est limité par la muqueuse des deux tiers supérieurs du canal anal en dedans, les fibres réfléchies du ligament de Parks en bas, et le sphincter interne en dehors ; il est le siège des glandes de Hermann et Desfosses, des plexus veineux hémorroïdaux internes et des artérioles et lymphatiques sous-muqueux.
- La fosse ischio-rectale est comblée de tissu graisseux ; elle est limitée par la peau en bas, le sphincter externe en dedans, le muscle levator ani en haut et la tubérosité ischiatique avec le repli falciforme du ligament sacro-tubéral en dehors. Les vaisseaux et nerfs pudendaux y cheminent.
- L'espace du releveur situé dans l'épaisseur du muscle levator ani permet à certaines collections abcédées de s'étendre latéralement et en arrière de la jonction ano-rectale, voire du côté contro-latéral.
- L'espace pelvi-sous-péritonéal n'a que de lointains rapports avec le canal anal ; il est fermé en dedans par la lame hypogastrique pubo-sacrée qui contient les vaisseaux hémorroïdaux moyens, l'uretère et les nerfs du plexus hypogastrique inférieur.
- L'espace péri-rectal est situé entre la celluleuse péri-rectale en dedans et la lame hypogastrique en dehors ; il correspond à la loge péri-rectale.

3. Physiopathologie de la maladie :

La maladie de Crohn est une affection qui jusqu'à lors n'a pas encore dévoilé tous ses secrets. Les mécanismes, n'étant pas clairement définis, on admet actuellement qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle, et que seules des hypothèses physiopathologiques sont avancées, et ceci malgré le très grand nombre d'études qui ont été menées à ce sujet.

Les progrès récents ont cependant permis de décrire des processus biologiques clés qui sont probablement à l'origine de l'inflammation muqueuse.

Une chaîne de causalité archaïque permet de schématiser les processus biologiques majeurs qui sont probablement impliqués dans l'inflammation de la muqueuse intestinale.

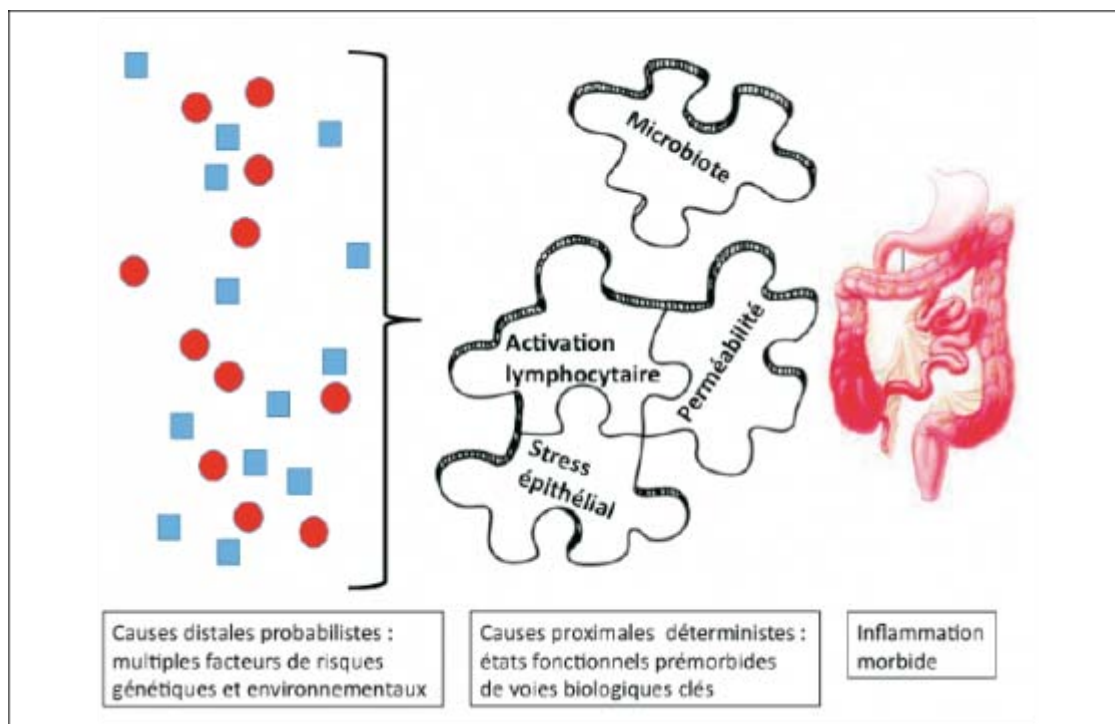


Figure 20 : chaîne de causalité de la MC

La pathogénie de la MC comprendrait donc des causes distales et des causes proximales. Les fonctions biologiques clés prennent alors un aspect prémorbide aboutissant à l'inflammation morbide.

3.1. Causes distales probabilistes :

Ce sont des causes éloignées du mécanisme biologique, et donc considérées distales, mais aboutissant à l'inflammation muqueuse. Cependant, ces causes-là ne peuvent entraîner, à elles seules, la maladie. Elles définissent un terrain à risque et sont donc dites probabilistes.

L'inflammation muqueuse est la résultante de l'interaction de facteurs endogènes et exogènes.

a. Facteurs endogènes génétiques :

Dès la découverte de la MC, des formes familiales ont été identifiées, certaines impliquant des jumeaux monozygotes faisant suspecter une implication génétique dans l'apparition de la maladie.

Les études menées ont permis d'identifier plus de 160 gènes impliqués dans la MC (12). Parmi eux, nous retrouvons le gène NOD2/CARD15, dont les mutations représentent les facteurs de risques les plus forts et les plus spécifiques de la MC, et prédisent la réponse des LAP à

l'antibiothérapie, occasionnant une mauvaise réponse antibiotique chez les patients porteurs du gène muté (13).

L'apparition de LAP dans la MC a été associée à la présence d'un locus de susceptibilité au niveau du chromosome 5 (14,15), sur 5q31, qui code pour l'OCTN, un transporteur de carnitine, dont les variantes sont liées aux LAP(15-17).

Selon certaines hypothèses, une activité OCTN défaillante réduirait le transport de carnitine, causant une défaillance de l'oxydation au niveau de l'épithélium intestinal, favorisant la multiplication bactérienne (18).

Bien qu'il existe un très grand nombre de gènes impliqués dans la susceptibilité à la MC et aux LAP, le génotypage ne présente aucun intérêt pour dépister les sujets à risques, étant donné que les variations génétiques, individuellement, ont un effet faible, et nous ne savons toujours pas quelles combinaisons de gènes sont plus susceptibles de porter un effet morbide (19).

Certaines études sur les facteurs ethniques, ont associé les races non caucasiennes à l'apparition des LAP au cours de la MC (20).

b. Facteurs exogènes environnementaux :

La prévalence de cette maladie augmente rapidement en Europe et en Amérique du Nord pendant la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, et devient de plus en plus fréquente dans le reste du monde du fait de l'adoption d'un style de vie occidental (21). La MC affecte d'abord les populations aisées et urbaines puis se généralise à toute la population (19).

Les habitudes alimentaires peuvent aussi être incriminées dans la MC. Les travaux actuels s'orientent plus particulièrement sur le rôle des fibres, des protéines animales et des graisses dans la ration alimentaire (22). La consommation importante de protéines animales par les malades a été rapportée dans plusieurs travaux (23).

La survenue de gastroentérites dans l'enfance, les infections intestinales banales, la surincidence des infections ORL et de l'appendicite semblent être impliquées (24). Ainsi, les infections et les traitements antibiotiques qui s'en suivent, causent un déséquilibre au niveau du microbiote intestinal favorisant la survenue de la MC (19).

Le seul facteur exogène universellement reconnu pour son implication dans la MC est le tabac. Sa consommation aggrave la maladie, et le sevrage tabagique devrait être envisagé comme objectif thérapeutique (25).

Une hypothèse hygiéniste prenant l'eau chaude au robinet, comme marqueur d'hygiène et de confort domestique, veut que l'amélioration du confort et de l'hygiène puisse participer à l'épidémie de la MC. Il semblerait qu'une diminution de l'exposition aux parasites intestinaux puisse favoriser le développement des MICI, notamment la MC.

Une autre hypothèse, nommée l'hypothèse de la chaîne de froid, relierait l'augmentation de la prévalence de la MC au développement de la réfrigération domestique, qui entraînerait un contact plus fréquent avec des bactéries se multipliant au froid de type *Yersinia* et *Pseudomonas*, qui pourraient provoquer une inflammation chez des sujets à risque (26).

En somme, ces multiples facteurs génétiques et environnementaux augmentent le risque de développer la maladie, sans l'assurer, car aucun de ces facteurs n'est ni nécessaire ni suffisant.

3.2. Causes proximales :

Les causes proximales, dites déterministes, sont des états fonctionnels prémorbides des voies biologiques clés, constituées par le microbiote intestinal, les cellules épithéliales et les facteurs immunologiques, induisant une réponse inflammatoire.

a. Le microbiote intestinal :

Le premier chaînon déterministe serait la dysbiose (27). C'est un concept ambigu suggérant qu'un microbiote puisse être morbide lors d'un déséquilibre de la flore intestinale. Dans la MC, cette dysbiose est caractérisée par un excès de bactéries du phylum des Bacteroidetes et un déficit de bactéries du phylum des Firmicutes (19).

Dans la MC luminale, certains antigènes responsables de l'inflammation intestinale proviendraient de la flore microbienne locale. L'inflammation serait donc dépendante de la présence d'un microbiote normal, alors qu'en son absence, il n'y aurait pas de maladie. Ainsi, les lésions inflammatoires seraient prédominantes au niveau des zones les plus concentrées en bactéries, à savoir l'iléon et le colon (28).

Grâce à la présence majoritaire d'E.coli entéro-adhérents dans la muqueuse iléale chez plusieurs patients souffrants de MC (29,30), l'hypothèse microbiologique a fait suspecter l'implication d'une bactérie unique, dont le lien cause-conséquence serait déterminant de la maladie. Cependant, plusieurs micro-organismes associés à l'inflammation intestinale ont aussi prouvé leur rôle dans l'apparition de la maladie, comme le Chlamydia Pneumoniae, Listeria Monocytogenes, Mycobacterium avium paratuberculosis (31-33). Ces microbes de passage, faiblement virulents pour la population générale, peuvent exercer un rôle pathogène chez des sujets à risque.

b. Les cellules épithéliales :

b.1. Physiologie intestinale :

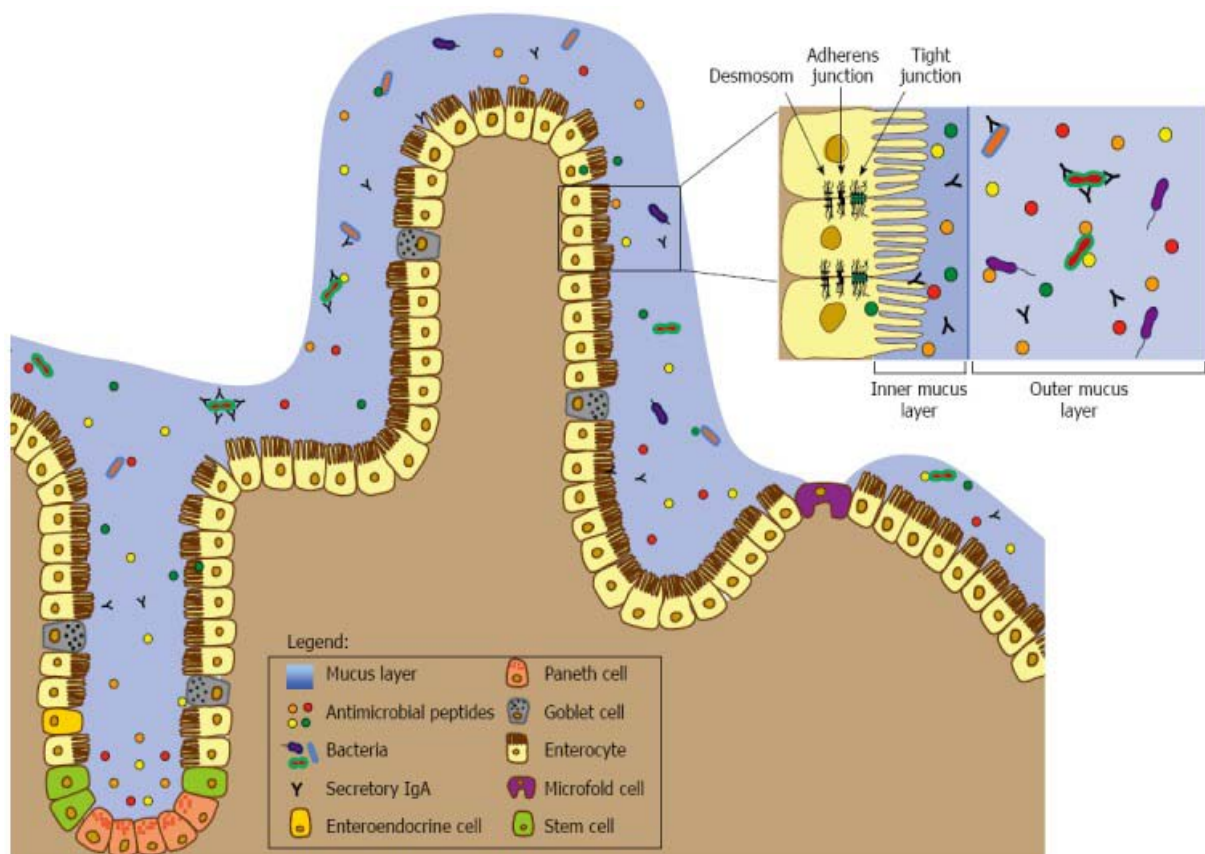


Figure 21 : Physiologie de la cellule épithéliale

La muqueuse intestinale est bordée par un épithélium spécialisé où l'on dénombre quatre types de cellules : les cellules épithéliales, les cellules en gobelet, les cellules de Paneth et les cellules endocrines.

La cellule épithéliale, appelée aussi cellule absorbante ou entérocyte, est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium intestinal. Elle a pour rôle principal l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments.

Les cellules à mucus (nombreuses au niveau du côlon) renferment des granules intracytoplasmiques, les mucines, qui sont des glycoprotéines codées par au moins neuf gènes, dont principalement le gène MUC2. Les mucines déterminent les propriétés rhéologiques du mucus (élasticité, viscosité, filance et adhérence) qui recouvre l'épithélium. Ces cellules sécrètent des peptides en feuille de trèfle (TFF) (34), qui interagissent avec les mucines et participent à la formation du mucus. Les TFF jouent également un rôle majeur dans la restitution et la régénération de la muqueuse.

Les cellules de Paneth, qui sont situées au fond des cryptes et qui interagissent avec les cellules souches, contiennent des granules de sécrétion renfermant des peptides antimicrobiens et des enzymes comme le lysosyme, et les défensines, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale (35,36). Ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec la flore bactérienne. Au niveau de l'intestin, il existe deux types de défensines : les α -défensines (human α -defensin, HD, spécialement HD5 et HD6) et les β -défensines (human β -defensin, HBD 2, 3 et 4). Cette activité antimicrobienne est en grande partie liée à leurs charges électrostatiques qui leur permettent de perméabiliser la membrane des pathogènes cibles et, ainsi, de réguler la densité et la constitution de la flore microbienne de la lumière intestinale (37).

Les cellules endocrines libèrent des hormones, telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine, qui vont intervenir par voie endocrine, paracrine et autocrine dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives. Elles interviennent aussi dans la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (38).

L'épithélium intestinal est l'acteur majeur de l'homéostasie intestinale. Il agit comme une barrière physique étanche et une barrière chimique et immunitaire.

➤ Barrière physique :

L'intégrité physique de la barrière intestinale est maintenue par un complexe jonctionnel intercellulaire composé de jonctions serrées, de jonctions d'ancrage et de jonctions communicantes.

Les jonctions serrées sont des jonctions étanches qui jouent un rôle dans la régulation de la perméabilité intestinale.

Le mucus sécrété par les cellules en gobelet limite la pénétration des molécules et des micro-organismes en fonction de leur charge et de leur taille, il constitue donc un filtre qui joue le rôle de barrière.

➤ Barrière chimique :

Bien qu'il forme un obstacle physique, le mucus est aussi une barrière chimique qui participe à l'immunité innée, en sécrétant des agents anti-microbiens, tels que le lysosyme, les défensines et les peptides TFF ; qui préviennent l'agression bactérienne en entraînant la lyse de la membrane des micro-organismes (39). La synthèse de ces agents peut être induite par certains produits bactériens comme les lipopolysaccharides, ou certaines cytokines (TNF, IL1 β).

L'immunité adaptative est elle aussi impliquée dans le maintien de l'homéostasie intestinale (39,40). La cellule épithéliale possède des moyens de communication avec la flore bactérienne luminale, via des récepteurs spécifiques : les PRR dont le TLR et les NOD (41). La stimulation de ces récepteurs entraîne l'activation de la synthèse de cytokines et de chimiokines (IL1, IL6, IL8), principaux facteurs de l'immunité adaptative.

b.2. Homéostasie intestinale et MC :

Plusieurs facteurs de la chaîne physiologique intestinale peuvent rompre la boucle de régulation et engendrer l'apparition de la MC.

➤ Les jonctions cellulaires :

Chez des patients atteints de MC, on note une altération de la structure des jonctions serrées, ainsi qu'une diminution de leur nombre, ce qui entraînerait une augmentation de la perméabilité membranaire (42).

L'altération de la perméabilité a aussi été décrite chez les apparentés de sujets atteints de MC, ce qui suggère l'implication de facteurs environnementaux dans cette atteinte (43,44).

➤ Le mucus :

Plusieurs études ont identifié une relation entre le stress du réticulum endoplasmique et la MC (45). En effet, l'activation de la réponse au stress endoplasmique (UPR), peut altérer la fonction des cellules épithéliales, notamment les CP et les cellules à mucus (46).

Des études menées sur des patients porteurs de la maladie ont montré que l'expression des TFF était diminuée chez ceux-ci (38). Certaines recherches défendent l'implication intracellulaire des TFF dans le déclenchement du stress endoplasmique.

Lors d'une étude menée sur des souris dont l'expression du TFF1 était diminuée, la structure du RE était anormale, avec une accumulation des protéines non matures. Cette anomalie s'accompagnait de l'activation d'une réponse UPR (47).

Les gènes XBP1, AGR2, ORMLD3, impliqués dans le stress du RE ont aussi été associés à la MC (48).

➤ Les peptides antimicrobiens :

Chez les sujets atteints de MC et porteurs de certaines mutations de gènes dans les CP, tels que les gènes NOD2 et TLR4, la sécrétion des peptides antimicrobiens est diminuée (49,50) et entraîne donc l'inhibition de l'autophagie, qui conduit aussi à une réponse UPR (51).

➤ Le PRR :

Ayabe et al. ont observé une surexpression sélective de TLR2 par des CP de sujets atteints de MC (52). Ceci pourrait induire une réponse immunitaire exagérée de la muqueuse, si les CP entraînent en contact avec certains antigènes bactériens de la flore digestive.

En zone iléale malade, les CP expriment moins d' α -défensines (HD5 et HD6), en particulier chez les sujets ayant une mutation du gène NOD2/CARD15 (53).

Ainsi, chez les patients porteurs de variants des gènes TLR2 et NOD2/CARD15, la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation bactérienne est diminuée. Ceci entraîne l'altération de l'élimination des microbes intracellulaires (54).

Il en résulte une réponse immunitaire adaptative inappropriée, qui amplifie et entretient la réaction inflammatoire (55).

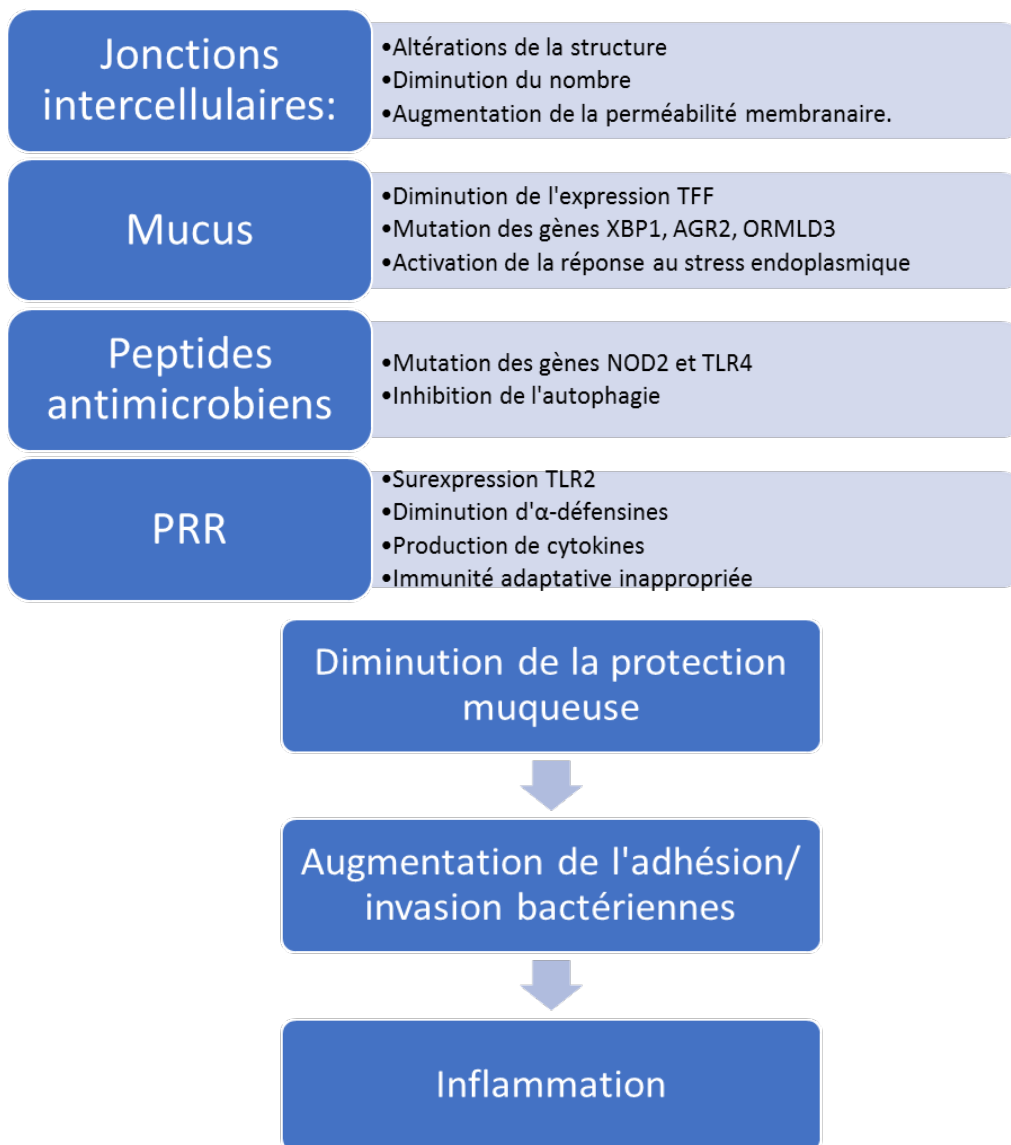


Figure 22 : Cascade de la réponse inflammatoire

c. Facteurs immunologiques :

c.1. Cytokines :

Parmi la multitude de cytokines impliquées dans la pathogénie de la MC, nous attarderons sur l'activité des IL-17, IL18, IL-6, IL-7, STAT3, TNF- α , et le TGF- β .

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires sont incriminées dans la progression des MICI, notamment la famille des IL-1(56).

Chez des patients atteints de MC, on retrouve un taux élevé d'IL-18 au niveau de la muqueuse colique (57), ce qui entrainerait une augmentation de la réponse Th1(58,59). Cependant, chez les patients atteints de MC active, on remarque la baisse du taux des IL-10 secrétées par les cellules T de la muqueuse, ce qui est dû à l'activité des IL-18 (60).

Les IL-6 et leurs récepteurs (61,62), ainsi que les IL-7 (63), sont des cytokines pro-inflammatoires qui sont présentes à un taux élevé dans la muqueuse inflammatoire des patients porteurs de MC. Elles activent le facteur de transcription STAT3 qui entraîne l'activation d'une très forte réponse inflammatoire chronique (64,65).

Les IL-17 intensifient également le recrutement des cellules T au niveau de la lamina propria pendant la réponse inflammatoire (66).

La sévérité de la MC est corrélée aux taux sanguins élevés du TNF- α , qui joue un rôle majeur dans la maladie puisqu'il active les IL-1 β et IL-6 (67,68).

Au niveau de la lamina propria, les taux de TGF- β au sein des cellules mononucléaires sont bas (69). Ce dernier joue un double rôle dans la pathogénie de la MC. Il stimule la production épithéliale et la fibrose, mais assure aussi la régulation l'homéostasie intestinale (70).

c.2. Chimiokines :

Dans la MC, les chimiokines ou cytokines chimio-attractives peuvent induire la migration de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale.

L'expression de très nombreuses chimiokines : en particulier les IL-8, GCP2, GRO α , GRO β , ENA-78 ; et de leurs récepteurs CXCR1, CXCR2 ; est augmentée pendant la phase active

des MICI (71). Leur défaut de production ou de régulation de leurs récepteurs entraîne la production locale de radicaux libres (72) et un afflux massif de leucocytes dans la muqueuse intestinale, grâce à une forte angiogenèse (73) ; ce qui contribuerait à la perte d'intégrité épithéliale(74).

Actuellement, une étude américaine a prouvé le rôle majeur des cellules Th17 dans la pathogénie de la MC, ayant retrouvé de forts taux d'IFN γ , associés à une infiltration massive de cellules Th17 dans la muqueuse intestinale de patients porteurs de MICI (75). . Cette association est particulière à la MC (76).

II. Epidémiologie :

Bien que la prévalence globale de la MC intestinale soit très variable d'un pays à l'autre, il ne semble pas y avoir de différence significative ni géographique ni en fonction de l'âge et du sexe en ce qui concerne les LAP (77).

1. Fréquence :

La prévalence des LAP dans la MC est sujette à de grandes variations dans la littérature. Elle oscille entre 21% et 80% selon les séries(78,79). Ceci pourrait être dû au fait qu'elles soient souvent mal définies.

Aux Etats-Unis, les LAP toucheraient un patient souffrant de MC sur trois (80), atteignant ainsi 238 cas par 100.000 adultes (81).

Lors d'une étude de cohorte néo-zélandaise basée sur la population de Canterbury, 26,6% de l'échantillon présentait des LAP (82).

En Australie, 14 personnes par 100 000 sont atteintes de MC dont 2% seulement souffrent de LAP (25).

En 2018, une équipe portugaise, menant une étude rétrospective, a démontré que 23.9% de ses patients souffrant de MC présentaient des LAP (83).

Au Royaume-Uni, 54% des cas présentaient des LAP (84).

Les Pays-Bas présentent la prévalence la plus élevée avec 73% de patients atteints (85).

Au Maroc, la prévalence des LAP serait de l'ordre de 24% (86).

Tableau III : prévalence des LAP selon les auteurs

Etude	Pays	Prévalence
Truong et al.	Etats-Unis	33%
Eglinton et al.	Nouvelle-Zélande	26.6%
Ng et al.	Australie	2%
Xavier et al.	Portugal	23.9%
Keighley et al.	Royaume-Uni	54%
Horsthuis et al.	Pays-Bas	73%
Diffaa et al.	Maroc	24%
Notre série	Maroc	30%

2. Age :

Une étude portugaise par Xavier et al. (83) a rapporté une moyenne d'âge de 30 ans, contre 37 ans selon l'étude néo-zélandaise de Eglinton et al.(82).

Au Royaume-Uni, Keighley et al. (84) ont rapporté une moyenne d'âge de 41 ans. L'étude hollandaise d'Horsthuis et al. (85) a rapporté une moyenne d'âge de 34,7 ans.

Deux études italiennes ont permis de comparer l'évolution de l'épidémiologie des LAP, la première menée par Pescatori et al. (87) en 1995 a rapporté une moyenne d'âge de 49 ans, alors que celle menée par Paparo et al.(88) en 2012 note une légère élévation avec une moyenne de 50,2 ans.

L'âge moyen des patients de notre série, étant de 32 ans, rejoint les données de la littérature.

Les LAP peuvent tout de même atteindre d'autres tranches d'âge. Lors de notre revue de littérature, la plus jeune personne atteinte de LAP était âgée de 4 ans (82), alors que la plus âgée avait 86 ans (87).

Dans notre série, l'âge variait entre 13 et 58 ans.

Tableau IV : moyenne d'âge selon les séries

Etude	Pays	Année	Moyenne d'âge	Intervalle
Xavier et al.	Portugal	2018	30 ans	[14-46]
Eglinton et al.	Nouvelle-Zélande	2012	37 ans	[4-82]
Keighley et al.	Royaume-Uni	1986	41 ans	[14- 76]
Horsthuis et al.	Pays-Bas	2009	34,7 ans	[16-54]
Pescatori et al.	Italie	1995	49 ans	[12-86]
Paparo et al.	Italie	2012	50,2 ans	-
Notre étude	Maroc	2019	32 ans	[13-58]

3. Sexe :

Les résultats des différentes études sont discordants. Certains sont en faveur d'une prédominance féminine alors que d'autres rapportent une prédominance masculine.

Dans notre série, nous notons une prédominance masculine avec un pourcentage 52%.

Tableau V : Séries rapportant une prédominance féminine.

Etude	Pays	Année	Pourcentage de la population féminine atteinte
Eglinton et al.	Nouvelle-Zélande	2012	58,4%
Xavier et al.	Portugal	2018	52,1%
Bouguen et al.	USA	2011	60,6%
Ma et al.	Canada	2014	58,7%
Keighley et al.	Royaume-Uni	1986	63,3%

Tableau VI : Séries rapportant une prédominance masculine.

Etude	Pays	Année	Pourcentage de la population masculine atteinte
Horsthuis et al.	Pays-Bas	2009	51,7%
Pescatori et al.	Italie	1995	57,3%
Paparo et al.	Italie	2012	51,6%
Notre série	Maroc	2019	52%

Cette disparité de répartition selon le sexe nous permet d'affirmer que l'apparition de LAP dans la MC ne dépend pas du sexe (89).

III. Approche diagnostique :

1. Délai diagnostique :

Les LAP peuvent être cliniquement inaugurales et amener à la découverte de lésions intestinales, ou précéder de plusieurs années les autres localisations de la maladie et donc apparaître isolées, avec des différences considérables d'une série à l'autre.

L'étude de Williams et al. (90) a rapporté l'apparition de LAP chez des patients déjà diagnostiqués atteints de MC chez 50% de ses sujets. Bouchard et al. (77) quant à eux n'en retrouvent que chez 23,9% de leurs sujets.

Chez Beaugerie et al. (91) les LAP étaient présentes au moment du diagnostic chez 23,7% de leurs patients.

37,1% des patients de Yoon et al. (92) présentaient des LAP au moment du diagnostic.

Une étude de cohorte menée en 2019 par Magalhaes et al. (93) retrouve 36,5% de porteurs de LAP au moment du diagnostic.

Dans notre série, 42% des cas présentaient des LAP au moment du diagnostic.

2. Symptomatologie :

Il existe une large variété de manifestations anopérinéales chez les patients atteints de MC. Certaines sont spécifiques à la MC telles que les ulcérations, les fissures, les abcès, les fistules et les sténoses. D'autres LAP peuvent être rencontrées mais sont non spécifiques, telles que les pseudo-marisques, la dermite péri-anale, les pseudo-fissures, et les hémorroïdes. Elles sont essentiellement dues à la diarrhée et à la macération qui en découle.

Selon leur physiopathologie, les LAP sont classées en lésions primaires et secondaires (94).

Les lésions primaires regroupent les lésions inflammatoires : pseudo-marisques inflammatoires, fissures, ulcérations et lésions cutanées granulomateuses. Elles sont le reflet de l'activité de la MC et constituent les 2/3 de l'ensemble des LAP (1,2,95,96).

Les lésions secondaires regroupent les abcès et les fistules anales qui sont la conséquence de l'infection des lésions primaires. Elles sont favorisées par les poussées inflammatoires de la MC. Elles peuvent évoluer pour leur propre compte indépendamment des lésions luminales (97).

2.1. Les pseudo-hémorroïdes inflammatoires :

Les pseudo-hémorroïdes sont les LAP les plus fréquentes dans la MC, elles sont présentes dans 40-70% des cas, et sont de taille, de morphologie et d'activité variables (84,98).

Il s'agit de tuméfactions pédiculées de la marge anale, elles sont le plus souvent molles, mobiles et asymptomatiques, parfois prurigineuses, elles sont prises à tort pour des hémorroïdes (99). Quand les pseudo-hémorroïdes sont œdématiées, épaisses, bleuâtres et à surface ulcérée, elles peuvent être considérées comme spécifiques dans le cadre de la MC (96).



Figure 23 : Pseudo-hémorroïdes au cours de la MC

Eglinton et al. rapportent 11,1% de patients porteurs de pseudo-hémorroïdes (89), alors que Keighley et al. en rapportent près de 68,1% (84).

Dans notre série, nous retrouvons des pseudo-hémorroïdes dans 22% des cas.

Tableau VII : Pourcentage des patients présentant des pseudo-hémorroïdes inflammatoires selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Eglinton et al.	2012	Nouvelle-Zélande	11,1%
Lewis et al.	2010	USA	37%
Sandborn et al.	2003	USA	23%
Pescatori et al.	1995	Italie	9,7%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	68,1%
Notre série	2019	Maroc	22%

2.2. Les hémorroïdes :

Les hémorroïdes symptomatiques sont supposément peu fréquentes avec une incidence de près de 7% chez les patients crohniens, alors qu'elle est de 24% chez la population générale (103). Certains chercheurs considèrent que les hémorroïdes sont un symptôme lié à la diarrhée chronique plutôt qu'à l'inflammation due à la MC (101).

Les lésions cutanées anales sont souvent prises à tort pour des hémorroïdes.

Bien que l'approche thérapeutique initiale soit similaire à celle des hémorroïdes non liées à la MC (contrôle de la maladie, bains de siège et traitements topiques) (80), certaines formes sévères nécessiteraient une approche chirurgicale qui crée polémique en raison des complications post-chirurgicales plus fréquentes chez les patients atteints de MC, telles que sepsis, sténoses et fistules (102).

Eglinton et al. rapportent 1,6% de patients hémorroïdaires contre 13.6% chez Keighley et al. (82,84).

Les données de notre série rejoignent les résultats américains, puisqu'on retrouve des hémorroïdes chez 4% des cas.

Tableau VIII : Pourcentage des patients présentant des hémorroïdes selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Eglinton et al.	2012	Nouvelle-Zélande	1,6%
Ingle et al.	2007	USA	7%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	13,6%
Notre série	2019	Maroc	4%

2.3. Les fissures :

Alors que les fissures anales de nature non inflammatoire sont dues à l'ischémie ou aux spasmes sphinctériens et sont traitées par une sphinctérotomie latérale, les fissures de la MC surviennent sans augmentation du tonus sphinctérien (104).

Elles sont souvent multiples, volontiers latéralisées et rarement commissurales, larges et profondes à bords déchiquetés et à fond grisâtre irrégulier (99,105).

Les fissures anales de la MC sont considérées comme des ulcérations anales superficielles, qui peuvent évoluer en véritable ulcération anale ou même en abcès (81).

Elles sont résistantes aux traitements médicaux correctement suivis. Elles peuvent parfois prendre l'aspect d'une fissure simple d'allure non spécifique, qu'elle soit aigue ou chronique surmontée par un capuchon mariscal satellitaire (106).

Tableau IX : pourcentage des patients présentant des fissures selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Yoon et al.	2018	Corée du Sud	20,3%
Eglinton et al	2012	Nouvelle-Zélande	32,6%
Lewis et al.	2010	USA	19%
Ingle et al.	2007	USA	19%
Galandiuk et al.	2005	USA	44%
Sandborn et al.	2003	USA	19%
Pescatori et al.	1995	Italie	23,5%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	34,5%
Notre série	2019	Maroc	36%

2.4. Les ulcérations :

Les ulcérations peuvent occuper toute la hauteur du canal anal, la marge anale, voire l'ensemble du périnée, réalisant des pertes de substances extensives et délabrantes. Elles sont douloureuses dans 70% des cas et s'accompagnent d'un saignement à l'exonération (104).

Elles concernent 5-10% des patients de MC (108).

Lewis et Maron (100) et Sandborn et al. (79) ont chacun retrouvé des ulcérations anales chez 12% de leurs patients, alors que Pescatori et al. (87) en ont retrouvé dans 10,2% des cas, et Keighley et al. (84) dans 10,9% des cas.

Nous en avons retrouvé dans 12% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature.

Figure 24 : Ulcération crohnienne

2.5. Les abcès :

Les abcès périaux et péri-rectaux sont très fréquents et surviennent chez près de 80% des malades (109).

Quatre régions anatomiques distinctes sont intéressées par ces abcès : l'espace périanal, ischiorectal, intersphinctérien et supra lévatorien (81).

Les patients souffrent de douleurs ano-rectales exacerbées en position assise, à la toux, lors de la marche et pendant la défécation. Ils correspondent le plus souvent à un épisode aigu de rétention purulente sur une fistule périnéale préexistante. Une fièvre, des frissons et des signes systémiques de sepsis peuvent accompagner le tableau clinique (110).

Lors d'une étude menée en Philadelphie, un abcès est retrouvé chez 26% des patients souffrant de LAP (100), ce qui rejoint les résultats retrouvés lors de notre étude, puisque nous retrouvons 24% de patients souffrant d'abcès.

Tableau X : Pourcentage des patients présentant des abcès selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Yoon et al.	2018	Corée du Sud	38,2%
Eglinton et al.	2012	Nouvelle-Zélande	42,1%
Paparo et al.	2012	Italie	10,8%
Lewis et al.	2010	USA	26%
Sandborn et al.	2003	USA	23%
Pescatori et al.	1995	Italie	35,5%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	48,1%
Notre série	2019	Maroc	24%

2.6. Les fistules :

L'apparition de fistules est un facteur prédictif de mauvaise évolution chez des patients souffrant d'une MC (91).

21% des patients ayant une MC auront une fistule périanale, avec une incidence cumulative de 12% à 1 an, 15% à 5 ans et 21% à 10 ans d'évolution (111).

Elles sont moins fréquentes en cas de MC iléale (12%) et plus fréquentes en cas de MC à localisation colique (41%) avec une prédilection pour la maladie rectale (92%) (112).

Les fistules peuvent être simples ou complexes et sont présentes dans 90 % des cas si le rectum est inflammatoire (113).

Les fistules anales de la MC s'individualisent par (94,99,106,109,111,113-115) :

- leur orifice primaire particulier : c'est l'orifice interne. Il correspond soit à une glande d'Herman et Desfosses, ou à une ulcération anorectale, qui constitue le point de départ de la suppuration. On distingue ainsi des fistules anorectopérinéales, anorectovaginales, anorectovulvaires.
- leur trajet par rapport au sphincter, n'empruntant pas les espaces de diffusion classiques. Le trajet peut être intersphinctérien, transsphinctérien, suprasphinctérien ou extrasphinctérien
- leur trajet par rapport au plan du faisceau pubo-rectal du muscle releveur de l'anus, qui définit les fistules hautes ou basses.

Lors d'une étude similaire menée au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech en 2009, 13 patients (76,4%) souffrant de LAP présentaient des fistules (116).

Ceci rejoint nos données plus récentes, puisque nous avons retrouvé des fistules chez 76% de nos patients soit 38 cas.

Tableau XI : Pourcentage des patients présentant des fistules selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Yoon et al.	2018	Corée du Sud	83,7%
Eglinton et al.	2012	Nouvelle-Zélande	50%
Paparo et al.	2011	Italie	23,5%
Lewis et al.	2010	USA	29%
Masmoudi et al.	2009	Maroc	76,4%
Galandiuk et al.	2005	USA	87%
Sandborn et al.	2003	USA	26%
Pescatori et al.	1995	Italie	72,8%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	52,7%
Notre série	2019	Maroc	76%

2.7. Les sténoses :

De nature mécanique, les sténoses anorectales sont des lésions cicatricielles qui se développent entre les poussées de la maladie. Elles sont peu fréquentes, de survenue tardive et restent longtemps asymptomatiques. Elles sont la conséquence soit de la cicatrisation d'une lésion ulcérée endoluminale entraînant le plus souvent une sténose courte membranaire, soit de la cicatrisation fibreuse rétractile d'une suppuration péri-anorectale générant une sténose longue au sein d'un bloc scléreux (99).

Lorsque la sténose est symptomatique, les patients rapportent des difficultés à l'exonération, des ténésmes, des faux-besoins et une incontinence (79).

Lorsqu'elle est asymptomatique, elle ne requiert pas de traitement (117).

Dans l'étude menée par Yoon et al. (92) en 2018, elles étaient présentes chez 13% de la population étudiée.

Alors qu'en 1986, chez Keighley et al. (84), 17.3% des cas présentaient une sténose.

Dans notre série, la proportion de patients souffrant de sténose anorectale est de 6%, et rejoint les données de certains auteurs.

Tableau XII : pourcentage des patients présentant des sténoses selon les études

Série	Année	Pays	Pourcentage
Yoon et al.	2018	Corée du Sud	13%
Eglinton et al.	2012	Nouvelle-Zélande	7,4%
Lewis et al.	2010	USA	9%
Ingle et al.	2007	USA	9%
Galanduik et al.	2005	USA	37%
Sandborn et al.	2003	USA	9%
Keighley et al.	1986	Royaume-Uni	17,3%
Notre série	2019	Maroc	6%

2.8. Les cancers colorectaux :

Les patients porteurs de LAP sont à plus haut risque néoplasique que la population générale (81).

Alors que les malades souffrant de MC ont un risque carcinologique de 3.7%, les porteurs de LAP n'en représentent que 0.7% (118,119).

Bien que le dépistage ne soit pas systématique, la surveillance proctologique régulière de ces patients et l'histologie de toute pièce opératoire restent nécessaires, du fait de leur lourd retentissement, puisque leur traitement, lorsque le diagnostic se fait tardivement, repose souvent sur l'amputation abdomino-périnéale avec stomie définitive et parfois problème de cicatrisation périnéale (113).

Nous n'avons noté aucun cas de transformation maligne dans notre série.

3. Diagnostic clinique et endoscopique :

3.1. Interrogatoire et examen clinique :

Les LAP sont souvent asymptomatiques (105). Elles peuvent être révélées à l'occasion d'un signe clinique à type de fièvre, de douleur ou de tuméfaction périanale, de rectorragies ou de suintement, de prurit ou d'incontinence (87). La douleur rythmée par la défécation est évocatrice de fissure ; la douleur permanente est évocatrice d'abcès. Les fistules recto-vaginales sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent se manifester par un passage de gaz et de selles dans le vagin.

Certains auteurs trouvent que l'examen clinique reste le moyen le plus performant (87). Il demande une bonne expérience et peut nécessiter une anesthésie pour bien apprécier les lésions.

Considéré comme le « gold standard » dans la prise en charge des LAP, l'examen sous anesthésie générale est doté d'une sensibilité de 90% pour la détection et la classification des LAP (120).

Il requiert un niveau certain d'expertise, à la fois dans le domaine de la chirurgie ano-rectale, et dans celui de la prise en charge des maladies de Crohn anopérinéales.

Son indication reste très pertinente sous réserve de rassembler l'ensemble des informations nécessaires à la décision thérapeutique (79).

Selon Yamamoto-Furusho et al. (110), l'examen proctologique reste une priorité puisqu'il permet de préciser des caractéristiques sémiologiques importantes pour la prise en charge de la maladie, telles que la douleur rectale, l'écoulement purulent, la rectorragie, et l'incontinence.

L'inspection du périnée et de la marge anale est indispensable. Le toucher rectal apprécie une éventuelle induration et le tonus sphinctérien ; il recherche une masse, une induration et une éventuelle sténose.

L'anu-rectoscopie permet d'examiner le canal anal, la muqueuse rectale, de rechercher les orifices primaires des fistules et de réaliser des biopsies si nécessaires. Le cathétérisme et/ou

l'instillation d'air, d'eau oxygénée ou de bleu de méthylène permettent d'étudier les trajets fistuleux. Une inflammation muqueuse, une sténose ou une cancérisation seront donc d'emblée écartées (121).

La recto-sigmoïdoscopie permet d'apprécier les lésions muqueuses rectales et peut s'avérer utile pour le traitement et le pronostic de l'affection (86).

Elle permet d'apprécier précisément le degré de l'atteinte rectale si présente, qui est un facteur pronostique majeur, pouvant modifier les options thérapeutiques.

L'état du canal anal est aussi évalué à la recherche de lésions ulcératives. Cette évaluation est devenue particulièrement importante avec la rapidité et l'efficacité potentielles des traitements médicaux actuels. Les cancers et les sténoses seront exclus à l'issue de cette exploration (79,113).

L'examen gynécologique par toucher et examen vaginal au spéculum doit être systématique, avec évaluation du mur vaginal ; l'identification de trajets fistuleux à ce niveau permettra de prédire de leur caractère complexe (86).

Il faut, au terme de l'examen clinique, établir un schéma précis des lésions.

L'identification d'une LAP pose la question du bilan à faire pour évaluer l'extension de la maladie périnéale. Les objectifs de l'équipe soignante sont de définir l'anatomie et le nombre des lésions, de les classer, de décrire leur complexité, de chercher d'éventuelles complications sous-jacentes et d'apprécier la maladie et son étendue (79,121).

3.2. Histologie :

L'examen histologique des lésions ne doit pas être systématique, mais plutôt réservé aux situations où il y a un doute sur l'origine des lésions (120).

Les granulomes giganto-cellulaires ne sont présents que dans 25 % des cas (120,121).

La présence d'un granulome giganto-cellulaire sur un prélèvement de trajet fistuleux n'influence pas le délai de cicatrisation (122).

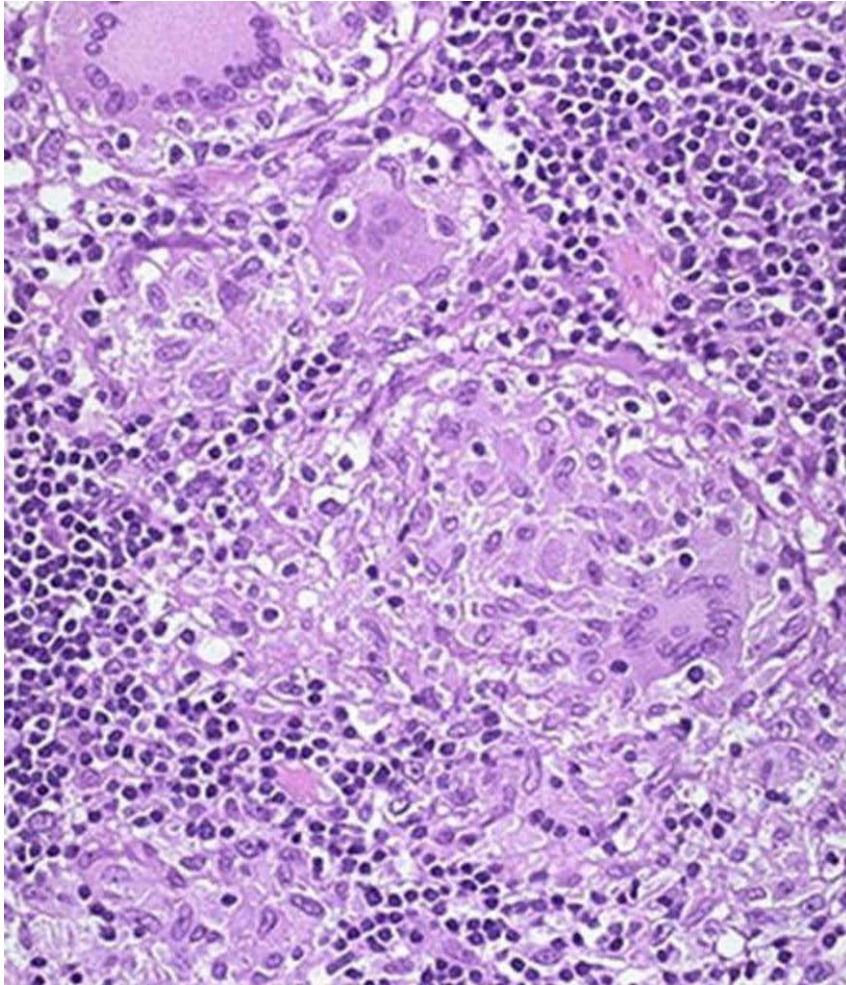


Figure 25 : granulome épithélio-giganto-cellulaire au cours de la MC

4. Diagnostic radiologique :

L'exploration radiologique des lésions anopérinéales de la MC peut compléter les données fournies par l'évaluation clinique, l'examen physique et l'endoscopie rectale.

4.1. IRM pelvienne :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), au mieux avec sonde endorectale, est sans doute le meilleur examen pour la détection et le bilan des fistules et abcès (123).

Elle n'a pas d'effets secondaires mais la sonde endorectale peut être douloureuse voire impossible à introduire en cas de sténose anorectale.

Elle renseigne sur l'anatomie du pelvis qu'elle étudie en différents plans de coupe et visualise bien le plan des releveurs, les sphincters interne et externe, les espaces supra- et infra-lévatoriens (99).

L'intérêt de l'IRM dans l'évaluation des lésions primaires n'a pas été établi à ce jour. En cas de suppurations ou de sténoses, la majorité des auteurs recommandent la réalisation d'une imagerie pelvienne, en privilégiant l'IRM périnéale tridimensionnelle en coupe fines de 3 à 5 mm (2).

D'un point de vue anatomique, c'est un examen très performant ayant une précision estimée entre 76 et 100 % (120,124).

Sa sensibilité et sa spécificité respectives seraient de 100 et 86 % pour le diagnostic des fistules et de 96 et 97 % pour celui des abcès avec une concordance de 86 à 90 % avec les résultats de l'examen sous anesthésie générale (AG) (125,126).

Dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique, l'IRM s'attache à fournir un inventaire anatomique précis des lésions suppurées ainsi que la topographie des trajets fistuleux. Elle localise les orifices primaires ainsi que les orifices secondaires, et évalue l'activité de la fistule.

Elle permet aussi de localiser d'éventuelles collections abcédées et leurs mensurations, et recherche une éventuelle extension pelvienne à distance.

Elle permet d'examiner l'intégrité anatomique de la région périnéale en explorant l'appareil sphinctérien, la paroi anorectale, les espaces péri-rectaux et les organes de voisinage.

Les trajets fistuleux se présentent typiquement comme un hypersignal cerclé par un hyposignal périphérique sur les séquences en T2.

Sur les séquences en T2 avec suppression de graisse, ils apparaissent comme un hypersignal très intense localisant la composante liquidienne.

Ces trajets fistuleux sont particulièrement visibles lorsqu'ils cheminent dans les espaces cellulo-graisseux des fosses ischio-anales.

Ils sont parfois difficiles à mettre en évidence s'ils contiennent peu de liquide.

Pour pallier à cette problématique, on a recours à l'instillation de sérum salé par l'orifice externe de la fistule. Le gain de cette manœuvre supplémentaire reste à démontrer (2,127).

Dans le cadre du bilan évolutif des LAP de la MC, l'IRM permet de différencier les trajets inflammatoires actifs des trajets fibreux, et aussi d'évaluer le degré d'activité rectale avec une bonne concordance avec les données de l'endoscopie.

Les résultats de l'IRM modifieraient l'attitude chirurgicale dans 10 à 20 % des cas en mettant en évidence des prolongements fistuleux non objectivés par l'examen sous AG (77).

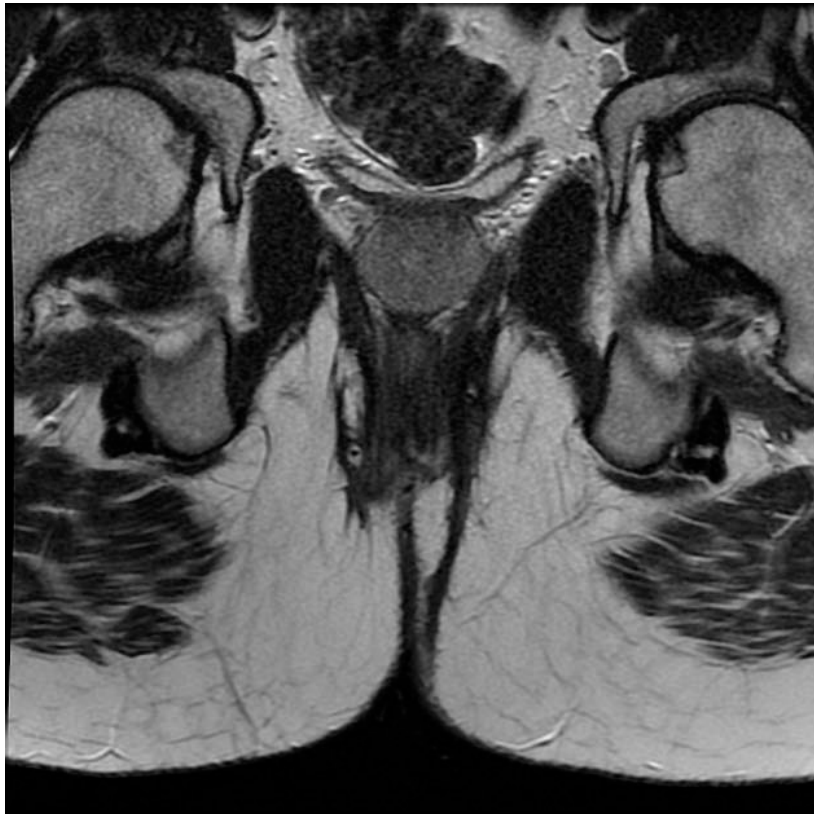


Figure 26 : coupe coronale en T2 d'une fistule trans-sphinctérienne

4.2. TDM pelvienne :

Son rôle majeur est de permettre le diagnostic d'un abcès péri rectal puisqu'elle permet de distinguer une cellulite prérectale d'un abcès (128).

Cependant, la TDM ne permet pas de distinguer entre l'espace supra- et infra- lévatorien du fait d'effets de volume partiel. Ceci en limite beaucoup l'intérêt (129).

4.3. Echographie endorectale :

L'échographie endorectale est un examen facile, non invasif, qui permet de localiser les lésions par rapport au sphincter et au plan des releveurs de l'anus, d'étudier la paroi rectale et l'atmosphère péri-rectale, et de mettre en évidence le trajet des fistules (130).

Ses limites, outre son caractère parfois douloureux (en fonction des lésions) sont sa difficulté à différencier les lésions cicatricielles et évolutives et son incapacité à localiser bon nombre d'orifices fistuleux (99).

L'EER permet donc le diagnostic et le monitoring des LAP au cours de la MC (131).

Elle peut être réalisée avec des sondes de type, de fréquence ou de plan de coupe échographique variables. Les sondes peuvent être rigides ou souples, aveugles ou intégrées dans un écho-endoscope. Le diamètre de la sonde varie de 8 à 18 mm (132). Sa fréquence peut être comprise entre 5 et 16 MHz, permettant de produire des images échographiques en 2D ou au mieux en 3D afin de visualiser les différentes structures sphinctériennes (131). L'avènement de l'échographie en 3D est un progrès récent indéniable permettant une reconstruction spatiale de l'image (95). Les coupes de type linéaire permettent de mieux suivre les sphincters et les fistules le long de l'axe du canal anal, tandis que les coupes de type radial permettent une meilleure évaluation des angles de rupture des sphincters (132).

L'intérêt de cette méthode réside dans la localisation des lésions par rapport à l'appareil sphinctérien et au plan des releveurs de l'anus, le repérage de l'orifice primaire, du trajet et de l'orifice secondaire des fistules, l'identification de la topographie des abcès, l'évaluation de l'intégrité de l'appareil sphinctérien ainsi que l'étude de la paroi rectale et de l'atmosphère péri-rectale (95,132). En effet, la sensibilité pour la détection des orifices internes est de l'ordre de 91% (133); ils apparaissent comme un défaut hypoéchogène siégeant dans la première couche échogène, s'étendant parfois à la deuxième couche hypoéchogène qui représente le sphincter interne, voire à l'espace inter-sphinctérien (132).

Les données de plusieurs méta-analyses ont montré un taux de sensibilité et de spécificité de 87% et 43% respectivement pour la détection des trajets fistuleux, avec une concordance de 80% avec

les données de l'IRM et de la chirurgie (134). Ils prennent la forme d'une bande hypoéchogène entourée d'une zone hyperéchogène bien limitée et à bord hypoéchogène fin (135).

L'ajout de peroxyde d'hydrogène via les orifices secondaires optimise la visualisation de ces trajets (136). Les collections apparaissent comme des formations hypoéchogènes, plus ou moins bien limitées, associées à un renforcement postérieur, avec parfois de l'air (133).

L'EER est également d'un grand intérêt pour la distinction entre les fistules dues à la MC et les fistules non crohniennes, deux entités à potentiel évolutif distinct, puisque les patients atteints de MC peuvent également développer une simple fistule cryptoglandulaire, qui ne nécessite pas d'escalade thérapeutique (137).

Afin de distinguer ces deux types de fistules, Blom et al. (138) ont proposés trois critères échographiques :

- la bifurcation ou l'extension secondaire de la fistule,
- la largeur de section transversale ≥ 3 mm,
- le contenu hyperéchogène.

La présence d'un seul de ces critères plaide pour une fistule cryptoglandulaire (139)(130).

Bien que l'EER soit facile d'accès, dénuée de toxicité et de coût très bas, il s'agit toujours d'un examen échographique, opérateur-dépendant, douloureux en présence d'abcès et quasiment impossible à réaliser en cas de sténose.

Sa capacité à différencier les lésions cicatricielles des lésions évolutives, à détecter les extensions ischio-anales ou supra-lévatoriennes des fistules est relativement limitée en raison d'une pénétration insuffisante du faisceau ultrasonore au-delà du sphincter externe (139,140).

Il a été également suggéré que l'EER pourrait être utile dans le cadre de l'évaluation pré-opératoire influençant ainsi la prise en charge opératoire vers un traitement plus conservateur dans 38% des cas (138).

En effet elle est souvent réalisée sous anesthésie générale avant l'exploration clinique permettant de guider une éventuelle chirurgie de drainage (135).

Une méta-analyse récente (134) a évalué les performances diagnostic du couple EER-IRM pour identifier et classer les fistules périanales chez les patients souffrant de MC. Cette étude a confirmé que le couple avait une plus haute sensibilité, atteignant 87%, ce qui contraste la spécificité des deux méthodes utilisées individuellement, qui est certes plus haute pour l'IRM, mais n'atteint que 69%, alors que l'EER seule est d'une spécificité de 43%.

Selon Schwartz et al. (141), la précision diagnostic des LAP peut atteindre 100% si l'on associe ESA et imagerie, optant soit pour l'IRM ou l'EER.

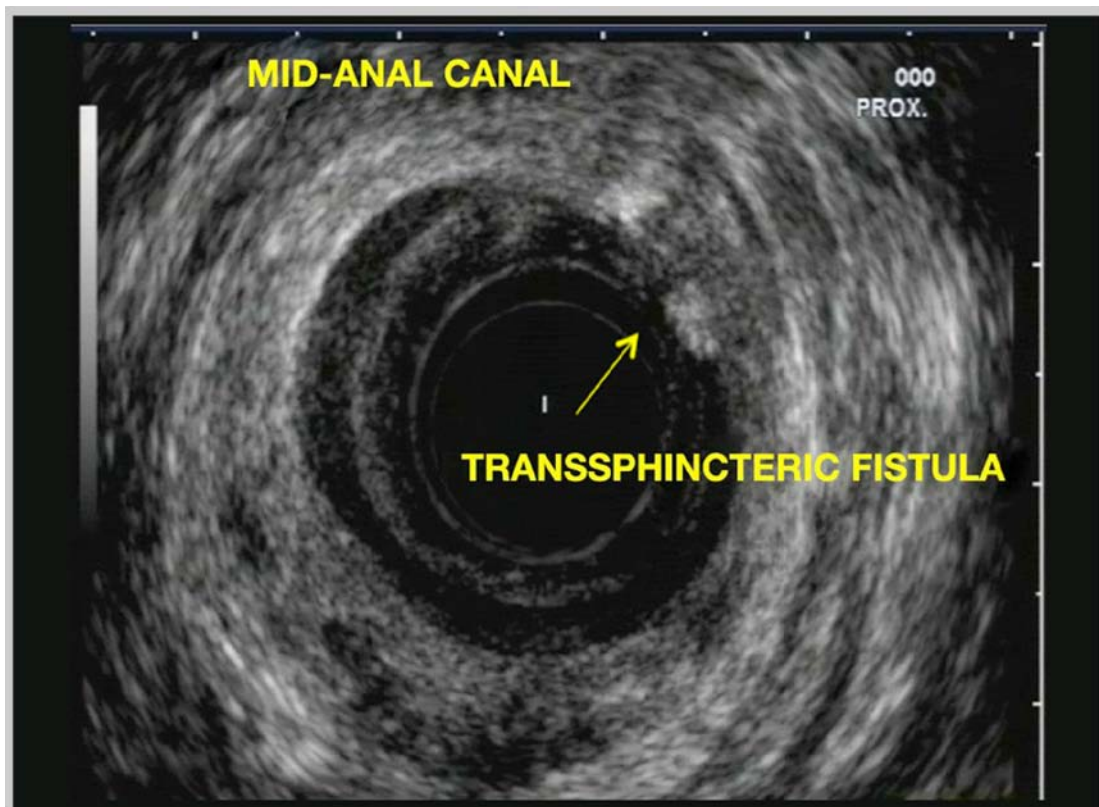


Figure 27 : Image d'échographie endorectale d'une fistule trans-sphinctérienne au niveau du quadrant antérieur, après injection de peroxyde d'hydrogène

4.4. Echographie trans-périnéale :

L'échographie trans-périnéale est une technique simple et non invasive pouvant être proposée comme alternative à l'échographie endorectale, en particulier en présence d'une sténose ou d'un abcès périanal douloureux.

C'est un examen dynamique permettant la capture d'images de haute résolution du canal anal, des sphincters, du muscle pubo-rectal, des cloisons recto-vaginale et ano-vulvaire, de la vessie, la prostate et du vagin (132).

Plusieurs études ont démontré que les résultats de l'ETP concordent étroitement avec les données de la chirurgie concernant l'évaluation des fistules périanales de la MC avec un taux de corrélation pouvant atteindre 91% (141).

En termes de détection d'abcès, la sensibilité était de 47,8% et la valeur prédictive positive de 78,6%, inférieure à celle de l'IRM. Sa place dans l'arsenal de prise en charge reste encore à identifier (139).

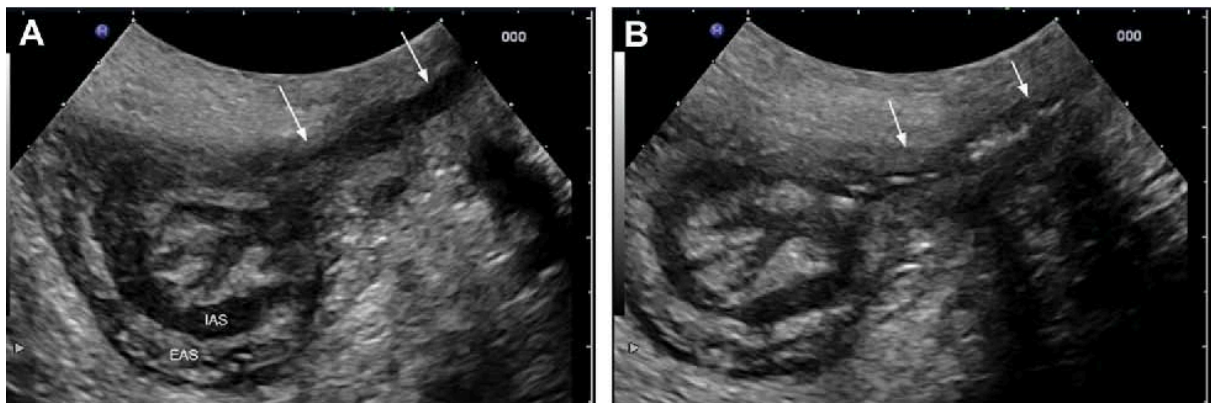


Figure 28 : Image échographique d'une fistule trans-sphinctérienne, de trajet hypoéchogène (A), qui devient hyperéchogène après instillation de peroxyde d'hydrogène (B)

IV. Classification des LAP et scoring :

1. Classification de Cardiff :

Aucune classification des LAP n'a été validée à grandes échelles et n'a montré sa reproductibilité en pratique quotidienne (106).

Toutefois, il paraît que seule la classification de Cardiff permettrait une description standardisée, simplifiée et précise de ces lésions.

Cette classification, dite UFS, individualise trois lésions élémentaires : les ulcérations, les fistules et les sténoses.

Elle prend en considération trois paramètres principaux : le type, le siège et la profondeur de LAP.

Chaque lésion est numérotée sur une échelle numérique témoignant de la sévérité de l'atteinte anopérinéale, allant de 0 témoignant de l'absence de la lésion jusqu'à 2 plaidant pour une lésion sévère (94).

Tableau XIII : Classification de Cardiff (UFS)

U : Ulcérations	F : Fistule/Abcès	S : Sténoses
0 absence	0 absence	0 absence
1 fissure superficielle a) antérieure ou postérieure b) latérale c) pseudomarisque	1 basse/superficielle a) périnéale b) anovulvaire/scrotale c) intersphinctérienne d) anovaginale	1 sténose réversible a) spasme du canal anal b) diaphragme du bas rectum c) spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
2 ulcère profond a) canal anal b) bas rectum c) avec extension périnéale	2 haute a) borgne, supralévatorienne b) haute directe c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	2 sténose irréversible a) sténose anale b) fibrose sténosante extra rectale

2. Classification annexe APD :

Une classification annexe APD est adjointe à la classification de Cardiff. Elle permet de renseigner sur la présence de lésions anales associées (A), sur une éventuelle atteinte intestinale proximale (P) et sur le degré d'activité des LAP (D) (96).

Tableau XIV : Classification annexe APD

	Lésions anales associées (A)	Maladie intestinale proximale (P)	Degré d'activité des lésions ano-périnéales (D)
0	Aucun	Pas de maladie intestinale en amont	Lésion active
1	Hémorroïdes	Atteinte rectale contiguë	Lésions inactive
2	Cancer	Atteinte colique d'amont (rectum épargné)	Pas de conclusion possible
3	Autre	Atteinte de l'intestin grêle	-
4	-	Investigation non faite	-

3. Classification des fistules :

3.1. Classification de Parks :

En 1976, Parks a proposé un système de classification anatomique précis pour les fistules périanales, utilisant le sphincter externe comme point de référence. Cinq types de fistules périanales ont été décrits, gradés de I à V (142):

– Grade I : fistule inter-sphinctérienne simple :

Le trajet fistuleux se développe dans l'espace inter-sphinctérien, depuis la ligne pectinée et entre en général dans le canal anal en arrière au niveau de la ligne médiane sous l'appareil sphinctérien. Cette fistule est circonscrite par le sphincter externe et n'a pas de trajet secondaire.

– Grade II : fistule inter-sphinctérienne avec trajet secondaire ou abcès :

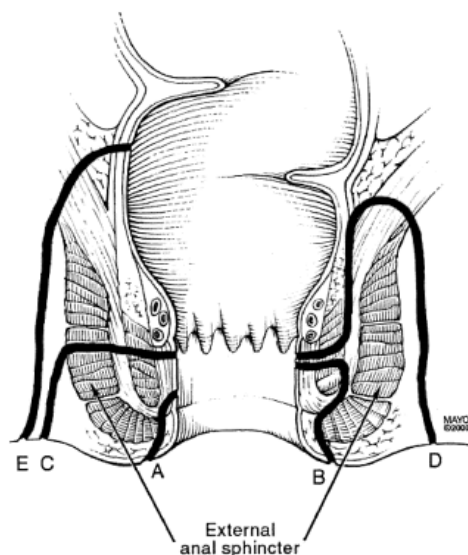
Elle reste également limitée par le sphincter externe.

– Grade III : fistule trans-sphinctérienne :

Le trajet se fait à travers le sphincter externe puis s'étend vers la peau via la fosse ischio-anale.

L'orifice d'entrée est en général haut, au niveau du tiers moyen du canal anal et l'orifice de sortie est en général dans la fosse ischio-rectale et non pas proche de la marge anale (contrairement aux fistules extra-sphinctérienne ou trans-sphinctérienne basse)

- Grade IV : fistule trans-sphinctérienne avec trajets secondaires ou abcès
- Grade V : fistule supra-sphinctérienne et extra-sphinctérienne



Classification de Parks des fistules périanales (86) :

- A : f. superficielle
- B : f. inter-sphinctérienne
- C : f. trans-sphinctérienne
- D : f. supra-sphinctérienne
- E : f. extra-sphinctérienne

Figure 29 : Trajet des fistules selon la Classification de Parks

3.2. Classification de l'hôpital St James :

La classification de l'hôpital St James (143) offre des informations plus détaillées concernant le trajet initial de la fistule et son rapport au sphincter.

Elle prend en compte la présence de trajets fistulaires secondaires et d'un éventuel abcès.

Cette classification n'est cependant pas facile d'utilisation lors de la pratique quotidienne (110).

Tableau XV : Classification de l'hôpital St James

Grade 1	Fistule linéaire simple, inter-sphinctérienne
Grade 2	Fistule inter-sphinctérienne avec abcès inter-sphinctérien ou trajet fistuleux secondaire
Grade 3	Fistule trans-sphinctérienne
Grade 4	Fistule trans-sphinctérienne avec abcès ou trajet fistuleux secondaire au niveau de la fosse ischio-anale ou ischio-rectale
Grade 5	Localisation supra-lévatorienne ou trans-lévatorienne

3.3. Classification de l'AGA :

Afin de faciliter le classement des fistules d'origine crohnienne, l'American Gastro-Enterological Association (AGA) propose une approche empirique (79).

Elle permet de distinguer les fistules simples des fistules complexes, en se basant sur l'anatomie du trajet fistuleux, le nombre d'orifices externes, la présence d'abcès ou de douleur.

Cette classification joue un rôle pronostique important dans l'évolution de la fistule, puisque les patients souffrant d'une fistule complexe seront moins susceptibles de s'en remettre que les patients souffrant d'une fistule simple (110).

Une fistule est dite simple lorsqu'elle est basse, incluant les fistules superficielles, inter- et trans-sphinctérienne en dessous de la ligne pectinée ; ne présentant qu'un seul orifice externe, indolore et non abcédée, sans lésion rectale active, ni fistule recto-vaginale, ni sténose anorectale.

Une fistule est dite complexe si elle est haute, incluant les fistules inter-sphinctérienne hautes, trans-sphinctériennes supérieures et supra-sphinctériennes ; elle peut posséder plusieurs orifices externes, peut se compliquer d'un abcès ou être associée à des lésions rectales actives, une fistule recto-vaginale ou une sténose anorectale (79).

Tableau XVI : Classification de l'AGA

	Fistules simples	Fistules complexes
Position anatomique	Basse	Haute
Orifice externe	Un seul	Plusieurs
Trajet	Direct sans ramification ni diverticule	Opposé
Abcès / douleur	Absent	Possible
Fistule rectovaginale	Absente	Possible
Sténose ano rectale	Absente	Possible

3.4. Score PDAI :

Le Perineal Disease Activity Index (PDAI) ou score d'Irvine permet grâce à 5 paramètres d'interrogatoire et d'examen de quantifier la sévérité de l'atteinte anopérinéale en les scorant chacun de 0 à 4.

Il évalue la présence d'une fistule et le degré d'induration, la présence d'une douleur et de son retentissement sur l'activité, les caractéristiques de la LAP, le retentissement sur l'activité sexuelle (79).

C'est un score validé qui a été utilisé dans de nombreuses études prospectives, surtout pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (142).

Tableau XVII : Score PDAI

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

4. Score radiologique de Van Assche :

Le score IRM de van Assche (Annexe 3) peut aider à la prise en charge des LAP secondaires de la MC, bien que sa reproductibilité et sa valeur pronostique soient encore à évaluer.

Il se base sur des critères anatomiques (le nombre de trajets fistuleux, leur localisation par rapport au sphincter, leur extension sus ou sous lévatorienne et la présence ou non d'une atteinte rectale associée) et des critères d'activité (la présence d'un hypersignal T2 de la fistule et la présence d'une collection abcédée).

Le score est calculé en calculant la somme des différents paramètres avec une maxima de 22. Il permet d'évaluer la réponse thérapeutique (144).

V. Approche thérapeutique :

Les LAP sont une entité complexe de la MC, dont la prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire. Elle implique le gastro-entérologue, le radiologue, l'anatomo-pathologiste et le chirurgien colorectal.

En 2014, une revue de littérature menée par Gecse et al. (145) a permis d'établir un consensus global concernant les classifications, le diagnostic et le traitement de cette maladie complexe. Cette étude a défini un algorithme facilitant le traitement.

Depuis ces temps-là, d'autres avancées thérapeutiques ont vu le jour, certaines améliorant l'usage des anti-TNF, d'autres faisant appel à de nouveaux agents biologiques (146).

1. Objectifs thérapeutiques :

L'objectif thérapeutique majeur est d'améliorer la qualité de vie des patients.

Ceci nécessite plusieurs conditions : il faut assurer une bonne cicatrisation des lésions, notamment celle des trajets fistuleux ; préserver une bonne fonction sphinctérienne ; contrôler les symptômes ; prévenir la progression et la récurrence des lésions et éviter les chirurgies délabrantes et mutilantes.

Afin de déterminer la réponse thérapeutique, une évaluation clinique peut suffire. Le critère de guérison repose sur l'absence d'écoulement de l'ensemble des orifices externes visible soumis à une pression digitale douce et la réponse symptomatique par l'absence d'écoulement d'au moins la moitié des orifices (147). Ce critère a une pertinence clinique, mais il est finalement assez grossier quand il est comparé aux données morphologiques de l'IRM. Le recours au PDAI ou à l'écho-endoscopie est moins fréquent (111).

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Traitement médical :

Le traitement médical doit être instauré dès que le diagnostic des LAP sur MC est fait.

Il fait appel à plusieurs groupes thérapeutiques.

a. Les mesures hygiéno-diététiques :

Le maintien d'une hygiène périnéale soigneuse est un élément capital.

Les bains de siège à l'eau tiède ont un effet antalgique non négligeable et sont donc préconisés.

Des soins locaux antiseptiques peuvent être réalisés en cas de dermite (99).

Le contrôle de la diarrhée peut réduire les lésions consécutives aux macérations (136).

b. Les corticoïdes :

A ce jour, il n'existe pas encore de données soutenant l'usage des corticoïdes dans le traitement des LAP de la MC.

Ils entraîneraient un retard de cicatrisation et une aggravation des symptômes et favoriseraient la surinfection de lésions (148). C'est donc la raison pour laquelle les corticoïdes topiques et systémiques n'ont aucune place dans le traitement des LAP (140).

c. Les antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques est large au cours des LAP de la MC. Pourtant, peu de données scientifiques la valident (149).

Les antibiotiques ayant une couverture anti Bacilles Gram négatifs et anti anaérobies sont habituellement prescrits, le métronidazole et la ciprofloxacine sont les deux antibiotiques les plus régulièrement prescrits (147). Leur utilisation repose en effet sur des essais non contrôlés (150).

Il n'existe pas de recommandations précises quant à la durée du traitement, dont les limites sont surtout liées à la tolérance moyenne à long terme.

Un essai clinique randomisé mené par Gionchetti et al. (111), a comparé l'usage du métronidazole à dose de 20mg/kg/j par jour et de la ciprofloxacine à dose de 1,5g/j au placebo, pris deux fois par jour. Les résultats n'ont montré aucun avantage significatif de l'un ou l'autre par rapport au placebo.

Pris ensemble, ces antibiotiques sont efficaces pour améliorer les symptômes de la maladie, mais induisent rarement une guérison complète.

Le constat commun est la diminution de l'écoulement et de la douleur dans un délai de 6 à 8 semaines. La réponse n'est le plus souvent que partielle et la récurrence à l'arrêt du traitement est la règle (151).

Actuellement, le métronidazole et la ciprofloxacine, parfois en association, sont les deux antibiotiques les plus utilisés dans cette indication, que ce soit en thérapie de première ligne s'il existe une cellulite associée, ou en thérapie adjuvante associée à un traitement immunosuppresseur ou par biothérapie (131).

Dans le cadre de leur utilisation pour leur effet adjuvant, plusieurs études ont été menées. Dans une étude prospective ouverte, le taux de réponse clinique à 20 semaines de thérapie combinant l'azathioprine à un antibiotique (métronidazole ou ciprofloxacine) était nettement supérieur à une antibiothérapie seule (48% versus 15%) (152).

Dans une étude randomisée en double aveugle, le taux de réponse clinique après 18 semaines de traitement combinant ciprofloxacine et infliximab était nettement supérieur à l'infliximab plus placebo (73% versus 39%) (153).

L'utilisation d'antibiotiques topiques a été étudiée lors d'un essai clinique randomisé en simple aveugle, ayant comparé l'efficacité du métronidazole topique à celle d'un placebo pendant 4 semaines. Le métronidazole a permis de baisser le score PDAI d'au moins 5 points en moyenne, et a contribué à la diminution de l'écoulement périnéal, à la douleur, tout en limitant les effets secondaires du traitement per os (154).

d. Les aminosalicylés :

A ce jour, il n'existe pas d'évidence concernant l'efficacité des 5 ASA dans le traitement de la MC fistulisante, que ce soit par voie orale ou rectale.

Ces agents ne peuvent donc être recommandés pour cette indication.

Ils gardent tout de même un rôle dans l'amélioration de l'inflammation rectale si elle est présente, puisqu'ils réduisent considérablement les symptômes qui lui sont liés (155).

e. Les immunosuppresseurs :

L'absence d'étude prospective randomisée ne permet pas de conclure à un bénéfice parfaitement documenté de l'azathioprine, du 6 mercaptopurine ou du méthotrexate dans la maladie de Crohn anopérinéale (113).

e.1. Les thiopurines :

Il n'y a eu aucune étude clinique randomisée ayant étudié l'efficacité des thiopurines dans le traitement des fistules périanales de la MC.

Il existe cependant des séries de cas et une méta-analyse de cinq études cliniques randomisées contrôlées menées sur les immunosuppresseurs, où la réponse des LAP était un objectif secondaire (156).

Selon Pearson et al., l'azathioprine à dose de 2-3mg/kg/j et le 6 mercaptopurine à dose de 1.5mg/kg, auraient montré leur efficacité à l'induction de la rémission des fistules périanales (157).

Bien que les thiopurines puissent être efficaces, leur action pourrait prendre des semaines voire des mois. Néanmoins, certaines études ont évalué leurs rôles en association avec des antibiotiques ou des anti-TNF.

Une étude prospective a étudié l'action de l'azathioprine dans le maintien de la réponse thérapeutique initiée par un traitement antibiotique d'une durée de 8 semaines. Elle a démontré un taux de réponse plus élevé chez les patients mis sous azathioprine après arrêt des antibiotiques (48% vs 15%) (152).

Certaines études alliant les thiopurines à l'infliximab indiquent que cette association serait bénéfique dans l'amélioration de la réponse thérapeutique, d'autres suggèrent leur association aux anti-TNF afin de faciliter et de maintenir la réponse thérapeutique (156).

Malgré l'absence d'essais cliniques contrôlés, l'ECCO recommande, comme traitement de première ligne, l'utilisation d'antibiotiques lors du drainage chirurgical, en association aux thiopurines comme traitement d'entretien (158). Alors que l'AGA suggère leur utilisation dans l'entretien plutôt que dans l'induction thérapeutique (79).

e.2. Les inhibiteurs de calcineurine :

➤ **Le tacrolimus :**

Le tacrolimus à dose de 0.2mg/kg/j a été testé dans une étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle. Cette étude a démontré une amélioration des symptômes (43% contre 8% pour le placebo), sans fermeture complète des fistules crohniennes (141).

Une étude plus récente a évalué le rôle du tacrolimus dans les MC ne tolérant pas ou ne répondant pas au traitement anti-TNF (159). Elle incluait 15 patients porteurs de fistules périanales, et une diminution de l'écoulement a été notée chez 5 d'entre eux. Des taux sériques de tacrolimus à 10-15ng/ml ont été associés à une meilleure réponse thérapeutique, en plus de l'abstention ou du report de la chirurgie.

L'application d'un traitement topique à base de tacrolimus dosé à 1mg par gramme de pommade (0.1%) à raison de deux fois par jour, a été étudiée chez 19 patients porteurs de LAP de la MC (12 d'entre eux présentaient des fistules et 7 présentaient des ulcères). Cette étude a résulté en une nette amélioration clinique sans rémission complète pour les ulcères, mais elle était infructueuse pour les patients porteurs de fistules (160).

Le tacrolimus n'est pas préconisé en première ligne en raison de sa toxicité(161), mais pourrait donc être utilisé comme un traitement de secours chez les patients ne répondant pas au traitement à base d'anti-TNF, avant de considérer un traitement chirurgical agressif, mutilant et délabrant (156).

➤ **La ciclosporine :**

Lors d'une étude portant sur 64 patients ayant reçu une dose de 4mg/kg/j de ciclosporine en IV, il a été noté que la réponse initiale était rapide avec un taux de 83%, néanmoins le taux de rechute est trop élevé à l'arrêt du traitement (162).

Lors d'une étude rétrospective menée par Cat et al. (163), l'administration de ciclosporine intraveineuse suivie d'un relais par voie orale a permis une fermeture complète des fistules chez 4 des 13 patients de l'étude. Cependant, cet effet a été perdu dès l'arrêt du traitement.

C'est ainsi que l'utilisation de ciclosporine intraveineuse n'est réservée qu'en thérapie de secours afin d'induire la cicatrisation, suivie d'un traitement par voie orale de 4 à 6 mois, afin de préparer le relais par un autre immunosuppresseur (131).

➤ **Autres :**

❖ **Méthotrexate :**

Il existe très peu de preuves de l'efficacité du méthotrexate dans la littérature.

Utilisé en seconde intention, le méthotrexate se substitue volontiers à l'azathioprine ou au 6-mercaptopurine en cas d'intolérance ou d'inefficacité (160).

Une étude rétrospective a démontré une fermeture partielle ou complète des fistules chez 44% des patients après 6 mois de traitement (156). Chez d'autres patients ayant reçu un traitement à base de méthotrexate administré en intra-musculaire pendant 3 mois, puis relayé par un traitement oral ; on a noté une fermeture totale de la fistule dans 25% des cas, et une fermeture partielle chez 31% (160,164).

L'utilisation du méthotrexate serait donc efficace pour la fermeture des trajets fistuleux dans la MC, mais elle n'est pas très bien codifiée en raison du manque d'études menées à ce sujet (156).

❖ **Thalidomide :**

Le thalidomide a également été évalué chez des patients réfractaires aux thérapeutiques usuelles, porteurs de fistules anopérinéales complexes.

En 2015, Yang et al. (165) ont effectué une revue systématique de son efficacité dans les MICI. Elle comprenait 4 séries de cas avec un total de 40 patients atteints de MC périnéale qui ont été traités avec le thalidomide (50–300 mg / jour) comme traitement d'induction.

Dix patients ont obtenu une rémission complète, 11 ont eu une réponse partielle, tandis que cinq patients n'ont eu aucune réponse. Les 14 autres sujets ont dû arrêter leur traitement.

Toutefois, l'utilisation au long cours de ce traitement est fortement limitée par la fréquence des effets indésirables, en particulier neurologiques à type de neuropathie (166).

f. Les anti-TNF :

Les anti-TNF-alpha constituent, à l'heure actuelle, le traitement de référence des fistules complexes.

Ils sont les seuls à avoir démontré clairement leur efficacité dans des essais contrôlés. Trois molécules ont été évaluées (l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab).

Toutefois, aucun essai ne les a comparés un par un à ce jour.

f.1. L'Infliximab :

Cet anticorps monoclonal contre le TNF a modifié radicalement la prise en charge des fistules réfractaires de la MC.

C'est le premier agent ayant prouvé son efficacité en essais contrôlés randomisés pour la fermeture des trajets fistuleux et le maintien de la réponse à 12 mois.

Dans l'essai princeps ACCENT 1, le meilleur résultat clinique était obtenu avec la dose de 5 mg/kg à S0, S2 et S6. Après trois mois de traitement, une fermeture complète des fistules était observée chez 55 % des patients, comparativement à 13 % dans le groupe placebo (167).

L'étude ACCENT 2 a par la suite confirmé la réponse à l'induction (69 % à S14), avec une réduction de l'écoulement à S54 dans 36% vs 9%, et une baisse du taux de chirurgie et d'hospitalisation. Les répondeurs étaient randomisés pour recevoir l'infliximab à dose de 5 mg/kg ou le placebo toutes les huit semaines. À un an, 36 % des patients ayant reçu l'infliximab maintenaient la réponse, contre 19 % dans le groupe placebo (166).

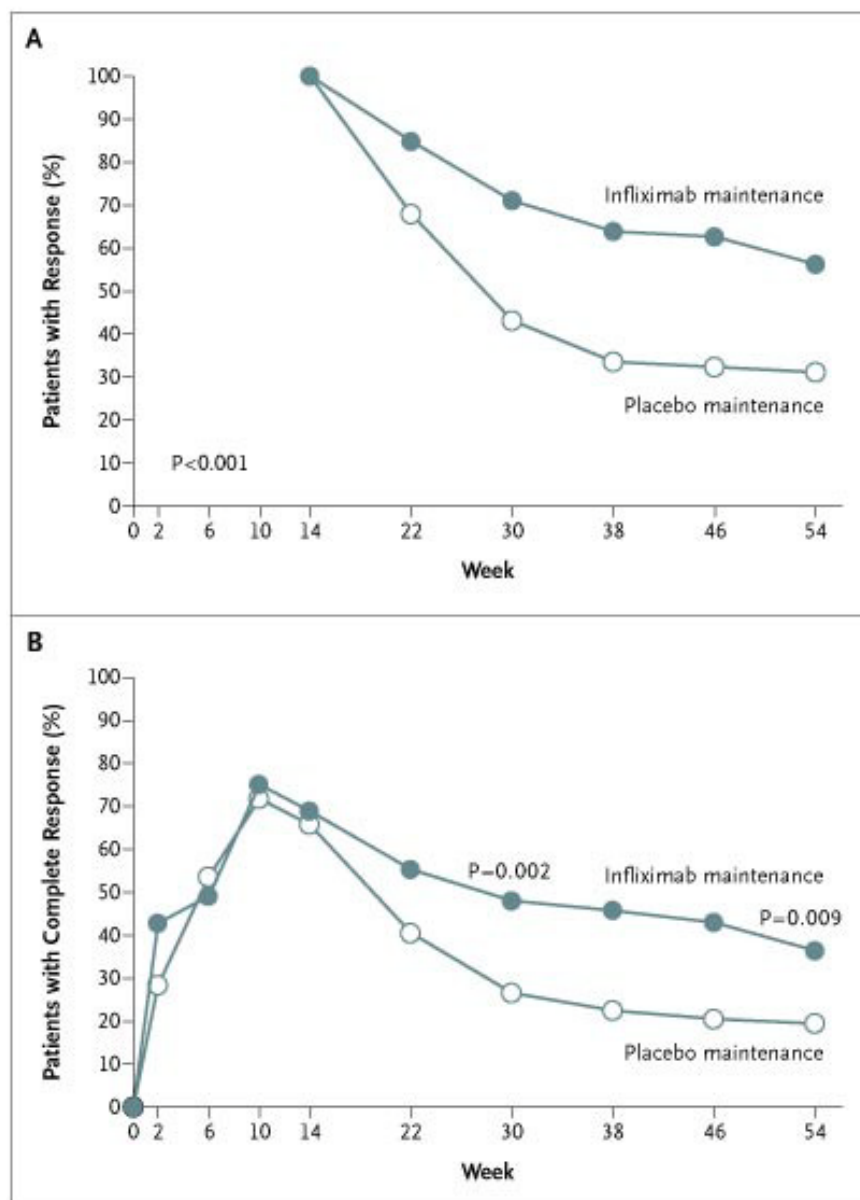


Figure 30 : Résultats de l'étude ACCENT II (166) :

Taux de réponse chez les patients au début de la randomisation (A)

Taux de maintien de la réponse chez les patients pendant leur suivi (B)

Dans une étude rétrospective récente, les effets à long terme ont été évalués chez 156 patients, avec un taux de suivi médian de 250 semaines, les 2/3 des malades ont présenté une fermeture des fistules alors que le tiers restant a présenté une récurrence (168).

La rechute est donc classique à l'arrêt de l'infiximab, puisque, dans cette situation, seulement 34 % des patients sont en rémission à 1 an (169).

Le recours à un traitement d'entretien par infliximab permet de diminuer le recours à l'hospitalisation et à la chirurgie chez les patients atteints de maladie de Crohn anopérinéale fistulisante (86).

D'autres publications depuis plus d'une dizaine d'années sont venues confirmer cet essai thérapeutique. En pratique clinique, des résultats similaires ont été observés dans plusieurs études non contrôlées.

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de l'infliximab sur les fistules périanales simples (95).

Dans les formes ulcérées non fistulisantes, une étude rétrospective portant sur 99 patients a démontré l'efficacité de l'infliximab en induction (42,5 % de réponse complète) et en entretien (72 % de réponse complète après un suivi médian de 175 semaines) (170). Dans ce même travail, un effet bénéfique était observé dans le sous-groupe de patients (n = 22) présentant une sténose anale (disparition de la sténose dans 50 % des cas). Toutefois, un geste complémentaire de dilatation anale était nécessaire chez 6 patients à la suite du schéma d'induction (cicatrisation fibreuse).

Une autre étude, menée par Yarur et al. (171), a permis d'étudier les variables prédictives de rémission des fistules anales crohniennes en se basant sur les taux sériques de la molécule. Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, menée sur 117 patients sous IFX, étant au moins à S24 de traitement, en phase d'entretien. Il a été noté que 53.9% des patients ont vu leurs fistules se refermer. Cette étude suggère que l'utilisation optimale de l'IFX lors des deux phases d'induction et de traitement, nécessiterait des objectifs sériques d'IFX plus élevés pour le traitement des fistules que pour le traitement des atteintes luminales.

Bien que l'IFX offre les meilleurs résultats, il existe une discordance entre la rémission clinique et l'activité de la fistule à l'imagerie (156).

Une étude a démontré que sur 54% des patients ayant une bonne réponse clinique avec arrêt de l'écoulement, on ne détectait une inactivité de la fistule à l'imagerie que chez 18% d'entre eux (172).

Ceci pourrait contribuer au taux élevé de rechutes, chez les patients présentant des fistules complexes, en rémission clinique, ayant reçu un an de traitement. Cette étude suggère donc d'allonger la durée du traitement, et de recourir à l'imagerie avant d'entreprendre son arrêt.

f.2. L'adalimumab :

L'efficacité de l'Adalimumab lors du traitement des LAP fistulisantes de la MC est bien établie.

Trois études cliniques contrôlées randomisées avaient pour objectif secondaire d'évaluer l'action de l'ADA sur la fermeture des fistules et leur guérison.

La plus récente a été menée sur 117 patients porteurs de fistules actives, qui ont été randomisés pour recevoir l'ADA contre le placebo pendant une année après l'induction par ADA. Le taux de rémission des fistules était plus élevé chez le groupe ADA, et était de 33% versus 13% pour le placebo (173).

Afin de mieux caractériser la réponse à l'ADA chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, Castano-Milla et al. (174) ont mené une étude rétrospective, d'une cohorte de 46 patients anti-TNF naïfs. La majorité des patients a reçu un schéma d'induction standard de 160mg à S0, 80mg à S2 et 40mg à S4. La rémission clinique à 6 mois était constatée chez 54% des patients, bien que 18% des patients ne s'étaient remis que partiellement. 41% de la cohorte maintenait leur rémission à 12 mois et 8% ne gardait qu'une réponse partielle.

Avec l'ADA, il existe une concordance clinique et radiologique significative chez les patients ayant rapporté une rémission clinique complète (146).

Dans un travail prospectif ouvert, avec perte de réponse ou intolérance à l'IFX, un traitement d'induction par ADA (160 mg à S0 puis 80 mg à S2) permettait d'obtenir une rémission dans 23 % des cas à S4 (175).

L'essai multicentrique en phase IIIb CHOICE avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ADA chez les patients atteints de MC modérée à sévère en échec ou en perte de réponse à l'IFX, incluant 83 patients avec une fistule périanale active. Environ 40% des patients

ont présenté une guérison complète de la fistule. Son efficacité sur les fistules anales semble donc comparable à celle de l'IFX (176).

L'ADA se présente donc comme une alternative intéressante chez les patients présentant un échec ou une intolérance à l'IFX.

L'association d'antibiotiques et d'ADA a été également étudiée chez 76 patients dans un essai clinique contrôlé randomisé, en double aveugle.

Une réponse clinique a été observée à S12 chez 71% des patients traités par ADA plus ciprofloxacine versus seulement 47% dans le groupe ADA plus placebo. De même, le taux de fermeture des fistules était nettement supérieur en rajoutant la ciprofloxacine, de l'ordre de 65% versus 33% dans le groupe placebo. Cependant, à S24, aucune différence en termes de réponse clinique n'a été observée entre les deux groupes (177).

f.3. Le Certolizumab Pegol :

Le Certolizumab Pegol a été évalué dans la MC périanale via des essais cliniques contrôlés prospectifs (PRECISE 1 et 2) (111).

Dans les deux études, il n'y avait pas de différence significative entre le placebo et le CZP.

Dans l'étude PRECISE 2, l'analyse du sous-groupe portant des fistules actives, a montré un taux de fermeture de 36% versus 17% dans le groupe placebo, malgré le fait que cette différence ne soit pas statistiquement significative (178).

Une étude plus récente menée par Moon et al. (179), a évalué l'efficacité et la sécurité du CZP sur une cohorte de 358 patients, dont 99 étaient porteurs de fistules ou d'abcès. Il a été conclu que le CZP était plus efficace chez les patients atteints d'une MC ancienne, ne répondant pas à l'ADA et porteur de fistules périnéales.

f.4. La combothérapie :

La combothérapie associe immunosuppresseur et anti-TNF. Les rares publications sur son intérêt dans le traitement de la MC orientent vers un usage associé de ces molécules qui diminuerait l'immunogénicité des bio-médicaments, renforçant ainsi leur efficacité (180).

Une étude a révélé l'intérêt d'allier IFX, chirurgie et méthotrexate dans la prise en charge des fistules périnéales complexes de la MC. Le résultat était une bonne réponse à court-terme (181).

Lors d'une étude rétrospective regroupant 156 malades, un bénéfice de l'association sur la fermeture de la première fistule a été rapporté (168).

L'association IFX-thiopurines semble la plus judicieuse mais la plus sujette aux effets iatrogènes à type de lymphomes ou de cancers cutanés au long cours (113).

Après la première année de traitement, il semble que les malades traités en combothérapie aient une maladie mieux contrôlée que ceux recevant l'anti-TNF en monothérapie, en particulier en cas de maladie de Crohn anopérinéale fistulisante (182-184).

D'autres études prospectives restent donc nécessaires pour évaluer l'intérêt réel de la combothérapie dans la MC périnéale.

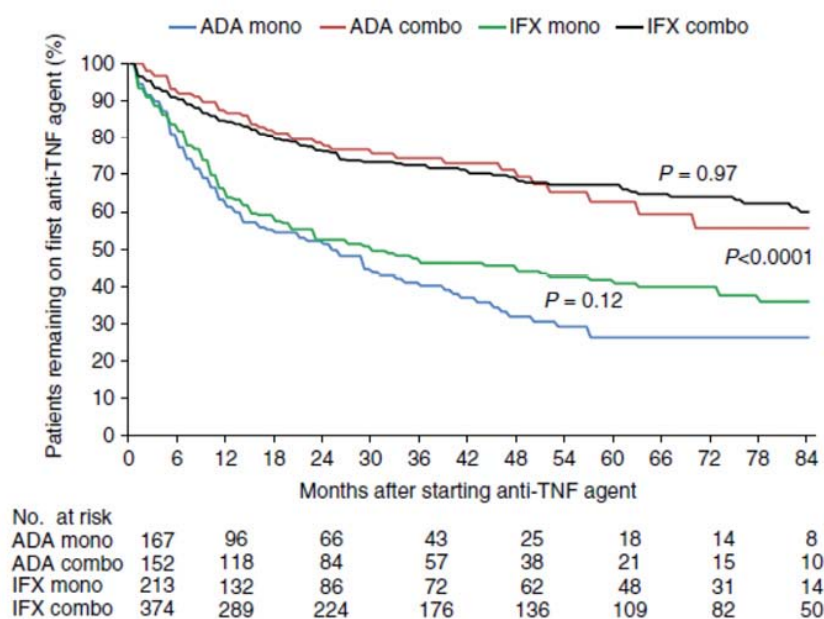


Figure 31 : Persistance du traitement anti-TNF au cours de la maladie de Crohn selon qu'il soit instauré en monothérapie (mono) ou en combothérapie (combo) (184) ADA : adalimumab ; IFX : infliximab.

f.5. L'injection locale d'anti-TNF :

En 2001, Lichtiger a rapporté la première série d'injection locale d'anti-TNF, sur une cohorte de patients réfractaires à l'IFX systémique (185).

En théorie, l'injection locale d'anti-TNF serait une alternative qui permettrait de diminuer les risques systémiques de la thérapie anti-TNF ainsi que son immunogénicité (146).

Adegbola et al. (186) ont récemment passé en revue six études menées à ce sujet.

Quatre de ces travaux ont étudié les effets de l'injection d'IFX, et les deux autres ont été portés sur l'injection d'ADA, avec un total de 92 patients.

Les études sur l'IFX ont toutes utilisé la méthode décrite par Lichtiger, selon laquelle l'injection se fait au niveau du trajet fistuleux, et en sous-cutané autour du trajet. Trois études y ont associé un débridement de la fistule. Le taux de réponse était de 62.5-73% à 1 an.

Dans les études portées sur l'ADA, les taux de fermeture complète de la fistule étaient de 40% à 11 mois et de 75% à 18 mois.

Toutefois, seules deux des études citées ont rapporté une réponse radiologique corrélée à la réponse clinique.

Il serait donc possible que l'injection locale d'anti-TNF soit une bonne alternative, ou un traitement adjuvant à une thérapie anti-TNF systémique (146).

Il est cependant nécessaire de mener plus d'études à ce sujet afin d'éclaircir ses modalités d'administration.

g. La thérapie non anti-TNF :

g.1. Le Védolizumab :

Cette anti-intégrine a montré son efficacité lors de l'induction et du maintien de la rémission dans la MC (187). Une étude rétrospective récente avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité quant à l'utilisation clinique du VDZ (188).

La cohorte comprenait 212 patients, dont 77 (36,3%) portaient des LAP. 74 d'entre eux avaient déjà reçu une thérapie anti-TNF.

Une rémission clinique a été obtenue chez 10.9% des patients à 9 semaines, 18% à 6 mois et 35% à 12 mois.

L'étude GEMINI II a évalué l'efficacité du VDZ sur la fermeture des fistules lors de la MC (189). Elle a démontré que l'administration de VDZ à 8 semaines d'intervalle permettait d'obtenir une meilleure fermeture des fistules en comparaison au placebo (41.2% contre 11%).

g.2. L'Ustekinumab :

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal anti-IL12/IL23, qui a prouvé son efficacité lors de la MC, dans les phases cliniques IIb et III (156).

Wils et al. (190) ont mené une étude rétrospective sur 122 patients réfractaire au traitement à base d'anti-TNF, ayant reçu au moins une dose d'UST sous-cutanée, incluant 12 patients avec une MC périnéale. 8 patients sur 12 ont présenté une amélioration clinique considérable.

Khorrami et al. (191) ont mené une étude similaire sur 18 patients porteurs de fistules liées à la MC. 11 patients ont eu une bonne amélioration de leur maladie périnéale.

L'étude IM-UNITI menée en 2017 a démontré l'efficacité de l'UST sur les fistules périanales (192). Une fermeture complète des fistules a été notée chez 24.2% des patients contre 14.1% pour le placebo à S8.

A S44 de traitement, le taux de fermeture était de 80% contre 45.5%.

L'intérêt grandissant des associations thérapeutiques dans la MC, pose la question de son intérêt dans le traitement des LAP.

Huff-Hardy et al. (193) ont rapporté une étude de cas d'une patiente ayant des antécédents de MC sténosante sévère, avec une atteinte vulvo-périanale.

Elle a subi une colectomie subtotale ainsi qu'une iléostomie, et a développé une MC pénétrante avec des fistules entéro-cutanées.

La patiente était réfractaire à tous les anti-TNF, ainsi qu'au VDZ en monothérapie et l'UST en monothérapie.

Lors de l'association du VDZ à l'UST, une nette amélioration clinique a été notée à S8.

2.2. Traitement chirurgical :

Malgré l'avènement des biothérapies qui ont révolutionné la prise en charge de la MC luminale, la localisation périnéale nécessitera souvent une prise en charge chirurgicale. En effet 83% des fistules requièrent un geste chirurgical. Il est parfois nécessaire dans les fistules simples, mais s'impose toujours devant une maladie périnéale complexe (194).

L'arsenal thérapeutique chirurgical est pour cela varié et va du simple drainage d'une collection abcédée ou d'une fistule, aux dérivations du flux fécal par la confection de stomies. Des traitements plus radicaux comme l'amputation abdomino-périnéale peuvent devenir nécessaires en cas de destruction de l'appareil sphinctérien ou de cancérisation (96).

a. Traitement chirurgical conservateur :

◆ Incision-curetage-méchage et drainage par séton prolongé :

La règle générale est d'évacuer tous les abcès, de drainer toutes les fistules complexes avec ou sans abcès. Si ce dernier est présent, un drainage s'impose d'urgence via une incision précise, la plus déclive et la plus proche de l'anus possible, suivie d'un curetage et d'un méchage.

La mise en place de sétons ou d'anse élastique est évitée en situation d'urgence, réalisée avec plus de sécurité une fois que le sepsis est contrôlé (156).

Le séton doit être noué sans tension, afin d'éviter douleurs et section sphinctérienne. Il constitue la 1ère étape d'une séquence thérapeutique longue et lourde, imposant en 2ème temps un contrôle parfait de la maladie causale, afin de permettre en dernier un geste plus curatif (113).

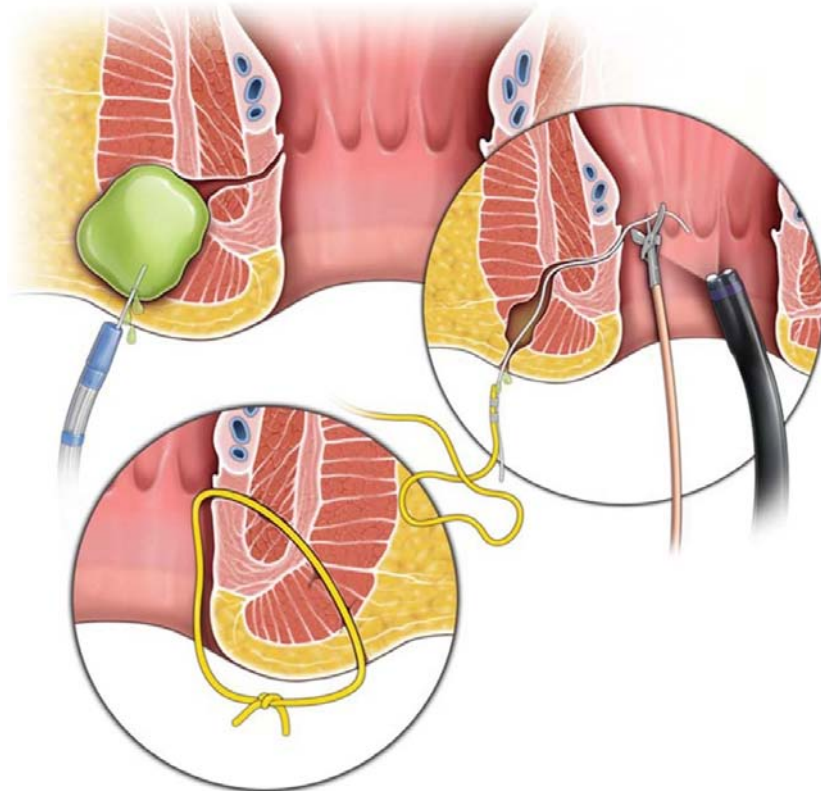


Figure 32 : Drainage d'un abcès périnéal et mise en place d'un sétou (195)

Ce traitement en pont permet dans les deux tiers des cas l'assèchement du trajet fistuleux et la cicatrisation périnéale (195).

Une méta-analyse récente a inclus 10 études non contrôlées avec 365 patients au total traités par sétou (196).

Une fermeture complète des fistules variait entre 13.6% et 100% avec un taux de récurrence entre 0% et 83%.

L'ajout d'une exploration et d'un drainage par sétou au seul traitement par IFX à dose de 5 mg/kg à S0, S2 et S6 avec ablation du sétou après la seconde injection fait passer le taux de réponse de 82 à 100 % des cas et le risque de récurrence de 79 à 44 % des cas (144).

Toute combinaison entre drainage par sétou et immuno-modulation par anti TNF semble avoir de meilleurs résultats avec un faible taux de récurrence.

Le timing exact de la pose et du retrait du sétou est à discuter au cas par cas et est toujours à définir (2).

Un drainage de durée trop courte favoriserait la récurrence de la suppuration et un drainage trop long gênerait la cicatrisation du trajet fistuleux (197).

Actuellement, un drainage prolongé, supérieur à 3 mois, semble favoriser la cicatrisation, en particulier dans les fistules complexes sans toutefois dépasser les 34 semaines (168). Ce drainage long ne supprime pas le risque de récurrence (198).

● **Fistulotomie – Fistulectomie :**

Les fistules non ou très peu symptomatiques, en général simples et superficielles, ne nécessitent pas de traitement chirurgical et l'abstention thérapeutique est de mise.

Il a en effet été montré qu'à 10 ans 25 à 38 % des fistules anales crohniennes peuvent se tarir en l'absence de traitement (199).

Classiquement, et par analogie avec les fistules anales cryptogénétiques, le traitement d'une fistule est la fistulotomie en un ou plusieurs temps, avec ou sans traction élastique.

Au cours de la maladie de Crohn, l'efficacité de cette technique varie de 73 à 94 % (200). Les séries publiées comportent une majorité de fistules basses. Les résultats sont moins bons lorsqu'il existe une atteinte rectale associée ou en cas de fistule haute.

Après ce type de traitement, les taux de récurrence ou de proctectomie secondaire peuvent atteindre respectivement 39 % (201) et 75 % (202).

Il est donc actuellement admis, afin de respecter la fonction de continence, que les traitements visant à mettre à plat le trajet fistuleux (fistulotomie ou traction élastique) sont, dans l'immense majorité des cas, à proscrire. Ce type de traitement se discute uniquement chez les malades ayant une fistule superficielle sans atteinte rectale (149).

Dans les autres cas, les gestes envisageables sont soit le drainage prolongé par séton lâche, soit des gestes de réparation : obturation du trajet fistuleux par une injection de colle, par un plug ou par un lambeau d'avancement.

La mise à plat du trajet fistuleux – intersphinctérien et/ou transsphinctérien inférieur – permet la cicatrisation dans 70 % à 80 % des cas, avec le risque d'une plaie chirurgicale persistante, d'un taux de rechute de 20 % et de troubles de la continence de 10 %.

Cette intervention ne doit pas être réalisée chez la femme avec une fistule antérieure, même basse (95).

La ligature du trajet fistuleux dans l'espace intersphinctérien ou LIFT est une approche mini invasive d'épargne sphinctérienne destinée à la fermeture des fistules complexes en préservant la fonction sphinctérienne.

C'est une technique qui a fait ses preuves dans le traitement des fistules non crohniennes.

En 2014, une étude prospective menée sur 23 patients atteints de MC périanale, a résulté en une rémission chez 67% des patients à 12 mois, après une intervention LIFT (203).

Une étude de suivi de cette même cohorte, menée en 2017, a eu pour objectif d'évaluer l'effet à long terme de ce type chirurgie (204).

Bien que la chirurgie ait eu de bons résultats durant les 12 premiers mois chez 75% des patients, avec fermeture du trajet fistuleux sans douleur anale résiduelle ; ce taux a baissé à 33% au-delà de 12 mois.

Les auteurs s'accordent donc à dire que le délai moyen d'échec de la chirurgie LIFT était de 8 mois, et que son facteur prédictif majeur était l'inflammation rectale (146).

b. Chirurgie majeure :

La seule option persistante après l'échec d'une stratégie médico chirurgicale bien conduite en présence de lésions sévères est soit une stomie ou une proctectomie (155).

Sur 70% des patients crohniens nécessitant une chirurgie (205), 31% subiront une stomie permanente (206).

Le pourcentage de malades nécessitant la diversion du flux fécal varie dans la littérature entre 10% et 30% (195,196).

La dérivation fécale a pour but d'améliorer l'état général et local et de permettre la résolution des phénomènes infectieux et inflammatoires et une réparation à sec.

La prise de décision clinique à ce stade est invariablement centrée sur le choix entre la diversion temporaire du flux fécal dans l'espoir d'un rétablissement de continuité ultérieur, ou la réalisation d'emblée d'une proctectomie avec stomie permanente (155).

Dans cette optique, Singh et al. (197) ont ainsi tenté à travers une revue systématique de la littérature incluant 556 patients, d'évaluer l'efficacité et les résultats à long terme associés à la stomie temporaire chez les patients atteints de MC périanale.

Les chercheurs ont trouvé un taux de réponse à la dérivation fécale de 63.8% chez les patients réfractaires.

Plus tard, 26.5% des sujets ont nécessité une reprise chirurgicale avec une seconde dérivation sans proctectomie.

41.6% des patients ont nécessité une proctectomie, due à une mauvaise réponse initiale à la dérivation ou à une rechute après une bonne réponse clinique initiale.

Une réponse clinique initiale a été ainsi notée chez 64% des patients dans les 3 à 6 mois suivant la stomie. Cependant, seulement 16,6% ont subi avec succès un rétablissement de continuité tandis que 42% ont finalement eu recours à une proctectomie.

L'absence de rectite était dans cette méta-analyse le facteur déterminant majeur pour le rétablissement de continuité.

La Cleveland Clinic a également rapporté une expérience similaire chez 138 patients atteints de MC périanale ayant subi une diversion du flux fécal (198).

Seulement 22% ont pu bénéficier d'un rétablissement de continuité alors que 45% ont nécessité une proctectomie définitive.

La diversion temporaire du flux fécal entraîne généralement une bonne réponse clinique initialement, mais de mauvais résultats à long terme.

La proctectomie avec amputation intersphinctérienne et stomie définitive peut être ainsi indiquée d'emblée chez un patient présentant une fistule complexe associée à des abcès incontrôlables et invalidants, un sepsis récurrent, une rectite réfractaire, ou une sténose anale, après échec des autres traitements médicaux et chirurgicaux (131).

Si elle permet une amélioration de la qualité de la vie des malades, il faut toujours garder à l'esprit qu'elle est souvent associée à une morbidité non négligeable notamment le retard de cicatrisation, le dysfonctionnement érectile chez l'homme et le sinus périnéal persistant qui peut affecter jusqu'à 20 % des patients et dont la prise en charge pourrait être délicate (95).

2.3. Autres options thérapeutiques

a. Dilatation hydrostatique par ballonnet ou mécanique par bougies :

La dilatation consiste à augmenter le diamètre de l'anus ou du rectum, par une distension mécanique de la fibrose.

Le traitement par dilatation, simple et peu invasif, s'il est réalisable, est proposé en première intention en cas de sténoses anorectales.

Si elles sont courtes, la dilatation peut être réalisée simplement au doigt ou à la bougie, au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale, après un examen anorectal et périnéal minutieux (199).

Hormis l'amélioration du confort des patients, les dilatations des sténoses anorectales permettent le dépistage de la dysplasie et des cancers anorectaux.

La stratégie thérapeutique concernant une sténose anorectale nécessite une concertation médico-chirurgicale (95).

Il n'y a pas d'étude récente ayant évalué l'efficacité de la dilatation mécanique de sténose anorectale de la MC depuis celle de Linares de 1988 ayant porté sur une cohorte de 33 patients symptomatiques (199). 16 patients (48 %) ont bien répondu à la dilatation, et une seule dilatation a été suffisante pour 14 d'entre eux.

La nature des dilatations et le délai espaçant les séances ne font pas sujet de consensus.

Le rythme dépend de l'efficacité du traitement. Dès la constatation d'une récurrence de la sténose avec ou sans manifestation clinique, une nouvelle séance de dilatation est proposée.

La bonne réponse au traitement par dilatation permet d'éviter ou retarder le recours à une stomie, au dépens d'un risque d'incontinence anale (200).

Il n'y a pas d'hémorragie, de perforation ou d'effets indésirables graves décrits après dilatation dans la littérature, qui est très pauvre (95).

b. L'oxygénothérapie hyperbare :

L'oxygénothérapie hyperbare permet au patient d'inhaler 100% d'oxygène, dans une atmosphère à pression élevée. Ceci entraîne une élévation partielle de l'oxygène plasmatique, améliorant ainsi l'oxygénation des tissus intestinaux hypoxiques et des lésions périanales (156).

Il a été rapporté que l'HOT pourrait avoir une propriété immunomodulatrice réduisant les taux d'IL1 IL2 et de TNF α (201).

En 2014, Dulai et al (202) ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de cette technique en matière de MC, incluant 17 études faites majoritairement d'étude de cas.

40 patients atteints de MC périnéales ont été recensés avec prédominance de fistules complexes. La réponse globale était de 88%. 18 patients avaient une cicatrisation complète et 17 patients, une cicatrisation partielle.

Les effets secondaires sont exceptionnels (0.01%) faits essentiellement de perforation tympanique et de claustrophobie.

Nous ne disposons pas de données plus récentes évaluant cette technique.

c. Les cellules souches mésenchymateuses :

Les CSM ont la capacité de se différencier en différentes lignées cellulaires mésodermiques, notamment les chondrocytes et les myoblastes.

Elles étaient initialement isolées à partir de la moelle osseuse, mais des populations similaires ont été retrouvées dans d'autres tissus, tels que le tissu adipeux, le placenta et le liquide amniotique (207).

Elles sont dotées de propriétés immunomodulatrices, inhibant l'activation et la prolifération des cellules T, la différenciation des cellules dendritiques, la maturation et la fonction des lymphocytes B et la prolifération des cellules NK (208).

L'extrapolation de ces propriétés à la MC pourrait expliquer le rôle potentiel qu'elles pourraient jouer dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

L'efficacité de l'injection locale de CSM dans les fistules périanales crohniennes a d'abord été testée dans des études ouvertes utilisant des cellules autologues d'origine adipeuse, ou de la moelle osseuse. 75% à 77% des patients ont présenté une fermeture du trajet fistuleux et ce dans quasiment toutes les études (201).

D'autres études ont testé des cellules allogéniques. Dans une étude randomisée contrôlée comparant l'efficacité d'une unique injection de 120 millions de CSM allogéniques dérivées du tissu adipocytaire ou placebo chez 107 et 105 patients respectivement, majoritairement en échec d'anti TNF α (209). 50% versus 34% dans le groupe placebo ont vu tous leurs trajets fistuleux se refermer à S24, avec une réponse maintenue jusqu'à S52.

Cette intervention locale apparaît donc efficace, rapide d'effet ce qui pourrait révolutionner la prise en charge des malades résistants aux thérapies de première ligne.

Le Darvadstrocel est la première forme commerciale de cellules souches adipeuses, approuvée par l'union européenne dans le traitement des fistules périanales complexes, avec une réponse inadéquate aux traitements conventionnels.

Une étude récente menée sur l'efficacité de cette molécule chez des patients réfractaires, a prouvé qu'une rémission clinique était de mise chez plus de 50% des patients à S52 de suivi (210).

Le Darvadstrocel est donc une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des patients difficiles à traiter, dont les fistules ne répondent pas aux thérapies conventionnelles et à la biothérapie (210).

d. Colle biologique et plug :

Chez les patients présentant des fistules précédemment drainées en absence d'abcès associés et dont la maladie est contrôlée, un traitement chirurgical conservateur à base de colle biologique ou de Plug peut être discuté.

Ces thérapies sont administrées au sein du trajet fistuleux et constituent une thérapie locale aisément réalisable permettant une régénération tissulaire et une fermeture des fistules.

Ces techniques sont indolores, ne limitent pas les options thérapeutiques ultérieures en cas d'échec et peuvent être répétées si nécessaires (155).

Le succès des deux techniques confondues varie entre 13% et 87%. Cependant, nous ne disposons pas de données à long terme (211).

La colle biologique est composée d'aprotinine bovine et de dérivés sanguins humains. Elle sert de support aux cellules de l'hôte qui colonisent le bouchon de fibrine formé et synthétisent du tissu cicatriciel.

L'étude la plus pertinente a été publiée en 2010 par Grimaud et al. (211) incluant 77 patients avec un CDAI < 250 et des fistules actives depuis plus de deux mois.

Le taux de rémission à S8 était observé chez 38% des malades, comparé à 16% dans le groupe témoin.

Le Plug est un cône de sous muqueuse de porc lyophilisé biodégradable secondairement colonisé par les fibroblastes du patient en deux à trois mois, permettant via des phénomènes de fibrose de combler le trajet fistuleux, mais il présente un risque de retrait ou d'infection.

Dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'utilisation de Plug après retrait du séton chez 106 patients, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre cette technique et l'abstention thérapeutique (212).

e. Traitement laser des fistules :

Il s'agit d'une nouvelle technique thérapeutique usant d'une diode laser : le FiLaC, qui détruit l'épithélium de la fistule et obstrue tout le trajet fistuleux (156).

Wilhelm a publié la première étude menée à ce sujet en 2011, portant sur 11 patients présentant des fistules non crohniennes. 81.8% des fistules se sont refermées (213).

En 2015, Giamundo et al. (214) ont conduit une étude rétrospective sur 45 patients, dont 2 présentaient des LAP de la MC. Les deux patients ont répondu à la thérapie par FiLaC avec succès.

f. Lambeaux d'avancements :

Ce procédé n'est pas une option à proposer dans le cas d'une fistule anale simple mais plutôt dans les fistules hautes ou vaginales, en raison des troubles de la continence non négligeables (près de 10 %) auxquels elle expose.

Les lambeaux d'avancement transanaux consistent en l'excision de l'orifice primaire et en l'oblitération du défaut par mobilisation d'un volet ano-rectal épais fixé au niveau du canal anal, épargnant ainsi la section du sphincter externe de l'anus.

Cette technique exige un drainage par séton prolongé préalable et l'absence d'atteinte rectale.

Nous constatons de larges variations dans la littérature concernant l'efficacité de cette technique pour toutes les fistules allant de 50% à 75% ; l'origine crohnienne étant associée à un plus haut risque d'échec thérapeutique et de récurrence (155).

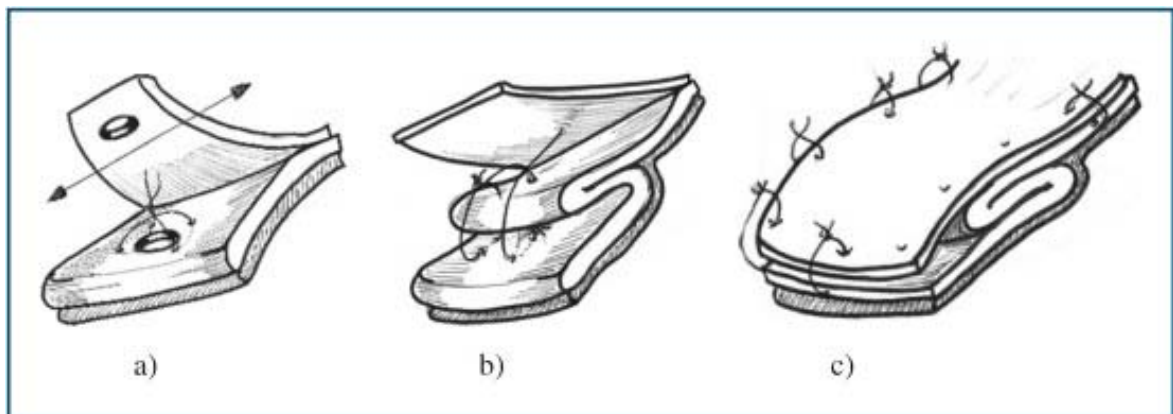


Figure 33 : technique de lambeau par léiomyoplicature endo-anales(113).

A : confection du lambeau muqueux et fermeture de l'orifice endo-anales

B : recouvrement de l'orifice primaire suturé par plicature musculaire lisse

C : recouvrement muqueux

g. Fissurectomie :

La chirurgie doit être exceptionnelle en cas de fissures anales et d'ulcérations (215).

Un patient avec fissure banale hyperalgique peut bénéficier d'une fissurectomie simple sans sphinctérotomie interne, compte tenu des risques d'incontinence, à condition que sa MC soit quiescente (96).

3. Indications :

3.1. Lésions primaires :

En période inflammatoire, elles doivent être respectées. Leur régression spontanée est de routine. L'excision dans certains cas aboutira à des plaies chirurgicales persistantes. De ce fait, l'AGA recommande d'éviter l'excision de ces pseudo-marisques (79).

Si l'ulcération anale est superficielle, unique, peu étendue et sans rectite associée, une surveillance rapprochée est recommandée, de préférence associée à un traitement par thiopurines. Ces derniers utilisés seuls ne sont pas efficaces sur les ulcérations anales.

Si l'ulcération est profonde, étendue, multiple ou associée à une rectite, un traitement par anti TNF α est proposé d'emblée comme traitement d'attaque, poursuivi en entretien en cas de succès et optimisé en cas d'échec.

L'efficacité de l'ADA n'a pas été spécifiquement étudiée dans les lésions ulcéraives, c'est pour cela que l'IFX est recommandé.

Par ailleurs, le seul traitement chirurgical recommandé est le drainage d'une suppuration anorectale associée, et ce avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur (79).

En cas d'échec du traitement médical sur des ulcérations très symptomatiques et invalidantes, une dérivation digestive d'amont ou une proctectomie peuvent être discutées (2).

3.2. Lésions secondaires :

a. Fistules et abcès :

Dans la fistule simple basse non compliquée, une simple fistulotomie peut être discutée.

En présence d'abcès, un drainage en premier est impératif.

En cas de fistule simple symptomatique, la mise en place d'un séton de drainage combinée à une antibiothérapie (métronidazole et ou ciprofloxacine) est la stratégie thérapeutique recommandée.

En cas de récurrence ou de non réponse, les thiopurines ou les anti-TNF α peuvent être utilisés comme thérapie de deuxième ligne.

Devant une fistule complexe, le traitement est médico chirurgical. On mettra en place un séton sans tension après contrôle chirurgical du sepsis est recommandé par l'ECCO. Comme sus cité, le timing du retrait n'est pas défini dans la littérature.

Il convient de combiner une prise en charge concomitante de la maladie luminale si présente.

Ce séton est combiné à l'IFX, recommandé en première intention, ou à l'ADA. Le rajout de la ciprofloxacine pourrait améliorer les résultats à court terme.

En cas d'échec, une stomie ou une proctectomie peuvent être discutées (111).

Lorsque la maladie est contrôlée, les techniques conservatrices n'ont pas fait preuve d'une efficacité significativement supérieure à l'ablation simple du séton.

b. Sténoses anorectales :

Après exclusion d'une origine cancéreuse, les sténoses fibreuses symptomatiques et courtes sont dilatées.

En cas d'échec de dilatations, les alternatives chirurgicales conservatrices sont étudiées avant de discuter l'indication d'une proctectomie (2).



CONCLUSION



Les lésions anopérinéales au cours de la maladie de Crohn représentent un tournant majeur dans l'évolution de la maladie. Elles grèvent le pronostic de la maladie, puisqu'elles diminuent nettement la qualité de vie du malade.

Leurs particularités sont nombreuses et doivent être connues du praticien pour assurer une prise en charge précoce et adaptée.

L'identification précise de la lésion est une étape importante, puisque les spécificités thérapeutiques peuvent changer.

La multidisciplinarité prime dans cette prise en charge. Elle fait appel au radiologue, au chirurgien proctologique et au gastro-entérologue.

Le diagnostic doit se baser sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique consciencieux.

L'IRM pelvienne et l'EER sont les examens morphologiques les plus efficaces pour le diagnostic.

L'examen sous anesthésie générale reste le Gold Standard pour poser le diagnostic de LAP et la classer.

L'association de l'examen sous anesthésie générale avec l'un ou l'autre des examens radiologiques, augmente la précision diagnostique et lui permet d'atteindre 100%.

Avant d'introduire un traitement immunosuppresseur, il est indispensable de contrôler d'abord le sepsis en usant d'antibiotiques et d'un drainage chirurgical.

La thérapie anti-TNF peut être utilisée comme traitement de première ligne de la maladie de Crohn anopérinéale, avec ou sans association au traitement chirurgical.

L'utilisation croissante et prolongée des molécules immunosuppressives doit faire redouter un accroissement des lésions malignes, cutanés ou hématologiques, imposant donc une surveillance régulière.

Malgré toutes les avancées thérapeutiques menées au cours des dernières années, les options restent limitées.

Bien que la thérapie par cellules souches mésenchymateuses soit un grand espoir pour le traitement des malades réfractaires, l'Ustekinumab pourrait être salvateur dans le traitement des LAP de la MC.

Des études prospectives ayant comme but premier d'étudier les thérapies émergentes sur les LAP restent nécessaires.



ANNEXES



Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. Données démographiques :

- Nom :
- Prénom :
 - Age :
- sexe :
 - Niveau socio-économique :
 - Profession :
- Date de la première hospitalisation :

II. Antécédents :

- Episode inaugural MICI déjà diagnostiquée
- Si oui, quand :
- Tabagisme :
 - Oui :
 - Non :
- Tuberculose ou contagé tuberculeux :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédent de diverticulite :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédent de cancer colorectal :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédent d'appendicectomie :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédent de résection intestinale :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédent de chirurgie proctologique :
 - Oui :
 - Non :
- Antécédents de manifestations extra-digestives :
 - Oui :
 - SPA :

- Erythème noueux :
- BAV :
- Non :
- -Cas similaire dans la famille :
- Oui :
- Non :

III. Clinique :

- Maladie de Crohn intestinale :
 - Phénotype : + Inflammatoire
 - +Sténosante
 - +Ulcérant
- Délai de survenue de la LAP et du diagnostic :
 - LAP précède la maladie
 - Survenue concomitante
 - La maladie précède la LAP
- Délai :
- Traitement reçu pour la maladie de Crohn :
 - Corticoides :
 - A5A :
 - Immunosuppresseurs
 - antiTNF
- Réponse au traitement :
 - Bonne
 - Mauvaise
- Lésion anopérinéale :
 - type :
 - Fissure
 - Ulcération
 - Fistule
 - Abscess
 - Sténose
 - Œdème
 - Induration

- Classification anatomique des lésions anopérinéales selon Cardiff :

U pour Ulcération	F pour Fistule et abcès	S pour Sténose
0 = Absente	0 = Absente	0 = Absente
1 = Fissure superficielle • postérieure ou antérieure • latérale	1 = Fistule basse/superficielle • périanale • intersphinctérienne • anovaginale	1 = Réversible : • canal anal (spasme) • rectum distal (diaphragme) • spasmes douloureux sans sepsis
2 = Ulcère creusant : • canal anal • rectum distal • ulcération périnéale extensive/agressive	2 = Fistule haute/profonde • extensionsupralevatorienne • directe haute • complexe haute (anorectale) • recto-vaginale • iléo-périnéale	2 = Irréversible • sténose anale • sténose rectale (tunnélaire)

- Score UFS :
- Signes associés :
 - Douleur : abdominales
 - anales
 - Ecoulement : Pus
 - Sang :
 - Fièvre
 - Rectorragie
 - Prurit
 - Incontinence
 - Diarrhée
 - AEG
 - MED : Articulaires :
 - Oculaires :
 - Cutanés :

IV. Bilan paraclinique :

- Examen proctologique :
 - Inspection :
 - Palpation :
 - TR :
 - Anurectoscopie :
 - Biopsie :

- Coloscopie : Sous AG :
A vif :
 - o Résultats :
 - o Biopsie :
- IRM pelvienne : non faite
 - Si oui
 - o Lésion suppurée : nombre et siège :
 - o Fistule : nombre, siège, trajet, orifice primaire et orifice secondaire, activité
 - o Abscess : localisation et mensuration
 - o Extension à distance :
 - o Calcul du score de Van Assche selon les résultats de l'IRM :

Nombre de trajets fistuleux		
0		0
1	sans diverticule	1
1	avec diverticules	2
multiples		3
Localisation		
extra	ou intersphinctérien	1
transsphinctérien		2
suprasphinctérien		3
Extension		
souslévatorien		1
supralévatorien		2
Hyperdensité en T2		
absent		0
moyenne		4
prononcée		8
Collections > 3 mm diamètre		
absent		0
présent		4
Inflammation paroi rectale		
absent		0
épaissi		2
Total		

Van Assche FA, et al. Am J Gastro 2003

- TDM abdominale :
 - Résultats :
- Echographie abdominale :

- Résultats :
- Echographie endorectale :
 - Résultats :
- Echographie trans-périnéale :
 - Résultats :

V. Traitements reçus :

+ médical :

Molécule	Dose
Métronidazole	
Ciprofloxacine	
Corticoïdes	
Amino-salicylés	
Azathioprine	
6 mercaptopurines	
Méthotrexate	
Ciclosporine	
Tacrolimus	
Inhibiteur d'IL	
Infliximab	
Adalimumab	
Certolizumab	
Védolizumab	
Ustékinumab	

- + Chirurgical :
- Indication :
 - Déroulement :

VI. Evolution :

- Fréquence des selles/j :
- Consistance des selles :
- Sang :
- Glaire :
- Douleurs abdominales :
- MED :

Annexe 2 : Classification de Cardiff :

U : Ulcérations	F : Fistule/Abcès	S : Sténoses
0 absence	0 absence	0 absence
1 fissure superficielle a) antérieure ou postérieure b) latérale c) pseudomarisque	1 basse/superficielle a) périnéale b) anovulvaire/scrotale c) intersphinctérienne d) anovaginale	1 sténose réversible a) spasme du canal anal b) diaphragme du bas rectum c) spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
2 ulcère profond a) canal anal b) bas rectum c) avec extension périnéale	2 haute a) borgne, supralévatorienne b) haute directe c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	2 sténose irréversible a) sténose anale b) fibrose sténosante extra rectale

Annexe 3 : Score de Van Assche :

Table 2 | The MRI-based van Assche index for perianal disease activity

Descriptor	Categories	Scoring
Number of fistula tracts	None	0
	Single, unbranched	1
	Single, branched	2
	Multiple	3
Location	Extrasphincteric or intersphincteric	1
	Trans-sphincteric	2
	Suprasphincteric	3
Extension	Infralevatoric	1
	Supralevatoric	2
Hyperintensity on T2-weighted images	Absent	0
	Mild	4
	Pronounced	8
Collections (cavities >3 mm in diameter)	Absent	0
	Present	4
Rectal wall involvement	Normal	0
	Thickened	2



RESUMES



Résumé

Les LAP au cours de la maladie de Crohn représentent l'ensemble des lésions attribuées à la maladie de Crohn qui touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale. Elles se présentent sous différentes formes cliniques, pouvant parfois s'associer les unes aux autres.

L'objectif de notre étude est d'étudier les aspects épidémiologiques, l'expression clinique et le profil évolutif des LAP chez les malades souffrant de la maladie de Crohn au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech.

C'est une étude rétrospective de 50 cas de LAP colligés au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Med VI de Marrakech, durant une période de 15 ans et demi, s'étalant de Juin 2004 à Décembre 2019. Les LAP hors maladie de Crohn ont été exclues.

50 cas de LAP de la MC ont été colligés. Il s'agissait de 26 hommes et de 24 femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 32 ans (13-58ans). Des antécédents personnels ont été retrouvés chez nos patients, dominés par : une chirurgie proctologique chez 20% des patients et une notion de tabagisme chez 18% des patients.

Les principales LAP étaient : les fistules (n=38), les fissures (n= 18), les abcès (n=12), les pseudo-marisques (n= 11), les ulcérations (n=6), les sténoses (n=3) et les hémorroïdes (n=2). Les principaux signes cliniques étaient : l'écoulement purulent (n=21), les proctalgies (n=18), la rectorragie (n=8), le prurit anal (n=3), l'incontinence anale (n=2), les douleurs abdominales (n=29), la diarrhée (n=37), l'altération de l'état général (n=26). 41 patients présentaient une atteinte intestinale : grêlique (n=2), iléo-caecale (n=31) et colique (n=8). Des manifestations extra-digestives étaient présentes chez 14 patients.

Selon la classification de Cardiff, 50% des patients étaient classés en U1a, 9% en U1b, 32% en F1a, 16% en F1b, 6% en F2d, 18% en F2e, 2% en S1c, 2% en S2a et 2% en S2b. L'IRM pelvienne a montré : des trajets fistuleux (n=22), une collection (n=8), un épaissement du carrefour iléo-caecal (n=8), l'infiltration de la graisse de voisinage (n=8), un abcès (n=2), une sténose (n=1) et une sclérolipomatose (n=1).

Tous les patients (n=50) ont été mis sous traitement de fond, à base d'anti-TNF (n=16), d'immunosuppresseurs (n=25), d'aminosalicylés (n=2), de méthotrexate (n=1), ou une combothérapie (n=5). Certains patients (n=25) ont nécessité un traitement chirurgical. L'évolution a été marquée par une bonne reprise du transit (n=40), une persistance des signes cliniques (n=10), une persistance des signes extra-digestifs (n=5). 3 patients ont été perdus de vue.

Summary :

In Crohn's disease, anoperineal lesions are defined as the lesions in the anal canal, perineum, rectal region and rectovaginal wall. They can be found in various clinical presentations, which can be associated.

Our work's goal was to study the epidemiological features, clinical aspects, and evolutive profile of patients with PCD in the hepato-gastroenterology department of Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

This is a retrospective study including 50 cases of PCD. 26 of which were men, and 24 women. The mean age was 32 (13-58). Our patient histories included an IBD in 36% of the cases, surgery in 20% of the cases, and smoking in 18% of the cases.

The lesions manifested as: fistulas (n=38), fissures (n=18), abscesses (n=12), skin tags (n=11), ulcerations (n=6), strictures (n=3) and hemorrhoids (n=2). The main symptoms our patients suffered were: purulent discharge (n=21), anal pain (n=18), bleeding (n=8), pruritis (n=3), incontinence (n=2), abdominal pain (n=29), diarrhea (n=37), and an altered general state (n=26). 41 patients had an intestinal CD and 14 patients had extraintestinal manifestations.

According to the Cardiff classification, 50% of the patients were classified as U1a, 9% as U1b, 32% as F1a, 16% as F1b, 6% as F2d, 18% as F2e, 2% as S1c, 2% as S2a, 2% as S2b.

The MRI results showed: fistula tracts (n=22), collections (n=8), fat infiltration (n=8), thickening of the ileo-caecal valve (n=8), abscesses (n=2), stenosis (n=1) and sclerolipomatosis (n=1).

All of our patients (n=50) received a background treatment regimen, using anti-TNFs (n=16), immunosuppressants (n=25), aminosalicylates (n=2), methotrexate (n=1), or combination therapy (n=5). Some of our patients (n=25) required surgery. During evolution, 40 patients had regular bowel function, while 10 patients had persistent symptoms. We lost 3 patients during follow-up.

ص خ لم

داء كرون المرتبط بالفرج هو مجموع الأعراض الناتجة عن مرض كرون على مستوى القناة الشرجية، العجان والجدار المستقيمي الرحمي. يمكن لهذا الوباء أن يتخذ عدة أشكال.

هدف هذا العمل هو دراسة الجانب الوبائي، السريري وتطور حالة المصابين بهذا المرض في مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. وهي دراسة استيعادية شملت خمسين حالة مصابة بهذا المرض، تجمعت كلها في هذه المصلحة، واستغرقت خمس عشرة سنة من يونيو 2004 إلى دجنبر 2019.

تم إحصاء 50 حالة بالمصلحة، منها 26 رجل و 24 امرأة، تتراوح أعمارهم ما بين 13 و 58 سنة، بمعدل 32 سنة. السوابق المرضية لهؤلاء المرضى تتجلى في داء الأمعاء الالتهابي في 36% من الحالات، جراحة الشرج في 20% من الحالات والتدخين في 18% من الحالات.

الأعراض الشرجية التي تمت معاينتها عند هؤلاء المرضى هي: نواسير في (ع=38)، شق شرجي (ع=18)، خراج (ع=12)، تؤولول معنق (ع=11)، قرحات شرجية (ع=6)، بواسير (ع=2)، تضيق (ع=3). الأعراض السريرية كانت على شكل: إفرازات (ع=21)، الأم الفرج (ع=18)، نزيف مستقيمي (ع=8)، حكة الشرج (ع=3)، سلس البراز (ع=2)، الأم بطنية (ع=29)، إسهال (ع=37)، حالة عامة متغيرة (ع=26). 41 مريض كانوا يعانون من مرض كرون معوي، و 14 كانوا يعانون من أمراض خارج-معوية.

حسب تصنيف كارديف 50% صنفو U1a ، 32% U1b ، 32% F1a ، ، F2d ، 18% F2e ، 2% S1c ، 16% F1b ، 6% ، 2% S2a ، 2% S2b.

0نتائج الفحص بالرنين المغناطيسي للحوض كانت كالتالي : سبيل النواسير (ع=22)، انبعاث القيح (ع=8)، تضيق (ع=1) ، ارتشاح الدهون (ع=8).

تم وضع جميع المرضى (ع=50) تحت العلاج باستعمال : مثبطات عامل نخر الورم (ع=16)، دواء كيبث
المناعة (ع=25)، امينوساليسيلات (ع=2)، ميتوتريكسات (ع=1) وعلاج مركب (ع=5). تطلب علاج بعض
المرضى اللجوء إلى الجراحة (ع=25).
وقد اتسم تطور الحالات باختفاء الإسهال عند 40 مريض، بينما استمرت الأعراض عند 10 مرضى، ولقد
اختلفى 3 مصابين.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Siproudhis L, Mortaji A, Mary JY, Juguet F, Bretagne JF, Gosselin M.**
Anal lesions: any significant prognosis in Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 1997;9(3):239-43.
2. **Bouchard D, Abramowitz L, Bouguen G, Brochard C, Dabadie A, de Parades V, et al.**
Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol.* sept 2017;21(9):683-91.
3. **Sartor RB.**
Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2006;3(7):390-407.
4. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G.**
Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* juin 1984;25(6):665-72.
5. **Dalziel TK.**
Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. *Dis Colon Rectum.* 1 déc 1989;32(12):1076-8.
6. **Gabriel WB.**
Results of an Experimental and Histological Investigation into Seventy-five Cases of Rectal Fistulæ. *Proc R Soc Med.* 1921;14(Surg Sect):156-61.
7. **Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD.**
Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med.* nov 1952;13(5):583-90.
8. **Bissell AD.**
Localized Chronic Ulcerative Ileitis. *Ann Surg.* juin 1934;99(6):957-66.
9. **Penner A, Crohn BB.**
PERIANAL FISTULAE AS A COMPLICATION OF REGIONAL ILEITIS. *Ann Surg.* nov 1938;108(5):867-73.
10. **Morson BC, Lockhart-Mummery HE.**
Anal lesions in Crohn's disease. *Lancet.* 19 déc 1959;2(7112):1122-3.
11. **Gray BK, Lockhartmummery HE, Morson BC.**
Crohn's disease of the anal region. *Gut.* déc 1965;6(6):515-24.
12. **Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al.**
Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 1 nov 2012;491(7422):119-24.

13. **Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C, Miehsler W, Waldhoer T, Wehkamp J, et al.**
NOD2/CARD15 gene variants are linked to failure of antibiotic treatment in perianal fistulating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* mai 2008;103(5):1197-202.
14. **Onnie CM, Fisher SA, Prescott NJ, Mirza MM, Green P, Sanderson J, et al.**
Diverse effects of the CARD15 and IBD5 loci on clinical phenotype in 630 patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2008;20(1):37-45.
15. **Armuzzi A, Ahmad T, Ling K-L, de Silva A, Cullen S, van Heel D, et al.**
Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut.* août 2003;52(8):1133-9.
16. **Palmieri O, Latiano A, Valvano R, D'Incà R, Vecchi M, Sturniolo GC, et al.**
Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated with both Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 févr 2006;23(4):497-506.
17. **Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, Claessens G, van Schuerbeek N, Joossens S, et al.**
Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology.* déc 2005;129(6):1845-53.
18. **Roediger WE, Nance S.**
Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation. *Br J Exp Pathol.* déc 1986;67(6):773-82.
19. **Hugot JP, Viala J.**
Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. *FMC-HGE.*
20. **Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al.**
Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2002;8(4):244-50.
21. **Loftus EV.**
Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* mai 2004;126(6):1504-17.
22. **Spehlmann ME, Begun AZ, Saroglou E, Hinrichs F, Tiemann U, Raedler A, et al.**
Risk factors in German twins with inflammatory bowel disease: results of a questionnaire-based survey. *J Crohns Colitis.* févr 2012;6(1):29-42.

23. **Jantchou P, Morois S, Clavel–Chapelon F, Boutron–Ruault M–C, Carbonnel F.**
Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* oct 2010;105(10):2195-201.
24. **Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS.**
Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* sept 2008;135(3):781-6.
25. **Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al.**
Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* avr 2013;62(4):630-49.
26. **Hugot J–P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard J–P.**
Crohn’s disease: the cold chain hypothesis. *Lancet.* 13 déc 2003;362(9400):2012-5.
27. **Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ.**
Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity.* 19 juin 2014;40(6):843-54.
28. **Tozer PJ, Whelan K, Phillips RKS, Hart AL.**
Etiology of perianal Crohn’s disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis.* oct 2009;15(10):1591-8.
29. **Darfeuille–Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al.**
Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology.* déc 1998;115(6):1405-13.
30. **Masseret E, Boudeau J, Colombel J, Neut C, Desreumaux P, Joly B, et al.**
Genetically related *Escherichia coli* strains associated with Crohn’s disease. *Gut.* mars 2001;48(3):320-5.
31. **Chen W, Li D, Wilson I, Chadwick VS.**
Detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction–enzyme immunoassay in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2002;17(9):987-93.
32. **Huijsdens XW, Linskens RK, Taspinar H, Meuwissen SGM, Vandenbroucke–Grauls CMJE, Savelkoul PHM.**
Listeria monocytogenes and inflammatory bowel disease: detection of *Listeria* species in intestinal mucosal biopsies by real–time PCR. *Scand J Gastroenterol.* mars 2003;38(3):332-3.

33. **Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF.**
Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. Lancet. 18 sept 2004;364(9439):1039-44.
34. **Rio M-C.**
Fonctions paradoxales pour TFF1. ms. 2002;18(12):1177-8.
35. **Bevins CL, Salzman NH.**
Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. Nat Rev Microbiol. mai 2011;9(5):356-68.
36. **Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS.**
Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. févr 2009;24(2):202-8.
37. **Ganz T.**
Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol. sept 2003;3(9):710-20.
38. **Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, et al.**
Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 14 sept 2010;16(34):4264-71.
39. **Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV.**
Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. Proc Natl Acad Sci USA. 30 déc 2008;105(52):20858-63.
40. **Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, Velykoredko Y, Stoel M, Lawson MAE, et al.**
Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. Science. 31 juill 2009;325(5940):617-20.
41. **Jamilloux Y, Henry T.**
[The inflammasomes: platforms of innate immunity].
Med Sci (Paris). nov 2013;29(11):975-84.
42. **Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF.**
Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 7 févr 2014;20(5):1165-79.

43. **Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, et al.**
Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology*. juin 2003;124(7):1728-37.
44. **Breslin NP, Nash C, Hilsden RJ, Hershfield NB, Price LM, Meddings JB, et al.**
Intestinal permeability is increased in a proportion of spouses of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. oct 2001;96(10):2934-8.
45. **Kaser A, Martínez-Naves E, Blumberg RS.**
Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. juill 2010;26(4):318-26.
46. **Tréton X, Pédruzzi E, Cazals-Hatem D, Grodet A, Panis Y, Groyer A, et al.**
Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. sept 2011;141(3):1024-35.
47. **Zhao F, Edwards R, Dizon D, Afrasiabi K, Mastroianni JR, Geyfman M, et al.**
Disruption of Paneth and goblet cell homeostasis and increased endoplasmic reticulum stress in *Agr2*^{-/-} mice. *Dev Biol*. 15 févr 2010;338(2):270-9.
48. **Kaser A, Lee A-H, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, et al.**
XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. 5 sept 2008;134(5):743-56.
49. **Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al.**
NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. nov 2004;53(11):1658-64.
50. **Harris G, KuoLee R, Chen W.**
Role of Toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 14 avr 2006;12(14):2149-60.
51. **Trentesaux C, Fraudeau M, Romagnolo B.**
L'autophagie, l'homéostasie intestinale et ses pathologies. *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2017;33(3):290-6.
52. **Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ.**
Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol*. août 2000;1(2):113-8.

53. **Arnott IDR, Ho G-T, Nimmo ER, Satsangi J.**
Toll-like receptor 4 gene in IBD: further evidence for genetic heterogeneity in Europe. *Gut*. févr 2005;54(2):308; author reply 309.
54. **Hiemstra IH, Bouma G, Geerts D, Kraal G, den Haan JMM.**
Nod2 improves barrier function of intestinal epithelial cells via enhancement of TLR responses. *Mol Immunol*. oct 2012;52(3-4):264-72.
55. **Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Mustapha NB, et al.**
Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2013;29(12):1145-50.
56. **Dinarello CA.**
Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med*. 4 juin 2009;360(23):2467-70.
57. **Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, Woraratanadharm J, Smith MF, Foley E, et al.**
IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J Immunol*. 1 juin 1999;162(11):6829-35.
58. **Dinarello CA.**
IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1999;103(1 Pt 1):11-24.
59. **Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Sato T, Yamazaki M, Okamoto S, et al.**
Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease. *Gastroenterology*. oct 2001;121(4):875-88.
60. **MAERTEN P, SHEN C, COLPAERT S, LIU Z, BULLENS DAM, VAN ASSCHE G, et al.**
Involvement of interleukin 18 in Crohn's disease: evidence from in vitro analysis of human gut inflammatory cells and from experimental colitis models. *Clin Exp Immunol*. févr 2004;135(2):310-7.
61. **Nikolaus S, Waetzig GH, Butzin S, Ziolkiewicz M, Al-Massad N, Thieme F, et al.**
Evaluation of interleukin-6 and its soluble receptor components sIL-6R and sgp130 as markers of inflammation in inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(7):927-36.
62. **Reinisch W, Gasché C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, et al.**
Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol*. août 1999;94(8):2156-64.

63. **Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al.**
Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* janv 2003;52(1):65-70.
64. **Gu F-M, Li Q-L, Gao Q, Jiang J-H, Zhu K, Huang X-Y, et al.**
IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer.* 15 déc 2011;10:150.
65. **Wruck CJ, Fragoulis A, Gurzynski A, Brandenburg L-O, Kan YW, Chan K, et al.**
Role of oxidative stress in rheumatoid arthritis: insights from the Nrf2-knockout mice. *Ann Rheum Dis.* mai 2011;70(5):844-50.
66. **Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S.**
Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol.* juill 2010;26(4):310-7.
67. **Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT.**
Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* déc 1993;34(12):1705-9.
68. **Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho J-K.**
Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21 juill 2008;14(27):4280-8.
69. **DEL ZOTTO B, MUMOLO G, PRONIO AM, MONTESANI C, TERSIGNI R, BOIRIVANT M.**
TGF- β 1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol.* oct 2003;134(1):120-6.
70. **Li MO, Flavell RA.**
TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell.* 8 août 2008;134(3):392-404.
71. **Kraneveld AD, Rijniere A, Nijkamp FP, Garssen J.**
Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol.* 13 mai 2008;585(2-3):361-74.
72. **Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, et al.**
Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* mai 2003;52(5):720-8.
73. **Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA.**
Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2006;12(6):515-23.

74. **Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB.**
Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2008;14(7):1000-11.
75. **Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA.**
CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med.* mai 2009;15(5):199-207.
76. **Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L, et al.**
Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol.* mars 1997;150(3):823-32.
77. **Bouchard D, Denis J.**
Maladie de Crohn anopérinéale. *Acta Endosc.* 1 juin 1999;29(3):283-301.
78. **Ruffolo C, Citton M, Scarpa M, Angriman I, Massani M, Caratozzolo E, et al.** Perianal Crohn's disease: is there something new? *World J Gastroenterol.* 21 avr 2011;17(15):1939-46.
79. **Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB,**
American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* nov 2003;125(5):1508-30.
80. **McClane SJ, Rombeau JL.**
Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* févr 2001;81(1):169-83, ix.
81. **Truong A, Zaghiyan K, Fleshner P.**
Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am.* déc 2019;99(6):1151-62.
82. **Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA.**
The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum.* juill 2012;55(7):773-7.
83. **Xavier S, Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, Magalhães J, Rosa B, Moreira MJ, et al.**
Perianal Crohn's disease – association with significant inflammatory activity in proximal small bowel segments. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):426-9.
84. **Keighley MR, Allan RN.**
Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* avr 1986;1(2):104-7.

85. **Horsthuis K, Lavini C, Bipat S, Stokkers PCF, Stoker J.**
Perianal Crohn disease: evaluation of dynamic contrast-enhanced MR imaging as an indicator of disease activity. *Radiology*. mai 2009;251(2):380-7.
86. **Diffaa A, Hlili F, Eddaghai I, Rabani K, Narjis Y, Aboulhassan T, et al.**
La prise en charge des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn: revue de la littérature. *J Afr Hepato Gastroenterol*. 1 mars 2012;6(1):10-4.
87. **Pescatori M, Interisano A, Basso L, Arcanà F, Buffatti P, Di Bella F, et al.**
Management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1 févr 1995;38(2):121-4.
88. **Paparo F, Bacigalupo L, Garello I, Biscaldi E, Cimmino MA, Marinaro E, et al.**
Crohn's disease: prevalence of intestinal and extraintestinal manifestations detected by computed tomography enterography with water enema. *Abdom Imaging*. juin 2012;37(3):326-37.
89. **Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, Barclay M, Merriman TR, Frizelle FA, et al.**
Clinical and Genetic Risk Factors for Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *American Journal of Gastroenterology*. avr 2012;107(4):589-596.
90. **Williams DR, Coller JA, Corman ML, Warren Nugent F, Veidenheimer MC.**
Anal complications in Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. févr 1981;24(1):22-24.
91. **Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J.**
Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. mars 2006;130(3):650-6.
92. **Yoon JY, Cheon JH, Park SJ, Kim TI, Kim WH.**
Effects of Perianal Involvement on Clinical Outcomes in Crohn's Disease over 10 Years. *Gut Liver*. mai 2018;12(3):297-305.
93. **Magalhaes R, Xavier S, Dias de Castro F, Moreira MJ, Cotter J.**
P061 Perianal Involvement in Crohn's Disease: Are There Always Two Sides to Every Coin? *American Journal of Gastroenterology*. déc 2019;114:S16.
94. **Hughes LE.**
Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. oct 1992;35(10):928-32.
95. **Filippi J, Rahili A, Vibert J, Hébuterne X.**
Prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn en 2010. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1 sept 2010;17(4):43-52.

96. **Godeberge P.**
[Management of anoperineal lesions in Crohn's disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* févr 2005;29(2):166-77.
97. **Atienza P.**
[Refractory perineal fistulas in Crohn's disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* avr 2007;31(4):404-11.
98. **Buchmann P, Keighley MR, Allan RN, Thompson H, Alexander-Williams J.**
Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg.* nov 1980;140(5):642-4.
99. **Régimbeau JM, Panis Y, De Parades V, Marteau P, Valleur P.**
[Anoperineal manifestations of Crohn's disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* janv 2000;24(1):36-47.
100. **Lewis RT, Maron DJ.**
Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* févr 2010;90(1):83-97, Table of Contents.
101. **D'Ugo S, Franceschilli L, Cadeddu F, Leccesi L, Blanco GDV, Calabrese E, et al.**
Medical and surgical treatment of haemorrhoids and anal fissure in Crohn's disease: a critical appraisal. *BMC Gastroenterol.* 11 mars 2013;13:47.
102. **Jeffery PJ, Parks AG, Ritchie JK.**
Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet.* 21 mai 1977;1(8021):1084-5.
103. **Ingle SB, Loftus EV.**
The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* oct 2007;39(10):963-9.
104. **Alexander-Williams J, Buchmann P.**
Perianal Crohn's disease. *World J Surg.* 1980;4(2):203-8.
105. **Buchmann P, Alexander-Williams J.**
Classification of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol.* mai 1980;9(2):323-30.
106. **Gorfine SR.**
Anorectal Crohn's Disease. In: *In The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery.* 2016. p. 819-41.

107. **Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ.**
Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg.* mai 2005;241(5):796-801; discussion 801-802.
108. **Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne J-F, Bigard M-A, Peyrin-Biroulet L.**
Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* août 2010;16(8):1431-42.
109. **Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M.**
Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* avr 1997;40(4):443-50.
110. **Yamamoto-Furusho JK, Bozada-Gutiérrez KE.** 11 -
Anorectal Disorders in Inflammatory Bowel Disease. In: Coss-Adame E, Remes-Troche JM, éditeurs. *Anorectal Disorders* [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 15 mai 2020]. p. 137-51. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128153468000114>
111. **Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al.**
3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* févr 2017;11(2):135-49.
112. **Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B.**
Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* juin 1980;21(6):525-7.
113. **Atienza P, Ksiao M.**
Particular aspects of proctology for anoperineal lesions in Crohn's disease. *J Visc Surg.* avr 2015;152(2 Suppl):S45-53.
114. **Irvine EJ.**
Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol.* janv 1995;20(1):27-32.
115. **Fleshner PR, Schoetz DJ, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC.**
Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum.* nov 1995;38(11):1137-43.
116. **Masmoudi H, Samlani Z, Guennoun N, Krati K. (025)**
Anoperineales manifestations of Crohn's disease (about 17 cases). *Arab Journal of Gastroenterology.* 1 juin 2009;10.

117. **Singh B, George BD, Mortensen NJM.**
Surgical therapy of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* oct 2007;39(10):988-92.
118. **Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B.**
Perianal Crohn's disease. *Br J Surg.* juill 2004;91(7):801-14.
119. **Chaikhouni A, Regueyra FI, Stevens JR.**
Adenocarcinoma in perineal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* déc 1981;24(8):639-43.
120. **Dyer NH, Stansfeld AG, Dawson AM.**
The value of rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1970;5(6):491-6.
121. **Taylor BA, Williams GT, Hughes LE, Rhodes J.**
The histology of anal skin tags in Crohn's disease: an aid to confirmation of the diagnosis. *Int J Colorectal Dis.* août 1989;4(3):197-9.
122. **Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN.**
Malignancy in Crohn's disease. *Gut.* déc 1980;21(12):1024-9.
123. **B VB, C G, A K, P H, P M, R D, et al.**
MRI of complicated anal fistulae: comparison with digital examination. *J Comput Assist Tomogr.* 1 janv 1994;18(1):87-90.
124. **Choen S, Burnett S, Bartram CI, Nicholls RJ.**
Comparison between anal endosonography and digital examination in the evaluation of anal fistulae. *Br J Surg.* avr 1991;78(4):445-7.
125. **Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ.**
Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut.* mars 1995;36(3):407-10.
126. **Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, et al.**
Preoperative MR imaging of anal fistulas: Does it really help the surgeon? *Radiology.* janv 2001;218(1):75-84.
127. **Cuenod CA, de Parades V, Siauve N, Marteau P, Grataloup C, Hernigou A, et al.**
[MR imaging of ano-perineal suppurations]. *J Radiol.* avr 2003;84(4 Pt 2):516-28.

128. **Guillaumin E, Jeffrey RB, Shea WJ, Asling CW, Goldberg HI.**
Perirectal inflammatory disease: CT findings. *Radiology*. oct 1986;161(1):153-7.
129. **Jones J, Tremaine W.**
Evaluation of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *MedGenMed*. 18 mai 2005;7(2):16.
130. **Van Outryve MJ, Pelckmans PA, Michielsen PP, Van Maercke YM.**
Value of transrectal ultrasonography in Crohn's disease. *Gastroenterology*. nov 1991;101(5):1171-7.
131. **Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, et al.**
Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol*. 7 févr 2015;21(5):1394-403.
132. **Palazzo L.**
Écho-endoscopie digestive. 2012.
133. **Ong EMW, Ghazi LJ, Schwartz DA, Mortelé KJ,**
Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc. Guidelines for imaging of Crohn's perianal fistulizing disease. *Inflamm Bowel Dis*. avr 2015;21(4):731-6.
134. **Siddiqui MRS, Ashrafian H, Tozer P, Daulatzai N, Burling D, Hart A, et al.** A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*. mai 2012;55(5):576-85.
135. **Zawadzki A, Starck M, Bohe M, Thorlacius H.**
A unique 3D endoanal ultrasound feature of perianal Crohn's fistula: the « Crohn ultrasound fistula sign ». *Colorectal Dis*. sept 2012;14(9):e608-611.
136. **Kelley KA, Kaur T, Tsikitis VL.**
Perianal Crohn's disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:39-46.
137. **Bezzio C, Bryant RV, Manes G, Maconi G, Saibeni S.**
New horizons in the imaging of perianal Crohn's disease: transperineal ultrasonography. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2017;11(6):523-30.
138. **Blom J, Nyström PO, Gunnarsson U, Strigård K.**
Endoanal ultrasonography may distinguish Crohn's anal fistulae from cryptoglandular fistulae in patients with Crohn's disease: a cross-sectional study. *Tech Coloproctol*. sept 2011;15(3):327-30.

139. **Peerani F, Sands B.**
Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease. In: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach: Second Edition. 2017.
140. **Scharl M, Rogler G, Biedermann L.**
Fistulizing Crohn's Disease. Clin Transl Gastroenterol. 13 juill 2017;8(7):e106.
141. **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. 1 nov 2001;121(5):1064-72.
142. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.**
Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. Dig Liver Dis. oct 2007;39(10):959-62.
143. **Morris J, Spencer JA, Ambrose NS.**
MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. Radiographics. juin 2000;20(3):623-35; discussion 635-637.
144. **Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al.**
Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol. févr 2003;98(2):332-9.
145. **Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al.**
A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut. sept 2014;63(9):1381-92.
146. **Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel J-F.**
Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. juin 2018;12(6):597-605.
147. **Siproudhis L.**
Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. :10.
148. **Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al.**
European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology. févr 1984;86(2):249-66.

149. **Senéjoux A.**
Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. :5.
150. **Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ.**
Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*. août 1980;79(2):357-65.
151. **Wise PE, Schwartz DA.**
The Evaluation and Treatment of Crohn Perianal Fistulae: EUA, EUS, MRI, and Other Imaging Modalities. *Gastroenterology Clinics*. 1 juin 2012;41(2):379-91.
152. **Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W.**
Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2003;18(11-12):1113-20.
153. **West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJF, van Tilburg AJP, Drapers J a. G, 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*. déc 2004;20(11-12):1329-36.
154. **Maeda Y, Ng SC, Durdey P, Burt C, Torkington J, Rao PKD, et al.**
Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. sept 2010;97(9):1340-7.
155. **Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al.**
3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):3-25.
156. **Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes A, Rodriguez-de-Santiago E, Lopez-Sanroman A.**
Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):33-44.
157. **Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR.**
Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 15 juill 1995;123(2):132-42.
158. **Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al.**
The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):63-101.

159. **Gerich ME, Pardi DS, Bruining DH, Kammer PP, Becker BD, Tremaine WT.**
Tacrolimus salvage in anti-tumor necrosis factor antibody treatment-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2013;19(6):1107-11.
160. **Hart AL, Plamondon S, Kamm MA.**
Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2007;13(3):245-53.
161. **Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al.**
Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* août 2003;125(2):380-8.
162. **Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ.**
Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol.* mars 1998;93(3):442-8.
163. **Cat H, Sophani I, Lemann M, Modigliani R, Solue JC.**
Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol.* juin 2003;14(2):121-7.
164. **Mahadevan U, Marion JF, Present DH.**
Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 nov 2003;18(10):1003-8.
165. **Yang C, Singh P, Singh H, Le M-L, El-Matary W.**
Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2015;41(11):1079-93.
166. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al.**
Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 26 févr 2004;350(9):876-85.
167. **Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al.**
Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 6 mai 1999;340(18):1398-405.
168. **Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne J-F, et al.**
Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* août 2013;11(8):975-981.e1-4.

169. **Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré E, Bernal I, et al.**
Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2005;22(11-12):1107-13.
170. **Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, Oussalah A, Bigard M-A, Bretagne J-F, et al.**
Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2009;30(7):749-56.
171. **Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al.**
Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):933-40.
172. **Ardizzone S, Maconi G, Colombo E, Manzionna G, Bollani S, Bianchi Porro G.**
Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2004;10(2):91-6.
173. **Colombel J-F, 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.* juill 2009;58(7):940-8.
174. **Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al.**
Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol.* janv 2015;49(1):34-40.
175. **Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al.**
Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 févr 2007;25(4):409-18.
176. **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. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2010;32(10):1228-39.
177. **Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, 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.* févr 2014;63(2):292-9.

178. **Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ.**
Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2011;33(2):185-93.
179. **Moon W, Pestana L, Becker B, Loftus EV, Hanson KA, Bruining DH, et al.**
Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2015;42(4):428-40.
180. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al.**
Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 15 avr 2010;362(15):1383-95.
181. **Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F, Castinel A, Juguet F, Gaye D, et al.**
Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2011;17(1):69-76.
182. **Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al.**
Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* oct 2010;59(10):1363-8.
183. **Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger CM, et al.**
Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2015;13(7):1293-1301.e5; quiz e70, e72.
184. **Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al.**
Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1102-13.
185. **Lichtiger S.** Healing of perianal fistulae by local injection of antibody to TNF. *American Journal of Gastroenterology – AMER J GASTROENTEROL.* 1 sept 2000;95:2541-2541.
186. **Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, Phillips RK, Faiz OD, Warusavitarne J, et al.**
Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(11):1539-44.
187. **Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al.**
Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* févr 2015;148(2):344-354.e5; quiz e14-15.

188. **Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al.**
The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147-55.
189. **Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lisssoos TW, Xu J, et al.**
Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis.* 27 avr 2018;12(5):621-6.
190. **Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al.**
Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2016;14(2):242-250.e1-2.
191. **Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al.**
Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(7):1662-9.
192. **Sands B, Gasink C, Jacobstein D, Leong R, Johans J, Colombel J, et al.**
Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 1 avr 2017;152:S185.
193. **Huff-Hardy K, Bedair M, Vazquez R, Burstein E.**
Efficacy of Combination Vedolizumab and Ustekinumab for Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):E49.
194. **Mahmoud NN, Halwani Y, Montbrun S de, Shah PM, Hedrick TL, Rashid F, et al.**
Current management of perianal Crohn's disease. *Curr Probl Surg.* mai 2017;54(5):262-98.
195. **Geltzeiler CB, Hart KD, Lu KC, Deveney KE, Herzig DO, Tsikitis VL.**
Trends in the Surgical Management of Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg.* oct 2015;19(10):1862-8.
196. **Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, et al.**
Emerging trends and risk factors for perianal surgery in Crohn's disease: a 20-year national population-based cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2016;28(8):890-5.
197. **Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al.**
Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2015;42(7):783-92.

198. **Gu J, Valente MA, Remzi FH, Stocchi L.**
Factors affecting the fate of faecal diversion in patients with perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis.* janv 2015;17(1):66-72.
199. **Linares L, Moreira LF, Andrews H, Allan RN, Alexander-Williams J, Keighley MR.**
Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg.* juill 1988;75(7):653-5.
200. **Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, Panagopoulos G, Schneider J.**
Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2008;14(1):29-31.
201. **Panés J, Rimola J.**
Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2017;14(11):652-64.
202. **Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckey JC, Siegel CA.**
Systematic review: The safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2014;39(11):1266-75.
203. **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.* déc 2014;260(6):1057-61.
204. **Kamiński JP, Zaghiyan K, Fleshner P.**
Increasing experience of ligation of the intersphincteric fistula tract for patients with Crohn's disease: what have we learned? *Colorectal Dis.* août 2017;19(8):750-5.
205. **Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ.**
Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. *Colorectal Dis.* mai 2006;8 Suppl 1:10-4.
206. **Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al.**
Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* avr 2007;11(4):529-37.
207. **Bernardo ME, Locatelli F,**
Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2009;1176:101-17.

208. **Nauta AJ, Fibbe WE.**
Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 15 nov 2007;110(10):3499-506.
209. **Castro-Poceiro J, Fernández-Clotet A, Panés J.**
Mesenchymal stromal cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Immunotherapy*. 2018;10(14):1203-17.
210. **Scott LJ.**
Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *BioDrugs*. déc 2018;32(6):627-34.
211. **Grimaud J-C, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, Abramowitz L, Sénéjoux A, Vitton V, et al.**
Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. juin 2010;138(7):2275-81, 2281.e1.
212. **Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, Munoz-Bongrand N, Desseaux K, Bouguen G, et al.**
Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. févr 2016;10(2):141-8.
213. **Wilhelm A.**
A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. déc 2011;15(4):445-9.
214. **Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M.**
Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. août 2015;19(8):449-53.
215. **Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ.**
Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 28 oct 2016;22(40):8892-904.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إرقادها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخًا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**أعراض الشرج خلال مرض كرون :
تجربة مصلحة أمراض الجهاز الهضمي
بمستشفى محمد 6**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 10 / 07 / 2020
من طرف

السيدة زينب سرده

المزودة في 03 يناير 1994 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أعراض الشرج - مرض كرون - نواسير - شق شرجي - خراج - تضيق - كارديف - الفحص
بالرنين المغناطيسي - مثبتات عامل نخر الورم - دواء كبت المتاعة.

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

خ. اكراتي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة

ص. أوباها

أستاذة مبرزة في علم وضائف الأعضاء

{ الحكم