



# Place et Technique d'injections des cellules souches dans les fistules de Crohn

Clermont-Ferrand le 23/05/2023

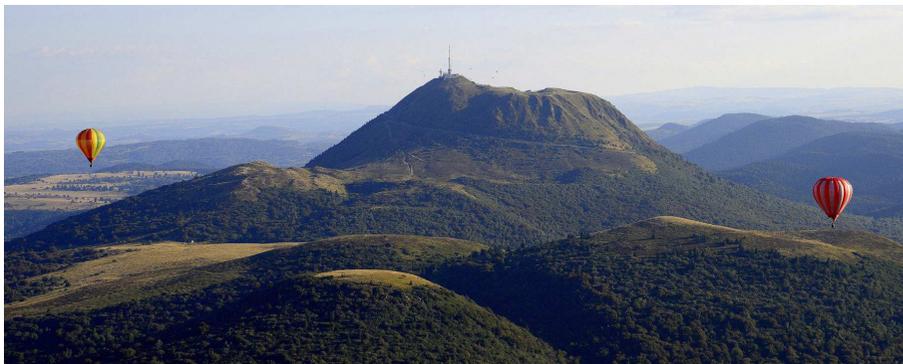
Mme Magali BIWER Et Dr A. Dubois

Service chirurgie digestive CHU Clermont-Ferrand



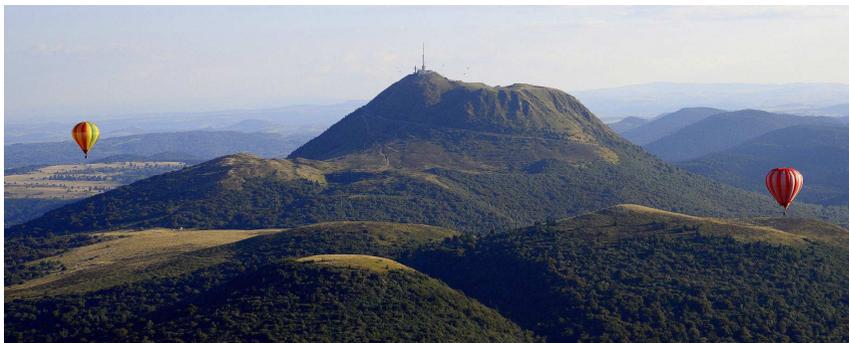
# Magalie, c'est qui ?

- IBODE depuis 2006
- Chu Estaing depuis 2018
- CH de Riom



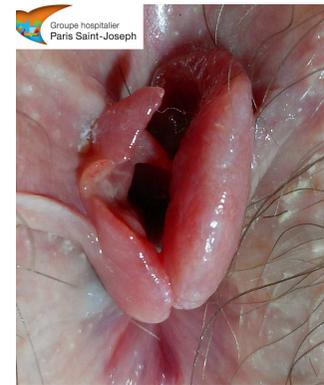
# Anne, c'est qui ?

- Chirurgien colorectal depuis 2006
- Maître de stage DIU SNFCP depuis 2007
- CHU Estaing Clermont Ferrand
- Cancer Colorectal, MICI, Statique pelvienne, proctologie, Incontinence anale



# Lésions anopérineales (Lap) de Crohn

- Ensemble des lésions liées à la maladie de Crohn (MC) qui touchent le canal anal, le périnée, le bas rectum
- Lésion primaire principale étant une ulcération de la muqueuse
- Cette lésion peut se compliquer de lésions secondaires processus suppuratifs (fistules, abcès), pseudomarisques, de sténose



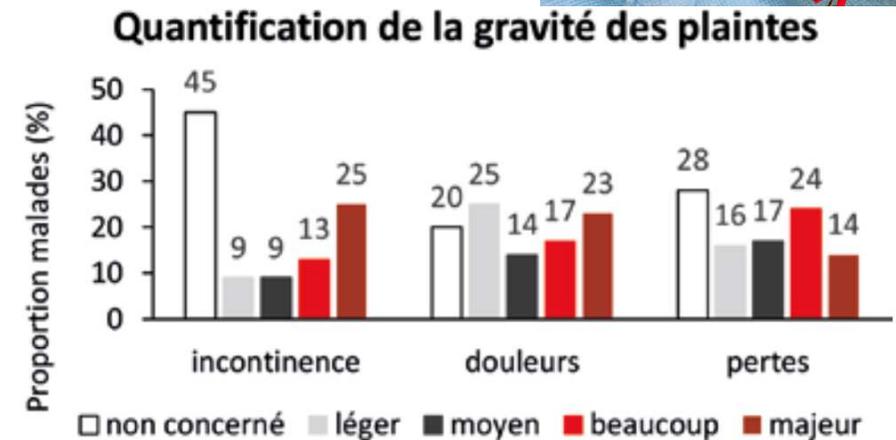
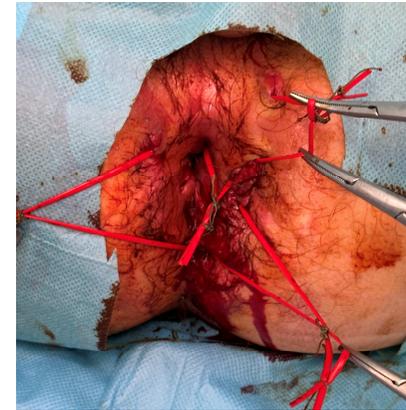
**Tableau 1 : Classification UFS selon Hughes (11) simplifiée**

	Ulcération	Fistule	Sténose
<b>0</b>	Absente	Absente	Absente
<b>1</b>	Superficielle	Fistule simple	Réversible (spasme, diaphragme ou induration lié aux phénomènes suppuratifs)
<b>2</b>	Creusante	Fistule complexe	Irréversible (sténose longue et fibreuse)



# Lésions anopérineales (LAP) de Crohn

- LAP ont une **incidence élevée** :  $\frac{1}{4}$  des patients Crohn développeront une LAP au décours de leur suivi
- LAP **inaugurales** de la Maladie Inflammatoire
- **Douleurs** et **suintements** sont plaintes principales. Fréquence élevée des **troubles de continence anale**
- **15%** Lap de Crohn ont une **stomie**
- **Les antiTNF** permettent d'améliorer les suppurations (mais la cicatrisation 1/3 cas)
- Les techniques chirurgicales d'épargne sphinctérienne ont une efficacité limitées

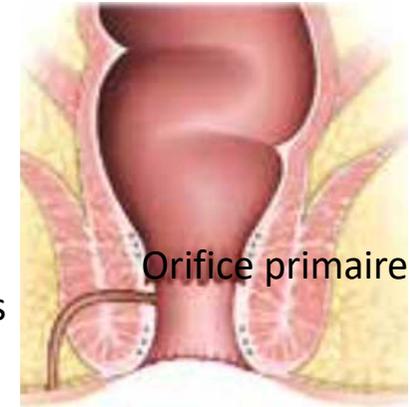
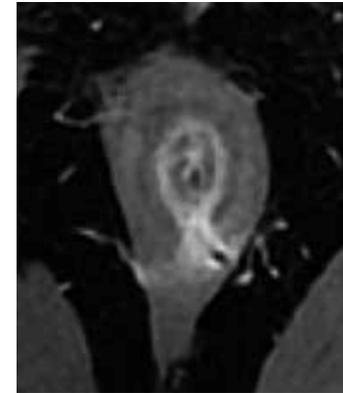


## Fistule anale

Altèrent QDV et résultats fonctionnels de patients jeunes  
En âge de travailler et de procréer

# Fistules de Crohn

**IRM perinéale** est nécessaire pour  
le bilan anatomique des LAP, caractère productif



Orifice secondaire

## Nombre de trajets

- 0 - Aucun
- 1 - Simple direct
- 2 - Simple ramifié
- 3 - Multiple

## Localisation du trajet principal de la suppuration

- 1 - Intersphinctérien
- 2 - Transsphinctérien
- 3 - Supra sphinctérien

## Extension maximale de la suppuration en profondeur

- 1 - Sous lévatorienne
- 2 - Supra lévatorienne

## Hyper signal du trajet fistuleux en séquence pondérée T2

- 0 - Absent
- 4 - Modéré
- 8 - Élevé

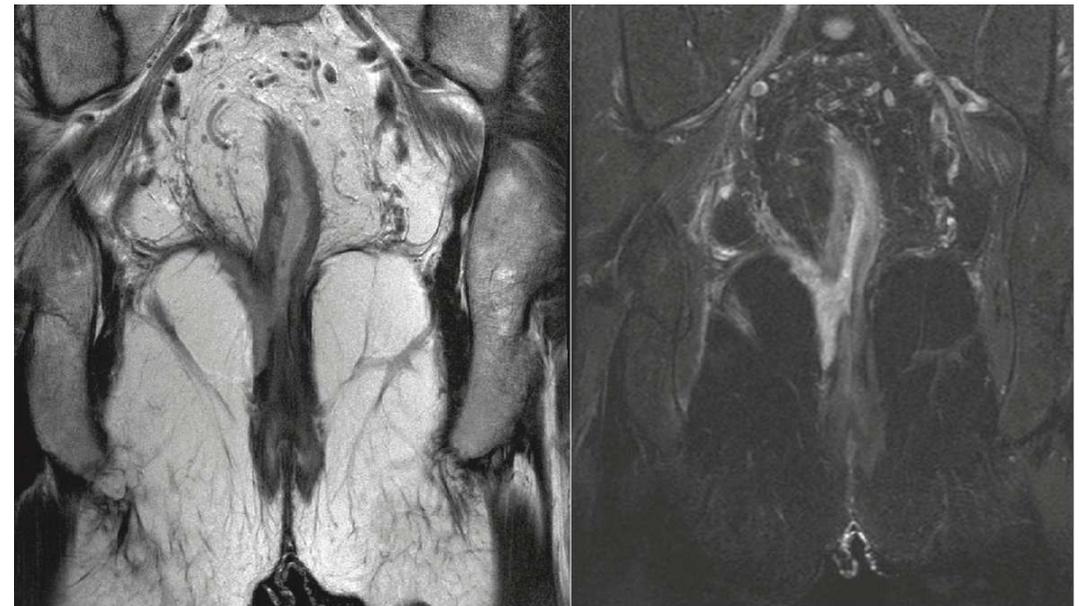
## Collection de plus de 3 mm

- 0 - Absente
- 4 - Présente

## Épaisseur de la paroi rectale

- 0 - Non
- 2 - Oui

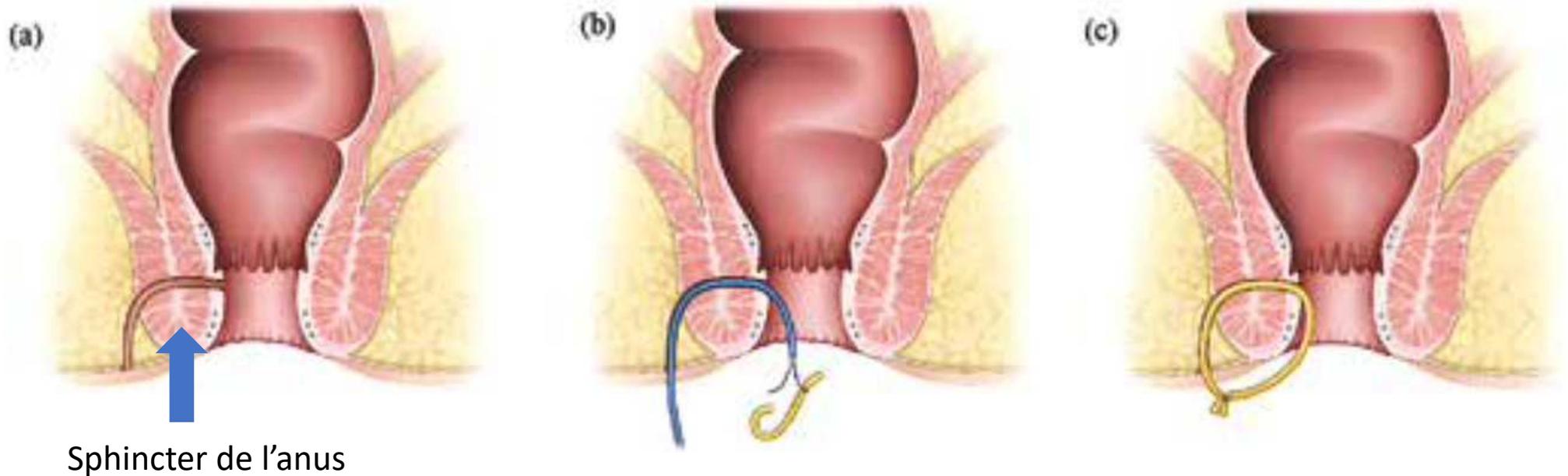
## Score de clermont



# Stratégie thérapeutique des fistules de Crohn

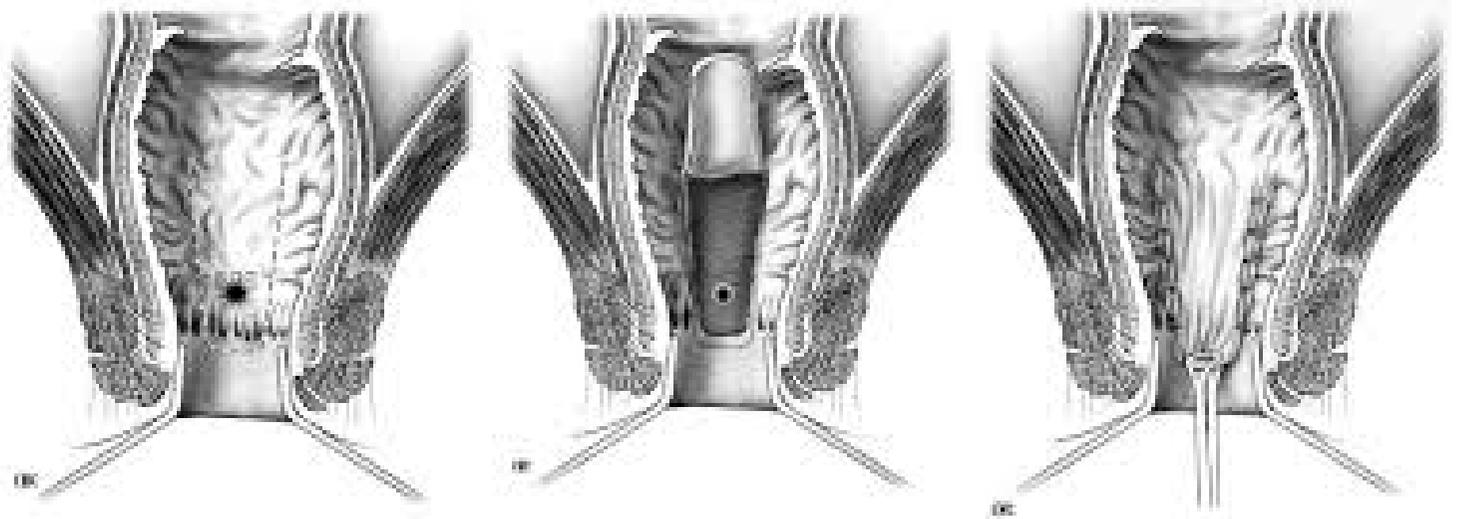


- Traitement d'un **abcès** est toujours **chirurgical**, les Antibiotiques ne suffisent pas



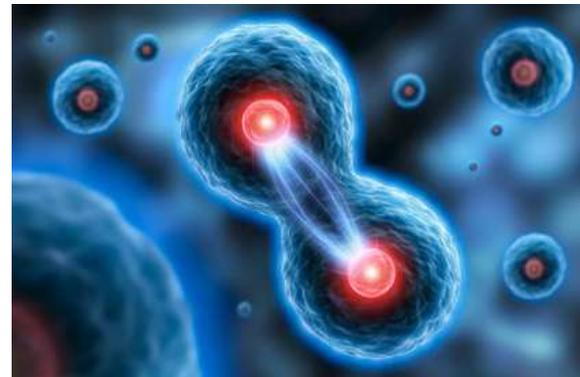
## Traitement (

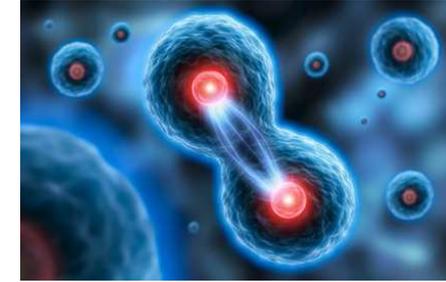
- **Fistule Superficielle**
- **Fistule profonde**  
un **lambeau** aura  
mais seulement :
- **Colle, plug** ont un succès encore plus modeste
- **Une fois le séton en place et le Crohn contrôle que faire ?**



Kontovounisios C. 2016 Colorectal Dis

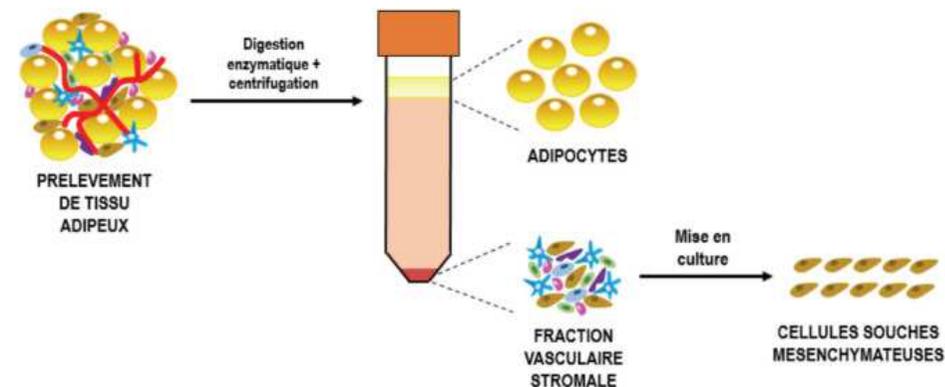
**Cellules Souches**





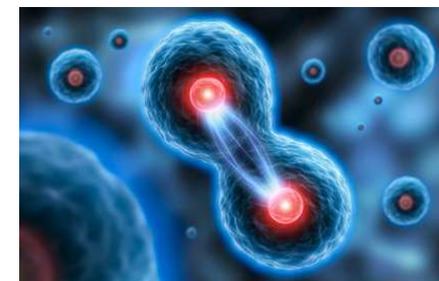
# Cellules souches

- Cellule souches allogéniques mésenchymateuses ( mesoderme ou tissu conjonctif multipotentes de donneur adultes) n'expriment pas certaines molécules réduisant le risque rejet et immunisation secondaire .
- Proposition dans essai ADMIRE phase 3 randomisé contrôlé contre placebo des Lap en échec de ttt médical...end point : rémission clinique et radiologique : S24, et S52 en faveur des CSM

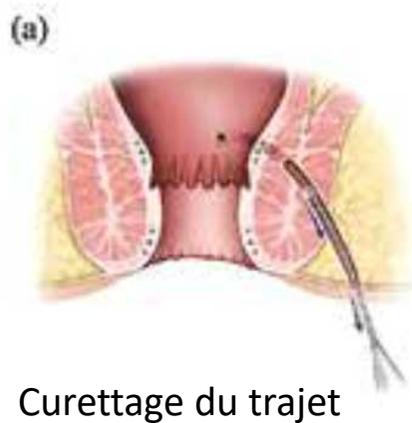


L'étude ADMIRE a permis de donner l'AMM en 2019 aux CSM d'origine adipocytaire commercialisées sous le nom de darvadstrocel (Alofisel<sup>®</sup>, Takeda) dans le traitement des fistules anopérinéales complexes de la maladie de Crohn en échec d'une biothérapie.

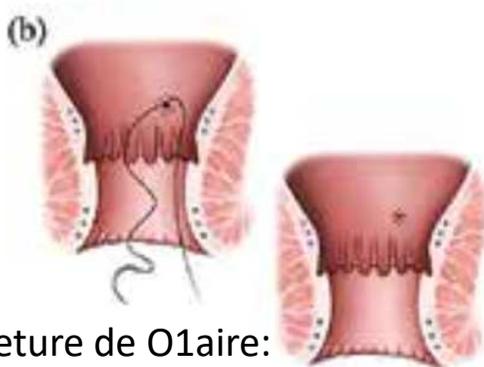
# Principes de l'injection



Le trajet fistuleux est cureté et rincé (a), l'orifice interne est fermé (b) et l'étanchéité vérifiée (c) les CSM sont injectés en sous muqueux sous l'orifice interne et dans les parois le long du trajet fistuleux (d)

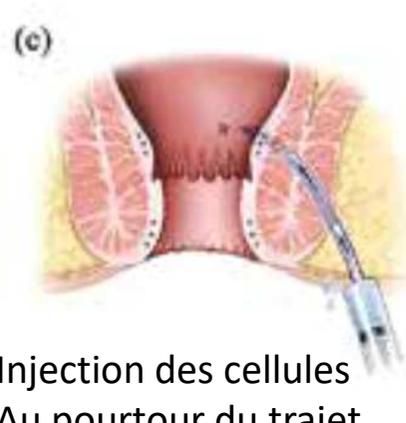


Curettage du trajet

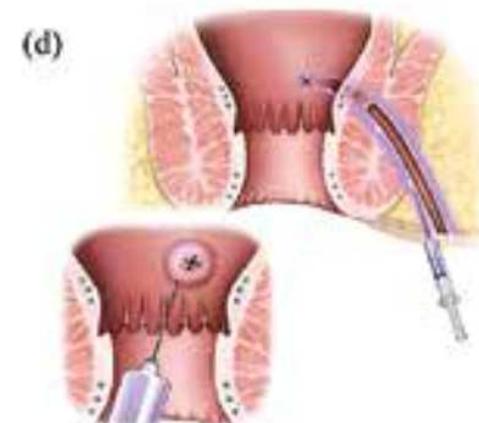


Fermeture de l'orifice:

- Point simple
- Lambeau rectal



Injection des cellules  
Au pourtour du trajet  
1 flacon pour l'orifice  
Les autres trajets



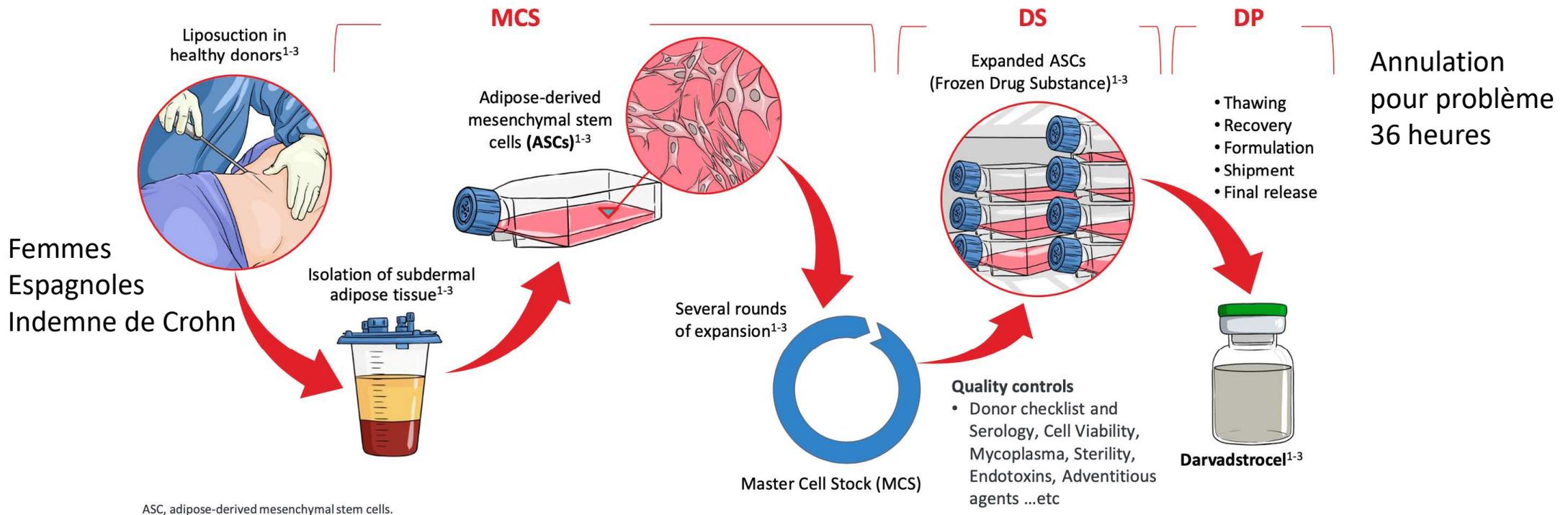
Côté procédure 50 000€

Aucun soin postop

**Réduction de l'inflammation et activation de la cicatrisation: pas de TTT Obturateur**

# Obtention des cellules ....

## Alofisel Manufacturing Overview



1. Panés J, et al. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-1290. 2. European Medicines Agency. *European Public Assessment Report: Alofisel*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004258/WC500246476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004258/WC500246476.pdf). Published April 4, 2018. Accessed August 16, 2019. 3. de la Portilla F, et al. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):313-323.

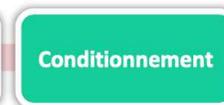
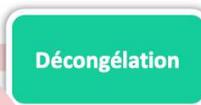
# Circuit des cellules jusqu'à l'injection...

## *Alofisel Manufacturing Overview*

Plateforme en ligne Leonardo



Fabrication



Sélectionner une date de livraison

		octobre 2020						
	lun.	mar.	mer.	jeu.	ven.	sam.	dim.	
40	28	29	30	1	2	3	4	
41	5	6	7	8	9	10	11	
42	12	13	14	15	16	17	18	
43	19	20	21	22	23	24	25	
44	26	27	28	29	30	31	1	

Capacité quotidienne restante



Sélectionner une heure de livraison

- 09:00 - 10:00
- 10:00 - 11:00
- 11:00 - 12:00

- Capacité disponible
- Entièrement réservé
- En dehors de la période de commande

**Annulation  
pour problème  
36 heures**



Organisation du bloc: groupe patients  
Plage sûre  
Equipe entraînée

# Accueil du patient

- Programmation jour fixe
- 3 patients + patient Back Up
- 80 % en Ambulatoire
- Patient Debout
- Lit
- Préparation rectale

Identification du patient  
 Etiquette du patient ou  
 Nom, prénom, date de naissance

## CHECK-LIST

### « SÉCURITÉ DU PATIENT AU BLOC OPÉRATOIRE »

Version 2010 - 01

Salle : .....  
 Date d'intervention : ..... Heure (début) : .....  
 Chirurgien « intervenant » : .....  
 Anesthésiste « intervenant » : .....  
 Coordonnateur check-list : .....

AVANT INDUCTION ANESTHÉSIQUE	
<i>Temps de pause avant anesthésie</i>	
1	Identité du patient : • le patient a décliné son nom, sinon, <i>par défaut</i> , autre moyen de vérification de son identité <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	L'intervention et site opératoire sont confirmés : • <i>idéalement</i> par le patient et dans tous les cas, par le dossier ou procédure spécifique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • la documentation clinique et para clinique nécessaire est disponible en salle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3	Le mode d'installation est connu de l'équipe en salle, cohérent avec le site/intervention et non dangereuse pour le patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N/A
4	Le matériel nécessaire pour l'intervention est vérifié : • pour la partie chirurgicale <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • pour la partie anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5	Vérification croisée par l'équipe de points critiques et des mesures adéquates à prendre : • allergie du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • risque d'inhalation, de difficulté d'intubation ou de ventilation au masque <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • risque de saignement important <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

AVANT INTERVENTION CHIRURGICALE	
<i>Temps de pause avant incision</i>	
6	Vérification « ultime » croisée au sein de l'équipe • identité patient correcte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • intervention prévue confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • site opératoire correct <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • installation correcte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • documents nécessaires disponibles <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N/A
7	Partage des informations essentielles dans l'équipe sur des éléments à risque / points critiques de l'intervention • sur le plan chirurgical (temps opératoire difficile, points spécifiques de l'intervention, etc.) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • sur le plan anesthésique (risques potentiels liés au terrain ou à des traitements éventuellement maintenus) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
8	Antibiotoprophylaxie effectuée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N/R

APRÈS INTERVENTION	
<i>Pause avant sortie de salle d'opération</i>	
9	Confirmation orale par le personnel auprès de l'équipe : • de l'intervention enregistrée, <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non • du compte final correct des compresses, aiguilles, instruments, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N/A • de l'étiquetage des prélèvements, pièces opératoires, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N/A • du signalement de dysfonctionnements matériels et des événements indésirables <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
10	Les prescriptions pour les suites opératoires immédiates sont faites de manière conjointe <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N/R
En cas d'écart avec la check-list, préciser la décision choisie	



Abréviations utilisées :  
 OI : Check-list - N/A : Non Applicable - N/R : Non Recommandé

Cette check-list n'est pas modifiable, mais peut faire l'objet de développements spécifiques complémentaires

Adaptée de la Check-list de l'Organisation Mondiale de la Santé « WHO Surgical Safety Checklist », <http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/en>, © World Health Organization 2008

# INSTALLATION



ORVEI  
OSTUF

ndal/A



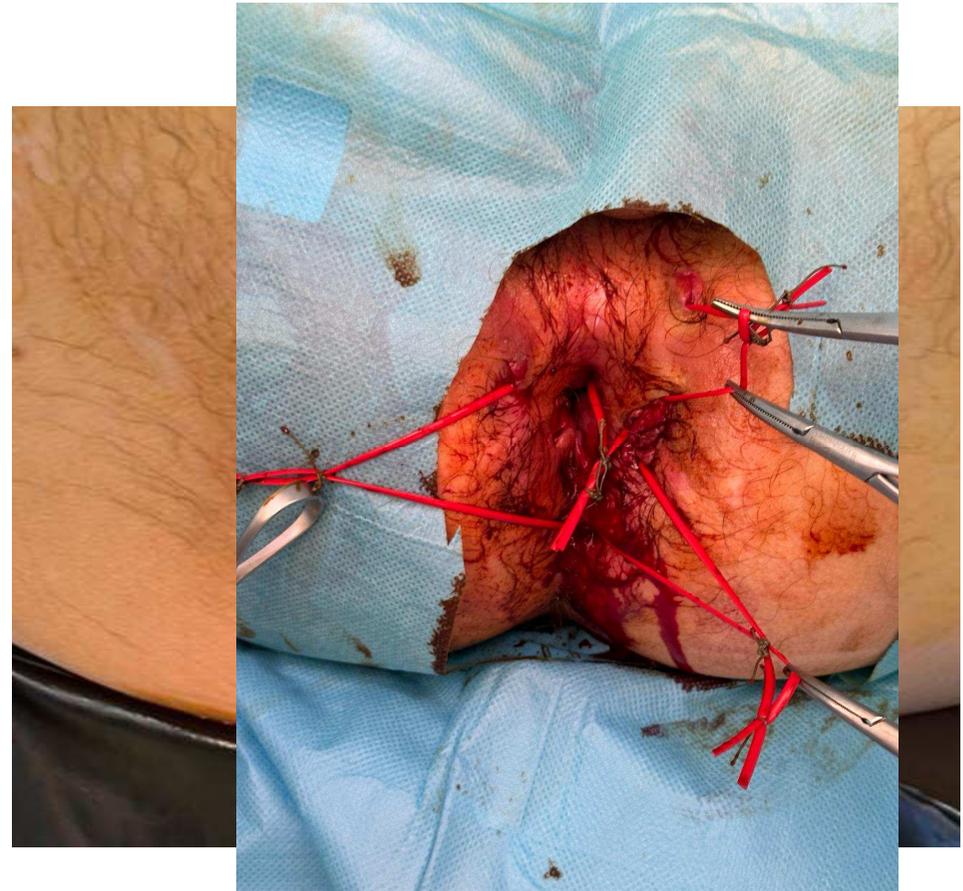
# 1 ER TEMPS DU TRAITEMENT

## MATERIEL:

- Container : procto +/- BE, Stylet souple, curette, brosse Ovesco
- Compresses, gel urétéral
- Drains type Séton ou drains vasculaires + fil tressé non résorbable

## PRINCIPES FONDAMENTAUX:

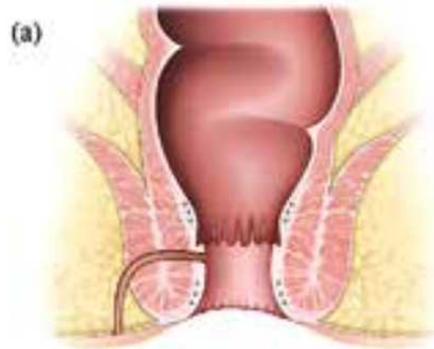
- Trajet fistule propre ,
- Bien drainé, qui ne coule pas
- Maladie inflammatoire contrôlée



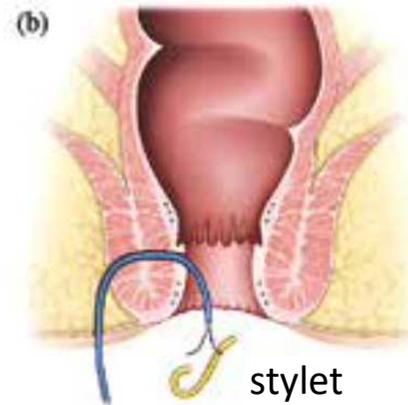
## Temps opératoire 1 er temps

30 min

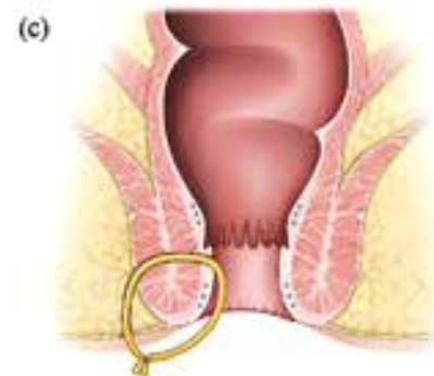
- Ablation drain(s)
- Exploration du trajet fistuleux
- Nettoyage
- Curetage
- lavage
- Pose drain(s): un drain/trajet



Trajet de fistule



stylet



Drain souple ou séton

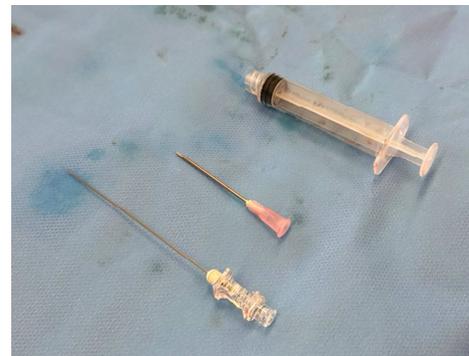
# 2 EME TEMPS DU TRAITEMENT 15 jours après

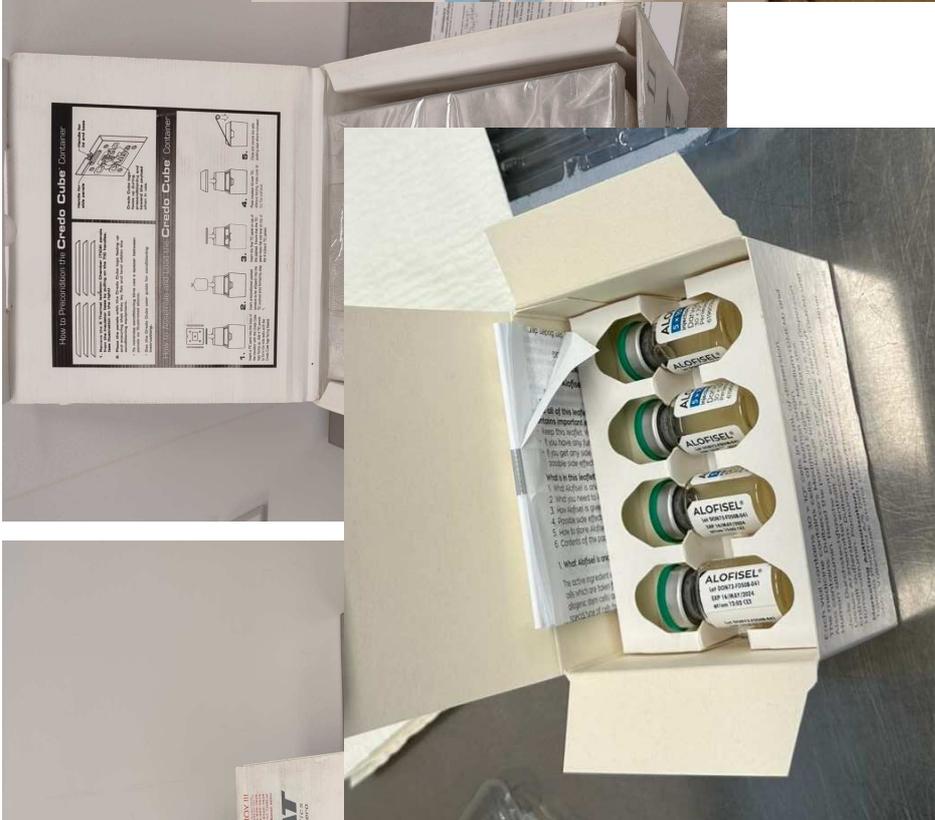
## MATERIEL

- identique au 1 er temps
- PM+ procto + LONE STAR
- 4 seringues de 5 ml +4 trocarts
- Aiguille PL 22G
- Vicryl 4/0

## CELLULES SOUCHES:

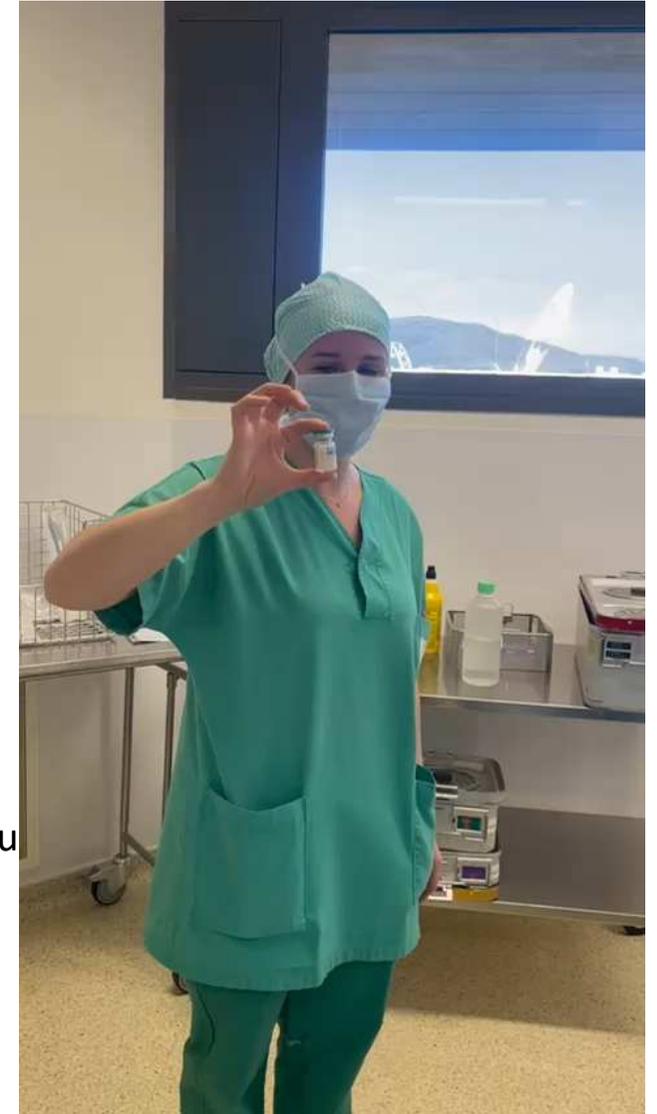
- Cellules vivantes/ Allogéniques/Onéreuses
- PROGRAMMATION /patient back up (patient préparé)
- Parcours du médicament bien défini /Equipe dédiée et bien entraînée
- " journée Challenge " cout/aléas CHU
- Début traitement au CHU Clermont-Fd en 2021
- Durée de vie : 72 H après sortie du labo
- T° de conservation après décongélation 15/25°C
- 1 flacon par orifice primaire(2 max) et 3 orifices secondaires





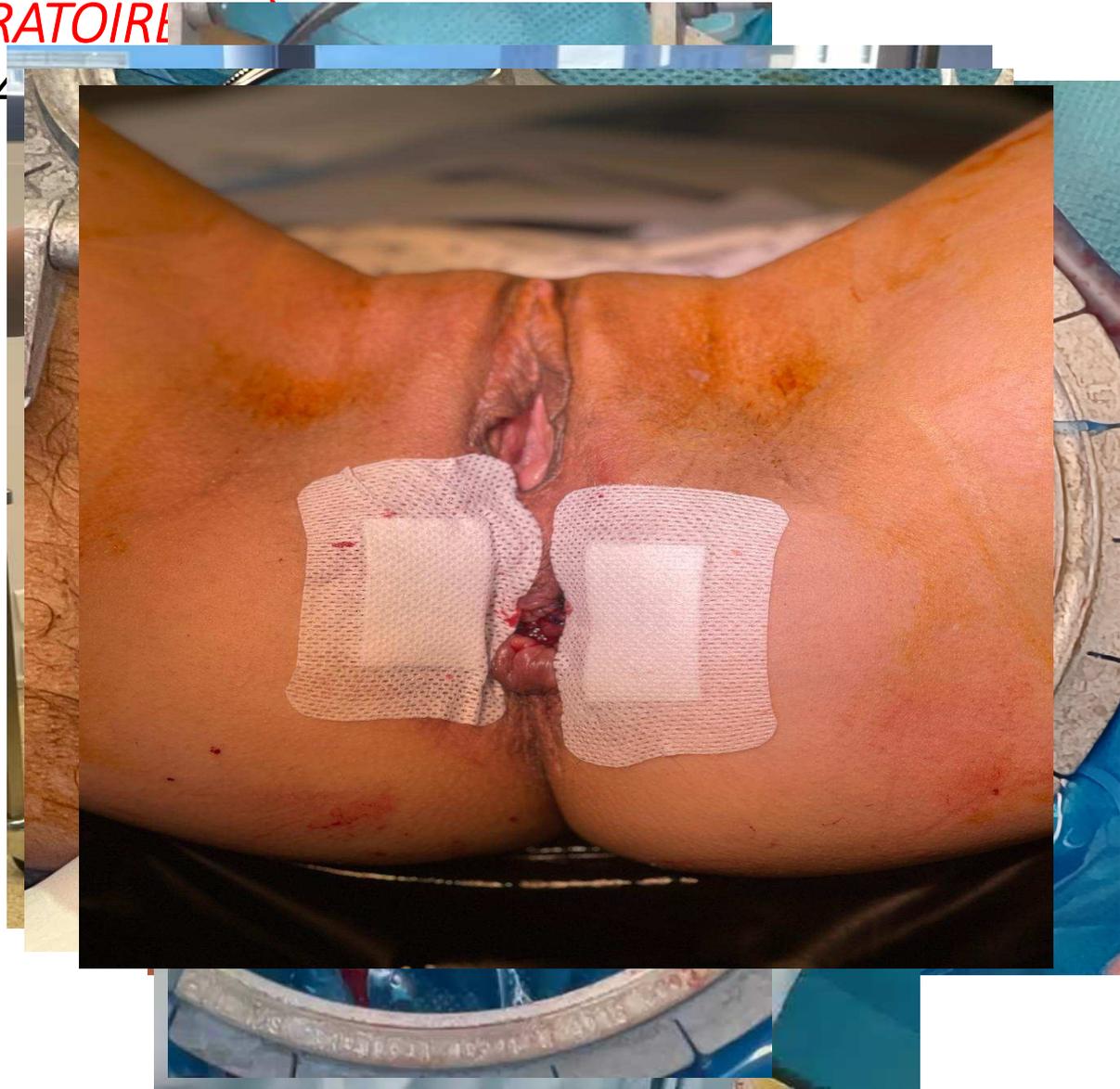
## L' ibode va verifier:

- Intégrité des flacons
- Ordonnance
- concordance patient/ flacon
- n° de lot
- date et heure de péremption
  
- Sonde de température
- Traçabilité dossier du patient
  
- Retour pharmacie des étiquettes restantes et des contenants,
  
- MANIPULATION DES CELLULES:  
Tapoter le flacon avec les doigts puis le retourner délicatement plusieurs fois pour homogénéité et éviter un écrasement mécanique des cellules,



## TEMPS OPERATOIRE

- Temps de preparation
  - Ablation du drain
  - Nettoyage
  - Curetage
  - Repérage du trajet fistuleux
- Fermeture orifices
  - Suture orifice interne
  - Test étanchéité
- Injections
  - Injection cellules souches (peri fistulaire)
  - Massage
  - Pansement



# Notre expérience

- Inclusion de 10 malades dans ADMIRE 2 (entre oct 2018- mars 2021)  
Suivi 1an
- A partir de L'obtention de L'AMM  
Arrêt des inclusions

DATE	INJECTÉES	PROGRAMMÉES
22-sept-21	3	
13-oct-21	2	
17-nov-21	4	
22-déc-21	3	
17-nov-22	1	
24-nov-22	2	
30-nov-22	3	
31-janv-24	3	
20-mars-24	3	
27-mars-24	2	
15-mai-24		4
12-juin-24		3
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>7</b>

# Suivi postop et évaluation réponse au traitement

- S Prescrit par :  
DR DUBOIS Anne
- C IRM PERINEALE  
IRM 2 HE GE SIGNA ARTIST AIR 1,5T 2022  
2024-001255
- E Indication  
Réévaluation de la maladie de Crohn avec lésions ano-périnéales traitées par cellules souches en octobre 2021.

## Technique

Séquences centrées sur le périnée en sagittal T2, axiale cube T2 FAT SAT, axial diffusion, axial T1 LAVA après injection de :  
CLARISCAN Gé ser préremplie 15ml  
12 ml

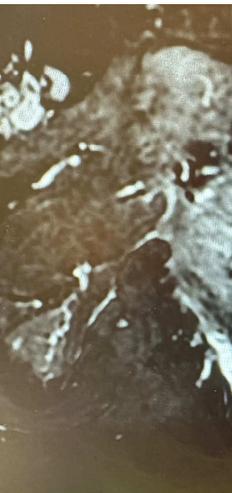
## Résultat

Comparativement à l'IRM précédente à 13 mai 2022:

Pas de trajet fistuleux actif ni collection ano-périnéale significative. Pas d'abcès.  
Cicatrice fibreuse inactive en regard de l'ancien trajet fistuleux borgne supérieur le long du muscle pubo-rectal.  
Pas d'épaississement pariétal digestif suspect.  
Stabilité iconographique par ailleurs.  
Pas d'adénomégalie.  
Pas d'épanchement pelvien.

## Conclusion

Pas de trajet fistuleux actif ni collection ano-périnéale.



# Résultats

## Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease



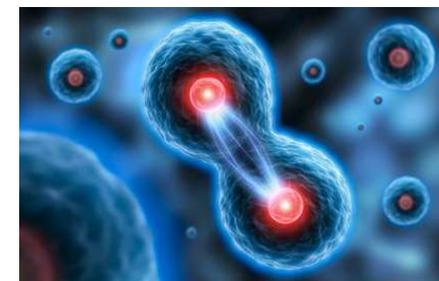
Gastroenterology 2018;154:1334–1342

Julián Panés,<sup>1</sup> Damián García-Olmo,<sup>2</sup> Gert Van Assche,<sup>3</sup> Jean Frederic Colombel,<sup>4</sup> Walter Reinisch,<sup>5,6</sup> Daniel C. Baumgart,<sup>7</sup> Axel Dignass,<sup>8</sup> Maria Nachury,<sup>9</sup> Marc Ferrante,<sup>3</sup> Lili Kazemi-Shirazi,<sup>5</sup> Jean C. Grimaud,<sup>10</sup> Fernando de la Portilla,<sup>11</sup> Eran Goldin,<sup>12</sup> Marie Paule Richard,<sup>13</sup> Mary Carmen Diez,<sup>13</sup> Ignacio Tagarro,<sup>13</sup> Anne Leselbaum,<sup>13,14</sup> and Silvio Danese,<sup>15</sup> for the ADMIRE CD Study Group Collaborators

L'expérience française bi-centrique Paris-Rennes présentée aux JFHOD 2022 à propos de 46 patients suivis de manière prospective a montré un taux de réponse clinique de 74 % et radiologique de 88 %.

**Douleurs, suintements , fermeture de(s) O2aire**  
**Pas de traitement pour guérir le Crohn**  
**Améliorer la QDV**

## Conclusions .....et Take home ...



La prise en charge des LAP en 2022 reste difficile et nécessite souvent le recours à une équipe médico-chirurgicale coordonnée, entraînée et spécialisée. La préservation de l'appareil sphinctérien par des techniques chirurgicales d'épargne et l'optimisation du traitement médical restent l'objectif principal. L'apport de nouvelles thérapeutiques et une meilleure définition des objectifs thérapeutiques ouvrent des voies d'avenir.

**Cellules ont un coût, un seul labo ....centres haut volume**

**Place des cellules autologues : projet en cours équipe CHU de NANTES**

Merci de votre attention....

