



HAL
open science

Laser FiLaC™ et fistules anales complexes : “ l’indication idéale ” se précise...

Grégoire de Bonnechose

► **To cite this version:**

Grégoire de Bonnechose. Laser FiLaC™ et fistules anales complexes : “ l’indication idéale ” se précise...
Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03142515

HAL Id: dumas-03142515

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03142515v1>

Submitted on 16 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 145

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Laser FiLaC™ et fistules anales complexes :
« l'indication idéale » se précise...

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2019

Par

Grégoire de BONNECHOSE
Né le 9 septembre 1991 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Vincent de Parades, PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Seksik, PU-PH Président

M. Le Professeur Laurent Siproudhis, PU-PH

M. Le Professeur Jérémie Lefèvre, PU-PH

Mme Le Docteur Anne Bourrier, PH

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de cette thèse.

Notamment mon directeur, le Docteur Vincent de Parades de m'avoir proposé ce travail de thèse ainsi que pour son soutien et son écoute tout au long de ce projet et de m'avoir accueilli pendant un semestre au sein de son service.

Les professeurs Philippe Seksik, Jérémie Lefèvre et Laurent Siproudhis et le Docteur Anne Bourrier d'avoir accepté de juger ce travail.

Toutes les personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible :

Les proctologues du service de proctologie de l'hôpital Saint Joseph à Paris qui ont opéré les patients et les ont revus en consultation.

Le professeur Jérémie Lefèvre pour la réalisation des statistiques.

A ma femme Camille, merci pour l'amour que tu me donnes tous les jours et plus particulièrement dans les prochains mois avec l'arrivée de notre deuxième fille, ton soutien au quotidien sans faille, ta réassurance et la relecture de ce travail.

A mes parents, merci encore pour votre soutien tout au long de ces longues études de médecine et dans l'élaboration de cette thèse. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

A mes frères et sœurs, pour leurs attentions et encouragements qui m'ont accompagné tout au long de ces années.

A mes amis pour leur aide précieuse et leur soutien.

Soyez tous assurés de ma reconnaissance.

Laser FiLaC™ et fistules anales complexes : « l'indication idéale » se précise...

Sommaire :

I. Introduction	5
1) Définition	5
2) Traitement	6
a. Traitement des fistules anales basses	6
b. Techniques d'épargne sphinctérienne	6
c. La technique du laser FiLaC™	8
3) Problématique	9
II. Matériel et Méthodes	10
1) Type d'étude et inclusion des patients	10
2) Déroulement de l'intervention	10
3) Recueil des données	11
4) Critères de jugements	12
5) Analyse statistique	12
III. Résultats	13
1) Population de l'étude	13
2) Critères de jugement	14
IV. Discussion	15
1) Critère de jugement principal et population de l'étude	15
2) Facteurs prédictifs de succès ou d'échec	16
a) Fistules supra-sphinctériennes	16
b) Largeur de l'orifice interne	17
c) Quantité d'énergie utilisée	17
3) Impact sur la continence et complications	18
4) Forces et limites	19
V. Conclusion	20
VI. Bibliographie	21
VII. Annexes	24

Abréviations :

- FiLaC™ : Fistula Laser Closure
- IMC : indice de masse corporelle
- LIFT : Ligation of the intersphincteric fistula tract / ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux
- VAAFT : video assisted anal fistula treatment / traitement vidéo-assisté des fistules anales
- IRM : imagerie par résonance magnétique

I. Introduction

1) Définition

La fistule anale est une affection connue de longue date et est la plus fréquente des suppurations ano-périnéales. Il s'agit d'une communication anormale entre le canal anal et la peau péri-anale. Son incidence annuelle oscille entre 12 et 28/100 000 cas avec une prédominance masculine (sex-ratio de 2 à 3 hommes pour une femme) (1). Les fistules surviennent le plus souvent entre 20 et 50 ans.

Celles d'origine cryptoglandulaire sont les plus fréquentes et représentent 90 à 95% des cas (2). Les autres fistules décrites peuvent être liées à une atteinte ano-périnéale de la maladie de Crohn, une lésion traumatique, une chirurgie proctologique antérieure et/ou une infection spécifique comme la tuberculose (3), l'actinomyose(4), la chlamydiae ou la gonococcie (5).

La physiopathologie cryptoglandulaire est encore mal comprise. Les fistules seraient la conséquence de l'infection d'une des glandes d'Hermann et Desfosses pénétrant dans le tissu péri anal et responsable de la création d'un trajet fistuleux (3). Ces glandes, au nombre de 6 à 10, sont situées au niveau de la ligne pectinée avec un canal principal s'abouchant au fond d'une crypte de Morgagni et s'étendant vers l'espace intersphinctérien. Elles prédominent au pôle postérieur de l'anus expliquant la localisation préférentiellement postérieure des fistules.

La principale classification utilisée pour les décrire est celle de Parks (6) reposant sur le type anatomique du trajet fistuleux et donc sur ses rapports avec l'appareil sphinctérien. Elle définit 4 types de trajets : inter-sphinctérien, trans-sphinctérien, supra-sphinctérien et extra-sphinctérien (figure 1). D'autres classent plus simplement les fistules en fonction de la hauteur de leur trajet. Celles dont le trajet traverse le tiers distal de l'appareil sphinctérien sont appelées fistules basses et celles traversant la partie supérieure de l'appareil sphinctérien (tiers médian et tiers proximal) sont appelées fistules hautes (7). Les diverticules (ou trajets secondaires) surviennent surtout en cas de fistule haute, de maladie de Crohn et/ou de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou d'antibiotiques (8). Ils peuvent se diriger vers l'espace intramural, l'espace

supralévatorien et/ou l'espace controlatéral formant ainsi un prolongement en fer à cheval.

2) Traitement

a. Traitement des fistules anales basses

Le traitement des fistules anales dépend de la localisation du trajet fistuleux. Celui des fistules basses est bien connu et techniquement aisé. Il repose sur les techniques de fistulotomie consistant à mettre à plat le trajet fistuleux en pratiquant une incision sur toute sa longueur. C'est la technique historique qui présente le taux de guérison le plus élevé atteignant 80 à 100 % des cas (9–11). Il peut en résulter une altération mineure et souvent transitoire de la continence anale dont la physiopathologie est notamment liée à une lésion chirurgicale de l'appareil sphinctérien et/ou à une déformation cicatricielle du canal anal avec un aspect dît en « trou de serrure ».

b. Techniques d'épargne sphinctérienne

Les fistules « complexes » se caractérisent par un trajet ne pouvant être mis à plat par une fistulotomie sans prendre un risque d'incontinence important de par la hauteur du trajet et/ou le terrain du patient (maladie de Crohn, antécédents de déchirures périnéales obstétricales, fistule de localisation antérieure chez la femme en raison de la plus faible épaisseur du sphincter anal à ce niveau) le rendant plus à risque d'incontinence anale (12).

Durant les 20 dernières années, plusieurs techniques dites « d'épargne sphinctérienne » ont été proposées pour répondre à ce challenge chirurgical : guérir la fistule tout en préservant la continence anale. Ces techniques ont pour avantage de préserver la fonction sphinctérienne mais elles se soldent toutes par un taux d'échec et de récurrence de la suppuration plus important qu'après une fistulotomie.

Les principales techniques d'épargne sphinctériennes sont :

- le lambeau d'avancement (10) consistant à obturer l'orifice interne par l'interposition d'un lambeau de paroi rectale permettant de tarrir la fistule. Dans la littérature, cette technique est associée à un taux de guérison d'environ 70% avec un taux d'incontinence anale non nul rapporté dans certaines séries à plus de 25% (9,10,13). Une dilatation per opératoire excessive par certains écarteurs ou l'abaissement d'une partie du sphincter interne ont été incriminés.
- l'injection de colle biologique (14) au sein du trajet fistuleux permettant son obturation. Cette technique est simple à réaliser et le plus souvent indolore. Elle est associé à un taux de guérison d'environ 50% selon les séries avec un taux d'incontinence anale nul.
- la mise en place d'un plug (13,15) permettant de boucher le trajet fistuleux selon le même principe que l'injection de colle biologique. Son efficacité semble supérieur à celle de la colle biologique (16) mais inférieure à celle du lambeau d'avancement dans un essai contrôlé randomisé avec un taux de guérison de 20% versus 87%(17)
- la ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux (LIFT) consistant à disséquer l'espace intersphinctérien jusqu'au trajet fistuleux qui est ligaturé et sectionné. Elle est décrite pour la première fois en 2009 par Rojanasakul (18) et est associé à un taux de guérison de 50 à 90%(19–23). Sa réalisation peut parfois être délicate en cas de fistule haute pour lesquelles l'accès à la portion intersphinctérienne du trajet fistuleux peut être hardue
- la radiofréquence(24) est une technique plus récente consistant à obturer le trajet fistuleux en le brûlant
- la VAAFT (video assisted anal fistula treatment)(25) permettant d'obturer sous contrôle de la vue par un fistuloscope le trajet fistuleux avec une source de chaleur.
-

Elles sont en général réalisées après un premier temps opératoire de mise à plat des éventuels abcès et/ou diverticules et un drainage du trajet fistuleux par un séton non serré.

c. La technique du laser FiLaC™

Parmi ces techniques, le FiLaC™ est l'une des plus récentes. Cette technique consiste à fermer le trajet fistuleux par coagulation. Elle a été décrite pour la première fois en 2011 par l'équipe allemande de Wilhelm et *al.* dans un étude pilote chez 11 patients (26). L'idée d'obturer le trajet fistuleux en le coagulant n'est pas nouvelle puisque les lasers CO2 et ND-YAG ont déjà été utilisés dans cette indication (27,28).

En pratique, la technique consiste à appliquer une énergie de manière radiaire sur 360° au sein du trajet fistuleux. Cette énergie laser permet une destruction thermique par coagulation des parois de la fistule et des tissus de granulation avoisinant. L'obturation du trajet est obtenue par la cicatrisation de cette brûlure se faisant par un accolement des parois du trajet et un appel de macrophages et de fibroblastes en provenance des tissus sains (26). Les avantages du FiLaC™ par rapport aux autres types de laser précédemment décrits sont son émission radiaire et sa faible pénétrance dans les tissus avoisinants (2 à 3 mm) permettant de préserver l'appareil sphinctérien (26) La littérature est encore pauvre sur le sujet et principalement constituée d'études rétrospectives. Cependant, les résultats préliminaires sont encourageants avec un taux de succès moyen d'environ 70% (tableau 1)(26,29–35).

Dans le service de proctologie de l'hôpital Saint-Joseph à Paris, la technique est utilisée depuis 2012 et une première étude prospective, en cours de publication, réalisée entre mai 2016 et avril 2017 chez 69 patients consécutifs a montré un taux de guérison de 60% en cas de fistule trans-sphinctérienne supérieure (34). Ces résultats, d'autant plus intéressants qu'il s'agissait d'une phase d'apprentissage de la technique, nous ont amenés à continuer à utiliser le FiLaC™ qui est actuellement une technique d'épargne sphinctérienne de routine dans le service.

3) Problématique

L'objectif de ce travail est de ré-évaluer nos résultats en profitant de l'expérience acquise et du plus grand nombre de patients. L'objectif principal est d'évaluer le taux de guérison du FiLaC™ dans le traitement des fistules complexes sur une cohorte de 100 patients consécutifs établie de manière prospective.

Les objectifs secondaires sont de déterminer des facteurs pronostiques associés à la réussite ou à l'échec du traitement, de vérifier l'absence d'impact sur la continence sphinctérienne du FiLaC™ et l'incidence des autres éventuelles complications après la chirurgie

II. Matériel et Méthodes

1) Type d'étude et inclusion des patients

Cette étude est une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au sein du service de proctologie du Groupe Hospitalier Saint Joseph à Paris.

Les patients consécutifs ayant une fistule considérée comme complexe et traitée par FiLaC™ dans le service entre le 3 mai 2017 et le 2 octobre 2018 ont été répertoriés dans l'étude. Tous les patients ont eu une première intervention chirurgicale permettant de repérer le trajet fistuleux avec mise en place d'un séton non serré, d'évacuer un éventuel abcès et/ou de mettre à plat les éventuels diverticules. Le type de trajet fistuleux était déterminé par le chirurgien au cours de cette première opération. En cas de doute sur la qualité du drainage, de fistule multi-opérée, de troubles de la continence et/ou de maladie de Crohn, une IRM et/ou une échographie endo-anale pouvait être réalisée en pré-opératoire mais n'était pas nécessaire à l'inclusion.

2) Déroulement de l'intervention

L'intervention se déroulait sous anesthésie générale ou sous rachi-anesthésie dans le cadre d'une hospitalisation ambulatoire ou plus rarement traditionnelle. Le patient était installé en position de la taille et recevait une antibioprophylaxie pré-opératoire par 1g de métronidazole per os. Aucune préparation rectale n'était réalisée. La première étape était exploratoire et permettait de s'assurer du bon drainage du trajet fistuleux et de l'absence de diverticule résiduel. Le trajet était ensuite cureté en utilisant une brosse d'écouvillonnage ou une curette. L'anse de drainage initiale était ensuite remplacée par une anse souple Ethilooop de 2 mm de diamètre dont la forme cylindrique permettait d'introduire l'extrémité distale de la fibre laser dans le trajet fistuleux via l'orifice externe par traction de l'Ethilooop jusqu'à ce que son extrémité dépasse légèrement au niveau de l'orifice interne. Le traitement se faisait en retirant lentement et progressivement la fibre laser du canal anal tout en brûlant le trajet. En cas de trajets fistuleux multiples ou de trajets secondaires, il était possible de les traiter dans le même temps opératoire selon le

même principe. La fermeture de l'orifice interne n'était pas réalisée. Le traitement était réalisé en utilisant la sonde laser de diamètre 1470 nm (Biolitec AG, Jena, Germany) en utilisant de manière standardisée une puissance de 13W en mode continu.

3) Recueil des données

Les patients ont été suivis cliniquement en consultation dans le cadre de leur parcours de soins postopératoire habituel. Des données générales pré-opératoires ont été recueillies, notamment l'âge, le sexe, l'identité, la taille et le poids, les antécédents éventuels de diabète, de maladie de Crohn, d'infection par le VIH et leurs éventuels traitements, l'existence d'une immunodépression, la prise de traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, les antécédents obstétricaux (gestité, parité, nombre d'accouchement par voie basse, antécédent de déchirure périnéale et d'utilisation de forceps). Nous avons utilisé le score de Wexner pour évaluer la continence anale.

Les caractéristiques de la fistule, sa date de révélation initiale, son étiologie, les caractéristiques du trajet principal, le délai entre le drainage et le FiLaC™, la douleur avant la chirurgie, le type d'hospitalisation, le nombre de jours d'arrêt de travail et les détails de la prise en charge chirurgicale avant le FiLaC™ ont été notifiés.

Pendant l'intervention, ont été recueillis la largeur de l'orifice interne ainsi que la longueur du trajet fistuleux, la longueur des éventuels diverticules secondaires, le caractère productif ou non de la fistule et la quantité d'énergie délivrée au total et au niveau de l'orifice interne. L'orifice interne était considéré comme « fin » lorsque son diamètre était comparable à celui de la sonde laser et « large » lorsqu'il le dépassait. La longueur du trajet fistuleux était mesurée en centimètre en utilisant les graduations présentes sur la sonde laser.

Au cours des consultations de suivi postopératoire, ont été recueillies la date de la dernière consultation, la présence d'un suintement, la fermeture de l'orifice interne et externe, la douleur et la continence anale par le score de Wexner. La survenue d'une éventuelle complication comme un saignement postopératoire, une rétention aiguë d'urine et/ou la survenue de douleurs postopératoires a également été notifiée.

4) Critères de jugements

Le critère de jugement principal de notre travail était le taux de guérison des fistules au cours de la dernière consultation de suivi enregistrée. La guérison était définie cliniquement par la fermeture des orifices interne et externe ainsi qu'une absence de douleur et de suintement évalués par un proctologue du service.

Les critères de jugements secondaires étaient la recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la technique, la comparaison des scores de Wexner pré- et postopératoires afin de vérifier l'absence d'impact sur la continence sphinctérienne du FiLaC™ et l'incidence des autres éventuelles complications après la chirurgie. Ces deux derniers critères ont été évalués lors de la dernière consultation du patient dans le service.

Les données ont été recueillies au cours de la prise en charge habituelle des patients (hors loi Jardé) et le protocole de l'étude a été soumis et accepté par le comité d'éthique de l'hôpital.

5) Analyse statistique

Lors de l'analyse statistique, une analyse univariée a été réalisée pour vérifier le rôle pronostic des différents facteurs de risques potentiels sur le taux de guérison. Les tests de Fisher et du Chi2 pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives continues ont été transformées en variables qualitatives pour plus de simplicité en les séparant selon leur médiane. Une analyse multivariée a été réalisée pour les facteurs associés à la guérison obtenu lors de l'analyse univariée.

III. Résultats

1) Population de l'étude

Durant la période de l'étude, 100 patients atteints de fistule complexe ont été opérés par FiLaC™.

Les caractéristiques de la population sont reportées dans le tableau 2. L'étiologie des fistules opérées étaient principalement cryptoglandulaire (89%). Parmi les autres patients, dix (10%) étaient suivis pour une maladie de Crohn ano-périnéale et étaient tous traités par anti TNF alpha (9 par infliximab et 1 par adalimumab) dont 4 (en combothérapie avec une thiopurine 40%). Un patient a été opéré d'une fistule ayant compliqué une hémorroïdoplastie laser. Les 3 patients infectés par le VIH avaient une charge virale indétectable et un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³. Vingt-trois patientes avaient déjà accouché par voie basse avec un nombre médian d'accouchement de 1 (1-4) et un total de 4 forceps et 5 déchirures périnéales.

Les caractéristiques des fistules traitées sont indiquées dans le tableau 3. Les 8 trajets trans-sphinctériens inférieurs ont été traités par FiLaC™ en raison du risque important d'incontinence anale séquellaire en cas de fistulotomie (maladie de Crohn (n = 1), incontinence anale avérée en pré opératoire (n = 2), trajet antérieur chez la femme (n = 4)). Il n'y avait pas de diverticule secondaire supralévatorien. Une énergie moyenne de 552 joules (\pm 443) a été délivrée.

Le geste était réalisé dans le cadre d'une hospitalisation ambulatoire et les 21 patients (21%) opérés en hospitalisation traditionnelle l'ont été principalement en raison de la prise d'anticoagulants (n= 7) ou de l'absence d'accompagnateur (n= 14) permettant une sortie le jour de l'intervention. La durée moyenne d'arrêt de travail était de 4,98 jours (\pm 5,82).

2) Critères de jugement

La durée de suivi médiane en consultation a été de 13,6 mois (6-23) pour tous les patients, guéris ou non, et était équivalente entre les patients guéris et les autres. Huit patients ne sont venus à aucune consultation postopératoire et ont été considérés comme perdus de vue (8%). Le trajet fistuleux a été considéré comme guéri chez 41 des 92 patients revus (44,6%). Les caractéristiques des échecs précoces considérés comme inférieurs à 3 mois et des récurrences (> 3 mois) ainsi que les traitements ont été reportés dans le tableau 4.

En analyse univariée, la localisation antérieure du trajet, un orifice interne fin et une quantité moindre d'énergie délivrée lors du FiLaC™ étaient des facteurs prédictifs de succès significatifs sur le plan statistique. En analyse multivariée, seuls un orifice interne fin et une quantité moindre d'énergie délivrée étaient associés au succès de la procédure. Les résultats concernant l'ensemble des facteurs pronostiques recherchés ont été reportés dans le tableau 5. A noter que, lors de l'analyse de l'impact de la localisation du trajet fistuleux, nous avons analysé en un seul bloc les fistules trans-sphinctériennes inférieures et supérieures en raison du faible nombre de fistules inférieures et de l'absence de portée statistique due au faible effectif.

L'incontinence pré-opératoire, rapportée chez 15 patients (15%), concernait principalement les gaz avec un score de Wexner médian à 4 (2-10). Il n'y a pas eu de nouveau cas d'incontinence anale postopératoire rapportés, ni d'aggravation d'une incontinence anale pré-opératoire avec un score de Wexner médian inchangé à 4 (2-10) en postopératoire.

Aucune complication notable n'a été décrite en postopératoire.

IV. Discussion

1) Critère de jugement principal et population de l'étude

Ce travail a permis d'évaluer les performances du FiLaC™ dans le traitement de fistules complexes au sein du service de proctologie médico-chirurgicale spécialisé de l'Hôpital Saint Joseph à Paris. Il ressort de ce travail un taux de guérison global de 44,6% des fistules traitées après un suivi médian de 13,6 mois (6-23). Ce taux vient confirmer celui de 45,6% obtenu au sein de notre équipe dans un travail précédent, ce qui tend à montrer que la courbe d'apprentissage n'a pas joué en faveur du résultat obtenu (34).

Ce taux de guérison de 44,6% est inférieur à ceux obtenus dans les premières études réalisées sur cette technique (tableau 3). Ainsi, en 2011, dans l'étude pilote de Wilhelm et *al.*, la guérison a été obtenue chez 81,8% des 11 patients traités après une durée de suivi médiane de 7,4 mois (2-11) (26). Cependant, la comparaison de nos résultats avec ceux de cette étude est discutable car tous les patients traités par l'équipe de Wilhelm ont également eu un lambeau d'avancement muqueux permettant l'obturation de l'orifice interne, ce que nous n'avons pas réalisé et qui est en soit un des traitements possible d'épargne sphinctérienne (15). De même, l'équipe de Giamundo et *al.* a rapporté en 2014 chez 35 patients un taux de guérison de 71,4% après un suivi médian de 20 mois (2-36) (29), puis en 2015 chez 45 patients un taux de 71,10% après un suivi médian de 30 mois (6-46) (31). Cependant, leurs patients n'étaient pas exactement comparables à ceux de notre travail car, dans ces deux études publiées par cette équipe, la proportion de fistules intersphinctériennes et trans-sphinctériennes inférieures était plus élevée que celle de notre population, atteignant 56% des fistules traitées dans la première étude (8 fistules trans-sphinctériennes inférieures et 8 fistules intersphinctériennes) et 30% dans la deuxième étude (14 patients). Du reste, ces fistules basses ne représentaient que 8% des fistules de notre étude car elles peuvent le plus souvent être traitées par fistulotomie avec de bons résultats. Enfin, d'Öztürk et *al.* ont rapporté un taux de guérison de 82%. Cependant cette étude a porté sur 88% de fistules basses (10 fistules

intersphinctériennes et 34 fistules trans-sphinctériennes inférieures pour un total de 50 fistules), rendant la comparaison avec notre série difficile (30).

Ceci étant dit, les taux de succès des trois dernières études publiées étaient moindres, plus proches des 44,56% que nous avons obtenus. En effet, en 2017, Wilhem et *al.* ont rapporté un taux de 64,1% de guérison chez 117 patients ultérieurs et suivis durant 25,4 mois (6-60) (32). Puis, en 2018, Cem Terzi et *al.* ont rapporté un taux de 40% chez 108 patients avec une durée médiane de suivi de 28 mois (2,3-50) (33) et Lauretta et *al.* un taux de 33,3% chez 30 patients avec une durée de suivi médiane de 11,3 mois (6-24) (35). Dans ces trois études, la majorité des fistules traitées étaient trans-sphinctériennes supérieures et se rapprochaient du profil de la population de notre série. On sait également que, comme dans beaucoup de traitement d'épargne sphinctérienne, les bons résultats initiaux ne sont pas confirmés par les études ultérieures (36).

Dans notre série, 16 patients ont récidivé plus de 3 mois après le traitement et certain d'entre eux jusqu'à un an après. Ce résultat relance le débat sur la durée post opératoire à partir de laquelle on peut considérer une fistule comme guérie.

2) Facteurs prédictifs de succès ou d'échec

a) Fistules supra-sphinctériennes

Ce travail a confirmé notre étude précédente concernant la difficulté du traitement des fistules suprasphinctériennes par FiLaC™. En effet, seules 23% d'entre elles ont guéri et ce taux faible est proche des 18% de guérison obtenus dans notre étude précédente (17). Cela peut s'expliquer par la portion tortueuse du trajet de ce type de fistules au sein de l'espace intersphinctérien rendant leur drainage plus difficile (37). L'absence d'imagerie réalisée de manière systématique en pré-opératoire dans notre étude a pu faire méconnaître ce type de prolongement dans certains cas. De fait, en cas

de fistule suprasphinctérienne, la réalisation pré-opératoire systématique d'un examen d'imagerie permettrait peut être d'obtenir de meilleurs résultats dans cette indication.

b) Largeur de l'orifice interne

Ce travail a permis de mettre en évidence de manière significative que le traitement par FiLaC™ ne permettait pas de traiter efficacement les fistules avec un orifice interne large, le taux de guérison dans ce groupe étant en effet de 15,4%. Ce résultat relance le débat sur la fermeture de l'orifice interne fistuleux. Dans les études de Wilhelm et *al.* (26,32), l'orifice interne était systématiquement obturé par un lambeau d'avancement dans l'étude pilote de 2011 et par un point de Vicryl, un lambeau d'avancement muqueux ou un lambeau cutanéomuqueux dans l'étude plus récente de 2017. Dans les autres séries publiées, l'orifice interne n'était pas obturé par un geste en plus du traitement par FiLaC™ (12,13,15,17,18,21). Cependant, notre résultat pourrait suggérer de faire un geste de fermeture de l'orifice interne lorsqu'il est large afin d'augmenter les chances de guérison.

c) Quantité d'énergie utilisée

Un autre résultat intéressant de notre travail concerne la quantité d'énergie utilisée durant la procédure. Si le type de sonde utilisée et les réglages du générateur font l'objet de divergences selon les équipes, aucune étude à notre connaissance n'a montré de lien entre la quantité d'énergie administrée et la guérison. Dans notre étude, une plus faible énergie administrée était associée de manière significative à la guérison de la fistule. Ce résultat a été confirmé en analyse multivariée avec un taux de guérison supérieur (65%) dans le groupe des fistules ayant reçu une énergie inférieure à 400 joules. Ce résultat peut être expliqué par l'effet « overburning » d'une énergie délivrée trop importante qui

pourrait contribuer à une nécrose ou un élargissement du trajet fistuleux pouvant participer à l'échec de la technique. Un élargissement du trajet ou de l'orifice interne, en plus d'entraîner un échec immédiat, pourrait également s'avérer délétère pour les traitements ultérieurs, un orifice interne large étant dans notre travail associé à l'échec de la technique. Du reste, nous avons constaté dans notre centre une tendance à délivrer moins d'énergie avec le temps : cette quantité était en moyenne de 640 +/- 280 joules dans une étude réalisée chez 45 patients en 2015 (données non publiées) alors qu'elle n'était plus que de 552 +/- 443 joules dans la série actuelle. Cependant, ce résultat est discordant avec l'étude d'Öztürk et *al.* dans laquelle l'énergie médiane administrée de 1176 joules (320 – 6843) était bien supérieure à celle de notre étude avec un taux de succès global de 82% (30).

Notre travail, qui a montré que l'énergie administrée inférieure à 400 joules et un orifice interne fin étaient significativement associés à la guérison, est venu compléter le précédent réalisé dans notre centre qui avait montré que la technique était plus efficace dans les fistules trans-sphinctériennes supérieures (17). Ainsi, le taux de guérison des 33 fistules trans-sphinctériennes supérieures, à orifice interne fin et pour lesquelles l'énergie administrée a été inférieure à 400 joules, a été de 61% dans ce travail. Ces données nous permettront donc de mieux cibler le type de fistule anale et les modalités de leur traitement par cette technique FiLaC™.

3) Impact sur la continence et complications

Enfin, notre travail a confirmé le fait que le FiLaC™ était bien un traitement d'épargne sphinctérienne. En effet, comme attendu et rapporté dans les précédentes études (9,12–15,17,18,21), il n'y a pas eu de nouveau cas rapporté d'incontinence anale ou d'aggravation d'une incontinence anale pré-existante.

4) Forces et limites

Les forces de notre travail sont l'homogénéité de la population avec une majorité de fistules hautes et le nombre élevé de patients traités qui a rendu l'analyse des facteurs prédictifs plus pertinente.

Les limites de notre travail sont le recueil rétrospectif des données, les quelques patients perdus de vue et son caractère monocentrique qui limite la validité externe et la reproductibilité des résultats que nous avons obtenus.

Dans notre série, 16 patients ont récidivé plus de 3 mois après le traitement et certains d'entre eux jusqu'à un an après. Ce résultat relance le débat sur la durée post opératoire à partir de laquelle on peut considérer une fistule comme guérie. En outre, la guérison a été affirmée cliniquement, ce qui peut être critiqué même si aucune étude à notre connaissance n'a prouvé la nécessité de démontrer la guérison des fistules cryptoglandulaires par imagerie. La réalisation d'IRM post opératoire en cas de guérison clinique posant également la question de la gestion de la persistance d'une fistule active à l'imagerie chez un patient cliniquement asymptomatique.

V. Conclusion

Le traitement des fistules complexes est actuellement encore un défi, celui d'obtenir la guérison de la fistule tout en préservant la continence anale. Cette étude monocentrique rétrospective chez 100 patients consécutifs atteints de fistules complexes a montré que le FiLaC™ avait permis de guérir 44,6% des fistules après un suivi médian de 13,6 mois (6-23). Une énergie administrée inférieure à 400 joules et un orifice interne fin étaient significativement associés à la guérison. Désormais, en situation d'épargne sphinctérienne, ce traitement est utilisé en première intention dans notre service. Pour autant, il faudra mettre en place des essais prospectifs multicentriques contrôlés randomisés le comparant à d'autres techniques d'épargne sphinctérienne pour mieux préciser le positionnement de cette technique dans l'arsenal thérapeutique des techniques d'épargne sphinctérienne.

VI. Bibliographie

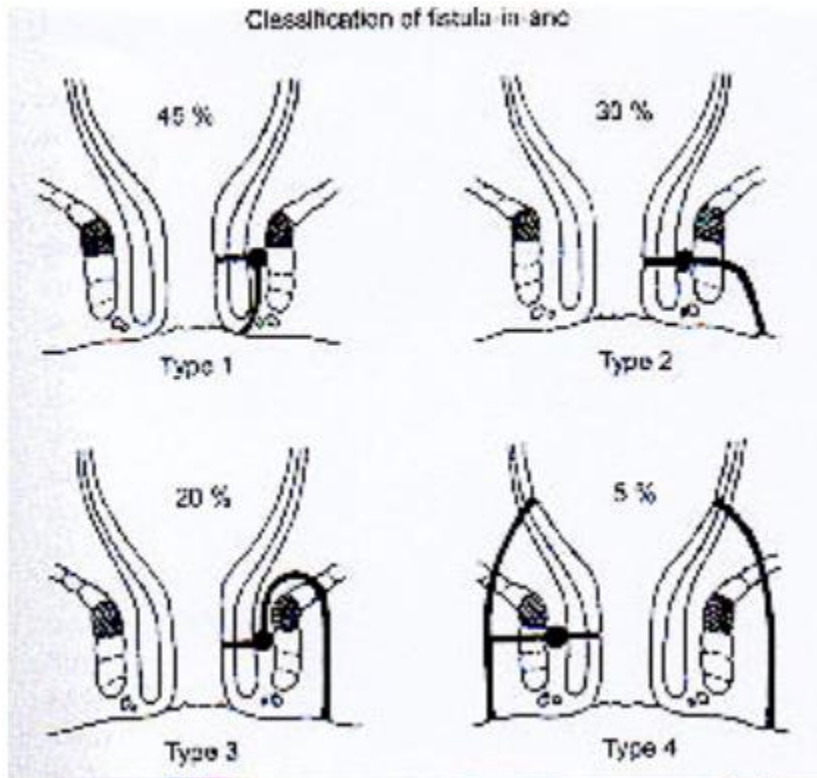
1. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, García-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis.* 1 déc 2007;22(12):1459-62.
2. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(4):219-24.
3. Sugrue J, Nordenstam J, Abcarian H, Bartholomew A, Schwartz JL, Mellgren A, et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctology.* 1 juin 2017;21(6):425-32.
4. Egal A, Etienney I, Beate H, Fléjou JF, Cuenod CA, Atienza P, et al. Diagnosis and Management of a Cryptoglandular Actinomycotic Fistula-in-Ano: An Update on 7 New Cases and a Review of the Literature. *Ann Coloproctology.* juin 2018;34(3):152-6.
5. Hascoet JL, Dahoun M, Cohen M, Pommaret E, Pilmis B, Lemarchand N, et al. Clinical diagnostic and therapeutic aspects of 221 consecutive anorectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae sexually transmitted infections among men who have sex with men. *Int J Infect Dis.* 1 juin 2018;71:9-13.
6. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg.* 1 janv 1976;63(1):1-12.
7. Göttgens KWA, Smeets RR, Stassen LPS, Beets G, Breukink SO. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis.* mai 2015;30(5):583-93.
8. Parades V de, Fathallah N, Blanchard P, Zeitoun J-D, Bennadji B, Atienza P. Horseshoe tract of anal fistula: bad luck or an avoidable extension? Lessons from 82 cases. *Colorectal Dis.* 2012;14(12):1512-5.
9. van Koperen PJ, Wind J, Bemelman WA, Bakx R, Reitsma JB, Slors JFM. Long-term functional outcome and risk factors for recurrence after surgical treatment for low and high perianal fistulas of cryptoglandular origin. *Dis Colon Rectum.* oct 2008;51(10):1475-81.
10. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, van Gemert WG. Long-term outcome following mucosal advancement flap for high perianal fistulas and fistulotomy for low perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis.* 1 déc 2006;21(8):784-90.
11. Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updat Surg.* 1 sept 2013;65(3):201-5.

12. Abramowitz L, Soudan D, Souffran M, Bouchard D, Castinel A, Suduca JM, et al. The outcome of fistulotomy for anal fistula at 1 year: a prospective multicentre French study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mars 2016;18(3):279-85.
13. Christoforidis D, Pieh M, Madoff R, Mellgren A. Treatment of Transsphincteric Anal Fistulas by Endorectal Advancement Flap or Collagen Fistula Plug: A Comparative Study. *Dis Colon Rectum.* janv 2009;52(1):18-22.
14. Abel M, Chiu Y, Russel T, Volpe P. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Colon Rectum.* mai 1993;36(5):447-9.
15. Koperen PJ van, Bemelman WA, Gerhards MF, Janssen LWM, Tets WF van, Dalsen AD van, et al. The Anal Fistula Plug Treatment Compared With the Mucosal Advancement Flap for Cryptoglandular High Transsphincteric Perianal Fistula: A Double-Blinded Multicenter Randomized Trial. *Dis Colon Rectum.* 1 avr 2011;54(4):387-93.
16. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* mars 2006;49(3):371-6.
17. Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, Oteiza F, Armendáriz P, de Miguel M. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano. *Br J Surg.* juin 2009;96(6):608-12.
18. Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctology.* sept 2009;13(3):237-40.
19. Ellis CN. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract (BioLIFT procedure) for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* oct 2010;53(10):1361-4.
20. Mushaya C, Bartlett L, Schulze B, Ho Y-H. Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg.* sept 2012;204(3):283-9.
21. van Onkelen RS, Gosselink MP, Schouten WR. Is it possible to improve the outcome of transanal advancement flap repair for high transsphincteric fistulas by additional ligation of the intersphincteric fistula tract? *Dis Colon Rectum.* févr 2012;55(2):163-6.
22. Lehmann J-P, Graf W. Efficacy of LIFT for recurrent anal fistula. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mai 2013;15(5):592-5.
23. Liu W, Aboulian A, Kaji A, Kumar R. Long-term Results of Ligation of Intersphincteric Fistula Tract (LIFT) for Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum.* mars 2013;56(3):343-7.
24. Keogh KM, Smart NJ. The proposed use of radiofrequency ablation for the treatment of fistula-in-ano. *Med Hypotheses.* 1 janv 2016;86:39-42.

25. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc.* 1 avr 2018;32(4):2084-93.
26. Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctology.* déc 2011;15(4):445-9.
27. Slutzki S, Abramsohn R, Bogokowsky H. Carbon dioxide laser in the treatment of high anal fistula. *Am J Surg.* mars 1981;141(3):395-6.
28. Bodzin JH. Laser ablation of complex perianal fistulas preserves continence and is a rectum-sparing alternative in Crohn's disease patients. *Am Surg.* juill 1998;64(7):627-31.
29. Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser - FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis.* févr 2014;16(2):110-5.
30. Öztürk E, Gülcü B. Laser Ablation of Fistula Tract: A Sphincter-Preserving Method for Treating Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum.* mars 2014;57(3):360-4.
31. Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctology.* août 2015;19(8):449-53.
32. 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.* avr 2017;21(4):269-76.
33. Terzi MC, Agalar C, Habip S, Canda AE, Arslan NC, Obuz F. Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients. *Dis Colon Rectum.* mai 2018;61(5):599-603.
34. Marref I, Spindler L, Aubert M, Lemarchand N, Fathallah N, Soudan D, et al. The optimal indication for FiLaC® is high trans-sphincteric fistula-in-ano: the study of a prospective cohort of 69 consecutive patients. *Tech Coloproctology.*
35. Lauretta A, Falco N, Stocco E, Bellomo R, Infantino A. Anal Fistula Laser Closure: the length of fistula is the Achilles' heel. *Tech Coloproctology.* 1 déc 2018;22(12):933-9.
36. Nicholls J. Anal fistula. *Colorectal Dis.* 2012;14(5):535-535.
37. Garg P. Understanding and Treating Supralevator Fistula-in-Ano: MRI Analysis of 51 Cases and a Review of Literature. *Dis Colon Rectum.* 1 mai 2018;61(5):612-21.

VII. Annexes

Figure 1 : Classification des fistules anales de Parks (6)



- Trajet 1 : trajet extrasphinctérien
- Trajet 2 : trajet suprasphinctérien
- Trajet 3 : trajet trans-sphinctérien
- Trajet 4 : trajet intersphinctérien

Colon et rectum. Vol 1. Mai 2007

Tableau 1 : Revue de la littérature des études publiées sur le FiLaC™

Auteur	Type	N	Age médian	Guérison (%)	Suivi médian (mois)	Orifice interne	Crohn	Facteurs prédictifs de succès
Wilhelm (2011)(26)	Pilote	11	51 (38-65)	81,80	7,4 (2-11)	Lambeau	0	NA
Giamundo (2014)(29)	Pilote	35	48 (27-76)	71,40	20 (3-36)	Pas de fermeture	2	NA
Öztürk (2014)(30)	Rétrospectif	50	41 (23-83)	82	12 (2-18)	Pas de fermeture	0	NA
Giamundo (2015)(31)	Rétrospectif	45	46 (18-78)	71,10	30 (6-46)	Pas de fermeture	0	Séton non serré
Wilhelm (2017)(32)	Rétrospectif	117	46 (17-82)	64,10	25,4 (6-60)	Lambeau/Suture	13	Fistules intersphinctériennes
Cem Terzi (2018)(33)	Rétrospectif	103	43 (18-78)	40	28 (2,3-50)	Pas de fermeture	0	NA
Marref (2018)(34)	Prospectif	69	42,3	45	6	Pas de fermeture	6	Fistules trans-sphinctériennes supérieures (60% de guérison)
Lauretta (2018)(35)	Rétrospectif	30	52 (26-72)	33,30	11,3 (6-24)	Pas de fermeture	0	Fistules < 30 mm

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques démographiques	N = 100
Age médian, années	43 (22-88)
Sexe masculin, n(%)	65 (65)
Indice de masse corporelle moyen, kg/m ² (\pm DS)	26,7 (\pm 5,37)
Diabète, n(%)	8 (8)
Maladie de Crohn, n(%)	10 (10)
VIH, n(%)	3 (3)
Nombre d'interventions antérieures moyen (\pm DS)	2,42 (\pm 1,63)

Tableau 3 : Caractéristiques de la fistule et peropérateurs

Caractéristiques de la fistule	N = 100
Type de trajet	
Intersphinctérien, n(%)	0
Trans-sphinctérien inférieur, n(%)	8 (8)
Trans-sphinctérien supérieur, n(%)	79 (79)
Suprasphinctérien, n(%)	13 (13)
Extrasphinctérien, n(%)	0
Localisation du trajet	
Antérieur, n(%)	43 (43)
Postérieur, n(%)	57 (57)
Trajets secondaires, n(%)	13 (13)
Fer à cheval, n(%)	12 (92,3)
Intramural, n(%)	1 (7,7)
Délai drainage/FiLaC™ médian, jours	112 (42-1040)
Constatations per opératoires	
Longueur moyenne du trajet principal, cm (\pm DS)	4,08 (\pm 1,73)
Orifice interne large, n(%)	16 (16)
Orifice interne fin, n(%)	84 (84)

Tableau 4 : Résultats du FiLaC™

Guérison, n(%)	41 (44,6)
Trans-sphinctérien inférieur, n(%)	5 (62,5)
Trans-sphinctérien supérieur, n(%)	33 (41,8)
Suprasphinctérien, n(%)	3 (23,1)
Echecs, n(%)	51 (51)
Echec précoce avec persistance de suintements	35 (68,6)
Récidive de suintements, n(%)	8 (15,7)
Récidive avec survenue d'un abcès, n(%)	8 (15,7)
Délai moyen de survenue de l'abcès, jours (\pm DS)	244 (\pm 130)
Traitement en cas d'échec	
Mise à plat d'un abcès, n(%)	17 (33,3)
Fistulotomie immédiate, n(%)	15 (27,4)
FiLaC™, n(%)	3 (5,9)
En attente de traitement, n(%)	16 (31,4)

Tableau 5 : Analyse univariée et multivariée des facteurs associés à la guérison

Variables	Echec (n = 51)	Succès (n=41)	p	OR (IC)	p
Patient					
Sexe masculin, n (%)	31 (51,7)	29 (48,3)	0,319		
Âge au moment du FiLaC (ans), moyenne	45.5 (±13,5)	43.9 (±15,7)	0,609		
Age < 45 ans, n (%)	28 (56)	22 (44)	0,905		
Age > 45 ans, n (%)	23 (54,8)	19 (42,5)			
IMC moyen	27.1 (±5,56)	27.1 (±5,06)	1		
IMC < 27, n (%)	27 (52,9)	24 (47,1)	0,591		
IMC > 27, n (%)	24 (58,5)	17 (41,5)			
Prise d'anti-agrégants, n (%)	1 (2)	3 (7,5)	0,201		
Prise d'anticoagulants, n (%)	4 (7,8)	1 (2,5)	0,267		
Maladie de Crohn, n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,285		
Diabète, n (%)	3 (50)	3 (50)	0,782		
Immuno-dépression, n (%)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,168		
Fistule					
Durée d'évolution < 2 ans, n (%)	37 (56,9)	28 (43,1)	0,656		
Durée d'évolution > 2 ans, n (%)	14 (51,9)	13 (48,1)			
Durée du drainage par sétou avant FiLaC™ < 100 j, n (%)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,619		
Durée du drainage par sétou avant FiLaC™ > 100 j, n (%)	30 (57,7)	22 (42,3)			
Trajet principal antérieur, n (%)	17 (41,5)	24 (58,5)	0,016		NS
Trajet principal postérieur, n (%)	34 (66,7)	17 (33,3)			
Diverticule secondaire, n (%)	7 (14)	3 (7,5)	0,346		
Trajet trans-sphinctérien, n (%)	41 (51,9)	38 (48,1)	0,093		NS
Trajet supra-sphinctérien, n (%)	10 (76,9)	3 (23,1)			
Longueur trajet principal, moyenne	4.32 (±1,92)	3,78 (±1,57)	0,14		
Longueur moyenne du trajet principal (cm) < 3,5 cm, n (%)	22 (53,7)	19 (46,3)	0,759		
Longueur moyenne du trajet principal (cm) > 3,5 cm, n (%)	29 (56,9)	22 (43,1)			
Orifice interne fin, n (%)	40 (50,6)	39 (49,4)	0,033	5,08 (1,03-25,03)	0,046
Orifice interne large, n (%)	11 (84,6)	2 (15,4)			
FILAC					
Énergie totale moyenne (joules)	654 (±525)	458 (±337)	0,043		
Energie totale < 400 J, n (%)	20 (39,2)	26 (65)	0,021	2,59 (1,08-6,17)	0,032
Energie totale > 400 J, n (%)	31 (67,4)	15 (32,6)			
Énergie moyenne au niveau de l'orifice interne (joules)	92.8 (±55,7)	87.0 (±50,3)	0,6		
Hospitalisation ambulatoire, n (%)	38 (52,8)	34 (47,2)	0,331		

Hospitalisation traditionnelle, n (%)	13 (65)	7 (35)			
---------------------------------------	---------	--------	--	--	--

Laser FiLaC™ et fistules anales complexes : « l'indication idéale » se précise...

L'objectif de ce travail était d'évaluer de manière prospective l'efficacité du FiLaC® (Fistula LAser Closure) dans le traitement des fistules complexes sur 100 patients. Le FiLaC® était proposé en cas de fistule dont la fistulotomie était jugée trop risquée pour la continence anale. Tous les patients traités dans le service entre mai 2017 et octobre 2018 ont été inclus de façon prospective. La guérison de la fistule était supposée en cas de fermeture des orifices internes et externes, et en l'absence de douleurs et de suintements. Ont été inclus 100 patients consécutifs (65 hommes), d'âge médian de 43 ans (22-88). Huit patients ont été perdus de vue. Les fistules étaient trans-sphinctériennes inférieures (8%) ou supérieures (79%), et supra-sphinctériennes (13%). Après un suivi médian de 13,6 mois (6-23), la guérison de la fistule a été observée chez 41 patients (44,6%) En analyse univariée, seuls la localisation antérieure du trajet, une énergie utilisée < 400J et un orifice interne fin étaient significativement associés à la guérison. En analyse multivariée, seules un orifice interne fin et une énergie utilisée faible restaient des facteurs prédictifs de succès significatifs. Aucun nouveau cas d'incontinence anale n'a été observé au cours du suivi, ni d'aggravation en cas d'incontinence anale pré-existante. Ce travail permet d'affiner l'indication du FiLaC™ aux fistules transsphinctériennes supérieures avec un orifice interne fin et en utilisant moins d'énergie avec un taux de guérison de 61% dans ce sous groupe.

Mots clés : fistule anale, technique d'épargne sphinctérienne, Laser, résultats

Université Paris Descartes

Faculté de Médecine Paris Descartes

15, rue de l'Ecole de Medecine

75270 Paris cedex 06