

Apport des cellules souches mésenchymateuses dans la prise en charge des fistules anales de maladie de Crohn : science-fiction ou futur proche ?

Contribution of mesenchymal stem cells in management of Crohn's Disease perianal fistulas: Science fiction or near future?

Damien Soudan⁽¹⁾, Xavier Treton⁽²⁾, Gabriel Rahmi⁽³⁾, Nadia Fathallah⁽¹⁾, Vincent de Parades⁽¹⁾

¹ Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Institut Léopold Bellan, Service de Proctologie Médico-Chirurgicale, 185, rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France

² Hôpital Beaujon, Service de MICI et assistance nutritive, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

³ Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'hépatogastroentérologie et endoscopies, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

e-mail : <v.deparades@gmail.com>

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : V. de Parades

Résumé

L'atteinte ano-périnéale spécifique de la maladie de Crohn (MC) survient chez un patient sur trois après 20 ans d'évolution et l'obtention d'une cicatrisation des trajets fistuleux est souvent difficile avec les traitements systémiques. L'injection de cellules souches mésenchymateuses (CSM) présente de grands intérêts théoriques en raison de leurs propriétés immuno-modulatrices, antifibrotiques et pro-angiogénique. Plusieurs études ouvertes ont évalué l'efficacité du comblement du trajet fistuleux par des CSM avec des taux de fermeture de trajets fistuleux à court terme variables (de 30 à 70 %). Les patients étaient réfractaires aux anti-TNF et les modalités d'injection dans ces études étaient diverses. Trois essais contrôlés ont confirmé la supériorité du traitement par injection locale de CSM par rapport au placebo, à court et long terme. Plusieurs questions restent en suspens pour déterminer la meilleure façon d'utiliser cette thérapeutique prometteuse.

■ **Mots clés** : fistule anale, maladie de Crohn, thérapie cellulaire, cellules souches mésenchymateuses

Abstract

The specific anoperineal involvement of Crohn's disease (CD) occurs in one third of patients after 20 years of evolution, and reach fistulas healing is often difficult with conventional treatments. The injection of mesenchymal stem cells (MSCs) has great theoretical interests because of their immunomodulatory, antifibrotic and pro-angiogenic properties. Several open-label studies have evaluated the efficacy of fistula-tract filling with MSCs with variable short-term fistula closure rates (30-70%). The patients were refractory to anti TNF and the injection modalities in these studies were diverse. Three controlled trials confirmed the superiority of local injection treatment with CSM over placebo in the short and long term. Several questions remain unresolved to determine the best way to use this promising therapy.

■ **Key words**: anal fistula, Crohn's disease, cellular therapy, mesenchymal stem cells

Pour citer cet article : Soudan D, Treton X, Rahmi G, Fathallah N, de Parades V. Apport des cellules souches mésenchymateuses dans la prise en charge des fistules anales de maladie de Crohn : science-fiction ou futur proche ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 436-443. doi : 10.1684/hpg.2018.1619

Introduction

L'atteinte ano-périnéale spécifique de la maladie de Crohn (MC) survient chez un patient sur trois après 20 ans d'évolution [1]. Les fistules anales de la MC ont un impact péjoratif très lourd sur la qualité de vie des patients et sont responsables de douleurs, et de difficultés socio-professionnelles (*figure 1*). L'obtention d'une cicatrisation et l'assèchement des trajets fistuleux est rendu possible chez 50 à 60 % des patients au moyen d'une prise en charge complexe et multidisciplinaire reposant sur la perfusion de biologiques (anti-TNF α) \pm immunosuppresseur et un drainage chirurgical prolongé sur séton(s) [2] avec des taux de récives à 5 ans allant jusqu'à 40 % [3]. La prise en charge chirurgicale aiguë réside systématiquement dans un premier temps sur un drainage du trajet fistuleux en période inflammatoire sur séton(s) lâche(s) afin de maintenir le trajet ouvert, de le drainer avec ses éventuels diverticules, et de prévenir la récive d'abcès. L'association à une antibiothérapie courte (ciprofloxacine et/ou métronidazole) permet d'améliorer les résultats à court terme avec un effet suspensif [4]. Bien que les modalités de retrait du séton ne soient pas encore clairement définies, il semble que les résultats sont d'autant meilleurs que le drainage est limité dans le temps (< 34 semaines) et le traitement anti-TNF α prolongé (> 19 perfusions) [3]. Les récentes recommandations de la SNFCP de 2017 sur la prise en charge des lésions ano-périnéales (LAP) de la MC préconisent un drainage de 3 mois minimum, pouvant être prolongé en cas de non-réponse ou de réponse partielle à l'infliximab (Grade C) [5]. La fistulotomie n'est jamais recommandée dans le cadre des fistules ano-périnéales de la MC, car ces patients sont à haut risque d'incontinence anale, sauf situation exceptionnelle (trajet simple, unique, très bas situé, muqueuse rectale normale). Les techniques d'épargne sphinctérienne sont à privilégier chez ces patients et leur nombre grandissant témoigne de leur inefficacité relative (*tableau 1*).

“ Les techniques d'épargne sphinctériennes sont à privilégier chez ces patients mais la multiplicité grandissante de ces techniques souligne leur inefficacité relative ”

Abréviations

MC	maladie de Crohn
LAP	lésion ano-périnéales
CSM	cellule souche mésenchymateuse
CDAI	Crohn Disease Activity Index
PDAI	Pelvic Disease Activity Index
ADSC	Adiposed Derived Stem Cell



Figure 1. Maladie de Crohn ano-périnéale fistulisante (photo : Vincent de Parades).

Dans ce contexte, la mise au point de nouvelles techniques médico-chirurgicales est l'un des enjeux majeurs de ces quinze dernières années. C'est en 2003 que Garcia-Olmos *et al.* ont rapporté un premier cas de cicatrisation d'une fistule recto-vaginale complexe après injection de cellules souches mésenchymateuses adipocytaires (*Adiposed Derived Stem Cells* : ADSC) [6]. En 2016, Panes *et al.* publiaient dans le *Lancet* le premier essai contrôlé randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité d'une technique de comblement de fistule par des ADSC [7].

Qu'est-ce qu'une cellule souche mésenchymateuse ?

Une cellule-souche mésenchymateuse (CSM) est une cellule multipotente de la lignée mésenchymateuse (*i.e.* potentiellement capable de se différencier en cellules cartilagineuses, osseuse, musculaire et adipeuse). Elles sont présentes en faible contingent dans la moelle osseuse, le tissu adipeux, le sang de cordon ombilical, le placenta mais aussi dans les tissus conjonctifs des principaux organes. Elles ont la faculté de se multiplier *in vitro* en restant indifférenciée. En l'absence de marqueurs spécifiques, la Société Internationale de la Thérapie Cellulaire a défini les CSM selon trois critères présentés dans le *tableau 2* [8]. L'origine de ces ADSC peut être autologue ou allogénique. Les ADSC autologues sont issus du même organisme que celui du receveur, et présentent l'avantage de n'exposer à

Tableau 1. Techniques chirurgicales d'épargne sphinctériennes dans la maladie de Crohn.

Méthode	Type d'étude	Succès	Commentaire
Colle biologique	[30] Essai randomisé contrôlé	38 % vs. 16 % à S8*	Données manquantes à long terme. Intérêt si trajet simple, OI étroit et > 3,5cm.
Plug	[31] Essai randomisé contrôlé	31,5 % vs. 23,1 % à S12 (NS)	Échec
Lambeau d'avancement	[32] Méta-analyse	54,2 % lambeau rectal 69,4 % lambeau vaginal	Faible niveau de preuve, Fistule rectovaginale seulement, récurrences fréquentes
LIFT	Pas d'étude spécifique chez les fistules de Crohn		
FilaC	[33] Étude ouverte rétrospective	69 % à 1 an	Étude de sous-groupes sur 13 malades

aucun risque de réaction immunitaire de rejet, en revanche leur approvisionnement est limité par le faible rendement d'un prélèvement de graisse sous-cutané, et le risque existe d'injecter des cellules « malades ». Pour augmenter le nombre de cellule à injecter elles sont soumises à une phase de multiplication (expansion) *in vitro*. L'utilisation de cellules souches autologues nécessite un délai entre l'indication, le prélèvement, la préparation/expansion des cellules, la vérification du produit et l'administration du traitement. Pour pallier ces inconvénients d'approvisionnement, l'utilisation d'ADSC allogéniques (provenant d'un patient donneur) permet de prélever, multiplier, et conditionner les CSM et d'avoir des cellules prêtes à l'emploi en épargnant au patient receveur une intervention

chirurgicale ou une ponction de moelle, cela représenterait également un avantage économique avec la mise en place de banque de cellules souches permettant de sélectionner les cellules issues du donneur le plus compatible avec le patient receveur. Les ADSC allogéniques ont un risque théorique de rejet contrairement aux cellules autologues.

Quel est le mécanisme des cellules souches mésenchymateuses adipocytaires dans les fistules de Crohn ?

L'intérêt des ADSC dans les fistules anales de Maladie de Crohn repose sur leurs propriétés immuno-modulatrices et régénératrices.

Décrites pour la première fois dans les années 1970 [9], de nombreuses études *in vitro* puis *in vivo* ont étudié leurs spécificités immuno-modulatrices, antifibrotiques et pro-angiogéniques. Les CSM ont la capacité de migrer vers les sites d'inflammation sous l'effet de molécules associées aux dommages cellulaires et tissulaires (DAMPs) [10] et de s'activer en leur sein sous l'effet de molécules pro-inflammatoires comme l'IFN γ ou le TNF α [11]. Ces CSM ont un rôle « sentinelle » et la capacité de se polariser en phénotype immuno-suppresseur ou pro-inflammatoire selon leurs environnements cytokiniques. Sous l'effet de molécules, comme le TNF α , les CSM exercent une activité immunosuppressive (sécrétion de facteurs solubles (PGE-2, TGF β , etc.), et stimulation des macrophages anti-inflammatoires (de type M2), des cellules dendritiques tolérogéniques et des lymphocytes T (LT) régulateurs) [12]. Ces propriétés immuno-modulatrices ont été illustrées *in vivo* par la mise en évidence des taux de LT régulateurs (FoxP3) dans la muqueuse rectale et circulants

Tableau 2. Définition d'une cellule souche mésenchymateuse selon la Société internationale de thérapie cellulaire [8].

1) Prolifération et adhésion sur des flasques en plastique lors de la culture cellulaire <i>in vitro</i>	
2) Marqueurs phénotypiques	
Positifs ($\geq 95\%$ +)	Négatifs ($\leq 2\%$)
CD 105	CD 45
CD 73	CD 43
CD 90	CD 14 ou 11b
	CD 79 α ou 19
	HLA DR
3) Capacité à se différencier en ostéoblaste, chondroblaste et adipocytes <i>in vitro</i>	

significativement plus élevés chez les patients en post-traitement par injection intrafistuleuse d'ADSC par rapport aux taux pré-traitement, et de manière prolongée à 12 mois [13]. Ces lymphocytes sont connus pour être nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire et acteurs indispensables de l'homéostasie. Le mécanisme anti-inflammatoire et cicatrisant exact n'est pas encore totalement élucidé, mais les ADSC permettraient d'avoir un effet immuno-modulateur local, que ne permettent que partiellement les traitements systémiques (anti-TNF) actuels.

Le second intérêt des ADSC, réside dans leur capacité de différenciation en tissus musculaire ou cicatriciel pour combler et assécher le trajet. La capacité des ADSC à se différencier en cellules musculaires est connue [14, 15], et d'autant plus intéressante que les interpositions musculaires type Martius (muscle bulbo-caverneux) ou gracilis (muscle droit interne) ont une efficacité dans les fistules anales de la MC, principalement recto-vaginale (niveau de preuve faible). Une étude histologique parallèle d'un essai de phase I [16] s'est intéressée à la présentation des marqueurs cellulaires de surfaces des tissus cicatriciels issus de l'injection d'ADSC montrant au fil du temps une perte de certains marqueurs d'ADSC (CD34), la persistance de c-Kit (marqueur de prolifération cellulaire) et l'apparition de marqueurs fibroblastiques (CD90).

Outre leurs effets immuno-modulateurs et régénératifs, le ADSC expriment une très faible quantité de HLA I (*Human Leukocyte Antigen* ; déterminant du complexe majeur d'histocompatibilité) et n'expriment pas d'HLA de type II ni de molécule de costimulation [17]. Ce « privilège immunitaire » fait des ADSC une perspective d'avenir innovante dans le cadre de la thérapie cellulaire et régénérative pour les fistules anales de la MC, avec un risque de rejet extrêmement faible.

“ Le « privilège immunitaire » des cellules souches mésenchymateuses adipocytaires à être peu rejetées par le tissu hôte, en fait une perspective d'avenir innovante dans le cadre de la thérapie cellulaire et régénérative pour les fistules anales de la maladie de Crohn ”

Quelles modalités d'administration ?

Dans les études, l'administration d'ADSC se faisait au bloc opératoire sous anesthésie générale, et était précédée d'un curetage du trajet, d'une occlusion de l'orifice interne par un fil résorbable ou un lambeau d'abaissement dans le cas des fistules recto-vaginale. Cette procédure était suivie d'un encollage par colle de fibrine dans 7/14 études sans que l'effet de la colle biologique ne puisse être étudié

spécifiquement [21-25, 28]. Dans d'autres domaines, l'utilisation d'une colle de fibrine a montré sa capacité d'augmenter la survie de cellules transplantées [24], ces constatations sont controversées dans le cadre de l'usage des fistules anales de la MC. Dans les autres études l'injection était faite dans le trajet mais surtout dans les tissus adjacents aux fistules, en sous-cutané (2 mm sous la peau).

Un contrôle optimal de la maladie luminale de la MC est nécessaire avant d'envisager l'usage d'ADSC.

“ Un contrôle optimal de la maladie luminale est nécessaire avant d'envisager l'usage des cellules souches mésenchymateuses adipocytaires ”

Des résultats encourageants dans des études ouvertes...

Des essais de phases I et II ont démontré la sécurité et l'efficacité de ce traitement dans le cadre des fistules anales de Crohn (tableau 3).

L'équipe espagnole de Garcia-Olmos *et al.* est pionnière dans l'utilisation des ADSC pour les LAP de maladie de Crohn. Leurs premiers travaux portent sur l'utilisation d'ADSC autologues. Elles étaient extraites par liposuction de la graisse sous cutané du patient en vue d'une injection de cellules autologues, cette technique permet d'obtenir 100 fois plus d'ADSC qu'une ponction de moelle osseuse et est moins traumatique [25].

Dans son essai de phase I, Garcia-Olmos *et al.* [23] ont rapporté une cicatrisation de 75 % des trajets fistuleux à 8 semaines. En 2013, Cho *et al.* [21] sont les premiers à réaliser un essai de phase I injectant un nombre de cellules proportionnel à la longueur du trajet fistuleux, et montrait une cicatrisation à la 8^e semaine chez 30 % des patients maintenue à 8 mois. Ces données sont suivies d'un essai de phase II [20] portant sur 43 patients, dont 33 sont analysés en per protocole. Chez les 33 patients ayant reçu une injection de 3×10^7 CSM/cm (injection moyenne 15×10^7 CSM), 10 ont eu recours à une seconde injection à S8 de 1,5 fois la dose, la cicatrisation était observée chez 81 % (27/33) à la 8^e semaine et maintenue à un an chez 85 % des patients (23/27). Vingt-six patients issus de cette cohorte ont fait l'objet d'un suivi à long terme avec une cicatrisation à 2 ans maintenue chez 20 patients (76 %) [19]. En 2011, une équipe italienne a rapporté les résultats de l'utilisation d'ADSC autologues issus de la moelle osseuse sur 10 patients [13]. Les injections avaient lieu toutes les 4 semaines jusqu'à amélioration (2 à 5 injections), et ont permis une cicatrisation du trajet fistuleux chez 7/10 patients confirmés par l'IRM. Tous les

Tableau 3. Résultats des principales études ouvertes sur l'usage de cellules souches mésenchymateuses dans les fistules anales de maladie de Crohn.

Étude	n	Type de cellules	Suivi	Résultats
Garcia-Olmos <i>et al.</i> 2003 [6] Espagne	1	CSM adipocytaires autologues	3 mois	Cicatrisation en 1 semaine et pas de récurrence du trajet traité à 3 mois
Garcia-Olmos <i>et al.</i> 2005 [16] Espagne	4	CSM adipocytaires autologues	22 mois	75 % de cicatrisation à 8 semaines (une rectovaginale en échec)
Ciccocioppo <i>et al.</i> 2011 [13] et 2015 [36] Italie	10	CSM de la moelle osseuse autologues	12 mois	7/10 (70 %) Cicatrisation du trajet et 3/10 réduction de > 50 % de l'écoulement. Survie sans récurrence à 1,3 et 5 ans : 88, 50, et 37 %
de la Portilla <i>et al.</i> 2012 [35] Espagne	24	CSM adipocytaires allogéniques	6 mois	6/20 (30 %) ont une fermeture du trajet confirmée à l'IRM et 56,3 % ont une fermeture de l'OE
Cho <i>et al.</i> 2013 [21] Corée	10	CSM adipocytaires autologues	8 mois	3/10 (30 %) ont une cicatrisation complète à S8 maintenue à 8 mois.
Lee <i>et al.</i> 2013 [20] Cho <i>et al.</i> 2015 [19] Corée	42	CSM adipocytaires autologues	12 mois [20] 24 mois [21]	28/33 (82%) de cicatrisation complète à S8, 21/28 (75 %) de fermeture maintenue à 24 mois.
Garcia-Arranz <i>et al.</i> 2015 [26] Espagne	10	CSM adipocytaires allogéniques	12 mois	4/10 (40 %) de cicatrisation à 1 an
Garcia-Olmos 2015 [36] Espagne	3	CSM adipocytaires autologues	12 mois	1/3 à S8 et 2/3 à M12
Park <i>et al.</i> 2016 [18] Corée	6	CSM adipocytaires allogéniques	8 mois	1/6 (17 %) S8 et 3/6 (50 %) à M8

patients ont eu une amélioration de leurs scores CDAI et PDAI prolongée à un an.

En parallèle de ces résultats, différentes études ont été menées s'intéressant aux ADSC allogéniques. En 2012, de la Portilla *et al.* ont étudié l'utilisation de CSM adipocytaires allogéniques issues de la graisse sous cutané de donneurs sains. Parmi les 24 patients inclus, 56 % ont eu une fermeture de l'orifice externe à la semaine 24 et 30 % ont eu une fermeture du trajet fistuleux confirmé par IRM. Aucun problème de rejet n'a été observé [35]. En 2015, Garcia-Arranz *et al.* ont traité 10 patientes atteintes de fistules recto-vaginales avec des ADSC allogéniques en complément d'un lambeau d'abaissement rectal avec un taux de succès de 40 % à la semaine 52 (2 ont eu recours à deux injections) [26]. Une étude de doses portant sur deux groupes de 3 patients recevant respectivement 1 et 3×10^7 /cm trouvait une cicatrisation à la 8^e semaine chez

un patient recevant la forte dose et chez aucun patient recevant la faible dose. Le suivi à 8 mois montrait 50 % de cicatrisation confirmée par IRM (2 recevant la faible dose et 1 recevant la forte dose) [18].

Dans toutes ces études ouvertes, les patients inclus étaient non répondeurs aux anti-TNF, et l'utilisation concomitante d'anti-TNF, ou dans les 3 mois précédents l'inclusion était un critère d'exclusion.

... confortés par des résultats d'études randomisées contrôlées.

En 2009, les résultats du premier essai de phase IIb randomisé comparant les ADSC autologues contre l'encolage simple incluait 49 patients porteurs de fistule anale complexe dont 14 patients atteints de MC [22].

À la semaine 8, 71 % des patients sans MC avaient un trajet cicatrisé dans le groupe ADSC suivi d'encollage contre 17 % dans le groupe encollage ($p = 0,0013$), dans le sous-groupe des fistules de MC, les résultats étaient également en faveur du traitement par ADSC (5/7 vs. 1/7 ; $p = 0,1$) mais avec un résultat non significatif relatif au petit effectif. Ces études espagnoles utilisaient un nombre fixe d'ADSC (2×10^7) (tableau 4).

En 2016, Panes *et al.* ont publié les résultats de la première étude de phase III randomisée contrôlée contre placebo incluant 212 patients portant sur l'utilisation d'ADSC allogéniques. Les fistules incluses étaient des fistules complexes définies par la présence d'au moins l'un des critères suivants : trajet inter ou trans-sphinctérien supérieur, supra-sphinctérien, présence de plusieurs orifices externes, ou présence d'un abcès. Le drainage par séton devait être efficace depuis au moins 6 semaines. Quatre-vingts pour cent des patients inclus présentaient une maladie périnéale réfractaire aux anti-TNF. Cent sept patients ont reçu 12×10^6 ADSC en une injection dans les tissus adjacents à tous les trajets fistuleux et aux orifices internes. À 24 semaines les taux de fermeture de trajets fistuleux étaient de 50 % dans le groupe ADSC *versus* 34 % dans le groupe placebo ($p = 0,024$). À noter que les auteurs supposent que le fort taux de cicatrisation du groupe placebo peut être en partie expliqué par le drainage minutieux, curetage et suture de l'orifice interne [7]. Des données de suivi à la semaine 52 montrent des taux de réponse combinée (clinique et IRM) prolongées à 56 % pour le groupe traité contre 38 % dans le groupe placebo [27].

Une seule étude [28] est actuellement disponible évaluant l'utilisation de CSM allogéniques issues de moelle osseuse. Elle porte sur 21 patients recevant des doses croissantes de

CSM ou un placebo. Les taux de fermeture du trajet étaient de 47 % (7/15) vs. 33 % (2/6) en faveur du groupe traité. L'injection de 3×10^7 ADSC était associée avec les meilleurs résultats.

L'efficacité de l'injection de CSM a fait l'objet d'une méta-analyse récente regroupant ces études et une portant sur les fistules entérocutanées et apporte quelques informations supplémentaires [29]. Le taux global de cicatrisation de fistule de maladie de Crohn était de $62,5 \pm 20$ % avec un odds ratio (OR) à 0,21 (0,09 ; 0,32), $p < 0,005$. La présence d'un CDAI supérieur à la normale (> 150) à l'inclusion était associé à un meilleur taux de cicatrisation de fistule, de même pour une courte durée d'évolution de la MC ($>$ de 80 % de cicatrisation chez les malades ayant moins de 8 ans (100 mois) d'évolution vs. $<$ 60 %). La question de la dose optimale d'ADSC reste à éclaircir. Cette méta-analyse retient que 2 à 4×10^7 CSM/mL était le dosage optimal. Ces résultats sont confortés par le fait que l'équipe du Pr Panes qui injectait 12×10^7 CSM par patient, divisait par 2 la dose en fonction du nombre de trajet sans qu'il n'ait été possible de mettre en évidence un effet dose entre 6 et 12×10^7 CSM. Bien qu'aucune étude n'ait comparé à ce jour ADSC et CSM hématopoïétiques, et que la majorité des études portent sur l'utilisation d'ADSC, il semble que le taux de cicatrisation était comparable quelle que soit l'origine des CSM.

Parmi toutes les études publiées sur ce sujet, seule la survenue d'abcès et de douleurs postopératoire est comparable dans les groupes traitement et contrôle. Aucun effet indésirable grave n'a été observé et aucun rejet.

“ Aucun effet indésirable grave n'a été observé ni aucun rejet ”

Tableau 4. Résultats des principales études contrôlées sur l'usage de cellules souches mésenchymateuses dans les fistules anales de maladie de Crohn.

Étude	Type d'étude	n	Type de cellules	Suivi	Résultats
Garcia-Olmos <i>et al.</i> 2009 [22] Espagne	Phase II randomisée contrôlée contre encollage simple	14	CSM adipocytaires autologues	12 mois	5/7 (71 %) dans le groupe CSM et 1/7 (14 %) dans le groupe colle de fibrine. RR = 5 [0,77-32,57]
Molenkijk <i>et al.</i> 2015 [28] Pays-Bas	Phase II randomisée contrôlée	21	CSM allogéniques de la moelle osseuse	6 mois	Respectivement 2,4/1,5 dans les groupes CSM, et 2/6 dans le groupe placebo
Panes <i>et al.</i> 2016 [7] Europe	Phase III randomisée contrôlée	212	CSM adipocytaires allogéniques	6 mois	53/107 (50 %) dans le groupe traitement vs. 36/105 (34 %) dans le groupe placebo

De nombreuses questions en suspens

L'efficacité et la sécurité de l'usage des ADSC repose donc sur des données robustes et permettent de mieux entrevoir leur place à venir dans la prise en charge de ses patients. Toutes ces études étaient menées chez des patients ayant une maladie périnéale réfractaire aux biothérapies, certaines étaient menées sous anti-TNF [7, 22, 28]. Certaines questions restent cependant sans réponses et nécessitent d'être précisées pour lever les obstacles à l'utilisation de cette thérapie innovante.

Les modalités d'injections doivent faire l'objet d'études comparatives pour répondre aux questions suivantes :

Faut-il privilégier les cellules autologues ou allogéniques, les ADSC ou CSM issues de la moelle osseuse ? La variété des études présentées ici en termes de procédé de production, d'isolement, d'expansion, de caractérisation et d'administration rend difficile la comparaison d'efficacité permettant de conclure au bénéfice d'une lignée par rapport à l'autre. En revanche, la mise en place de procédés de recueil et d'expansion standardisés, mènera à des économies d'échelles et à une plus grande accessibilité de ces traitements. C'est un avantage fort des ADSC allogéniques. Notons qu'aucun cas de rejet de cellules n'a été observé avec les ADSC allogéniques. Enfin l'origine médullaire ou adipocytaire des CSM ne semble pas avoir d'influence sur le taux de cicatrisation.

Quelle matrice associer aux CSM ? Dans la moitié des études l'injection des cellules était complétée d'une injection de colle de fibrine et soulève la question de la matrice idéale à associer aux ADSC. L'encollage ne semble pas jouer un rôle particulier et certains auteurs pensent que la colle de fibrine peut compromettre la survie des CSM. Pour cette raison, dans l'essai randomisé le plus récent de Panes *et al.* [7], les cellules étaient injectées en suspension dans une solution saline et dans la paroi du trajet fistuleux. Un essai est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'administration d'ADSC autologues au moyen d'un plug, les résultats sont attendus prochainement (NCT01915927).

Faut-il effectuer des injections itératives ? Dans l'étude de Ciccocioppo *et al.* [13] en cas de persistance d'un trajet fistuleux à 4 semaines de la première injection de CSM, une nouvelle injection était réalisée avec un maximum de 6 injections par patient. Le taux de cicatrisation des trajets fistuleux augmentait avec le nombre d'injection de CSM. Quelle est la durée de l'efficacité de ce traitement ? Les données au long terme sont manquantes, mais les résultats à 24 semaines observés dans l'essai de Panes *et al.* [7] sont maintenus à 52 semaines pour la 75 % d'entre eux. Il semble que parmi les patients avec une réponse maintenue à S52 la grande majorité avait cicatrisé leurs trajets fistuleux avant S12.

Take home messages

- Les techniques d'épargne sphinctériennes sont à privilégier absolument chez les malades atteints de lésions anopérinéales fistulisantes de Crohn réfractaires à un traitement médical optimal.
- L'intérêt des cellules souches mésenchymateuses adipocytaires dans les fistules anales de la maladie de Crohn repose sur leurs propriétés immuno-modulatrices et régénératrices.
- Les données d'études ouvertes et contrôlées montrent un taux de cicatrisation des trajets fistuleux variant de 30 à 70 % après traitement par cellules souches mésenchymateuses.
- Les cellules souches mésenchymateuses représentent une thérapie innovante prometteuse et sans complication chez des malades souvent en impasse thérapeutique.
- L'analyse médico-économique de cette thérapeutique n'est pas encore établie.

Enfin l'intérêt médico-économique de cette thérapeutique reste à définir, aucune étude coût-économique n'est disponible pour le moment.

“ L'intérêt médico-économique de cette thérapeutique reste à définir ”

Conclusion

L'injection de cellules souches mésenchymateuses semble donc être un moyen sûr et prometteur de traiter des patients atteints de MC ano-périnéale fistulissante réfractaire aux biothérapies. Cette thérapie cellulaire pourrait améliorer 1 patient sur 2 ou 3 selon les études, avec un taux de récurrence à long terme qui reste important. Plusieurs travaux sont actuellement en cours pour répondre aux questions encore en suspens. Enfin le coût de ces thérapies est amené à diminuer avec grâce à l'automatisation des processus d'extraction et de culture, et au développement de méthode d'induction de cellules souches (IPS) à partir de cellules différenciées.

Liens d'intérêts : XT : interventions ponctuelles pour MSD, Takeda, Janssen, Ferring, AbbVie, Tillots et participation dans Inception IBD. DS, GR, VdP et NF déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002 ; 8 : 244-50.
2. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 741-9.
3. **Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 975-981.**
4. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 18 : 1113-20.
5. Bouchard D, Abramowitz L, Bouguen G, et al. Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctology* 2017 ; 21 : 683-91.
6. **García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease : a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003 ; 18 : 451-4.**
7. **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 ; 388 : 1281-90.**
8. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006 ; 8 : 315-7.
9. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 1970 ; 3 : 393-403.
10. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation : sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 826-37.
11. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for Interferon- γ in the Immunomodulatory Activity of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* 2006 ; 24 : 386-98.
12. English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. *Immunol Cell Biol* 2013 ; 91 : 19-26.
13. **Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut* 2011 ; 60 : 788-98.**
14. Mizuno H, Zuk PA, Zhu M, et al. Myogenic differentiation by human processed lipoaspirate cells. *Plast Reconstr Surg* 2002 ; 109 : 199-209 discussion 210-211.
15. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001 ; 7 : 211-28.
16. **García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, et al. A Phase I Clinical Trial of the Treatment of Crohn's Fistula by Adipose Mesenchymal Stem Cell Transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 1416-23.**
17. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2003 ; 31 : 890-6.
18. Park KJ, Ryoo S-B, Kim JS, et al. Allogeneic adipose-derived stem cells for the treatment of perianal fistula in Crohn's disease: A pilot clinical trial. *Colorectal Dis* 2016 ; 18 : 468-76.
19. Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-Term Results of Adipose-Derived Stem Cell Therapy for the Treatment of Crohn's Fistula : ASCs for the Treatment of Crohn's Fistula. *Stem Cells Transl Med* 2015 ; 4 : 532-7.
20. Lee WY, Park KJ, Cho YB, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula: ASCs for the Treatment of Crohn's Fistula. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 2575-81.
21. Cho YB, Lee WY, Park KJ, et al. Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: A phase I clinical study. *Cell Transplant* 2013 ; 22 : 279-85.
22. **García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: A phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009 ; 52 : 79-86.**
23. **García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 1416-23.**
24. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, et al. Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovascularization formation in ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 654-60.
25. Aust L, Devlin B, Foster SJ, et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy* 2004 ; 6 : 7-14.
26. **García-Arranz M, Herreros MD, González-Gómez C, et al. Treatment of Crohn's-related rectovaginal fistula with allogeneic expanded-adipose derived stem cells : A phase I-IIa clinical trial : Treatment of rectovaginal fistula by allogeneic stem cells. *Stem Cells Transl Med* 2016 ; 5 : 1441-6.**
27. **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* 2017.**
28. **Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 918-927.**
29. Cao Y, Ding Z, Han C, et al. Efficacy of mesenchymal stromal cells for fistula treatment of Crohn's disease : A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017 ; 62 : 851-60.
30. Grimaud J, Munoz-Bongrand N, Siproudhis L, et al. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2275-81.
31. **Senéjoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, et al. Fistula plug in fistulising anoperineal Crohn's disease: A randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 141-8.**
32. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, et al. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease : transrectal vs transvaginal approach : Advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2010 ; 12 : 1183-91.
33. **Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management : long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctology* 2017 ; 21 : 269-76.**
34. **Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, et al. Long-term follow-up of crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc* 2015 ; 90 : 747-55.**
35. **de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: Results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013 ; 28 : 313-23.**
36. **García-Olmo D, Guadalajara H, Rubio-Perez I, et al. Recurrent anal fistulae: Limited surgery supported by stem cells. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 3330-6.**