

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Histoire naturelle des ulcérations anales de la maladie de Crohn à
début précoce : étude observationnelle au sein du registre EPIMAD.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021 à 18h00
au Pôle Formation

par Perrine MORTREUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Madame le Docteur Vanessa BON DJEMAH

Madame le Docteur Delphine LEY

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Laurent SIPROUDHIS

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

LAP	Lésion anopérinéale
CRP	Protéine C-réactive
CSP	Cholangite sclérosante primitive
IQR	Interquartile range
HR	Hazard ratio
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
Le registre EPIMAD et la cohorte INSPIRED	8
Population	9
Données recueillies	9
Définitions	10
Objectifs	10
Analyses statistiques	11
Considérations éthiques	12
RESULTATS	13
Caractéristiques des patients	13
Survenue et guérison d’ulcérations anales	17
Facteurs de risque d’ulcération anale	19
Incidences des suppurations anales secondaires	24
Facteurs de risque de suppurations anales après ulcérations anales	26
DISCUSSION	31
CONCLUSION	35
REFERENCES	36
ANNEXES	39

RESUME

Introduction : Les ulcérations anales sont des lésions anopérinéales fréquentes au cours de la maladie de Crohn, notamment à un âge pédiatrique, mais leur histoire naturelle reste rarement décrite. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer, en population, les taux d'incidence d'ulcérations anales et de suppurations secondaires ainsi que les facteurs de risque associés.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle au sein de la cohorte rétrospective INSPIRED nichée dans le registre EPIMAD, qui recense tous les cas incidents de maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces (survenus avant l'âge de 17 ans) en population entre 1988 et 2011. La fin de la période de suivi est 2013. Seules les données concernant la maladie de Crohn ont été extraites.

Résultats : 1005 patients atteints de maladie de Crohn ont été inclus. 257 (25.6%) malades présentaient une ulcération au diagnostic. Les incidences cumulées de survenue d'ulcérations anales à 5 et 10 ans du diagnostic étaient respectivement de 38.4% (IC 95% 35.2-41.4) et 44% (IC 95% 40.5-47.2). Les probabilités cumulées de guérison à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 43.3% (IC95% 38.3-48), 66.8% (IC 95% 61.8-71.1) et 89.1% (IC 95% 85.4-91.9). Les facteurs de risque associés à la survenue d'une ulcération anale en analyse multivariée étaient la présence de signes extra-digestifs (HR 1.39, IC 95% 1.12-1.73), la localisation haute (HR 1.52, IC 95% 1.23-1.86). A l'inverse, la consommation tabagique (HR 0.68, IC 95% 0.46-1.00) et la localisation L1 étaient associés à une moindre survenue d'ulcérations anales (L2 vs L1 HR 1.49, IC 95% 1.1-2.03, L3 vs L1 HR 1.41, IC 95% 1.07-1.84). En analyse temps-dépendant et ajustée sur les facteurs ci-dessus, le risque de survenue d'un épisode suppuratif était doublé lorsque les malades avaient déjà présenté une ulcération (HR 2, IC 95% 1.45-2.74, $p < 0.0001$). La corticothérapie systémique dans l'année suivant un épisode d'ulcération anale n'apparaissait pas comme facteur de risque de suppuration secondaire ($p = 0.40$).

Conclusion : La survenue d'ulcérations anales est un évènement fréquent au cours de la maladie de Crohn à début précoce puisque près de la moitié des malades ont présenté au moins un épisode après 10 ans d'évolution. Leur guérison est un processus lent et compliqué : un tiers des malades ne sont pas cicatrisés deux ans après le diagnostic et les complications suppuratives sont deux fois plus fréquentes que chez les malades ne présentant pas d'ulcération anale. Ce constat doit conduire à une démarche thérapeutique proactive plus qu'attentiste.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire digestive chronique pouvant toucher tous les segments digestifs. Il s'agit d'une maladie de l'adulte jeune mais des formes précoces existent de plus en plus fréquemment et le diagnostic se fait dans l'enfance dans un cas sur 10 environ (1–4).

L'apparition de lésions anopérinéales (LAP), au diagnostic ou au cours du suivi, est un événement fréquent en populations pédiatrique et adulte touchant plus d'un malade sur 3 : 15% des patients présentent des LAP au diagnostic et 30% des malades souffrent de lésions non suppuratives (pseudo-marisques, ulcérations et/ou sténoses anales) et environ 20% présentent des lésions fistulisantes après 10 années d'évolution (5–9). Ces lésions ont une évolution naturelle complexe et peuvent être responsables d'un handicap fonctionnel avec un impact majeur sur la qualité de vie des patients (10,11). De plus, elles sont souvent associées à une pathologie plus sévère et représentent un facteur prédictif de complications de la maladie de Crohn dans son ensemble (12–14).

Les ulcérations anales sont des lésions primaires de la maladie de Crohn le plus souvent symptomatiques, alors responsables de douleurs et/ou de saignements (7,15,16). De pronostic incertain, elles semblent guérir lentement dans près de la moitié des cas en un an mais peuvent aussi être à l'origine de lésions secondaires fistulisantes dans 5 à 25% des cas (16,17). Aucune stratégie thérapeutique, y compris les biothérapies seules ou en combothérapie, n'a été décrite comme efficace dans cette indication (17).

Ces données proviennent cependant d'études souvent rétrospectives, réalisées en centres tertiaires, et nous ne disposons que de peu d'informations concernant les formes précoces de la maladie. La cohorte pédiatrique INSPIRED basée sur le registre

EPIMAD permet un recueil en population, d'âge pédiatrique au moment du diagnostic, avec un suivi longitudinal. L'évaluation des formes à début précoce évite certains biais liés à un passé digestif long, l'histoire étant la plus courte et pure possible.

L'objectif de cette étude est donc de décrire l'histoire naturelle des ulcérations anales de la maladie de Crohn à début précoce et d'identifier les facteurs de risques associés.

MATERIEL ET METHODES

Le registre EPIMAD et la cohorte INSPIRED

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, non-interventionnelle et longitudinale à partir de la cohorte pédiatrique INSPIRED du registre EPIMAD. EPIMAD est un observatoire multicentrique recensant tous les cas incidents de maladies inflammatoires du tube digestif depuis 1988, dans le nord de la France (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime). Le registre couvre une population de 5 899 522 habitants, soit 8.7% de la population française (selon les données 2018 de l'INSEE – Institut national de la statistique et des études économiques).

Au sein du registre, la cohorte INSPIRED a permis le suivi longitudinal de la population pédiatrique (âgée de moins de 17 ans au diagnostic, soit A1 selon la classification de Paris (18,19)) dont le diagnostic de maladie inflammatoire chronique intestinale fut porté entre 1988 et 2011. Le suivi s'arrête en 2013. Le fonctionnement de la cohorte repose sur des enquêteurs qui ont recueilli rétrospectivement et régulièrement les informations auprès des gastro-entérologues (libéraux ou hospitaliers). Le diagnostic de la maladie inflammatoire (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) est défini comme certain, probable, possible ou inclassé après l'expertise de deux gastro-entérologues (2,20). Le suivi est réalisé sous forme de fiches « événement » réalisées par un gastro-entérologue expert et relue par un second expert avant saisie informatique (Annexes). Les événements survenus avant le diagnostic, même si potentiellement liés à la maladie, ne sont pas pris en compte.

Population

Ont été inclus dans cette étude tous les patients de la cohorte INSPIRED présentant une maladie de Crohn certaine ou probable.

Données recueillies

Les principaux éléments recueillis au diagnostic étaient les dates de naissance et de diagnostic de la maladie, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les éléments socio-démographiques. A chaque événement lors du suivi de la maladie, y compris au diagnostic, étaient recueillis la date et le motif de l'événement (première consultation, visite programmée, poussée, chirurgie), le tabagisme actuel, les bilans morphologiques et examens complémentaires réalisés autour de cet événement, la localisation actuelle selon la classification de Paris (18,19), l'activité morphologique globale de la maladie et le score de Harvey-Bradshaw. Étaient considérées comme significatives, en endoscopie, les ulcérations superficielles et profondes, substénose et sténose ; en radiologie, les épaissements, prises de contraste, infiltrations de la graisse, sténoses, dilatations ou abcès. Les données biologiques telles que la CRP, la présence ou non d'une atteinte anopérinéale, les signes extra-digestifs et maladies associées, les données de croissance et les données concernant une éventuelle prise en charge médicale et/ou chirurgicale notamment périnéale étaient également recueillis.

L'atteinte anopérinéale était détaillée selon l'existence d'une fistule, d'un abcès, d'une fissure ou autre. Le recueil supplémentaire réalisé a consisté en la caractérisation des autres atteintes périnéales : ulcérations anales, pseudomarisques inflammatoires, sténoses anales, anites inflammatoires et autres (hémorroïdes,

condylomes, mycoses). La profondeur des ulcérations anales et fissures a été caractérisée. Les fistules ont été caractérisées selon leur caractère superficiel et simple ou haut et complexe. Enfin, en cas de chirurgie périnéale mentionnée, cette dernière a été caractérisée selon le type (incision simple d'abcès, fistulotomie, drainage d'une fistule avec sétons, fermeture de fistule ou autre).

Définitions

On regroupe sous le terme général d'ulcérations anales les fissures anales et ulcérations anales recueillies au sein du groupe « autres atteintes anopérinéales ». On regroupe sous le terme de suppurations anales les fistules et abcès anaux.

Seuls ont été pris en compte les premiers épisodes d'ulcérations et de suppurations anopérinéales.

La définition de la guérison d'une ulcération anale nécessitait l'absence de constatation d'ulcération anale sur deux examens cliniques, pouvant être espacés par une ou plusieurs événements ne permettant pas d'obtenir l'information. La date de guérison était basée sur celle du second examen ne constatant pas d'ulcération anale.

Objectifs

Les objectifs étaient (1) de déterminer le taux d'incidence des ulcérations anales ainsi que leur taux de guérison au cours du suivi, (2) d'en déterminer les facteurs de risque associés, (3) d'estimer et de comparer les incidences de suppurations anales chez les patients ayant antérieurement présenté une ulcération anale ou non, (4)

d'identifier les facteurs de risque de suppurations anales secondaires chez les patients présentant une ulcération anale.

Analyses statistiques

La population étudiée a été décrite à l'aide d'effectifs et pourcentages pour les caractéristiques qualitatives, et à l'aide des médianes et intervalles interquartile (IQR) pour les caractéristiques quantitatives.

Les probabilités cumulées de survenue d'ulcérations anales et de guérison ont été décrites et estimées à l'aide de courbes de survie (courbes de Kaplan-Meier).

Les facteurs de risque de survenue d'une ulcération anale ont été tout d'abord étudiés à l'aide de modèles univariés (test du log-rank), en décrivant les fréquences de survenue de l'évènement étudié dans les différents groupes étudiés. Dans un deuxième temps, un modèle de Cox (modèle multivarié) a été utilisé, dans lequel ont été intégrées les variables liées à la survenue d'ulcérations anales avec un degré de significativité statistiques < 0.15 lors de la première étape de l'analyse ; une méthode pas-à-pas descendante a été utilisée pour ne retenir dans le modèle final que les variables significativement liées à la survenue d'une ulcération anale ($p < 0.05$). Les courbes de Kaplan-Meier relatives à ces facteurs ont été générées.

Afin d'estimer et de comparer l'incidence de suppurations anales chez les patients ayant antérieurement présenté une ulcération anale ou non, un modèle de survie temps-dépendant a été utilisé. Le principe en est le suivant : un patient présentant une ulcération anale au diagnostic est considéré comme dans le groupe « à risque », un patient ne présentant jamais d'ulcération anale au cours de sa maladie est considéré comme dans le groupe « non à risque » ; et un patient présentant une

ulcération anale au cours de son suivi est considéré comme « non à risque » jusqu'à la survenue de celle-ci, puis dans le groupe « à risque » à partir de la survenue de l'ulcération. Il s'agit donc d'analyser des périodes de la maladie plutôt que des patients (un patient pouvant donc figurer dans les 2 groupes, selon le moment étudié). Dans cette exploitation, les suppurations survenues au diagnostic ou de manière simultanée à une ulcération ont été exclues. Le risque de survenue de suppuration selon le statut « ulcération anale » a été étudié de façon univariée (modèle de Cox univarié) puis après prise en compte de facteurs potentiels de survenue d'une suppuration anale, dans un modèle multivarié (les facteurs d'ajustements étaient les caractéristiques suivantes, recueillies au diagnostic : le sexe, l'âge, la présence de symptômes extra-digestifs, d'une lésion rectale, la localisation, le phénotype, l'existence de manifestations auto-immunes, le score de Harvey-Bradshaw et le tabagisme).

Enfin, l'étude des facteurs de risque de survenue de suppuration anale après ulcération anale a été réalisée chez les patients ayant présenté une ulcération au diagnostic ou au cours du suivi, à l'exclusion de ceux pour lesquels une suppuration étant concomitante ou préalable à l'ulcération. La méthodologie utilisée pour l'étude des facteurs de risque de survenue d'ulcération anale fut également employée pour cette analyse.

Les exploitations statistiques ont été réalisées avec le logiciel R et notamment le package survival (21,22).

Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Amiens (CNIL 915476, CPP TB/LR/2014-25, CCTIRS 14-519, 4 septembre 2014).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

La cohorte INSPIRED suit 1344 patients dont 1007 atteints de la maladie de Crohn. Deux patients ont été exclus de notre étude par manque de suivi et d'informations. La médiane de suivi est de 8.76 ans (IQR 4.64-14.23).

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques générales des patients au moment du diagnostic sont présentées dans le tableau 1 : 450 (44.8%) patients étaient des femmes, d'un âge médian de 14.47 ans (IQR 11.96-16.06). Mille-deux (99.7%) patients avaient une maladie luminale active au diagnostic. Selon la classification de Paris, 546 (54.9%) patients présentaient une maladie de Crohn de localisation iléo-colique L3 et 825 (82.3%) un phénotype inflammatoire B1. Deux cent vingt-six (22.5%) patients présentaient des signes extra-digestifs dont 113 une aphtose et 88 une atteinte articulaire périphérique. Trois cent quatre-vingt-quinze (39.2%) avaient une atteinte rectale. Les caractéristiques concernant le tabagisme étaient inconnues chez 190 (19%) patients. Sept cent dix-huit (71%) patients n'avaient jamais fumé, 5 (0.5%) étaient sevrés et 92 (9.2%) présentaient un tabagisme actif. La CRP n'a pu être recueillie chez 485 (48%) patients. Quatre cent soixante-dix-sept (47.5%) patients présentaient une CRP supérieure à 5 mg/L.

Les caractéristiques concernant l'atteinte anopérinéale des patients au diagnostic sont présentées dans le tableau 2. Trois cent huit (30.6%) patients présentaient une ou plusieurs LAP au diagnostic. Il s'agissait d'ulcérations anales chez 257/308 (83.4%) malades dont 39/257 (15.2%) présentaient un caractère creusant. La profondeur de l'ulcération était inconnue chez 189/257 (73.5%) malades. Soixante-trois/308 (20.5%) patients présentaient des suppurations anopérinéales dont 52

fistules. La complexité des fistules était inconnue chez 33/52 (63.5%) malades. Vingt/308 (6.5%) patients présentaient une association d'ulcérations et de suppurations, représentant 7.8% des malades avec ulcérations anales. Vingt-deux/308 (7.1%) patients présentaient des pseudomarisques inflammatoires malades dont 9/308 (2.9%) en association avec des ulcérations anales. Il existait 1/308 (0.3%) cas de sténose anale au diagnostic et 3/308 (1%) cas de simples anites érythémateuses. Dix-neuf/308 (6.2%) patients ont subi une chirurgie périnéale au diagnostic dont 6 drainages de fistule avec mise en place de sétos ou équivalents, 3 incisions simples d'abcès, 3 fistulotomies et une exérèse de pseudomarisque inflammatoire.

Tableau 1 : Données sociodémographiques et cliniques des patients au diagnostic (n=1005).

Caractéristiques	Effectif (%)
Sexe féminin	450 (44.8)
Age au diagnostic ≥ 10 ans	885 (88.1)
Age au diagnostic (années) (médiane [IQR])	14.47 [11.96, 16.06]
Localisation (classification de Paris)	
L1	213 (21.5)
L2	234 (23.5)
L3	546 (54.9)
Inconnue	12 (1,2)
Localisation haute associée (L4)	296 (29.5)
Atteinte rectale associée	395 (39.2)
Phénotype	
B1	825 (82.3)
B2	145 (14.5)
B3	32 (3.2)
Inconnu	3 (0,3)
Signes extra-digestifs	
Présents	226 (22.5)
Atteinte articulaire axiale	17 (1,7)
Atteinte articulaire périphérique	88 (8,8)
Atteinte oculaire	14 (1,4)
Erythème noueux	51 (5)
Pyoderma gangrenosum	2 (0,2)
Aphthose	113 (11,2)
CSP	5 (0,4)
Absents	754 (75)
Inconnu	25 (2.5)
Tabagisme	
Actif	92 (9,2)
Non / Passé / Inconnu	913 (90,8)

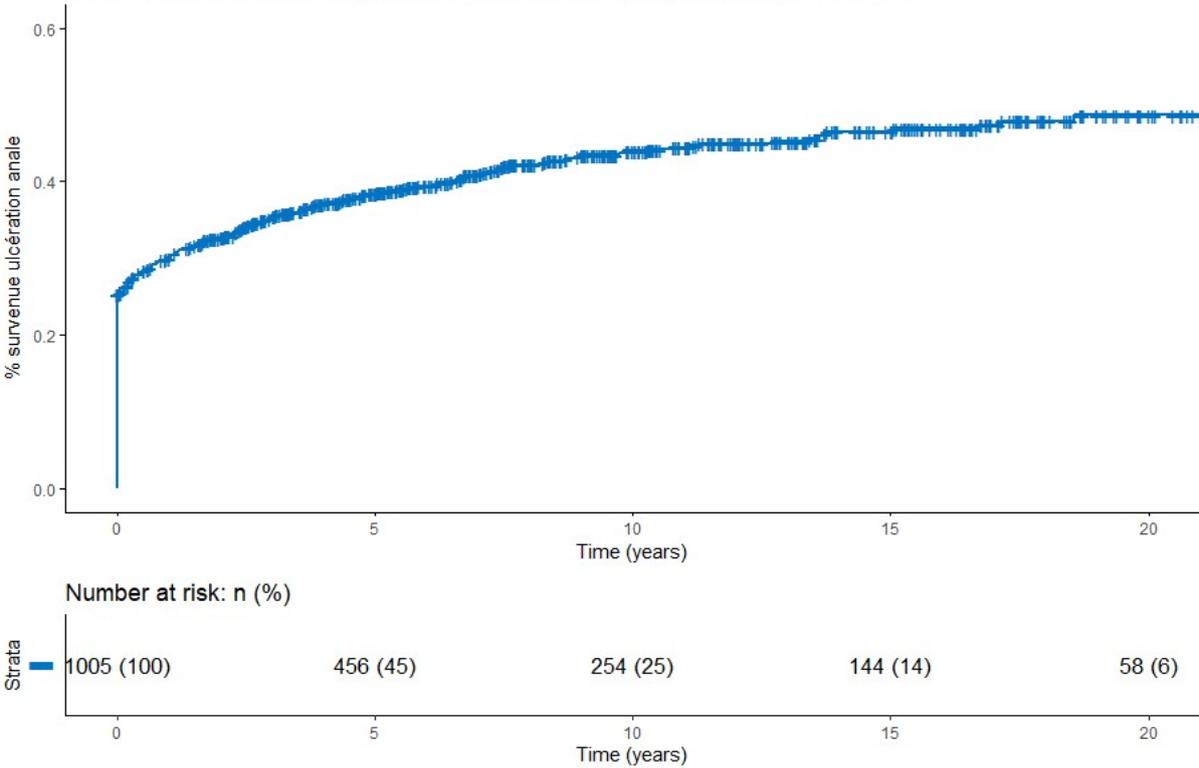
Tableau 2 : LAP au diagnostic.

Caractéristiques	Effectif	% (population totale, n=1005)	% (LAP, n=308)
LAP			
Présente	308	30,6	-
Absente	677	67,4	-
Inconnu	20	2	-
Ulcération	257	25,6	83,4
Suppuration	63	6,3	20,5
Abscess	36	3,6	11,7
Fistule	52	5,2	16,9
Basse	9	-	-
Haute ou complexe	10	-	-
Inconnu	33	-	-
Sténose anale	1	0,1	0,3
Pseudomarisque inflammatoire	22	2,2	7,1
Anite érythémateuse	3	0,3	1
Autre LAP	6	0,6	1,9

Survenue et guérison d'ulcérations anales

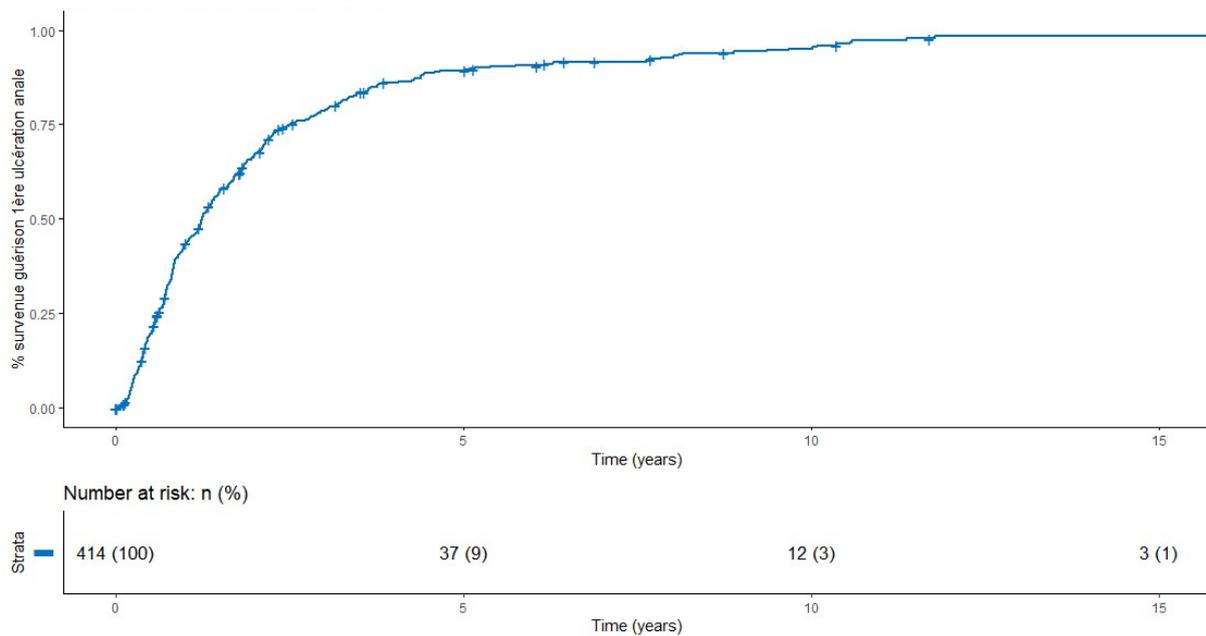
Au cours de leur maladie, 421 patients ont présenté au moins une fois un épisode d'ulcération anale. Cent soixante-quatre (39%) patients ont développé des ulcérations anales après le diagnostic de la maladie. Les probabilités cumulées de présenter une ou plusieurs ulcérations anales à 5 et 10 ans du diagnostic étaient respectivement de 38.4% (IC 95% 35.2-41.4) et 44% (IC 95% 40.5-47.2) (figure 1).

Figure 1 : Incidences cumulées de survenue d'un premier épisode d'ulcération anale.



414 patients présentant une ulcération anale ont pu être inclus pour analyse du taux de guérison. 7 patients ont été exclus par manque de suivi. La médiane de suivi était de 8.3 années (IQR 4.0-12.6). Les probabilités cumulées de guérison à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 43.3% (IC 95% 38.3-48), 66.8% (IC 95% 61.8-71.1) et 89.1% (IC 95% 85.4-91.9) (figure 2).

Figure 2 : Incidences cumulées de guérison d'un premier épisode d'ulcération anale.



Facteurs de risque d'ulcération anale

En analyse univariée, les facteurs démographiques ou cliniques présents au diagnostic associés à la présence d'une ulcération anale ou à sa survenue au cours du suivi étaient le début très précoce de la maladie avant l'âge de 10 ans ($p=0.0327$), la localisation haute de la maladie ($p=0.00001$), la présence de signes extra-digestifs ($p=0.000021$) et le phénotype inflammatoire B1 de la maladie ($p=0.00482$). L'atteinte iléale pure (L1) apparaissait comme facteur associé à une moindre incidence d'ulcérations anales ($p=0.00253$) ainsi que le tabagisme actif ($p=0.01251$) (figure 3 et tableau 3).

En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue d'une ulcération anale restaient la présence de signes extra-digestifs avec un hazard ratio (HR) à 1.39 (IC 95% 1.12-1.73, $p=0.0028$) ainsi que la localisation haute (HR 1.52, IC 95% 1.23-1.86, $p<0.0001$). Le tabagisme actif (HR 0.68, IC 95% 0.46-1.00, $p=0.0485$) et la localisation L1 (L2 vs L1 HR 1.49, IC 95% 1.1-2.03, $p=0.0107$; L3 vs L1 HR 1.41, IC 95% 1.07-1.84, $p=0.0131$) apparaissaient toujours comme facteurs associés à une moindre incidence d'ulcérations anales (tableau 4).

Tableau 3 : Caractéristiques au diagnostic de la maladie de Crohn, associées à la survenue d'une ulcération anale au cours du suivi ; analyse univariée (n = 1005).

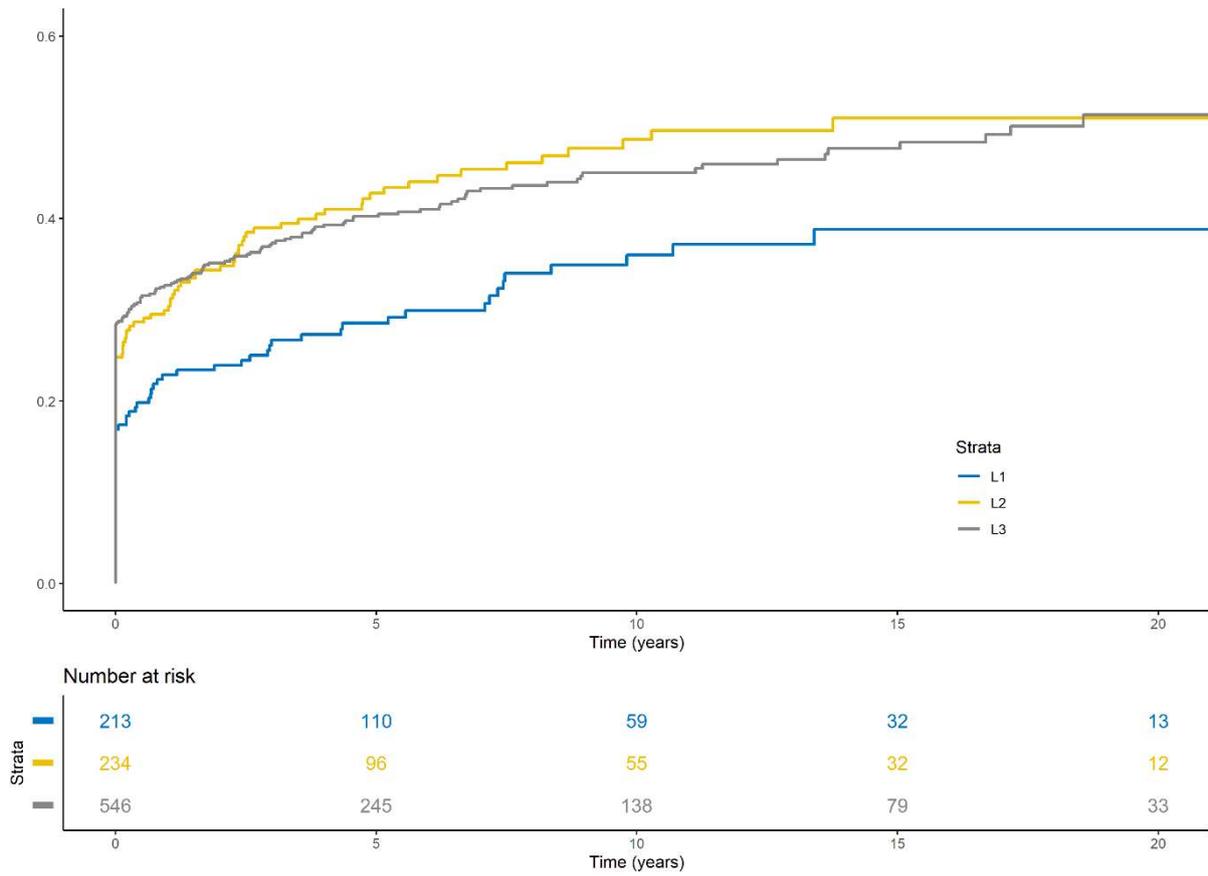
Caractéristiques	Fréquence de survenue	p.value
Sexe		0.72713
Masculin	233/555 (42,0%)	
Féminin	188/450 (41.8%)	
Age		0.00327
<10 ans	65/120 (54.2%)	
≥ 10 ans	356/885 (40.2%)	
Phénotype		0.00482
B1	362/825 (43.9%)	
B2	49/145 (33.8%)	
B3	9/32 (28.1%)	
Localisation		0.00253
L1	69/213 (32.4%)	
L2	107/234 (45.7%)	
L3	240/546 (44,0%)	
Localisation haute		0,000001
Non / inconnu	267/709 (37.7%)	
Oui	154/296 (52,0%)	
Atteinte rectale		0.06795
Non	243/610 (39.8%)	
Oui	178/395 (45.1%)	
Signes extra-digestifs		0,00021
Non	291/754 (38.6%)	
Oui	120/226 (53.1%)	
Maladies associées		0.07086
Non	19/35 (54,3%)	
Oui	402/970 (41,4%)	
Tabac		0.01251
Non / passé / inconnu	393/913 (43,0%)	
Oui	28/92 (30,4%)	

Tableau 4 : Caractéristiques au diagnostic de la maladie de Crohn associées à la survenue d'une ulcération anale au cours de suivi ; analyse multivariée (n = 1005).

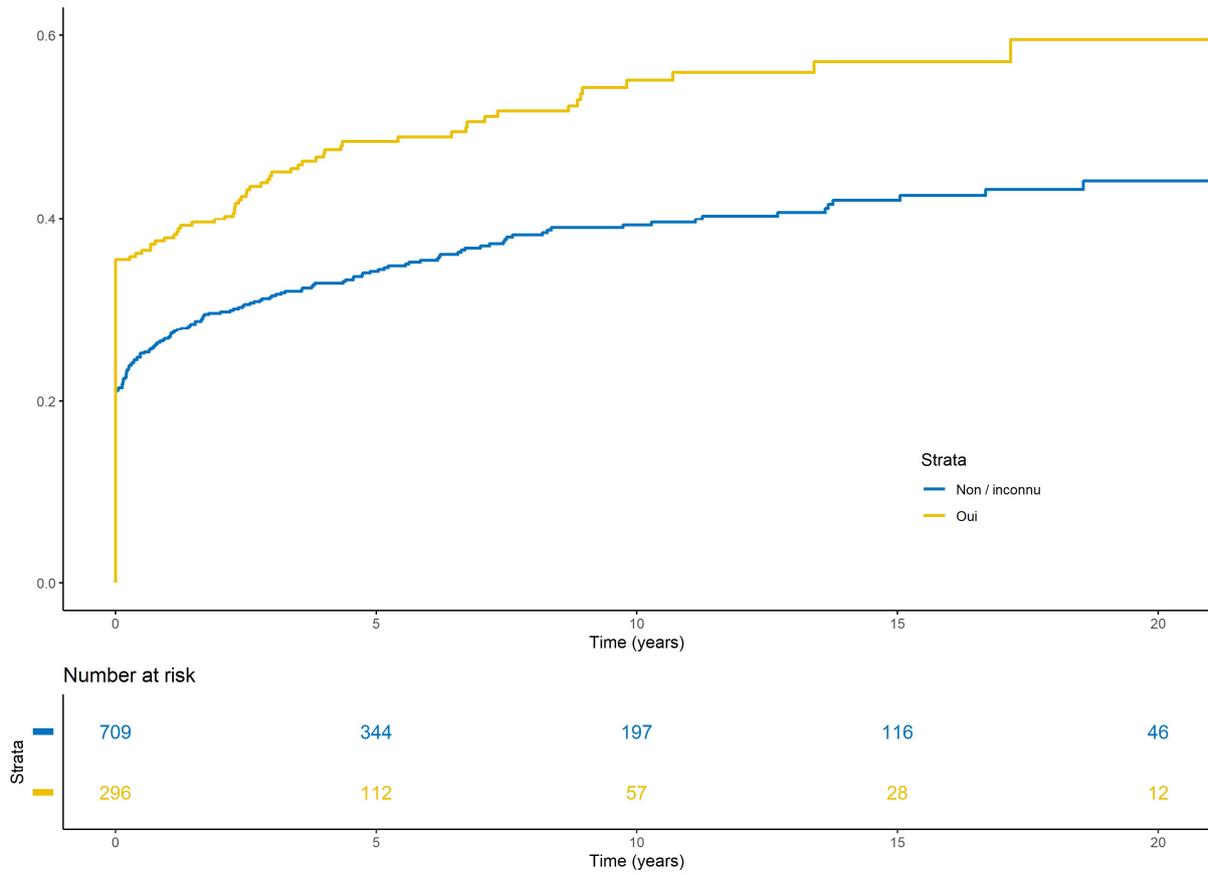
Facteurs associés	HR	IC95-BI	IC95-BS	p.value
Signes extra-digestifs	1,39	1,12	1,73	0,0028
Localisation				
L1	Ref	-	-	-
L2 (vs L1)	1,49	1,1	2,03	0,0107
L3 (vs L1)	1,41	1,07	1,84	0,0131
Localisation haute associée	1,52	1,23	1,86	< 0,0001
Tabac Actif vs Non / passé / inconnu	0.68	0.46	1.00	0.0485

Figure 3: Incidences cumulées de survenue d'une ulcération anale selon la localisation de la maladie (A), la présence d'une atteinte digestive haute (B), la présence de signes extra-digestifs (C).

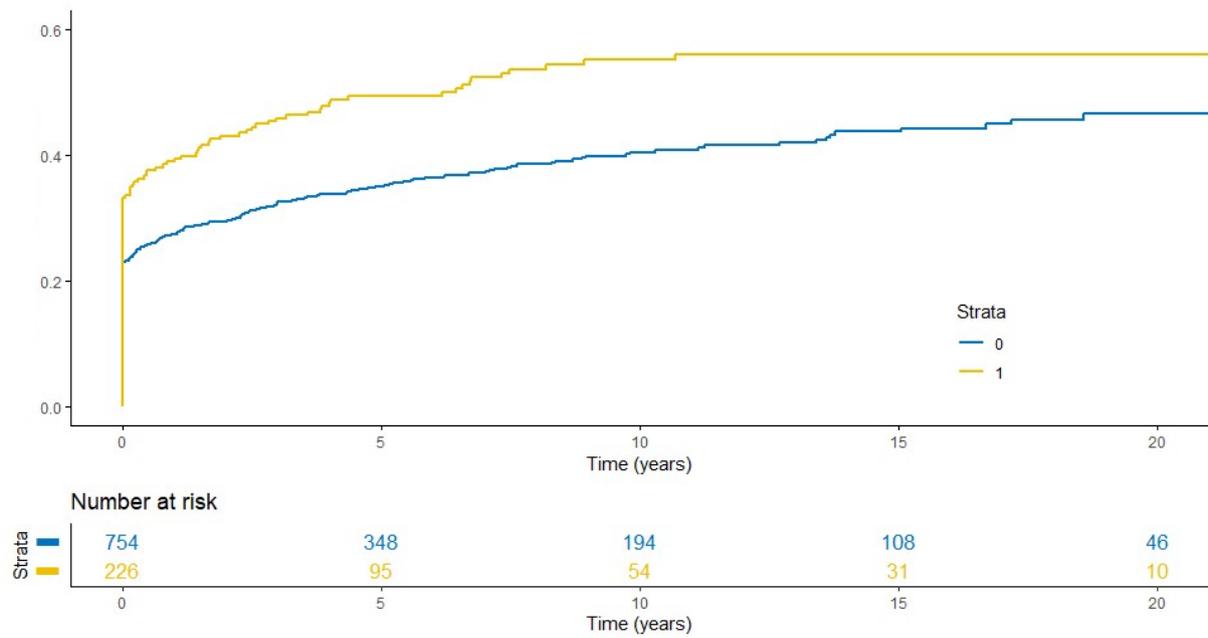
(A)



(B)



(C)

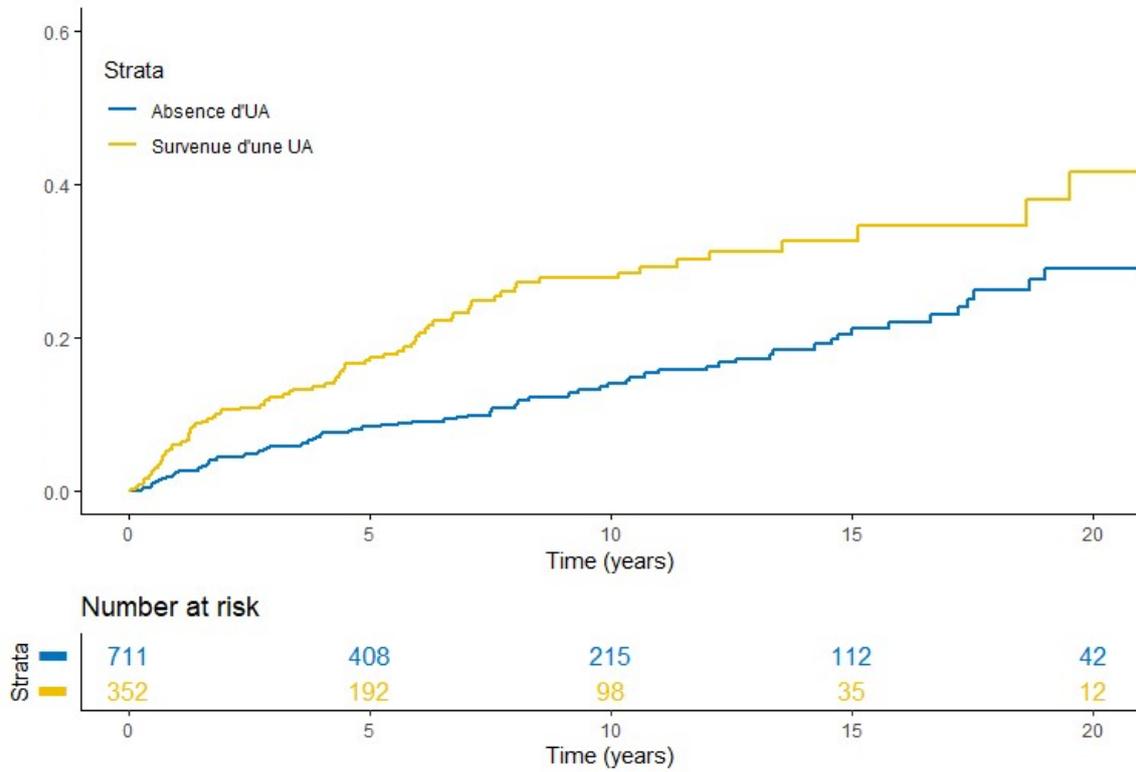


Incidences des suppurations anales secondaires

Au cours de la maladie, au total 232 patients ont présenté au moins un épisode de suppuration anopérinéale. Les patients ayant présenté une suppuration au diagnostic (63) et les patients ayant présenté une suppuration concomitante d'une ulcération anale au cours du suivi (11) ont été exclus de cette analyse. 352 malades ont présenté un premier épisode d'ulcération anale sans lésion suppurative antérieure. Parmi ces malades, 82 (23.3%) ont présenté secondairement une suppuration anopérinéale. Parmi les 579 malades restant, 76 (13.2%) ont présenté un premier épisode de suppuration anale seule non précédée d'une ulcération anale.

En analyse temps-dépendant, le risque de survenue d'un épisode suppuratif était doublé lorsque les malades avaient déjà présenté une ulcération (HR 2.02, IC 95% 1.49-2.73, $p < 0.0001$) (figure 4). Les résultats ajustés sur les caractéristiques des patients au diagnostic de la maladie (le sexe, l'âge, la présence de signes extra-digestifs, d'une atteinte rectale, la localisation et le phénotype de la maladie, le score de Harvey-Bradshaw et le tabagisme) retrouvaient un HR à 2 (IC 95% 1.45-2.74, $p < 0.0001$).

Figure 4 : Incidences cumulées de survenue d'une suppuration anale en fonction de la présence d'une ulcération antérieure, analyse temps-dépendante.



Facteurs de risque de suppurations anales après ulcérations anales

Les caractéristiques des 352 patients ayant présenté une ulcération anale non précédée d'un épisode suppuratif anopérinéal sont détaillées dans le tableau 5. La durée médiane de suivi était de 5,7 ans (IQR 2,8-10,6). Parmi eux, 82 (23.3%) ont développé secondairement une suppuration anopérinéale. En analyse univariée, comme multivariée, les facteurs de risque de survenue d'un événement suppuratif après une ulcération anale étaient les pseudomarisques inflammatoires (HR à 2.17, IC 95% 1.04-4.51, $p=0.037$) et l'utilisation d'une antibiothérapie dans l'année suivant le diagnostic de l'ulcération (HR 1.58, IC 95% 1.01-2.48, $p=0.046$). La corticothérapie dans l'année suivant le diagnostic d'ulcération anale n'apparaissait pas comme un facteur de risque de suppuration secondaire ($p=0.40385$) (tableaux 6 et 7).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients au diagnostic d'une ulcération anale sans épisode de suppuration antérieure ou concomitante (n = 352).

Caractéristiques	Effectif (%)
Sexe féminin	167 (47.4)
Age ≥ 10 ans	297 (84.4)
Localisation (classification de Paris)	
L1	47 (13.4)
L2	65 (18.5)
L3	167 (47.4)
Inconnu	73 (20.7)
Localisation haute associée (L4)	107 (30.4)
Atteinte rectale associée	121 (34.4)
Phénotype	
B1	233 (66.2)
B2	46 (13.1)
B3	6 (1.7)
Inconnu	67 (19.0)
Signes extra-digestifs	
Présents	103 (29.3)
Absents	242 (68.8)
Inconnu	7 (2)
Activité morphologique de la maladie (%)	
Actif	285 (81.0)
Non actif	10 (2.8)
Ne sait pas (absence d'examen complémentaire)	57 (16.2)
Score Harvey Bradshaw (%)	
Inactif (<4)	44 (12.5)
Actif (4-12)	279 (79.3)
Sévère (>12)	29 (8.2)
Pseudomarisquée associée	22 (6.2)
Corticothérapie PO / IV dans l'année (%)	218 (61.9)
Antibiothérapie dans l'année (%)	97 (27.6)

Tableau 6 : Caractéristiques associées à la survenue d'une suppuration anale après une ulcération anale ; analyse univariée (n = 352).

Variables	Fréquence	p (log.rank)
Sexe		0.15176
Masculin	46/185 (24.9%)	
Féminin	36/167 (21.6%)	
Age au diagnostic		0.46308
< 10 ans	15/55 (27.3%)	
≥ 10 ans	67/297 (22.6%)	
Localisation		0.14337
L1	11/47 (23.4%)	
L2	21/65 (32.3%)	
L3	33/167 (19.8%)	
Localisation haute		0.74973
Non / inconnu	61/245 (24.9%)	
Oui	21/107 (19.6%)	
Atteinte rectale		0.41656
Non / inconnu	52/231 (22.5%)	
Oui	30/121 (24.8%)	
Phénotype		0.13439
B1	53/233 (22.7%)	
B2	15/46 (32.6%)	
B3	0/6 (0%)	
Signes extra-digestifs		0.37145
Non / inconnu	62/249 (24.9%)	
Oui	20/103 (19.4%)	
Activité morphologique		0.26933
Actif morpho	67/285 (23.5%)	
Non actif morpho	1/10 (10%)	
Score Harvey-Bradshaw		0.19101
Inactif (<4)	7/44 (15.9%)	
Actif (4-12)	65/279 (23.3%)	
Sévère (>12)	10/29 (34.5%)	

Pseudomarisque		0.01735
Non	74/330 (22.4%)	
Oui	8/22 (36.4%)	
Corticothérapie PO / IV dans l'année		0.40385
Non	26/134 (19.4%)	
Oui	56/218 (25.7%)	
Antibiothérapie dans l'année		0.04662
Non	52/255 (20.4%)	
Oui	30/97 (30.9%)	

Tableau 7 : Caractéristiques associées à la survenue d'une suppuration anale après un premier épisode d'ulcération anale ; analyse multivariée (n = 352).

Variable	HR	IC95%	p value
Pseudomarisque			0.039
Non	Ref	-	
Oui	2.17	[1.04-4.51]	
Antibiothérapie dans l'année			0.046
Non	Ref	-	
Oui	1.58	[1.01-2.48]	

DISCUSSION

Dans cette étude basée sur un suivi longitudinal en population, les taux d'ulcérations anales chez les malades présentant une maladie de Crohn à début précoce sont très élevés. Ces lésions guérissent dans moins de la moitié des cas après la première année de suivi. Les facteurs de risque associés à la survenue d'une ulcération anale au diagnostic ou au cours du suivi sont les signes extra-digestifs et une localisation haute ou colique de la maladie. A l'inverse, la consommation tabagique a plutôt un effet protecteur indépendant. Après un premier épisode d'ulcération anale, le risque de développer une suppuration anale est deux fois plus important que chez les patients n'ayant pas eu d'ulcération. Les facteurs de risque associés à cette séquence sont la présence de pseudomarisques inflammatoires au diagnostic de l'ulcération anale ainsi que l'antibiothérapie dans l'année suivant son diagnostic. La corticothérapie dans l'année suivant le diagnostic n'est pas associée à un risque majoré de survenue d'une suppuration secondaire.

Notre travail présentait certaines limites. Quelques données sont imprécises puisque le caractère rétrospectif de l'étude fait augmenter le nombre de données manquantes (CRP, tabac) et empêche une caractérisation optimale des LAP, notamment selon la classification UFS (23). L'absence de possibilité de caractérisation de l'atteinte périnéale était aussi due au caractère parfois incomplet des courriers, ne décrivant, pour certains, que très peu le périnée des malades. Cela sous-entend la nécessité d'une meilleure formation des gastro-entérologues et des pédiatres et un recours plus fréquent à l'imagerie dans l'aide diagnostique. De plus, nous sommes uniquement intéressés aux premiers événements périnéaux de chaque catégorie pouvant sous-estimer certaines associations lésionnelles au cours du suivi et ne permettant pas de s'intéresser aux rechutes. Les évaluations endoscopiques

n'étaient pas systématiquement réalisées au moment de la survenue d'une ulcération anale sous-estimant probablement une éventuelle atteinte rectale associée.

Les principales forces de notre travail sont surtout liés à la vaste étude en population que représente la cohorte INSPIRED. La période d'étude est longue et elle englobe la phase avant l'ère des biothérapies. La population étudiée, pédiatrique, correspond aux formes à la fois les plus pures et les plus actives de la maladie de Crohn. Le recueil des LAP est systématique permettant une analyse en mode actuariel. Il n'existe aucune étude dans la littérature qui ait une telle envergure. Elle cible enfin un élément sémiologique fréquent restant cependant insuffisamment pris en considération en pratique de soins et dans les publications.

Les ulcérations anales semblent représenter un élément inaugural de l'histoire proctologique des patients, bien plus fréquentes au diagnostic que les suppurations anopérinéales qui apparaissent secondairement. Leur survenue est également moins fréquente après 10 ans d'évolution. Cependant, le phénotype périnéal des patients peut se modifier avec le temps et il convient de les examiner régulièrement. Dans notre travail, le taux d'incidence d'ulcérations anales au diagnostic est de 25.6%. Leur incidence cumulée à 10 ans est de 44%. Ces résultats renforcent les données récentes de la littérature en démontrant une incidence très élevée d'ulcérations anales chez les malades suivis pour une maladie de Crohn. Plusieurs études de registre, prospectives, observationnelles, multicentriques, en population pédiatrique, montrent qu'environ 15% des patients présentaient des LAP au diagnostic, en majorité des fistules (5,24). Une étude française de registre en population pédiatrique et adulte montrait une incidence cumulée également élevée d'ulcérations anales (14% à 1 an et 19% à 10 ans)(25). Il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude française comparable s'étant attachée à décrire l'incidence au cours du suivi des ulcérations anales. Enfin,

une étude américaine basée sur une petite cohorte en population adulte et pédiatrique retrouvait un taux d'incidence cumulée d'ulcérations anales à 10 ans de 17% (7). Les ulcérations anales représentent cependant rarement l'objectif principal des différentes études réduisant parfois l'atteinte anopérinéale aux seules lésions suppuratives (6,9,26).

Aussi, dans notre étude les signes extra-digestifs ainsi que la localisation haute associée apparaissaient comme facteur de risque d'ulcérations anales, confirmant les résultats d'autres études. Ces éléments sont souvent associés à une maladie générale plus sévère (7,25,27). Certains auteurs considèrent d'ailleurs les LAP comme l'équivalent de signes extra-digestifs (25). Alors que plusieurs études retrouvaient l'atteinte rectale comme facteur de risque de LAP et notamment de suppurations anopérinéales, notre étude en population pédiatrique suggérait une tendance confirmant ces données, cependant non significative (25,28). Enfin, le tabagisme actif représentait un facteur diminuant le risque de développer une ulcération anale. Cependant, la significativité statistique était faible et ce résultat doit être relativisé avec les études antérieures démontrant son caractère délétère sur l'évolutivité de la maladie de Crohn (29,30).

Les ulcérations anales représentent un processus lésionnel préoccupant puisqu'elles cicatrisent lentement et font le lit des suppurations. Au sein de notre cohorte, 43% des patients présentaient une guérison de leur ulcération dans l'année suivant son diagnostic. Ce résultat est concordant avec ceux de la littérature : dans une étude prospective, les taux de guérison à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 47, 70 et 82% (17). Seule la moitié des patients obtiennent donc une cicatrisation en une année. De plus, notre étude suggère que les ulcérations anales représentent un risque surajouté de suppurations anopérinéales secondaires. Cette relation est

retrouvée dans les mêmes proportions dans l'étude de registre en population citée plus haut (25). Une autre étude rétrospective suggérait également le possible développement de suppuration anopérinéale secondaire à une ulcération anale non guérie dans 26% des cas (16). Aussi, les pseudomarisques inflammatoires sont un élément sémiologique devant faire craindre l'apparition d'une complication suppurative. Avec les limites que présente notre travail qui ne s'est pas attaché spécifiquement à cet aspect, la corticothérapie systémique ne semble pas favoriser les suppurations secondaires.

Il paraît alors important d'avoir une démarche thérapeutique proactive et non attentiste face aux ulcérations anales et d'optimiser le traitement global de la maladie et de ces lésions primaires permettant d'éviter les complications et d'améliorer la qualité de vie des patients. Le traitement local médical ou chirurgical n'a pas sa place dans cette indication, sans preuve sur la guérison des ulcérations anales. Même si des équipes évoquent l'intérêt d'une sphinctérotomie, d'autres sont plus prudentes et leur travail montre un risque de suppuration secondaire à l'intervention chirurgicale sur un périnée inflammatoire (16,31,32). Les traitements topiques peinent à permettre l'obtention d'une guérison (33,34). L'espoir semble surtout reposer sur les biothérapies même si des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer leur efficacité dans cette indication, définir leur place dans la stratégie thérapeutique des ulcérations anales et leur efficacité sur le raccourcissement des délais de cicatrisation. Les données reposent souvent sur des études observationnelles, parfois discordantes. Cependant, il existe une tendance à l'efficacité des anti-TNF dans cette indication, également ressentie en pratique clinique (17,35).

CONCLUSION

La survenue d'ulcérations anales est un évènement fréquent au cours de la maladie de Crohn à début précoce puisque près de la moitié des malades ont présenté au moins un épisode après 10 ans d'évolution. Leur guérison est un processus lent et compliqué : un tiers des malades ne sont pas cicatrisés deux ans après le diagnostic et les complications suppuratives sont deux fois plus fréquentes que chez les malades ne présentant pas d'ulcération anale. Ce constat doit conduire à une démarche thérapeutique proactive plus qu'attentiste.

REFERENCES

1. Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol*. févr 2018;113(2):265-72.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. févr 2013;45(2):89-94.
3. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(10):1133-42.
4. Eszter Müller K, Laszlo Lakatos P, Papp M, Veres G. Incidence and paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:904307.
5. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2009;15(3):383-7.
6. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ, ImproveCareNow Pediatric IBD Learning Health System. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mai 2017;64(5):e117-24.
7. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2012;18(1):43-8.
8. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):875-80.
9. Zhao M, Lo BZS, Vester-Andersen MK, Vind I, Bendtsen F, Burisch J. A 10-Year Follow-up Study of the Natural History of Perianal Crohn's Disease in a Danish Population-Based Inception Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 18 juin 2019;25(7):1227-36.
10. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum*. mai 2011;54(5):579-85.
11. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. mars 2012;14(3):331-5.
12. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. mars 2006;130(3):650-6.
13. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. déc 2008;103(12):3082-93.
14. Wallenhorst T, Brochard C, Bretagne J-F, Bouguen G, Siproudhis L. Crohn's disease: is there any link between anal and luminal phenotypes? *Int J Colorectal Dis*. févr 2016;31(2):307-11.

15. Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg.* janv 1988;75(1):56-7.
16. 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.
17. Wallenhorst T, Brochard C, Le Balch E, Bodere A, Garros A, Merlini-l'Heritier A, et al. Anal ulcerations in Crohn's disease: Natural history in the era of biological therapy. *Dig Liver Dis.* nov 2017;49(11):1191-5.
18. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2011;17(6):1314-21.
19. Fernandes MA, Verstraete SG, Garnett EA, Heyman MB. Addition of Histology to the Paris Classification of Pediatric Crohn's Disease Alters Classification of Disease Location. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2016;62(2):242-5.
20. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut.* oct 1994;35(10):1433-8.
21. Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch. *Modeling Survival Data : Extending the Cox Model.* New York: Springer; 2000.
22. Terry M Therneau. A package for Survival Analysis in R [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
23. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* oct 1992;35(10):928-32.
24. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* oct 2003;143(4):525-31.
25. Brochard C, Rabilloud M-L, Hamonic S, Bajoux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 24 déc 2020;S1542-3565(20)31720-1.
26. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Simpser E, Aiges H, Daum F. Highly destructive perianal disease in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 1995;21(2):149-53.
27. 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.
28. Ingle SB, Loftus EV. The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* oct 2007;39(10):963-9.
29. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 1999;13(11):1403-11.

30. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. févr 1996;110(2):424-31.
31. Singer AAM, Gadepalli SK, Eder SJ, Adler J. Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion. *Pediatrics*. mars 2016;137(3):e20152878.
32. 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.
33. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut*. sept 2000;47(3):436-40.
34. Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D. Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. mai 2005;48(5):970-4.
35. 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.

ANNEXES

Fiche générale « Eléments d'identification et généraux » et questionnaire « Fiche événement ».

Situation socio-professionnelle à la date des dernières nouvelles

- Mode de vie**
- ₁ Vit seul
 - ₂ Vit en couple (avec ou sans enfants)
 - ₃ Vit chez les parents, avec de la famille
 - ₀ Inconnu

Nombre d'enfants procréés |__|__|

- Activité professionnelle / scolaire**
- ₁ Elève, lycéen, étudiant, apprenti
 - ₂ En activité professionnelle
 - ₃ En recherche d'emploi
 - ₄ En invalidité
 - ₅ Autre situation, précisez :
 - ₀ Inconnu

Si activité professionnelle, précisez le métier (en clair) :

Code PCS (*ne pas coder*) |__|__|__|__|

Diplômes

- Niveau d'étude
- ₁ Aucun diplôme, BEPC, brevet des collèges
 - ₂ CAP, BEP
 - ₃ Baccalauréat, Brevet professionnel (BP)
 - ₄ Diplôme 1^{er} cycle universitaire (BTS, DUT, prof. médico-sociales, licence, ...)
 - ₅ Diplôme 2^{ème} ou 3^{ème} cycle universitaire (master, doctorat, médecine, pharmacie, dentaire, école d'ingénieur, ...)
 - ₀ Inconnu

- Dernier diplôme obtenu (en clair) :

Décès ₁ Oui ₂ Non ₀ Inconnu

Date du décès |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Cause du décès (*en clair*) : Inconnu

Nombre de fiches « Evènements » associées à ce dossier |__|__|

- Signes extra-digestifs actuels**
- | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Articulaires axiaux | <input type="checkbox"/> Articulaires périphériques |
| <input type="checkbox"/> Oculaires | <input type="checkbox"/> Erythème noueux |
| <input type="checkbox"/> Pyoderma gangrenosum | <input type="checkbox"/> Aphthose |
| <input type="checkbox"/> Cholangite sclérosante primitive | <input type="checkbox"/> Autre, préciser : |
| <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Inconnu |

Maladie(s) associée(s) (à préciser uniquement lors de la 1^{ère} mention de ces diagnostics dans le dossier)

- Auto-immune Précisez :
Date du diagnostic : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Cancer Localisation :
Type histologique :
Date de diagnostic |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Autres Précisez :
Date du diagnostic : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Croissance (à noter jusqu'à la fin de la croissance)

- Taille |_|_|_| cm
Poids |_|_| kg
- Notion de puberté débutée ₁ Oui ₂ Non ₀ Inconnu
- Tanner (noter les infos disponibles) :

Hospitalisations (sauf traitement)

- ₁ Oui ₂ Non ₀ Inconnu

Si oui :

Date d'entrée |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
Date de sortie |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Motif principal d'hospitalisation (cocher 1 seule case + préciser si nécessaire) :

- Hospitalisation programmée pour bilan (endoscopie, ...)
- Poussée
- Cancer
- Dénutrition
- Chirurgie
- Infection →
- Maladie thrombo-embolique veineuse (TVP, EP) →
- Complication cardio-vasculaire (infarctus, AVC, ...) →
- Complication post-opératoire →
- Effets 2^{aires} des traitements médicamenteux →
- Autre →
- Inconnu / non précisé

- Scores**
- | | | | |
|--------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Harvey-Bradschaw : | <input type="checkbox"/> < 4 (inactif) | <input type="checkbox"/> 4-12 (actif) | <input type="checkbox"/> > 12 (sévère) |
| Mayo partiel : | <input type="checkbox"/> ≤ 2 (inactif) | <input type="checkbox"/> 3-10 (faible/modéré) | <input type="checkbox"/> > 11 (sévère) |

Type d'épisode

- Poussée
 - Chronique actif
 - Rémission
- préciser
- Rémission clinique
 - Rémission biologique
 - Rémission endoscopique

Activité biologique (si plusieurs dosages durant l'évènement, noter les dosages extrêmes)

CRP |__|__|__| mg/L (la plus élevée) |__|__|__| mg/L (la plus basse)

Nutrition artificielle

₁ Oui ₂ Non ₀ Inconnu

Si oui :

Date d'introduction |__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Date d'arrêt |__|__|__|__|__|__|__|__|__|

- Type de nutrition
- Entérale → exclusif non exclusif
 - Parentérale → exclusif non exclusif
 - Orale (Modulen) → exclusif non exclusif
 - Compléments nutritionnels
 - Inconnu

Prise en charge chirurgicale de l'évènement

₁ Oui ₂ Non ₀ Inconnu

Si oui :

Date de la chirurgie (1^{ère} date si plusieurs) |__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Type(s) de chirurgie	Complication(s) post-opératoires précoces (<30 jours)
<input type="checkbox"/> Iléocolectomie	<input type="checkbox"/> Abscès de paroi
<input type="checkbox"/> Résection colique partielle	<input type="checkbox"/> Abscès intra-abdominal
<input type="checkbox"/> Résection colique subtotale AIR	<input type="checkbox"/> Péritonite
<input type="checkbox"/> Résection colique totale AIA	<input type="checkbox"/> Lâchage-fistule anastomotique
<input type="checkbox"/> Stricturoplastie	<input type="checkbox"/> Hémorragie
<input type="checkbox"/> Résection du grêle	<input type="checkbox"/> Infection extra-digestive
<input type="checkbox"/> Chirurgie périnéale	<input type="checkbox"/> Complication thromboembolique
<input type="checkbox"/> Drainage chirurgical ou radiologique	<input type="checkbox"/> Autres
<input type="checkbox"/> Stomie	<input type="checkbox"/> Inconnu
<input type="checkbox"/> Inconnu	

Prise en charge médicamenteuse de l'évènement (plusieurs choix possibles)

- Inconnu
- Pas de traitement médical

Traitements locaux

Molécules	Date d'introduction	Date d'arrêt
<input type="checkbox"/> 5- ASA topique	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement <input type="checkbox"/> Début le __ __ __ __ __ __ __ __ __	<input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> Arrêt le __ __ __ __ __ __ __ __ __
<input type="checkbox"/> Cortico-stéroïdes	<input type="checkbox"/> Débuté antérieurement <input type="checkbox"/> Début le __ __ __ __ __ __ __ __ __	<input type="checkbox"/> Toujours en cours <input type="checkbox"/> Arrêt le __ __ __ __ __ __ __ __ __

AUTEUR : Nom : MORTREUX

Prénom : Perrine

Date de soutenance : 12 Octobre 2021

Titre de la thèse : Histoire naturelle des ulcérations anales de la maladie de Crohn à début précoce : étude observationnelle au sein du registre EPIMAD.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Gastro-entérologie.

DES + spécialité : Hépatogastro-entérologie.

Mots-clés : Maladie de Crohn, lésions anopérinéales, ulcérations anales.

Introduction : Les ulcérations anales sont des lésions ano-périnéales fréquentes au cours de la maladie de Crohn, notamment à un âge pédiatrique, mais leur histoire naturelle reste rarement décrite. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer, en population, les taux d'incidence d'ulcérations anales et de suppurations secondaires ainsi que les facteurs de risque associés.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle au sein de la cohorte rétrospective INSPIRED nichée dans le registre EPIMAD, qui recense tous les cas incidents de maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces (survenus avant l'âge de 17 ans) en population entre 1988 et 2011. La fin de la période de suivi est 2013. Seules les données concernant la maladie de Crohn ont été extraites.

Résultats : 1005 patients atteints de maladie de Crohn ont été inclus. 257 (25.6%) malades présentaient une ulcération au diagnostic. Les incidences cumulées de survenue d'ulcérations anales à 5 et 10 ans du diagnostic étaient respectivement de 38.4% (IC 95% 35.2-41.4) et 44% (IC 95% 40.5-47.2). Les probabilités cumulées de guérison à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 43.3% (IC95% 38.3-48), 66.8% (IC 95% 61.8-71.1) et 89.1% (IC 95% 85.4-91.9). Les facteurs de risque associés à la survenue d'une ulcération anale en analyse multivariée étaient la présence de signes extra-digestifs (HR 1.39, IC 95% 1.12-1.73), la localisation haute (HR 1.52, IC 95% 1.23-1.86). A l'inverse, la consommation tabagique (HR 0.68, IC 95% 0.46-1.00) et la localisation L1 étaient associés à une moindre survenue d'ulcérations anales (L2 vs L1 HR 1.49, IC 95% 1.1-2.03, L3 vs L1 HR 1.41, IC 95% 1.07-1.84). En analyse temps-dépendant et ajustée sur les facteurs ci-dessus, le risque de survenue d'un épisode suppuratif était doublé lorsque les malades avaient déjà présenté une ulcération (HR 2, IC 95% 1.45-2.74, $p < 0.0001$). La corticothérapie systémique dans l'année suivant un épisode d'ulcération anale n'apparaissait pas comme facteur de risque de suppuration secondaire ($p = 0.40$).

Conclusion : La survenue d'ulcérations anales est un évènement fréquent au cours de la maladie de Crohn à début précoce puisque près de la moitié des malades ont présenté au moins un épisode après 10 ans d'évolution. Leur guérison est un processus lent et compliqué : un tiers des malades ne sont pas cicatrisés deux ans après le diagnostic et les complications suppuratives sont deux fois plus fréquentes que chez les malades ne présentant pas d'ulcération anale. Ce constat doit conduire à une démarche thérapeutique proactive plus qu'attentiste.

Composition du Jury :

Président : Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs : Docteur Vanessa BON DJEMAH, Docteur Delphine LEY

Directeur de thèse : Professeur Laurent SIPROUDHIS