

L'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de la maladie de Crohn perineale a l'ère de l'Infliximab : un regain d'intérêt ?

Haykel Bedioui, Amin Makni, Houcine Magherbi, Zoubeir Ben Safta

Service de chirurgie générale A, Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie
Faculté de Médecine de Tunis
Université de Médecine Tunis - El Manar

H. Bedioui, A. Makni, H. Magherbi, Z. Ben Safta

H. Bedioui, A. Makni, H. Magherbi, Z. Ben Safta

L'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de la maladie de Crohn perineale a l'ère de l'Infliximab : un regain d'intérêt ?

Hyperbaric oxygen in the treatment of perineal Crohn's disease era of Infliximab: a renewal interest?

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°06/07) : 427 - 430

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°06/07) : 427 - 430

RÉSUMÉ

Pré-requis: Malgré le nombre croissant des moyens thérapeutiques et l'introduction récente de nouvelles molécules de plus en plus actives dans son arsenal thérapeutique, les lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn demeurent de prise en charge délicate. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) avait constitué avant l'ère de l'Infliximab, une approche thérapeutique intéressante dont la place actuelle reste à préciser.

But : Evaluer l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans la maladie de Crohn anopérinéale et préciser sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Méthodes: Revue de la littérature

Résultats: L'oxygénothérapie hyperbare a été utilisée dans les années 90 date à laquelle la biothérapie ne faisait pas partie de l'arsenal thérapeutique de la maladie de Crohn. La recherche effectuée a permis de recenser seulement 9 publications évaluant l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des fistules anales réfractaires de la maladie de Crohn. Parmi les 9 publications, nous n'avons retenue que quatre dont deux essais cliniques et deux cas cliniques. Le nombre total des patients était de 22 répartis en 12 femmes et 10 hommes. L'âge moyen des patients était de 37 ans. Le nombre moyen de séance était de 42 séances. Une rémission a été observée chez 15 patients (68.18%) alors qu'avec l'Infliximab ce taux est de 66%. Les effets indésirables étaient observés chez 2 patients (16.6%). En effet, au lieu de les considérer comme deux alternatives différentes, il convient de les associer en vue d'obtenir une synergie permettant d'augmenter le taux de réponse, d'écourter la cicatrisation et surtout de diminuer le taux de récurrence. Seule une étude prospective randomisée contrôlée (avec deux bras: biothérapie seule versus biothérapie associée à l'oxygénothérapie hyperbare) pourrait permettre d'insérer cette technique dans l'arsenal thérapeutique des lésions périnéales de la maladie de Crohn.

SUMMARY

Background: Despite the growing number of therapeutic methods and the recent introduction of new drugs more active in the therapeutic arsenal, lesions of the ano-perineal Crohn's disease remains difficult to support. Hyperbaric oxygen (HBO) was made before the era of infliximab, an interesting therapeutic approach in which the current position remains unclear.

Aim: To assess HBO efficacy in the treatment of anal fistulas refractory Crohn's disease.

Methods: Literature review.

Results: Hyperbaric oxygen therapy was used in the 90's when the biotherapy was not part of the armamentarium for Crohn's disease. Research conducted has identified only nine publications evaluating the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of anal fistulas refractory Crohn's disease. Among the nine publications, we have retained only four: two clinical trials and two clinical cases. The total number of patients was 22: 12 women and 10 men. The average age of patients was 37 years. The average number of session was 42 sessions. Remission was observed in 15 patients (68.18%) whereas with Infliximab rate is 66%. Adverse events were observed in 2 patients (16.6%). Indeed, instead of considering them as two different alternatives, it should be combined to obtain a synergy to increase response rates, shorten the healing and especially to decrease the recurrence rate. Only a prospective randomized controlled trial (with two arms: biotherapy versus biotherapy associated with hyperbaric oxygen therapy) could accommodate this technique in the armamentarium of perineal lesions of Crohn's disease.

Mots-clés

Maladie de Crohn, lésions anopérinéales, biothérapie, Infliximab, oxygénothérapie hyperbare

Key-words

Crohn's disease, perineal lesions, biotherapy, Infliximab, Hyperbaric oxygen therapy.

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) avait constitué dans les années 90, avant l'ère de l'Infliximab, une approche thérapeutique intéressante offrant de bons résultats avec peu d'effets indésirables. Actuellement, cette méthode a été abandonnée depuis l'avènement des biothérapies. Cependant, malgré l'arsenal thérapeutique fourni et l'avènement de nouvelles molécules efficaces, la prise en charge des lésions anopérinéales de Crohn se heurte parfois à un échec amenant à une impasse thérapeutique. C'est dans ces situations que l'oxygénothérapie hyperbare pourrait trouver sa place. Nous avons réalisé ce travail dans le but d'évaluer l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans la maladie de Crohn anopérinéale et préciser sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons effectué une recherche bibliographique dans la base de données 'Medline' utilisant les mots clés suivants: "Hyperbaric Oxygenation" AND "Crohn Disease". La recherche a été limitée à la période allant de septembre 1989 à février 1999. Nous avons retenu les publications anglophones et francophones comportant des études de séries de malades, des essais thérapeutiques et des revues de la littérature. Deux examinateurs indépendants ont extrait les données suivantes de chacun des articles retenus: Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients; la stratégie de la prise en charge médico-chirurgicale; le protocole

de l'OHB; les effets indésirables relatifs à l'OHB et les résultats thérapeutiques. Ce dernier a été codé : rémission clinique (cicatrisation de 100% des trajets fistuleux initialement productifs), réponse clinique (cicatrisation \geq 50% des trajets fistuleux) et échec clinique < 50% trajets fistuleux).

RESULTATS

La recherche effectuée a permis de recenser seulement 9 publications (1-9) évaluant l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des fistules anales réfractaires de la maladie de Crohn. Parmi les neuf publications, nous n'avons retenue que quatre dont deux essais cliniques et deux cas cliniques (3-6). Nous avons exclus deux essais dont l'un traite des modifications immunologiques et le deuxième était écrit en russe. Les trois autres étaient exclues car les cas ont été insuffisamment décrits dans 2 publications et il s'agissait d'une revue de la littérature dans 1 cas. Nous avons effectué une synthèse qualitative des données cliniques disponibles plutôt qu'une méta-analyse, en raison du faible nombre d'études et de l'hétérogénéité des données disponibles.

Le nombre total des patients était de 22 répartis en 12 femmes et 10 hommes. L'âge moyen des patients était de 37 ans (Extrêmes: 20 et 64 ans). Une prédominance féminine (12 Femmes / 10 Hommes) a été notée. La maladie de Crohn évoluait depuis 9.62 ans en moyenne (Extrêmes : 0.6 et 40 ans). L'atteinte périnéale était diagnostiquée depuis 4.29 ans en moyenne (Extrêmes : 0.3 et 12 ans). L'indication de l'OHB

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des 22 patients colligés

Auteurs	Age / Sexe	Durée LAP (année)	Type de lésion	Atteinte digestive	Traitement médical	Traitement associé	Pression (atm)	de la séance (heure)	Nombre de séance	Résultat	Effets indésirables
Brady (3) 1989	1 M		Abcès/ fistule	Colique	6MP/ 5 ASA	ATB	2.4	2		Rémission	Troubles visuels
Nelson et al (4) 1990	1 49 / M	10	Abcès/ fistule	Colique	AZA /ASA	ATB+ Chirurgie	2	2	64	Rémission	0
	1 58 / F	2	Fistule	Colique	Azulfidine	0	2.5	1.5	20	Rémission	0
	2 30 / M	6	Fistule	Colique	5ASA	0	2.5	1.5	20	Rémission	0
	3 36 / F	8	Fistule	Colique	Azulfidine	0	2.5	1.5	60	Rémission	0
Lavy et al (5) 1994	4 51 / F	6	Fistule	Colique	5ASA	0	2.5	1.5	40	Rémission	0
	5 34 / F	4	Fistule	Colique	Azulfidine	0	2.5	1.5	40	Rémission	0
	6 30 / M	12	Fistule	Colique	5ASA	0	2.5	1.5	40	Réponse	0
	7 59 / M	10	Fistule	Colique	Azulfidine	0	2.5	1.5	20	Rémission	0
	8 64 / M	1	Fistule	Colique	Azulfidine	0	2.5	1.5	60	Rémission	0
	9 40 / M	8	Fistule	Iléale	5ASA	0	2.5	1.5	60	Réponse	0
	10 34 / M	18	Fistule	?	0	0	2.5	1.5	60	Rémission	0
	1 32 / F	2	Fissure/ fistule	?	5ASA/ AZA	Zinc	2.5	2	36	Réponse	0
	2 31 / F	6	Fissure/ fistule	?	5ASA	Zinc	2.5	2	30	0	0
	3 36 / F	4	Fistule	?	0	ATB	2.5	2	30	0	0
4 33 / F	6	Fistule	?	AZA	ATB	2.5	2	55	Rémission	0	
Colombel et al (6) 1995	5 28 / F	27	Fistule	?	0	ATB + Chirurgie	2.5	2	36	Rémission	0
	6 28 / M	4	Fistule	?	AZA	ATB + Chirurgie	2.5	2	40	Rémission	0
	7 20 / F	3	Fissure/ fistule	?	5ASA	Chirurgie	2.5	2	33	Rémission	0
	8 20 / F	2	Fissure/ fistule	?	5ASA	chirurgie	2.5	2	31	Rémission	0
9 22 / M	10	Fissure/sténose	?	AZA/ 5 ASA	ATB	2.5	2	Arrêtée	0	Barotraumatisme	
10 46 / F	2	Fissure/ fistule	?	5 ASA	ATB	2.5	2	Arrêtée	0	Claustrophobie	
Total	22	37.19 (20-64)	4.29 (0.3-12)						42.1 (20-67)	15 Rémissions 3 Réponses 4 Echecs	

était dans tous les cas une forme réfractaire de la maladie de Crohn anopérinéale résistante aux thérapeutiques disponibles à l'époque (Salicylates, Métronidazole et Immunosuppresseurs). L'oxygénothérapie était administrée à 100% d'oxygène avec une pression de 2 à 2.5 atmosphères. La durée des séances variait de 1.5 à 2h avec un nombre moyen de 42 séances (Extrêmes : 20 et 67 séances). Une rémission complète a été observée chez 15 patients (68.18%). Les effets indésirables étaient observés chez 2 patients (16.6%) à type de troubles visuels dans un cas et de barotraumatisme dans l'autre cas. Le traitement a été arrêté chez deux patients: un patient claustrophobe et le patient qui avait présenté un barotraumatisme. Les principales caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients sont résumées dans le tableau 1.

DISCUSSION

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn en particulier dans sa forme ano-périnéale pose des problèmes thérapeutiques (1). Leur caractère réfractaire se définit par leur persistance malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (2). Ces dernières années, cette entité a bénéficié de plusieurs avancées thérapeutiques dont l'Infliximab dont l'efficacité n'est plus à démontrer. Même si le nombre d'essais cliniques traitant de l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des fistules anales réfractaires de la maladie de crohn est relativement faible, l'examen qualitatif de cette documentation met en évidence des données probantes quant à l'efficacité de cette approche thérapeutique (3-6).

Il convient de rappeler que l'idée d'utiliser l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des fistules anales réfractaires de la maladie de crohn remonte à 1989 quand Brady (3) avait publié des résultats surprenants chez un patient qui a posé des problèmes thérapeutiques et chez qui les traitements conventionnels à l'époque se sont soldés souvent par des échecs. Depuis, 21 autres cas ont été rapportés. Malgré la qualité moyenne des études retenues qui portent sur un faible effectif de patients et qui souffrent de biais méthodologiques, notre travail a montré que l'OHB peut donner de bons résultats. Cependant, les auteurs utilisent des protocoles différents du point de vue concentrations, débits et pressions d'oxygène administrés. Mais surtout du point de vue durée des séances et nombre de cures. En effet si Colombel et Lavy avaient administré 2.5 atm, Brady et Nelson avaient utilisé respectivement 2.4 et 2 atm. Le délai d'obtention d'une rémission était différent selon les séries allant de 20 à 67 séances.

Le but de l'OHB est une augmentation du transport sanguin de l'oxygène lié à une augmentation du contenu sanguin en oxygène dissous. Le mécanisme d'action au cours de la maladie de crohn serait multifactoriel associant une amélioration de la cicatrisation par néo-angiogenèse. Cette dernière est secondaire à la stimulation des macrophages et à la synthèse de collagène par les fibroblastes. En plus de l'action antimicrobienne, s'ajoute la potentialisation du Métronidazole dont l'action est

en partie dépendante de la pression locale en oxygène (7-10). Les effets indésirables de l'OHB sont : les troubles visuels, les barotraumatismes et les convulsions. Ils ont été estimés à 4 pour 1000 selon la série de Colombel et al (6). Les facteurs limitant l'utilisation de l'OHB sont : la claustrophobie qui a été observée chez un patient de la série de Colombel et al (6) et la pathologie barotraumatique également survenue chez un patient ayant conduit à l'arrêt de l'OHB. En dehors des cas particuliers de pneumothorax non drainé et de l'épilepsie non stabilisée, les contre-indications absolues sont relativement rares. Depuis la publication des deux essais contrôlés, celui de Present et al (11) et celui de Sands et al (12) qui avaient démontré l'efficacité de l'infliximab dans le traitement des fistules périnéales de la maladie de Crohn, la prise en charge a été profondément modifiée. La plupart des auteurs s'accordent désormais sur le fait que les meilleurs résultats, dans le traitement des fistules réfractaires de la maladie de Cohn, sont obtenus par l'association de plusieurs approches allant du drainage par séton aux traitements systémiques et en particulier la biothérapie (13, 14). Cependant dans de rares cas, toutes ces ressources thérapeutiques restent inefficaces, il est justifié de recourir à l'oxygénothérapie hyperbare afin d'éviter une chirurgie mutilante à type d'amputation abdomino-périnéale. Chez des malades jeunes ou du moins retarder le recours à cette alternative lourde. L'OHB reste une méthode thérapeutique admise consensuellement (Grade C de recommandation) dans la prise en charge des LAP de Crohn (15, 16). Certes elle s'est développée rapidement dans les années 90 pour être détrônée et oubliée depuis l'avènement des anti-TNF alpha. Certes il est difficile de comparer l'OHB et biothérapie du fait du biais chronologique mais il semblerait que l'efficacité de l'OHB est identique à l'Infliximab, avec moins d'effets indésirables, un coût moindre et peu de contre indication (Tableau 2) (17).

Tableau 2 : Prise en charge de l'arrêt cardiaque : La chaîne de survie

	Oxygénothérapie hyperbare	Infliximab
Coût par cure (dinar Tunisien)	5000	11000
Prise en charge par la sécurité sociale	Oui	Oui *
Autorisation de mise sur le marché	...	2003 *
Durée traitement (semaines)	8	6 *
Complications	Rares (les barotraumatismes, les traumatismes pulmonaires, les convulsions)	Réactions au cours des perfusions / immunogénicité/ induction d'anticorps anti-DNA/ complications infectieuses (la tuberculose)
Précautions	Electrocardiogramme/ radiographie du thorax	Multiples (dépistage de la tuberculose, vaccination...)
Taux de réponse (%)	68	66 *

* par Serghini et al (17)

En fait à la place de les considérer comme deux alternatives différentes, il conviendrait de les associer en vue d'obtenir une synergie permettant d'augmenter le taux de réponse, d'écourter la cicatrisation et surtout de diminuer le taux de récurrence à l'arrêt de l'Infliximab. Seule une étude prospective randomisée contrôlée (avec deux bras: biothérapie seule versus biothérapie associée à l'oxygénothérapie hyperbare) pourrait permettre d'insérer cette technique dans l'arsenal thérapeutique des lésions périnéales de la maladie de Crohn.

Références

- 1- Regimbeau JM, Panis Y, De Parades V, Valleur P, Marteau P. Les manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol* 2000; 24: 36-47.
- 2- Atienza P. Fistules ano-périnéales réfractaires de la maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31: 404-11.
- 3- Brady CE. Hyperbaric oxygen and perineal Crohn's disease: A follow-up. *Gastroenterology* 1993;105:1264.
- 4- Nelson EW, Bright DE, Villar LF. Closure of refractory perineal Crohn's lesion: Integration of hyperbaric oxygen into case management. *Dig Dis Sci* 1990;35:1561-5.
- 5- Lavy A, Weisz G, Adir Y, et al. Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 202-5.
- 6- Colombel J-F, Mathieu D, Bouault J-M, et al. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 609-14.
- 7- Park M, Muhvich K, Myers R, Marzella L. Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms. In: Kindwall E ed. *Hyperbaric medicine practice*, Flagstaff, AZ: Best Publishing Company 1994:141-72
- 8- Hill G.B., Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. In vivo studies in mice. *J Infect Dis* 1972; 125: 26-35.
- 9- Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK. Effect of oxygen tension on the microbial function of leukocytes in wounds and

CONCLUSION

L'oxygénothérapie hyperbare s'avère être un outil thérapeutique qui peut s'intégrer dans la prise en charge de la maladie de Crohn périnéale réfractaire. En effet, bien que ne pouvant pas faire face à toutes les situations, l'OHB permet d'améliorer le pronostic fonctionnel dans bon nombre de cas mais surtout de retarder le recours à une chirurgie mutilante. Ses bons résultats et son innocuité pourraient en faire dans le futur un bon traitement adjuvant à la biothérapie.

- in vitro. *Surg Forum* 1976; 27: 18-20.
- 10- Knighton D.R., Halliday B., Hunt T.K. Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg* 184; 119: 199-204.
- 11-Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
- 12-Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 13-Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF et maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol* 2008;32: 478-81.
- 14-Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F et al. Results from a prospective study combining infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 134 (suppl.1):A23
- 15-Mathieu D. Seventh Consensus Conference of the European Committee for Hyperbaric Medicine, Lille, December 3-4, 2004, www.oxynet.org, dernier accès le 26 octobre 2005.
- 16-Neviere R, Mathieu D, Mathieu-Nolf M, et al. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine 1994:91-7
- 17-Serghini M, Karoui S, Meknini M, et al. Traitement de la maladie de Crohn par infliximab: à propos de 20 cas. *Tunis Méd* 2009;87: 579 – 82.