



PRISE EN CHARGE DES LESIONS ANOPERINEALES DE LA MALADIE DE CROHN

¹Marc LEMANN - ¹Matthieu ALLEZ - ²Nicolas MUNOZ-BONGRAND

¹Service de Gastroentérologie - ²Service de Chirurgie Générale

Hôpital Saint-Louis

1, Avenue Claude Vellefaux

75475 PARIS Cedex 10

marc@lemann.com

Le traitement des lésions anopérinéales (LAP) de la maladie de Crohn (MC) comporte désormais une variété d'options thérapeutiques dont les indications dépendent du type des lésions, de la présence ou non de complications infectieuses et des lésions intestinales associées (1, 2).

La prise en charge de ces lésions doit être guidée par plusieurs principes: 1) le drainage des suppurations périnéales doit être le premier temps, car les chances de succès des autres phases thérapeutiques, médicales ou chirurgicales, seront réduites si l'infection n'est pas contrôlée; 2) les traitements utilisés pour les lésions intestinales n'ont pas la même efficacité sur les LAP et la présence de ces lésions va souvent peser lourdement sur les choix thérapeutiques; 3) la chirurgie des LAP doit être prudente, non agressive et se fixer des objectifs plus modestes que dans d'autres pathologies anopérinéales; ces lésions sont en effet chroniques avec un potentiel évolutif; les chances de guérison par la chirurgie, même si elles ne sont pas nulles, sont aléatoires. La préservation de la fonction sphinctérienne doit être la préoccupation principale.

1. L'inventaire des lésions

Les lésions primaires sont le plus souvent des **ulcérations** siégeant au voisinage de la ligne pectinée, sur le versant anal ou rectal. Ces lésions, suspectées sur l'existence de douleurs fissuraires ou de saignements, sont souvent facilement identifiées en dépliant l'anus au cours d'une consultation, en raison des pseudomarisques qui les accompagnent; elles débordent parfois largement sur la peau périnéale. Au cours d'une coloscopie ou rectosigmoïdoscopie, il est également possible d'avoir une excellente vision des lésions situées immédiatement au-dessus de la ligne pectinée; cet examen doit faire partie du bilan des LAP car l'identification de ces lésions anorectales ulcérées va fortement influencer les choix de traitement.

Le diagnostic des **suppurations** peut-être plus difficile. Elles sont suspectées lorsque le patient signale des douleurs anales continues, un écoulement périnéal purulent, une fièvre. L'inspection de l'anus ne visualise que les abcès superficiels et les orifices cutanés externes; le toucher rectal peut percevoir le bombement d'un volumineux abcès. Un examen plus complet sous anesthésie générale est souvent nécessaire, constituant le premier temps d'une intervention de drainage. Il doit comporter une recherche systématique des orifices externes au niveau de la peau du périnée, de la vulve et du vagin chez la femme, du scrotum chez l'homme; il faut ensuite si examiner le canal anal à la recherche des ulcérations et des orifices primaires en s'aidant d'un anoscope ou d'un écarteur de type Parks; une rectosigmoidoscopie combinée est souvent utile. Les trajets font l'objet d'un repérage à l'aide d'un stylet malléable, non traumatisant et par l'injection d'air ou de bleu de méthylène.

L'IRM ou l'échoendoscopie anale améliorent la détection des trajets fistuleux et des abcès. Toutefois ces examens sont toutefois difficiles à réaliser dans l'urgence. L'IRM a l'avantage d'être un examen non traumatisant dont les images seront ensuite disponibles pour des comparaisons; elle exige toutefois l'une de bonne expérience du radiologue pour la réalisation des coupes adéquates et surtout leur interprétation. L'échoendoscopie a l'avantage de pouvoir être faite par le proctologue, s'il en a l'expérience, et peut guider ses gestes (3). Il est préférable d'utiliser un appareil à sonde rigide; une anesthésie générale est souvent. Dans la pratique, peu de centres ont la capacité d'effectuer cet examen, notamment dans le contexte de l'urgence.

La réalisation d'un examen sous anesthésie générale associé à un des deux examens morphologique permet d'établir une cartographie parfaite des suppurations périnéales (4). Cette exigence n'est toutefois nécessaire que dans les fistules complexes ou les abcès récidivants, notamment lorsqu'un traitement par infliximab est envisagé.

2. Le temps du drainage

Le drainage des suppurations prime sur les autres traitements médicaux ou chirurgicaux. Après repérage des trajets et évacuation des abcès, il faut mettre en place un ou plusieurs dispositifs de drainage de type « séton » (5). Compte tenu du caractère fréquemment récidivant des lésions et de la possibilité de drainages prolongés et/ou itératifs, il est préférable d'éviter au cours de la MC les larges délabrements cutanés et la mise en place de dispositifs drainage trop volumineux, mal supportés par les malades. L'utilisation, par exemple, de petits lacs vasculaires, non serrés et non doublés, est une bonne solution, ces dispositifs étant peu gênant, faciles à nettoyer par les patients. En cas d'orifices fistuleux externes multiples, on peut opter pour la mise en place d'un séton à partir de l'orifice primaire associé à plusieurs sétons unissant les orifices secondaires, ces derniers pouvant être par la suite progressivement retirés pour simplifier le dispositif.

Le but du drainage par sétons est avant tout d'éviter la récurrence des abcès, sources de symptômes et de nouveaux dégâts périnéaux; plus accessoirement, ils peuvent induire une fibrose sur le trajet fistuleux qui facilitera un geste secondaire. Ce temps de drainage peut, dans les fistules simples, constituer un traitement à lui seul. L'ablation du séton est faite après quelques semaines ou mois, selon la complexité de la fistule et l'importance de l'écoulement. Au retrait du séton, la fermeture de la fistule se produit dans 10 à 60% des cas; une récurrence survient dans 15 à 60% des cas.

L'utilisation de séton serré qui produit une section progressive du sphincter n'est pas recommandée dans les fistules de la MC. La mise à plat du trajet fistuleux (fistulotomie) s'adresse aux fistules basses, superficielles, si la petite quantité de fibres musculaires

intéressées ne retentit pas sur la continence; la répétition de ce geste peut toutefois finir par la modifier. L'intérêt des fistulectomies, en un ou plusieurs temps, est plus débattu; ce geste, plus agressif pour le sphincter, ne devrait être envisagé que dans un deuxième temps, si la maladie est par ailleurs bien contrôlée.

Dans certains cas, on est confronté au problème d'un abcès ouvert au pourtour de la marge anale mais il est impossible d'identifier un orifice primaire anorectal. On estime la fréquence de cette éventualité à environ 30% des cas d'abcès. Il est alors utile de s'aider d'une exploration endoscopique permettant de rechercher un orifice niveau du bas rectum, d'une IRM ou d'une échographie. En revanche, il n'est pas recommandé de créer un orifice primaire pour permettre la pose d'un séton; il faut se contenter d'un drainage de l'abcès par méchage, lame ou dispositif d'irrigation, même s'il ne peut être maintenu que quelques jours et qu'il n'est pas rare d'être confronté à une récurrence.

3. Le temps du traitement médical

L'efficacité des traitements médicaux utilisés dans la MC est, pour ce qui concerne les LAP, difficile à établir pour deux raisons: 1) on dispose d'un faible nombre d'études contrôlées menées spécifiquement dans cette indication; 2) les quelques études disponibles se sont concentrées sur le traitement des fistules anopérinéales; on ne dispose d'aucun essai pour le traitement des ulcérations anales sans fistule, dont on peut estimer qu'elle représente pourtant près de la moitié des cas de LAP.

Aussi, en présence d'**ulcérations anales symptomatiques**, sans fistule ni abcès, le traitement médical ne diffère-t-il pas de celui de la maladie intestinale. Bien que non formellement évalué, l'intérêt potentiel de certains traitements topiques (pommades ou suppositoires de corticoïdes, pommade de tacrolimus) mérite d'être signalé. L'extension des lésions ulcérées ou l'intensité des symptômes peuvent justifier, à elles seules, d'utiliser des traitements majeurs comme l'infliximab ou les immunosuppresseurs.

En présence de **lésions fistulisées**, après l'étape du drainage, plusieurs traitements médicaux peuvent être envisagés (Tableau I). Seul l'infliximab a véritablement fait la preuve d'une efficacité par comparaison au placebo. Dans un premier essai (6), l'efficacité de trois perfusions réalisées à 0, 2 et 6 semaines était évaluée après trois mois: on observait une réduction de l'écoulement dans près de 68% des cas et un tarissement complet des fistules dans 55 % des cas avec l'infliximab (5 mg/kg), contre le 26% (P=0,001) et 13% (P=0,04) avec le placebo. Le second essai (6) comportait des injections régulières d'infliximab pendant près d'un an, après une phase de l'induction (3 perfusions): le taux de réponse complète (absence d'écoulement) était de 36% avec l'infliximab, contre 19% avec le placebo. L'intérêt de l'infliximab est son action rapide, l'effet sur les symptômes étant

souvent spectaculaire et très apprécié des patients. Ce traitement présente toutefois plusieurs limitations: nécessité de perfusions régulières chez la plupart des patients pour maintenir le bénéfice, épuisement de l'effet avec le temps, en raison d'une immunisation au produit, justifiant de rapprocher les injections et/ou d'augmenter la posologie (8), absence de disparition des trajets fistuleux (9), risque infectieux, coût très élevé. Aussi ne faut-il s'engager dans cette voie que si l'enjeu le justifie. La question du moment pour l'ablation des sétos lorsqu'un traitement par infliximab est entrepris n'est pas résolue. Si l'on veut espérer une fermeture des trajets, il est préférable d'enlever les drains avant ou, ce qui est plus prudent, après une ou deux perfusions. Cette stratégie est cependant difficile à appliquer chez certains patients ayant des fistules complexes et des drainages multiples; chez eux, l'infliximab permet de réduire les écoulements mais il est souvent nécessaire de n'envisager le retrait des sétos que très progressivement, au fil des mois.

Les autres traitements classiques de la MC n'ont pas fait l'objet d'une évaluation aussi rigoureuse pour ce qui concerne plus spécifiquement les fistules anopérinéales. L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine sont souvent considérés comme un traitement efficace de ces lésions. La méta-analyse de Pearson et al (10) a en effet abouti à cette conclusion en reprenant les résultats disponibles pour les sous-groupes de patients porteurs de fistules anopérinéales ou d'autres localisations, à partir de 5 études randomisées testant ces agents: une amélioration était notée chez 54% des patients (22/41) des patients sous azathioprine ou 6-mercaptopurine vs 21% (6/29) des patients sous placebo (odds ratio : 4,44). Ces résultats plutôt positifs ne traduisent pas l'expérience clinique, notamment dans les fistules complexes (11). Une étude comparative a évalué le tacrolimus (12) sur un petit nombre de patients (n=43) souffrant de fistules anopérinéales ou entérocutanées, réfractaires aux autres traitements - 29 patients avaient reçu au préalable de l'infliximab; une diminution des écoulements était notée dans 43% des cas (8% avec le placebo ; P=0,004), mais seulement 10% des patients avaient une réponse complète (vs 8%). La ciclosporine par voie intraveineuse a permis d'obtenir des résultats transitoires dans plusieurs séries ouvertes (13); le résultat semblait pouvoir être prolongé par un relais avec l'azathioprine. Des études non contrôlées, portant sur de petits effectifs, ont aussi suggéré une efficacité du méthotrexate dans les fistules périnéales (14). Il en est de même du thalidomide (15) dont les effets secondaires sur le long terme (neuropathie surtout) constituent cependant une limitation.

Quant aux antibiotiques, bien qu'ils soient très utilisés, il n'existe pas d'étude contrôlée menée spécifiquement dans les fistules périnéales au cours de la MC. Dans l'étude ouverte de Bernstein et al, portant sur 21 patients traités par le métronidazole (20mg/kg/j), une réponse clinique était observée chez tous les patients, une cicatrisation complète des lésions

dans 56% des cas (16). A la suite d'autres études de même nature, la ciprofloxacine (1g/j) a été largement utilisée. En pratique, ces antibiotiques permettent souvent de diminuer significativement mais transitoirement les écoulements purulents, et peuvent suffire à traiter de petits abcès, difficiles à drainer. L'utilisation prolongée du métronidazole est limitée par le risque de neuropathie.

Les **sténoses** du canal anal ou du bas rectum sont habituellement la conséquence de LAP anciennes, évoluées. A ce stade, les ulcérations et fistules ont parfois disparues. Aucun traitement médical ne semble réellement efficace. La dilatation digitale ou instrumentale est parfois utile dans les sténoses symptomatiques.

4. Le temps de la chirurgie réparatrice

La chirurgie n'a pas de place pour le traitement des ulcérations, même si celles-ci prennent parfois l'allure de fissures banales. La résection des pseudomariques, parfois demandée par les patients lorsqu'elles sont volumineuses, doit être découragée car ce geste peut laisser persister des ulcérations anales très lentes à cicatriser.

Différentes techniques chirurgicales réparatrices ont été proposées pour tenter d'obturer les fistules. Ces techniques n'ont de place qu'après les phases de drainage et de contrôle de l'inflammation anorectale. Elles ne concernent donc qu'une fraction des patients suffisamment gênés par la persistance d'un ou plusieurs trajets fistuleux, sans abcès ou suppuration importante et dont la maladie intestinale est en rémission stable.

L'**injection de colle biologique** a été proposée pour le traitement des fistules non liées à une MC, avec des taux de succès de 40 à 60%. Des résultats moins favorables ont été décrits dans la MC. L'équipe de Grimaud à Marseille a toutefois rapporté des taux de succès plus élevés, en obturant les trajets à l'aide d'une colle de fibrine sous contrôle échoendoscopique (17). L'avantage de cette technique est qu'elle est peu invasive et ne menace pas la continence. Une étude prospective contrôlée est actuellement en cours, initiée par le GETAID.

Le **lambeau d'avancement intra-rectal** (« flap ») est autre technique (18) qui consiste à exciser les tissus autour de l'orifice fistuleux anal, puis à recouvrir la perte de substance par un lambeau de paroi rectale partiellement musculéux découpé en « U » sur 6 à 8 cm de haut, glissé et suturé sur l'orifice fistuleux. Les taux de réussite vont de 50 à 80% dans les séries les plus importantes.

Les **fistules ano- ou recto-vaginales** (FARV) posent des problèmes spécifiques. Elles doivent être distinguées des fistules anovulvaires dont le traitement se rapproche plus de celui des fistules anopérinéales. Dans les FARV peu symptomatiques, caractérisées par le passage d'un peu de gaz ou d'un écoulement minime et intermittent, l'abstention est sans

doute préférable, car toutes les techniques comportent un taux d'échec non négligeable qui peut aboutir à une aggravation des symptômes. Plus le trajet est direct, court et l'orifice large, moins les chances de succès des traitements médicaux sont grandes; ceux doivent pourtant précéder toutes les tentatives de réparation car la muqueuse rectale doit être indemne de lésions inflammatoires. Pour les mêmes raisons anatomiques, l'injection de colle biologique est souvent inopérante. La technique du lambeau de recouvrement est la plus classique; elle est le plus souvent réalisée, en France, en utilisant un lambeau intra-rectal. La confection d'une stomie temporaire n'est pas obligatoire, mais souvent préconisée en cas de chirurgie itérative. En cas d'échec, différentes techniques ont été proposées, dont le principe est l'interposition dans la cloison rectovaginale d'un lambeau issu de la grande lèvre (lambeau de Martius) ou d'un muscle (gracilopexie).

Conclusion

La survenue d'une LAP au cours d'une MC est souvent un tournant, qui va conduire à une intensification du traitement médical. La prise en charge de ces lésions obéit à une stratégie intégrant les différentes armes thérapeutiques disponibles (Figure 1), dont il est important de respecter les indications respectives et les étapes successives. L'enjeu est d'éviter la destruction sphinctérienne dont les principaux déterminants sont la progression des suppurations et une chirurgie trop agressive, et dont la sanction sera la proctectomie.

Bibliographie

1. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 906-18.
2. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125: 1508-30.
3. Barthet M, Juhan V, Gasmi M, Grimaud JC. Imagerie des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: D52-60.
4. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-72.
5. Koganei K, Sugita A, Harada H, Fukushima T, Shimada H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995; 25: 32-6.
6. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
7. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
8. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:601-8.
9. van Bodegraven AA, Sloots CEJ, Felt-Bersma RJF, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-46.
10. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
11. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1469-75.

12. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-8.
13. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:442-8.
14. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003-8.
15. Sabate JM, Villarejo J, Lémann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117-24.
16. Berstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-65.
17. A Desjeux, M Barthet, P Orsoni, V Vitton, E Abou-Berdugo, J Salducci, JC Grimaud. L'utilisation de colles biologiques peut permettre la fermeture de fistule anopérinéale réfractaire de la maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol*, 2002, 26. A 28.
18. Faucheron JL, Risse O. The rectal advancement flap. *J Chir* 2001; 138: 157-61.

Tableau I. Principaux traitements médicaux utilisés dans les fistules anopérinéales au cours de la maladie de Crohn.

Traitements d'efficacité démontrée par des essais contrôlés menés dans les fistules de MC	Traitements d'efficacité probable ou possible (essais contrôlés dans la MC, inclant des cas de fistule* ou études non contrôlées)	Traitements d'efficacité incertaine
Infliximab	Azathioprine/6-mercaptopurine* Métronidazole Ciprofloxacine Ciclosporine Tacrolimus* Thalidomide Méthotrexate	Corticoïdes 5-ASA

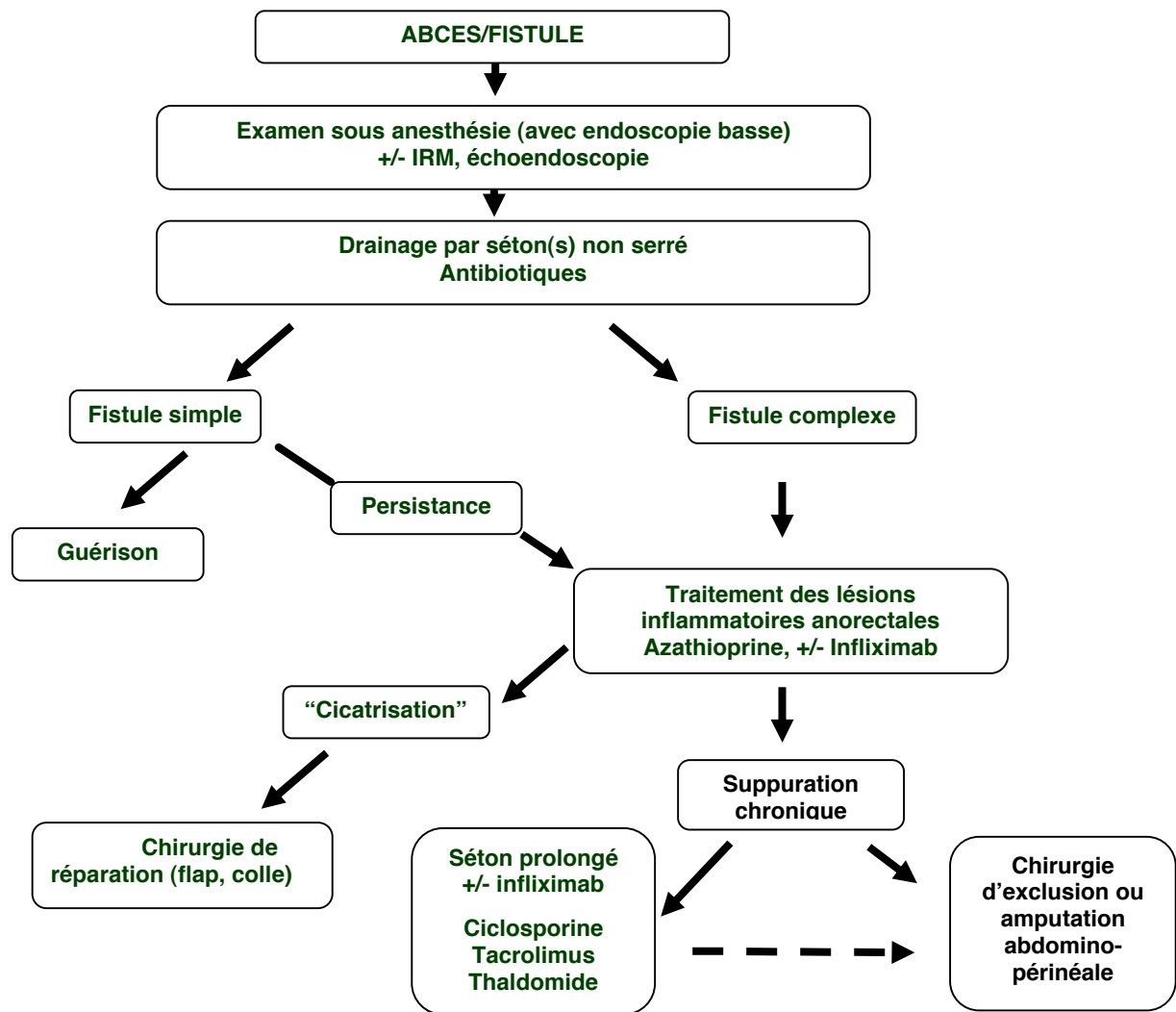


Figure 1. Prise en charge d'une suppuration anale de maladie de Crohn (Modifié d'après Scwhartz, ref. 1)