

Traitement des fistules anales réfractaires à l'Infliximab au cours de la maladie de Crohn: Mise au point

Management of anal fistulas in Crohn' disease after failure of Infliximab Runnig head: Fistule anale réfractaire à l'infliximab

Sarra Ben Azouz, Nour Elleuch, Wafa Dahmeni, Eya Hammami, Ahlem Brahem, Hanene Jaziri, Aida Ben Slema, Mehdi Ksiao, Ali Jmaa

Service de gastroentérologie, hôpital Sahloul Sousse, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction: Le traitement des fistules périanales complexes au cours de la maladie de Crohn (MC) reste un défi notamment après échec de l'Infliximab.

Objectif: Mise au point sur les différentes alternatives thérapeutiques de la fistule anale au cours de la MC réfractaires à l'Infliximab.

Méthodes: Recherche a été effectuée sur PubMed et Google Scholar. Les études de séries de malades, les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et les revues de la littérature ont été retenus. Les études d'observation isolée ou de recherche fondamentale, n'ayant pas encore d'applications pratiques ont été éliminées.

Résultats: Les anti-TNF notamment l'Infliximab restent l'option thérapeutique de choix avec une efficacité estimée à 60% et un taux de perte de réponse non négligeable. De nouvelles stratégies thérapeutiques permettraient d'offrir de nouvelles opportunités : par exemple, l'Ustekinumab pourrait être efficace après l'échec du traitement par les anti-TNF, bien que des études supplémentaires soient nécessaires. Les récentes guidelines suggèrent que l'injection de cellules souches mésenchymateuses est un traitement efficace et sûr pour les fistules complexes. D'autres options chirurgicales ont été proposées comme le lambeau rectal d'avancement, l'obturation du trajet fistuleux par de la colle ou le plug, la ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux mais toutes avec une efficacité limitée et discutable. Compte tenu du taux d'échec de toutes ces options, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Conclusion: Les fistules anales crohniennes présentent un vrai challenge thérapeutique. De nouvelles thérapeutiques médico-chirurgicales sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs.

Mots clés: Maladie de Crohn anopérinéale, fistule, Infliximab, échec, traitement

ABSTRACT

Introduction: Treatment of complex perianal fistulas in Crohn's disease remains a challenge especially after the failure of Infliximab.

Aim: Update on the different therapeutic alternatives for anal fistula in Crohn's disease after failure of Infliximab.

Methods: A research in the medical literature on PubMed and Google Scholar was carried out. We included cohort studies, reviews and randomized double-blinded therapeutic trials. Case reports and fundamental research studies have been excluded.

Results: Anti-TNF therapy, notably Infliximab remain the therapeutic option of choice. Since Infliximab efficacy has been estimated at 60%, with a significant loss-of response rate, new therapeutic strategies have been evaluated and may offer new opportunities for the management of anal fistulas: for example, Ustekinumab could be effective after failure of anti-TNF therapy, although further studies are required. Recent guidelines suggest that injection of mesenchymal stem cells is an effective and safe treatment for complex fistulas. Other surgical options have been proposed, such as endorectal advancement flap, fibrin glue injection, anal fistula plug and ligation of the intersphincteric fistula tract, but all with limited and debatable efficacy. Given the failure rate of all these options, new strategies are currently being evaluated.

Conclusion: Anal fistulas in Crohn's disease are a real therapeutic challenge. New medical and surgical therapies are currently being evaluated, with promising results.

Key words : Anoperineal Crohn's disease, fistula, Infliximab, failure, treatment

Correspondance

Sarra Ben Azouz

Service de gastroentérologie, hôpital Sahloul Sousse, Tunisie.

Email: sarahbenazouz1994@gmail.com

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une entérocolite inflammatoire chronique évoluant par poussées entrecoupées de rémissions (1). Outre les localisations classiques iléales et coliques, des localisations anopérinéales (LAP) sont fréquentes, et compliquent la maladie dans 22 à 80% des cas (2). Les fistules sont les manifestations anopérinéales les plus fréquentes au cours de la MC et sont classées en fistules simples et fistules complexes. Les anti-TNF-alpha constituent, à l'heure actuelle, le traitement médical de référence des fistules anales complexes. L'Infliximab (IFX) est le premier agent dont l'efficacité a été démontrée dans la fermeture des trajets fistuleux. Par ailleurs, son efficacité à long terme n'est pas certaine avec un taux d'échec de perte de réponse primaire et secondaire non négligeable (3,4). Dans ce cadre, plusieurs essais thérapeutiques ont été lancés testant de nouvelles alternatives pharmacologiques et chirurgicales après échec de l'IFX. C'est dans ce sens qu'on se propose d'étudier la prise en charge des fistules anales réfractaires à l'IFX au cours de la MC à travers une revue systématique de la littérature.

MÉTHODOLOGIE

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale sur PubMed et Google Scholar utilisant des combinaisons différentes de mots clés suivants en français : maladie de Crohn anopérinéale, fistule, Infliximab, échec, traitement et en anglais : anoperineal Crohn's disease, fistula, Infliximab, failure, treatment. Nous avons retenu les publications comportant des études de séries de malades, des essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et des revues de la littérature portant sur les avancées thérapeutiques en matière de fistule anale au cours de la maladie de Crohn. Les études d'observation isolée ou de recherche fondamentale, n'ayant pas encore d'applications pratiques ont été éliminées.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DES FISTULES COMPLEXES

La prise en charge des fistules est basée sur la dichotomie fistule simple / fistule complexe (3). En cas de fistules complexes, une prise en charge médico-chirurgicale est recommandée avec un drainage par séton. Le consensus de l'organisation européenne dédiée aux maladies inflammatoires intestinales (ECCO) propose en première intention comme traitement médical associé à la chirurgie, l'utilisation des anti-TNF α (IFX, adalimumab) une fois le problème septique réglé (5). L'efficacité de l'IFX dans la fermeture des fistules et le maintien de la réponse a été déjà démontrée. Dans le même sens, un traitement d'entretien par IFX permettait de diminuer le taux d'hospitalisation et le recours à la chirurgie chez les patients atteints de MC anopérinéale fistulisante (6).

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ÉCHEC DE L'INFLIXIMAB

L'échec de l'IFX en matière de fistule anale peut être soit primaire, retenu lors du bilan d'évaluation à six mois après le début de l'IFX soit secondaire défini par une rechute sous IFX suivant un épisode de rémission. Pour pouvoir retenir l'échec, un bilan comprenant un examen clinique minutieux, un dosage pharmacologique de l'infliximabémie ainsi que la recherche d'anticorps sériques anti IFX, une endoscopie digestive basse et au mieux une imagerie par résonance magnétique (IRM) périnéale est indispensable.

Cet échec est défini par la présence d'un ou plusieurs de ces critères :

- Fistule cliniquement active
- Abscès symptomatique
- Présence d'une image liquidienne (abcès, collection) >2 cm en IRM malgré un drainage chirurgical adéquat
- Hyperintensité importante en T2 en IRM ainsi que la persistance d'un réhaussement après injection de Gadolinium

Avant de retenir l'échec de l'IFX, quatre conditions doivent être retenus :

- Absence de toute suppuration locale profonde avant le début de l'IFX (7).
- La prescription de l'IFX est optimisée par les ATB afin de mieux contrôler les suppurations (8,9).
- L'IFX est prescrit en combothérapie afin de prévenir l'immunogénicité (10).
- L'infliximabémie ciblée dans la MC anopérinéale est relativement élevée par rapport à celle dans la MC luminale. En effet, une concentration sérique élevée de l'IFX était associée à une meilleure réponse des fistules périanales ainsi qu'à un taux plus élevé de rémission clinique et radiologique (11). Les cut off exigés diffèrent selon les études. Dans l'étude de Gregorio et al (12), une infliximabémie $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ à S2, $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ à S6, et $\geq 7 \mu\text{g/mL}$ à S14 était associée à un taux plus élevé de rémission à S14. D'autre part les anticorps anti IFX étaient plus retrouvés chez les patients ayant des fistules actives que ceux avec des fistules inactives (29,6% versus 1,6%, respectivement) (13).

TRAITEMENT MÉDICAL APRÈS ÉCHEC DE L'IFX

L' Adalimumab

L'efficacité de l'Adalimumab dans le traitement des fistules anales crohniennes a été prouvée. L'essai multicentrique en phase IIIb CHOICE a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'Adalimumab chez 83 patients atteints de MC avec une fistule périanales active en échec ou en perte de réponse à l'IFX. Environ 40% des patients ont présenté une guérison complète de la fistule (14). Dans le même sens, une autre étude incluant 117 patients avec des fistules actives, qui ont été randomisés pour recevoir l'Adalimumab contre le placebo pendant une année après induction par l'Adalimumab. Le taux de rémission des fistules était supérieur chez le groupe Adalimumab (33%

versus 13%) (15). Dans le consensus ECCO, l'Adalimumab est proposé de première intention dans la prise en charge de la MC périanale (très faible niveau de preuve et recommandation faible) (5).

Le Védolizumab

Le Védolizumab est un antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant le passage des lymphocytes des vaisseaux sanguins vers la muqueuse digestive au cours de la MC et de la rectocolite hémorragique. Cette intégrine est exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, on assiste à un recrutement anormalement élevé des lymphocytes ce qui amplifie et entretient l'inflammation intestinale.

Les lymphocytes T spécifiques de cette intégrine constituent 69% de l'ensemble des lymphocytes mis en évidence au niveau des fistules anopérinéales (16). Cette donnée souligne la place du Védolizumab dans la prise en charge de la MC anopérinéale.

Une étude française multicentrique observationnelle dans les centres du groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) a testé l'efficacité du Védolizumab dans les LAP au cours de la MC. Chez les patients avec une LAP active à l'initiation, le succès de la biothérapie était défini par l'efficacité clinique à 6 mois de traitement sans recours à un traitement médical (antibiotiques ou topiques locaux) ou chirurgical (drainage de suppuration, dilatation de sténose, stomie de décharge ou amputation abdomino-périnéale). Chez les 102 patients avec une LAP active dont 59,8% avec séton à l'initiation, le succès était atteint chez 22,5% des patients. Les sétons étaient retirés avec succès chez 15% des patients. En analyse multivariée, le facteur favorable au succès du Védolizumab était l'absence d'antibiotique à l'initiation de la biothérapie (Odds Ratio (OR) : 4,12 ; IC 95%: 1,06 -15,98 ; p 0,02). Le nombre ≥ 3 d'anti-TNF antérieurs ou d'autres biothérapies antérieures était un facteur défavorable au succès du Védolizumab (OR : 0,13 ; IC 95%: 0,02-1,09 ; p 0,01) (17).

L'étude GEMINI II a démontré que l'administration du Védolizumab à 8 semaines d'intervalle permettait une meilleure fermeture des orifices fistuleux par rapport au placebo (41,2% versus 11%) (18). Dans le même contexte, l'étude ENTERPRISE phase IV a étudié l'efficacité du Védolizumab dans la fermeture des orifices fistuleux en testant 2 schémas posologiques différents. Les résultats initiaux ont conclu à une fermeture d'au moins 50% des fistules à S30 chez 54% des patients. La fermeture de tous des fistules a été obtenue chez 46% des patients à S30 (19).

Dans le consensus ECCO, le Védolizumab ne peut être recommandé dans le traitement de la MC anopérinéale du fait de l'absence de données suffisantes (très faible niveau de preuve et recommandation faible) (5).

L'Ustekinumab

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k anti interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. Les essais ayant évalué l'efficacité de cette molécule dans la prise en charge de la fistule périnéale au cours de la MC sont limités.

Une étude néerlandaise observationnelle et prospective incluant 28 patients ayant une MC avec LAP de type fistule a démontré l'efficacité de l'Ustekinumab dans la MC anopérinéale. En effet, à S12 et S24 de traitement, une rémission clinique complète a été obtenue dans 14,3% et 35,7% respectivement et une réponse clinique jugée sur la diminution de l'activité des fistules a été observée dans 14,3 % pour les deux délais (20). L'étude IM-UNITI menée en 2017 a conclu à une fermeture complète des fistules chez 24,2% des patients sous Ustekinumab contre 14,1% sous placebo à S8. A S44, le taux de fermeture était de 80% versus 45,5% (21).

L'étude espagnole de Khorrami et al (22) incluant 116 patients parmi eux, 18 avaient des fistules périanales actives, a conclu à une amélioration dans 76% des cas au bout de 6 mois de traitement.

D'autre part, une étude française multicentrique observationnelle dans les centres du GETAID a évalué l'efficacité de l'Ustekinumab dans la prise en charge de la MC anopérinéale. Le succès, défini par l'efficacité clinique à 6 mois de la biothérapie sans recours à une autre alternative thérapeutique, était atteint chez 37,8% patients. Les sétons étaient retirés avec succès chez 33% des patients. En analyse multivariée, le facteur associé au succès de l'Ustekinumab était l'absence d'optimisation de la biothérapie (OR 2,52 ; IC 95%: 1,15-5,56 ; p 0,01) (23).

Selon une méta-analyse de neuf études incluant 396 cas traités par Ustekinumab pour des fistules anales, la réponse était estimée à 41%, 40% et 55% à S8, S24, et S52 respectivement. La rémission était jugée à 17%, 18% et 16,7% au bout de ces délais respectivement (24).

Dans le consensus ECCO, l'Ustekinumab ne peut être recommandé dans le traitement de la MC anopérinéale du fait de l'absence de données suffisantes (très faible niveau de preuve et recommandation faible) (5).

Le tableau 1 résume les différentes données ayant évalué l'efficacité de l'Ustekinumab dans la prise en charge de la MC anopérinéale.

Tableau 1. Etudes évaluant l'efficacité de l'Ustekinumab dans la maladie de Crohn anopérinéale

Etude, année	Type	Effectif	Objectifs	Taux de réponse	Période de suivi ou délai de l'évaluation
Khorrarni, 2016 (22)	Rétrospective	18	Réponse clinique	Taux de réponse clinique = 61%	6 et 12 mois
Plevris, 2021 (25)	Rétrospective	37	Réduction de l'hyperintensité et de la fibrose en comparaison à l'IRM initiale	Taux de réponse à 12,5% à 6 mois et 53,1% à 12 mois	6 et 12 mois
Straatmijer, 2021 (26)	Prospective	29		Taux de rémission de la fistule = 17,2%, 37,9% et 37,9% après 12, 24 et 52 mois	S12, 24 et 52
Attaubi, 2021 (24)	Prospective	18	Réponse clinique et rémission	Taux de réponse clinique 53,8%, 50% et 63,6% à S16, 24 et 52, respectivement. Pas de rémission complète	S8, 24 et 52
Chapuis-Biron, 2020 (23)	Rétrospective	148	Succès clinique Réponse radiologique	Succès clinique= 38,5% Réponse radiologique= 50%	6 mois
Biemans (2020) (20)	Prospective	28	Rémission de la fistule =résolution des fistules périanales à l'examen physique	Rémission clinique= 14,3% et 35,7% à S 12 et 24, respectivement	
Ma (2017) (27)	Rétrospective	45	Réponse = réduction de 50% du nombre des fistules actives rémission complète= fermeture des fistules à l'examen	Réponse clinique = 14,3% et 14,3% à S12 et 24, respectivement Taux de réponse clinique= 48,9% Taux de rémission clinique = 26,7% Taux de guérison transmurale = 31,1%	Durée de suivi médian 45,6 mois
Fumery (2020) (28)	Rétrospective	23	Réponse : amélioration clinique Rémission de la fistule : fermeture de la fistule	Taux de réponse clinique = 61% Taux de rémission clinique = 22%	Suivi moyen : 8,2 mois

Grefe de cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Le rationnel pour utiliser les CSM dans les manifestations anopérinéales de la MC et précisément dans les fistules complexes, est fondé sur les mécanismes physiopathologiques qui permettent la réparation tissulaire. En effet, la cicatrisation nécessite l'arrivée de différents types cellulaires à potentiel réparateur au niveau de la zone lésée. De ce fait, la transplantation de CSM est un moyen d'augmenter le nombre de cellules présentes localement pour initier la cicatrisation. De plus, le potentiel anti-inflammatoire et immunomodulateur de ces cellules permettrait d'améliorer les conditions locales et ainsi favoriser la réparation tissulaire.

L'évaluation de l'efficacité de l'injection des CSM a reposé sur la combinaison de deux principaux critères clinique et radiologique (29). Dans la littérature, il a été démontré que le taux d'efficacité globale des CSM rapporté varie de 58% à 62% dans les différentes études. Concernant la supériorité d'un type de cellules par rapport à l'autre selon leurs origines, c'est à dire autologues ou allogéniques, il n'y a pas d'études comparatives dans ce sens, c'est ainsi que l'ECCO ne recommande pas l'utilisation d'un type de cellules ou de l'autre (30). Le nombre de cellules injectées doit être proportionnel à la taille de la fistule. De façon générale, toutes les études retenues ont conclu à l'efficacité de cette technique, quel que soit l'origine de CSM, comme l'atteste une méta-analyse récente publiée en 2021, montrant un taux global de cicatrisation de 62,5 ± 20 % avec un OR à 0,21 (0,09 ; 0,32), $p < 0,005$ (31).

L'étude la plus importante ayant évalué l'efficacité et la sécurité des CSM dans le traitement des fistules

anopérinéales de la MC est l'étude (ADMIRE-CD), sous forme d'un essai de phase III prospectif multicentrique randomisé évaluant l'injection de cellules souches allogéniques issues du tissu adipeux contre placebo, publié en 2016 par Panes et al (32). Deux cent douze patients ont été randomisés (1:1) : 107 dans le groupe traité avec une seule injection de CSM adipeuses allogéniques et 105 dans le groupe placebo (solution saline). Les critères de jugement étaient cliniques : cicatrisation des orifices externes et radiologique par IRM réalisées en aveugle à la semaine 24. Les résultats ont montré qu'un taux de rémission significativement plus élevé était observé dans le groupe traité que dans le groupe placebo (50% versus 34%; $p=0,024$). Récemment, Panes et al. (33) ont publié les résultats à long-terme (52 semaines) de l'étude de phase III présentée ci-dessus. L'efficacité thérapeutique de l'injection de CSM observée à la semaine 24 a été maintenue à la semaine 52 : 56,3% des patients du groupe traité ont présenté une rémission clinique et radiologique contre 38,6% des patients du groupe placebo, avec une différence statistiquement significative ($p=0,01$).

A noter que des auteurs ont évalué l'efficacité de la fraction vasculaire stromale (FVS) dérivée de graisse autologue et qui correspond au culot cellulaire obtenu après digestion enzymatique des produits de lipoaspiration. L'utilisation de ce mélange hétérogène de cellules souches mésenchymateuses, immunitaires et endothéliales présente des avantages qui sont : la disponibilité, le coût relativement faible par rapport à celui des cellules souches adipeuses autologues. De plus, Ce produit détient également des propriétés

intéressantes qui sont l'angiogenèse, la régénération et l'immunomodulation (34,35).

L'inocuité de la greffe des CSM n'a pas été pour autant bien étudiée. Aucune complication n'a été rapportée à long terme dans l'étude ADMIRE. Par ailleurs, Barnhoorn et al (36) ont rapporté un cas de lymphome B associé à l'EBV quatre ans après l'injection de CSM.

Selon le consensus ECCO, l'injection de CSM allogéniques issues du tissu adipeux est une méthode efficace dont l'innocuité est certaine. Il en est de même pour les CSM autologues (30).

Oxygénothérapie hyperbare (OHB)

Le but de l'OHB est d'induire un effet angiogénique sur les tissus mous et une réparation des dommages endothéliaux, par amélioration de l'apport en oxygène dans les territoires hypovascularisés et donc de favoriser la cicatrisation des lésions. Bien que les études évaluant l'efficacité de l'OHB dans le traitement des fistules anales réfractaires de la MC soient peu nombreuses, les résultats de ces différents essais s'avèrent prometteurs. Feitosa et al (37) ont conclu à travers une étude incluant 25 patients ayant une MC anopérinéale à une fermeture complète des orifices fistuleux externes dans 80% des cas au bout de 43 séances. Parallèlement, Lansdorp et al (38) ont étudié l'efficacité de l'OHB sur 20 patients porteurs de fistules crohniennes durant 8 semaines. La réponse et la rémission clinique ont été observées dans 60% et 20% des cas respectivement. La valeur médiane de la protéine C réactive (CRP) ainsi que la calprotectine fécale a baissé de 4,2 à 2,2 mg/ml et de 399 à 31 µg/g respectivement. L'OHB s'avère bien tolérée et son innocuité est bien validée. L'incidence des effets secondaires était estimée à 0,1%. Ils consistaient principalement en des troubles visuels, des barotraumatismes et des troubles psychologiques. Aucun épisode de pneumothorax, ni de perforation digestive n'a été rapporté. Il faut par ailleurs souligner la principale limite de cette technique qu'est son effet suspensif (39).

Lambeau rectal d'avancement (LRA)

Le LRA est la technique chirurgicale la plus répandue dans la prise des fistules anales complexes. Elle consiste à obturer l'orifice primaire de la fistule par l'abaissement d'un lambeau de muqueuse, de sous-muqueuse et de musculaire qui est suturé de part et d'autre de cet orifice.

Actuellement, on ne dispose pas d'essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité du LRA dans la fistule anale au cours de la MC. Néanmoins, nous rapportons quelques expériences de centres tertiaires dans la prise en charge des fistules crohniennes et non crohniennes ainsi que du traitement des fistules recto-vaginales. Globalement, la cicatrisation de la fistule a été notée chez deux tiers des malades (40). Un essai contrôlé randomisé récent multicentrique a conclu à la supériorité du LRA par rapport à l'insertion d'un bouchon de bio collagène en matière de fistule anale cryptogénique (38% versus 66% de rechute à 12 mois respectivement) (41). Ainsi,

cette alternative thérapeutique pourrait être proposée par extrapolation dans le traitement des fistules anales crohniennes notamment lorsque l'orifice interne est large.

Une autre étude rétrospective évaluant l'efficacité du LRA a conclu à une réponse clinique et radiologique dans 60% et 50% des cas respectivement au bout d'un délai moyen de 6 mois avec une récurrence estimée à 19% des cas au bout de 14,5 mois (42).

Selon Roper et al (43), les facteurs associés à l'échec de cette technique étaient l'atteinte iléale associée, la proctite sévère ainsi qu'une stomie de dérivation antérieure. Le taux d'incontinence rapporté était de 8% selon une revue systématique (44).

Selon le consensus ECCO, le LRA est une option thérapeutique dans la prise en charge des fistules complexes au cours de la MC (30).

Ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux (LIFT)

La ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux, intitulée LIFT pour « Ligation of Intersphincteric Fistula Tract », constitue l'une des plus récentes techniques chirurgicales d'épargne sphinctérienne pour le traitement des fistules anales. Elle consiste à ligaturer et à sectionner le trajet fistuleux en l'abordant par l'espace intersphinctérien. Cette technique a pour objectif de traiter la fistule tout en respectant l'anatomie et la fonction du sphincter anal (45).

Une revue systématique publiée par Sirany et al (46) a démontré l'efficacité de la LIFT dans la prise en charge des fistules anales crohniennes réfractaires. Cette efficacité variait entre 47% et 95%.

Une étude rétrospective menée par le groupe Amsterdam a évalué l'efficacité et l'innocuité de la LIFT et de la LRA. La réponse clinique obtenue avec la LIFT était meilleure que celle avec la LRA (89% versus 60%) Le taux de rechute (21% versus 19%) ainsi que la réponse radiologique (52% versus 47%) étaient presque similaires dans les 2 groupes. Le taux d'incontinence était à 16% et 21% respectivement (47).

Dans le même sens, une méta-analyse récente a comparé l'efficacité du LRA à la LIFT dans la MC anopérinéale. Le taux de réponse était presque similaire tandis que le taux d'incontinence était plus important dans le groupe traité par LRA (7,8% versus 1,6%) (48).

Selon le consensus ECCO, la technique LIFT est une option thérapeutique des fistules anales complexes au cours de la MC (30).

Obturation du trajet fistuleux par de la colle biologique

L'injection de colle biologique dans le trajet fistuleux consiste à injecter des facteurs de coagulation associés à de l'aprotinine. Une fois en place, la colle s'organise sous la forme d'un réseau de fibrine adhérent, qui est secondairement colonisé par les fibroblastes du patient. L'efficacité de la colle biologique a été évaluée dans un essai randomisé multicentrique en 2010. L'écoulement par le trajet fistuleux était tari chez un tiers des malades traités par colle biologique au bout de huit semaines

(contre 16 % sous placebo ; $p=0,04$) avec un bénéfice significativement meilleur en cas de fistule simple. En revanche, le taux de récurrence à court terme était important puisque seulement 6 à 11 % des malades gardaient un résultat anatomique satisfaisant (49). Selon une autre étude, l'obturation à la colle biologique a permis la fermeture des fistules dans 57% des cas au bout de 2 ans sans effets secondaires (50).

Selon le consensus ECCO, l'injection de la colle peut être proposée comme alternative thérapeutique dans la MC anopérinéale mais avec une efficacité limitée (30).

Obturation par plug

Son principe consiste en la fermeture du trajet fistuleux par un bouchon prothétique fabriqué issu de la sous-muqueuse intestinale porcine ou de tissu synthétique biodégradable. Cette technique aboutit à la colonisation secondaire par les fibroblastes et à une fibrose du trajet fistuleux au bout de 2 à 3 mois. Les études évaluant l'efficacité de cette technique sont peu nombreuses. Une étude de phase I a combiné l'injection de CSM autologues issues du tissu adipeux à l'obturation par plug. Une réponse clinique et radiologique a été obtenue dans 83% des cas à 6 mois (51). Parallèlement, une étude française a comparé le drainage par sétou à l'obturation par plug chez 54 patients. La fermeture de la fistule a été obtenue à S12 dans 32% et 23% des cas respectivement (52).

Le consensus ECCO considère que l'obturation par plug des fistules anales ne peut être une option thérapeutique de pratique courante puisque la mise en place de sétou qui est considéré comme technique plus pratique est aussi efficace (30).

Stomie de dérivation

Le rationnel de la réalisation d'une stomie de dérivation dans la prise en charge des LAP de MC repose sur l'existence d'une relation entre le flux fécal et l'activité inflammatoire. En effet, la dérivation du flux fécal peut permettre une diminution de l'atteinte inflammatoire au niveau de l'orifice primaire de la fistule anopérinéale.

A l'ère de la biothérapie, les stomies de dérivation sont plutôt considérées comme étant une mesure temporaire afin d'optimiser l'effet du traitement médical. Yamamoto et al. (53) ont étudié l'efficacité de la dérivation du flux fécal en cas de LAP de MC chez 31 patients. Dans cette étude, la cicatrisation des LAP était obtenue chez 80% des patients dérivés, soulignant donc une efficacité très prometteuse. Toutefois, une récurrence à long terme des LAP était observée chez près de 70% de ces patients. Récemment, une étude a évalué les résultats à long terme de la stomie de dérivation associée ou non à la proctectomie chez 82 patients. La fermeture des fistules était plus observée dans le groupe chez qui la proctectomie était pratiquée (83% versus 53%) (54). L'administration concomitante de biothérapie était indépendamment associée à la fermeture de la stomie et le non recours à la proctectomie. A travers une méta-analyse, Singh et al (55) ont évalué la réponse à la stomie de dérivation chez des patients ayant une MC anopérinéale ainsi que le taux

d'un éventuel rétablissement de la continuité digestive. Ce dernier n'était atteint que chez un tiers des patients alors qu'une réponse clinique favorable n'était obtenue que chez 17% des patients. L'absence d'atteinte rectale était le facteur majeur associé à la fermeture de la stomie. En conclusion, les stomies de dérivation pourraient être une option après échec des biothérapies. Néanmoins, les chances de restaurer la continuité digestive restent limitées.

TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Grâce aux progrès techniques, la fistulotomie endoscopique, l'incision, le drainage et la mise en place de sétou par voie endoscopique sont devenus possibles. Des séries ont décrit la technique de fermeture des fistules digestives par le système over-the-scope clip (OTSC) avec une évolution favorable dans 60% des cas. Cette technique a été également décrite dans la réparation des fuites anastomotiques suite à une pochite, les fistules entérocutanées et plus récemment les fistules anales au cours de la MC (56,57). L'OTSC était pratiqué dans une série rétrospective de 10 cas ayant une fistule anale réfractaire dont six étaient suivis pour MC. La fermeture des fistules a été notée dans 70% des cas au bout d'un délai moyen de 72 jours (58). La combinaison d'une dissection sous-muqueuse du pourtour fistuleux combinée à la fermeture par clip (OTSC) a été suggérée par certains auteurs afin de favoriser la fusion du tissu apposé avant la mise en place du clip (59,60); ceci par analogie au curetage chirurgical de la fistule qui est associé à un taux de succès élevé. Les outils de suture endoscopique sont actuellement disponibles mais leur usage n'est pas encore de pratique courante.

CAS PARTICULIERS DES FISTULES RECTOVAGINALES (FRV)

La fistule rectovaginale est une communication anormale entre le rectum et le vagin à travers la cloison rectovaginale. Selon le siège de la communication entre le rectum et le vagin, on distingue :

Les FRV hautes : faisant communiquer le tiers supérieur du vagin avec l'ampoule rectale.

Les FRV basses : orifices plus proches de la vulve et de l'anus

Les fistules ano-vulvaires : se développent entre le canal anal et la partie postérieure de la vulve et des grandes lèvres.

Le traitement des FRV au cours de la MC est un véritable défi. En effet, l'efficacité de l'IFX est moins bonne et moins soutenue du fait de la faible vascularisation de la cloison rectovaginale. On peut recommander le recours temporaire à un traitement par antibiotique et un drainage par sétou non serré (6). La fistulectomie et la fistulotomie sont contre indiquées du fait du risque d'incontinence et du retard de cicatrisation qu'elles induisent. La colle biologique et le plug n'ont pas fait la preuve d'efficacité significativement supérieure à

l'ablation simple par séton (49). La graciloplastie est très peu utilisée au cours de la MC du fait de sa complexité (61). Les lambeaux d'abaissement (rectal ou vaginal) peuvent être proposés comme alternative chirurgicale avec un taux de succès d'environ 71%. Une méta-analyse a comparé les résultats du lambeau d'avancement réalisé par voie rectale versus voie vaginale dans le cadre de FRV de MC. Le taux de fermeture de la FRV était de 54,2% pour la voie rectale versus 69,2% pour la voie vaginale avec une différence non statistiquement significative. Par ailleurs, il faut souligner que le lambeau rectal est techniquement impossible en cas de sténose anale ou de sclérose de la paroi rectale (62).

CONCLUSION

La localisation anopérinéale de la MC présente pour le praticien un vrai challenge thérapeutique notamment devant le taux d'échec non négligeable de l'IFX. De nouvelles thérapies médico-chirurgicales sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs.

Liste des abréviations:

MC: maladie de Crohn

LAP: localisations ano-périnéales

IFX: infliximab

LAP: lésions ano-périnéales

OR: odds ratio

CSM: cellules souches mésenchymateuses

FVS: fraction vasculaire stromale

CRP: protéine C réactive

LRA: Lambeau rectal d'avancement

LIFT: Ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux

RÉFÉRENCES

- Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015 Nov;8(6):352–9.
- Ruffolo C, Citton M, Scarpa M, et al. Perianal Crohn's disease: is there something new? *World J Gastroenterol*. 2011 Apr 21;17(15):1939–46.
- Bouchard D, Abramowitz L, Bouguen G, et al. Anoperineal lesions in Crohn's disease: french recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol*. sept 2017;21(9):683–91.
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1508–30.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876–85.
- Diffaa A, Hlili F, Eddaghaj I, et al. La prise en charge des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn: revue de la littérature. *J Afr Hépatogastroentérologie*. 2012 Mar;6(1):10–4.
- Lopez N, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun 3;13(6):563–77.
- Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2512–2556.e9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
- Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;11(8):975–981.e4.
- De Gregorio M, Lee T, Krishnaprasad K, Amos G, et al. P399 Higher anti-tumour necrosis factor-alpha drug levels are associated with improved radiological outcomes in patients with perianal fistulizing Crohn's disease: A retrospective multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2021 May 27;15(Supplement_1):S408–9.
- Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):933–40.
- Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(10):1228–39.
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009 Jul 1;58(7):940–8.
- De Krijger M, Buskens CJ, Wildenberg ME, Verseijden C, De Jonge WJ, Ponsioen CY. P044 T cells expressing integrin $\alpha 4\beta 7$ are abundant in fistula tracts of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 16;12(supplement_1):S114–S114.
- Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, et al. Vedolizumab For Perianal Crohn's Disease: A Multicentre Cohort Study In 151 Patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Apr;51(7):719–727.
- Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulizing Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis*. 2018 Apr 27;12(5):621–626.
- Schwartz DA, Peyrin-Biroulet L, Lasch K, Adsul S, Danese S. Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):1059–1067.e9.
- Biemans VBC, Van Der Meulen - De Jong AE, Van Der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):33–45.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
- Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1662–9.
- Chapuis-Biron C, Kirchgessner J, Pariente B, et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2020 Nov;115(11):1812–20.
- Attaoui M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Jan 2;56(1):53–8.
- Plevris N, Fulforth J, Siakavellas S, et al. Real-world effectiveness and safety of ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: the Scottish ustekinumab cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;36(8):2067–75.
- Straatmijer T, Biemans VBC, Hoentjen F, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8;15(11):1920–30.
- Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(9):1232–43.
- Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Feb 1;15(2):222–7.
- Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, Trebol J, Garcia-Arranz M, Garcia-Olmo D. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2012 May;27(5):595–600.

30. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb;14(2):155-68.
31. Cao Y, Su Q, Zhang B, Shen F, Li S. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jan;12(1):32.
32. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet*. 2016 Sept;388(10051):1281-90.
33. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1334-1342.e4.
34. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Feb;69(2):170-9.
35. Serrero M, Grimaud F, Philandrianos C, Visée C, Sabatier F, Grimaud JC. Long-term Safety and Efficacy of Local Microinjection Combining Autologous Microfat and Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Refractory Perianal Fistula in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2335-2337.e2.
36. Barnhoorn MC, Van Halteren AGS, Van Pel M, et al. Lymphoproliferative Disease in the Rectum 4 Years After Local Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Refractory Perianal Crohn's Fistulas: A Case Report. *J Crohns Colitis*. 2019 May 27;13(6):807-11.
37. Feitosa MR, Parra RS, Machado VF, et al. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy in Refractory Crohn's Disease: An Observational Study. Ricci C, editor. *Gastroenterol Res Pract*. 2021 Apr 26;2021:1-8.
38. Lansdorp CA, Gecse KB, Buskens CJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Mar;53(5):587-97.
39. Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckley JC, Siegel CA. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(11):1266-75.
40. Sugrue J, Mantilla N, Abcarian A et al. Sphincter-Sparing Anal Fistula Repair: Are We Getting Better? *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):1071-7.
41. Bondi J, Avdagic J, Karlbom U et al. Randomized clinical trial comparing collagen plug and advancement flap for trans-sphincteric anal fistula. *Br J Surg*. 2017 Jul 13;104(9):1160-6.
42. Van Praag E, Stellingwerf M, Van Der Bilt J, Gecse K, Bemelman W, Buskens C. P653 Ligation of the intersphincteric fistula tract vs. endorectal advancement flap for high perianal fistulas in Crohn's disease: a retrospective cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019 Jan 25;13(Supplement_1):S445-6.
43. Roper MT, Trinidad SM, Ramamoorthy SL, et al. Endorectal Advancement Flaps for Perianal Fistulae in Crohn's Disease: Careful Patient Selection Leads to Optimal Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2019 Nov;23(11):2277-84.
44. Stellingwerf ME, Van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019 Jun;3(3):231-41.
45. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007 Mar;90(3):581-6.
46. Sirany AME, Nygaard RM, Morken JJ. The Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract Procedure for Anal Fistula: A Mixed Bag of Results. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jun;58(6):604-12.
47. Van Praag E, Stellingwerf M, Van Der Bilt J, Gecse K, Bemelman W, Buskens C. P653 Ligation of the intersphincteric fistula tract vs. endorectal advancement flap for high perianal fistulas in Crohn's disease: a retrospective cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019 Jan 25;13(Supplement_1):S445-6.
48. Stellingwerf ME, Van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019 Jun;3(3):231-41.
49. Grimaud J, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L et al. Fibrin Glue Is Effective Healing Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2275-2281.e1.
50. Vitton V, Gasmi M, Barthet M, Desjeux A, Orsoni P, Grimaud JC. Long-term healing of Crohn's anal fistulas with fibrin glue injection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun;21(12):1453-7.
51. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):59-62.e2.
52. Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2016 Feb;10(2):141-8.
53. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Effect of Fecal Diversion Alone on Perianal Crohn's Disease. *World J Surg*. 2000 Oct;24(10):1258-63.
54. McCurdy JD, Reid J, Yanofsky R, et al. Fecal Diversion for Perianal Crohn Disease in the Era of Biologic Therapies: A Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Feb 1;28(2):226-33.
55. Singh S, Ding NS, Mathis KL, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):783-92.
56. Wei Y, Gong JF, Zhu WM. Endoscopic closure instead of surgery to close an ileal pouch fistula with the over-the-scope clip system. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9(2):95.
57. Yzet C, Brazier F, Sabbagh C, et al. Endoscopic Treatment of Enterocutaneous Fistulas in Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*. 2022 May;65(5):721-6.
58. Mennigen R, Laukötter M, Senninger N, Rijcken E. The OTSC® proctology clip system for the closure of refractory anal fistulas. *Tech Coloproctology*. 2015 Apr;19(4):241-6.
59. Matano Y, Zianne M, Omura H, Hayashi N, Miwa K. Successful endoscopic closure of a refractory postoperative rectovaginal fistula. *Endosc Int Open*. 2019 Jun;07(06):E796-9.
60. Wallenhorst T, Jacques J, Bouguen G, et al. Successful Closure of a Rectal Fistula of Crohn's Disease Using Endoscopic Submucosal Dissection Combined With an Over-the-Scope Clip. *Am J Gastroenterol*. 2019 Sep;114(9):1416-1416.
61. Lefevre JH, Bretagnol F, Maggiori L, et al. Operative results and quality of life after gracilis muscle transposition for recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1290-5.
62. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. *Colorectal Dis* 2010 Dec;12(12):1183-91.