
FISTULES ANOPERINEALES DU CROHN : COLLE OU REMICADE[®], QUE CHOISIR ?

Vincent de Parades (1), Philippe MARTEAU (2)

Groupe Hospitalier Diaconesses, Paris (1)

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (2)

"Avant de la pratiquer sur son royal client, (Félix) fit plusieurs essais : quelques malades furent conduits dans l'hôtel du ministre à Versailles et traités par le chirurgien. Quelques-uns moururent qu'il prit la précaution de faire enterrer de très grand matin et avant le jour, sans faire sonner les cloches, afin que personne ne s'aperçût de ce qui se passait."

(L'opération de la fistule anale par Félix. In : Levron J. Messieurs des médecins de Louis XIV. Historia 1984 ; 455 : 65-71)

INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn est difficile. Cela est encore plus vrai dans sa forme ano-périnéale. Cela étant dit, ces dernières années, les fistules ano-périnéales crohniennes ont bénéficié d'avancées thérapeutiques au premier rang desquelles figurent l'infliximab et les colles biologiques. Il était donc intéressant de faire le point sur ce sujet délicat et de tenter de préciser la place respective de ces molécules dans la stratégie thérapeutique.

POURQUOI CET INTÉRÊT POUR L'INFLIXIMAB ET POUR LES COLLES BIOLOGIQUES ?

Parce que les corticoïdes et les dérivés salicylés sont quasi inopérants dans les fistules crohniennes.

Parce que les antibiotiques (étronidazole et ciprofloxacine) sont certes largement utilisés mais leur efficacité est modeste, souvent suspensive, et leur tolérance médiocre (dysgueusie, nausées, neuropathies, tendinites, etc...).

Parce que les immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptourine, méthotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofétil, tacrolimus) sont certes plus intéressants mais ont un effet souvent insuffisant, de surcroît parfois retardé, et des effets secondaires non négligeables pour certains d'entre eux.

Parce que la thalidomide a fait l'objet d'essais ouverts intéressants mais restant à confirmer.

Parce que le drainage prolongé par un séton non serré laissé à demeure n'est pas confortable pour les patients et n'empêche pas toujours la formation de collections purulentes.

Parce que le retrait pur et simple du séton après un drainage prolongé de plusieurs semaines ou mois expose à un taux élevé de rechute de la suppuration.

Parce que la fistulotomie en un ou plusieurs temps, de façon chirurgicale et/ou par traction élastique, expose à un risque rédhibitoire de troubles de la continence anale.

Parce que l'abaissement d'un lambeau rectal sur l'orifice interne de la fistule est souvent décevant dans le cadre de la maladie de Crohn en raison du caractère fréquemment pathologique de la muqueuse abaissée mais aussi en raison du risque non nul de troubles de la continence anale.

Parce que la dérivation des matières par iléo- ou par colostomie d'amont reste un geste lourd, à l'efficacité incertaine et imprévisible, se soldant par des rechutes fréquentes au décours du rétablissement de la continuité.

L'INFLIXIMAB :

Cet anticorps monoclonal (Rémicade®) est administré en trois perfusion (5 mg/kg) à J0, J14 et J42. Il a effet direct sur l'inflammation crohnienne périnéale mais aussi intestinale. Le délai de réponse est rapide (souvent aux environs de 14 jours). Dans la célèbre étude princeps de Present DH *et al.* (1999), 85 patients ayant des fistules anales ont été traités selon ce schéma thérapeutique versus placebo de façon randomisée en double aveugle. Le résultat s'est avéré édifiant : 55 % de fermetures complètes versus 13 % sous placebo ($p = 0,001$). Cet effet spectaculaire et sans précédent à l'époque a été confirmé par tous les travaux prospectifs.

Toutefois, cette molécule révolutionnaire a des inconvénients. Elle a des risques d'effets indésirables sous la forme de réactions immédiates (céphalées, nausées, frissons, fièvre, réactions allergiques, etc...), de sepsis sévères (notamment à partir de collections abcédées mal drainées), d'infections opportunistes (tuberculose, pneumocystose, etc...), de maladies sériques et de lupus induits, de

neuropathies démyélinisantes et de possibles lymphomes. Enfin, et surtout, son effet est transitoire (3 mois en moyenne) si bien que les rechutes sont très fréquentes au delà de ce délai.

LES COLLES BIOLOGIQUES :

Ces colles sont connues de longue date et notamment utilisées en chirurgie pour l'hémostase ou le renforcement des sutures. Leur intérêt dans les fistules anales est plus récent. Les colles autologues initiales ont été abandonnées en raison des difficultés de leur fabrication (à partir du plasma des patients) et de leur coût élevé. On utilise désormais des colles hétérologues industrielles (Bériplast® et Tissucol®). Elles sont constituées de thrombine et de facteurs hémostatiques d'origine humaine, de chlorure de calcium et d'une aprotinine d'origine bovine, dont le mélange reproduit les phénomènes de la dernière phase de la coagulation. Injectées dans une fistule, elles génèrent la formation d'un réseau de fibrine solide et adhérant, secondairement colonisé par des fibroblastes à l'origine d'un tissu conjonctif durable aboutissant à l'obturation du trajet. Elles permettraient ainsi de guérir entre 50 et 70 % des patients, les résultats étant toutefois moins bons dans le cadre de la maladie de Crohn (environ 50 % de guérison des fistules).

Par rapport à l'infliximab, les colles ont pour avantages d'être peu coûteuses et bien tolérées (rares réactions allergiques). Toutefois, elles n'ont pas d'effet thérapeutique direct sur l'inflammation crohnienne. En outre, leur évaluation scientifique est pour l'instant insuffisante (séries hétérogènes mélangeant tous types de fistules, réalisées en ouvert, avec des effectifs faibles et un recul souvent court). Le taux de rechutes à long terme n'a notamment pas été étudié de façon satisfaisante. Enfin, elles comportent un risque théorique de transmission d'agent infectieux (encéphalopathie spongiforme ? etc...).

COMMENT FAIRE MIEUX ?

l'infliximab ou les colles biologiques ont donc incontestablement apporté du sang neuf dans la prise en charge thérapeutique des fistules anales crohnienes

mais leur efficacité est encore loin du 100 % de guérison. On a donc cherché à lutter contre les causes d'échecs et/ou de rechutes.

Ainsi, la plupart des auteurs s'accordent désormais sur les points suivants :

- **Les collections purulentes doivent être préalablement mises à plat.** L'évaluation initiale des lésions ano-périnéales crohniennes doit donc être irréprochable. Cela explique le recours de plus en plus large aux techniques d'imagerie (endosonographie et/ou résonance magnétique).

- **Le drainage préalable des trajets fistuleux par un séton non serré semble préférable.** Il permet en effet un tarissement progressif du trajet fistuleux. C'est particulièrement important en cas d'injection de colle où il convient d'avoir un trajet le moins productif possible.

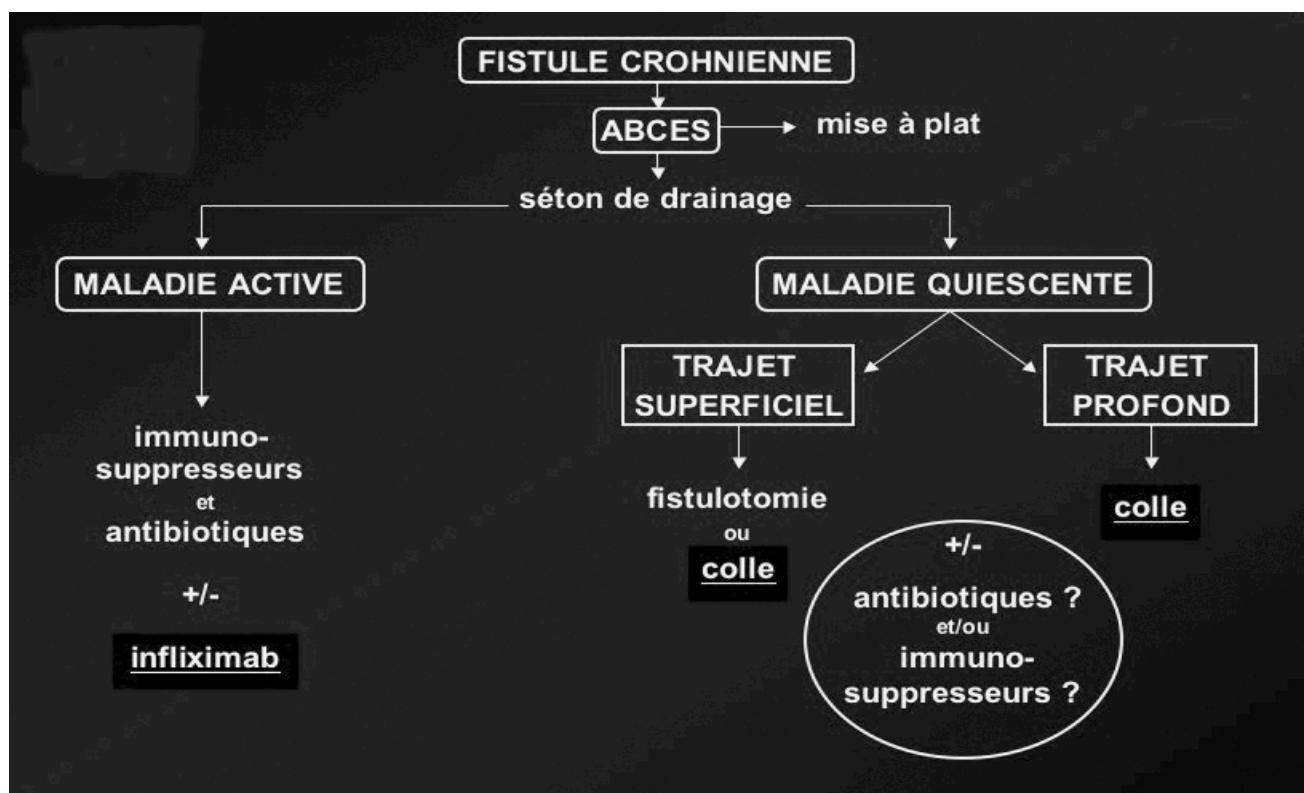
- **La co-administration d'un immuno-supresseur semble importante.** Ses intérêts sont multiples. Le mieux démontré est la capacité de réduire l'immunisation contre l'infliximab, avec pour effet notable de diminuer la fréquence des réactions d'hypersensibilité. En outre, la co-administration pourrait peut être avoir un effet synergique sur la guérison des fistules, prolonger dans le temps l'efficacité de l'infliximab et/ou prendre son relais, retarder ainsi, voire éviter la rechute.

Cela étant dit, le « meilleur traitement » est encore aujourd'hui souvent inefficace (ou seulement partiellement efficace) et, de nombreuses incertitudes et voies de recherche demeurent :

- Faut-il co-administrer de façon systématiques des antibiotiques ?
 - Faut-il fermer par suture les orifices primaires des trajets fistuleux ?
 - Peut-on améliorer la composition des colles biologiques ?
 - Faut-il modifier les doses de l'infliximab et/ou modifier le schéma thérapeutique habituel en trois perfusions ?
 - Y a t'il un intérêt à associer l'infliximab et une colle biologique ?
 - Chez quels patients faut-il envisager un éventuel traitement d'entretien par infliximab ? En effet, cette attitude est plus efficace qu'un traitement « d'induction » isolé mais laisse encore plus de la moitié des patients non guéris à un an.
- etc...

EN PRATIQUE ?

Le traitement des fistules crohnienennes reste encore un challenge difficile pour le praticien. L'algorithme suivant, évidemment discutable car schématique et subjectif, tient compte des avantages et inconvénients respectifs de l'infliximab et des colles biologiques :



RÉFÉRENCES :

- 1) Bouhnik Y, Panis Y. Prise en charge médico-chirurgicale de la maladie de Crohn fistulisante : traitement médical ou chirurgie ? Gastroentérologie Clin Biol 2003 ; 27 (Suppl 3) : S98-103.
- 2) Cocq P, Yazdanpannah Y, Mesnard B, Colombel JF. Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives. Gastroentérologie Clin Biol 2004 ; 28 (Suppl 5) : D61-9.

- 3) Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Disease* 2004 ; 6 : 308-19.
- 4) Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 1608-15.
- 5) Present DH. Crohn's fistula : current concepts in management. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1629-35.
- 6) 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.
- 7) Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003 ; 9 : 98-103.
- 8) Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease : azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 423-33.
- 9) Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003 ; 5 : 501-5.
- 10) 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.
- 11) Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2962-72.
- 12) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, 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 J Med* 2004 ; 350 : 876-85.
- 13) Schwartz DA, Herdman CR. The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 19 : 953-67.

- 14) Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. Br J Surg 2004 ; 91 : 801-14.
- 15) Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease : a single center experience. Dis Colon Rectum 2003 ; 46 : 577-83.