



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Isabelle TROUILLOUD

le 28 septembre 2009

**Résultats à long terme de l'infliximab chez les patients présentant
des lésions ano-périnéales non fistulisantes de maladie de Crohn**

Examineurs de la thèse :

M. Bigard	Professeur	Président
M. Boissel	Professeur	}
M. Gillet	Professeur	} Juges
Mme Laclotte-Duhoux	Docteur en Médecine	}

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Isabelle TROUILLOUD

le 28 septembre 2009

Résultats à long terme de l'infliximab chez les patients présentant des lésions ano-périnéales non fistulisantes de maladie de Crohn

Examineurs de la thèse :

M. M-A. BIGARD	Professeur	Président
M. P. BOISSEL	Professeur	}
M. P. GILLET	Professeur	} Juges
Mme C. LACLOTTE-DUHOUX	Docteur en Médecine	}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseeurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET

Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS

Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT

Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU

Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUEL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)
Docteur François SCHOONEMAN
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétiq*ue)
Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle
Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (U.S.A)

A notre Maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD,
Professeur d'Hépatologie et gastro-entérologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre enseignement.

Nous admirons l'étendue de vos connaissances que ce soit d'un point de vue médical ou littéraire.

Au cours de ces quatre années à vos côtés, vos qualités pédagogiques, votre disponibilité et surtout votre patience nous ont permis de nous former à l'hépatogastro-entérologie.

Votre humour, votre bonne humeur et l'attention que vous portez à ceux qui vous entourent ont égayé notre formation et allégé les difficultés.

Nous sommes fières de compter parmi vos élèves.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Patrick BOISSEL

Professeur de Chirurgie générale

Officier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail,

Nous avons eu l'honneur de nous nourrir de votre savoir, en particulier au cours des réunions de concertation pluridisciplinaires.

Soyez-en remercié et recevez l'assurance de notre plus profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail,

Soyez-en remercié et recevez l'assurance de notre plus profond respect.

A notre juge

Madame le Docteur Cécile LACLOTTE-DUHOUX

Docteur en Hépatologie et gastro-entérologie

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Tu as été un mentor en me montrant le chemin.

Tu m'as fait partager ton expérience et tes connaissances.

Tes précieux conseils m'ont guidée dans mes choix.

Ta détermination et tes qualités professionnelles sont un modèle pour moi.

Trouve ici le témoignage de mon amitié.

A Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Je te remercie de m'avoir donné ce sujet et surtout de m'avoir guidé et soutenu dans ce travail.

Ta disponibilité à toute heure du jour et de la nuit m'a été d'un grand secours.

Tes stimulations répétées m'ont permis d'avancer. Même si parfois ton insistance était pesante, tu as su me pousser à travailler lorsque c'était nécessaire et lutter contre ma paresse naturelle.

J'espère que tu trouveras dans ce travail, l'assurance de mon plus profond respect.

Mes remerciements s'adressent aussi :

A Monsieur le Professeur J.P. BRONOWICKI

Au cours de ma formation à vos côtés, j'ai admiré l'étendue de vos connaissances, la qualité de votre raisonnement et votre esprit critique.

A Madame le Docteur L. CHONÉ dont les qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité mon admiration. Tu as été un modèle pour moi.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis, en particulier le goût pour la cancérologie.

A Madame le Docteur H. BARRAUD pour ta disponibilité. Travailler à tes côtés a été un grand plaisir.

A Monsieur le Docteur H. HUDZIAK pour la rigueur que vous m'avez enseignée.

A Monsieur le Docteur J. WATELET pour ta disponibilité.

A Madame le Docteur L. STANCU pour m'avoir guidé au cours de ce dernier semestre.

A Monsieur le Docteur P. BRUCKER pour m'avoir initié à l'hépatogastro-entérologie et à l'endoscopie.

A Messieurs les Docteurs A. COURRIER pour votre enseignement et votre pédagogie en endoscopie.

A Monsieur le Professeur S. CHAUSSADE et à toute son équipe pour m'avoir accueillie lors de mon passage à Paris.

A tous les médecins des services d'Oncologie médicale et de Radiothérapie du CAV pour avoir participé à ma formation en cancérologie.

A Messieurs les Professeurs R. JIAN et J. TAIEB pour accepter de m'accueillir dans votre équipe.

A tous le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de Brabois.

A tous le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de Bonsecours.

A tous le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de l'hôpital Maillot.

A tous le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie de Cochin.

A tous le personnel du Centre Alexis Vautrin.

A Alexandre,

Pour m'avoir soutenue et supportée,

Tu es toujours là malgré la place que prend ma formation dans ma vie, malgré la distance qui nous a séparés pendant tant d'années, malgré mon mauvais caractère.

Je te dédie ce travail, comme témoignage de mon amour infini.

A ma Mère,

Ton soutien, ta confiance en moi, ton amour et ta tendresse m'ont conduite ici aujourd'hui.

Tu as toujours été là pour me réconforter et m'encourager.

Reçois tout mon amour et mon admiration pour ce que tu as accompli.

A mon Père,

Même si je n'ai pas choisi tout à fait la même voie que toi, tu es à l'origine de ce choix.

Tu m'as transmis cette vocation médicale et je m'efforcerai de l'exercer avec vertu et passion comme tu le fais.

Tu m'as toujours encouragée et soutenue. Tu es mon guide et mon exemple.

Reçois tout mon amour et mon admiration.

A mes sœurs Sylvie et Laure,

Nous avons toujours été solidaires les unes des autres, unies en toute circonstance,

Comme une seule personne.

Vous faites partie de moi, comme moi de vous,

Je tiens donc à partager avec vous, aujourd'hui, le fruit de notre travail et de notre amour.

A Christophe,

Merci d'être là pour Sylvie et de nous faire partager ton humour, ta joie et ta bonne humeur.

A Paul,

Merci pour le cadeau exceptionnel qu'est Marie.

A Marie,

Notre bonheur à tous et le premier miracle de la médecine auquel j'ai assisté.

A mes grands-parents Papoune, Mamoune et Mamie,

Pour les valeurs que vous nous avez transmises.

A Arlette et François,

Vous me faites l'honneur d'être là aujourd'hui.

A Thierry et Maryvonne,

Pour votre sens profond de la famille.

A Annick et Aurélie,

Merci de m'avoir si chaleureusement accueillie dans votre foyer et de parfaitement compléter le reste de la famille en apportant calme et sérénité.

A Nadia,

Ton rire, ta bonne humeur alternant avec ton mauvais caractère ont illuminé notre internat,

Tu me manques.

A Laurence,

Mon coach et amie. Tu as géré mon internat d'une main de maître.

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, tes encouragements et tes sacrifices.

Reste fidèle à tes convictions.

Je souhaite que les années futures t'apportent toute la joie et la réussite que tu mérites.

A Jean-Baptiste,

Ton amitié et ton humour ont égayé ces 4 années d'internat.

Si ton fils continue à te ressembler, tu connaîtras toi aussi la joie que tu apportes dans nos vies.

A Abderrahim,

Merci pour avoir réalisé les statistiques de ce travail

Et pour nous avoir stimulés en nous faisant partager ton savoir.

A mes co-internes,

Marie-Pauline, Arthur, Vincent, Camille, Claudia, Ryad, Abdenmour, Mouny.

A Michèle et Pierre-Jean,

Merci de m'avoir guidée et encouragée au cours de mes premières années d'étude.

A tous mes amis de Dijon, de Nancy, de Fontainebleau, de Paris, de Lyon et de Bretagne.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

INTRODUCTION	21
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	23
1. Les LAP non fistulisantes au cours de la maladie de Crohn.....	24
1.1. Epidémiologie.....	24
1.2. Définitions et description clinique.....	25
1.3. Classifications et scores.....	28
1.4. Physiopathologie et histoire naturelle.....	30
1.5. Traitements.....	33
1.5.1. Antibiotiques.....	33
1.5.2. Corticoïdes.....	33
1.5.3. Azathioprine et 6-mercaptopurine.....	34
1.5.4. Ciclosporine.....	35
1.5.5. Thalidomide.....	36
1.5.6. Tacrolimus.....	36
1.5.7. Nutrition artificielle.....	37
1.5.8. Oxygène hyperbare.....	37
1.5.9. Infliximab.....	38
1.5.10. Chirurgie.....	38
1.6. Stratégie thérapeutique.....	40
2. Infliximab.....	41
2.1. Mécanisme d'action.....	41
2.2. Indications en gastro-entérologie.....	42
2.3. Mode de traitement.....	43
2.4. Effets secondaires.....	46
2.4.1. Réactions immédiates et retardées.....	46
2.4.2. Maladie sérique.....	47
2.4.3. Auto-anticorps et lupus induit.....	47
2.4.4. Autres maladies auto-immunes.....	48
2.4.5. Infections.....	48
2.4.6. Néoplasies.....	49
2.4.7. Insuffisance cardiaque.....	49
2.4.8. Décès.....	49

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE	50
1. Méthode	51
1.1. Population étudiée	51
1.2. Analyse statistique	53
2. Résultats	54
2.1. Caractéristiques de la population	54
2.2. Traitement par infliximab	56
2.3. Efficacité à court terme	57
2.4. Efficacité à long terme	59
2.5. Toxicité	60
3. Discussion	62
 BIBLIOGRAPHIE	 66
 ANNEXE	 79

INTRODUCTION

Le premier granulome périnéal a été décrit par Gabriel en 1921 (1), environ 10 ans avant le célèbre article de Crohn à propos de l'iléite régionale (2). Penner et Crohn ont décrit le 1^{er} cas de fistule périnéale chez un patient porteur d'une iléite régionale en 1938 (3). La maladie de Crohn périnéale (MCP) est depuis, devenue une entité clinique à part entière, avec une présentation propre. Elle est pour le thérapeute un véritable défi avec parfois la nécessité d'avoir recours à une chirurgie lourde et mutilante alors que la maladie luminale est contrôlée. Les indications, les modalités, le moment et les intrications du traitement médical et chirurgical restent problématiques en raison de son caractère parfois pauci-symptomatique, de la coexistence entre lésions purement granulomateuses et infection, de son évolution naturelle imprévisible, éventuellement bénigne à long terme, et des risques fréquents de cicatrisation vicieuse ou retardée et de détérioration sphinctérienne ou de récurrences itératives. La MCP comprend des lésions fistulisantes et non fistulisantes.

Si au cours des 10 dernières années, le traitement des formes lumineales et fistulisantes de maladie de Crohn a été révolutionné par l'arrivée des anti-TNF α , peu d'essais se sont intéressés à la prise en charge des lésions non fistulisantes qui touchent pourtant plus de 50% des patients atteints d'une MCP.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective évaluant l'efficacité de l'infliximab sur les lésions ano-périnéales (LAP) non fistulisantes de la maladie de Crohn.

Après une analyse de la littérature, nous exposerons les détails de l'étude.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

1. Les LAP non fistulisantes au cours de la maladie de Crohn

1.1. Epidémiologie

La maladie de Crohn touche essentiellement les pays du Nord avec une incidence allant de 4 à 9 /100 000 habitants et une prévalence de 90 à 213/100 000 habitants (4 ; 5 ; 6).

En moyenne, 55% (15 à 80%) des patients présentent une LAP au cours de l'évolution. (4 ; 5 ; 7 ; 8). Les discordances entre les études sont liées aux définitions utilisées. Certaines études comptent les LAP non spécifiques telles que les hémorroïdes ou les placards inflammatoires et surestiment l'incidence des LAP au cours des maladies de Crohn, alors que d'autres, à l'inverse, ne tiennent compte que des suppurations périnéales (et n'incluent pas les lésions non fistulisantes) ou que les lésions symptomatiques et sous-estiment l'incidence.

Cette incidence est variable en fonction de la localisation intestinale de la maladie, plus l'atteinte est distale, plus le risque de développer une LAP est important. Elle n'est que de 18 à 40% chez les patients porteurs d'une maladie grêlique, de 33 à 52% en cas d'atteinte iléo-colique, de 48 à 80% en cas d'atteinte colique et de près de 100% chez les patients présentant une forme rectale (8 ; 9 ; 10).

Dans 20 à 30% des cas, les LAP précèdent l'atteinte intestinale, dans 20 à 47% elles sont concomitantes et dans 21 à 60%, elles apparaissent secondairement et surviennent alors dans les 10 années suivant le diagnostic dans 65 à 75% des cas (8 ; 9 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14). Le délai entre le diagnostic de maladie de Crohn et l'apparition des LAP est plus court en cas d'atteinte colique que grêlique. Moins de 5% des patients auraient comme seule manifestation de maladie de Crohn, une LAP (13).

Ces LAP sont principalement des fistules et abcès (53 à 72% des cas), mais les autres types de lésions ne sont pas rares : 21 à 35% de fissures, 10% d'ulcères et 8 à 26% de sténoses (8 ; 9 ; 15).

Les facteurs de risque de LAP identifiés sont l'origine ethnique (plus fréquentes chez les Juifs Sépharades que chez les Juifs Ashkénazes), l'atteinte rectale et la présence d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) dans le sérum des patients. Aucune association n'a été mise en évidence avec les mutations NOD2/CARD15, OCTN1/2 ou un polymorphisme des promoteur du TNFa (16 ; 17) ; mais la découverte récente de l'implication de l'haplotype IBD5 chez certains patients porteurs de MCP suggère la possibilité d'une prédisposition génétique à cette forme de maladie de Crohn (18).

1.2. Définitions et description clinique

(12 ; 19 ; 20) Au cours de la maladie de Crohn, plusieurs types de LAP peuvent survenir.

Certaines sont spécifiques de la maladie de Crohn : ce sont les fissures, les ulcères, les sténoses, les abcès et les fistules dont la présentation clinique et l'évolution diffèrent des lésions idiopathiques ; d'autres sont non spécifiques et ont la même présentation que dans la population générale.

Les fissures crohniennes (Figure 1) sont ardoisées avec une base large et profonde, à bords épais, surélevés et réguliers. Elles sont parfois associées à une pseudo-marisque inflammatoire. Elles peuvent être multiples (dans 10% des cas) et survenir dans n'importe quel quadrant de l'anus : elles sont latérales dans 8 à 20% des cas contrairement aux fissures idiopathiques, médianes dans 99% des cas (21 ; 22). Elles sont typiquement indolores lors de l'évacuation et ne sont pas accompagnées d'une hypertonie sphinctérienne (mais certaines études décrivent des douleurs dans 80% des cas (21)). Elles peuvent être tout de même douloureuses au toucher rectal. Elles constituent 21 à 35% des LAP.

Figure 1 : Fissure anale au cours d'une maladie de Crohn.



Les ulcères (Figure 2) sont plus rares (1,9 à 10% des LAP) mais aussi plus délabrant. Ils sont creusant, réalisant une perte de substance profonde, érodant les tissus adjacents, franchissant le sphincter interne anal et pouvant, parfois, détruire le sphincter externe. Ils sont douloureux, notamment à la défécation et à l'examen. Ils siègent le plus souvent à la jonction ano-rectale.

Figure 2 : Ulcère périnéal au cours d'une maladie de Crohn.



Les sténoses anales (Figure 3) sont soit fonctionnelles, dues à un spasme canalaire et alors réversibles, notamment sous anesthésie générale ; soit organiques. Les sténoses organiques sont courtes, membranaires ou longues, fibreuses. Elles sont généralement secondaires à des ulcérations canalaire ou à des suppurations périnéales. Elles peuvent être responsables d'une constipation, de proctalgies, d'une diarrhée sanglante.

Figure 3 : Sténose anale au cours d'une maladie de Crohn.



Au cours de l'évolution des LAP non fistulisantes, peuvent survenir des fistules (Figure 4). Ce sont les LAP les plus fréquentes, 50 à 72%. Elles peuvent être secondaires à une infection d'une glande anale d'Hermann et Defosse ou compliquer une fissure ou un ulcère anal ou rectal. Comme les fistules non crohniennes, elles sont caractérisées par un orifice primaire, un orifice secondaire et leur trajet (superficiel, intersphinctérien, transsphinctérien, suprasphinctérien, extrasphinctérien, ano-rectal, ano-vaginal, ano-vulvaire). Elles sont simples ou complexes. Elles sont parfois associées à des abcès périnéaux dont la symptomatologie associe un placard inflammatoire local et des douleurs.

Figure 4 : Fistule anopérinéale au cours d'une maladie de Crohn.



D'autres lésions non spécifiques de la maladie de Crohn peuvent être rencontrées : les dermites périnéales, les pseudo-marisques inflammatoires, la pathologie hémorroïdaire.

1.3. Classifications et scores

Actuellement, la seule classification utilisée pour décrire les lésions de MCP est la classification de Cardiff. Les autres scores, pronostiques, sont utilisés pour juger l'efficacité des traitements.

La classification de Cardiff est une classification anatomique et physiopathologique proposée par Hughes en 1978 (20) puis corrigée en 1992 (23). Elle distingue 2 types de LAP : les lésions primaires, spécifiques de la maladie de Crohn, concernent l'épithélium transitionnel cuboïde du canal anal et les 2 cm contigus de muqueuse rectale, il s'agit des fissures et ulcères ; et les lésions secondaires, conséquences de complications mécaniques (les sténoses) ou infectieuses (les abcès et fistules) des lésions primaires. Comme la classification TNM des cancers, cette classification permet de décrire les lésions avec 3 lettres U pour ulcération,

F pour fistule et abcès et S pour sténose, chaque lettre étant accompagnée d'un chiffre 0 (pas de lésion), 1 (lésion modérée) ou 2 (lésion sévère). Une classification additionnelle permet de décrire les lésions associées. Elle comprend elle aussi 3 lettres : A pour les autres lésions ano-périnéales (non spécifiques), P pour l'atteinte digestive proximale et D pour l'activité des LAP (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de Cardiff (23)

Classification principale (U.F.S.) :

U – Ulcérations	F – Fistules/abcès	S - Sténoses
0 - Absence	0 - Absence	0 - Absence
1 - Fissure superficielle	1 - Basse/superficielle	1 - Sténose réversible
a- Antérieure	a- Périanale	a- Spasme du canal anal
b- Latérale	b- Anovulvaire/anoscrotale	b- Diaphragme du bas rectum
c- Avec pseudomarisque	c- Intersphinctérienne	c- Spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
	d- Anovaginale	
2 - Ulcère profond	2 - Haute	2 - Sténose irréversible
a- Canal anal	a- Borgne, supralévatorienne	a- Sténose anale
b- Bas rectum	b- Haute directe (anorectale)	b- Fibrose sténosante extra-rectale
c- Avec extension périnéale	c- Haute complexe	
	d- Rectovaginale	
	e- Ilopérinéale	

Classification annexe (A.P.D.) :

A – Lésions anales associées	P – Maladie intestinale proximale	D – Degré d'activité des lésions ano-périnéales
0 - Aucune	0 - Pas de maladie intestinale d'amont	1 - Lésions actives
1 - Hémorroïdes	1 - Atteinte rectale contiguë	2 - Lésions inactives
2 - Cancer	2 - Atteinte colique d'amont	3 - Pas de conclusion possible
3 - Autre	3 - Atteinte de l'intestin grêle	
	4 - Investigations non faites	

Les scores utilisés pour évaluer la gravité de la maladie de Crohn tels que le CDAI, sont peu influencés par les LAP, ils sont essentiellement centrés sur la maladie luminale. Pour évaluer la sévérité des LAP et suivre objectivement leur réponse au traitement, d'autres scores ont dû être développés.

Le 1^{er} score a été élaboré par Allan *et al* en 1992 (24). Il s'agit d'un score clinique qui ne tient pas compte du type anatomique de la lésion, mais de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient. Dans cette étude, 7 symptômes étaient évalués : les douleurs périnéales spontanées, le prurit, les douleurs défécatoires, les fuites anales, l'incidence sur la locomotion, sur la vie sociale et sur la vie sexuelle. Chaque symptôme était coté de 0 à 10 par le patient en fonction de sa sévérité. Au total, 3 symptômes sont réellement discriminants et suffisent pour évaluer la gravité des lésions de MCP : les douleurs spontanées, les douleurs à la défécation et la gêne pour se déplacer.

En 1995, Irvine a proposé un nouvel index connu sous le nom de Perianal Disease Activity Index (PDAI). Il a été élaboré et validé chez les patients traités pour lésions ano-périnéales par métronidazole. Le PDAI comporte cinq paramètres recueillis soit par l'interrogatoire soit par l'examen : l'écoulement, la douleur et son retentissement sur l'activité, la restriction de l'activité sexuelle, le type de lésion ano-périnéale, le degré d'induration. Chaque item est noté entre 0 (absence de symptôme) et 4 (25).

1.4. Physiopathologie et histoire naturelle

Les LAP crohniennes ont la même physiopathologie que la maladie de Crohn. L'inflammation granulomateuse idiopathique chronique et récurrente caractérisée macroscopiquement par des ulcérations endocanalaire, rectales basses ou marginales, plus ou moins profondes, constitue la lésion primitive spécifique à laquelle toutes les autres

manifestations sont secondaires soit par surinfection à partir des germes fécaux, soit par cicatrisation rétractile.

Les LAP primaires expriment l'inflammation crohnienne spécifique sous forme de fissure-ulcération. Elles reflètent l'activité de la maladie de Crohn tendant à cicatriser lorsque la maladie intestinale est en rémission, à se développer ou à s'installer lors des poussées. On rencontre donc ces lésions lors des phases d'activation de la maladie de Crohn avec laquelle elles sont pratiquement synchrones.

Les LAP secondaires infectieuses suppurantes et pénétrantes sont dues à l'infection des lésions ulcérées primaires par des bactéries intestinales distribuées par les selles diarrhéiques (néanmoins, il n'est pas toujours possible de mettre en évidence cette séquence car les lésions infectieuses pénétrantes peuvent apparaître comme d'emblée primitives). Cette infection pénétrante se développe pendant les poussées de la maladie de Crohn et persiste entre les réactivations, évoluant alors isolément sur le mode suppuratif, apparemment indépendant de l'inflammation crohnienne initiale qui s'est éteinte.

Les LAP secondaires mécaniques, à cicatrisation dominante se résument aux rétrécissements et sténoses et sont la conséquence du processus cicatriciel au niveau des lésions primaires inflammatoires et surtout au niveau des lésions infectieuses pénétrantes. Elles se constituent et s'installent en dehors des poussées. La cicatrisation des LAP primaires entraîne une rigidité canalaire membranaire endoluminale alors que celle des LAP suppurantes installe une véritable sténose engainante péri-anorectale par rétraction scléreuse et fibrose cicatricielle. Lors des poussées, les LAP primaires et la surinfection se surajoutent au processus cicatriciel déjà établi pour l'accentuer ultérieurement. On rencontre associées LAP primaires et suppurantes. Les sténoses fibreuses ne surviennent qu'au terme d'une évolution prolongée de la maladie de Crohn ano-périnéale, faite d'une succession de poussées et rémissions.

L'évolution spontanée des lésions de MCP a été décrite par Buchmann *et al* à partir d'une série de 61 patients porteurs de LAP et suivis pendant 10 ans (26). Parmi les 53 patients présentant une ou plusieurs fissures traitées non chirurgicalement, 81% avaient guéri spontanément dont 50% en laissant une sténose anale séquellaire. Après 10 ans d'évolution, tous les patients étaient asymptomatiques, même ceux dont la fissure n'avait pas cicatrisé. De même, 38% des fistules avaient guéri spontanément. En revanche, les fistules complexes, les ulcères profonds et les sténoses fibreuses avaient un moins bon pronostic, nécessitant parfois une proctectomie et une stomie définitive. Ils ne mettaient pas en évidence de corrélation entre la guérison des LAP et l'existence ou non d'une rectite. La pression du sphincter anal après 1 an d'évolution était identique chez les patients guéris et les non guéris. L'évolution des LAP était indépendante de l'évolution de la maladie luminale.

Dans l'étude de Fleshner *et al*, 50% des patients traités médicalement (topiques, métronidazole, corticoïdes ou sulfasalazine) ont guéri. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement médical étaient le sexe masculin, le caractère indolore et aigu de la fissure (21).

D'autres études se sont intéressées au risque de survenue d'une chirurgie abdomino-périnéale au cours de l'évolution des lésions de MCP. Vingt cinq pour cent des patients présentant une LAP auront une proctectomie au cours de l'évolution (9 ; 20 ; 27), ce risque concerne surtout les patients présentant des LAP fistulisantes. Les facteurs prédictifs de chirurgie abdomino-périnéale sont : l'âge lors de la 1^{ère} LAP supérieur à 30 ans, une fistule comme 1^{ère} LAP, la survenue de plus de 3 LAP au cours de l'évolution et l'atteinte rectale associée (27).

1.5. Traitements

Peu d'essais concernent le traitement des lésions non fistulisantes de MCP. Les données dont nous disposons sont issues de petits essais rétrospectifs ou de plus larges essais incluant soit tous les types de LAP (incluant les fistules et les abcès), soit toutes les lésions crohniennes (intestinales et périnéales).

1.5.1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont couramment utilisés dans les LAP fistulisantes qui, par définition, sont associées à un sepsis. Seul un essai évaluant l'efficacité des antibiotiques sous forme topique sur les LAP incluait des patients porteurs de LAP non fistulisantes. Il comprenait 14 patients dont 5 (35%) présentaient une fissure, 1 (7%) avait à la fois une fissure et une fistule et 1 (7%) une sténose anale. Trois patients étaient traités de façon concomitante par infliximab. Les patients s'appliquaient 3 fois par jour pendant 4 semaines un topique contenant 10% de métronidazole, puis étaient suivis pendant 11 mois. Les auteurs constataient une amélioration significative du score PDAI mais pas de diminution du nombre de fistules ni du score « activité sexuelle » (28).

Aucune étude n'a évalué les antibiotiques systémiques sur les lésions non fistulisantes dans la MCP.

1.5.2. Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés en première intention dans le traitement des poussées modérées à sévères de maladie de Crohn. Dans une étude comparant les caractéristiques de patients porteurs de maladie de Crohn répondant au traitement par corticoïdes aux patients corticorésistants, l'atteinte périnéale ressortait comme facteur prédictif de corticorésistance. Quarante deux pour cent des patients corticorésistants avaient une atteinte périnéale contre

22% des réponders. Vingt pour cent des patients porteurs d'une atteinte périnéales étaient corticorésistants contre 9% des patients sans atteinte périnéale, amenant le risque relatif de corticorésistance pour les patients porteurs de LAP à 2,28 (29).

Dans une autre étude de Franchimont *et al*, les LAP étaient associées à une corticodépendance en analyse univariée mais pas en analyse multivariée (30).

Ces essais suggèrent l'inefficacité des corticoïdes systémiques sur les LAP.

Un essai publié en 1988 par Hughes *et al* a étudié l'efficacité des corticoïdes locaux. Sept patients bénéficiaient d'une infiltration de méthylprednisolone, sous anesthésie générale, de leur lésion, après échec des corticoïdes systémiques et topiques et des antibiotiques. Parmi eux, 2 patients présentaient des fissures : l'infiltration a permis une disparition totale des douleurs à 9 mois ; 3 patients présentaient des ulcères qui ont diminué de 50% et la douleur a été totalement soulagées mais 1 patient a présenté une récurrence précoce des symptômes ; 1 patient n'avait pas de lésion à l'examen sous anesthésie générale et le dernier présentait une fistule et n'a eu aucun bénéfice (31).

1.5.3. Azathioprine et 6-mercaptopurine

Dans une étude rétrospective, Lecomte *et al* ont évalué l'effet de l'azathioprine et du 6-mercaptopurine sur la MCP. Un tiers des patients étaient réponders au traitement après 3 ans de suivi, avec une probabilité de guérison à 3 ans de 0,47. Les facteurs prédictifs de réponse étaient l'absence de fistule, une durée d'évolution des LAP inférieure à 33 mois et un âge supérieur ou égal à 40 ans à l'inclusion. Parmi les 94 patients, environ 60 présentaient une fissure ou un ulcère à l'inclusion (c'est-à-dire, 3 mois après l'instauration de l'immunosuppresseur), et environ 15 patients, une sténose. Après 3 ans de suivi, 40 patients présentaient une lésion ulcéreuse et 10, une lésion sténosante. Vingt patients ont développé une nouvelle LAP durant le suivi dont 11 fissures ou ulcères, 5 sténoses et 2 lésions

ulcératives et sténosantes. Les résultats pour les LAP non fistulisantes sont les mêmes que pour la population générale de l'étude. Mais il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle le traitement immunosuppresseur était instauré pour la maladie luminale dans la plupart des cas. Les patients inclus présentaient donc tous les niveaux de sévérité des LAP. Or plusieurs études ont montré que les lésions de MCP guérissaient spontanément dans 30 à 50% des cas. L'azathioprine et le 6-mercaptopurine paraissent donc peu efficaces sur les LAP en général et sur les lésions non fistulisantes dans la MCP (32).

1.5.4. Ciclosporine

Deux études évaluant l'efficacité de la ciclosporine dans la maladie de Crohn réfractaire (aux antibiotiques, à l'azathioprine, aux corticoïdes et à la nutrition parentérale) ont inclus des patients présentant des LAP non fistulisantes.

Dans la 1^{ère}, parmi les 20 patients, 19 avaient des ulcères superficiels, 19 des fistules et 3 une sténose. Ils étaient traités par 4 mg/ kg/j de ciclosporine par voie intra-veineuse pendant une semaine, puis par 8 mg/kg/j de ciclosporine per os. Quatre vingts pour cent des patients présentaient une amélioration des symptômes, 25% une réponse complète (dont 2 ulcères) et 20% n'avaient aucune réponse. Aucun effet n'était constaté sur les sténoses. A long terme, le taux de réponse était de 26% (33).

Dans la 2^{nde}, parmi les 13 patients, 3 étaient porteurs d'une fissure anale. L'un a été initialement amélioré par la ciclosporine mais la fissure a récidivé, les 2 autres n'ont eu aucune amélioration sous ciclosporine, contrairement aux patients porteurs de fistules (34).

La ciclosporine paraît être moins efficace sur les LAP non fistulisantes de la maladie de Crohn que sur les fistules et son efficacité semble limitée dans le temps, avec un taux de rechute important.

1.5.5. Thalidomide

Le thalidomide est un immunomodulateur et un anti-inflammatoire pouvant être prescrit chez les patients présentant une maladie de Crohn « réfractaire » en induction ou pour le maintien de la rémission.

Une étude rétrospective réalisée sur 25 patients traités par thalidomide incluait 2 patients présentant des ulcères périnéaux. Une réponse clinique était obtenue chez 1 des 2 patients avec un taux de complications sur la totalité de la cohorte de 28% (essentiellement des neuropathies) (35).

1.5.6. Tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine utilisé habituellement chez les patients transplantés mais aussi sous forme topique dans certaines dermatoses.

Casson *et al* ont rapporté 6 cas de patients présentant une maladie périnéale traités par tacrolimus en topique. Trois patients présentaient des ulcères périnéaux et 3 patients présentaient une « maladie périnéale destructrice ». Les 3 premiers ont eu une réponse complète (cicatrisation) en 4 à 8 semaines de traitement, l'un a présenté une récurrence à l'arrêt partiellement améliorée par la reprise du traitement mais avec une efficacité moindre. Parmi les 3 autres, l'un a présenté une amélioration des symptômes sans cicatrisation, le second a cicatrisé avec récurrence à l'arrêt du traitement d'évolution favorable à la reprise du traitement et sans récurrence à la décroissance ultérieure, et le 3^e a totalement cicatrisé sans récurrence lors de la décroissance (36).

Un essai contrôlé a suivi incluant 19 patients dont 7 présentaient des ulcères périnéaux, randomisés en 2 groupes : tacrolimus topique 1mg/g 2 fois par jour pendant 12 semaines versus placebo. Trois patients sur les 4 avaient une amélioration globale dans le groupe

tacrolimus contre 0 dans le groupe contrôle. Aucun patient n'avait de cicatrisation complète de ses lésions dans les 2 groupes à la fin de l'étude (37).

1.5.7. Nutrition artificielle

L'alimentation entérale avec un mélange nutritif élémentaire a été évaluée sur les lésions de MCP par Teahon *et al.* Leur étude incluait 12 patients présentant une maladie périnéale (sans précision sur le type de LAP). Parmi eux, 8 ont eu une réponse complète, maintenue parmi 7 d'entre eux 8 semaines avec retour à un régime normal après 8 semaines. L'efficacité globale de ce traitement à 3 ans était de 38%. Chez les patients présentant des LAP, la réponse intestinale était plus rapide que la réponse périnéale (38).

1.5.8. Oxygène hyperbare

Brady *et al.*, en 1989, ont rapporté le premier cas d'utilisation de l'oxygène hyperbare dans le traitement de lésions sévères de MCP. Les lésions de leur patient avaient échappé à plusieurs interventions chirurgicales, aux antibiotiques, aux immunomodulateurs et aux 5-aminosalicylés, mais ont complètement répondu à l'oxygène hyperbare (39).

Puis, Colombel *et al.* ont traité 10 patients par oxygène hyperbare pour des lésions de MCP, après échec des traitements habituels et en association avec une nutrition parentérale totale, de l'azathioprine ou un traitement local. Des fistules et des ulcères étaient associés chez 8 patients. Parmi ces 8 patients, 4 ont totalement cicatrisé, 1 a partiellement cicatrisé, 1 n'a pas répondu du tout et 2 ont arrêté le traitement avant la fin pour complication (traumatismes tympanique et psychologique) (40).

1.5.9. Infliximab

L'infliximab est le premier anti-TNF α ayant obtenu l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn luminale réfractaire ou fistulisante.

Une étude rétrospective évaluant l'efficacité de l'infliximab sur les lésions de MCP a inclus des patients porteurs de LAP non fistulisantes sévères, symptomatiques et réfractaires. Ces patients ont été traités par 3 perfusions d'infliximab à la dose de 5mg/kg en 6 semaines (à S0, S2 et S6). Parmi le 29 patients présentant initialement une fissure ou un ulcère périnéal, 43% avaient guéri à S8 et 10% n'avaient aucune amélioration, les autres ayant une amélioration partielle. Après 6 mois, seuls 16 de ces patients n'étaient pas perdus de vue. Huit n'avaient aucune récurrence, 4 n'avaient aucune amélioration et 4 conservaient une amélioration partielle. Compte-tenu de la taille des effectifs et du nombre considérable de perdus de vue, on ne peut conclure sur l'efficacité de l'infliximab à long terme, mais les résultats à court terme sont encourageants pour obtenir une cicatrisation des lésions (41).

1.5.10. Chirurgie

Si environ la moitié des fissures anales guérissent spontanément ou avec le traitement administré pour la maladie luminale associée, l'autre moitié peut nécessiter un recours à la chirurgie en cas de symptomatologie invalidante (21 ; 22). Il en est de même pour les sténoses et les ulcères. Les différents traitements chirurgicaux étudiés dans la littérature sont : un traitement chirurgical local, le traitement chirurgical de la maladie intestinale associée, et la déviation du flux fécal.

Parmi les traitements locaux des fissures anales dans la MCP, la dilatation anale semble être peu efficace et responsable de complications importantes. Dans l'étude de Sweeney *et al*, sur 6 patients présentant une fissure anale traitée par dilatation, 2 seulement cicatrisaient, tandis que les 4 autres développaient une fistule dans les suites (22). Dans l'étude de Keighley *et al*,

7 patients présentant une fissure étaient traités par dilatation. Le taux de cicatrisation était meilleur (4/7) mais un patient présentait une incontinence après traitement (8).

En revanche la sphinctérotomie latérale donne de meilleurs résultats aussi bien en terme d'efficacité que de complications. Dans l'étude de Fleshner *et al*, 88% des patients traités par sphinctérotomie et/ou fissurectomie guérissaient de leur fissure avec le même taux de complications que chez les patients traités médicalement (24% d'abcès et fistules dans les 8 mois suivants) (21). Les résultats de la fissurectomie dans cet essai sont très surprenants : elle paraît être aussi efficace sans être plus dangereuse que la sphinctérotomie alors qu'elle est classiquement contre-indiquée dans la maladie de Crohn car elle induirait des fistules ano-périnéales, mais cette dernière supposition ne s'appuie sur aucune étude (27).

Les résultats de l'étude de Wolkowicz *et al* sont moins encourageants avec une guérison, à 2 mois de la sphinctérotomie, chez 85% des patients ; mais 44% développeront une autre LAP dans les 6 mois suivants (42).

Pour les sténoses anales, le seul traitement local est la dilation anale avec des résultats incertains. Les dilations anales peuvent être digitales, au ballonnet ou aux bougies de Hegar. Une à 2 séances peuvent suffire, mais parfois, des dilatations répétées peuvent être nécessaires (43). Dans l'étude de Keighley *et al*, 6 patients présentant une sténose anale étaient traités par dilatation anale, aucun n'était amélioré et 2 présentaient une incontinence anale dans les suites (8). Alors que dans 2 autres études aux effectifs plus importants (environ 30 patients chacune) une amélioration significative était constatée chez la moitié des patients, l'autre moitié nécessitant une proctectomie (43 ; 44). Les dilatations se compliquaient d'abcès et fistules dans 18% des cas et d'une septicémie à *Escherichia coli* dans les 24 heures qui suivaient. Il n'y avait aucune perforation ni hémorragie. Parmi les patients ayant nécessité une proctectomie, les auteurs constataient un retard à la cicatrisation avec une absence de

cicatrisation à 1 an chez 19% des patients (43). Les ulcères délabrant ne sont pas accessibles à une « petite chirurgie locale ».

Dans l'étude rétrospective de Fleshner *et al*, la chirurgie intestinale chez les patients porteurs de fissures anales associées à une atteinte luminale donnait de mauvais résultats en comparaison à la chirurgie locale avec 29% de guérisons, versus 88% pour la chirurgie locale (27).

Dans une étude rétrospective, Yamamoto *et al* ont évalué l'efficacité de la dérivation fécale dans la maladie de Crohn. Trois patients ont eu une dérivation fécale pour ulcère anal. Dans les 3 cas, l'intervention a permis une rémission précoce, mais une récurrence est survenue avec une durée médiane de 21 mois (11 à 54 mois) et tous ont nécessité une proctectomie dans le même délai (45). La dérivation fécale est efficace en solution d'attente mais le rétablissement de continuité est rarement possible.

1.6. Stratégie thérapeutique

Toutes ces études sont d'interprétation difficile du fait de la petite taille des effectifs et de l'absence d'essais contrôlés. Les stratégies utilisées sont souvent extrapolées des stratégies validées pour les fistules anales ou pour la maladie luminale.

Des recommandations américaines ont été élaborées par l'AGA (American Gastroenterological Association) en 2003 (46). Elles préconisent :

Pour les fissures anales : l'abstention thérapeutique lorsqu'elles sont asymptomatiques, et la réalisation d'une sphinctérotomie latérale en cas de fissure douloureuse et en l'absence de sepsis associé ou d'atteinte rectale majeure. Elles contre-indiquent la fissurectomie.

Pour les sténoses anales : l'abstention thérapeutique aussi si elles sont asymptomatiques et la réalisation de dilatations anales en cas de symptômes, dilatations qui peuvent être répétées si besoin.

2. Infliximab

2.1. Mécanisme d'action

Le tumor necrosis factor alpha (TNF α) est une cytokine pro-inflammatoire transmettant un signal entre les cellules immunitaires et les autres cellules. Il est impliqué dans l'apoptose, l'inflammation, la thrombose et la fibrinolyse.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement déterminés. Cette dysrégulation du système immunitaire muqueux est caractérisée par des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique. Dans la maladie de Crohn, l'expression du TNF α est présente dans les lésions au niveau de la muqueuse, de la sous-muqueuse et de la séreuse. La principale source cellulaire dans la *lamina propria* est le macrophage. Un marquage en immunohistochimie est également trouvé dans d'autres structures telles que les granulomes, les centres germinatifs des follicules lymphoïdes et la graisse mésentérique de patients atteints de maladie de Crohn. Le rôle de cette synthèse anormale de TNF α par les adipocytes et les macrophages du mésentère est inconnu (47).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF α mais pas à la lymphotoxine alpha (TNF- β). L'infliximab inhibe l'activité fonctionnelle du TNF α dans une grande variété de tests biologiques in vitro. L'examen histologique des biopsies coliques, obtenues avant et 4 semaines après administration d'infliximab, a révélé une importante réduction du TNF α décelable. D'après l'analyse des cellules mononuclées de la lamina propria obtenues par biopsies de la muqueuse intestinale, le traitement par l'infliximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF α et l'interféron-gamma. Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par infliximab réduisait

l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites (48).

2.2. Indications en gastro-entérologie

L'infliximab est indiqué en France dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les malades n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit (corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré et dans le traitement de la maladie de Crohn fistulisée chez des malades qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs.

Ces indications reposent sur les résultats de quatre essais thérapeutiques de grande envergure : celui de Targan *et al* (49) montrant un pourcentage de rémission clinique de 48% quatre semaines après une perfusion d'une dose de 5 mg/kg d'infliximab chez des malades en poussée de maladie de Crohn versus 4% dans le groupe placebo, les résultats à court terme de l'essai Accent I où le pourcentage de réponse clinique chez le même type de malades était de 57% deux semaines après une dose de 5 mg/kg d'infliximab (50), l'essai de Present *et al* montrant une fermeture complète des fistules entérocutanées ou périnéales chez 46% des malades 2 semaines après un traitement par 3 injections de 5 mg/kg d'infliximab versus 13% dans le groupe recevant un placebo (51), et les résultats à court terme de l'essai Accent II où le pourcentage de réponse (diminution d'au moins 50% du nombre de fistules) chez le même type de malades était de 69% (52).

L'infliximab est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Cette indication repose sur une étude pivot REACH (53) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab en traitement d'induction chez 112 patients âgés de 6 à 17 ans ayant une maladie de Crohn d'activité modérée à sévère. La proportion de sujets ayant eu une réponse clinique à la semaine 10 a été de 88,4%.

L'infliximab est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) a été démontrée dans deux études contrôlées versus placebo : ACT 1 et ACT 2 (54).

Ces essais montraient un taux de réponse clinique à 8 semaines de 67% versus 33% dans le groupe placebo, un taux de réponse complète à 8 semaines de 36% (versus 10 %). Ces chiffres étaient respectivement de 50 et 30% à 30 semaines (versus 28 et 13% dans le groupe placebo).

2.3. Mode de traitement

L'essai Accent I avait pour objectif de comparer l'effet d'un traitement à doses répétées par infliximab chez des malades avec une maladie de Crohn active à celui d'un traitement par dose unique. Cinq cent soixante treize malades avec un CDAI médian de 297 ont reçu un traitement par 5 mg/kg d'infliximab à la semaine 0. Les 335 malades répondeurs à la semaine 2 ont été randomisés pour entrer dans un des trois groupes thérapeutiques suivants : perfusion de placebo toutes les 8 semaines, perfusion de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines et perfusions de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis perfusion de 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Le pourcentage de malades en rémission clinique à la semaine 30 était de 21% dans le groupe placebo, contre 39 et 45% dans les groupes 5 et 10 mg/kg. La durée médiane

de maintien de la réponse était de 19 semaines dans le groupe placebo contre 38 et 54 semaines dans les groupes 5 et 10 mg/kg. Cette étude a également montré l'intérêt de l'infliximab dans le sevrage en corticoïdes : le pourcentage de malades en rémission et sevrés de corticoïdes à la semaine 54 était de 29% dans les groupes 5 et 10 mg/kg combinés versus 9% dans le groupe placebo.

L'essai Accent II concernait les formes fistulisantes de maladie de Crohn. Trois cent sept malades ont reçu un traitement d'induction par infliximab avec 3 perfusions aux semaines 0, 2 et 6. Les malades ayant répondu au traitement (diminution du nombre de fistules productives : 69 %) ont été randomisés en 2 groupes recevant une perfusion d'infliximab ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la 46^e semaine. La durée médiane de maintien de la réponse était de 14 semaines dans le groupe placebo et supérieure à 40 semaines dans le groupe retraité par infliximab toutes les 8 semaines. A la semaine 54, 36% des malades traités par infliximab avaient toutes leurs fistules fermées versus 19% des malades traités par placebo. En pratique clinique, considérant que la plupart des malades traités pour fistules par infliximab ont échappé préalablement à un traitement « conventionnel » et que le taux de rechutes est élevé après arrêt de l'infliximab, il est probable qu'un traitement d'entretien au long cours par infliximab soit nécessaire pour la majorité de ces malades.

Dans les deux essais contrôlés de traitement d'attaque de la maladie de Crohn active et fistulissante, une dose d'infliximab de 5 mg/kg était supérieure en terme de réponse et de rémission aux doses de 1 mg/kg mais aussi de 10 et 20 mg/kg (49 ; 50). Dans l'essai Accent I, un traitement répété avec une dose de 10 mg/kg était supérieur en terme de maintien de la réponse clinique et de la rémission à une dose de 5 mg/kg, cette différence n'étant cependant pas significative.

Dans l'essai Accent I, le pourcentage de réponses cliniques à 10 semaines était de 65% chez les patients ayant reçu un traitement d'induction de 3 doses versus 52% chez les patients n'ayant reçu qu'une dose.

En pratique, la dose recommandée d'infliximab lors d'un traitement de courte durée ou en début de traitement au long cours est dans tous les cas de 5 mg/kg, administrés par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures. Chez les patients répondeurs, les stratégies alternatives pour la poursuite du traitement sont :

Traitement d'entretien : des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la dose initiale, suivies par des perfusions toutes les 8 semaines ou

Ré-administration : une perfusion de 5mg/kg si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent.

Si l'efficacité du traitement d'entretien diminue au cours du temps, certains auteurs proposent d'augmenter la dose d'infliximab ou de réduire l'intervalle entre 2 perfusions.

L'influence de la prise concomitante d'un immunosuppresseur sur la réponse à l'infliximab reste controversée mais cette association est recommandée dans l'AMM. Dans les essais contrôlés de l'infliximab en traitement d'attaque, la prise concomitante d'immunosuppresseurs n'influençait pas les résultats à court terme (49 ; 51). Dans l'essai Accent I, les pourcentages de rémission à 30 semaines étaient plus élevés chez les malades recevant, en association avec l'infliximab, un traitement par azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate, mais cette différence n'était plus observée à 54 semaines (50). Il est établi que la prise d'immunosuppresseurs améliore la tolérance de l'infliximab. L'apparition de cas de lymphomes T hépatospléniques chez des sujets jeunes traités par infliximab en association avec un immunosuppresseur (azathioprine ou 6-mercaptopurine) avait conduit à recommander de ne pas maintenir une association infliximab-immunosuppresseur plus de 6 mois. Ces recommandations sont remises en question par la publication récente des résultats de l'essai

SONIC, montrant une meilleure efficacité de l'association infliximab-azathioprine en comparaison à l'infliximab et l'azathioprine en monothérapie sans majoration des effets secondaires avec un recul de un an (55).

2.4. Effets secondaires

2.4.1. Réactions immédiates et retardées

Les réactions immédiates à la perfusion sont de type anaphylactoïde (non médiées par l'IgE) similaires à celles observées lors de l'administration d'autres anticorps et d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Les symptômes qui débutent lors de la perfusion sont des bouffées de chaleur, un prurit, un rash, une fièvre avec frissons, des maux de tête, une douleur thoracique ou une dyspnée. Leur incidence dans l'ensemble des essais cliniques réalisés avec l'infliximab, était de 22% (nécessitant l'arrêt de la perfusion dans 3%) versus 9% chez les malades ayant reçu un placebo (56). Leur fréquence est plus élevée chez les malades ayant des anticorps anti-infliximab et plus faible chez les malades sous immunosuppresseurs (probablement du fait de la diminution de la formation d'anticorps anti-infliximab) (56). Les réactions immédiates sont en général peu sévères mais des chocs anaphylactoïdes avec hypotension, oedème pharyngo-laryngé et bronchospasme sont possibles. Elles surviennent dans la majorité des cas lors de la 2^e perfusion (57).

Aucune réaction retardée à la perfusion n'a été observée au cours des premiers essais cliniques de l'infliximab dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde au cours desquels les malades étaient systématiquement retraités dans les 12 semaines suivant la première perfusion.

La survenue de réactions à la perfusion n'est pas une contre-indication absolue à poursuivre le traitement en dehors des cas où les manifestations étaient particulièrement sévères (58). Il est

cependant probable qu'en relation avec les taux élevés d'anti-corps anti-infliximab observés chez ces malades, l'efficacité du traitement diminue avec le temps.

2.4.2. Maladie sérique

Une maladie sérique caractérisée par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash peut survenir dans 2 à 3% des cas (50 ; 57). Ces manifestations surviennent, en général, dans les cas d'intervalle prolongé avant une réintroduction du traitement et malgré l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes (57).

2.4.3. Auto-anticorps et lupus induit

Dans l'ensemble des essais thérapeutiques avec infliximab, 44% des malades ont développé *de novo* des anticorps anti-nucléaires et 22% des anticorps anti-DNA double brin (56). Trois malades ont développé des signes cliniques de lupus induit. La prise concomitante d'un immunosuppresseur était associée à une fréquence moindre d'anticorps. Dans une étude ouverte, 7% de 116 malades avec une maladie de Crohn avaient des anticorps antinucléaires avant de débiter un traitement par infliximab (59). Ce pourcentage s'élevait à 50% sous traitement, le plus souvent après 1 ou 2 perfusions. Le taux d'anticorps montait au cours du temps chez 60% des malades ; parmi 39 malades anticorps anti-DNA positifs, 44% avaient des anticorps anti-DNA double brin et 20% des anticorps anti-histone. Seuls 2 malades ont développé des signes cliniques de lupus régressant à l'arrêt du traitement. En pratique, la présence d'anticorps anti-nucléaires n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement chez un malade ne présentant pas de signes cliniques de lupus (60).

2.4.4. Autres maladies auto-immunes

Une étude de la FDA (Food and Drug Administration) a identifié 20 cas de malades ayant reçu un traitement anti-TNF pour polyarthrite rhumatoïde (Etanercept 18, infliximab 2) et ayant développé des signes cliniques évocateurs de démyélinisation : sclérose en plaques, névrite optique et syndrome de Guillain-Barré (61). En pratique, l'administration d'infliximab est déconseillée chez des malades aux antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaques et la survenue de signes neurologiques évoquant une démyélinisation doit faire suspendre le traitement et demander des explorations complémentaires (IRM).

2.4.5. Infections

Au cours des essais thérapeutiques avec l'infliximab, 36% des malades ont présenté une infection nécessitant un traitement versus 26% dans les groupes placebo (58). Les infections les plus fréquentes étaient respiratoires hautes (sinusites, pharyngites, bronchites) et urinaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes infliximab et placebo en ce qui concerne la fréquence des infections sévères et des sepsis (62).

Des infections graves ont été rapportées notamment des pneumopathies, des sepsis, des miliaries tuberculeuses. Ces infections constituent la cause la plus fréquente de décès lors d'un traitement par infliximab (57). L'administration d'infliximab doit donc être retardée chez tout malade présentant (ou suspect de) une infection non contrôlée (60). Parmi environ 550 000 malades traités par infliximab dans le monde depuis son AMM, la survenue inhabituelle de tuberculoses graves et d'infections opportunistes a été signalée. Plus de 250 cas de tuberculose ont été rapportés dont la plupart sont survenus en Europe alors que cette zone géographique ne concerne qu'une faible proportion des prescriptions d'infliximab. Ceci a motivé, en France, des recommandations validées par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

D'autres infections opportunistes ont été rapportées telles que des histoplasmoses, des pneumocystoses, des listérioses et des aspergilloses parfois mortelles (56 ; 63-66).

2.4.6. Néoplasies

Plusieurs cas de cancers et de lymphomes, notamment des cas de lymphomes T hépatospléniques chez des sujets jeunes, ont été rapportés chez des malades atteints de maladie de Crohn traités par infliximab (50 ; 57). La plupart était également sous immunosuppresseurs et l'imputabilité de l'infliximab n'a pas été établie. La fréquence des néoplasies dans les essais cliniques et dans l'expérience « postmarketing » n'est pas supérieure à celle attendue (62).

2.4.7. Insuffisance cardiaque

Un essai clinique a été mené aux États-Unis afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab chez des malades souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les résultats de cet essai ont montré une aggravation chez les malades ayant reçu l'infliximab. L'infliximab est à présent contre-indiqué chez les malades présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association).

2.4.8. Décès

La fréquence de décès chez les malades recevant de l'infliximab pour une MC est comparable à celle attendue (environ 1/1 000) (62). Plusieurs facteurs de risque de décès ont été individualisées : âge supérieur à 50 ans, maladie de Crohn grave, traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur associé, co-morbidité, prescription hors AMM (56).

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PERSONNELLE

L'objectif de la présente étude (67) est d'évaluer les résultats à long terme sur la MCP non fistulisante, c'est-à-dire les ulcérations (fissures superficielles et ulcères profonds) et les sténoses, dans une grande cohorte de patients traités par infliximab.

1. Méthode

1.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée à partir de tous les dossiers médicaux des patients adultes (âge supérieur à 18 ans) traités par infliximab pour une maladie de Crohn dans 2 centres tertiaires de référence, le CHU de Rennes et le CHU de Nancy, entre janvier 1998 et septembre 2008. Un index diagnostique centralisé a d'abord été utilisé pour identifier tous les patients avec un diagnostic de maladie de Crohn. La base de données de ces patients avec une maladie de Crohn a été comparée au dossier pharmaceutique de tous les patients traités par infliximab dans ces 2 hôpitaux. Tous les patients avec une maladie périnéale non fistulisante documentée lors de la 1^{ère} perfusion d'infliximab et un diagnostic de maladie de Crohn basé sur des preuves radiologiques, endoscopiques et/ou histologiques ont été inclus.

L'infliximab était initialement administré à la dose de 5 mg/kg en perfusion de 2 heures. Les patients recevaient 1 à 3 doses d'infliximab en 8 semaines comme traitement d'induction. Par la suite les patients recevaient un nombre différent de perfusions, selon la réponse clinique et les préférences de chaque praticien. Avant 2003, le traitement d'entretien était décidé par les prescripteurs, individuellement, du fait d'un manque de données publiées et de consensus concernant le mode de traitement d'entretien optimal. Le traitement d'entretien était défini comme épisodique (à la demande) si l'infliximab était donné seulement lors de la récurrence des symptômes et était défini comme régulier si l'infliximab était intentionnellement planifié toutes les 8 semaines (68). Les traitements concomitants étaient notés. Tous les effets secondaires étaient rapportés. Les réactions aiguës à la perfusion étaient définies comme tout

effet secondaire survenant pendant ou dans l'heure suivant une perfusion d'infliximab (68). Les abcès anaux apparaissant après l'initiation du traitement par infliximab étaient rapportés comme des effets secondaires.

Les lésions de MCP étaient classées en utilisant une classification de Cardiff simplifiée du fait du caractère rétrospectif de l'étude (23) : les ulcérations étaient divisées en fissures superficielles (U1) et ulcères profonds (U2), tandis que les fistules/abcès et les sténoses étaient seulement définis par leur présence ou leur absence. Tous les comptes-rendus endoscopiques, cliniques et/ou proctologiques mentionnant l'évolution des lésions anopérinéales non fistulisantes après la 1^{ère} perfusion d'infliximab étaient collectés.

Les réponses à court et long terme étaient évaluées comme décrit précédemment (68). La « réponse à court terme », définie comme le résultat du traitement d'induction par infliximab, était évaluée entre la 4^e et la 12^e semaine et la « réponse à long terme » était définie comme le résultat au maximum du suivi au-delà de la 12^e semaine. Une réponse clinique complète était définie comme une cicatrisation complète des ulcérations ou une régression complète des sténoses. Pour les ulcérations (ulcères profonds et/ou fissures), une analyse globale était d'abord réalisée ; quand ulcères creusant et fissures étaient présents chez un même patient à l'inclusion, la réponse complète était définie par la cicatrisation des 2 lésions. Dans un second temps, des analyses de sous-groupes étaient réalisées pour les fissures superficielles seules et les ulcères profonds seuls. Quand des fistules périnéales drainées étaient présentes à la 1^{ère} perfusion d'infliximab, la fermeture complète de la fistule à court terme et aux dernières nouvelles était analysée.

1.2. Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites par une moyenne +/- écart-type (e.t.) ou une médiane et un percentile (I.Q.R. pour Inter Quartile Range: 25% et 75%) en cas d'évènement ayant une distribution anormale.

Les variables qualitatives étaient présentées comme un nombre et un pourcentage de la cohorte.

Cinq types de lésions étaient considérés dans l'analyse : les ulcérations (englobant les fissures et/ou les ulcères profonds), les fissures, les ulcères profonds, les sténoses et les fistules. Les réponses à court terme à 4-12 semaines et à long terme au maximum du suivi étaient analysées. Pour chaque type de lésion, l'analyse était réalisée seulement si les données étaient disponibles à 2 moments du suivi pour chaque patient, c'est-à-dire, à l'inclusion et à 4-12 semaines et/ou à l'inclusion et au maximum du suivi. La comparaison univariée était réalisée par un test T de Student d'échantillons appariés.

Pour rechercher des facteurs prédictifs de réponse à court et long terme, nous avons réalisé une analyse par courbes ROC pour chaque variable de la base de données : le sexe, la classification de Montréal (69) (A1, A2, A3 pour l'âge ; B1, B2, B3 pour le phénotype de la maladie ; L1, L2, L3, L4 pour la localisation de la maladie et P pour la présence d'une maladie périnéale), l'indication du traitement par infliximab, la présence de lésions périnéales associées, les antécédents de résection intestinale, les antécédents de chirurgie pour MCP, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs et de corticoïdes (les traitements débutés à la 1^{ère} perfusion d'infliximab étaient inclus dans l'analyse, seulement si l'exposition totale au médicament était supérieur à 3 mois), le caractère régulier ou épisodique du traitement par infliximab, et la nécessité d'optimiser l'infliximab en augmentant les doses ou en raccourcissant l'intervalle entre 2 perfusions. Toutes les variables significatives obtenues par l'analyse par courbe ROC étaient intégrées dans un modèle de régression logistique binaire

pour l'analyse multivariée en utilisant une méthode avancée (les variables étaient rentrées si $P < 0,05$ et écartées si $P > 0,1$). Une valeur P inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses étaient réalisées en utilisant le progiciel MedCalc® (Frank Schoonjans, Mariakerke, Belgique).

2. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population

Six cent quarante sept patients ont été traités par infliximab pour une maladie de Crohn lumiale, fistulisante et/ou périnéale non fistulisante à Nancy et Rennes entre janvier 1998 et septembre 2008. Quatre vingt dix neuf (15,3%) patients présentaient une MCP non fistulisante (ulcération, sténose) lors de la première perfusion.

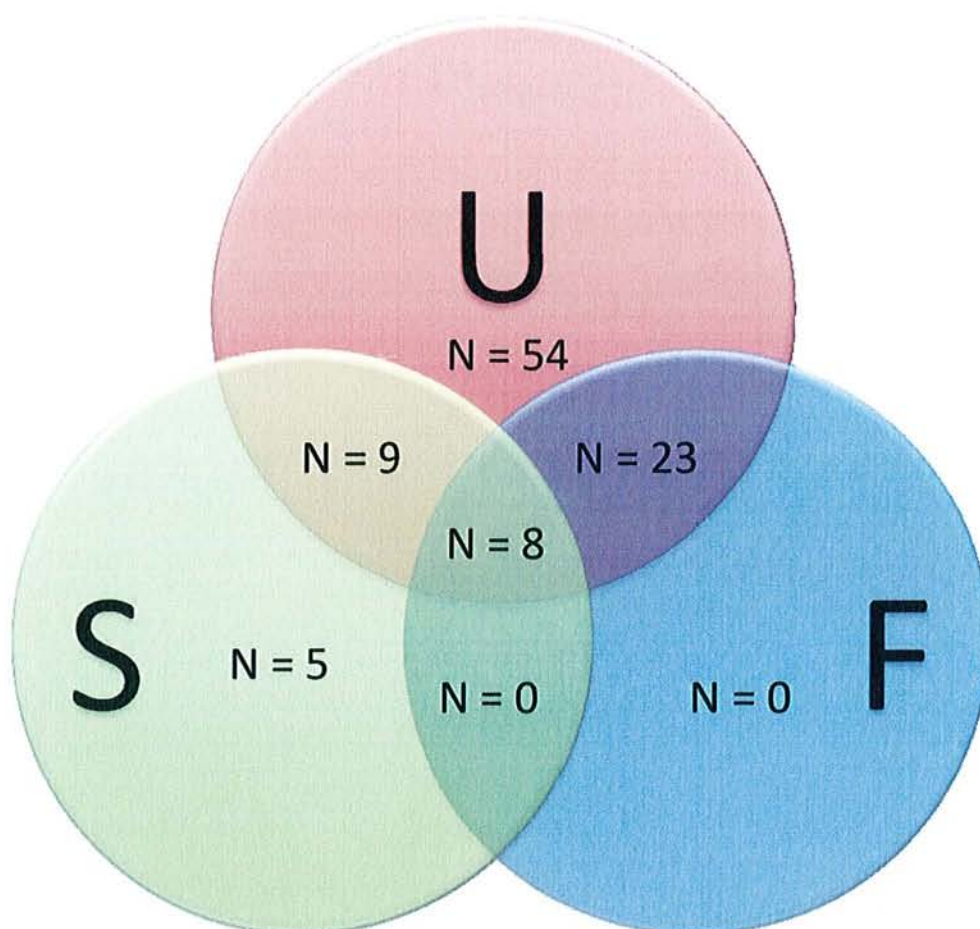
Les caractéristiques de la population à la 1^{ère} perfusion d'infliximab sont indiquées dans le tableau 2 et la figure 5. Quatre vingt sept des 99 (87,9%) patients avaient des symptômes périnéaux, comprenant des douleurs et des écoulements rapportés respectivement par 78 (78,8%) et 51 (51,5%) patients. Selon la classification simplifiée de Cardiff, 94 (94,9%) des 99 patients présentaient une ulcération, 22 patients (22,2%), une sténose anale, et 31 patients (31,3%), une fistule périnéale drainée associée lors de la 1^{ère} perfusion. Comme il apparaît sur la figure 5, à l'inclusion, 54 patients avaient une ulcération (fissure superficielle et/ou ulcère profond) seule, 9 avaient une ulcération et une sténose, 5 avaient une sténose seule, 8 avaient une ulcération associée à la fois à une sténose et à une fistule. Soixante huit patients (68,7%) étaient traités par immunosuppresseurs à l'inclusion.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

Variable	Patients (n = 99)
Sexe (M : F)	34 : 65
Age médian - années (min-max)	31 (18-85)
Durée médiane d'évolution de la maladie – années (min-max)	3,1 (0,03-37,3)
Classification de Montréal à la 1 ^{ère} perfusion d'infliximab – n (%) ; IQR) (données disponibles pour 88 patients)	
Localisation de la maladie	
L1 – iléale	7 (8 ; 2,3-13,6)
L2 – colique	46 (52,3 ; 41,8-62,7)
L3 – iléo colique	33 (37,5 ; 27,4-47,6)
L4 – tractus digestif supérieur	9 (10,2 ; 3,9-16,6)
Mode évolutif	
B1 – non pénétrant, non sténosant	38 (43,2 ; 32,8-53,5)
B2 – sténosant	19 (21,6 ; 13-30,2)
B3 – pénétrant	31 (35,2 ; 25,2-45,2)
Traitements antérieurs – n (%) ; IQR)	
Corticoïdes	72 (72,7 ; 64-81,5)
Immunomodulateurs (azathioprine/6-mercaptopurine/méthotrexate)	59 (59,6 ; 49,9-69,3)
Ciclosporine	1 (1 ; 0-3)
Résection intestinale	20 (20,2 ; 12,3-28,1)
Chirurgie périnéale	42 (42,4 ; 32,7-52,2)
Traitements concomitants – n (%) ; IQR)	
Corticoïdes	27 (27,3 ; 18,5-36)
Immunomodulateurs	68 (68,7 ; 59,6-77,8)
Antibiotiques	20 (20,2 ; 12,3-28,1)
Indication du traitement par infliximab – n (%) ; IQR)*	
Maladie périnéale fistulisante	25 (25,3 ; 16,7-33,8)
Maladie périnéale non fistulisante	48 (48,5 ; 38,6-58,3)
Maladie luminale	35 (35,4 ; 25,9-44,8)
Maladie périnéale – n (%) ; IQR)	
Durée médiane de la maladie – années (min-max)	0,5 (0-14,5)
Symptômes	
Ecoulements	51 (51,5 ; 41,7-61,4)
Douleurs	78 (78,8 ; 70,7-86,8)
Lésions périnéales	
Ulcérations	94 (94,9 ; 90,6-99,3)
Fissures superficielles	34 (34,3 ; 25-43,7)
Ulcères profonds	70 (70,7 ; 61,7-79,7)
Fistules	31 (31,3 ; 22,2-40,4)
Sténoses	22 (22,2 ; 14-30,4)
CRP (mg/mL) – moyenne (min-max) (n = 64)	32,4 (1-211)

* Le pourcentage total est supérieur à 100 % car l'infliximab était prescrit pour la maladie luminale et/ou des lésions périnéales.

Figure 5 : Association de lésions périnéales non fistulisantes (ulcérations, sténoses) (n=99) avec d'autres lésions périnéales fistulisantes ou non. Ulcérations (U), sténoses (S), fistules (F). (68)



2.2. Traitement par infliximab

Les indications du traitement par infliximab sont indiquées dans le tableau 2. L'infliximab était prescrit spécifiquement pour une MCP non fistulissante chez 48 (48,5%) des 99 patients. Les patients restants recevaient de l'infliximab pour une maladie de Crohn luminale et/ou fistulissante. Trente (30,3%) des 99 patients recevaient seulement un traitement d'induction par infliximab, 15 (15,1%) recevaient des perfusions épisodiques, 27 (27,3%) avaient un traitement régulier avec des perfusions toutes les 8 semaines, et 27 (27,3%) avaient d'abord

un traitement épisodique puis un traitement régulier. La médiane du nombre de perfusions d'infliximab reçues par patient était 6 (e.t.=9,2 ; amplitude 1-46). Neuf patients bénéficiaient d'une escalade de dose au cours de l'étude. Parmi ces patients, 3 avaient une réduction de l'intervalle entre 2 perfusions d'infliximab.

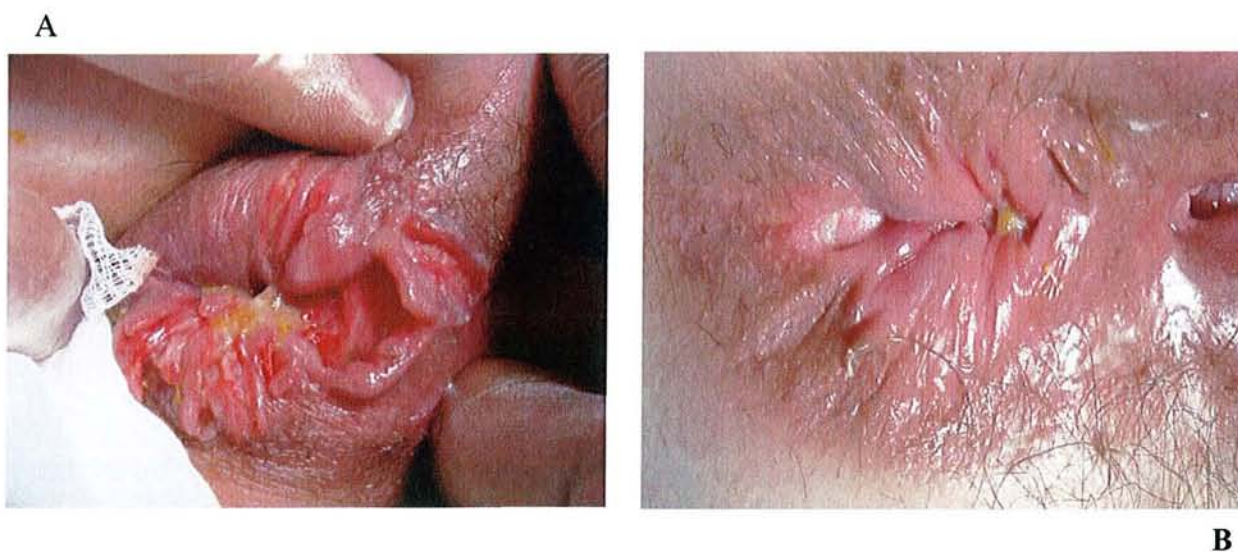
2.3. Efficacité à court terme

Les résultats en terme d'efficacité sont résumés dans le tableau 3. La cicatrisation complète des ulcérations après traitement d'induction par infliximab (perfusions de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) apparaît sur la figure 6. Au total, la réponse à court terme était analysable pour 75 patients. Les 27 patients restants étaient considérés comme des échecs du traitement pour l'analyse ultérieure. Les ulcérations ont totalement cicatrisé chez 42,5% des patients (40/94). Lors de l'analyse de sous-groupe pour les fissures superficielles et les ulcères profonds, une cicatrisation complète était observée respectivement chez 53% (18/34) et 61,4% (43/70) des patients. Tous les résultats étaient statistiquement significatifs en comparaison à la population initiale ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons). Une réponse clinique complète était observée chez 18,2% des patients présentant une sténose (4/22 ; $p = 0,039$ versus population à l'inclusion) et 32,2% des patients avec une fistule associée (10/31 ; $p = 0,0007$ versus population à l'inclusion). Les symptômes représentés par les douleurs périnéales et les écoulements étaient totalement améliorés chez respectivement 78,2% (61/78 ; $p < 0,0001$ versus population à l'inclusion) et 62,7% (32/51 ; $p < 0,0001$ versus population à l'inclusion) des patients.

Tableau 3 : Efficacité après traitement d'induction et au maximum du suivi.

	Nombre de patients dont les données étaient disponibles aux semaines 4-12 ou au maximum du suivi	Pourcentage de patients ayant une réponse complète (n patients avec réponse complète/n patients présentant le type de lésion dans la population à l'inclusion)	Valeur P versus population à l'inclusion
Réponse à court terme (semaines 4-12)			
Ulcérations	71	42,5% (40/94)	<0,0001
Fistules	30	32,2% (10/31)	0,0388
Sténoses	12	18,1% (4/22)	0,0007
Réponse à long terme (au maximum du suivi)			
Ulcérations	83	72,3% (68/94)	<0,0001
Fistules	31	54,8% (17/31)	<0,0001
Sténoses	20	54,5% (12/22)	<0,0001

Figure 6 : Ulcération périnéale avant (A) et après (B) traitement par infliximab. (68)



2.4. Efficacité à long terme

Les données concernant l'évolution des MCP non fistulisantes au delà de 12 semaines étaient disponibles dans les dossiers médicaux de 91 patients. Huit patients étaient perdus de vue après le traitement d'induction par infliximab et ont été considérés comme des échecs de traitement pour l'analyse. Après une durée médiane de suivi de 175 semaines (13 à 459), l'évaluation des lésions de MCP non fistulisantes à la date des dernières nouvelles révélait une réponse clinique complète chez 72,3% des patients avec ulcération (68/94). Après analyse des sous-groupes pour les fissures superficielles et les ulcères profonds, une cicatrisation complète était observée respectivement chez 70,6% (24/34) et 83% (58/70) des patients. Une régression complète des sténoses était observée chez 54,5% des patients (12/22). Soulignons que 7 patients avaient des dilatations anales pendant la période de suivi. Parmi les 12 patients avec une régression complète de leur sténose anale à la fin du suivi, 6 avaient eu des dilatations anales, réalisées dans tous les cas après le traitement d'induction par infliximab. La fermeture complète des fistules a été obtenue chez 20 des 31 patients (54,8%) présentant une fistule drainée lors de la 1^{ère} perfusion d'infliximab. Tous les résultats étaient statistiquement significatifs en comparaison à la population à l'inclusion ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons). Les symptômes étaient aussi significativement améliorés à la date des dernières nouvelles par rapport à la 1^{ère} perfusion : 71,2% et 66% des patients n'avaient respectivement plus de douleur et d'écoulement au maximum du suivi ($p < 0,0001$ versus population à l'inclusion pour toutes les comparaisons).

Une chirurgie pour maladie de Crohn était réalisée chez 22 des 99 patients (22,2%) au cours de l'étude et concernait le traitement d'une fistule périnéale chez 19 des 22 patients. Les 2 patients restants ont eu une proctectomie pour maladie colique ou ulcération périnéale résistantes à l'infliximab.

Pour les patients présentant une réponse complète à court terme (semaines 4-12) et dont les données étaient disponibles au-delà, nous avons analysé le pourcentage d'individus ayant une réponse complète maintenue. Parmi les 40 patients qui avaient une cicatrisation complète de leur ulcération à court terme, les données ultérieures étaient disponibles pour 36 patients : 34 de ces derniers (94,4%) avaient maintenu une réponse complète à la date des dernières nouvelles, avec des résultats similaires pour les fissures et les ulcères profonds. Compte tenu de la petite taille des effectifs, de telles comparaisons n'ont pu être réalisées pour les sténoses et les fistules.

L'impact des caractéristiques de la population à l'inclusion (tableau 2) a été évalué en analyse univariée pour les réponses à court et long terme. Pour les ulcérations, aucun facteur n'était associé à une réponse clinique à l'infliximab à court et long terme. En considérant les ulcères profonds seuls, de moins bons résultats à long terme, mais pas à court terme, étaient associés à 2 facteurs : l'absence de traitement immunosuppresseur concomitant (OR= 0,13 [0,02 ; 0,069] ; p=0,017) et un âge inférieur à 40 ans lors de la 1^{ère} perfusion d'infliximab (OR=0,2 [0,04 ; 0,99] ; p=0,049). Aucune caractéristique de la population à l'inclusion n'influait l'efficacité pour les fissures superficielles et les fistules périnéales. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon (n=22), seule une analyse descriptive a été réalisée pour les sténoses.

2.5. Toxicité

Au total, des effets secondaires sont survenus chez 28 patients (28,3%) (Tableau 4). Un décès est survenu, jugé potentiellement lié au traitement par infliximab par les investigateurs, par choc septique secondaire au développement d'un abcès sigmoïdien. Ce patient avait un traitement concomitant par azathioprine et corticoïdes oraux. L'effet secondaire le plus fréquent était une réaction aiguë à la perfusion (14,4%), avec un choc anaphylactique d'évolution favorable après prise en charge spécifique. Trois patients traités pour une

ulcération périnéale ont développé un abcès anal dans les 6 mois suivant la 1^{ère} perfusion d'infliximab, avec une évolution favorable après incision-drainage et administration d'antibiotiques large spectre dans tous les cas. Les trois patients recevaient un traitement concomitant par azathioprine et l'un des trois était en plus sous corticoïdes. Aucune infection opportuniste ou tuberculose n'a été observée durant la période de suivi. Parmi les patients qui ont développé une affection cutanée jugée comme potentiellement liée au traitement par infliximab, deux sujets ont développé des lésions psoriasiformes menant au retrait du médicament, tandis que deux cas de toxidermie ont été observés menant au retrait du médicament pour un patient. Les autres effets secondaires comprenaient des douleurs neuropathiques et une dysplasie de col utérin. Aucune lésion maligne ou lymphome n'a été observé.

Tableau 4 : Toxicité

Effets secondaires	Nombre de patients (%)
Tout effet secondaire confondu	28 (28,3)
Réaction aiguë à la perfusion	14 (14,4)
Infections	5 (5)
Abcès anal	3 (3)
Abcès sigmoïdien	1 (1)
Infection à VZV*	2 (2)
Manifestations cutanées	6 (6,1)
Autres	2 (2)
Douleurs neuropathiques	1 (1)
Dysplasie de col utérin	1 (1)

* VZV = virus varicelle-zona

3. Discussion

Il s'agit d'une large étude évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement par infliximab chez des patients présentant une MCP non fistulisante suivis pendant près de 4 ans. Nos résultats indiquent que le traitement par infliximab pourrait être efficace à la fois pour l'induction et l'entretien de la réponse clinique dans la MCP non fistulisante.

L'efficacité à court terme de l'infliximab est similaire pour les fissures superficielles et les ulcères profonds, la moitié des patients présente une réponse clinique complète. Ces résultats sont dans la lignée d'une étude rapportée précédemment par Ouraghi *et al* qui montrait une cicatrisation complète des ulcérations anales à 8 semaines chez 43% (14/29) des patients (41). Les résultats à long terme montrent une réponse complète chez 72,3% des patients présentant des ulcérations, avec des résultats similaires pour les fissures superficielles et les ulcères profonds. L'association d'une fistule à une ulcération n'influence pas les résultats. Signalons que 94,4% des patients répondeurs initialement ont maintenu une réponse clinique complète au maximum du suivi, pour les ulcérations. Seulement un patient a subi une proctectomie pour une ulcération périnéale résistante à l'infliximab. L'efficacité de l'infliximab était accompagnée d'un soulagement rapide des douleurs périnéales et d'une régression des écoulements, avec un effet maintenu dans le temps.

Les facteurs prédictifs de cicatrisation complète des ulcères profonds, à long terme, sous traitement par infliximab étaient l'âge supérieur à 40 ans et un traitement concomitant par immunosuppresseur. Ces résultats sont conformes aux données tant des centres de référence que de celles des études basées sur la population qui montrent que plus les patients sont âgés lors du diagnostic, plus l'évolution de la maladie de Crohn luminale est favorable (70 ; 71). De plus, un récent essai contrôlé a montré que la réponse à l'infliximab était meilleure lorsque cette molécule était associée à un immunosuppresseur (55 ; 72). L'impact du tabac n'a pu être analysé du fait de l'insuffisance des données.

L'infliximab serait aussi efficace chez les patients porteurs de sténoses rectales (n=22), avec une régression complète survenant chez environ la moitié des patients au maximum du suivi. Dans l'étude d'Ouraghi *et al* (41), l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des sténoses ano-rectales ne pouvait être analysée du fait de la petite taille de l'échantillon (n=3). Nos données suggèrent que la présence d'une sténose ano-rectale ne contre-indique pas l'utilisation d'anti-TNF dans la maladie de Crohn. Mais ces résultats concernant l'efficacité de l'infliximab sur les sténoses ano-rectales restent difficiles à interpréter car la moitié des patients avaient aussi des dilatations anales après l'induction du traitement. Ceci pourrait expliquer, en partie, la discordance entre les résultats à court et long terme (18 versus 55 %, respectivement). Certaines sténoses ano-rectales correspondent à des sténoses réversibles de type 1 selon la classification de Cardiff (23) qui peuvent régresser spontanément. Mais il n'était pas possible d'analyser séparément les sténoses réversibles et irréversibles du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Cette étude rétrospective a plusieurs limites. L'influence d'une maladie rectale/luminale active sur les résultats n'a pu être analysée. Les autres limites incluent l'absence de bras contrôle et la pauvreté des données concernant l'évolution des MCP non fistulisants dans les dossiers des patients, par rapport aux fistules périnéales (dont le suivi proctologique est plus rigoureux). Un essai contrôlé serait particulièrement intéressant pour juger les fissures superficielles, qui peuvent guérir spontanément dans certains cas (26). Des fissures anales persistantes étaient retrouvées chez seulement 19% des patients après 10 ans d'évolution (26). Cependant, d'autres groupes rapportent que les fissures non cicatrisées peuvent progresser vers une fistule ou un abcès chez plus de 26% des patients (21). Nos résultats à long terme suggèrent donc que l'infliximab peut modifier l'évolution clinique des fissures périnéales, puisqu'il n'a pas été observé de fistule ou d'abcès dans ce sous-groupe de patients durant le suivi.

L'évolution naturelle des ulcères profonds diffère manifestement de celle des fissures. Ils peuvent être plus sévères et souvent responsables de symptômes invalidants comme des douleurs continues dans plus de 56% des cas (14). De ce fait, nos résultats à long terme montrant une efficacité similaire de l'infliximab dans le traitement des fissures et des ulcères profonds conforte l'utilisation des anti-TNF dans le traitement des ulcères périnéaux profonds symptomatiques. Environ 75% et 60% des patients n'ont respectivement aucune douleur et aucun écoulement après le traitement d'induction par infliximab, avec une efficacité soutenue dans le temps. Ces données sont donc en faveur de l'utilisation de l'infliximab dans le traitement des ulcérations périnéales compliquant l'évolution d'une maladie de Crohn.

Malgré ces limites, nos résultats à long terme sur l'efficacité du traitement par infliximab dans la MCP non fistulisante sont acceptables pour plusieurs raisons. Premièrement, toutes les données manquantes et tous les patients perdus de vue ont été considérés comme des échecs de traitement dans l'analyse. Deuxièmement, la durée médiane de suivi était de 178 semaines. Enfin, compte-tenu du caractère rétrospectif de l'étude et des biais inhérents à l'interprétation des réponses partielles basée sur des dossiers médicaux, seules les réponses cliniques complètes ont été évaluées. Les modalités de traitement par infliximab et les indications étaient hétérogènes ; malgré tout, le nombre de perfusions d'infliximab, le mode de traitement d'induction et d'entretien, et les indications de traitement par infliximab n'influençaient pas les résultats en terme d'efficacité.

Le profil de tolérance de l'infliximab est compatible avec l'expérience antérieure de ce médicament. Les réactions aiguës lors des perfusions surviennent chez 14,4% des patients (52 ; 73). Un décès a été observé dans notre étude, d'un patient de 78 ans recevant de façon concomitante un immunomodulateur et des corticostéroïdes, qui a fait un choc septique fatal, rapporté à un abcès du sigmoïde. Alors qu'il était suggéré que la fermeture rapide des orifices externes des fistules pourrait prédisposer au développement d'abcès (52), une analyse *post*

hoc de l'essai ACCENT II a montré que le traitement d'entretien par infliximab ne conduisait pas à une augmentation de l'apparition d'abcès dans la maladie de Crohn fistulissante (74). Nos données confortent ces résultats étant donné que seulement 3 patients ont développé un abcès anal.

Au total, nos résultats indiquent que l'infliximab serait bien toléré et efficace pour induire et entretenir une réponse clinique complète dans les ulcérations périnéales. L'infliximab apparaît sans danger pour les patients présentant des sténoses ano-rectales, tandis que les résultats en terme d'efficacité sont plus difficiles à interpréter. Puisqu'il est peu probable qu'un essai contrôlé randomisé soit réalisé pour évaluer l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la MCP non fistulissante, nos résultats peuvent aider les praticiens dans la prise de décisions.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Gabriel W.

Results of an experimental and histological investigation into seventy-five cases of rectal fistulae.

Proc R Soc Med, 1921,14, 156–161.

(2) Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer G.

Regional ileitis, a pathological and clinical entity.

J Am Med Assoc , 1932, 99, 1323–1329.

(3) Penner A, Crohn B.

Perianal fistulae as a complication of regional ileitis.

Ann Surg, 1938, 108, 867–873.

(4) Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A.

Opposite evolution in Incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999).

Gut, 2004, 53, 843-8.

(5) Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR.

Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982.

Gut 1988, 29, 49-56.

(6) Lapidus A.

Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update.

World J Gastroenterol, 2006, 12, 75-81.

(7) Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Lofberg R.

Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients.

Gastroenterology, 1998, 114, 1151-60.

(8) Keighley MR, Allan RN.

Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease.

Int J Colorectal Dis, 1986, 1, 104-7.

(9) Sangwan YP, Schoetz DJ, Jr., Murray JJ, Roberts PL, Collier JA.

Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment.

Dis Colon Rectum, 1996, 39, 529-35.

(10) Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN.

Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease ? A population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4, 1130-4.

(11) Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC.

Anal complications in Crohn's disease.

Dis Colon Rectum, 1981, 24, 22-4.

(12) Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B.

Perianal Crohn's disease.

Br J Surg, 2004, 91, 801-14.

(13) Ingle SB, Loftus EV Jr.

The natural history of perianal Crohn's disease.

Dig Liver Dis, 2007, 39, 963-9.

(14) Siproudhis L, Mortaji A, Mary JY, Juguët F, Bretagne JF, Gosselin M.

Anal lesions: any significant prognosis in Crohn's disease?

Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997, 9, 239-43.

(15) Wolff BG, Culp CE, Beart RW, Jr., Ilstrup DM, Ready RL.

Anorectal Crohn's disease. A long-term perspective.

Dis Colon Rectum, 1985, 28, 709-11.

- (16) Karban A, Itay M, Davidovich O, Leshinsky-Silver E, Kimmel G, Fidler H, Shamir R, Waterman M, Eliakim R, Levine A.
Risk Factors for Perianal Crohn's Disease: The Role of Genotype, Phenotype, and Ethnicity. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102, 1702-8.
- (17) Russell RK, Ip B, Aldhous MC, MacDougall M, Drummond HE, Arnott ID, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Wilson DC, Satsangi J.
Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies status is associated with oral involvement and disease severity in Crohn disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48, 161-7.
- (18) Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, de Silva A, Cullen S, van Heel D, Orchard TR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP.
Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31.
Gut, 2003, 52, 1133-9.
- (19) Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee.
AGA technical review on perianal Crohn's disease.
Gastroenterology, 2003, 125, 1508-30.
- (20) Hughes LE.
Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease.
J R Soc Med, 1978, 71, 644-51.
- (21) Fleshner PR, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC.
Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management.
Dis Colon Rectum 1995, 38, 1137-43.

(22) Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ.

Anal fissure in Crohn's disease.

Br J Surg, 1988, 75, 56-7.

(23) Hughes LE.

Clinical classification of perianal Crohn's disease.

Dis Colon Rectum 1992, 35, 928-932.

(24) Allan A, Linares L, Spooner HA, Alexander-Williams J.

Clinical index to quantitate symptoms of perineal Crohn's disease.

Dis Colon Rectum, 1992, 35, 656-61.

(25) Irvine EJ.

Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group.

J Clin Gastroenterol, 1995, 20, 27-32.

(26) 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, 1980, 140, 642-4.

(27) Régimbeau JM, Panis Y, Marteau P, Benoist S, Valleur P.

Surgical treatment of anoperineal Crohn's disease: can abdominoperineal resection be predicted ?

J Am Coll Surg, 1999, 189, 171-6.

(28) Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D.

Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. Dis Colon Rectum, 2005, 48, 970-4.

- (29) Gelbmann CM, Rogler G, Gross V, Gierend M, Bregenzer N, Andus T, Schölmerich J.
Prior bowel resections, perianal disease, and a high initial Crohn's disease activity index
are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease.
Am J Gastroenterol, 2002, 97, 1438-45.
- (30) Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J.
Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease.
Eur J Gastroenterol Hepatol, 1998, 10, 821-5.
- (31) Hughes LE, Donaldson DR, Williams JG, Taylor BA, Young HL.
Local depot methylprednisolone injection for painful anal Crohn's disease.
Gastroenterology, 1988, 94, 709-11.
- (32) 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.
- (33) 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, 2003, 14, 121-7.
- (34) Stange EF, Fleig WE, Rehklau E, Ditschuneit H.
Cyclosporin A treatment in inflammatory bowel disease.
Dig Dis Sci, 1989, 34, 1387-92.
- (35) Plamondon S, Ng SC, Kamm MA.
Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies.
Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25, 557-67.
- (36) 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, 2000, 47, 436-40.

(37) Hart AL, Plamondon S, Kamm MA.

Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial.

Inflamm Bowel Dis, 2007, 13, 245-53.

(38) Teahon K, Bjarnason I, Pearson M, Levi AJ.

Ten years' experience with an elemental diet in the management of Crohn's disease.

Gut, 1990, 31, 1133-7.

(39) Brady CE, 3rd, Cooley BJ, Davis JC.

Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen.

Gastroenterology, 1989, 97, 756-60.

(40) Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, Lesage X, Zavadil P, Quandalle P, Cortot A.

Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease.

Dis Colon Rectum, 1995, 38, 609-14.

(41) Ouraghi A, Nieuviarts S, Mougénel JL, Allez M, Barthet M, Carbonnel F, Cosnes J,

Gendre JP, Flourié B, Meurisse JJ, Quandalle P, Ernst O, Lemann M, Cortot A, Modigliani R, Colombel JF.

Infliximab therapy for Crohn's disease anoperineal lesions.

Gastroenterol Clin Biol, 2001, 25, 949-56.

(42) Wolkowicz AF, Luchtefeld MA.

Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease.

Dis Colon Rectum, 1993, 36, 545-7.

(43) 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 1988, 75, 653-5.

- (44) Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD.
Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease.
Surgery, 2000, 128, 597-603.
- (45) Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.
Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease.
World J Surg, 2000, 24, 1258-62.
- (46) American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee.
American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease.
Gastroenterology, 2003, 125, 1503-7.
- (47) Dubuquoy L, Dharancy S, Nutton S, Auwerx J, Desreumaux P.
PPAR γ /RXR in inflammatory digestive diseases: a new therapeutic target in hepatogastroenterology.
The Lancet, 2002, 360, 1410-8.
- (48) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. <http://www.afssaps.fr>.
- (49) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ.
A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group.
N Engl J Med, 1997, 337, 1029-35.
- (50) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group.
Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial.
Lancet, 2002, 359, 1541-9.

- (51) 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.
- (52) Sands BE, Anderson F, Bernstein C, CheyW, Feagan B, Fedorak R, 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 JMed, 2004, 350, 876-85.
- (53) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R ; REACH Study Group.
Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-severe Crohn's Disease in Children.
Gastroenterology, 2007, 132, 863-873.
- (54) Rutgeerts, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF.
Infliximab for induction and Maintenance therapy for ulcerative colitis.
N Engl J Med, 2005, 353, 2462-76.

(55) Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, van der Woude C, Diamond R, Broussard D, Tang K, Colombel JF.

One Year Data from the Sonic Study: a Randomized, Double-Blind Trial Comparing Infliximab and Infliximab Plus Azathioprine to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naive to Immunomodulators and Biologic Therapy.

Gastroenterology, 2009, 136, Suppl 1, A-116.

(56) Remicade (infliximab) for IV injection. Package Insert 2002.

(57) Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.

The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients.

Gastroenterology, 2004, 126, 19-31.

(58) Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, Hubmayr RD, Sandborn WJ, Loftus Jr EV.

Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion.

Inflamm Bowel Dis, 2002, 8, 186-91.

(59) Vermeire S, Norman M, VanAssche G, Esters N, Joossens S, Baert F, D'Haens G, Cornillie F, Schaible T, Godefridis L, Bossuyt X, Rutgeerts P.

Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation.

Gastroenterology, 2001, 120, A-69.

(60) Sandborn WJ, Hanauer S.

Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide for clinicians.

Am J Gastroenterol, 2002, 97, 2962-72.

(61) Mohan N, Edwards E, Cupps T, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN.

Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides.

Arthritis Rheum, 2001, 44, 2862-9.

(62) Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF.

Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials.

Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6, 644-53.

(63) Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P.

Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy.

N Engl J Med, 2001, 344, 1099-100.

(64) Nakelchik M, Mangino JE.

Reactivation of histoplasmosis after treatment with infliximab.

Am J Med, 2002, 12, 78.

(65) Kamath BM, Mamula P, Baldassano RN, Markowitz JE.

Listeria meningitis after treatment with infliximab.

J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 34, 410-2.

(66) Morelli J, Wilson FA.

Does administration of infliximab increase susceptibility to listeriosis ?

Am J Gastroenterol, 2000, 95, 841-2.

(67) Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, Oussalah A, Bigard MA, Bretagne JF, Peyrin-Biroulet L.

Long-term outcome of non-fistulizing (ulceration, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab.

Aliment Pharmacol Ther, 2009, Jul 6.

(68) Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P.

Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort.

Gut, 2009, 58, 492-500.

(69) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF.

The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications.

Gut, 2006, 55, 749-53.

(70) Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J.

Predictors of Crohn's disease.

Gastroenterology, 2006, 130, 650-6.

(71) Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group.

Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study.

Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5, 1430-8.

(72) Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A.

Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease.

Gastroenterology, 2002, 123, 707-13.

(73) Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.

Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study.

Gut, 2009, 58, 501-8.

(74) Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ.

Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study.

Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23, 1127-36.

ANNEXE

Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab

G. BOUGUEN*, I. TROUILLOUD†, L. SIPROUDHIS*, A. OUSSALAH†, M.-A. BIGARD†, J.-F. BRETAGNE* & L. PEYRIN-BIROULET†

*Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Rennes, Pontchaillou, France; †Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Vandœuvre-les-Nancy, France

Correspondence to:
Dr L. Peyrin-Biroulet, Inserm U954,
and Department of Hepato-
Gastroenterology, University Hospital
of Nancy, Allée du Morvan, 54511
Vandœuvre-lès-Nancy, France.
E-mail: peyrin-
biroulet@netcourrier.com

Publication data

Submitted 9 June 2009
First decision 21 June 2009
Resubmitted 30 June 2009
Accepted 1 July 2009
Epub Accepted Article 6 July 2009

SUMMARY

Background

In Crohn's disease, anal ulcers and stricture can be disabling.

Aim

To evaluate long-term outcome of non-fistulizing perianal Crohn's disease under infliximab.

Methods

The medical records of 99 patients with non-fistulizing perianal Crohn's disease at first infliximab infusion were reviewed. Complete responses (ulcer healing or stricture regression) after induction infliximab therapy and at the maximal follow-up were assessed.

Results

Ninety-four patients (94.9%) had ulcers, 22 (22.2%) had stricture and 31 (31.3%) had draining perianal fistulas at first infliximab infusion. After infliximab induction therapy, 40/94 (42.5%) patients with ulcers, 4/22 (18.2%) with stricture and 10/31 (32.2%) with fistulas had a complete response. Eight patients were lost to follow-up. After a median follow-up of 175 weeks (range, 13–459), complete response rates for ulcers, stricture and fistulas were 72.3% (68/94), 54.5% (12/22) and 54.8% (20/31) respectively. Long-term response for cavitating ulcer was positively associated with concomitant immunosuppressant use ($P = 0.017$) and older age ($P = 0.049$). Among the 12 patients with complete regression of stricture, 6 patients also had anal dilatation. Complete response was associated with perianal pain relief and disappearance of soiling. Three patients with ulcers developed an anal abscess.

Conclusions

Infliximab therapy may be effective in inducing and maintaining response for ulcers.

Aliment Pharmacol Ther 30, 749–756

INTRODUCTION

Perianal Crohn's disease (PCD) encompasses non-fistulizing (fissures, ulcers and strictures) and fistulizing lesions (fistulas, abscesses and rectovaginal fistulas).¹

Superficial fissures constitute 21–35% of perianal lesions,^{2, 3} cavitating ulcers occur in the anus and rectum with an incidence of 5–10%^{4–6} and anorectal strictures were noted in 9–22% of patients.^{3, 4} For cavitating ulcer, pain is often severe and is unremitting in up to 56% of cases.⁵ While Crohn's disease anal fissures are classically described as painless, anal discomfort with symptoms including pain, discharge, pruritus and bleeding has been reported in 44–70% in referral centre-based series.^{7, 8} Although anorectal strictures and stenosis are often asymptomatic, proctocolectomy may be required in up to 43% of patients.⁹

The treatment of non-fistulizing PCD remains a challenge in clinical practice. In a retrospective study,⁷ medical treatment including steroids, antibiotics or amino-salicylate healed fissures in 46% of 52 patients after a median follow-up of 92 months. In two patients with perianal ulcers treated with thalidomide, one achieved clinical response and the other one showed initial improvement with reduction in ulcer size and drainage at 1 year,¹⁰ Ciclosporin treatment healed 70% of perianal ulcers in 20 patients after a median follow-up of 7 months.¹¹ Regarding topical treatment, 10% metronidazole decreased the Perianal Crohn's Disease Activity Index and anorectal pain in 14 patients at 4 weeks,¹² whereas tacrolimus did not heal ulcers, but led to rapid improvement in terms of depth, surface area and pain in 4 patients after 3 months.^{13, 14} Local depot methylprednisolone injection also showed some efficacy in treating painful anal Crohn's disease in 5 patients with a follow-up of 12 months.¹⁵ Two reports suggested a beneficial effect of hyperbaric oxygen in 8 patients.^{16, 17} Anal surgery may be considered for fissures unresponsive to medical treatment.^{2, 7, 18} Overall, these results remain difficult to interpret because of small sample sizes and the lack of a control arm.

Over the last decade, tumour necrosis factor (TNF) antagonists including infliximab (Remicade; Centocor, Malvern, PA, USA) have changed the way of treating both luminal and fistulizing Crohn's disease refractory to standard medications.¹⁹ Only one study evaluated its potential for treating non-fistulizing perianal ulcers. At 24 weeks, 8 out of 16 patients had healed perianal ulcers.²⁰ As that series was small ($n = 30$), the

follow-up was short (6 months) and only infliximab induction therapy was administered, no definitive conclusions could be drawn from that study.²⁰

The aim of the present study was to evaluate the long-term outcome of non-fistulizing PCD, e.g. ulcers (superficial fissure, cavitating ulcer) and stricture in a large cohort of patients treated with infliximab.

METHODS

Study population

All hospital records of adult (age >18 years) patients treated with infliximab for Crohn's disease at two tertiary referral centres, University Hospital of Rennes and University Hospital of Nancy, France, between January 1998 and September 2008, were reviewed. A centralized diagnostic index was first used to identify all patients with diagnosis of Crohn's disease. The database of these patients with Crohn's disease was then compared with the pharmacy records of all patients treated with infliximab at these two hospitals. All adult patients with documented non-fistulizing perianal disease at first infliximab infusion and an established diagnosis of Crohn's disease based on radiological, endoscopic and/or histological evidence were included.

Infliximab was administered initially at a dose of 5 mg/kg as a 2-h i.v. infusion. Patients received one to three doses of infliximab over 8 weeks as induction therapy. Subsequently, the patients received different numbers of infusions, depending on the clinical response and preferences of each treating physician. Before 2003, maintenance treatment was individually tailored by treating physicians because of a lack of published data and regulatory approval defining the optimal maintenance treatment regimen. Maintenance treatment was defined as episodic (on demand) if infliximab was given only upon relapse of symptoms and it was defined as scheduled if infliximab was intentionally planned every 8 weeks.²¹ Concomitant medications were recorded. All adverse events were reported. Acute infusion reactions were defined as any adverse event that occurred during or within 1 h after the infusion of infliximab.²¹ Anal abscess formation occurring after infliximab therapy initiation was reported as an adverse effect.

Perianal Crohn's disease lesions were classified using a simplified Cardiff classification²²: ulcers were divided into superficial fissures (U1) and cavitating

ulcers (U2),²² while fistulas/abscess and strictures were only defined as 'present' or 'absent' because of the retrospective study design. All endoscopic, clinical and/or proctological reports mentioning the evolution of non-fistulizing perianal lesions after first infliximab infusion were collected.

Short-term and long-term responses were evaluated as previously described.²¹ The 'short-term response', defined as the result of induction therapy with infliximab, was evaluated at weeks 4–12 and 'long-term response' was defined as the maximal follow-up after week 12. Complete clinical response was defined as complete healing of ulcers or complete regression of strictures. For ulcers (cavitating ulcers and/or fissures), overall analysis was first performed; of note, when both cavitating ulcers and fissures were present at baseline in the same patient, complete response was defined as complete healing of both lesions. In a second step, subgroup analyses were performed for superficial fissure alone and cavitating ulcers alone. When open and draining perianal fistulas were present at first infliximab infusion, complete fistula closure at both short-term and last news was analysed.

Statistical analysis

Quantitative variables were described as mean $\pm$ standard deviation (s.d.) or as median and percentile (I.Q.R. for Inter Quartile Range: 25% and 75%) in the event of abnormal distribution. Categorical variables were presented as counts and percentage of the cohort.

Five types of lesions were considered in the analysis: ulcers (encompassing fissure and/or cavitating ulcer), fissure, cavitating ulcer, stricture and fistula. Short-term response at weeks 4–12 and long-term response at last follow-up were analysed. For each type of lesion, analysis was carried out only if the data were available at two points for the same patient, i.e. baseline and week 4–12 and/or baseline and the maximal follow-up. Univariate comparison was carried out by a paired samples *t*-test.

To look for predictors of short-term and long-term responses, we performed an ROC curve analysis for each of the following baseline variables: gender, Montreal classification²³ variables (A1, A2, A3 for age; B1, B2, B3 for disease phenotype; L1, L2, L3, L4 for disease localization and P for presence of fistulizing perianal disease), indication of infliximab therapy, presence of associated perianal lesions, history of intestinal resection, history of perianal Crohn's

disease-related surgery, concomitant use of immunosuppressant or corticosteroids (medication started at first infliximab infusion was included in the analysis only if total drug exposure was superior to 3 months), regular or episodic treatment by infliximab and the need for infliximab optimization by increasing the dose or shortening the interval between infusions. All significant items obtained by ROC curve analysis were integrated into a binary regression model for multivariate analysis using a forward method (enter variable if $P < 0.05$, remove variable if $P > 0.1$).

P-values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using MEDCALC (Frank Schoonjans, Mariakerke, Belgium) software packages.

RESULTS

Characteristics of the 99 patients

A total of 647 patients were treated with infliximab for luminal disease, fistulizing disease and/or non-fistulizing perianal Crohn's disease at Nancy and Rennes between January 1998 and September 2008. A total of 99 (15.3%) patients had active non-fistulizing PCD (ulcers, stricture) at first infliximab infusion.

The baseline characteristics at first infliximab infusion are indicated in Table 1 and Figure 1. A total of 87 out of 99 (87.9%) patients had perianal symptoms, with pain and soiling reported by 78 (78.8%) and 51 patients (51.5%) respectively. According to the simplified Cardiff classification, 94 out of 99 patients (94.9%) had ulcers, 22 patients (22.2%) had perianal stricture and 31 patients (31.3%) had associated open and draining perianal fistulas at first infliximab infusion. As shown in Figure 1, at baseline, 54 patients had ulcers (superficial fissure and/or cavitating ulcers) alone, nine had both ulcers and stenosis, five had stenosis alone, eight patients had ulcers associated with both stenosis and fistula, 23 patients had both ulcers and fistula and none of the individuals had both stenosis and fistula. Sixty-eight patients (68.7%) were on immunosuppressant therapy at baseline.

Infliximab treatment

The indications for infliximab therapy are given in Table 1. Infliximab was specifically prescribed for symptomatic non-fistulizing PCD in 48 out of 99 patients (48.5%). The remaining patients received

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Patients (<i>n</i> = 99)
Gender (M:F)	34:65
Median age - years (min-max)	31 (18-85)
Median disease duration - years (min-max)	3.1 (0.03-37.3)
Montreal classification at first infliximab infusion - <i>n</i> (%; IQR) (data available for 88 patients)	
Disease location	
L1 - ileal	7 (8; 2.3-13.6)
L2 - colonic	46 (52.3; 41.8-62.7)
L3 - ileo-colonic	33 (37.5; 27.4-47.6)
L4 - upper digestive tract	9 (10.2; 3.9-16.6)
Disease behaviour	
B1 - nonpenetrating nonstricturing	38 (43.2; 32.8-53.5)
B2 - stricturing	19 (21.6; 13-30.2)
B3 - penetrating	31 (35.2; 25.2-45.2)
Prior treatment - <i>n</i> (%; IQR)	
Steroids	72 (72.7; 64-81.5)
Immunomodulator (azathioprine/6-mercaptop./methotrexate)	59 (59.6; 49.9-69.3)
Ciclosporin	1 (1; 0-3)
Intestinal resection	20 (20.2; 12.3-28.1)
Perianal surgery	42 (42.4; 32.7-52.2)
Concomitant medications - <i>n</i> (%; IQR)	
Steroids	27 (27.3; 18.5-36)
Azathioprine/mercaptopurine/methotrexate	68 (68.7; 59.6-77.8)
Antibiotics	20 (20.2; 12.3-28.1)
Indication of infliximab - <i>n</i> (%; IQR)*	
Fistulizing perianal disease	25 (25.3; 16.7-33.8)
Nonfistulizing perianal disease	48 (48.5; 38.6-58.3)
Luminal disease	35 (35.4; 25.9-44.8)
Perianal disease - <i>n</i> (%; IQR)	
Median disease duration - years (min-max)	0.5 (0-14.5)
Symptoms	
Soiling	51 (51.5; 41.7-61.4)
Pain	78 (78.8; 70.7-86.8)
Perianal lesions	
Ulcers	94 (94.9; 90.6-99.3)
Superficial fissure	34 (34.3; 25-43.7)
Cavitating ulcer	70 (70.7; 61.7-79.7)
Fistula	31 (31.3; 22.2-40.4)
Stricture	22 (22.2; 14-30.4)
CRP (mg/mL) - mean (min-max) (<i>n</i> = 64)	32.4 (1-211)

* Total percentage exceeds 100% because infliximab was prescribed for luminal and/or fistulizing disease.

infliximab for luminal and/or fistulizing Crohn's disease. Thirty out of 99 patients (30.3%) received only

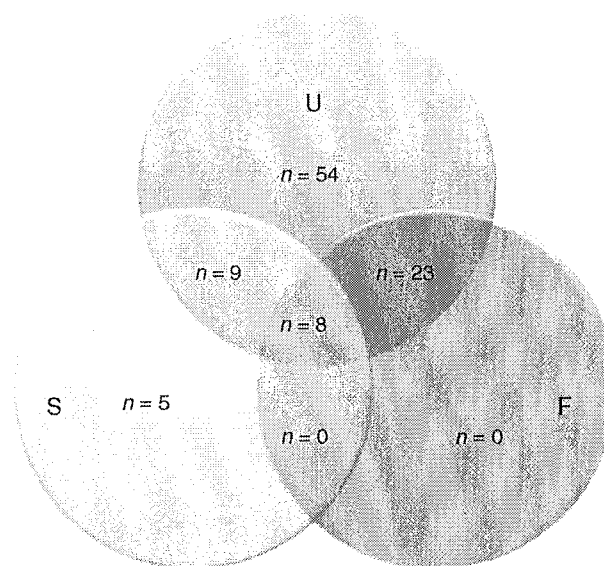


Figure 1. Association of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal lesions (*n* = 99) with other non-fistulizing lesions or perianal fistulas: Ulcers (U), stricture (S), fistula (F).

infliximab induction therapy, 15 patients (15.1%) had only episodic infusions, 27 patients (27.3%) had scheduled infliximab treatment with infusions every 8 weeks and 27 patients (27.3%) had first episodic treatment before entering scheduled infliximab treatment. The median number of infliximab infusions was 6 (s.d. = 9.2; range, 1-46). A total 9 patients had dose escalation during the study. Three of these patients had also reduced the interval between infliximab infusions.

Short-term efficacy

Efficacy results are summarized in Table 2. Complete healing of ulcers after infliximab induction therapy (infusions 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6) is shown in Figure 2. Overall, short-term response could be analysed for 75 patients. The remaining 27 patients were considered treatment failures in the following analyses. Ulcers completely healed in 42.5% patients (40/94). When subgroup analyses were performed for superficial fissure and cavitating ulcer, complete healing was observed in 53% (18/34) and 61.4% of patients (43/70) respectively. All results were statistically significant when compared with baseline ($P < 0.0001$ for all comparisons). Complete clinical response was observed in 18.2% of patients with anal stricture (4/22; $P = 0.039$ vs. baseline) and 32.2% of patients with associated fistulas (10/31; $P = 0.0007$ vs.

Table 2. Efficacy results after infliximab induction therapy and at the maximal follow-up

	Number of patients with data available at weeks 4–12 or at the maximal follow-up	Percentage of patients with complete response (<i>n</i> patients with complete response/ <i>n</i> patients with lesion at baseline)	<i>P</i> -value vs. baseline
Short-term response (weeks 4–12)			
Ulcers	71	42.5% (40/94)	<0.0001
Fistula	30	32.2% (10/31)	0.0388
Stricture	12	18.1% (4/22)	0.0007
Long-term response (maximal follow-up)			
Ulcers	83	72.3% (68/94)	<0.0001
Fistula	31	54.8% (17/31)	<0.0001
Stricture	20	54.5% (12/22)	<0.0001

baseline). Complaints represented by perianal pain and soiling dramatically improved in 78.2% (61/78; $P < 0.0001$ vs. baseline) and 62.7% (32/51; $P < 0.0001$ vs. baseline) of patients respectively.

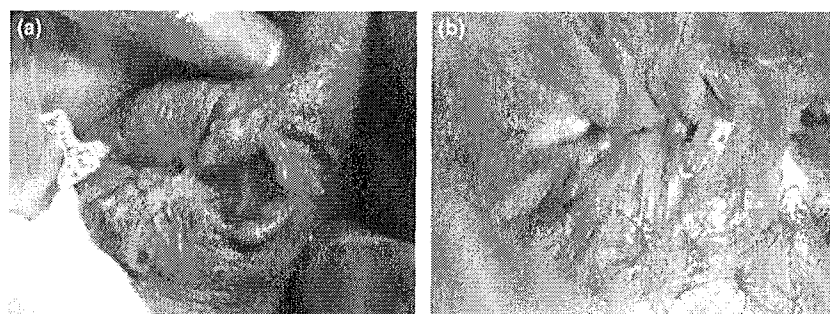
Long-term efficacy

Data on the evolution of non-fistulizing PCD beyond week 12 were available in the hospital records of 91 patients. Eight individuals were lost to follow-up after infliximab induction therapy and were considered treatment failures in the following analyses. After a median duration of follow-up was 175 weeks (range, 13–459), the evaluation of non-fistulizing PCD at last news revealed a complete clinical response in 72.3% of patients with ulcers (68/94). When subgroup analyses were performed for superficial fissure and cavitating ulcer, complete healing was observed in respectively 70.6% (24/34) and 83% of patients (58/70). Complete regression of stricture was observed in 54.5% of patients (12/22). Of note, seven patients had anal dilatation during the follow-up period.

Among the 12 patients with complete stricture regression at the maximal follow-up, six patients had anal dilatation that was performed in all cases after infliximab induction therapy. Complete fistula closure occurred in 20 out of 31 patients (54.8%) presenting with open fistula tracts at first infliximab infusion. All results were statistically significant when compared to baseline ($P < 0.0001$ for all comparisons). Symptoms also significantly improved at last news when compared to first infliximab infusion: 71.2% and 66% of patients had no perianal pain and no soiling at the maximal follow-up respectively ($P < 0.0001$ vs. baseline for all comparisons). Crohn's disease-related surgery was performed in 22 out of 99 patients (22.2%) during the follow-up period and concerned the treatment of perianal fistulas in 19 out of 22 patients. The two remaining patients underwent proctocolectomy for colonic disease or perianal ulcers refractory to infliximab.

For patients with complete short-term response (weeks 4–12) and when data were also available beyond week 12, we analysed the percentage of

Figure 2. Perianal ulcers before (a) and after (b) infliximab therapy.



individuals maintaining a complete clinical response. Among the 40 patients who had completely healed ulcers at short-term, 36 patients had data available at last news: 34 of them (94.4%) maintained a complete response at last news, with similar results for fissures and cavitating ulcers (data not shown). For reasons of the small sample size, such an analysis could not be performed for stricture and fistula.

The impact of all baseline characteristics (Table 1) was first analysed in univariate analysis for both short-term and long-term responses. For ulcers, none of the factors was associated with clinical response to infliximab at short-term and long-term. When considering cavitating ulcer alone, a poorer long-term, but not short-term (data not shown) outcome was associated in multivariate analyses with two factors: the absence of concomitant immunosuppressive therapy [OR = 0.13 (0.02; 0.69); $P = 0.017$] and age less than 40 years at first infliximab infusion [OR = 0.2 (0.04; 0.99); $P = 0.049$]. None of the baseline characteristics influenced efficacy results for superficial fissure and perianal fistulas (data not shown). For reasons of the small sample size ($n = 22$), only descriptive analyses were performed for stricture.

Safety

Overall, adverse events occurred in 28 patients (28.3%) (Table 3). There was one death, which was judged as probably related to infliximab therapy by the investigators, owing to a septic shock following the development of a sigmoid abscess. This patient had concomitant medications with azathioprine and oral steroids. The most frequent adverse event was acute infusion reaction (14.4%), with one anaphylaxis shock followed by a favourable outcome after specific management. Three patients treated for perianal ulcers developed an anal abscess within 6 months after the first infliximab infusion, with outcome being favourable after incision and drainage of the perianal abscess and administration of broad-spectrum antibiotics in all cases. The three patients were receiving concomitant treatment with azathioprine and one of the three patients had also concomitant corticosteroid therapy. No opportunistic or tuberculosis infections were observed throughout the follow-up period. Among the patients who developed skin disorders judged as possible related to infliximab treatment, two subjects developed psoriasiform lesions leading to drug withdrawal, while two cases of toxidermia were observed leading

Table 3. Adverse events

Adverse events	Number of patients (%)
Any adverse event	28 (28.3)
Acute infusion reaction	14 (14.4)
Infections	
Anal abscess	3 (3)
Sigmoid abscess	1 (1)
Varicella-zoster virus infection	2 (2)
Skin disorders	6 (6.1)
Others	2 (2)
Neuropathic pain	1 (1)
Cervical dysplasia	1 (1)

to drug withdrawal in one individual. Other side effects included neuropathic pain and cervical uterine dysplasia. No other malignancies or lymphoma were observed.

DISCUSSION

This is the largest study on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with non-fistulizing PCD followed up for almost 4 years. Our results indicate that infliximab treatment may be effective for both induction and maintenance of clinical response in non-fistulizing PCD. Data are sparse supporting the use of TNF antagonists in non-fistulizing PCD.²⁰

Short-term efficacy of infliximab was broadly similar for superficial fissures and cavitating ulcers, with half patients experiencing a complete clinical response. These results are consistent with a previous report showing complete healing of anal ulcers at 8 weeks in 43% (14/29) of patients.²⁰ Long-term results showed a complete response in 72.3% of patients with ulcers, with broadly similar results for superficial fissure and cavitating ulcer. The association of fistula with ulcers did not influence results. Of note, 94.4% of initial responders maintained a complete clinical response at maximal follow-up for ulcers. Only one patient underwent proctocolectomy for perianal ulcers refractory to infliximab. Importantly, the efficacy of infliximab was accompanied by rapid perianal pain relief and resolution of soiling, with a sustained effect over time.

Predictors of long-term response to infliximab for complete healing of deep ulcers were age under 40 years and concomitant immunosuppressive therapy. This is consistent with data from both referral centres and population-based studies showing that older

patients at diagnosis have a milder course of luminal Crohn's disease.^{24, 25} In addition, a recent controlled trial showed a better response to infliximab when associated with immunosuppressive agents.^{26, 27} The impact of smoking status could not be analysed because of insufficient data.

Infliximab may be also efficient for patients with anorectal stricture ($n = 22$), with complete regression of stricture occurring in approximately half of the patients at the maximal follow-up. However, in a previous report,²⁰ efficacy of infliximab in treating anorectal stricture could not be analysed because of the small size sample ($n = 3$). Our data suggest that the presence of anorectal stricture does not contraindicate the use of TNF antagonists in Crohn's disease. Our finding about the efficacy of infliximab for anorectal stricture remains difficult to interpret because half of the patients with complete stricture regression at last news also had anal dilation after induction therapy. This may partly explain discrepancy between short- and long-term efficacy results (18 vs. 55%, respectively). Some anorectal strictures corresponding to the type 1 reversible stricture according to the Cardiff classification²² can regress spontaneously. However, it was not possible to analyse reversible and irreversible strictures separately because of the retrospective design of our study.

This retrospective study has several limitations. The influence of active proctitis/luminal disease on efficacy results could not be analysed. Other limitations include the lack of control arm and the paucity of data on the evolution of non-fistulizing PCD in the files of patients, in contrast to perianal fistulas. A controlled trial would be particularly interesting to assess perianal superficial fissures, which may cure spontaneously in some cases.²⁸ Persistent anal fissures were found in only 19% of patients after 10 years of follow-up.²⁸ However, other groups reported that unhealed fissures may progress to fistula or abscess in up to 26% of patients.⁷ Our long-term results therefore suggest that infliximab may alter the clinical course of perianal fissure, as no fistula or abscess formation was observed in this subgroup of patients during follow-up.

The clinical course of cavitating ulcer markedly differs from that of anal fissures, as it may be more severe and often lead to disabling symptoms such as pain that is unremitting in up to 56% of cases.⁵ In this regard, our long-term results showing a broadly similar efficacy for infliximab in treating fissure and cavitating ulcer support the use of TNF antagonists in the

treatment of symptomatic perianal deep ulcers. Importantly, about 75% and 60% of patients had no pain and no soiling after infliximab induction therapy respectively, with a sustained efficacy over time. This is also in favour of the use of infliximab for the treatment of perianal ulcers complicating the course of Crohn's disease.

Despite these limitations, our long-term results on the efficacy of infliximab therapy in non-fistulizing Crohn's disease are reliable for several reasons. First, all missing data and all patients lost to follow-up were considered treatment failures in the analyses. Second, the median duration of follow-up was 178 weeks. Finally, because of the retrospective study design and the inherent bias in interpreting partial responses based on medical records, only complete clinical responses were evaluated. The regimen used for infliximab treatment and indications for infliximab therapy were heterogeneous. However, the number of infliximab infusions, the induction and maintenance regimen and the indication of infliximab therapy did not influence efficacy results.

The safety profile of infliximab is consistent with previous experience of the drug. Acute infusion reactions occurred in 14.4% of patients.^{29, 30} The only risk factor associated with death may be older age at first infliximab infusion.^{29, 31} One death was observed in our study in a 78-year-old patient receiving concomitant immunomodulator and corticosteroid therapy who developed a fatal septic shock related to a sigmoid abscess. While it has been suggested that rapid closure of external orifices of fistulas may predispose to abscess development,³⁰ a *post hoc* analysis of the ACCENT II trial showed that maintenance infliximab did not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease.³² Our data are consistent with these results as only 3 patients developed anal abscess.

Collectively, our findings indicate that infliximab may be well tolerated and effective in inducing and maintaining a complete clinical response in perianal ulcers. Infliximab appears safe in patients with anorectal stricture, whereas efficacy results are more difficult to interpret. As it is unlikely that a randomized controlled trial will ever be carried out to evaluate the efficacy of infliximab in treating non-fistulizing PCD, our results may help clinicians in decision-making.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal interests: Peyrin-biroulet has served as a speaker for Centocor, a consultant Abbott

Laboratories and UCB Pharma, and has received research funding from UCB. Oussalah, Bouguen, Trouilloud, Siproudhis, Oussalah, Bigard, and Bretagne

declare no conflict of interest. *Declaration of funding interests:* None.

REFERENCES

- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, *et al.* AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508–30.
- Sangwan YP, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, *et al.* Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 529–35.
- Wolff BG, Culp CE, Beart RW Jr, *et al.* Anorectal Crohn's disease. A long-term perspective. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 709–11.
- Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 104–7.
- Siproudhis L, Mortaji A, Mary JY, *et al.* Anal lesions: any significant prognosis in Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 239–43.
- Williams DR, Collier JA, Corman ML, *et al.* Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 22–4.
- Fleshner PR, Schoetz DJ Jr, Roberts PL, *et al.* Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1137–43.
- Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 56–7.
- Linares L, Moreira LF, Andrews H, *et al.* Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 653–5.
- Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557–67.
- Cat H, Sophani I, Lemann M, *et al.* Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 121–7.
- Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D. Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 970–4.
- Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, *et al.* Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436–40.
- Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 245–53.
- Hughes LE, Donaldson DR, Williams JG, *et al.* Local depot methylprednisolone injection for painful anal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 709–11.
- Brady CE III, Cooley BJ, Davis JC. Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology* 1989; 97: 756–60.
- Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, *et al.* Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 609–14.
- Wolkowicz AF, Luchtefeld MA. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 545–7.
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, *et al.* Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–53.
- Ouraghi A, Nieuviarts S, Mouguel JL, *et al.* [Infliximab therapy for Crohn's disease anoperineal lesions]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 949–56.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492–500.
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928–32.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–53.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, *et al.* Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650–6.
- Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430–8.
- Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, *et al.* Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707–13.
- Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, *et al.* SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(Suppl 1): S436. [Abstract 1117].
- Buchmann P, Keighley MR, Allan RN, *et al.* Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg* 1980; 140: 642–4.
- Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, *et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501–8.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
- Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31.
- Sands BE, Blank MA, Diamond RH, *et al.* Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127–36.

VU

NANCY, le 01 septembre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 2 septembre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur M.A. BIGARD

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 7 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

Introduction : Dans la maladie de Crohn, les ulcérations anales et les sténoses peuvent être invalidantes.

Objectif : Evaluer les résultats à long terme chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn périnéale non fistulisante traités par infliximab.

Méthode : Les dossiers médicaux de 99 patients avec une maladie de Crohn périnéale non fistulisante lors de la 1^{ère} injection ont été étudiés. Nous avons évalué les réponses complètes (cicatrisation des ulcérations et régression des sténoses) après induction du traitement par infliximab et au terme de la période de suivi.

Résultats : Quatre-vingt-quatorze patients (94,9%) avaient une ulcération, 22 (22,2%) avaient une sténose et 31 (31,3%) avaient une fistule périnéale drainée lors de la 1^{ère} perfusion d'infliximab. Après induction du traitement par infliximab, 40/94 (42,5%) des patients avec ulcération, 4/22 (18,2%) des patients avec sténose et 10/31 (32,2%) des patients avec fistule avaient une réponse complète. Huit patients étaient perdus de vue. Après un suivi médian de 175 semaines (13 à 459), les taux de réponses complètes pour les ulcères, les sténoses et les fistules étaient respectivement de 72,3% (68/94), 54,5% (12/22) et 54,8% (20/31). La réponse à long terme pour les ulcères profonds était associée à la prise concomitante d'un immunosuppresseur ($P=0,017$) et à l'âge des patients ($P=0,049$). Parmi les 12 patients présentant une régression complète de leur sténose, 6 bénéficiaient en même temps de dilatations anales. La réponse complète était associée au soulagement des douleurs périnéales et à la disparition des écoulements. Trois patients avec des ulcères ont développé un abcès.

Conclusion : Le traitement par infliximab est probablement efficace dans l'induction et le maintien de la réponse clinique pour les ulcérations périnéales.

Background : In Crohn's disease, anal ulceration and stricture can be disabling.

Aim : To evaluate long-term outcome of non-fistulizing perianal Crohn's disease under infliximab.

Methods : The medical records of 99 patients with non-fistulizing perianal Crohn's disease at first infliximab infusion were reviewed. Complete responses (ulceration healing or stricture regression) after induction infliximab therapy and at the maximal follow-up were assessed.

Results : Ninety-four patients (94.9%) had ulceration, 22 (22.2%) had stricture and 31 (31.3%) had draining perianal fistulas at first infliximab infusion. After infliximab induction therapy, 40/94 (42.5%) patients with ulceration, 4/22 (18.2%) with stricture and 10/31 (32.2%) with fistulas had a complete response. Eight patients were lost to follow-up. After a median follow-up of 175 weeks (range, 13-459), complete response rates for ulceration, stricture and fistulas were 72.3% (68/94), 54.5% (12/22) and 54.8% (20/31), respectively. Long-term response for cavitating ulcer was positively associated with concomitant immunosuppressant use ($P=0.017$) and older age ($P=0.049$). Among the 12 patients with complete regression of stricture, 6 patients also had anal dilatation. Complete response was associated with perianal pain relief and disappearance of soiling. Three patients with ulceration developed an anal abscess.

Conclusions : Infliximab therapy may be effective in inducing and maintaining response for ulceration.

TITRE EN ANGLAIS

Long-term outcome of non-fistulizing (ulceration, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS CLEFS :

Ulcération, sténose, fissure, maladie de Crohn périnéale, infliximab

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex