

Maladie de Crohn fistulisante: Tableau clinique et approche thérapeutique

PD Dr. méd. Michel H Maillard, Md-PhD

Spécialiste en gastroentérologie, membre FMH
CENTRE DES MALADIES DIGESTIVES LAUSANNE
Gastro-Life SàRL- Avenue Louis Ruchonnet 30
CH-1003 Lausanne

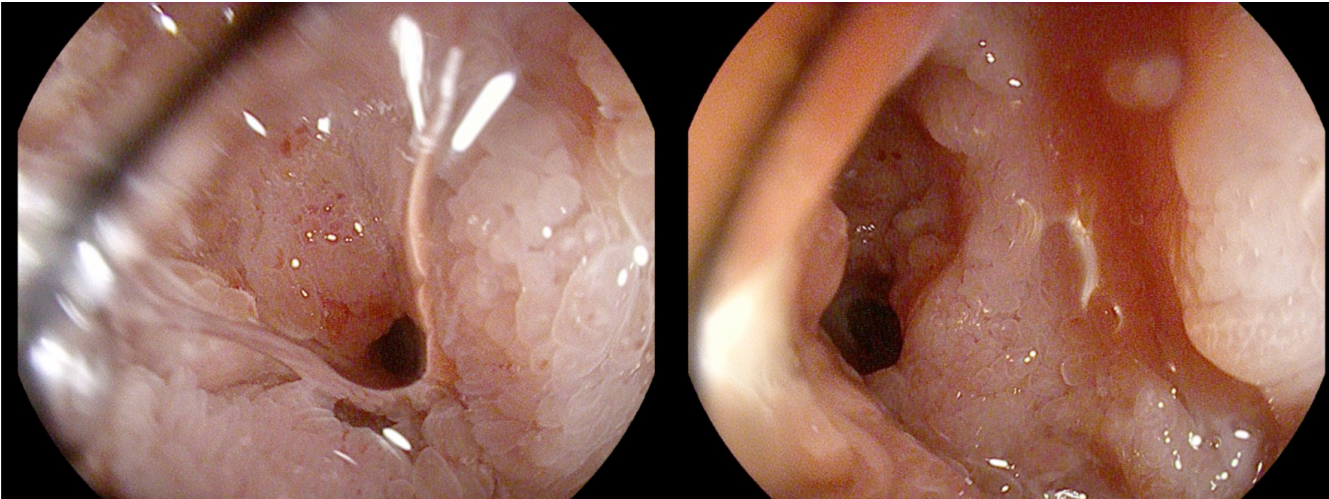
TRM de 33 ans

- Maladie de Crohn connue depuis 10 ans
- Localisation iléo-colique
- Pauci-symptomatique avec une poussée annuelle traitée par stéroïdes épisodiques
- Antécédent d'hépatite sur azathioprine
- Pas de manifestation articulaire
- Examen clinique: Fistule péri-anale simple active

Examens complémentaires

- **Coloscopie:** Sténose serrée iléale non franchissable
- **EntéroIRM:** atteinte sur 10cm, suspicion de fistule iléo-iléale, pas d'abcès
- **Histologie:** Inflammation chronique active avec présence de rares granulomes évocateurs d'une maladie de Crohn

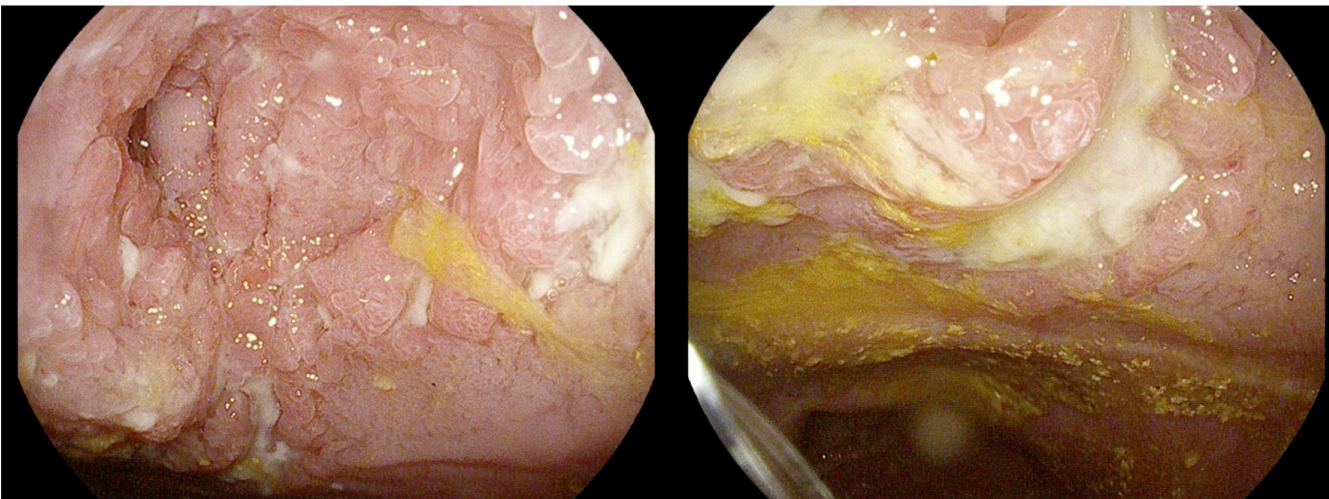
Coloscopie



Donc 21/04/2019 145823 © 1998-1999 Commentaire Commentaire
Donc 21/04/2019 145821 © 1998-1999 Commentaire Commentaire

Sténose iléale serrée, trop longue pour être dilatée endoscopiquement

Traitement par vedolizumab avec bonne réponse clinique et stabilisation de la maladie



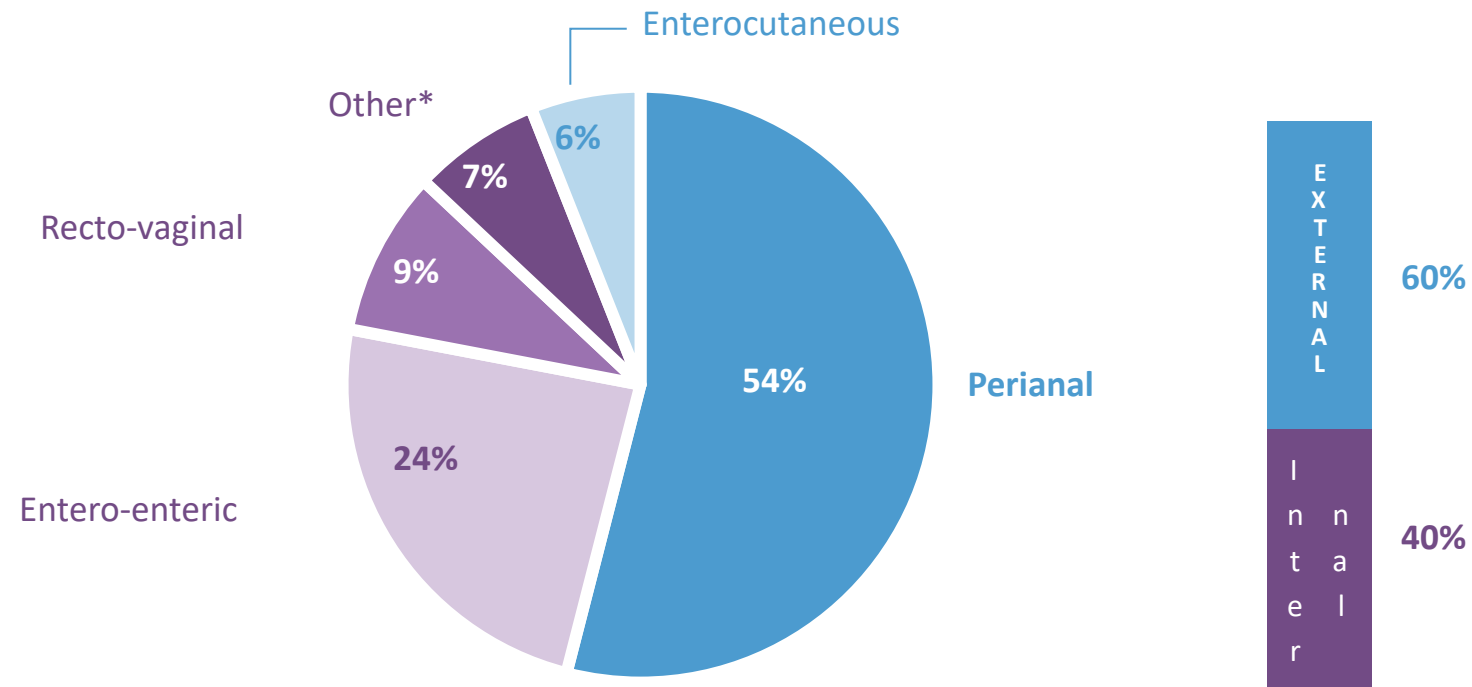
Donc 21/04/2019 145824 © 1998-1999 Commentaire Commentaire
Donc 21/04/2019 145825 © 1998-1999 Commentaire Commentaire

Evolution à un an: status proctologique



- Douleurs anales et écoulement d'apparition progressive
- Vedolizumab à haute dose sans effet
- Prise en charge chirurgicale en cours

La maladie fistulisante: Un problème de grande envergure!!



- Atteinte périanale est un facteur prédictif de Crohn agressif
- Risque cumulé de fistule à 10 ans de 33% (50% à 20 ans)
- **20% avant le diagnostic de MICI**

Beaugerie L, *Gastroenterology* 2006;**130**:650-6.

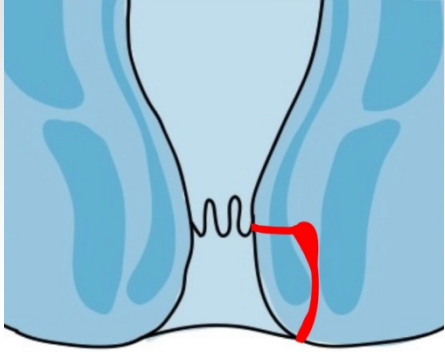
Vollebregt PF, AP&T, 2018;**47**:1253–1260

Ramos A, et al. *United European Gastroenterol J.* 2015;**3**:335-42.

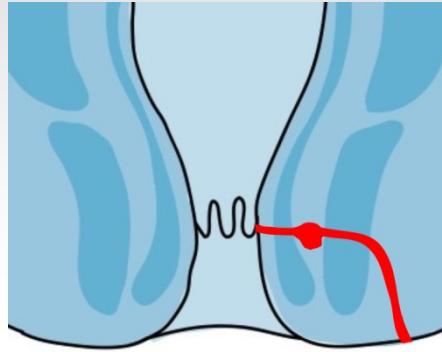
Schwartz, IBD, Volume 25, Issue 11, November 2019, Pages 1773-1779

Type de fistule selon la classification de Parks

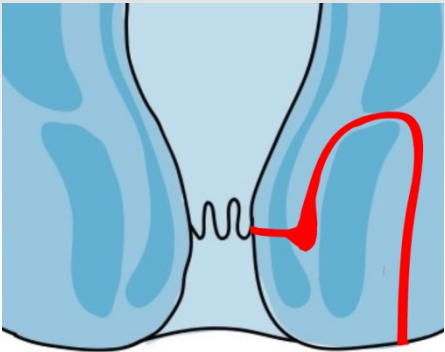
Inter-sphincteric anal fistula (IS)



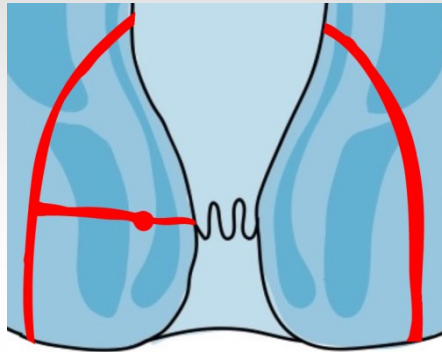
Trans-sphincteric anal fistula (TS)



Supra-sphincteric anal fistula (SS)



Extra-sphincteric anal fistula (ES)



Fistule simple

- Trajet bas-situé
- Une seule ouverture externe
- Pas d'abcès, de sténose ou d'atteinte rectovaginale

Fistule complexe

- Trajet haut-situé
- Plusieurs ouvertures externes
- Abcès, sténose ou atteinte recto-vaginale parfois associée

71-84% des fistules périanales sont complexes

AGA. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30, Bell SJ, et al. *APT*. 2003;17:1145-51. Eglinton TW, et al. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:773-7. Schwartz, et al. *APT* 2004;19:953-967

Facteurs de risque pour développer une maladie fistulisante

- Genre masculin
- Diagnostic dans l'enfance (jeune adulte)
- Atteinte rectale ou colique
- Tabac?
- Lésions périanales autres (fissure)
- Race non-blanche

Zeitzi et al, *Inflamm Intest Dis* 2016;1:172-181

Cosnes et al, *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–250

Hellers G, et al. *Gut*. 1980;21:525-7

Singer AAM et al., *CGH* 2020 Apr 30:S1542-3565(20)30605-4

Bilan diagnostic devant une maladie fistulisante

- Toujours exclure une proctite associée
- Combinaison entre 2 modes d'imagerie 100% fiable (IRM, EUS, Examen sous AG)
- Avis chirurgical rapide important (drainage, pose de Seton)

	EUS	MRI
Fistules complexes	++	+++
Trajets hauts-situés/ Abscess	++	+++
Orifice externe	+++	++
Coûts	+++	+

Spectre de la maladie fistulisante associée au Crohn et timing

- Canterbury: 715 patients Crohn
- Suivi moyen 6.3 ans
- **26.6% lésions périanales** symptomatiques

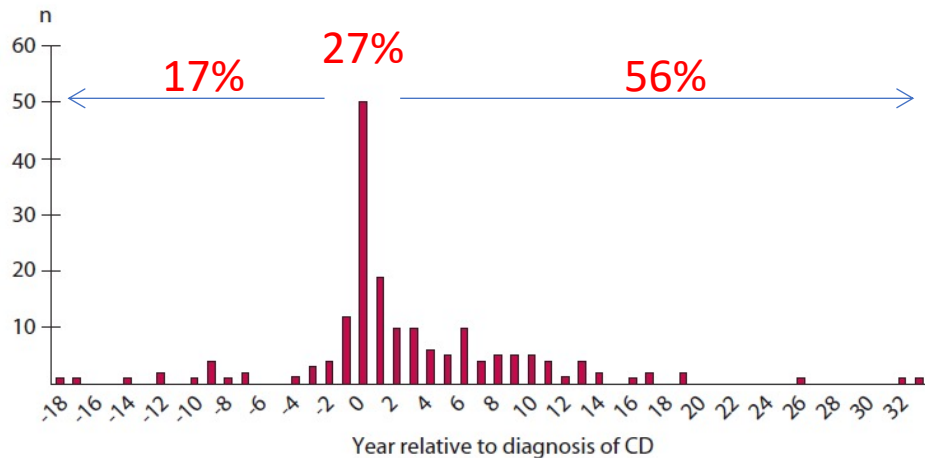


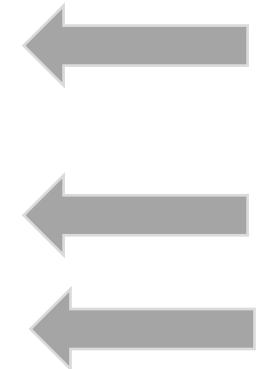
TABLE 1 Classification of Symptomatic PCD lesions in the Canterbury IBD Cohort

	Number	% of PCD Patients (n=190)	% of Total CD Patients (n=715)
Abscess	80	42.1	11.2
Fistula (total)	95	50.0	13.3
Simple	22	11.6	
Complex	57	30.0	
Rectovaginal	15	7.9	
Not Classifiable	1	0.5	
Fissure/Ulcer	62	32.6	8.7
Stricture	14	7.4	2.0
Skin Tags	21	11.1	2.9
Hemorrhoids	3	1.6	0.4

Données Suisses (SIBDCS)

Prevalence 35%

Patients Crohn avec fistules (n=288)	%
Seul	24.3
Maladie active endoscopiquement	8.3
Dépendance/non-rép. aux stéroïdes	20.5
Sténoses	45.1
Rémission induite par les médic.	16.3
Rémission induite par la chirurgie	8.7
Atteinte haute de la MC	5.6
Manifestations extra-intestinales	12.2



Impact de la maladie fistulisante sur la qualité de vie



- Peu d'études ont bien caractérisé les plaintes des patients avec fistules et les soignants passent à côté de passablement de souffrance
- Plaintes principales
 - Douleurs liées à la fistule
 - Plaintes concernant l'écoulement
 - Mobilité diminuée (douleurs en s'asseyant)
 - Fatigue
 - Impact sur l'estime de soi et la vie intime
- Autres problèmes: accès au traitement, accès aux spécialistes

Impact social et professionnel

- Passablement d'inquiétude liées aux absences répétées pour les consultations et chirurgies
- Peur d'en parler avec l'employeur
- Sentiment d'avoir un mal « caché » que les autres ne voient pas et seul eux ressentent
- Inquiétude face aux emplois nécessitant une station assise pendant plusieurs heures ou examens longs assis (étudiants)
- Impact économique: Utilisation de nombreuses compresses, pansements, désinfectants...



<https://pixabay.com/>

Traitements actuels

Médicament	Dose	Efficacité (% fermeture)	Commentaires
Antibiotiques	Metronidazole Ciprofloxacine Metro.+ cipro.	10/18 (55%) 7/10 (70%) 3/14 (22%)	Transitoire, effets secondaires et études de petite taille non contrôlées
Azathioprine	2-2.5 mg/kg	31-54%	Lent (3 mois)
Infliximab	5 mg/kg	56-68% (38-55%)	
Adalimumab	40mg eow	30-33% fermeture	Parfois en combothérapie

1. Park, S. H. *et al. Inflammatory Bowel Diseases* **25**, 1054–1060 (2018).
2. Dewint, P. *et al. Gut* **63**, 292–299 (2014).
3. Pittet, V. *et al. Digestion* **87**, 212–221 (2013).
4. Schwartz, D. A. *et al. Gastroenterology* **122**, 875–880 (2002).

Efficacité des nouveaux agents biologiques

	Nbre pts	% exposé aux anti-TNF	Taux succès	Taux récurrence	% tt stop	Temps médian jusqu'à l'arrêt
Vedolizumab	151	81%	22.5%	31%	65%	30 sem
Ustekinumab	148	99%	38.5%	22%	27%	43 sem

Analyse auprès de 17 groupes français GETAID

Feagan, B. G. *et al. Journal of Crohn's & colitis* 2018; **12**: 621–626

Sands, BE *et al.*, DDW 2017

Chapuis-Biron, AP&T, 2020;51:719-727

Chapuis-Biron, Am J Gastroenterol 2020;00:1–9.

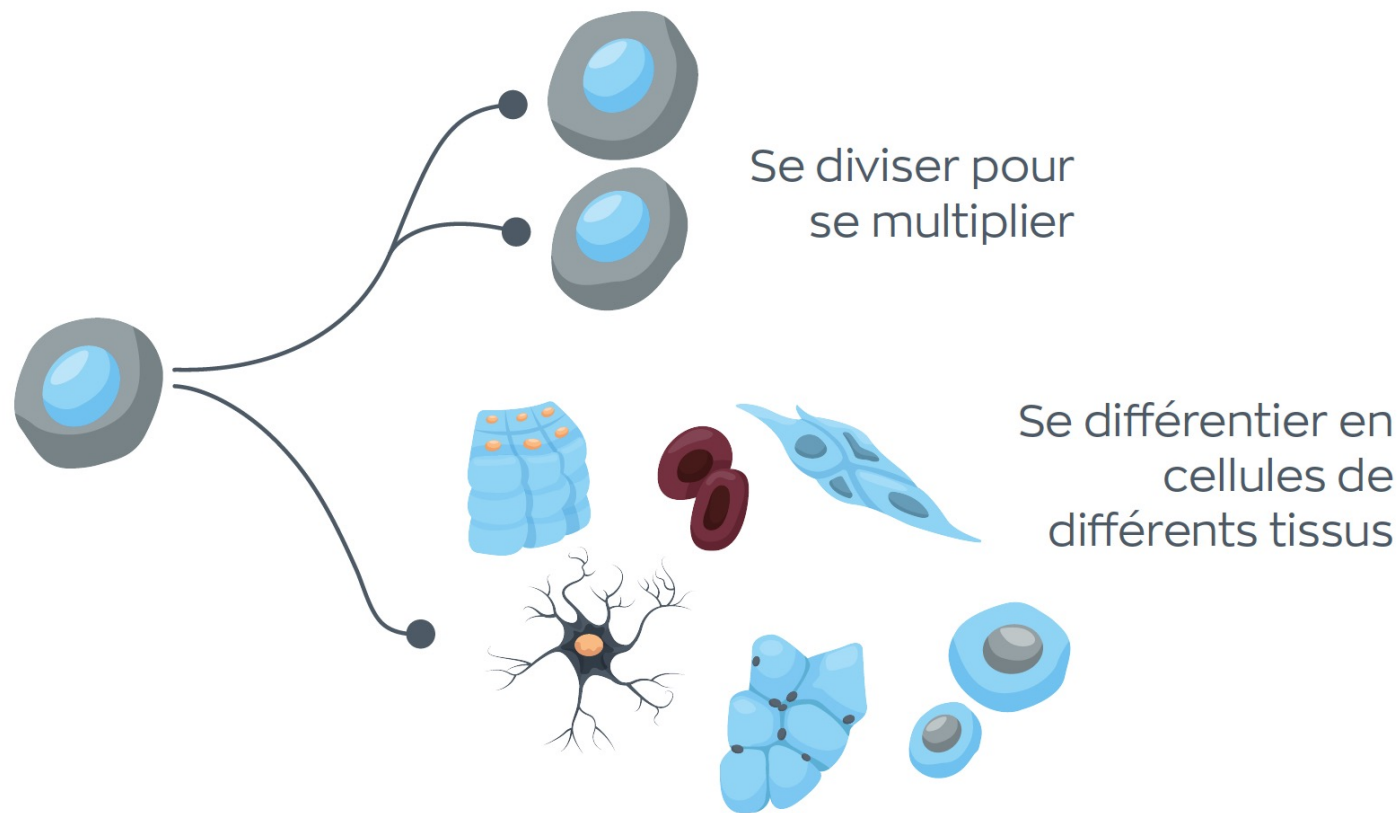
Cellules souches (Alofisel): Colmater le trou avec de nouvelles briques cellulaires



Comment régénérer le tissu manquant?

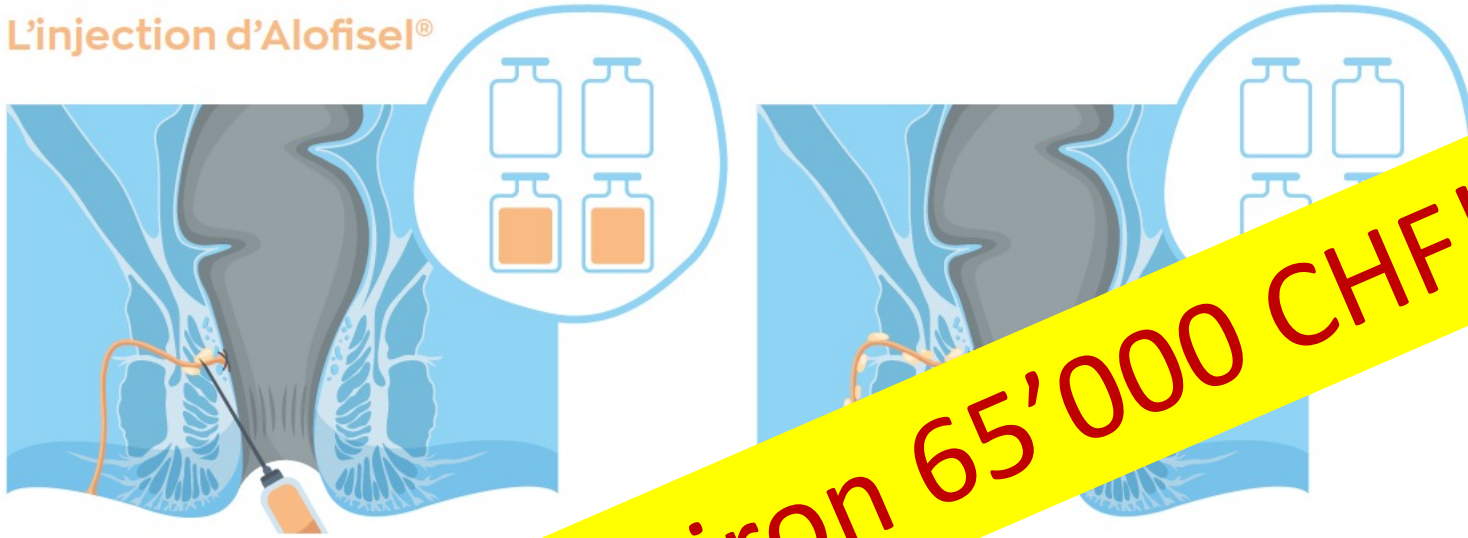
Cellule souche

Une cellule avec deux potentialités



Cellules souches = Alofisel (Darvadstrocel®)

L'injection d'Alofisel®



Les 2 premiers flacons sont injectés au niveau de l'ouverture de la fistule.

Les 2 flacons restants sont injectés le long de la fistule.

Prix: Environ 65'000 CHF!!!

- Chirurgical
- Seulement possible à Lausanne et Zurich
- Commande des cellules arrivant le jour même depuis l'Espagne!
- Longue préparation avant l'injection
- Fermeture orifice interne

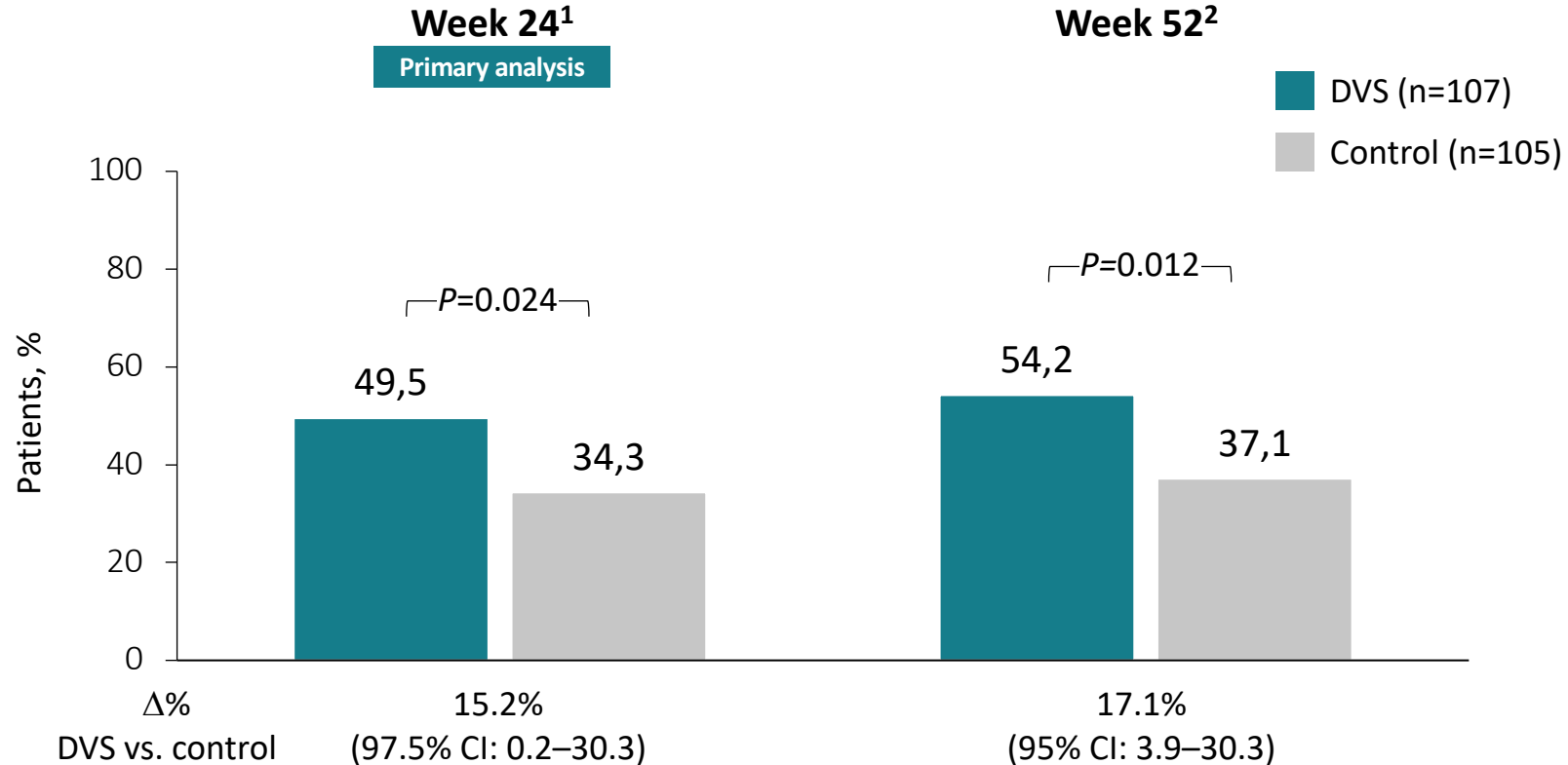
Brochure patient. Takeda Pharmaceuticals.

https://www.takeda-gastroenterology.ch/alofisel/sites/default/files/2020-02/alof_patientenmaterial_broschuere_F.pdf

Taux de remission combine après 24 et 52 semaines de l'injection d'Alofisel

ADMIRE-CD

Combined remission in ITT population



Combined remission defined as clinical assessment of closure of all treated external openings that were draining at baseline, despite gentle finger compression, and absence of collections >2 cm of treated perianal fistulas in ≥ 2 of 3 dimensions, confirmed by masked central MRI.

DVS, darvadstrocel; ITT, intention-to-treat; MRI, magnetic resonance imaging.

Expérience Suisse: Lausanne-Zurich

- 22 patients entre 19 et 82 ans (moyenne 38 ans),
- 15 hommes et 7 femmes. 23% tabagisme
- Durée maladie moyenne de 10 ans (1-38 ans)
- Maladie périanale depuis 5 ans en moyenne (1-17 ans).
- Plusieurs orifices externes dans 22% cas
- Suivi sur 10 mois
- Actuellement 12/22 (55%) patients ont une guérison complète de leur fistule, et 9% sont en remission.
- Quatre patients (18%) se sont améliorés sans guérir totalement
- Taux de récurrence de 18%
- Taux de reprise chirurgicale 36%

Conclusions

- Les fistules sont fréquemment rencontrées mais passablement ignorées
- Impact majeur sur le pronostic de la maladie et sur la qualité de vie
- Plusieurs options thérapeutiques mais rarement totalement efficace
- Prise en charge multi-disciplinaire
- Cellules souches: Enfin une nouvelle stratégie mais compliquée à organiser et chère. A réserver aux centres experts et aux cas bien sélectionnés