POST'U

FMC-HGE

Association Française
de Formation Continue
en Hépato-Gastro-Entérologie

PARIS

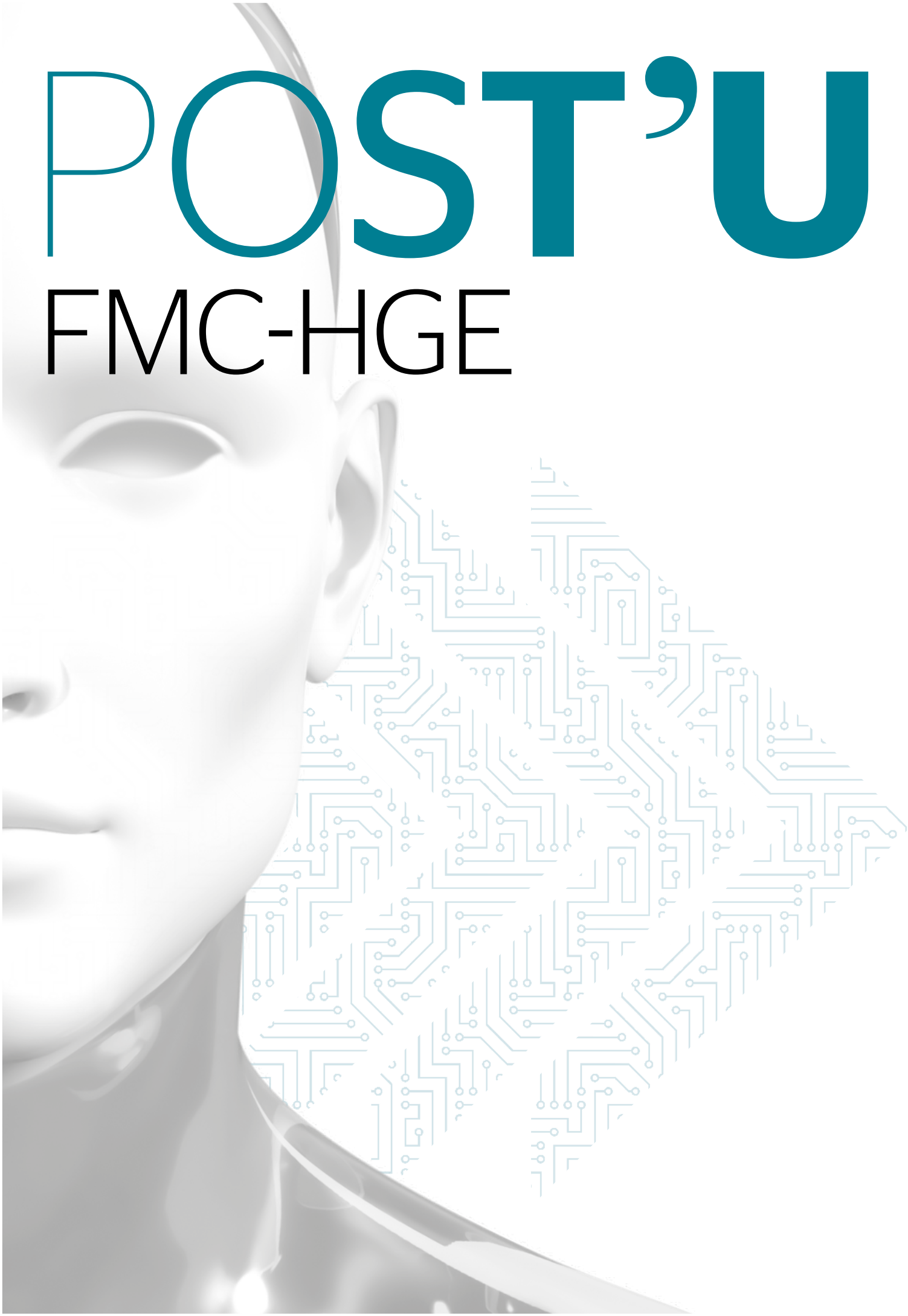
JFHOD

2020

FMC HGE

POST'U

FMC-HGE



POST'U FMC-HGE

COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en Chef
Robert BENAMOUZIG

Membres
Alain ATTAR, Robert BENAMOUZIG, David BERNARDINI, Jean Frédéric BLANC, Christophe CELLIER, Laetitia DAHAN, Béatrice DUPIN, Patrick FAURE, Bertrand HANSLIK, Thierry HELBERT, Christine LEFORT, Gilles MACAIGNE, François MION, Laurent PALAZZO, Hélène PILLANT LE MOULT, Jean Marie REIMUND, Isabelle ROSA, Christine SILVAIN, Anne Laure TARRERIAS et Véronique VITTON

Secrétariat
Pascale ROUVIÈRE – prouviere@fmcgastro.org – www.fmcgastro.org

© Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie 2020

Droits de reproduction réservés pour tous pays.

ISBN : 978-2-9548304-6-9

FMC HGE

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Éditorial

Chers collègues, Chers amis,

J'aurai dû vous rappeler dans ce billet que l'objet de la FMC-HGE est la promotion d'une formation médicale continue de qualité au service de l'hépato-gastroentérologie et de l'oncologie digestive ou que la FMC-HGE est un lieu privilégié du dialogue entre collègues hospitalo-universitaires, hospitaliers généraux et libéraux pour réaliser, dans le cadre d'un partage collégial des savoirs, le programme de formation médicale continue des JFHOD. J'aurai pu avoir le plaisir de décrire le travail minutieux qui permet la qualité de cette partie du congrès mais aussi du texte mis en forme. J'aurai aussi souligné le plaisir d'encadrer de jeunes collègues, lors des JFHOD mais aussi dans différents congrès internationaux, pour les former au reporting de nouvelles scientifiques. Et vous dire le plaisir de se revoir Porte Maillot.

Et puis le COVID-19.

Et pour beaucoup d'entre nous, un brutal bouleversement de l'activité quotidienne, une nécessité d'accéder en temps réel à une information non encore stabilisée, la nécessité de séparer le peu de vrai du beaucoup de faux dans un champ d'expertise nouveau où chacun est devenu expert.

Et puis la prise en charge des patients COVID, souvent avec l'aide de nombreux volontaires venus généreusement d'autres spécialités et d'autres lieux pour renforcer ces unités. Et aussi les malades en détresse dont certains collègues et l'anxiété pour les proches.

Rester exigeant sur le niveau de connaissance scientifique et leurs modalités de diffusion doit être le modus operandis de notre spécialité pour le monde de maintenant et celui d'après. La FMC-HGE est et restera complètement investie dans cette mission.

En vous remerciant de votre fidélité aux JFHOD et à la FMC-HGE.

Bien à vous,

Robert BENAMOUZIG,
Ex-président

Patrick FAURE,
Président

Sommaire

Éditorial 5

SESSION **SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS**

Questions à choix uniques **13**

Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019) 17
Stéphanie VIENNOT

Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose 25
Dominique THABUT

Les critères de qualité de la coloscopie et de la préparation colique Recommandations SFED-CNPHGE et ESGE 2019 39
Patrice PIENKOWSKI

Diagnostic actuel du RGO : Consensus de Lyon 47
Frank ZERBIB

SESSION **HÉPATOLOGIE**

Questions à choix uniques **53**

Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi 57
Olivier CHAZOUILLÈRES

Dénutrition et carences du patient cirrhotique 67
Marie-Astrid PIQUET

Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique 75
Laure ELKRIEF

Hyperferritinémie non hémochromatosique : diagnostic et prise en charge 85
Édouard BARDOU-JACQUET

Sevrage d'alcool et maladies chroniques du foie 95
Camille BARRAULT

SESSION **GASTRO ENTÉROLOGIE**

Questions à choix uniques **103**

Le ballonnement, la terreur du gastro entérologue : comment être efficace ? 109
Henri DUBOC

La gastroparésie, une situation clinique sans issue ? 117
Chloé MELCHIOR

Gastrite chronique non liée à Helicobacter pylori : du diagnostic au traitement 123
Guillaume CADIOT

Entéropathies médicamenteuses 133
Franck CARBONNEL

Diagnostic et surveillance des patients à très haut risque génétique du cancer colo rectal 139
Philippe GRANDVAL

SESSION **CANCÉROLOGIE**

Questions à choix uniques **145**

Adénocarcinomes de l'intestin grêle 151
Thomas APARICIO

Bilan prétherapeutique et traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac 159
Aziz ZAANAN

L'adénocarcinome pancréatique non métastatique : place de la chirurgie de première intention 167
Antonio SA CUNHA

Place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique 173
Pascal ARTRU

Conduite à tenir devant des métastases hépatiques de primitif inconnu 179
Frédéric DI FIORE

SESSION **MICI**

Questions à choix uniques **185**

Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI 189
Agnès LEFORT

Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) 195
Laurent BEAUGERIE

Pochite : diagnostic et traitement 205
Jérôme FILIPPI

Les PRO (*Patients Reported Outcomes*) dans les MICI : définition et utilisation au quotidien 213
Laurent PEYRIN-BIROULET

Sténoses coliques et MICI 219
Mathurin FUMERY

SESSION **ENDOSCOPIE**

Questions à choix uniques **227**

Lésions élémentaires et scores endoscopiques dans les MICI 231
Alain ATTAR

Corps étrangers du tractus digestif supérieur chez l'adulte 237
Vincent QUENTIN

Drainage endoscopique des collections pancréatiques 241
Erwan BORIES

Résection endoscopique des tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif 245
Mathieu PIOCHE

Classifications des polypes coliques : comment s'y retrouver ? 249
Emmanuel CORON

Prévention des hémorragies lors d'une exérèse endoscopique : clip ou pas clip ? 257
Jean-Baptiste CHEVAUX

SESSION **COLO PROCTOLOGIE**

Questions à choix uniques **263**

Prurit anal : du diagnostic au traitement 267
Nadia FATHALLAH

Endométriose colo-rectale, comment diagnostiquer et traiter ? 277
Gilles ROSEAU

Vaccin contre le papilloma virus : de l'AMM au pragmatisme 287
Laurent ABRAMOWITZ

Sexualité anale : des réponses médicales aux questions des patients 293
Agnès SENÉJOUX

SESSION **ATELIERS**

Formes particulières d'hépatites auto immunes : hépatite aiguë sévère et *overlap* syndrome 301
Jérôme GOURNAY

Cicatrisation muqueuse dans les MICI 305
Mathurin FLAMANT

Lésion colique de plus de 2 cm : mucosectomie ou dissection ? 309
Vincent LÉPILLIEZ

Hémostase chimique ou mécanique en endoscopie digestive 313
Sarah LEBLANC

Comment explorer et traiter une carence martiale 319
Vered ABITBOL

Proctologie pratique 323
Frédéric JUGUET

Incontinence anale 327
Jean-Luc FAUCHERON

Tumeurs sous muqueuses digestives 331
Mohamed GASMI

Réponses aux questions 337

SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

➔ Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019)

Stéphanie VIENNOT (Caen)

Question 1

1 seule réponse exacte

L'efficacité d'un traitement doit être évaluée dans les MICI :

- ❍ A. L'évaluation de l'efficacité clinique dans la RCH doit se faire 1 mois après le début du traitement
- ❍ B. L'évaluation de la cicatrisation muqueuse dans la RCH doit se faire entre 3 et 6 mois après le début du traitement
- ❍ C. L'évaluation de l'efficacité clinique dans la MC doit se faire 6 mois après le début du traitement
- ❍ D. L'évaluation de la cicatrisation muqueuse dans la MC doit se faire 1 an après le début du traitement

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant les complications ano-périnéales, quelle est la réponse fausse ?

- ❍ A. L'examen de référence est l'examen clinique sous anesthésie générale
- ❍ B. L'association de 2 techniques (examen sous anesthésie générale, IRM pelvienne ou échographie transrectale) améliore l'évaluation des lésions
- ❍ C. L'exploration du rectum par endoscopie est indispensable dans la prise en charge des lésions ano-périnéales
- ❍ D. L'échographie trans-rectale est supérieure à l'examen clinique

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est l'intervalle entre deux coloscopies de dépistage de la dysplasie dans la surveillance de la RCH ?

- ❍ A. 2 ans, sauf chez les patients suivis pour cholangite sclérosante primitive
- ❍ B. 1 an, chez un patient présentant une sténose colique de moins de 5 ans
- ❍ C. 1 an, chez un patient présentant une colite extensive d'activité légère à modérée
- ❍ D. 3 ans, chez un patient sans facteur de risque élevé ou intermédiaire

➔ Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose

Dominique THABUT (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

L'encéphalopathie hépatique est :

- ❍ A. Une pathologie n'influençant pas le pronostic de la cirrhose
- ❍ B. Une pathologie ne menaçant pas la qualité de vie des patients
- ❍ C. Une pathologie devant être recherchée chez tous les patients cirrhotiques, dans sa forme clinique ou minime
- ❍ D. Une pathologie dont le diagnostic clinique est très facile, avec peu de diagnostics différentiels
- ❍ E. Toujours associée à des signes neurologiques cliniques

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est l'examen complémentaire qui n'est pas en faveur d'une encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique ?

- ❍ A. Une ammoniémie normale
- ❍ B. Une ammoniémie élevée
- ❍ C. Une IRM cérébrale montrant des hypersignaux des noyaux gris centraux
- ❍ D. Un EEG montrant un tracé ralenti
- ❍ E. Des tests hépatiques perturbés

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle est l'affirmation exacte concernant le traitement de l'encéphalopathie hépatique ?

- ❍ A. Le traitement de la poussée d'encéphalopathie hépatique repose sur l'association rifaximine lactulose
- ❍ B. Le traitement de la poussée d'encéphalopathie hépatique repose sur l'éviction des facteurs précipitants et le lactulose
- ❍ C. Il n'existe aucun traitement de l'encéphalopathie hépatique minime
- ❍ D. Le traitement des facteurs précipitants n'est important que lors de la poussée d'encéphalopathie hépatique clinique
- ❍ E. Le TIPS est un traitement prophylactique de l'encéphalopathie hépatique

➔ Les critères de qualité de la coloscopie et de la préparaton colique. Recommandations SFED-CNPHGE et ESGE 2019

Patrice PIENKOWSKI (Montauban)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les recommandations de l'ESGE suivantes relatives à la préparation colique, laquelle repose sur des niveaux de preuve élevés

- ❍ A. La préparation fractionnée en 2 temps (*split*)
- ❍ B. Le choix d'une préparation intensifiée en cas de constipation
- ❍ C. L'intérêt d'un régime préparatoire (liquide clair ou sans résidu la veille)
- ❍ D. L'adjonction de siméthicone à la préparation
- ❍ E. Privilégier les préparations à base de trisulfates au cours des MICI

Question 2

1 seule réponse exacte

Le risque d'insuffisance rénale aiguë différée par néphropathie phosphorémique concerne la préparation suivante

- ❍ A. Les solutions à base de trisulfate
- ❍ B. Les PEG avec citrate
- ❍ C. Le citrate de magnésium
- ❍ D. Le phosphate de sodium
- ❍ E. Le picosulfate de sodium

Question 3

1 seule réponse fausse

Concernant le taux de détection des adénomes (TDA) et le temps de retrait (TDR)

- ❍ A. Le TDA et le TDR sont des valeurs moyennes par opérateur calculées sur un nombre suffisant d'examens et non des valeurs individuelles par patient
- ❍ B. Le TDA minimal recommandé par la SFED pour les coloscopies suivant un test immunologique (FIT) positif est de 45 %
- ❍ C. Il existe une corrélation entre TDA sur coloscopie toutes indications confondues et TDA sur coloscopie après FIT positif
- ❍ D. Le TDR est un critère majeur qui doit figurer sur le compte-rendu d'endoscopie
- ❍ E. Le TDR est un outil d'amélioration du TDA lorsque celui-ci est insuffisant

➔ Diagnostic actuel du RGO : Consensus de Lyon

Frank ZERBIB (Bordeaux)

Question 1

1 seule réponse exacte

Dans quelle situation peut-on affirmer la présence d'un reflux gastro-œsophagien ?

- ❍ A. Exposition acide totale à 5 %
- ❍ B. Œsophagite grade B
- ❍ C. Languette de 1 cm d'œsophage de Barrett
- ❍ D. Œsophagite grade C
- ❍ E. 70 épisodes de reflux en pH-impédancemétrie

Question 3

1 seule réponse exacte

Chez un patient présentant un pyrosis réfractaire au traitement et une endoscopie normale, quelle exploration proposer ?

- ❍ A. Aucune, le pyrosis est suffisamment spécifique pour affirmer le RGO
- ❍ B. Une pH-impédancemétrie sous traitement par IPP
- ❍ C. Une pHmétrie sans traitement par IPP
- ❍ D. Une pHmétrie sous traitement par IPP
- ❍ E. Une manométrie œsophagienne haute résolution

Question 3

1 seule réponse exacte

Que peut montrer la pHmétrie dans le pyrosis fonctionnel ?

- ❍ A. Index symptomatique positif
- ❍ B. Probabilité d'association symptomatique positive
- ❍ C. Exposition acide totale 3 %
- ❍ D. Exposition acide totale 7 %
- ❍ E. 85 épisodes de reflux

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019)

Stéphanie VIENNOT

CHU de Caen - Service d'hépato-gastroentérologie et nutrition, avenue de la Côte de Nacre, 14000 CAEN

viennot-s@chu-caen.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Janssen, MSD, Mylan, Pfizer, Takeda

MOTS-CLÉS

Surveillance, Calprotectine fécale, Entéro IRM

ABRÉVIATIONS

CF : calprotectine fécale
EOGD : endoscopie oeso-gastro-duodénale
MC : maladie de Crohn
RCH : rectocolite hémorragique
VCE : vidéocapsule endoscopique

Le diagnostic initial

Le diagnostic d'une MICI résulte d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

Lorsqu'une MICI est suspectée, la première étape reste toujours d'éliminer une pathologie infectieuse intestinale ; des prélèvements de selles pour coproculture, et recherche de toxines de *clostridium difficile* doivent être réalisés de manière systématique.

Au diagnostic, tous les patients doivent bénéficier d'un bilan biologique complet (**tableau 1**). Ce bilan comprend la recherche d'éléments biologiques pour étayer le diagnostic, mais également un bilan nutritionnel à la recherche de carences et un bilan en prévision des traitements ultérieurs. La présence d'une anémie, d'une thrombocytose, d'une hypo-albuminémie ou d'un syndrome inflammatoire biologique sont des arguments pour un diagnostic de MICI, mais ne sont pas spécifiques. Un taux élevé de CRP est corrélé à la sévérité de la maladie de Crohn, mais cela est moins vrai dans la RCH, excepté la colite aiguë grave. Une CRP normale n'élimine en aucun cas le diagnostic de RCH ou de maladie de Crohn.

Le dosage de la calprotectine fécale (CF) est recommandé pour le diagnostic initial. C'est le marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale dans les MICI avec une bonne corrélation avec les indices d'activité endoscopique. Le dosage initial de la CF permet à la fois d'ajouter un argument au diagnostic (même si elle n'est pas spécifique des MICI et peut être augmentée dans les diagnostics différentiels et en particulier infectieux) et d'anticiper le suivi puisque son contrôle permettra d'évaluer la réponse au traitement ou le risque de rechute. Le seuil de positivité retenu récemment pour le diagnostic de MICI par le consensus est de 150 µg /g de selles.

Tableau 1 : Bilan biologique initial d'une MICI

NFS plaquettes
CRP
Calprotectine fécale
Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, albuminémie
Ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine
Vitamine B12, folates
Ac anti Hbs, Ag anti Hbs, Ac anti Hbc
Sérologies rougeole et varicelle
Sérologies VHC, EBV, CMV, VIH
Quantiferon
Coproculture, recherche de toxines de clostridium difficile

Les tests génétiques et les sérologies (ASCA/ANCA) ne sont pas recommandés pour le diagnostic de routine de MC ou de RCH.

L'anémie est la complication la plus fréquente des MICI et peut impacter de façon importante la qualité de vie des patients (Hb < 13g/L chez les hommes et < 12g/L chez les femmes). En l'absence de signe clinique, endoscopique ou biochimique d'inflammation, un taux de ferritinémie < 30 µg/L est un marqueur de carence martiale. En présence d'une inflammation avérée, un taux de ferritinémie jusqu'à 100 µg/L est compatible avec ce diagnostic ; d'autres marqueurs évocateurs d'une carence martiale sont un VGM diminué, un taux de fer sérique bas, une saturation de la transferrine < 16 %. En cas d'inflammation avérée, les critères diagnostiques d'une anémie des maladies chroniques sont une ferritinémie > 100 µg/L et une saturation de la transferrine < 20 %. Le dépistage de carences en vitamine B12 et folates demeure indispensable en présence d'une anémie.

Certaines infections peuvent être prévenues et le risque d'infections sévères sous immunosuppresseurs peut être réduit grâce à une vaccination adéquate. Les sérologies de la varicelle et de la rougeole ainsi que le dépistage de l'hépatite B doivent être réalisés. Une vaccination pourra être proposée si nécessaire. Il est important de rappeler que les vaccins de la rougeole et de la varicelle sont des vaccins vivants, en tant que tels ils sont contre indiqués chez des patients immunodéprimés et ne pourront donc être réalisés qu'avant une mise sous traitement. Il est également recommandé de réaliser au diagnostic les sérologies VHC, EBV, CMV et VIH. Le bilan de dépistage de la tuberculose pourrait également être proposé dans le même temps mais n'est pas stipulé dans le consensus ECCO.

Vous trouverez dans le tableau ci-dessous le bilan initial qui pourrait être proposé au diagnostic d'une MICI. Ce bilan comprend le bilan diagnostic à proprement parler, qui permettra d'étayer l'hypothèse de MC ou RCH, et comprend également le bilan des complications potentielles (nutrition, vaccins) et le bilan pré-thérapeutique.

Un bilan morphologique initial est également recommandé par le consensus (**tableau 2**). Pour poser le diagnostic de MC et de RCH, une iléo-coloscopie complète est indispensable, avec réalisation d'au moins 2 biopsies en zone pathologique et en zone saine. Pour tout diagnostic, l'examen de référence doit rester la coloscopie complète avec visualisation de l'iléon y compris pour le diagnostic de RCH, la coloscopie courte diagnostique n'a d'intérêt que pour la colite aiguë grave inaugurale d'une RCH, pour ne pas accroître le risque de perforation.

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de l'une ou l'autre pathologie. L'aspect endoscopique le plus utile pour identifier une RCH est une atteinte continue d'un seul tenant avec une limite supérieure nette et une atteinte rectale. Concernant la MC, l'atteinte discontinue des lésions, la présence de sténose ou de fistule, ou l'atteinte périnéale sont les aspects les plus spécifiques.

Les diagnostics différentiels sont les colites infectieuses (architecture des cryptes préservées et inflammation aiguë ; cependant, l'architecture préservée des cryptes peut se voir en cas de MICI à un stade précoce), la colite segmentaire associée à la diverticulite et la colite ischémique.

La plasmocytose basale est reconnue comme étant l'élément le plus précoce avec une forte valeur prédictive dans la RCH. Elle peut apparaître dès 2 semaines après le début des symptômes. La distorsion des cryptes est d'apparition un peu plus tardive. La présence d'un granulome épithelioïde reste spécifique d'une MC.

En cas de suspicion de MC avec bilan endoscopique normal, une exploration de l'intestin grêle par vidéocapsule endoscopique (VCE) ou par imagerie (échographie, entéro-IRM) doit être réalisée.

Si le diagnostic de MC est retenu après l'iléo-coloscopie initiale, une exploration de l'intestin grêle par échographie, entéro-IRM ou VCE. Cela permet de ne pas méconnaître des lésions lors du bilan initial qui pourraient avoir un impact sur la décision thérapeutique. Les différentes études réalisées ne mettent pas en évidence de différence significative entre ces différentes techniques. Il faut malgré tout rappeler que la sténose est une contre-indication à la VCE. Il sera donc nécessaire de réaliser au préalable soit une entéro-IRM, soit une capsule *patency* en cas de suspicion de syndrome obstructif. Il est nécessaire d'arrêter les AINS au moins 1 mois avant la réalisation de la VCE, afin de ne pas porter par excès un diagnostic de MC sur les lésions ulcérées du grêle, secondaires à ces traitements.

L'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) est recommandée chez les patients avec MC et symptômes digestifs hauts, mais pas de façon systématique. Cependant, la question de réaliser l'EOGD en routine chez les patients n'ayant pas de symptôme digestif haut reste très débattue. En effet, il a été mis en évidence, dans un registre prospectif ayant réalisé une EOGD à titre systématique, des lésions de MC du tractus digestif haut chez des patients sans symptôme d'appel.

Surveillance d'une MICI connue

Évaluation de l'efficacité d'un traitement

Comme le diagnostic de MICI, la réponse au traitement est définie par une association de critères cliniques, morphologiques et biologiques.

Tableau 2 : Bilan morphologique initial

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Endoscopies	- iléo-coloscopie totale - EOGD - VCE (après IRM ou *patency*) si nécessaire	- iléo-coloscopie totale (sauf colite aiguë grave inaugurale)
Imagerie	- exploration du grêle obligatoire par entéro-IRM ou échographie - IRM pelvienne si point d'appel clinique	

Quel est l'objectif thérapeutique dans la RCH ?

Il a été mis en évidence que la cicatrisation muqueuse endoscopique diminuait le recours à la chirurgie à 5 ans. En 2015, le consensus d'experts STRIDE recommande donc comme objectif thérapeutique dans la RCH une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse endoscopique. Chez les patients avec RCH qui répondent cliniquement au traitement médical, la cicatrisation muqueuse devrait être évaluée 3 à 6 mois après le début du traitement par endoscopie ou par le dosage de la CF. Autant une iléo-coloscopie complète est nécessaire au moment du diagnostic de RCH, autant une recto-sigmoïdoscopie peut suffire pour la surveillance. L'échographie abdominale pourrait être un autre moyen non invasif d'évaluer la réponse au traitement. Il a été démontré une bonne sensibilité (97 %) pour le côlon gauche et le sigmoïde, mais une sensibilité faible pour l'atteinte rectale. Cet examen ne peut donc pas être proposé en alternative à la coloscopie courte dans les rectites pures.

Dans la MC, l'objectif thérapeutique a également été défini dans le consensus STRIDE et repris dans le consensus ECCO : il associe une réponse clinique et une réponse endoscopique et/ou morphologique. La réponse clinique et biologique doit être évaluée 3 mois après l'instauration d'un traitement et pas avant 6 mois pour la réponse endoscopique ou trans-murale (imagerie). Mais il reste difficile de définir quand doit avoir lieu l'évaluation de l'efficacité d'un traitement car cela dépend probablement de la localisation de la maladie et de son phénotype. Malgré tout, de nombreuses études suggèrent maintenant que l'obtention de la cicatrisation muqueuse change l'histoire naturelle de la MC en diminuant les taux de rechute et d'hospitalisation et en diminuant le recours à la chirurgie. Il a été mis en évidence que la CF est un biomarqueur fiable de la cicatrisation muqueuse colique dans la MC. Alors que des études suggéraient initialement que la CF était moins sensible pour évaluer une atteinte isolée du grêle, une méta-analyse récente a démontré que la CF est efficace pour détecter une maladie active du grêle et ce avec une VPN de 90 %.

Comment évaluer la cicatrisation muqueuse dans la MC ?

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence. Cependant, concernant certaines localisations de la maladie, d'autres examens sont nécessaires. Des examens de contrôle de l'activité trans-murale de la MC ont donc été évalués : l'échographie, le scanner et l'IRM. L'échographie est une méthode d'évaluation peu onéreuse et non invasive présentant une bonne corrélation avec l'endoscopie quand l'opérateur est expérimenté. Les 2 paramètres les plus intéressants à contrôler sont l'épaisseur de la paroi et la vascularisation. Le scanner n'est pas recommandé pour la surveillance et l'évaluation de l'efficacité des traitements du fait de l'irradiation qu'il entraîne. On lui préfère l'entéro-IRM qui est un très bon examen pour évaluer l'activité de la maladie, avec une bonne corrélation entre le score IRM (MaRIA) et le score endoscopique d'activité de la MC (SES-CD). L'échographie et l'entéro-IRM apparaissent d'une sensibilité identique pour prédire la cicatrisation transmurale dans la MC sous traitement. Le choix de l'un ou de l'autre examen dépendra alors des habitudes locales et de l'expertise des radiologues, elles permettent toutes les 2 d'évaluer les complications transmurales : abcès, fistules, sténoses. Le scanner peut alors trouver sa place dans les situations d'urgence liées à ces complications.

L'accès endoscopique de l'intestin grêle est difficile, raison pour laquelle l'utilisation de l'échographie ou de l'IRM est souvent nécessaire. La vidéocapsule endoscopique (VCE) peut également être une bonne alternative à ces examens. Il est nécessaire malgré tout avant l'utilisation de la VCE de s'assurer de l'absence de sténose, soit par entéro-IRM, soit par capsule *Patency*. Concernant les lésions du tractus digestif haut, l'examen de référence reste l'EOGD. Pour l'évaluation des lésions ano-périnéales (LAP), l'examen clinique reste l'examen de référence. Il peut être intéressant d'y associer un examen endoscopique du rectum et une IRM pelvienne. L'échographie transrectale peut également être utilisée en l'absence de sténose anale, cependant du fait des douleurs que cela peut occasionner, on lui préfère l'IRM pelvienne qui est supérieure pour définir l'activité périnéale dans la MC.

Surveillance d'un patient asymptomatique

Chez les patients en rémission, la surveillance a pour but de dépister précocement une poussée de la maladie. L'intervalle de surveillance proposé par le consensus ECCO est de 3 à 6 mois, et est à évaluer en fonction de la durée de la rémission et des traitements en cours. Le test de surveillance idéal doit être non invasif, simple à réaliser et facile à interpréter. Un tel test devrait pouvoir détecter une poussée imminente de la maladie (avant l'apparition des symptômes) et permettre une optimisation proactive des traitements. Le **tableau 3** rassemble et compare les différents marqueurs possibles de l'activité de la maladie chez les patients asymptomatiques.

Reprenons ces examens un par un. La coloscopie reste à ce jour l'examen de référence mais du fait de la nécessité d'une préparation colique et souvent d'une anesthésie générale, elle est difficile de la proposer au patient pour une surveillance tous les 3 à 6 mois. La CF répond à tous les critères d'un test de surveillance idéal. Cependant, devant la possibilité de faux positifs, il est recommandé en cas de CF élevée chez les patients asymptomatiques de réaliser une coloscopie ou une entéro-IRM pour confirmer ou non la rechute. Idéalement, il faudrait réaliser un dosage de calprotectine fécale tous les 3 mois car le taux commence à s'élever 3 mois avant les signes de rechute clinique. Actuellement, il n'y a pas de seuil idéal défini pour la surveillance. Dans les études en vie réelle, le seuil défini pour modifier le traitement (optimisation ou switch) est de 250 µg/g. La CRP reste un outil de mesure de l'inflammation utile en phase aiguë. Cependant, la sensibilité est très faible et une CRP négative n'exclut pas la présence d'une poussée. La qualité de la surveillance d'une MC par des dosages répétés de CRP est inférieure à celle réalisée par CF répétées. En l'absence de signe clinique, une élévation des marqueurs biologiques doit conduire à la réalisation (après avoir éliminé une infection) d'une iléo-coloscopie et/ou une imagerie transmurale (échographie ou IRM) pour confirmer l'activité de la maladie. En cas de coloscopie normale, une exploration de l'intestin grêle est nécessaire, soit par VCE, soit par entéro-IRM, soit par échographie. La bonne tolérance et la préférence

Tableau 3 : Marqueurs de l'activité de la maladie utiles à la surveillance

	Validité (en comparaison à l'examen de référence)	Réactivité aux changements dans la maladie	Risque d'erreur	Faisabilité
Endoscopie	Examen de référence	Examen de référence	Examen de référence	Faible : Nécessité d'une préparation colique et le plus souvent une AG
Calprotectine fécale	Bonne	Bonne : S'élève rapidement en cas de rechute et chute vite si le traitement est efficace	Modéré : Risque de faux positifs	Élevée Mais possible réticence des patients à cet examen répété
CRP	Modérée	Modérée	Modéré : Risque de faux positifs (infections...) et de faux négatifs	Élevée Résultats rapides
VCE	Bonne	Bonne	Modéré : Potentielle surinterprétation de lésions muqueuses insignifiantes	Modérée : Nécessité d'une préparation, mais généralement bien tolérée
Entéro-IRM	Modérée	Modérée : Apparition tardive dans l'évolution de la maladie	Inconnu	Modérée : Nécessité d'une préparation orale pour obtenir une distension grêlique
Échographie	Inconnu	Bonne	Inconnu	Elevée

de la VCE par les patients doit la faire discuter avant l'IRM si cela est possible. L'entéro-IRM n'est pas une très bonne technique pour mettre en évidence des lésions de rechute précoce : les ulcérations aphtoïdes ne seront pas identifiées par cet examen. Elle met en évidence des lésions plus évoluées de la maladie. Enfin, l'échographie est un examen non invasif et très bien toléré par les patients mais reste radiologue dépendant. Elle permet de visualiser le côlon à l'exception du rectum et une majeure partie de l'intestin grêle, à l'exception du jéjunum proximal. Cependant sa place dans la surveillance des patients asymptomatiques n'est pas encore bien définie ; elle est plus claire dans l'évaluation de la réponse au traitement dont nous avons discuté précédemment.

Il est également important d'évaluer la cicatrisation muqueuse avant toute désescalade ou arrêt de traitement. En effet, il a été mis en évidence que le taux de rechute à 1 an après l'arrêt des anti-TNF était de 42 %, et que ce taux baissait à 26 % si la rémission endoscopique avait été obtenue au préalable.

Surveillance d'un patient symptomatique

Au préalable, il est important de rappeler qu'en cas de suspicion de poussée de MICI, une cause infectieuse doit être éliminée par coproculture et recherche de toxine de *Clostridium difficile* dans les selles. L'infection à *Clostridium difficile* est plus fréquente dans la RCH que dans la MC et est associée plus fréquemment à une évolution défavorable incluant un taux de colectomie plus élevé. La prise de corticoïdes et l'exposition aux thiopurines sont associées à un risque de réactivation de CMV. Or, une infection à CMV chez un patient MICI diminue l'efficacité des corticoïdes et augmente le risque de colectomie. Il est donc important de rechercher pour une RCH cortico-résistante une surinfection à CMV par PCR dans le sang et/ou sur des biopsies.

Après avoir éliminé une infection, l'examen de choix pour évaluer une poussée de RCH ou de MC colique est l'iléo-coloscopie. Cela permet d'une part la visualisation de la muqueuse et d'autre part la réalisation de biopsies. La calprotectine fécale peut être discutée comme une alternative pour évaluer l'activité de la maladie. Une coloscopie courte peut être envisagée dans une poussée de RCH si les symptômes évoquent une colite aiguë grave. Concernant une MC de l'intestin grêle, une exploration par entéro-IRM, échographie et/ou VCE peut être proposée. Ces 3 examens sont sensibles et spécifiques pour évaluer une atteinte du grêle symptomatique. Le choix se fera en fonction de la disponibilité locale et de l'expertise. Aucune de ces techniques ne permet de trancher entre la nature fibreuse ou inflammatoire d'une sténose. Cependant, le risque de rétention avec la VCE existe et une capsule *Patency* est nécessaire au préalable. Enfin, le scanner doit être réservé aux situations d'urgence du fait de l'exposition à des radiations.

D'autres examens ont été évalués par le consensus, mais ne présentent actuellement pas d'intérêt dans le cadre du bilan d'un patient symptomatique : le PET scan et l'entéroscopie double ballon.

Pour résumer, le meilleur marqueur non invasif pour évaluer l'activité de la maladie chez un patient symptomatique est la CF. Il existe une très bonne corrélation entre les résultats de la CF et l'endoscopie tant dans la MC que dans la RCH.

Dans le cadre du bilan d'un patient symptomatique, il faudra également penser à réaliser un bilan nutritionnel car des carences sont fréquemment associées aux poussées. Il faut faire de manière régulière au cours du suivi d'un patient MICI un bilan nutritionnel comprenant le relevé du poids à chaque visite, et un bilan biologique comprenant NFS et plaquettes, ferri-

tine, coefficient de saturation de la transferrine et CRP, auxquels il faudra ajouter le dosage de la vitamine B12 et des folates chez les patients ayant une atteinte de l'intestin grêle. Les dosages de l'albumine et de la pré-albumine peuvent également aider à l'évaluation de l'état nutritionnel, même s'ils ne sont pas recommandés par le consensus ECCO. Les dosages des vitamines A, B1, B6, C, D, E, K, du zinc et du sélénium peuvent s'envisager en cas de MC avec atteinte et/ou résection du grêle, ou en cas de nutrition artificielle.

Surveillance après chirurgie

Deux situations sont évaluées : la surveillance après résection iléo-caecale et celle après anastomose iléo-anale.

Dans l'histoire naturelle de la MC, une résection iléo-caecale s'avère nécessaire chez une proportion significative de patients. Une majorité de ces patients développera une récidive de la maladie au niveau ou autour de l'anastomose. La récidive endoscopique précède la récidive clinique, raison pour laquelle il est indispensable de surveiller les patients ayant été opérés. Le dépistage de lésions précoces et la mise en place d'un traitement pour cette récidive post opératoire endoscopique pourrait prévenir la rechute clinique. L'iléo-coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic de récidive post-opératoire après résection iléo-caecale, dans les 6 à 12 mois suivant l'intervention. Le score de Rutgeerts est utile et reproductible pour décrire les lésions. La calprotectine fécale, l'échographie, l'entéro-IRM et la VCE peuvent être considérées comme des alternatives non-invasives au dépistage de la rechute post-opératoire.

L'anastomose iléo-anale est fréquemment réalisée pour des RCH actives résistantes aux traitements. Une inflammation du néo-réservoir peut apparaître au cours du suivi, une endoscopie avec réalisation de biopsies doit alors être réalisée : c'est l'examen de référence. Il est nécessaire de la réaliser car dans cette situation de pouchite, la sévérité des symptômes n'est pas toujours corrélée à l'atteinte endoscopique. Il est également nécessaire par le biais de cette endoscopie de réaliser des biopsies afin d'éliminer une infection ou une pouchite ischémique. L'utilisation de la CF dans cette indication semble intéressante et reste à confirmer.

Détection des complications

Détection des sténoses

Dans ce paragraphe, on différenciera les sténoses de l'intestin grêle des sténoses coliques. Les techniques d'imagerie doivent être les examens utilisés pour la détection des sténoses de l'intestin grêle. Du fait de l'exposition aux radiations par le scanner, les techniques de choix doivent être l'IRM ou l'échographie. Le scanner sera réservé aux situations d'urgence. Il a été mis en évidence que la précision de ces 3 techniques est élevée. La comparaison directe du scanner et de l'IRM pour poser le diagnostic de sténose indique une même sensibilité et spécificité. Les sténoses dans la MC sont transmurales et contiennent une proportion variable de tissu inflammatoire et de tissu fibreux. La quantification de la part inflammatoire active par rapport à la fibrose est difficile, mais nous serait utile dans la décision thérapeutique. Aujourd'hui, aucune de ces techniques n'a une précision suffisante pour évaluer le degré de fibrose dans une sténose et guider ainsi notre prise en charge. Cette proportion de fibrose ne peut également pas être évaluée par l'endoscopie ou les marqueurs biologiques. Bien qu'elle ne soit pas la technique de référence, l'iléo-coloscopie peut être utilisée pour le diagnostic de sténose. Elle n'est pas nécessaire au diagnostic qui a été posé par une technique d'imagerie mais peut être intéressante, soit à visée thérapeutique pour permettre une dilatation endoscopique au ballonnet, soit à visée histologique. En effet, des biopsies pour éliminer une néoplasie peuvent être nécessaires sur une sténose du grêle.

La question de la néoplasie se pose principalement pour les sténoses coliques. Toute sténose colique doit être surveillée attentivement du fait du risque de cancer et la chirurgie doit se discuter. En effet, les patients présentant une RCH ou une MC colique ont un risque augmenté de développer un cancer colorectal. Concernant ces sténoses coliques, l'examen de référence reste donc la coloscopie qui doit être associée de manière systématique à la réalisation de biopsies multiples. Une coloscopie annuelle est préconisée en cas de sténose colique datant de moins de 5 ans.

Détection des fistules et des abcès

Il est nécessaire de traiter séparément les fistules et abcès intra-abdominaux de ceux du périnée.

Concernant les lésions pénétrantes intra-abdominales, l'imagerie en coupe (écho, IRM et scanner) est la référence pour permettre le suivi avec précision. Le scanner ou l'IRM sont à préférer à l'échographie pour la détection de fistules profondes intra abdominales ou pelviennes, l'IRM ayant en plus l'avantage de ne pas exposer à des radiations. L'IRM a donc un rôle majeur dans l'évaluation des fistules et abcès intra abdominaux de la maladie de Crohn. L'endoscopie en revanche n'est pas utile dans ce type de complication car elle ne permet pas une évaluation transmurale.

Concernant les fistules et abcès du périnée, 3 examens diagnostiques sont couramment utilisés : l'examen sous anesthésie générale, l'IRM pelvienne et l'échographie transrectale. Dans le consensus ECCO, l'IRM est recommandée en première intention dans cette indication car elle est la technique d'imagerie la plus précise pour permettre le diagnostic et la classification des lésions ano-périnéales. L'examen sous anesthésie réalisé par un opérateur expérimenté a longtemps été l'examen de référence. Cependant, l'échographie transrectale est aujourd'hui supérieure à l'examen clinique et est une bonne alternative à l'IRM en l'absence de sténose anale. Il a été mis en évidence que la meilleure stratégie actuellement est la combinaison de 2 de ces 3 techniques. Malgré tout, dans une situation d'urgence avec suspicion d'abcès périnéal, l'examen sous anesthésie générale avec drainage de l'abcès est recommandé, sans délai en l'absence d'imagerie immédiatement disponible. Enfin, il est essentiel de réaliser une évaluation endoscopique du rectum pour proposer la stratégie thérapeutique appropriée.

Détection des complications du néo-réservoir

Les techniques d'imagerie en coupe et l'endoscopie sont complémentaires pour évaluer une complication après anastomose iléo-anale. Ces complications sont fréquentes et comprennent sténoses, fistules, abcès et inflammation. Elles peuvent apparaître aussi bien en post-opératoire immédiat qu'à long terme. L'imagerie

en coupe permet de diagnostiquer les complications pénétrantes et l'endoscopie permet d'évaluer l'état de la muqueuse ainsi que de l'anastomose. L'écho-endoscopie rectale est plus précise que l'IRM dans cette indication. L'association de 2 examens augmente de manière significative la précision diagnostique.

Diagnostic des situations d'urgence

Dans la RCH, l'urgence majeure est le mégacôlon toxique occasionné par un tableau de colite aiguë grave. L'examen de référence reste l'abdomen sans préparation (ASP), avec recherche d'une distension colique > 5,5 cm. Cependant, l'ASP ne permet pas de diagnostiquer une perforation ou une pyléphlébite. Il est donc communément admis, même si cela n'a pas été clairement démontré, qu'un scanner est indiqué dans ce type de situation.

Dans la MC ou dans la RCH, les perforations sont rares mais correspondent à une situation grave. Un scanner abdominal doit donc être réalisé en urgence devant toute MICI présentant une douleur abdominale aiguë.

Détection des complications post-opératoires

Le scanner est l'examen de référence dans ce type de situation. En effet, désunion anastomotique et abcès doivent être diagnostiqués le plus rapidement possible.

Dépistage du cancer colorectal dans les MICI avec atteinte colique

Tout d'abord, une coloscopie doit être proposée, pour tout patient ayant eu une atteinte colique, 8 ans après le début des symptômes pour permettre d'évaluer l'extension de la maladie et d'exclure de la dysplasie. Quand la maladie est limitée au rectum sans qu'il n'y ait eu d'atteinte extensive préalable (endoscopique ou histologique), l'instauration d'un programme de surveillance endoscopique n'est pas nécessaire.

Chez les patients suivis conjointement pour une cholangite sclérosante primitive (CSP), une coloscopie de surveillance annuelle doit être réalisée dès le diagnostic de CSP et ce sans tenir compte de l'activité, de l'extension ou de la durée d'évolution de la maladie.

En dehors des rectites, une surveillance régulière doit être organisée en fonction du risque. Les patients avec facteurs de risques élevés (CSP, sténose colique découverte dans les 5 dernières années, maladie extensive avec activité sévère) doivent avoir une coloscopie annuelle. Les patients à risque intermédiaire doivent bénéficier d'une coloscopie tous les 2 à 3 ans. Les facteurs de risque intermédiaire correspondent aux colites extensives d'activité légère à modérée, aux pseudo-polypes inflammatoires ou à un antécédent familial de CCR au premier degré diagnostiqué à ou avant 50 ans. Les patients ne présentant ni un risque élevé ni un risque intermédiaire bénéficieront de la coloscopie suivante à 5 ans.

La coloscopie de dépistage est plus rentable quand la maladie est en rémission car c'est souvent difficile de faire la part des choses entre inflammation et dysplasie sur les biopsies. La surveillance endoscopique doit prendre en compte l'expertise locale : la chromoendoscopie à l'indigo carmin avec biopsies ciblées augmente le taux de dépistage de la dysplasie. Cependant, si c'est une endoscopie en lumière blanche qui est réalisée, des biopsies systématiques des 4 quadrants tous les 10 cm devront être réalisées en plus des biopsies ciblées. En cas de dépistage de dysplasie sur une lésion visible, des biopsies sur le pourtour de la lésion doivent être réalisées. En cas de dépistage de dysplasie sur une biopsie aléatoire sans lésion visible, il doit être réalisé une nouvelle coloscopie avec chromoendoscopie à l'indigo carmin à 3 mois. Enfin, tant pour la dysplasie de bas grade que de haut grade, elle doit être confirmée par un deuxième anatomopathologiste indépendant.

Références bibliographiques

ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Maaser C. et al, J Crohns Colitis. 2019 Feb 1;13(2):144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113

5.

Les cinq points forts

- Pour le diagnostic des MICI, l'examen de référence est la coloscopie avec iléoscopie, y compris dans la rectocolite hémorragique.
- Il est indispensable de prévoir une surveillance régulière de l'efficacité des traitements pour vérifier la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique.
- La calprotectine fécale est le marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale (grêlique et colique) dans les MICI.
- L'imagerie par scanner doit être réservée aux situations d'urgence : suspicion d'occlusion, de perforation et de colectasie.
- Toute sténose colique dans les MICI doit être surveillée annuellement par coloscopie et la chirurgie envisagée au moindre doute en raison du risque de cancer.

Notes

Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose

Dominique THABUT

Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS) ; Paris Sorbonne Université, Service d'hépato-gastroentérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

dominique.thabut@aphp.fr

LIENS D'INTÉRÊT

Board Alfa-Sigma ; Orateur Alfa-Sigma ; orateur Gore

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; troubles neurocognitifs ; ammoniaque

ABRÉVIATIONS

EH (encéphalopathie hépatique)
TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
AFEF (association française pour l(étude du foie)
PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score)
EEG (électro-encéphalogramme)
IRM (imagerie par résonance magnétique)
CFF (Critical Flicker Frequency)
LOLA (L-ornithine-L-aspartate)
TH (transplantation hépatique)

Introduction : définition, histoire naturelle et pronostic de l'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques associés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique (1). C'est une complication fréquente et sévère des maladies du foie. Bien que sa physiopathologie exacte reste discutée, le rôle conjoint de l'hyperammoniémie et de l'inflammation systémique semble avéré (2, 3).

La prévalence de l'EH clinique concerne 30 à 45 % des patients cirrhotiques avec une incidence de 20 % par an. La prévalence de l'EH minime est plus difficilement estimable mais elle pourrait toucher plus de 2/3 des malades. Il est possible que l'amélioration de la prise en charge de la cirrhose et de ses complications classiques et l'élargissement des indications des techniques d'anastomoses porto-caves par voie trans-hépatique (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt,* TIPS) participent à une augmentation de l'incidence d'épisodes d'EH (4). La survenue d'une EH constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. En effet, le développement d'un premier épisode d'EH au cours de la cirrhose est un facteur de risque indépendant de mortalité avec un taux de survie cumulée à 1 an et 3 ans de respectivement 42 % et 23 % (5)[5]. De plus l'EH minime a un retentissement délétère sur la qualité de vie des patients et sur les risques de la vie quotidienne (chutes, accidents de la voie publique, accidents du travail pour les métiers à risque) (6). Enfin, la présence d'une EH minime est associée à une augmentation de l'incidence des épisodes d'EH clinique (> 50 % à 3 ans).

Cependant, l'EH sur cirrhose est une complication mal connue. Le diagnostic d'EH lui-même ne fait pas l'objet d'un consensus, et l'EH est souvent sous-diagnostiquée. Les mécanismes physiopathologiques sont mal élucidés. Enfin, les indications des divers traitements disponibles ne sont pas bien codifiées. L'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) vient de publier des recommandations formalisées d'experts ayant pour objectif d'aider les cliniciens à faire le diagnostic d'EH, dans sa forme clinique ou minime, à mettre en place des traitements curatifs et préventifs et des mesures d'hygiène de vie et d'éducation thérapeutique chez les patients, et de préciser quels sont les patients qui nécessitent un transfert vers des centres experts afin d'envisager une transplantation hépatique. Cette mise au point s'attachera à décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EH, en tenant compte des dernières données de la littérature, et en reprenant les principaux points des recommandations, qui sont téléchargeables pour plus de détails (recommandations téléchargeables à https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'EH est détaillée dans d'autres revues (2, 3). L'accumulation cérébrale de différentes substances toxiques, et

en particulier de l'ammoniaque en raison du défaut de détoxification hépatique semble être un mécanisme primordial. Par ailleurs, une altération du transport de certains acides aminés à travers la barrière hémato-encéphalique par altération de l'expression ou de la fonctionnalité de transporteurs spécifiques a été décrite. D'autres hypothèses physiopathologiques ont été proposées, comme la production anormale de substances benzodiazepine-like avec pour conséquence une augmentation du tonus GABA inhibiteur, l'accumulation de mercaptans, de manganèse, ou des anomalies de la vasorégulation. Dans tous les cas, il semble bien établi que l'inflammation joue un rôle primordial dans la physiopathologie de l'EH en conjonction avec l'hyperammoniémie : il est admis qu'une inflammation aggrave les symptômes d'EH, et serait, pour certains auteurs, un élément indispensable à son apparition.

Prise en charge diagnostique de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Diagnostic clinique

L'EH peut se présenter sous forme clinique (signes cliniques patents) ou non clinique (absence de signe clinique évident, incluant l'EH minime et l'EH de grade 1, *cf. infra*). Les paragraphes suivants détaillent chez quels patients rechercher des signes cliniques d'EH, comment décrire l'EH, et les modalités du diagnostic clinique de l'EH clinique et de l'EH minime. En raison de la prévalence élevée de l'EH et du fait qu'il s'agisse d'un facteur de mauvais pronostic, l'EH doit être recherchée de façon très large.

Classifications de l'EH

Une classification physiopathologique commune est dorénavant adoptée depuis le congrès mondial de gastroentérologie à Vienne en 1998 (7).

Trois types d'EH ont ainsi été définis : 1) Le type A, EH secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aiguë ; 2) Le type B, EH secondaire à la présence de shunts porto-systémiques sans maladie hépatique associée et 3) Le type C, EH secondaire à une cirrhose (associée au non à la présence de shunts porto-systémiques).

Cette mise au point ne concernera que le type C, l'EH qui complique la cirrhose.

Il existe plusieurs classifications cliniques de l'EH : celle de West-Haven est la plus communément retenue. Il en existe de multiples versions. La plus récente et consensuelle est détaillée dans la **figure 1**, et est celle qui doit être utilisée maintenant. Elle est généralement utilisée de façon binaire : pas d'EH clinique (grades 0-1), et EH clinique (grades 2 à 4). Chez les patients ne présentant pas d'EH clinique, certains ne présentent pas d'EH du tout (grade 0), d'autres une EH minime détectable uniquement aux tests psychométriques (EH minime), et d'autres de légers signes détectables par un examen poussé (troubles de calcul, ...-grade 1). Par souci d'homogénéité, ces 2 types d'EH sont regroupées sous l'appellation EH minime par les cliniciens, et c'est la terminologie que nous emploierons dans ce texte. Enfin, l'EH peut être épisodique, récidivante ou persistante.

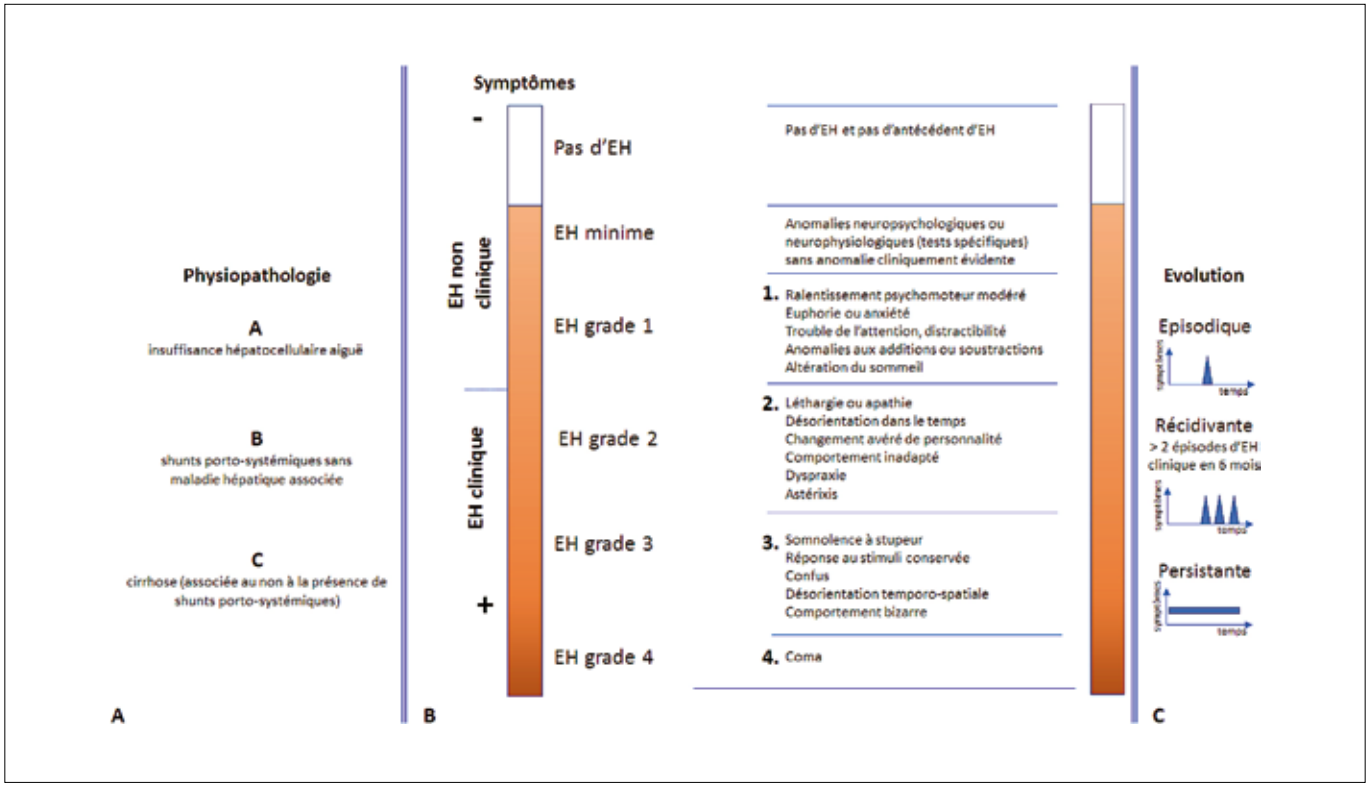


Figure 1 : A, classification physiopathologique de l'encéphalopathie hépatique ; B, classification clinique en fonction des symptômes (échelle de West-Haven) ; C, classification selon l'évolution.

Lorsque le clinicien décrit une EH, il convient de donner les éléments suivants : type d'EH (A, B ou C, ici type C car EH sur cirrhose) ; EH clinique ou non clinique ; caractère évolutif (épisodique, récidivante, persistante), existence d'un facteur précipitant ou non, et traitement hypoammoniémiant ou non.

Diagnostic clinique d'encéphalopathie hépatique clinique

L'EH clinique se présente classiquement comme un tableau confusionnel (*delirium*) aigu ou chronique avec une désorientation dans le temps et l'espace et une désorganisation du cours de la pensée avec une activité psychomotrice diminuée (**figure 1**). L'altération de la conscience peut être sévère, responsable d'une stupeur ou d'un coma. Ce tableau confusionnel est souvent associé à un astérixis, ou *flapping tremor*, correspondant à une chute brutale et de brève durée du tonus musculaire des extenseurs de la main (8), qui peut aussi être observée dans d'autres causes d'encéphalopathie métabolique (hypercapnie, urémie, encéphalopathie médicamenteuse). L'astérixis seul est maintenant considéré comme un signe permettant de porter le diagnostic d'EH clinique (Grade 2 de la classification de West-Haven), si une autre cause métabolique est exclue. Comme dans toutes les encéphalopathies métaboliques, des signes de focalisation sont possibles, bien que ceux-ci doivent faire rechercher un diagnostic différentiel. Enfin, l'inversion du rythme nycthéméral est retrouvée chez une majorité de patients présentant une EH clinique, de même que le ralentissement psychomoteur, même s'ils ne signent pas le diagnostic d'EH clinique car ils peuvent être retrouvés chez des patients ayant une EH non clinique.

Il est recommandé de rechercher systématiquement des signes fortement évocateurs d'une EH : astérixis, désorientation temporo-spatiale, troubles de la conscience, ralentissement psychomoteur, inversion du rythme nycthéméral.

Diagnostic clinique d'encéphalopathie hépatique non clinique (minime et Grade 1) ?

L'EH minime se caractérise classiquement par un examen neurologique normal et l'existence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques et neurophysiologiques (**figure 1**) (1). L'EH de grade 1 associe des signes que l'on peut rechercher, mais qui ne sont pas spécifiques : troubles de calcul, euphorie, anxiété, distractibilité, et toujours ralentissement psychomoteur et inversion du rythme nycthéméral. L'interrogatoire du patient et surtout de sa famille/entourage doit permettre de caractériser les troubles éventuels. Une attention particulière devrait être portée sur les activités de la vie quotidienne et l'impossibilité récente à effectuer des tâches auparavant routinières (faire ses comptes, faire sa déclaration d'impôts, lire des livres ou le journal, regarder la télévision, ...), car cela représente un indice de l'existence d'un trouble neuropsychologique. Le test neuropsychologique constitue l'examen de référence pour le diagnostic d'EH minime en permettant une caractérisation précise du trouble neuropsychologique. Un syndrome dysexécutif évoque fortement une EH minime. Un profil différent doit faire évoquer un diagnostic différentiel ou un diagnostic associé (démence vasculaire ou alcoolique notamment dans le contexte du patient cirrhotique). Il est à noter cependant que l'accessibilité des patients cirrhotiques aux tests neuropsychologiques est extrêmement difficile en France. L'ensemble de tests neuropsychologiques ou neurophysiologiques utilisés et adaptés au profil particulier de l'EH minime est listé ci-dessous, et pourra être utilisé en fonction des possibilités locales : *Psychometric Hepatic Encephalopathy score* (PHES), *Critical Flicker Frequency test* (CFF), tests dysexécutifs tel le Stroop, et test d'énumération des animaux. Seul celui-ci est détaillé ci-dessous, car il s'agit d'un test simple, faisable par tous, et de dépistage.

Tableau 1 : Comment réaliser le test d'énumération des animaux ?

Temps nécessaire	2 minutes maximum ; matériel nécessaire : papier, stylo, chronomètre
Consigne	« Vous allez énumérer le plus grand nombre de noms d'animaux en 1 minute. Vous commencerez à mon top »
Interprétation	Les experts suggèrent de placer une limite à 20 noms d'animaux en 1 min. En dessous, l'existence d'une EH minime est probable

Test d'énumération des animaux

Récemment a été proposé un test simple, réalisable au lit du malade, consistant à demander au patient de nommer le plus grand nombre d'animaux en une minute (9).

Dans la mesure où ce test est facilement réalisable en consultation ou au lit du malade sans matériel important et qu'il ne prend pas beaucoup de temps, il pourrait constituer un test de dépistage rapide. La valeur seuil de 20 noms d'animaux en 1 minute semble raisonnable. Les consignes de réalisation du test des animaux sont détaillées dans le **tableau 1**.

Certains auteurs préconisent 2 tests anormaux au moins pour poser le diagnostic d'EH minime. Nous proposons un dépistage de l'EH minime par le test des animaux, et ensuite soit la réalisation d'un 2e test si celui-ci est disponible, soit un traitement d'épreuve par lactulose ou rifaximine (*cf.* chapitre traitement) avec une réévaluation sous traitement, une amélioration étant fortement en faveur du diagnostic. Les experts ont émis la recommandation suivante :

Une encéphalopathie hépatique minime doit être recherchée chez tous les patients atteints de cirrhose. Parmi les tests disponibles, les experts suggèrent l'utilisation du test d'énumération des animaux.

Diagnostic paraclinique de l'encéphalopathie hépatique

Le diagnostic d'EH est un diagnostic clinique. Cependant, plusieurs examens paracliniques peuvent aider au diagnostic, notamment en permettant d'éliminer des diagnostics différentiels. Ils ne seront pas effectués systématiquement mais en cas de doute diagnostique, ou en cas de première poussée. Ils sont listés ci-après.

Tableau 2 : Dosage de l'ammoniémie : critères biochimiques et conditions à respecter pour le prélèvement

Il est recommandé de réaliser le prélèvement de sang veineux	▪ Chez un patient à jeun ▪ Éviter la stase veineuse (garrot, poing serré), peau bien nettoyée ▪ Collecter le sang sur un tube avec EDTA, bien rempli, bouché, homogénéisé par retournements et immédiatement placé dans la glace (ou glace synthétique) ▪ Traitement du patient à préciser ▪ Transport le plus rapide possible à + 4°C au laboratoire
Interférences	hémolyse du prélèvement, lipémie et ictère important, régime hyperprotidique, tabac, exercice, certains médicaments
Dosage différé	centrifuger à + 4°C et congeler le surnageant à -70°C, -80°C

Dosage de l'ammoniémie

Le rôle de l'ammoniaque a été bien démontré dans la physiopathologie de l'EH. Cependant, l'intérêt du dosage de l'ammoniémie en tant qu'outil diagnostic ou de suivi de l'EH est très controversé depuis des années, ce en raison des données de la littérature et du fait que ce dosage soit réputé, à tort, comme peu fiable et difficilement disponible. De nombreuses études anciennes, sur de faibles effectifs, ont montré que : (1) il semblait y avoir une corrélation entre ammoniémie et sévérité clinique de l'EH ; (2) que des patients sans EH pouvaient avoir des chiffres d'ammoniémie élevés, ce qui faisait de ce test un test très peu spécifique; (3) que cet examen présentait en revanche une bonne valeur prédictive négative (10-12). Des données plus récentes semblent suggérer que l'ammoniémie a une valeur pronostique chez les patients atteints de cirrhose présentant une décompensation, et ce qu'ils aient une EH clinique ou non, et que l'ammoniémie pourrait servir de marqueur thérapeutique de suivi du traitement de l'EH, en aigu et en prophylaxie secondaire (13).

Il est donc proposé de doser l'ammoniémie en cas de symptômes d'EH, notamment pour éliminer des diagnostics différentiels qui sont nombreux chez les patients cirrhotiques avec troubles de la conscience, en considérant qu'une ammoniémie normale permet d'éliminer une EH chez un patient cirrhotique atteint d'encéphalopathie. À partir du moment où un dosage d'ammoniémie est effectué, le clinicien doit savoir interpréter une valeur excessivement élevée d'ammoniémie : faux positif avec un prélèvement mal conditionné et acheminé trop tardivement, ou exceptionnellement troubles du métabolisme (*cf. infra*). En effet, des antécédents familiaux de maladie hépatique et/ou neurologique, des antécédents personnels de symptômes neurologiques et/ou d'EH, la dissociation entre des valeurs d'ammoniémie élevées et des paramètres biologiques hépatiques peu perturbés, ainsi que la sévérité de l'atteinte neurologique doivent faire évoquer la possibilité de maladies héréditaires du métabolisme du type troubles du cycle de l'urée, et réaliser une chromatographie des acides aminés pour faire le diagnostic et adresser le patient à un centre spécialisé car des traitements sont disponibles.

Les conditions de dosage de l'ammoniémie veineuse sont détaillées dans le **tableau 2**. Il s'agit d'un dosage simple, avec un risque de valeurs faussement élevées, mais pas de risque de valeurs faussement basses.

Une valeur normale d'ammoniémie remet en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

Électro-encéphalogramme

L'électroencéphalogramme (EEG) permet de diagnostiquer une EH minime ou clinique avec des performances correctes. Les anomalies typiques sont un ralentissement et des ondes triphasiques, qui sont retrouvées dans toutes les encéphalopathies métaboliques (notamment la prise de certains médicaments, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, etc.), et sont donc non spécifiques (1, 14, 15). Les anomalies EEG sont également corrélées à la sévérité de l'encéphalopathie et au risque de développer un évènement clinique futur. L'EEG doit être effectué par des mains exercées et interprété par un médecin spécialiste. Le principal écueil de l'EEG est sa difficulté d'accessibilité, et cet examen est peu utilisé à part dans des équipes expertes.

Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est surtout nécessaire au cours du premier épisode de l'EH. Elle est indiquée systématiquement pour écarter une lésion intracrânienne si ce diagnostic est suspecté (1, 14), notamment en raison du fait que la population de patients cirrhotiques ou consommateurs excessifs d'alcool sans cirrhose a un risque beaucoup plus élevé d'hémorragie intracérébrale que la population générale (risque relatif variant de 4,8 à 7,7) (16). Une imagerie en coupes injectée est nécessaire, que ce soit par une tomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). La radiographie de crâne Face + Profil a été abandonnée au profit de ces dernières. À l'IRM on observe classiquement des hypersignaux en T1 témoins du degré d'atteinte hépatique plus que d'une EH. Lorsqu'une IRM est effectuée, il y a un intérêt à réaliser une spectroscopie, qui peut montrer un empâtement du pic glutamine/glutamate, témoignant d'un hypermétabolisme cérébral de l'ammoniaque, en faveur d'une EH. L'une des difficultés principales du recours à l'IRM cérébrale avec spectroscopie réside dans son accessibilité qui est essentiellement restreinte aux CHU.

Il est conseillé d'effectuer une imagerie cérébrale en coupe chez un patient suspect d'encéphalopathie hépatique pour le diagnostic différentiel, surtout lors d'une première poussée.

Diagnostic différentiel de l'encéphalopathie hépatique

Les discussions diagnostiques sont différentes selon qu'il s'agit d'une suspicion d'EH de forme clinique ou minime. Dans tous les cas, l'évaluation du diagnostic différentiel sera fonction de la solidité des arguments

Tableau 3 : Diagnostic différentiel d'un astérixis

Encéphalopathie métabolique	hépatique, urémique, hypercapnique, hypoglycémique, trouble du cycle de l'urée
Trouble hydro-électrolytique	hypokaliémie, hypomagnésémie
Médicaments	Antiépileptiques, Levodopa, Opiacés, Anticholinergiques, Benzodiazépines, Lithium, Clozapine…
	Lésion(s) cérébrale(s) focale(s)

diagnostiques en faveur de l'EH elle-même : anamnèse, notamment récidive ou évolution fluctuante, présence de facteurs de décompensation, absence de signes de localisation, astérixis présent, ammoniémie élevée, anomalies évocatrices à l'EEG. L'absence de ces arguments rend la recherche d'un diagnostic différentiel d'autant plus importante. Un bilan diagnostique clinique et paraclinique pour rechercher un diagnostic différentiel ou associé à l'EH est indispensable devant toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique. De manière systématique, les éléments à préciser sont : 1) l'anamnèse récente (infections, traumatismes, sevrages, prise de psychotropes) ; 2) l'étude des antécédents (diabète, pathologie neuro-vasculaire, épilepsie, complications connues de la cirrhose et de l'insuffisance hépatique) ; 3) l'examen neurologique cognitif, moteur, sensitif, neurovisuel et des nerfs crâniens ; un astérixis est fortement évocateur d'encéphalopathie métabolique mais pas synonyme d'atteinte hépatique (**tableau 3**) (17) ; 4) la biologie classique (ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, NFS, hémostase, protéines de l'inflammation, urée et créatininémie, ammoniémie) et l'imagerie cérébrale (de préférence par IRM).

Diagnostic différentiel de l'EH minime

L'évocation d'un diagnostic différentiel (ou associé) doit être systématique devant tout élément clinique ou paraclinique pouvant être attribué à une pathologie alternative ou associée (**tableau 4**). Dans l'EH minime le trouble cognitif est isolé et n'est pas spécifique. Les anomalies peuvent se rencontrer dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques comme le syndrome dépressif, la schizophrénie, la iatrogénie médicamenteuse (benzodiazépines), le syndrome frontal d'origine dégénérative ou la pathologie neuro-vasculaire et globalement toutes les causes de ralentissement psychique. D'autres atteintes cognitives, comme un trouble important de l'orientation spatio-temporelle (le patient se perd régulièrement près de chez lui, …), une atteinte de la mémoire épisodique antérograde, une atteinte des praxies visuo-constructives (difficultés à s'habiller, difficultés à reproduire un dessin), un trouble du langage (manque du mot évident, …), même s'ils peuvent se voir dans l'EH minime doivent faire évoquer des diagnostics alternatifs, en particulier s'ils s'accompagnent d'une évolution progressive ou de l'absence de fluctuations (maladies neuro-dégénératives, syndrome de Korsakoff, …). Une expertise neurologique est alors requise pour envisager un bilan neuropsychologique complet (exploration exhaustive de toutes les fonctions cognitives réalisé par un neuropsychologue, d'une durée d'une à deux heures) et des examens adaptés qui seront prescrits par le neurologue. Une bonne réponse clinique au traitement spécifique de l'EH (lactulose, rifaximine) peut aussi aider à résoudre la question du diagnostic étiologique en faveur du diagnostic d'EH si un doute persiste. La **figure 2** montre 2 exemples d'IRM permettant de redresser le diagnostic d'EH minime.

A : atrophie cérébrale avec hypersignaux d'origine vasculaire

B : hypersignaux chez un ancien boxeur

Figure 2 : 2 exemples d'IRM permettant de redresser le diagnostic d'EH minime : A : atrophie cérébrale avec hypersignaux en faveur d'une démence vasculaire ; B : hypersignaux chez un ancien boxeur

Tableau 4. Diagnostics différentiels de l'EH minime

Démences (alcoolique, vasculaires, Alzheimer)
Encéphalopathies carentielles
Pathologies psychiatriques (troubles anxieux, syndrome dépressif, trouble psychotique)

Tableau 5 : Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique clinique

Épilepsie
Sevrage
Encéphalopathie métabolique autre : urémique, hypercapnique, trouble du cycle de l'urée...
Encéphalopathie toxique et médicamenteuse
Encéphalopathie carentielle (encéphalopathie de Gayet-Wernicke (vitamine B1), encéphalopathie pellagreuse (vitamine PP), maladie de Marchiafava-Bignami...)
Hématome sous-dural, contusions hémorragiques
*Méningite/méningoencéphalite infectieuse ou auto-immune, l*ésion(s) cérébrale(s) focale(s) : vasculaires, infectieuses, tumorales, etc.

Diagnostic différentiel de l'EH clinique

Les diagnostics différentiels de l'EH clinique sont recensés ci-dessous (**tableau 5**). La constatation de signes de localisation impose de rechercher une pathologie focale du système nerveux central. Certains signes peuvent évoquer un état de mal épileptique confusionnel, nécessitant la réalisation d'un EEG : clonies des paupières, myoclonies segmentaires différentes de l'astérixis, grandes fluctuations du contact. L'EEG peut être parfois d'interprétation délicate et conclure à tort à des manifestations épileptiques pouvant conduire à la prescription indue d'anti-épileptiques comme les benzodiazépines qui sont fréquemment associées à une aggravation de l'EH. Une fièvre sans argument pour une étiologie infectieuse commune (liquide d'ascite, urinaire, ...) doit faire discuter la possibilité d'une méningite à pyogène ou d'une méningo-encéphalite et faire réaliser une ponction lombaire en urgence, qui doit aussi être proposée en l'absence d'arguments de certitude en faveur de l'EH. Enfin le sevrage est un diagnostic différentiel classique et parfois difficile.

Toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique doit faire pratiquer un bilan clinique et paraclinique pour éliminer un diagnostic différentiel ou associé. Outre l'ammoniémie, une imagerie cérébrale de préférence par IRM est indispensable.

En cas de rechute d'encéphalopathie hépatique clinique, outre la biologie, aucun examen n'est à recommander de manière systématique pour le diagnostic différentiel. Un bilan comprenant une imagerie en urgence devra être pratiqué au moindre doute en cas de trouble de conscience chez un patient avec une cirrhose.

Prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Facteurs précipitants

Le principal mécanisme physiopathologique de l'EH est la toxicité de l'ammoniaque. Se rajoutent souvent des facteurs précipitants, dont l'existence est connue depuis près de 50 ans (**figure 3**). Plusieurs facteurs précipitants ont été rapportés dans les principales séries publiées d'EH clinique et d'EH minime. Il est donc logique de penser que l'éviction de ces différents facteurs pourrait aider à la résolution de la poussée d'EH, prévenir la récidive (prophylaxie secondaire), et prévenir la survenue de l'EH (prophylaxie primaire). Il s'agit essentiellement de facteurs non spécifiques liés aux autres complications de la cirrhose (hémorragie digestive, infection, déshydratation-traitements diurétiques, pertes digestives, troubles métaboliques-hyponatrémie, alcalose hypokaliémique, insuffisance rénale). Les mécanismes impliqués sont différents selon les facteurs et comprennent l'augmentation de l'ammoniémie, la présence d'un syndrome inflammatoire, ou encore une agression neurologique propre. Ces facteurs pourraient favoriser l'EH. Il a été montré que le contrôle d'un ou de plusieurs facteur(s) favorisant(s), présents dans environ 50 % des cas, permettait dans environ 90 % des cas d'améliorer les symptômes (18). Certains d'entre eux méritent une attention particulière.

Troubles ioniques

La perturbation la plus fréquemment mise en cause est l'hyponatrémie (19). L'hyponatrémie est responsable d'un œdème cérébral avec hypo-osmolarité extra-cellulaire, compensée par une diminution intra-cellulaire dans les astrocytes d'organites hype-

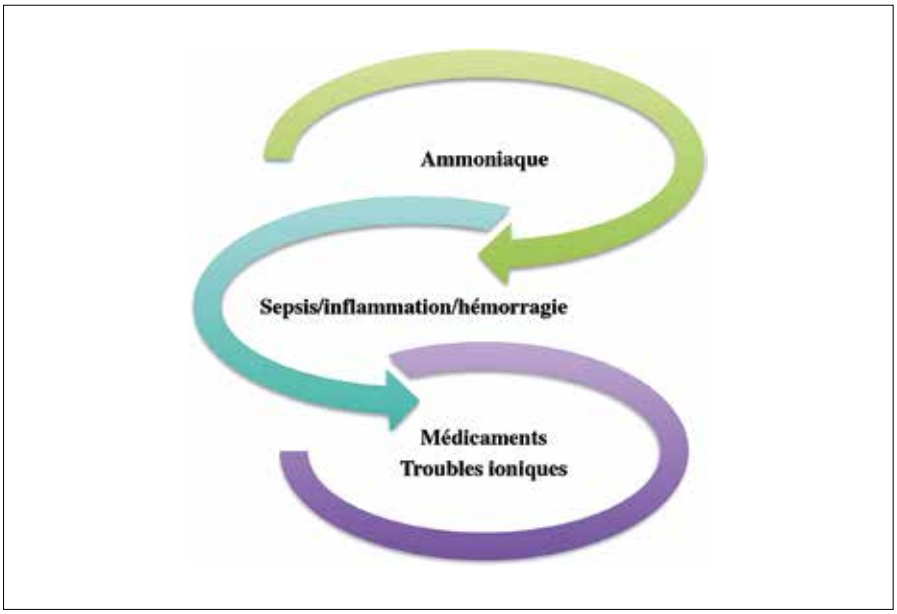


Figure 3 : Ammoniaque et facteurs précipitants comme mécanismes de l'EH

rosmolaires tels que le myo-inositol. Plusieurs études sur un grand nombre de patients ont confirmé que l'hyponatrémie était un facteur de risque indépendant de survenue d'une EH. Il faut également noter que l'hyponatrémie est un facteur associé à la non-réponse au traitement pharmacologique par lactulose chez les patients ayant une EH clinique (20). Ces résultats suggèrent donc qu'il existe un lien direct entre l'hyponatrémie et l'EH. La prévention de l'hyponatrémie apparaît donc essentielle chez les patients cirrhotiques. En l'absence de traitement médical réellement efficace, elle repose principalement sur la surveillance stricte du ionogramme plasmatique et sur l'adaptation précoce des doses de diurétiques pour maintenir une natrémie si possible > 135 mmol/L et dans tous les cas > 130 mmol/L.

Syndrome inflammatoire et sepsis

Les patients cirrhotiques ont une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fungiques (21). Le rôle délétère du sepsis comme facteur précipitant de l'EH clinique est une notion classique et ancienne (22, 23). Le rôle de ces facteurs dans la physiopathologie de l'EH minime a été moins bien étudié, mais le lien entre syndrome inflammatoire et anomalies cognitives au cours de l'EH minime semble important. Il est donc logique de penser que la prévention et le traitement approprié du sepsis sont des éléments importants pour prévenir l'EH (24).

Hémorragie digestive

L'hémorragie digestive est responsable fréquemment d'encéphalopathie clinique. L'urgence de la situation et l'état souvent précaire du patient ne se prêtent pas aisément à la recherche d'une EH minime. Les données de la littérature intéressent essentiellement l'EH clinique. Le développement de l'EH dans cette situation est multifactoriel (aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire, majoration de l'ammoniémie par digestion des protéines sanguines, syndrome inflammatoire et infections). La relation entre hémorragie digestive, augmentation de l'ammoniémie et encéphalopathie clinique est bien connue (23, 25). Une prophylaxie primaire par lactulose au cours d'une hémorragie digestive réduisait significativement l'incidence de l'EH (26, 27).

Constipation : La constipation est une plainte assez fréquente chez les patients cirrhotiques. La physiopathologie est probablement multifactorielle (dysautonomie digestive, diabète, ascite) (28). Elle est classiquement décrite comme un facteur favorisant de l'EH en rapport avec le ralentissement du transit digestif responsable d'une augmentation de la pullulation bactérienne (29).

Médicaments : Inhibiteurs de la pompe à protons, bêta-bloquants et sédatifs/benzodiazépines ont été incriminés dans la survenue d'une EH, avec des niveaux de preuve faible. Il semble cependant prudent de réévaluer systématiquement la balance bénéfice/risque et le caractère approprié de prescription de ces médicaments chez les patients cirrhotiques.

> La correction des facteurs précipitants fait partie intégrante du traitement curatif et préventif de l'EH clinique et minime.

Traitement curatif et préventif de l'encéphalopathie hépatique clinique et de l'encéphalopathie hépatique minime

Traitement de la poussée d'EH clinique

Traitement du facteur précipitant. *cf.* chapitre précédent.

Disaccharides non absorbables. Le **lactulose** est un disaccharide non absorbable composé de fructose et de galactose qui est métabolisé par les bactéries de la flore intestinale en acide acétique et acide lactique. Cette acidification du milieu colique crée un environnement hostile à la survie des bactéries uréasiques productrices d'ammoniaque (NH3) et favorise la conversion du NH3 en ions ammonium (NH4+) non absorbables et donc facilement éliminés par l'effet laxatif du lactulose. Le lactitol est un autre dissacharide non absorbable.

Dans une méta-analyse récente (18, 30) sur 31 essais, les disaccharides non absorbables étaient associés à une résolution significativement plus fréquente de l'EH clinique et à une réduction de la mortalité. De façon attendue, les disaccharides non absorbables étaient associés à une augmentation non significative des effets secondaires non sévères, comme la diarrhée, les ballonnements et les nausées. Cette méta-analyse permet de valider les disaccharides non absorbables comme traitement curatif de première ligne pour l'EH clinique, en accord avec les recommandations internationales publiées en 2014 (1, 14). Le **polyéthylène glycol** (PEG) augmente l'excrétion de l'ammoniaque par son effet laxatif osmotique, et pourrait représenter une alternative au lactulose, mais le niveau de preuve reste encore trop faible. **L'association albumine +/- lactulose** pourrait présenter un intérêt sur la résolution de l'EH clinique (31), ces résultats restent à confirmer.

La **rifaximine** est un antibiotique à large spectre ayant un faible passage systémique, limitant ainsi la toxicité systémique et le risque de développer des résistances bactériennes. Plutôt que de modifier le microbiote intestinal, la rifaximine semble avoir un effet direct sur la fonction bactérienne et la virulence en altérant leur capacité à se transloquer (32). Dans une méta-analyse récente comparant la rifaximine au placebo (ou aux disaccharides non absorbables/autres antibiotiques) (33), la rifaximine avait un effet bénéfique sur la résolution complète de l'EH et diminuait le risque de décès (12 essais randomisés contrôlés, 1 007 patients : RR= 0,64, IC95% : 0,43-0,94). Cependant, les biais potentiels contenus dans les essais ne permettent pas de recommander la rifaximine seule comme traitement de l'EH clinique. **L'association rifaximine + lactulose** pourrait avoir un effet dans un essai, ces résultats méritent confirmation (34).

Les **probiotiques** : Il existe de nombreux essais sur les probiotiques, mais surtout dans le champ de l'EH minime. Il reste encore de nombreuses zones d'ombre (dose, durée de traitement) à éclaircir avant d'utiliser en routine les probiotiques dans l'EH clinique.

Le **flumazénil** est un antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines qui peut avoir un effet bénéfique sur l'EH en modulant le tonus GABA-ergique qui est élevé chez ces patients, conduisant à une neuro-inhibition. Une méta-analyse réalisée en 2002 montrait que le flumazénil était associé à une amélioration clinique et électroencéphalographique de l'EH (35), résultat non confirmé dans une méta-analyse plus récente (36). Son utilisation pourrait être intéressante dans les cas d'EH secon-

daire à une prise de benzodiazépines et dans des situations d'EH au stade de coma pour tenter d'éviter une intubation trachéale.

Les **épurateurs de l'ammoniaque** sont classiquement indiqués chez les patients ayant des déficits enzymatiques du cycle de l'urée. Ces traitements permettent de diminuer l'ammoniémie en augmentant l'excrétion azotée urinaire de la glutamine sous forme de phénylacétylglutamine (PAGN) après la conjugaison de l'acide phénylacétyl à la glutamine, évitant ainsi la recirculation de la glutamine et sa transformation en ammoniaque par les glutaminases entérocytaires (37). Ces médicaments comprennent le phénylbutyrate de sodium (38), le phénylbutyrate de glycérol (39) et l'ornithine phénylacétate (40). D'autres molécules permettent de diminuer l'ammoniémie, comme le benzoate de sodium et surtout la L-ornithine-L-aspartate (LOLA) qui a déjà été recommandée par l'EASL/AASLD en 2014 (1, 14), en utilisation intraveineuse (l'administration *per os* est inefficace) ; ce médicament n'étant pas commercialisé en France, nous ne détaillerons pas davantage les résultats et ne ferons pas de recommandation à ce sujet.

Le traitement de la poussée d'EH clinique repose sur la reconnaissance et le traitement du ou des facteur(s) précipitant(s) et sur le traitement par lactulose ou lactitol.

Prophylaxie secondaire après une poussée d'EH clinique

Les **disaccharides non absorbables** : Deux essais incluant 298 patients concernaient la prévention secondaire de l'EH clinique et montraient que les disaccharides non absorbables diminuaient significativement le risque de récidive de l'EH (RR= 0,44, IC95 %: 0,31-0,64) (41, 42). Il est recommandé par toutes les sociétés savantes d'utiliser en première intention le lactulose (ou lactitol) pour prévenir la récidive de l'EH clinique.

La **rifaximine** : Un essai international, en double aveugle, contrôlé contre placebo, réalisé chez 299 patients cirrhotiques ayant eu dans les 6 mois au moins deux épisodes résolutifs d'EH clinique, a montré que la rifaximine 550 mg deux fois par jour (environ 90 % des patients prenaient aussi du lactulose) réduisait de 58 % le risque de récidive de l'EH par rapport au placebo (p < 0,001) et de 50 % le risque d'une hospitalisation pour EH au cours de la période d'étude de 6 mois (p= 0,01) (43), avec une amélioration de la qualité de vie. Pour prévenir la récidive de l'EH clinique, il est donc recommandé d'ajouter la rifaximine en cas d'échec du lactulose seul. Il est difficile de recommander d'utiliser la rifaximine seule pour prévenir la récidive de l'EH car il n'y a pas d'essai ayant évalué effectivement la rifaximine au placebo ; dans l'essai randomisé contrôlé de Bass et al.[43], environ 10% des patients seulement ont reçu soit de la rifaximine, soit le placebo et aucune analyse n'a été réalisée dans ce sous-groupe de patients. Les experts suggèrent que la rifaximine seule peut être utilisée pour prévenir la récidive de l'EH lorsque le lactulose est mal toléré ; l'ensemble des experts s'accorde à dire que l'utilisation de la rifaximine seule est fréquente car la plupart de ces malades ne parviennent pas à poursuivre le lactulose au long cours du fait des effets indésirables (diarrhée, ballonnements, etc.).

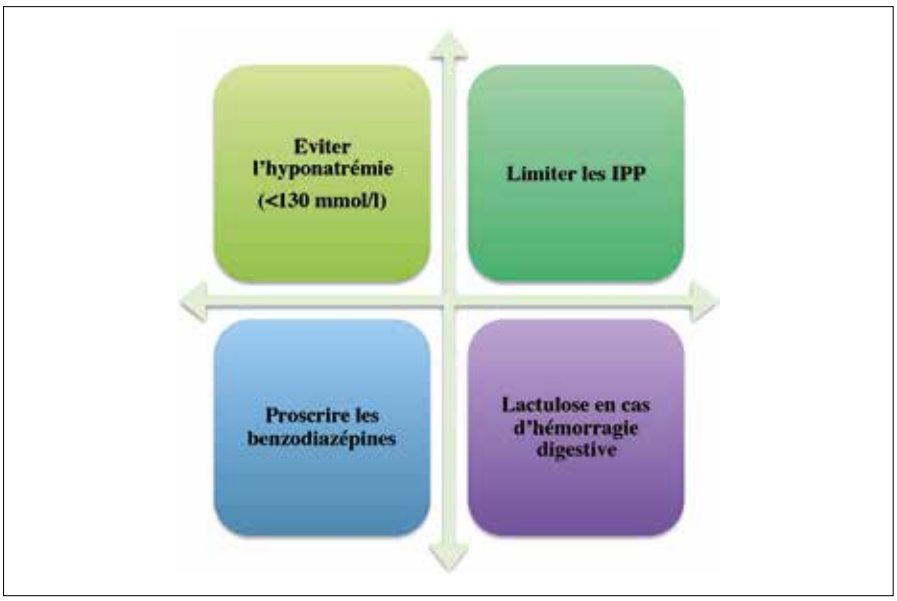


Figure 4 : Prévention primaire de l'EH : éviction des facteurs précipitants et lactulose en cas d'hémorragie digestive

Un disaccharide non absorbable (lactulose ou lactitol) doit être utilisé pour prévenir la récidive de l'encéphalopathie hépatique, et il convient d'ajouter de la rifaximine en cas d'échec.
La rifaximine peut être utilisée seule lorsque le lactulose est mal toléré.

Prophylaxie primaire de l'EH clinique

La présence d'une EH minime étant un facteur de risque d'EH clinique, le traitement de l'EH minime est considéré comme un traitement préventif de l'EH clinique. L'éviction des facteurs précipitants fait donc partie de la prophylaxie primaire de l'EH. De plus, il existe une situation où une prophylaxie primaire de l'EH clinique est recommandée : l'hémorragie digestive où un traitement par lactulose doit être prescrit (**figure 4**). La **figure 5** reprend les modalités de prévention et traitement de l'EH clinique en fonction de la situation clinique.

Il est conseillé d'administrer du lactulose en prophylaxie primaire de l'encéphalopathie hépatique en cas d'hémorragie digestive haute.
Le traitement de l'EH minime est une prophylaxie primaire de l'EH clinique.

Traitement de l'EH minime

La prévention primaire de l'EH est un enjeu important dans la prise en charge de la cirrhose. Peu d'études thérapeutiques se sont spécifiquement intéressées aux patients avec EH minime. La principale raison est l'absence de méthode diagnostique simple et consensuelle.

Outre la détection et le contrôle de potentiels facteurs favorisants, les

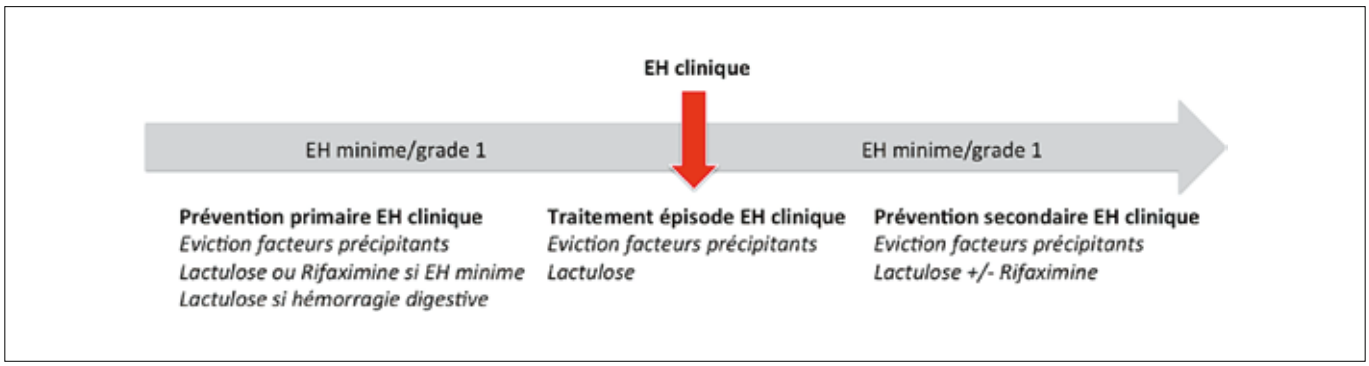


Figure 5 : Prévention et traitement de l'EH clinique en fonction de la situation clinique

traitements de l'EH minime sont basés sur une modification du microbiote digestif (réduction de la pullulation bactérienne, accélération du transit digestif ou modification qualitative de la flore digestive (antibiothérapie, probiotiques)) afin de réduire l'hyperammoniémie.

Disaccharides non absorbables (lactulose, lactitol) : Depuis 20 ans, de nombreuses études, avec une méthodologie plus ou moins satisfaisante, ont évalué l'efficacité des disaccharides non absorbables, considérés comme prébiotiques, dans la prise en charge de l'EH. Trois méta-analyses montrent une efficacité du lactulose par rapport au placebo sur l'amélioration des fonctions cognitives (30, 44, 45).

Une des difficultés soulevées par les études avec les disaccharides non absorbables est la tolérance au long cours du traitement, notamment sur le plan digestif, pouvant ainsi réduire le rapport bénéfice/risque du traitement en raison d'arrêts prématurés et d'une compliance insuffisante (6, 46).

Rifaximine : Une étude réalisée chez 42 patients avec EH minime a montré que le traitement par rifaximine améliorait significativement les performances cognitives et réduisait significativement les erreurs de conduites (76 % *vs* 31 %, p< 0,013) chez les patients avec EH minime amenés à conduire un véhicule (47). Dans une autre étude randomisée en double aveugle contre placebo le traitement par rifaximine de 115 patients avec EH minime améliorait significativement les performances cognitives des patients traités et leur qualité de vie après 2 et 8 semaines de traitement. La tolérance au traitement était jugée satisfaisante (48). Une récente étude randomisée ouverte comparant rifaximine (n= 57) et lactulose (n= 55) n'a pas mis en évidence de différence significative après 3 mois de traitement entre les groupes de malades traités en termes de résolution de l'EH minime (73,7 % groupe rifaximine *vs* 69,1 % groupe lactulose, p= NS), ni en terme d'amélioration de la qualité de vie (49). La tolérance était jugée meilleure dans le groupe rifaximine.

Malgré l'hétérogénéité des études disponibles, il semble raisonnable de recommander l'utilisation de lactulose ou de rifaximine pour le traitement de l'EH minime, en raison du fardeau que représente celle-ci en termes de qualité de vie, de réadmissions et de survenue d'EH clinique, et de l'innocuité de ces traitements.

Probiotiques, symbiotiques : L'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de l'EH minime reste équivoque essentiellement en raison de la qualité méthodologique insuffisante des nombreux essais publiés (faible effectif, durée courte, variabilité nutritionnelle des populations étudiées), du caractère très variable des traitements évalués (type de substances, posologie) et des objectifs analysés.

> **Il est suggéré de traiter tous les malades ayant une encéphalopathie hépatique minime par lactulose ou rifaximine pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque d'encéphalopathie hépatique clinique.**

Prise en charge non médicamenteuse de l'encéphalopathie hépatique

Prise en charge nutritionnelle, acides aminés ramifiés

La malnutrition protéique a bien été documentée au cours de la cirrhose et sa sévérité est directement corrélée à la gravité de la maladie du foie (50-52). L'évaluation de la sarcopénie est probablement le meilleur outil pour évaluer l'état nutritionnel (53). En dehors du contexte de la cirrhose, la sarcopénie est estimée en combinant l'évaluation de la masse musculaire (par absorptiométrie, impédancemétrie ou scanner) et celle de la force musculaire (54). Chez les patients atteints de cirrhose, la détermination de la masse musculaire sur le scanner est la technique qui a été la plus évaluée (55). Il n'existe toutefois pas, pour l'instant, de valeur consensuelle définissant les seuils anormaux et des travaux multicentriques doivent être réalisés (56).

Il existe de nombreux arguments suggérant que la dénutrition, et en particulier la sarcopénie, favorise la production accrue d'ammoniaque, principal composé impliqué dans l'encéphalopathie. De plus, l'hyperammoniémie favorise la dénutrition protéique, contribuant ainsi à majorer la sarcopénie (57). Néanmoins, aucun impact d'une renutrition protéique sur l'EH n'a été documenté dans la littérature. Les recommandations sont donc celles appliquées chez tous les patients cirrhotiques : apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement (58). Des études sont en cours sur la qualité des protéines ingérées, le rythme, la fréquence et l'heure des repas, dont les résultats sont attendus. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à une restriction protéique en dehors de la phase aiguë de l'encéphalopathie hépatique et pour une courte durée.

Les acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) sont métabolisés par le muscle squelettique, contrairement aux autres acides aminés, qui sont métabolisés par le foie, parmi lesquels les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine,

méthionine). En cas de cirrhose, les concentrations plasmatiques des acides aminés ramifiés sont abaissées alors que celles des acides aminés aromatiques sont élevées. L'apport d'acides aminés ramifiés pourrait faciliter la détoxification de l'ammoniaque en augmentant la synthèse de glutamine et entraîner une diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (59).

Bien que les acides aminés ramifiés aient montré un bénéfice en termes de récidive de l'EH (60-63), ils ne sont pas utilisés en France car non commercialisés et non remboursés. Il est cependant possible de s'en procurer sous forme de suppléments alimentaires, utilisés par de nombreux sportifs. Ils ont probablement un intérêt en cas d'intolérance du régime protidique.

Des apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement doivent être administrés aux patients cirrhotiques.

Éducation thérapeutique

Il n'existe pas d'étude spécifique sur l'influence de l'éducation thérapeutique chez les patients avec EH. Cependant, en raison de l'altération de la qualité de vie, du défaut d'observance des prescriptions et du fardeau pour les aidants, il semble raisonnable de proposer une éducation thérapeutique aux patients atteints d'EH et leurs aidants.

Situations particulières

EH et TIPS

La création d'un shunt, associée parfois à une détérioration de la fonction hépatocellulaire, a pour conséquence une accumulation de substances neurotoxiques, favorisant l'EH. L'EH survient dans 35 % des cas environ. Tous les travaux mettent en évidence une meilleure perméabilité des prothèses couvertes à court, moyen et long terme sans augmentation du risque d'encéphalopathie. Il faut donc abandonner les prothèses non couvertes. Les contre-indications liées à l'EH diffèrent en fonction de l'indication du TIPS. En cas d'hémorragie digestive réfractaire par rupture de varices, il n'existe pas de contre-indication au TIPS (dit de sauvetage) puisqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans le contexte de l'hémorragie digestive chez des patients à haut risque de récidive (TIPS préemptif), les études publiées (ERC, méta-analyses et études cas-témoins) n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de l'EH après TIPS par rapport au groupe contrôle (64-67). L'EH clinique n'était pas un critère d'exclusion des essais randomisés contrôlés. L'EH clinique n'est donc pas une contre-indication au TIPS préemptif.

Les différents travaux publiés ne décrivent pas toujours l'existence d'une EH avant ou après le TIPS. Aucun n'a étudié les facteurs de risque d'EH après TIPS dans le contexte du TIPS de sauvetage.

Dans le contexte d'un TIPS programmé, soit pour ascite réfractaire, soit en prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive, toutes les études publiées ont exclu les patients avec des signes cliniques d'EH au moment de l'inclusion. On ne peut donc pas proposer cette thérapeutique en cas d'EH clinique. Un antécédent d'EH clinique est un facteur de risque d'EH après TIPS. Il est classique de considérer qu'un épisode unique d'EH clinique n'est pas une contre-indication à la création d'un TIPS non-urgent, mais que la décision doit être collégiale et au cas par cas. Ainsi, au cas par cas, on pourra préférer un TIPS ou une alternative thérapeutique (greffe) si elle est disponible. En conséquence, la faisabilité d'une greffe hépatique doit être discutée chez tous les patients chez qui on pose une indication de TIPS. La **figure 6** reprend les circonstances où l'EH peut être une contre-indication au TIPS en fonction des indications du TIPS.

La couverture de la prothèse et son diamètre ne modifient pas l'incidence de l'EH après TIPS. Si une EH survient après la pose du TIPS, elle doit être traitée de façon habituelle à l'aide des traitements disponibles, tels que le lactulose et/ou la rifaximine (*cf.* chapitre correspondant). L'EH est dite réfractaire lorsqu'il persiste des signes d'EH malgré un traitement médical bien mené. On peut alors proposer des modifications du *shunt* (recalibrage, occlusion). Enfin, une étude randomisée récente encore non publiée montre un bénéfice de la rifaximine en prophylaxie primaire de l'EH post-TIPS. Cette molécule sera donc probablement indiquée avant TIPS dans les mois qui viennent.

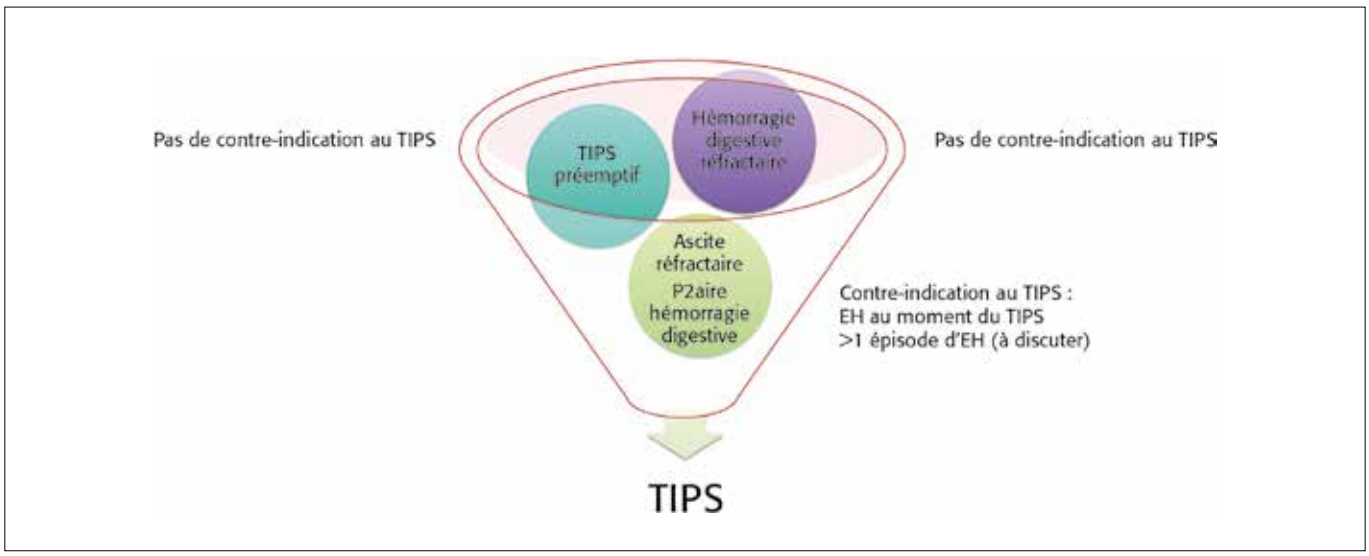


Figure 6 : EH et contre-indication au TIPS en fonction de l'indication du TIPS

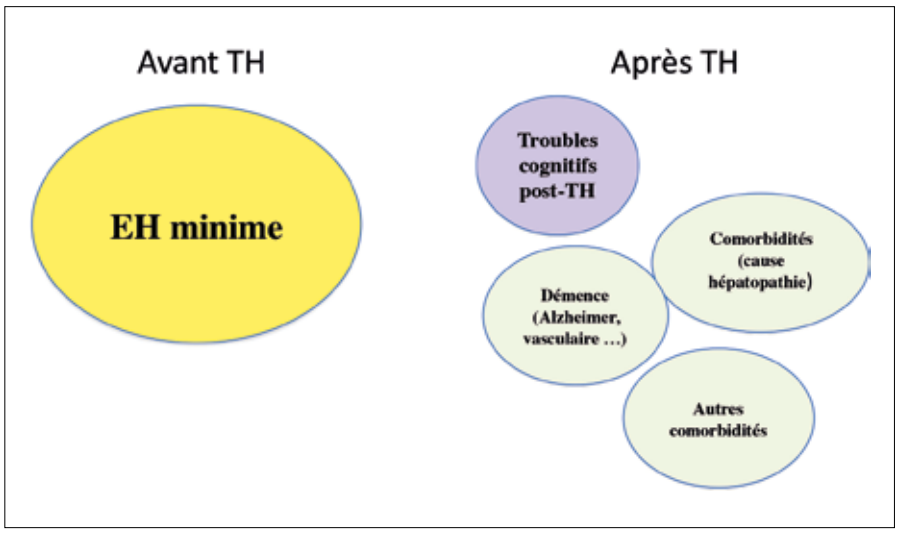


Figure 7 : troubles cognitifs avant et après transplantation hépatique

Un épisode unique d'EH clinique n'est pas une contre-indication formelle à la création d'un TIPS non urgent, dont l'indication doit être discutée au cas par cas.
La rifaximine sera probablement indiquée dans les mois qui viennent en prévention primaire de l'EH post-TIPS

EH et transplantation hépatique

L'EH est une indication de transplantation hépatique (TH). Isolée, elle peut faire l'objet d'une demande de composante expert. Il est très important d'éliminer les diagnostics différentiels lorsqu'on pose le diagnostic d'EH avant transplantation. Le bilan neurologique doit donc être particulièrement bien conduit chez ces patients (cf. chapitre diagnostic paraclinique). Il est classique de considérer que l'EH va régresser après greffe, et que si des troubles neurocognitifs persistent ou s'aggravent, ils sont liés à une autre étiologie. De plus, la transplantation en soi favorise les troubles neurocognitifs après greffe. Les étiologies de troubles neurocognitifs avant et après greffe sont détaillées dans la **figure 7**. Il est donc particulièrement important de bien informer le patient et les aidants de ce risque et de peser le bénéfice de la transplantation avec eux.

Conclusion

Les progrès récents dans la prise en charge des complications de la cirrhose, dont par exemple la mise en place précoce de TIPS après une hémorragie digestive, et l'augmentation de la survie qui en résulte, amènent de plus en plus souvent les cliniciens à être confrontés à des patients présentant une EH. Il existe un effort récent de la communauté médicale pour standardiser les modalités diagnostiques et thérapeutiques, et des progrès thérapeutiques récents, qui vont avec une meilleure connaissance de la maladie. Cependant l'EH reste une maladie sévère, grévant le pronostic et la qualité de vie des patients, et des efforts particuliers pour la dépister et traiter précocement doivent encore être faits, afin de diminuer le fardeau lié à cette pathologie, et de faire reculer l'indication de la transplantation hépatique dans ce contexte.

Références

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J *et al*. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60:715-35.
2. Romero-Gomez M, Montagnese S et Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2015;62:437-47.
3. Weiss N, Jalan R et Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. Intensive Care Med 2018;44:231-234.
4. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML *et al*. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. Hepatology 1994;20:46-55.
5. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ *et al*. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30:890-5.
6. Prakash RK, Kanna S et Mullen KD. Evolving concepts: the negative effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis. Clin Ther 2013;35:1458-73.
7. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K *et al*. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35:716-21.
8. Foley JM, Watson CW et Adams RD. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. Trans Am Neurol Assoc 1950;51:161-5.
9. Campagna F, Montagnese S, Ridola L *et al*. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology 2017;66:198-208.
10. Kundra A, Jain A, Banga A *et al*. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. Clin Biochem 2005;38:696-9.
11. Nicolao F, Efrati C, Masini A *et al*. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. J Hepatol 2003;38:441-6.
12. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D *et al*. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003;114:188-93.
13. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP *et al*. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. Hepatology 2019.
14. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;61:642-59.
15. Guerit JM, Amantini A, Fischer C *et al*. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29:789-96.
16. Gronbaek H, Johnsen SP, Jepsen P *et al*. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. BMC Gastroenterol 2008;8:16.
17. Pal G, Lin MM, Laureno R. Asterixis: a study of 103 patients. Metab Brain Dis 2014;29:813-24.
18. Gluud LL, Vilstrup H et Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2016:Cd003044.

19. Guevara M, Baccaro ME, Torre A *et al*. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1382-9.

20. Sharma P, Sharma BC et Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Liver Int 2009;29:1365-71.

21. Nadim MK, Durand F, Kellum JA *et al*. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. J Hepatol 2016;64:717-35.

22. Iwasa M et Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: Ammonia toxicity and hyponatremia. Hepatol Res 2015;45:1155-62.

23. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB *et al*. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. J Hepatol 2011;54:640-9.

24. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I *et al*. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. J Hepatol 2013;59:243-50.

25. Jalan R, Olde Damink SW, Lui HF *et al*. Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. Metab Brain Dis 2003;18:37-49.

26. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC *et al.* Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:996-1003.

27. Wen J, Liu Q, Song J *et al.* Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Digestion 2013;87:132-8.

28. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N *et al.* Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006;101:1490-6.

29. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:537-47.

30. Gluud LL, Vilstrup H et Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;64:908-22.

31. Sharma BC, Singh J, Srivastava S *et al.* Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:1234-1239.

32. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ *et al.* Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. PLoS One 2013;8:e60042.

33. Kimer N, Krag A, Moller S *et al*. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:123-32.

34. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK *et al*. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2013;108:1458-63.

35. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF *et al*. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:361-72.

36. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY *et al.* Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2017;8:Cd002798.

37. Jalan R, Wright G, Davies NA *et al*. L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Med Hypotheses 2007;69:1064-9.

38. Weiss N, Tripon S, Lodey M *et al.* Treating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted to ICU with sodium phenylbutyrate: a preliminary study. Fundam Clin Pharmacol 2018;32:209-215.

39. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P *et al*. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. Hepatology 2014;59:1073-83.

40. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA *et al*. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014;174:1727-33.

41. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol 2012;107:1043-50.

42. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A *et al.* Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology 2009;137:885-91, 891.e1.

43. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A *et al*. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010;362:1071-81.

44. Shukla S, Shukla A, Mehboob S *et al*. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:662-71.

45. Luo M, Li L, Lu CZ *et al*. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:1250-7.

46. Henderson PK et Herrera JL. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? Clin Liver Dis 2015;19:487-95.

47. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB *et al.* Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2011;140:478-487.e1.

48. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP *et al*. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011;106:307-16.

49. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA *et al*. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Liver Int 2016;36:378-85.

50. Alberino F, Gatta A, Amodio P *et al*. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Nutrition 2001;17:445-50.

51. Campillo B, Paillaud E, Uzan I *et al.* Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. Clin Nutr 2004;23:551-9.

52. Merli M, Giusto M, Gentili F *et al.* Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. Liver Int 2010;30:208-14.

53. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C *et al.* Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:328-34.

54. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010;29:154-9.

55. Durand F, Buyse S, Francoz C *et al.* Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. J Hepatol 2014;60:1151-7.

56. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol 2019;70:172-193.

57. Dasarathy S et Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. J Hepatol 2016;65:1232-1244.

58. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R *et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology 2013;58:325-36.

59. Dam G, Ott P, Aagaard NK *et al*. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. Metab Brain Dis 2013;28:217-20.

60. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T *et al.* Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol 2018;53:427-437.

61. Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al*. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124:1792-801.

62. Park JG, Tak WY, Park SY *et al*. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6580.

63. Setoyama H, Tanaka M, Nagumo K *et al*. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients. J Gastroenterol 2017;52:754-765.

64. Deltenre P, Trepo E, Rudler M *et al*. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:e1-9.

65. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C *et al*. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med 2010;362:2370-9.

66. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K *et al*. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. J Hepatol 2013;58:45-50.

67. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL *et al*. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:1074-80.

5.

Les cinq points forts

- Une encéphalopathie hépatique clinique ou minime doit être recherchée chez tous les patients atteints de cirrhose, car il s'agit d'une pathologie sévère, grevant le pronostic et pour laquelle il existe des traitements.
- Toute première évaluation d'un trouble neurologique chez un patient cirrhotique doit comprendre un bilan clinique et paraclinique pour éliminer un diagnostic différentiel ou associé. Le dosage de l'ammoniémie et une imagerie cérébrale de préférence par IRM sont indispensables. Une valeur normale d'ammoniémie remet en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.
- La correction des facteurs précipitants fait partie intégrante du traitement curatif et préventif de l'encéphalopathie hépatique.
- Le traitement de la poussée d'encéphalopathie hépatique clinique repose sur la reconnaissance et le traitement du ou des facteur(s) précipitant(s) et sur l'administration d'un disaccharide non absorbable de type lactulose ou lactitol.
- Un disaccharide non absorbable doit être utilisé pour prévenir la récidive de l'encéphalopathie hépatique, auquel il faut ajouter en cas d'échec de la rifaximine. La rifaximine peut être utilisée seule lorsque le lactulose est mal toléré.

Notes

Les critères de qualité de la coloscopie et de la préparation colique Recommandations SFED-CNPHGE et ESGE 2019

Patrice PIENKOWSKI

Clinique du Pont de Chaume, 82017 Montauban Cedex, France
ppienkowski@clinique-pontdechaume.fr

LIENS D'INTÉRÊT

NORGINE (Participation à la rédaction d'une brochure sur le Taux de Détection des Adénomes, 2018)

MOTS-CLÉS

Préparation colique, TDA, Compte-rendu

Introduction

La coloscopie est un examen majeur pour la prévention, le dépistage et le diagnostic des lésions colorectales. Il s'en pratique près d'1,5 million en France chaque année selon les estimations de la SFED (1). La qualité du service rendu doit être à la hauteur des attentes légitimes, tant de nos patients/usagers que des pouvoirs publics et des financeurs. Tout doit donc être mis en œuvre pour un examen de grande qualité garantissant aux patients à la fois performance, sécurité, confort et limitant au maximum les risques d'erreur ou d'omission. Cette exigence de qualité concerne toutes les procédures qu'elles soient dans le cadre du diagnostic et du soin ou du dépistage et de la prévention. Pendant longtemps, les seules recommandations disponibles dans ce domaine étaient celles de l'*American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), actualisées en 2015 (2,3) ; en 2017 sont publiées les recommandations européennes de l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) (4). Sensibilisées par les importantes disparités de pratique observées tant dans la rédaction du compte-rendu d'examen que dans le taux de détection des adénomes (5,6), les sociétés savantes de la profession (SFED et SNFGE) ont mis en place sous l'égide du Centre National Professionnel (CNP-HGE) un groupe de réflexion multi-sociétés ayant pour objectif de valider au niveau national les critères de qualité requis pour la coloscopie et la rédaction du compte-rendu. Cette démarche a abouti à la publication début 2019 de deux recommandations (7,8). La préparation colique, facteur prépondérant dans la qualité de l'examen et la détection lésionnelle, a fait l'objet de recommandations spécifiques, d'abord sous la forme d'un travail coopératif SFED-SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation) (9) puis plus récemment de l'ESGE publiées en Août 2019 (10).

Méthodologie

Les recommandations SFED-CNPHGE

Un groupe de réflexion, représentatif des différentes composantes de la profession impliquées dans cette thématique (sociétés savantes, associations professionnelles et syndicat), a été mis en place sous l'égide du CNP-HGE. La SFED, en charge du pilotage, a coordonné le travail de trois groupes : critères de qualité de la coloscopie, qualité du compte-rendu de coloscopie, formation et amélioration des pratiques. L'objectif était d'aider la profession à améliorer les performances de la coloscopie et élaborer un référentiel qualité pour toutes les coloscopies réalisées en France.

Le groupe de travail sur les critères de qualité de la coloscopie s'est largement inspiré des recommandations européennes, notamment le choix de sept domaines : pré-procédure, caractère complet de la coloscopie (« complétude »), identification de la pathologie, prise en charge de la pathologie, complications, vécu des patients et post-procédure (**tableau 1**) et la hiérarchisation en critères majeurs (cible à atteindre immédiatement) et critères mineurs (objectif souhaitable à terme).

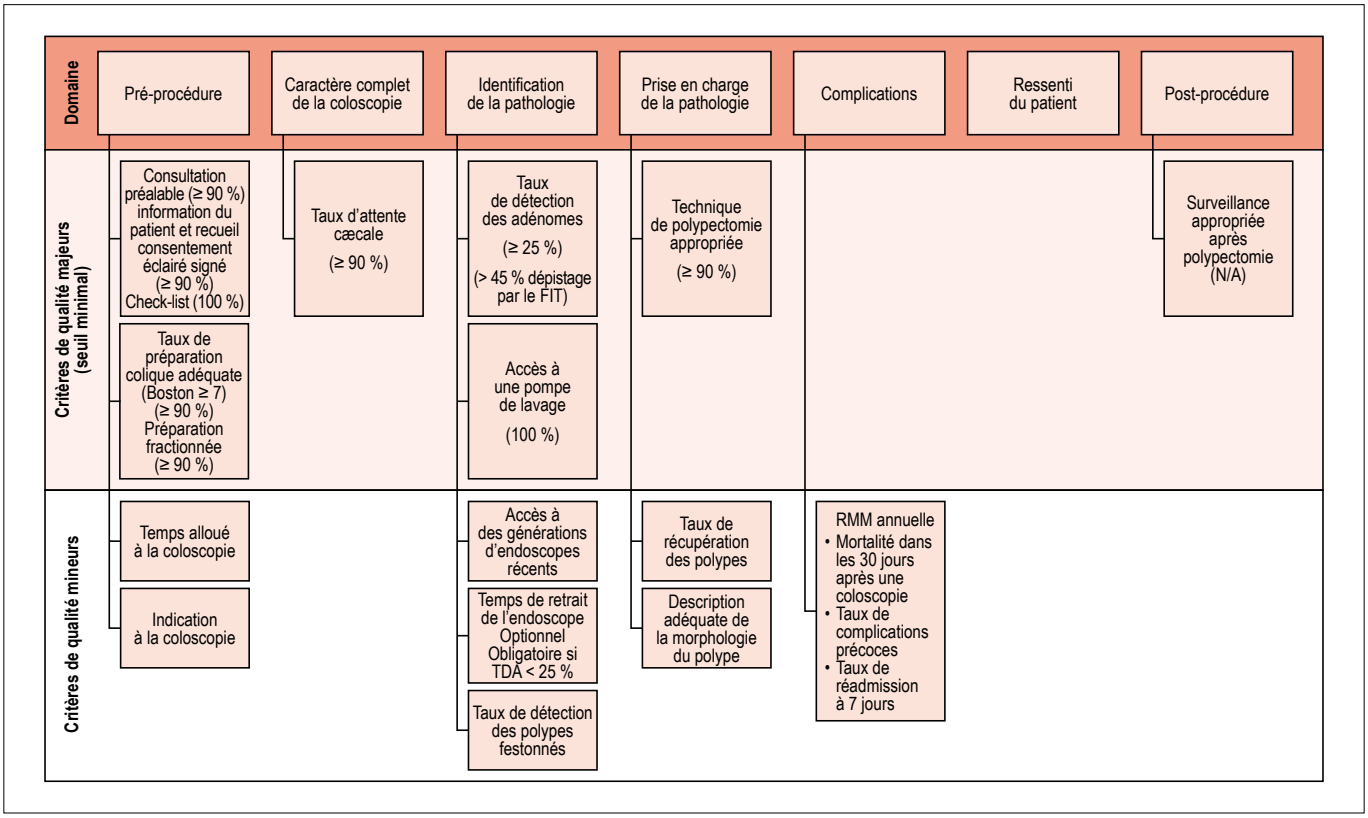


Tableau 1 : Les critères chronologiques de la SFED et leur niveau d'exigence (7)

Les recommandations de l'ESGE (sur la préparation colique) (10)

Il s'agit d'une mise à jour des recommandations publiées en 2013 de même méthodologie (11). La recherche bibliographique (Medline et Cochrane) a porté sur les études contrôlées publiées entre 2014 (postérieurement aux recommandations précédentes de 2013) et décembre 2018. À chaque assertion sont attribués une valeur semi-quantitative (Recommandation Forte-Moyenne-faible), reflet de la conviction du groupe d'experts et un niveau de preuve (« Quality Evidence ») reflétant la pertinence scientifique tirée de l'analyse bibliographique. Cette dernière notion est essentielle à connaître car susceptible de pondérer l'affirmation correspondante qui reste une recommandation d'experts et non une obligation réglementaire. À titre d'exemple le choix d'un Taux de Détection d'Adénome (TDA) de 35 % chez la femme et 45 % chez l'homme pour toute coloscopie post-FIT mentionné dans les recommandations américaines (12) repose sur un faible niveau de preuve («*Weak recommendation; very low quality evidence*») ; cette recommandation est validée par la communauté scientifique et dans la pratique mais ne saurait être dans ces conditions un seuil contraignant et opposable.

Les recommandations

Pour l'exhaustivité, le lecteur est invité à consulter directement à la source les recommandations publiées (7-10). Dans un esprit de présentation simplifiée et de concision, seules les recommandations les plus importantes seront exposées dans ce qui suit et développées à la lumière de l'abondante bibliographie disponible tant en Europe qu'aux États-Unis.

La Consultation préalable

La phase de pré-procédure concerne tout ce qui a lieu en amont de l'acte proprement dit ; elle repose sur, et justifie la consultation pré-endoscopique. Cette étape est capitale pour la suite et indispensable ; elle doit être réalisée pour au moins 90 % des procédures (SFED : critère majeur).

Cette consultation permet :

- de valider l'indication de l'examen (notamment dans le cadre du suivi après polypectomie – recommandations HAS de 2013) ;
- d'identifier les co-morbidités et le contexte familial (patient vivant seul notamment) ;
- d'organiser, en collaboration avec les médecins anesthésiques, l'arrêt ou la modification des traitements anti thrombotiques : anticoagulants et anti-aggrégants plaquettaires (AAP) ;
- d'expliquer les modalités pratiques de l'examen ;
- de délivrer l'information sur le rapport bénéfices/risques et de recueillir le consentement à l'examen : une lettre d'information et le consentement signé du patient doivent être obtenus dans plus 90 % des cas (SFED : critère majeur). Cette procédure a l'avantage de la clarté et de la simplicité. Toutefois, la signature par le patient d'un document ne constitue pas en soi une preuve suffisante ; l'important est de documenter et de tracer pour tout moyen (lettre au médecin traitant, note médicale, ...) que l'information a été clairement délivrée à l'occasion d'un entretien individuel préalable.

Une attention toute particulière doit être portée à la prescription de la préparation colique qui doit être personnalisée en fonction des caractéristiques de chaque patient et du moment prévu pour l'examen ; il convient notamment d'identifier les sujets à risque pour lesquels certaines préparations seront à éviter (*cf. infra*) ainsi que les situations particulières perturbant la vidange gastrique (dia-

bète, maladie de Parkinson, grossesse, ...). Dans tous les cas, l'information doit être approfondie en insistant sur son importance pour le bon déroulement de l'examen («*enhanced information*», Critère ESGE 2).

La consultation préalable est donc la règle avant toute endoscopie y compris pour les patients hospitalisés, au même titre que la consultation pré-anesthésique. Il est toutefois possible dans certaines circonstances et sous certaines conditions de partager avec un autre praticien la charge du devoir d'information, notamment dans le cadre d'une activité en équipe, chacun conservant toutefois sa responsabilité propre (13).

Les principales recommandations SFED (Critères majeurs en gras) :

- **La consultation préalable est indispensable ; elle doit être réalisée dans 90 % des cas**
- **La note d'information et le consentement signé du patient doivent figurer dans 90 % des dossiers**
- **Le renseignement de la check-list doit être effectué en salle d'endoscopie pour tout patient (100 %)**
- Le taux d'indication adéquate de la coloscopie doit être ≥ 90 %
- Un temps minimal de 30 mn doit être programmé pour chaque examen (*cf. infra*)

La réalisation de l'examen (qualité de la préparation, complétude, temps alloué)

Qualité de la préparation colique

Une préparation colique inadéquate est associée à un moindre taux de détection lésionnel dans 2 méta-analyses récentes (14,15). Elle impacte plus généralement la qualité globale de l'examen notamment l'intubation caecale et la satisfaction du patient ; elle modifie le rythme de surveillance et majore le temps d'hospitalisation et le coût de la procédure.

Une attention toute particulière doit donc être portée à la préparation colique. Le facteur déterminant de la qualité de la préparation étant l'intervalle réduit entre la fin de la prise du produit laxatif et l'examen, la prise fractionnée «*Split-dosing*», conforme à de nombreuses recommandations (16,17) doit être privilégiée pour toute coloscopie programmée. Les nouvelles règles du jeûne pré-opératoire autorisent une anesthésie deux à trois heures après l'ingestion de liquides clairs (sauf situations particulières perturbant la vidange gastrique : diabète, maladie de Parkinson, grossesse, ...) (9). La prise fractionnée est supérieure en termes de tolérance, efficacité et observance (18) ; elle améliore significativement le taux de détection d'adénome et celui d'adénomes avancés (19). Il s'agit d'une recommandation forte de l'ESGE reposant sur un niveau de preuve élevé (Critère ESGE 6). Pour un examen réalisé l'après-midi, la prise de la totalité de la préparation le matin même est une alternative validée (Critère ESGE 7). Dans tous les cas il est recommandé de terminer la dernière dose de produit au plus tard 2 heures avant l'examen (Critère ESGE 8) ou 3 heures avant en cas de ralentissement supposé de la vidange gastrique (9).

Il existe des facteurs prédictifs de mauvaise préparation colique : co-morbidités, antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, constipation, traitement anti-dépresseur (20-22). Chez ces patients, la prescription pourrait être optimisée et personnalisée mais l'ESGE ne préconise pas l'utilisation de modèles prédictifs de préparation inefficace ou d'algorithmes d'aides à la prescription ; en particulier, la notion de constipation ne semble pas justifier de mesure spécifique particulière (Critère ESGE 12).

L'ESGE se positionne aussi assez nettement sur la nature de la préparation colique (Critère ESGE 9). En termes d'efficacité les PEG-4 litres sont globalement équivalents ou supérieurs aux autres protocoles (PEG avec adjuvants et non-PEG), mais au prix d'une acceptabilité moindre. Les effets secondaires communs à tous les protocoles de préparation colique (avec des degrés divers) sont le risque de déshydratation et les perturbations hydro-électroly-

Tableau 2 : Principaux effets secondaires et contre-indication des préparations coliques

Produit/ molécule	Effets secondaires Précautions d'emplois Contre-indication (CI)	Dénomination commerciale
PEG 4 litres Macrogol 3350 et 4000	Produit très sûr y compris en cas d'IRC et de cirrhose CI : ICC grade III et IV	COLOPEG™ FORTRANS™ KLEAN-PREP™
PEG 1 ou 2 litres avec ascorbate	CI : phénylcétonurie et déficit en G6PD, IRC (Clairance < 30ml/mn) et ICC	MOVIPREP™ PLENVU™
PEG 2 litres avec Citrate et Siméthicone	CI : IRC (Clairance < 30ml/mn), ICC, Insuffisance coronaire instable et IdM en phase aiguë	XIMEPEG™
Citrate de magnésium et picosulfate de sodium	CI : ICC, hypermagnésémie, rhabdomyolyse, ulcérations gastro-intestinales	CITRA-FLEET™ PICO-PREP™
Trisulfate (sodium, magnésium et potassium)	CI : ICC, IRC (Clairance < 30 ml/mn), ascite cirrhotique	IZINOVA™
Phosphate de sodium	Risque de toxicité rénale avec IRA différée par néphropathie phosphorémique +++ et de désordres hydro-électrolytiques sévères (hyperphosphorémie, hypokaliémie, hypocalcémie hyper ou hypo natrémie) CI : Grossesse, âge < 18 ans, IRC (Clairance < 60 ml/mn), troubles hydro-électrolytiques préexistants, ascite, ICC, Insuffisance coronaire récente < 6 mois	COLOKIT™ RECHOLAN FLEET Phosphosoda

(IRC : Insuffisance Rénale Chronique, ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive, IdM : Infarctus du Myocarde, IRA : Insuffisance Rénale Aiguë)

Tableau 3 : Les principales recommandations du consensus d'experts européen sur la qualité de la préparation colique (10)

Critère	Assertion	Niveau de recommandation	Niveau de preuve "Quality Evidence"
1 **Régime préalable**	Liquide clair ou sans résidu la veille	Forte	Modérée
2 **Explication de la préparation**	Instructions renforcées	Forte	Modérée
3 **Utilisations de prokinétiques**	Pas en routine	Faible	Faible
4 **Adjonction de Simethicone**	Recommandé	Faible	Modérée
5 **Préparation par lavements**	Pas en routine	Forte	Modérée
6 **Déroulement « Timing »**	Préparation en 2 temps « splitée »	Forte	Haute
7 **Coloscopie l'après-midi**	Préparation totale le matin même	Forte	Haute
8 **Horaire par rapport à l'examen**	Intervalle libre de 2 h minimum	Forte	Modérée
9 **Protocole laxatif**	En routine : PEG 4 litres, PEG 2 litres et non-PEG À individualiser pour les patients à risque	Forte	Modérée
10 **Phosphate de sodium**	Déconseillé en routine	Forte	Faible
11 **En cas de préparation insuffisante**	Refaire la coloscopie dans l'année	Forte	Modérée
12 **Constipation**	Pas de préparation spécifique	Faible	Faible
13 **MICI (3)**	Privilégier PEG 4 ou 2 litres	Forte	Haute
14 **Coloscopie pour rectorragies abondantes**	PEG : 4 à 6 litres en 3 à 4 heures	Forte	Modérée

tiques induites par la diarrhée et/ou les vomissements. L'apport de charges ioniques en faible volume entraîne un sur-risque de troubles hydro-électrolytiques, heureusement le plus souvent sans conséquences notables. Les effets secondaires et les contre-indications spécifiques à chaque produit sont résumés dans le **tableau 2**. Les préparations à base de phosphate de sodium sont déconseillées en routine (Critère ESGE 10) en raison du risque de d'insuffisance rénale aiguë différée par néphropathie phosphorémique notamment après 55 ans et en cas de fonction rénale altérée.

D'une manière générale une grande attention doit être portée aux patients susceptibles de présenter une insuffisance rénale méconnue, des perturbations hydro-électrolytiques et ceux sous traitement diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Chez tous les patients à risque, le choix du protocole de préparation doit être individualisé et il faut privilégier ceux ayant le meilleur profil de tolérance. Les patients explorés pour MICI doivent recevoir de préférence une préparation à base de PEG 4 ou 2 litres (Critère ESGE 13) ; ces recommandations rejoignent celles du consensus ECCO actualisé en mars 2018 (23) qui souligne par ailleurs la moindre tolérance de ces patients à la préparation colique et la prise en compte souhaitable de leur préférence éventuelle tirée d'expériences antérieures (*Statement* 5.1.1).

La qualité de la préparation doit être évaluée par un score quantitatif, le plus consensuel étant le score de Boston qui permet une évaluation finale segment par segment, il se calcule après lavage-aspiration à l'aide d'une pompe de lavage qui doit être toujours disponible et accessible. L'iconographie n'est pas systématique mais probablement utile pour documenter la qualité de la préparation, notamment en cas de litige. Les recommandations françaises fixent la barre à un score de Boston ≥ 7, aucun segment ne devant être coté 1. Ce score doit être noté dans le compte-rendu d'examen. Le taux de bonne préparation doit être de plus de 90 % et tendre vers 95 %. En cas de préparation insuffisante, les recommandations européennes (4) et américaines (3) sont de reprogrammer dans l'année (Critère ESGE 11).

Les principales recommandations SFED (Critères majeurs en gras) :

(Pour les recommandations ESGE : voir **Tableau 3**)

- **La qualité de la préparation doit être ≥ Boston 7 dans 90 % des cas** (hors coloscopies d'urgence) **et figurer dans le compte-rendu**
- **La coloscopie doit être complète (avec visualisation des repères anatomiques spécifiques) dans 90 % des cas**
- **La préparation fractionnée doit être utilisée dans 90 % des cas**
- L'accès à une pompe de lavage doit être possible dans 100 % des cas

Complétude

Une coloscopie complète se définit par la visualisation complète du caecum et du trépied appendiculaire, la proximité de l'endoscope avec la fossette appendiculaire ou l'intubation de l'iléon. Le taux de coloscopie complète doit être ≥ 90 % et tendre vers 95 %. L'examen de la partie basse du rectum doit être attentif et minutieux (avec ou sans rétrovision), avec un toucher

rectal « exploratoire ». La complétude doit être documentée par iconographie et mentionnée en clair dans le compte-rendu.

Temps alloué

La SFED et l'ESGE préconisent, lors de la planification du programme opératoire, d'allouer à chaque examen une durée minimale de 30 mn. Il ne s'agit pas d'une durée pour l'examen mais d'un temps global d'occupation prévisionnelle de la salle pour la totalité de la procédure. L'ESGE préconise en outre de prévoir 45 mn pour les coloscopies de dépistage après test FIT positif. L'objectif est d'éviter un trop grand nombre d'examens dans un laps de temps donné mais le niveau de preuve est extrêmement faible (11). Par contre, le jour et l'heure de l'endoscopie, la fatigue, le nombre et la complexité des examens précédents, ne semblent pas influencer la qualité de l'examen (24).

L'identification de la pathologie

TDA

Le taux de détection des adénomes (TDA) est le marqueur le plus pertinent d'une exploration colique attentive et minutieuse et d'une coloscopie de qualité, tant pour les examens de diagnostic que ceux de dépistage. Le TDA est en effet corrélé au risque de cancer colorectal d'intervalle (CCRi) comme l'ont bien montré les travaux de Kaminski et de Corley (25,26) : 1 % de TDA supplémentaire réduit le risque de CCRi de 3 % ! Les recommandations actuelles dépendent du contexte de l'endoscopie : 25 % (20 % chez la femme, 30 % chez l'homme) pour les coloscopies de dépistage chez les individus à risque moyen (3), 25 % en 2017 en Europe pour les coloscopies tout venant (4), 45 et 35 % aux USA en 2017 pour les coloscopies suivant un test immunologique (FIT) positif (12) selon les préconisations de *l'US Task Force*, assorties toutefois de niveaux de preuve faible. Les valeurs retenues diffèrent donc selon le contexte clinique; elles ne reposent pas toujours sur des niveaux de preuve scientifique très forts mais reflètent globalement la réalité des pratiques dans chaque situation.

Il est important de souligner que le TDA est une valeur moyenne liée à l'opérateur et non une mesure individuelle par patient. Chaque endoscopiste doit s'approprier ce paramètre et évaluer son niveau de performance. Connaitre son TDA permet de se situer par rapport aux autres et par rapport aux recommandations ; cette démarche d'évaluation comparative («*benchmarking*») est la première étape vers l'amélioration des pratiques individuelles car le TDA peut être amélioré dans le cadre d'une formation organisée (27).

Le TDA est facile à calculer, même dans la pratique quotidienne. Les centres de gestion peuvent fournir sur demande son TDA individuel dans le cadre du Dépistage Organisé. En cas d'effectifs insuffisants (la SFED recommande un calcul sur au minimum 60 coloscopies de dépistage par praticien), la précision de la mesure diminue et la marge d'erreur augmente : elle est de ± 14, 8, 5, 4 et 2 pour des effectifs de 50, 100, 200, 500 et 1000 respectivement (28). Il est possible aussi de calculer son TDA sur l'activité endoscopique tout venant, de manière prospective ou rétrospective, sur un échantillon plus significatif (une centaine de coloscopies par exemple), idéalement dans le cadre d'une Évaluation des Pratiques Professionnelles ou d'une démarche d'accréditation en équipe. Le TDA mesuré sur les coloscopies de diagnostic (coloscopies « primaires ») semble bien corrélé à celui des coloscopies réalisées pour FIT positif ; ainsi dans l'analyse post-hoc de l'étude espagnole ColonPrev, le TDA est respectivement de 31 et 55 % : un TDA de 20 % calculé sur des coloscopies tout venant correspond ainsi à un TDA de 45 % pour les coloscopies post-FIT (soit une équivalence 20 / 45 %) (29).

Le TDA apparaît donc comme le marqueur le plus pertinent d'une exploration attentive de la muqueuse et d'une coloscopie de qualité, très bien corrélé au risque de CCRi. Le TDA est un objectif de performance qui varie selon le contexte (diagnostic, dépistage, FIT) et qui dans le cadre du Dépistage Organisé dépend aussi du seuil de positivité retenu (30). Parmi les autres marqueurs pertinents il faut signaler le taux de détection des adénomes avancés (TDAA) car le traitement endoscopique précoce de ces lésions est le seul à avoir un réel impact à terme sur le risque de CCR ; c'est le paramètre retenu par les équipes néerlandaises pour définir la positivité de la coloscopie post-FIT (31). Il en est de même du taux de détection des Polypes Festonnés du Côlon Droit (TDPFCP) car ces lésions, susceptibles d'être à l'origine de 20 à 30 % des CCR (32), sont mal détectées par le FIT. La SFED retient donc comme critère mineur un TDPFCP de 1 % minimum quelle que soit l'indication de la coloscopie (diagnostique ou de dépistage)

L'apport de la technologie permet-il d'améliorer le TDA ? L'ESGE a publié fin 2019 une mise à jour des recommandations de 2016 relatives à la détection et la caractérisation des lésions colorectales (33). Ainsi, l'endoscopie de haute définition (HD), la chromoendoscopie au colorant ou électronique et les dispositifs de type capuchon («*Add-on-device*») peuvent être utilisés en population à risque moyen pour améliorer la détection lésionnelle mais leur emploi en routine doit être mise en balance avec le coût et les considérations pratiques. La chromo-endoscopie à l'indigo carmin est surtout utile à la surveillance des patients avec syndrome HNPCC et aux Colites Inflammatoires (34,35) ; les données concernant les colorations virtuelles (chromoendoscopies électroniques) n'avaient pas jusqu'ici d'intérêt clairement documenté pour la détection de polypes sporadiques (36-39). Les dispositifs amovibles fixés à l'extrémité de l'endoscope («*add-on-device*») améliorent la détection lésionnelle mais il semble que ce bénéfice soit surtout significatif pour les opérateurs à TDA faible (< 25 %) ou moyen (< 35 %) et plus généralement aux coloscopies issues du Dépistage Organisé du CCR pour lesquelles les objectifs de détection sont plus ambitieux (40-43).

TDR

Le temps de retrait (TDR) est un autre paramètre mesurable susceptible de contribuer à améliorer la détection lésionnelle. Beaucoup a été dit et écrit sur le sujet. Ainsi, un TDR supérieur à 6 mn augmente le TDA (44). Le TDA augmente et l'incidence du CCRi est d'autant plus faible que le TDR annuel moyen de l'opérateur est élevé, du moins jusqu'à 8 mn (45). Toutefois le TDR semble surtout bien corrélé au TDA pour les polypes infra-centimétriques ; le gain est minimal au-delà de 10 mn et un TDR > 6 mn n'améliore pas toujours la détection des Adénomes avancés (46). Tout comme pour le TDA, le TDR est une valeur moyenne pour un opérateur donné, à calculer sur un nombre suffisant de coloscopies non thérapeutiques. Il est recommandé de se préoccuper de son TDR dès lors que le TDA est inférieur

à 25 % dans le cadre d'une amélioration de ses pratiques (11,47). Pour la SFED le calcul de ce temps n'est pas indispensable si son TDA moyen est supérieur à 25 % et ce temps ne doit pas obligatoirement figurer sur le compte-rendu.

Le temps de retrait moyen par opérateur (non le temps de retrait individuel par procédure) est corrélé au TDA et au risque de CCRi : c'est un indicateur indirect de l'attention portée à la détection et l'identification lésionnelle. Un TDR minima de 6 mn est progressivement devenu une référence, voire un standard « médico-légal » mais la mesure du TDR n'est utile que si le TDA est insuffisant.

Les principales recommandations SFED (Critères majeurs en gras) :

- **Le TDA doit être ≥ 25 % pour les coloscopies « primaires » et ≥ 45 % pour les coloscopies post-FIT**
- L'utilisation d'endoscopes de génération récente est recommandée
- La mesure du temps de retrait est obligatoire si le TDA moyen est ≤ 25 %
- Le taux de détection des Polypes Festonnés du Côlon Droit doit être ≥ 1 %

Prise en charge de la pathologie

Qualité de la polypectomie

La résection incomplète de polypes serait à l'origine d'un quart des CCR d'intervalle (48). L'étude CARE (*Complete Adenoma REsection study*) montre que le taux de résidu adénomateux sur les berges d'une polypectomie est d'environ 10 % (49) ; le risque de résection incomplète augmente avec la taille du polype ; il est plus élevé pour les polypes festonnés.

Plusieurs techniques de résection de polypes sont disponibles et il convient donc d'utiliser l'outil le plus approprié selon la taille et les caractéristiques de la lésion avec comme objectif une résection macroscopique et histologique complète. L'ESGE a récemment formulé des recommandations spécifiques (50) : pince froide pour les polypes de moins de 3 mm, anse froide pour les lésions de 4 à 9 mm, anse diathermique au-delà et mucosectomie à chaque fois que nécessaire : la « pince chaude » doit être définitivement abandonnée ! La SFED valide ces recommandations et fixe comme objectif 80 % de résection à l'anse (froide ou diathermique) pour toute lésion de plus de 3 mm.

Autres marqueurs (critères mineurs)

- utilisation de la classification de Paris, notamment pour les lésions planes et déprimées pour la description des lésions
- récupération d'au moins 90 % des polypes de plus de 5 mm

L'approche diagnostique et la prise en charge des lésions colorectales sera dans un avenir proche à reconsidérer à la lumière des avancées significatives dans l'identification et la caractérisation lésionnelle ; la nouvelle classification CONECCT™ (51) une fois validée, permettra d'identifier les lésions à ne pas réséquer (type IH ou polypes hyperplasiques), celles à réséquer de préférence en monobloc (type IS et IIA : polype festonné sessile et adénome simple), celles relevant d'une dissection sous-muqueuse (type IIC : adénomes à risque de cancer superficiel) et celles relevant d'emblée d'un geste chirurgical (type III : adénocarcinome profond). Ces recommandations rendront obsolètes les anciennes portant sur la résection systématique de toute lésion sessile de 20 mm ou moins (3).

Les principales recommandations SFED (Critères majeurs en gras) :

- **L'exérèse des polypes de plus de 3 mm doit se faire à l'anse (froide ou diathermique) dans au moins 80 % des cas**
- Le taux de récupération des polypes de plus de 5 mm doit être d'au moins 90 %
- L'utilisation de la classification de Paris doit être systématique

Les complications

La problématique des complications de la coloscopie est ancienne et a déjà fait l'objet de nombreuses évaluations. Il n'y a pas d'élément factuel nouveau dans ce domaine. Aux complications classiques (perforations, hémorragies immédiates ou différées, rares hématomes de rate) il faudrait ajouter le risque de CCRi qui pour certains auteurs est la principale complication de l'examen dont il faut se prémunir (52).

La SFED recommande :

- une revue de morbi-mortalité (RMM) annuelle par centre ;
- l'estimation chiffrée des complications précoces (identifiées avant que le patient quitte le centre d'endoscopie) ;
- l'estimation du taux annuel de réadmission à J7 (< 0,5 %) et à J30 (< 1 %)

La rédaction du compte-rendu

La rédaction du compte-rendu (CR) est une étape essentielle qui a fait l'objet de recommandations spécifiques (8). Le CR doit être factuel, descriptif, rigoureux et exhaustif, exprimer clairement la démarche qualité dans sa globalité et contenir tous les éléments nécessaires *a posteriori* en cas de litige : indication de l'examen, qualité de la préparation et son évaluation, niveau de progression (« complétude »), exploration minutieuse et attentive de tous les segments coliques de même que la présence de lésions associées notamment une diverticulose, la description précise et détaillée des lésions ainsi que la technique de résection. Le texte doit ainsi traduire l'importance accordée à la qualité. L'iconographie est un élément de preuve supplémentaire dans tous ces domaines. Toutes les données essentielles à la bonne information (prochaine échéance, reprise des anticoagulants et AAP...) doivent figurer sur le compte-rendu d'examen destiné au patient et le courrier adressé au médecin traitant.

La SFED coordonne actuellement un groupe de travail sur une standardisation des comptes rendus d'endoscopie et leur évolution vers un support informatisé.

Les principales recommandations SFED (Critères majeurs en gras) :

- Tous les centres d'endoscopie doivent effectuer au moins une revue de morbi-mortalité annuelle ;
- Les complications précoces significatives (avant la sortie du patient de l'unité d'endoscopie) doivent être évaluées ;
- Le taux de réadmission à J7 (bien corrélé à celui de J30) doit être mesuré de manière pro-active.

Conclusion

La coloscopie reste de nos jours un examen clé pour l'exploration du côlon, tant pour le diagnostic lésionnel que pour la prévention et le dépistage. Cette place prépondérante a pour corollaire une exigence de qualité croissante qui doit s'imposer à tous. Les critères de qualité ont fait l'objet ces dernières années de recommandations américaines et européennes successives convergentes couvrant toutes les étapes de la procédure et pas seulement sa réalisation technique. Même si ces recommandations sont le fruit d'avis d'experts dont la conviction ne repose pas toujours sur des niveaux de preuve scientifique très forts, il convient de se les approprier et les mettre en œuvre car l'objectif général est une amélioration progressive des pratiques individuelles dans l'intérêt des patients et de la profession.

Bibliographie

1. Bernardini D, Bulois Ph, Barthet M *et al*. « Une semaine de coloscopie en France » : résultats 2017 de l'enqueête annuelle de la Société Française d'Endoscopie Digestive. Acta Endosc. (2017) 47: 242-251
2. Rex DK, Petrini JL, Baron TH *et al*. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2006;63: S16–S28.
3. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM *et al*. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2015 ;81:31-53
4. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M *et al*. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017;49:1-20
5. Denis B, Gendre I et Perrin Ph. Le programme français de dépistage organisé du cancer colorectal par Hemoccult™: bilan et enseignements. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2017; 2: 142-51.
6. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M *et al*. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer : a randomised clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176: 894-902
7. Lapuelle J, Bernardini D, Robaszkiewicz M *et al*. Critères de qualité de la coloscopie. Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ;26 :15-28
8. Bernardini D, Lapuelle J, Chaussade S *et al*. Critères de qualité du compte-rendu de la coloscopie - Recommandations du CNP-HGE et de la SFED. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019;26: 29-33
9. Bulois P, Bazin JE, Lapuelle J *et al*. Préparation colique et anesthésie générale position commune SFED/SFAR. Acta Endosc 2017;47 :2-5
10. Hassan C, James East J, Radaelli F *et al*. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. Endoscopy 2019; 51:775-94
11. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M *et al*. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017; 49: 378–397
12. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR *et al*. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-SocietyTask Force on colorectal cancer. Gastrointestinal Endosc 2017;85, 2-21
13. Tarrerias AL. L'information du patient par le gastro-entérologue. Hepato-Gastro et Oncologie digestive 2019 ;26 :730-6
14. Sulz MC, Kröger A, Prakash M *et al*. Meta-Analysis of the Effect of Bowel Preparation on Adenoma Detection: Early Adenomas Affected Stronger than Advanced Adenomas. PLoS ONE 2016; 11: e0154149.
15. Clark BT, Rustagi T et Laine L. What Level of Bowel Prep Quality Requires Early Repeat Colonoscopy: Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Preparation Quality on Adenoma Detection Rate. The American Journal of Gastroenterology 2014;109: 1714–1723
16. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ *et al*. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy : a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012;143: 844–857.
17. Cohen LB. Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability. Gastrointest Endosc 2010;72: 406–412.)
18. Martel M, Barkun AN, Menard C *et al*. Split-dose preparations are superior to day-before bowel cleansing regimens : a meta-analysis. Gastroenterology 2015;149:79-88
19. Radaelli F, Paggi S, Hassan C *et al*. Split- dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening program. Gut 2017 ;60 :270-7
20. Hassan C, Fuccio L, Bruno M *et al*. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10: 501–506
21. Gimeno-García A, Baute J, Hernandez G *et al*. Risk factors for inadequate bowel preparation: a validated predictive score. Endoscopy 2017; 49: 536–543
22. Dick VK, Moons LMG, Hüyük M *et al*. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score Gastrointest Endosc 2015;81: 665-72
23. Sturm A, Maaser C, Calabrese E *et al*. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD part 2 : IBD score and general principles and technical aspects. Journal of Chron's Colitis 2018; 273–290
24. Lee A, Jensen CD, Marks AR *et al*. Endoscopist fatigue estimates and colonoscopic adenoma detection in a large community-based setting. Gastrointest Endosc 2017;85: 601-10
25. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E *et al*. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1795-803.
26. Corley DA, Jensen CD, Marks AR *et al*. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. N Engl J Med 2014; 370: 1298-306.
27. Kaminski MF, Anderson J, Valori R *et al*. Leadership training to improve adenoma detection rate in screening colonoscopy: a randomised trial. Gut 2016; 65: 616–624.
28. Do A, Weinberg J, Kakkar A *et al*. Reliability of adenoma detection rate is based on procedural volume. Gastrointestinal endosc 2013;77: 376-80
29. Cubiella J, Castells A, Andreu M *et al*. Correlation between adenoma detection rate in colonoscopy- and fecal immunochemical testing-based colorectal cancer screening programs. United European Gastroenterology Journal 2016;3: 255-60
30. Grobbee EJ, Schreuders EH, Hansen BE *et al*. Association Between Concentrations of Hemoglobin Determined by Fecal Immunochemical Tests and Long-term Development of Advanced Colorectal Neoplasia. Gastroenterology 2017;153: 1251–9
31. Van der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PM *et al*. Risk of oral and upper gastrointestinal cancers in persons with positive result from a fecal immunological test in a colorectal cancer screening program. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018;16: 1237-43
32. East JE, Vieth M et Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. Gut. 2015; 64: 991-1000
33. Bisschops R, East JE, Hassan C *et al*. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society og Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guiline – Update 2019. Endoscopy 2029;51:1155-79
34. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I *et al*. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2010;105: 1301-7
35. Pohl J, Schneider A, Vogell H *et al*. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. Gut 2011;60: 485-90
36. East J, Vieugels JL, Roelandt P *et al*. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. Endoscopy 2016;48: 1029-45

37. Omata F, Ohde S, Deshpande GA *et al*. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: a systematic review and meta-analysis. Scand J Gastroenterol.2014;49: 222-37

38. Pasha SF, Leighton JA, Das A *et al*. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107: 363-70

39. Dinesen L, Chua TJ et Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. Gastrointest Endosc 2012;75: 604-11

40. Chin M, Kamers W, Jamal MM *et al*. Use of the Endocuff during routine colonoscopy examination improves adenoma detection: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2016; 22(43): 9642-9649

41. Dik VK, Grainek IM, Segol O *et al*. Multicenter, randomized, tandem evaluation of EndoRings colonoscopy-results of the CLEVER study. Endoscopy 2015;47: 1151-58

42. Facciorusso A, Del Prete V, Buccino RV *et al*. Comparative Efficacy of Colonoscope Distal Attachment Devices in Increasing Rates of Adenoma Detection: A Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16: 1209-19

43. Williet N, Tournier Q, Vernet C *et al*. Effect of Endocuff-assisted colonoscopy on adenoma detection rate: meta-analysis of randomized controlled trials. Endoscopy 2018;50: 846-80

44. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AA *et al*. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. N Engl J Med 2006;355: 2533–41

45. Shaukat A, Rector TS, Church TR *et al*. Longer Withdrawal Time Is Associated With a Reduced Incidence of Interval Cancer After Screening Colonoscopy. Gastroenterology 2015;149: 952-7

46. Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ *et al*. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Program in England. Lee TJW, Endoscopy 2013;45 :20-6

47. Gupta N. How to Improve Your Adenoma Detection Rate During Colonoscopy. Gastroenterology 2016;151: 1054–7

48. Pienkowski P. Le cancer colorectal d'intervalle après coloscopie. http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/les-cancers-dintervalle-apres-coloscopie/).

49. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP *et al*. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy—Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. Gastroenterology 2013;144: 74-80

50. Ferlitsch M, Alan Moss A, Cesare Hassan C *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2017; 49:270-97.

51. Etude CONNECT™. http://www.sfed.org/files/files/etudeconecct_classification.pdf)

52. Douglas K. Rex. Avoiding and defending malpractice suits for postcolonoscopy cancer : advice from an expert witness. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11: 768-73

5.

Les cinq points forts

- La consultation préalable avant une coloscopie est une étape indispensable ; elle permet de délivrer toutes les informations nécessaires au déroulement pratique de l'examen et de l'organiser dans les meilleures conditions de sécurité.
- La prescription de la préparation colique doit être explicitée ; le choix du protocole est individualisé notamment chez les sujets à risque et la prise fractionnée doit être privilégiée.
- Les indicateurs de qualité les plus pertinents sont la qualité de la préparation à évaluer par des scores quantitatifs, le taux moyen de détection d'adénomes (TDA) par opérateur et la complétude. L'exploration colique doit être consciencieuse et méticuleuse et la durée de retrait suffisante, adaptée à chaque patient.
- La technique de polypectomie doit être adaptée à chaque type de lésion avec comme objectif une résection macroscopique et histologique complète. La prise en charge des lésions colorectales doit intégrer les critères de caractérisation lésionnelle.
- Le compte-rendu doit être factuel, descriptif et exhaustif, contenir tous les éléments recommandés dans la démarche qualité de l'examen. Il doit être remis au patient et a une valeur médico-légale.

Diagnostic actuel du RGO : Consensus de Lyon

Frank ZERBIB

Service d'Hépato-gastroentérologie et Oncologie Digestive - Centre médico chirurgical Magellan - CHU de Bordeaux, Hôpital Haut Lévêque - 33600 Pessac

Frank.zerbib@chu-bordeaux.fr

LIENS D'INTÉRÊT

fourniture de matériel à des fins de recherche : Medtronic, Sandhill Scientific. Consultant : Allergan, Reckitt-Benckiser ; Orateur : Ipsen Pharma, Biocodex, Coloplast, Takeda, Vifor Pharma, Mayoly Spindler

MOTS-CLÉS

pHmétrie, pH-impédancemétrie, Reflux gastro-œsophagien

ABRÉVIATIONS

RGO : reflux gastro-entérologie
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
EOGD : endoscopie œso-gastro-duodénale
IS : index symptomatique
PAS : probabilité d'association symptomatique

Introduction

En pratique clinique, le RGO est souvent diagnostiqué et traité de façon empirique en se basant sur l'interrogatoire et la spécificité des signes tels que le pyrosis et les régurgitations acides. Les explorations complémentaires sont essentiellement utiles en cas d'échec du traitement médical (symptômes typiques de RGO réfractaire) ou d'incertitude diagnostique (symptômes atypiques).

Diagnostic clinique

Le diagnostic de RGO est le plus souvent un diagnostic d'interrogatoire, en particulier en présence de signes typiques que sont le pyrosis, les régurgitations acides et le syndrome postural. Le pyrosis est défini comme une brûlure rétro-sternale ascendante, il a une spécificité de 90 % pour le diagnostic de RGO. C'est en cas de symptômes atypiques que les examens complémentaires peuvent être utiles. On peut retenir comme symptômes atypiques possiblement liés à un RGO : les brûlures épigastriques, des douleurs thoraciques rétro-sternales, une toux chronique, un asthme difficile à contrôler, des symptômes ORL comme un enrouement, une laryngite chronique. Cependant, l'imputabilité du RGO dans ces symptômes pulmonaires ou ORL reste discutée et a été sans doute très surestimée, surtout en l'absence de symptômes typiques. Il faut rappeler que les signes laryngoscopiques, tels que l'érythème pharyngo-laryngé, n'ont aucune spécificité et ne doivent pas faire poser par excès le diagnostic de RGO (et justifier un traitement par IPP au long cours).

Devant des signes typiques et en l'absence de signes d'alarme, le diagnostic de RGO est clinique et ne nécessite aucun examen complémentaire.

Les indications des explorations du RGO

Si un traitement « empirique » peut être le plus souvent proposé devant des symptômes typiques, les explorations complémentaires sont indiquées quand un diagnostic certain de RGO doit être posé pour guider la prise en charge thérapeutique : absence de réponse ou réponse incomplète au traitement par IPP, bilan préopératoire avant fundoplicature en l'absence d'œsophagite (ou postopératoire en cas de symptômes persistants ou apparus secondairement), symptômes atypiques.

L'endoscopie digestive haute

L'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) permet de rechercher un diagnostic différentiel ou des complications. Les indications de l'EOGD sont les suivantes : symptômes atypiques isolés ; signes d'alarme (perte de poids, anémie, dysphagie, hémorragie digestive) ; âge > 50 ans ; résistance au traitement initial ou rechute précoce à l'arrêt du traitement. D'après le consensus de Lyon, le diagnostic de RGO est confirmé en cas d'œsophagite grade C ou D de la classification de Los Angeles [grades A (surtout) et B peuvent être présents chez des patients sans symptôme de RGO], de muqueuse de Barrett d'au

moins 1 cm (qui nécessite confirmation histologique par la présence d'une métaplasie intestinale), ou de sténose peptique. Les biopsies œsophagiennes permettent d'éliminer une éventuelle œsophagite à éosinophiles, ou d'autres œsophagites plus rares. L'apport diagnostique de cette EOGD est cependant souvent limitée par les traitements par IPP instaurés en amont de l'examen et qui vont cicatriser la plupart des œsophagites.

Explorations avec ou sans IPP ?

Il s'agit d'un point crucial que les praticiens ont souvent du mal à appréhender. Tout dépend de la question posée[1,2].

Faire un examen **sans** IPP tente de répondre à la question : « le patient a-t-il un authentique RGO, et si oui celui-ci est-il responsable des symptômes ? ». C'est le cas chez les patients pour qui le diagnostic de RGO ne peut être affirmé sur les données de l'endoscopie (absence d'œsophagite significative ou d'œsophage de Barrett de plus de 1 cm). L'examen proposé peut être soit une pHmétrie soit une pH-impédancemétrie.

Faire un examen **sous** IPP tente de répondre à la question « pourquoi le patient qui a un reflux prouvé est en échec du traitement ? ». C'est le cas si l'EOGD a montré des lésions significatives (œsophagite grade C/D, sténose peptique, Barrett de plus de 1 cm) ou si une pHmétrie a montré l'existence d'un reflux pathologique. Dans ce cas, il faut un examen sous double dose d'IPP qui ne peut être qu'une pH-impédancemétrie qui permettra de détecter les reflux non acides. La rentabilité de la pHmétrie sous IPP est très faible, et permet de démontrer le rôle d'un reflux acide persistant dans environ 10 % des cas[3,4].

La pH-métrie œsophagienne

La pH-métrie établit le diagnostic positif du RGO en détectant et quantifiant les épisodes de reflux acide (par définition lorsque le pH œsophagien est < 4). Elle peut être filaire (sonde naso-œsophagienne) ou sans fil (le dispositif Bravo®, capsule fixée dans l'œsophage et permettant des enregistrements jusqu'à 96 h, augmente la sensibilité de l'examen). Simultanément, le patient signale ses symptômes au niveau du boîtier, pour permettre d'analyser la concordance entre les symptômes ressentis et les épisodes de reflux. Le Consensus de Lyon considère que le reflux est prouvé si l'exposition acide œsophagienne est supérieure à 6 %. L'examen est négatif si elle est inférieure à 4 %. Entre les 2 valeurs, il existe une « zone grise », le diagnostic de RGO devant s'appuyer sur d'autre critères (cf. *infra*). L'étude de l'association entre les symptômes et les reflux est également à prendre en compte. Elle repose sur l'index symptomatique (**figure 1**) (IS, qui correspond au rapport du nombre de symptômes associés à un épisode de reflux acide sur le nombre total de symptômes, positif si > 50 %) et la probabilité d'association symptomatique (PAS, score statistique qui étudie les périodes de 2 minutes de l'enregistrement avec ou sans reflux, et avec ou sans symptôme, positif si > 95 %) et ne peut être utile que pour les symptômes qui ont un début soudain (ainsi, le mal de gorge ou la dysphonie par exemple sont difficilement adaptés à ce type d'analyse). Elle prend en compte les reflux qui surviennent dans les 2 minutes précédant l'activation du marqueur d'évènement par le patient (au moins 3 symptômes pour considérer l'analyse comme pertinente). Les 2 tests sont complémentaires. La valeur prédictive positive de réponse au traitement (médical ou chirurgical) est bonne lorsque les 2 tests sont positifs, et ce indépendamment de la valeur de l'exposition acide totale. Lorsqu'un seul test sur les deux est positif, il est difficile de conclure (**tableau 1**).

Enfin, l'utilité des pH-métries avec enregistrement dans l'œsophage proximal et le pharynx est remise

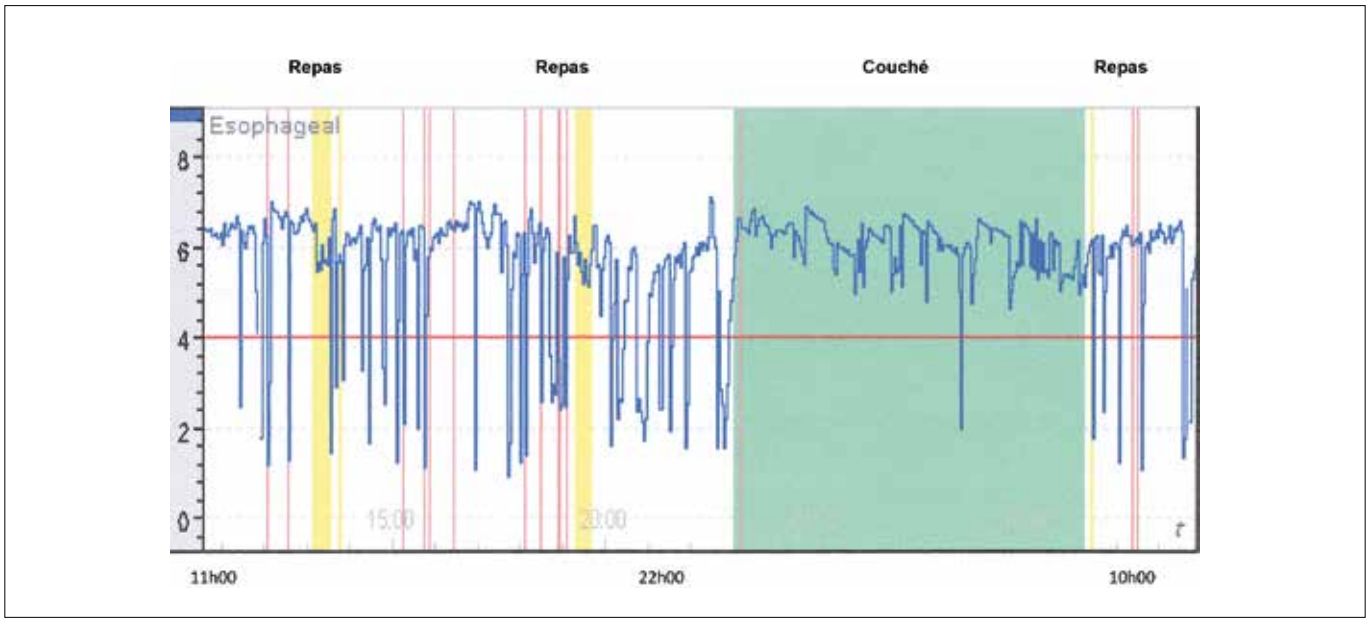


Figure 1 : Exemple de pH-métrie sans traitement

Exposition acide totale 2,9 %, 57 reflux acides. Les barres rouges représentent l'activation du marqueur d'évènement par le patient qui a signalé 15 épisodes de pyrosis, dont 8 avec un épisode de reflux dans les 2 minutes précédant le symptôme, soit un index symptomatique de 53,3 %, et une probabilité d'association symptomatique de 99 %. Il s'agit d'une « hypersensibilité au reflux ».

Tableau 1 : Les index de concordance symptomatique

▪ **Index symptomatique (IS) :** positif si ≥ 50 %	$\frac{\text{Nombre de symptômes associés à un épisode de reflux x 100 \%}}{\text{Nombre total de symptômes signalés}}$
▪ **Probabilité d'association symptomatique (PAS) :** positive si > 95 %	Le temps d'enregistrement est divisé en périodes de 2 minutes : chaque période est classée reflux positive ou reflux négative, et symptôme positive ou symptôme négative, ce qui construit une table de contingence. Le test exact de Fisher permet l'analyse des résultats, un $p < 0,05$ permettant de suggérer que la distribution des périodes dans les 4 catégories n'est pas liée au hasard. L'index PAS = (1-p)/100 est exprimé en %.

en question. Ces techniques ne sont pas reproductibles, les tracés souvent artéfactés, et n'ont pas une bonne reproductibilité. Elles ne sont donc pas recommandées en routine.

La pH-impédancemétrie œsophagienne

La pH-impédancemétrie détecte, en plus des variation de pH, la nature liquide ou gazeuse du contenu de l'œsophage, ajoutant la détection de reflux non-acides (pH ≥ 7) ou peu acides (pH œsophagien compris entre 4 et 7) à celle des reflux acides. Elle apporte également des informations sur l'extension proximale des épisodes de reflux. Elle est donc particulièrement indiquée chez les patients explorés sous IPP. Le dispositif est le même que pour une pH-métrie filaire. En plus de l'exposition acide, elle fournit le nombre total de reflux (acides et non acides).

La présence de moins de 40 reflux totaux et d'une exposition acide < 4 % permet d'éliminer un RGO pathologique. On considère comme pathologique un nombre total de reflux sur 24 h supérieur à 80 mais, contrairement à l'exposition acide totale, il n'existe pas de données solides pour considérer le paramètre « nombre de reflux » associé à la réponse thérapeutique. Le nombre de reflux ne peut donc pas être retenu seul pour affirmer le diagnostic de RGO. Comme en pHmétrie, la corrélation symptôme reflux (de tous types) pourra être analysée par l'IS et la PAS. L'association pourra être positive pour les reflux acides, non acides, ou les deux (**figure 2**).

Sous IPP, on considère que les valeurs normales et anormales de l'exposition acide totale sont les mêmes que celles obtenues sans traitement. Ainsi, un patient sous IPP devra avoir une exposition acide totale > 6 % pour que le diagnostic de reflux acide réfractaire soit retenu.

La pH-impédancemétrie permet de mettre en évidence un reflux acide persistant chez 10 % des patients restant symptomatiques sous IPP, alors que chez 30 à 40 % des patients elle permet de relier les symptômes à des reflux non acides ou peu acides. Mais plus d'une fois sur deux, les symptômes non soulagés par les IPP ne peuvent être attribués à un reflux, acide ou non. D'où l'importance de pratiquer ces examens avant d'envisager un traitement chirurgical, ou de poursuivre inutilement un traitement par IPP au long cours. Néanmoins, si en pratique et à l'échelon individuel l'intérêt de cette exploration est réel, il n'existe pas de données prospectives et contrôlées permettant d'affirmer l'utilité de la pH-impédancemétrie sous traitement pour sélectionner les bons candidats à la chirurgie en cas de symptômes de reflux réfractaires[5,6].

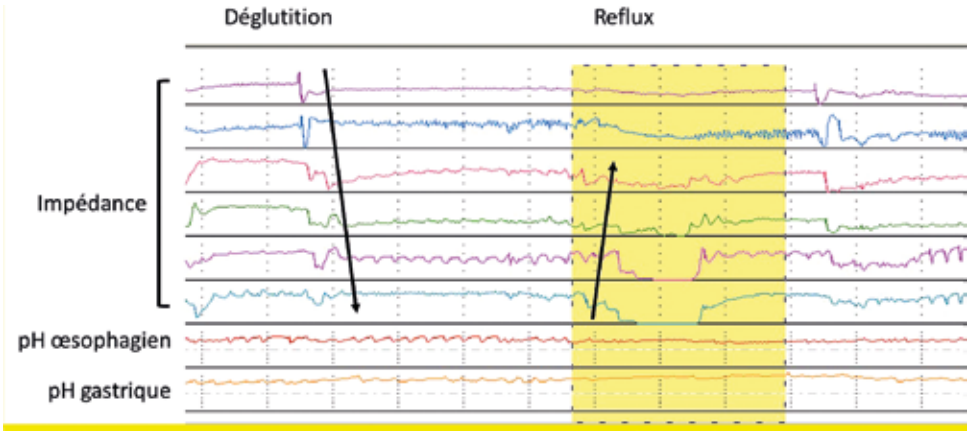


Figure 2 : Tracé d'impédancemétrie œsophagienne sous traitement

À gauche, la chute d'impédance (témoignant de la présence de liquide dans la lumière œsophagienne) progresse de l'œsophage proximal vers l'œsophage distal : c'est une déglutition. À droite, la chute d'impédance débute au niveau de l'œsophage distal et remonte vers l'œsophage proximal sans modification du pH œsophagien : c'est un reflux liquidien non acide.

Autres paramètres potentiellement utiles

Il existe des situations dans lesquelles il est difficile de conclure : exposition acide entre 4 et 6 %, œsophagite de bas grade, nombre de reflux entre 40 et 80, index symptomatiques discordants. D'autres paramètres peuvent aider au diagnostic de reflux : l'impédance basale nocturne et l'index PSPW (*Postreflux swallow-induced peristaltic wave*) (mesurés sur les tracés impédancemétrie), l'histologie œsophagienne, la dilatation des espaces intercellulaires en microscopie électronique ou la présence en manométrie d'une hernie hiatale, d'une hypotonie de la jonction œsogastrique et/ou des contractions œsophagiennes (motricité œsophagienne inefficace). Ces paramètres sont tous intéressants, mais ont des performances diagnostiques moins bonnes (spécificité et sensibilité) et/ou non applicables en pratique (microscopie électronique, anatomo-pathologiste capable de chiffrer les lésions imputables au reflux). L'impédance intra-luminale basale nocturne est probablement la variable la plus intéressante, car basse, elle reflète indirectement les dommages épithéliaux liés au reflux (**figure 3**).

Stratégie d'investigations – Phénotypes du reflux gastro-œsophagien

En cas de suspicion clinique et en cas d'échec d'un traitement empirique (ou de rechute rapide à l'arrêt des IPP), l'endoscopie est l'examen de première intention. En cas d'EOGD normale ou avec œsophagite de faible grade, le RGO n'est pas démontré, une pHmétrie (ou pH-impédancemétrie) doit être réalisée après 7 jours d'arrêt des IPP. En cas de RGO déjà authentifié par l'endoscopie ou par une précédente pH-métrie, et en cas d'échec du traitement optimisé (vérification de l'observance, prise avant les repas, augmentation des doses), l'examen sera réalisé sous IPP double dose et il est donc nécessaire d'avoir recours à la pH-impédancemétrie puisque les épisodes de reflux sous IPP sont le plus souvent faiblement acides ou non acides (non détectés en pHmétrie).

Au terme des explorations du reflux, les patients pourront être classés en plusieurs entités nosologiques qui guideront le traitement (**figure 4**) :

- **RGO pathologique érosif :** présence de lésions muqueuses œsophagiennes significatives (œsophagite grade C ou D, œsophage de Barrett, sténose peptique).

- **RGO pathologique non érosif** (« NERD ») : EOGD normale et exposition acide totale œsophagienne augmentée au cours de la pH-métrie sans traitement ou de la pH-impédancemétrie sous traitement (> 6 %).

- **Hypersensibilité au reflux :** absence d'anomalie à l'EOGD avec exposition acide œsophagienne normale (< 4 %) mais une bonne concordance temporelle entre la survenue d'épisodes de reflux (acides ou faiblement acides) et les symptômes signalés à la pH-métrie ou pH-impédancemétrie (IS > 50 % et PAS > 95 %). Il s'agit d'une hypersensibilité œsophagienne, certains patients vont répondre à une prise en charge de RGO classique et d'autres plutôt à des traitements visant l'hypersensibilité viscérale.

- **Pyrosis fonctionnel :** présence d'un pyrosis non soulagé par les IPP sans exposition acide pathologique (< 4 %) ni corrélation symptômes reflux en pHmétrie ou pH-impédancemétrie (IS < 50 % et PAS < 95 %), que l'examen soit effectué avec ou sans IPP, et sans trouble moteur œsophagien majeur à la manométrie.

Il est important de garder en mémoire que les troubles fonctionnels œsophagiens (hypersensibilité au reflux ou pyrosis fonctionnel) peuvent coexister avec un authentique reflux pathologique. Ainsi, un patient avec œsophagite significative peut garder des symptômes malgré le traitement alors que l'œsophagite a cicatrisé et que la pH-impédancemétrie est

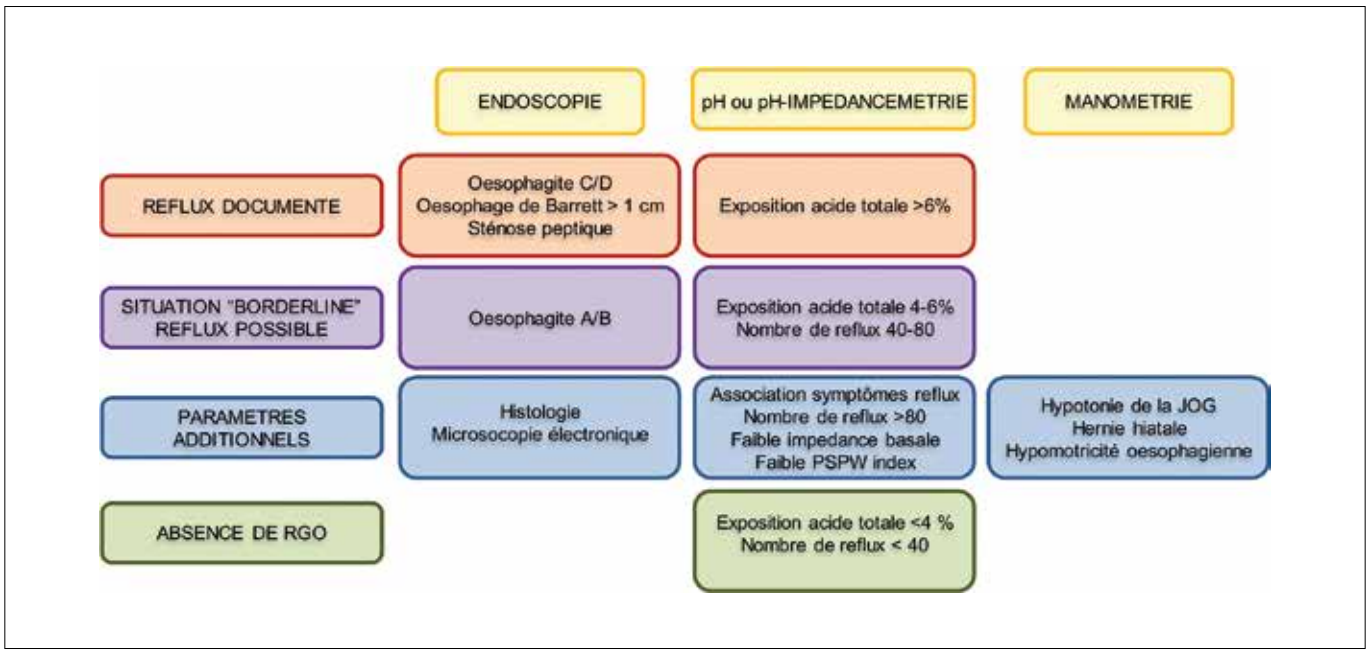


Figure 3 : Critères diagnostiques du RGO selon le Consensus de Lyon

(JOG : Jonction œso-gastrique, PSPW : Postreflux swallow-induced peristaltic wave)

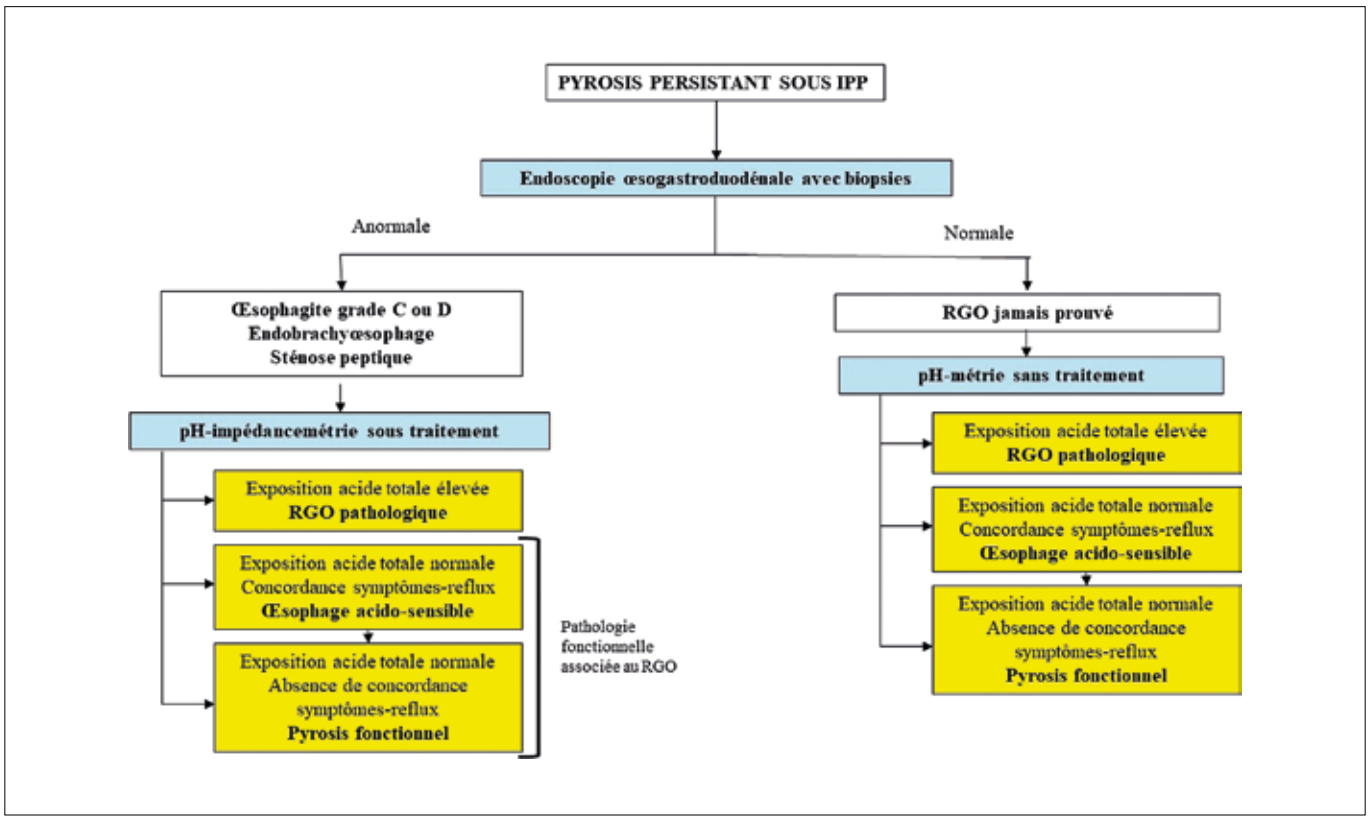


Figure 4 : Les différents phénotypes de RGO au terme des investigations en cas de pyrosis persistant après traitement par IPP optimisé

strictement normale. Ce « chevauchement » entre pathologies organiques et fonctionnelles est bien connu chez les patients avec MICI qui peuvent avoir des symptômes d'origine fonctionnelle, sans lien direct avec une quelconque activité inflammatoire. Sur le plan physiopathologique, les troubles fonctionnels œsophagiens sont caractérisés par une hypersensibilité œsophagienne. C'est probablement une sensibilisation centrale ou périphérique qui fait suite au stimulus initial inflammatoire (œsophagite) qui explique l'apparition de cette hypersensibilité viscérale[7].

Conclusion

La classification de Rome IV avait permis une meilleure définition des différents phénotypes du RGO en mettant l'accent sur la pathologie fonctionnelle œsophagienne. Le consensus de Lyon a permis de clarifier les critères diagnostiques du RGO, en identifiant les situations où le diagnostic peut être affirmé ou infirmé par les explorations complémentaires. Les experts ont également précisé les cas où les examens doivent être réalisés avec ou sans IPP, et identifié les « zones grises » correspondant aux situations pour lesquelles la prudence est de mise par exemple si une solution chirurgicale est envisagée. L'application de ces critères diagnostiques doit permettre une prise en charge optimale des patients suspects de RGO.

Références bibliographiques

1. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, *et al*. Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology 2016.
2. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, *et al*. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil 2017;29:1-15.
3. Sifrim D et Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut 2012;61:1340-54.
4. Zerbib F, Roman S, Ropert A, *et al*. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. Am J Gastroenterol 2006;101:1956-63.
5. Desjardin M, Luc G, Collet D et Zerbib F. 24-hour pH-impedance monitoring on therapy to select patients with refractory reflux symptoms for antireflux surgery. A single center retrospective study. Neurogastroenterol Motil 2016;28:146-52.
6. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D et Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. Br J Surg 2006;93:1483-7.
7. Knowles CH et Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. Gut 2008;57:674-83.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de reflux gastro-œsosophagien (RGO) reste le plus souvent posé à l'interrogatoire.
- En endoscopie, seules les œsophagites de grade C/D, un œsophage de Barrett d'au moins 1 cm, et une sténose peptique permettent d'affirmer la présence d'un RGO pathologique.
- Les explorations fonctionnelles sont indiquées en cas d'absence de réponse ou de réponse incomplète au traitement par IPP, de symptômes atypiques, dans le bilan préopératoire avant fundoplicature ou en postopératoire en cas de symptômes persistants ou apparus secondairement.
- En pHmétrie, le paramètre essentiel est l'exposition acide de l'œsophage sur un enregistrement ambulatoire de 24 h. Elle est considérée comme pathologique si supérieure à 6 % et normale si inférieure à 4 %.
- La pH-impédancemétrie sous traitement est indiquée en cas de persistance de symptômes sous IPP chez des patients dont le reflux pathologique a été préalablement documenté.

HÉPATOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

➔ Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi

Olivier CHAZOUILLÈRES (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Examens complémentaires et CSP :

- ❍ A. Le cathétérisme rétrograde des voies biliaires est fait quasi-systématiquement.
- ❍ B. La biopsie hépatique est systématique à la phase de diagnostic.
- ❍ C. Un dosage sérique des IgG4 est recommandé lors du diagnostic initial de cholangite sclérosante.
- ❍ D. Les dosages de l'ACE et du CA 19-9 sont systématiques au cours du suivi

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez les patients ayant une RCH et une cholangite sclérosante primitive (CSP) :

- ❍ A. Les recommandations concernant la surveillance du côlon sont identiques à celles d'une RCH sans CSP
- ❍ B. Il existe une corrélation positive entre les sévérités respectives des deux maladies.
- ❍ C. Une iléostomie doit être évitée.
- ❍ D. Le risque de pochite après anastomose iléo-anale est diminué.

Question 3

1 seule réponse exacte

La cholangite sclérosante primitive (CSP) :

- ❍ A. Ne se complique de cholangiocarcinome qu'après une longue évolution.
- ❍ B. Evolue rarement vers la cirrhose et ses complications.
- ❍ C. Une cholécystectomie doit être discutée pour toute lésion « polypoïde » de la paroi vésiculaire.
- ❍ D. La posologie recommandée de l'acide ursodésoxycholique est de 28-30 mg/kg/j.

➔ Dénutrition et carences du patient cirrhotique

Marie-Astrid PIQUET (Caen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Cochez la proposition exacte.

- ❍ A. La dénutrition est rare en cas de cirrhose compensée Child A
- ❍ B. La dénutrition est liée à la mortalité, mais n'en est pas un facteur indépendant
- ❍ C. La mesure de l'albuminémie est un critère fiable d'évaluation nutritionnelle
- ❍ D. Les carences en minéraux sont rares chez le cirrhotique
- ❍ E. Une surveillance biologique du taux sérique de vitamine A est utile

Question 2

1 seule réponse exacte

Cochez la proposition exacte.

- ❍ A. Les besoins protéiques du patient cirrhotique sont inférieurs à ceux des sujets sains
- ❍ B. Il faut restreindre l'apport protéique en cas d'encéphalopathie hépatique
- ❍ C. La collation en fin de soirée permet de lutter contre la dénutrition
- ❍ D. La nutrition entérale par sonde nasogastrique est déconseillée en cas de présence de varices œsophagiennes grade 2 ou 3
- ❍ E. La nutrition entérale peut être poursuivie en cas d'encéphalopathie hépatique

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle supplémentation vitaminique doit être proposée systématiquement en cas de cirrhose ?

- ❍ A. Vitamine A
- ❍ B. Vitamine B1
- ❍ C. Vitamine D
- ❍ D. Vitamine E
- ❍ E. Vitamine K

➔ Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique

Laure ELKRIEF (Tours)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant l'ascite réfractaire :

- ❍ A. Le diagnostic d'ascite réfractaire doit être posé chez un malade stable
- ❍ B. L'ascite réfractaire n'est pas réversible, même après traitement du facteur causal de la cirrhose
- ❍ C. La réponse aux diurétiques peut être évaluée dès la première consultation
- ❍ D. Les paracentèses de grand volume doivent être évitées en raison du risque de complications infectieuses
- ❍ E. L'hydrothorax du cirrhotique est le plus souvent localisé à gauche

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est l'affirmation vraie concernant la prise en charge thérapeutique de l'ascite réfractaire ?

- ❍ A. Une antibioprophylaxie est recommandée chez tous les malades atteints d'ascite réfractaire
- ❍ B. Les béta-bloquants non cardio-sélectifs sont contre indiqués en cas d'ascite réfractaire
- ❍ C. Le TIPS est une option thérapeutique chez les malades atteints d'ascite réfractaire, surtout en cas d'insuffisance rénale
- ❍ D. Le score MELD, l'âge, le taux de bilirubine et le taux de plaquettes sont utiles pour sélectionner les bons candidats à la mise en place d'un TIPS
- ❍ E. Le TIPS ne peut pas être proposé en cas de thrombose porte

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les affirmations suivantes concernant l'ascite réfractaire, laquelle est vraie ?

- ❍ A. Le dispositif Alfapump® permet d'éviter la transplantation hépatique chez les malades jeunes
- ❍ B. La transplantation hépatique doit être envisagée, surtout en cas de contre-indication au TIPS
- ❍ C. En dehors de la transplantation hépatique, une prise en charge dans un centre expert n'est pas justifiée
- ❍ D. Le nombre annuel de procédures du centre n'a que peu d'influence sur les résultats du TIPS
- ❍ E. En cas d'hydrothorax réfractaire, le pronostic est meilleur si celui-ci est riche en protides

➔ Hyperferritinémie non hémochromatosique : diagnostic et prise en charge

Édouard BARDOU-JACQUET (Rennes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est l'examen complémentaire pertinent pour évaluer la surcharge en fer hépatique ?

- ❍ A. Élastométrie hépatique
- ❍ B. IRM hépatique
- ❍ C. Biopsie hépatique
- ❍ D. Échographie hépatique
- ❍ E. Scanner hépatique avec injection de produit de contraste

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la proposition exacte concernant l'hépatosidérose métabolique ?

- ❍ A. La surcharge en fer est modérée
- ❍ B. Le niveau de ferritine doit être surveillé périodiquement
- ❍ C. Un traitement par saignée permet d'améliorer l'insulino-résistance
- ❍ D. Un régime pauvre en fer est conseillé
- ❍ E. Elle est due à un déficit en hepcidine

Question 3

1 seule réponse exacte

Quelle situation n'est pas associée à une hyperferritinémie ?

- ❍ A. Maladie chronique du foie
- ❍ B. Syndrome inflammatoire
- ❍ C. Syndrome métabolique
- ❍ D. Hémolyse
- ❍ E. Aucune réponse exacte

➔ Sevrage d'alcool et maladies chroniques du foie

Camille BARRAULT (Créteil)

Question 1

1 seule réponse exacte

En population générale en France, quel est le pourcentage de patients dépendant de l'alcool ?

- ❍ A. 0,8 %
- ❍ B. 8 %
- ❍ C. 30 %
- ❍ D. 80 %

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel traitement n'est pas un* anti-craving *?

- ❍ A. Le baclofène
- ❍ B. Le disulfirame (Espéral)
- ❍ C. Le nalméfène (Selincro)
- ❍ D. L'acamprosate (Aotal)

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de syndrome de sevrage d'alcool, quelle classe de médicament utiliser ?

- ❍ A. pas de médicament
- ❍ B. un anti-dépresseur
- ❍ C. une benzodiazépine
- ❍ D. un neuroleptique

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi

Olivier CHAZOUILLÈRES

AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hépatologie, F-75012 - INSERM, UMR_S 938, CDR Saint-Antoine, Paris, France
Sorbonne Université, CRMR « Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-immunes », Filière Maladies Rares FILFOIE
olivier.chazouilleres@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comment établir le diagnostic et évaluer la gravité de la maladie ?
- Savoir dépister un cholangiocarcinome
- Connaître les particularités des formes associées à une MICI
- Connaître les modalités de traitement et de surveillance
- Quand se rapprocher d'un centre de transplantation ?

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant Intercept, PeptiMimesis Pharma, Genfit, Pliant Therapeutics

MOTS-CLÉS

cholestase, cholangio-IRM, cholangiocarcinome

ABRÉVIATIONS

CSP : cholangite sclérosante primitive, ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, AUDC : acide ursodésoxycholique, CA 19-9 : carbohydrate 19-9, CBP : cholangite biliaire primitive, CC : cholangiocarcinome, CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique, EASL : european association for the study of the liver, FGF 19 : fibroblast growth factor 19, FXR : farnesoid X receptor, HAI : hépatite auto-immune, IMC : indice de masse corporelle, LKM : liver kidney microsome, MDR3 : mulltidrug resistance protein 3, MELD : model for end-stage liver disease, MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin, PAL : phosphatases alcalines, RCH : rectocolite hémorragique, TP : taux de prothrombine.

Introduction

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire, souvent associée à une colite inflammatoire (MICI) (1-3). L'évolution est très variable mais potentiellement grave. Les deux risques principaux sont la constitution d'une cirrhose biliaire secondaire et la survenue d'un cholangiocarcinome de diagnostic précoce très difficile. En outre, en cas de MICI associée, il existe un risque élevé de cancer du côlon justifiant une surveillance particulière.

La phase diagnostique comporte plusieurs étapes qui sont en fait parallèles : 1) il s'agit d'une cholangite sclérosante, 2) cette cholangite n'est pas secondaire, 3) quelles sont les éventuelles maladies associées ? et 4) quelle est la sévérité de la CSP ? Les méthodes non-invasives occupent une place majeure dans le diagnostic et le suivi de la CSP. Le diagnostic de CSP repose essentiellement sur l'imagerie des voies biliaires. Ainsi la nature fibro-inflammatoire de l'atteinte biliaire est beaucoup plus souvent retenue sur l'aspect en IRM que prouvée histologiquement.

Diagnostic de CSP

Le diagnostic de CSP, dans sa forme habituelle, est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, et en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (4, 5).

Le mode de révélation est extrêmement variable. Schématiquement le diagnostic doit être évoqué dans trois grandes circonstances : 1) symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypocondre droit ou prurit), 2) tableau de maladie du foie, très habituellement chronique et cholestatique (éventuellement parvenue au stade de cirrhose), et 3) anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques (ou avec des symptômes non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypochondre droit).

Environ 50 % des patients ont des symptômes cliniques (5). La présentation sur un mode biliaire est particulièrement évocatrice si elle survient chez un homme jeune et/ou atteint d'une MICI.

Examens non invasifs

Il existe une cholestase, le plus souvent anictérique

Des phosphatases alcalines normales n'éliminent cependant pas le diagnostic. Les transaminases peuvent être modérément augmentées (< 5N, sauf au décours immédiat d'une angiocholite). Une augmentation importante des transaminases (> 5N) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement, encore nommé *overlap*). Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée (sauf au décours immédiat d'une angiocholite) traduit une maladie à un stade évolué.

Un bilan immunologique doit compléter les tests hépatiques simples, mais plus dans le cadre du diagnostic différentiel que positif.

Le bilan auto-immun doit comprendre le dosage des IgG et la recherche des auto-anticorps « hépatiques » habituels : anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM et anti-mitochondries (ces derniers uniquement pour exclure formellement une cholangite biliaire primitive devant une cholestase chronique alors que la présence des premiers doit faire évoquer une possible hépatite auto-immune associée), ainsi que les p-ANCA dont la sensibilité est toutefois très variable et la spécificité faible (surtout en cas d'association à une MICI) et les anti-transglutaminases (association possible à une maladie cœliaque). Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/L doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

Il existe des anomalies des voies biliaires évocatrices de cholangite sclérosante

La cholangio-IRM avec examen systématique du pancréas a remplacé l'opacification rétrograde des voies biliaires (CPRE) diagnostique (6). L'IRM est le plus souvent réalisée après une échographie abdominale qui est l'examen radiologique de 1re intention devant une cholestase chronique mais dont la normalité n'exclut pas le diagnostic de cholangite sclérosante. La cholangio-IRM permet de mettre en évidence des sténoses le plus souvent multiples, alternant avec des dilatations habituellement modérées, des canaux biliaires intra et/ou extra-hépatiques (**figure 1**). Les aspects observés sont en fait très variables, incluant des aspects diverticulaires ou kystiques. La technique 3D est la modalité recommandée car elle permet d'obtenir des images de meilleure résolution que la technique 2D et elle autorise des reconstructions multiplanaires (7). L'injection de gadolinium n'est pas constante mais est faite habituellement en cas de suspicion de cholangiocarcinome et dans les formes évoluées. Cette IRM doit être bien sûr biliaire mais également hépatique (étude du parenchyme) et abdominale. L'étude du pancréas à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique. Un protocole strict et standardisé de réalisation de la cholangio-IRM est recommandé (7).

Une erreur « classique » est d'interpréter comme sténose sous-hilaire l'empreinte de l'artère hépatique lors de son croisement avec la voie biliaire principale. Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec un cholangiocarcinome (qui peut compliquer les CSP), et parfois avec des anomalies des voies biliaires acquises, voire congénitales (maladie de Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal). En cas d'anomalies des voies biliaires uniquement intra-hépatiques, peuvent être discutées une cirrhose ou plus rarement une infiltration du foie par une affection maligne, une granulomatose, ou une amylose (8).

D'une manière générale, l'interprétation des cholangio-IRM des CSP est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés doit être encouragée (7).

La cholangio-IRM est normale dans la CSP avec atteinte exclusive des petits canaux biliaires.

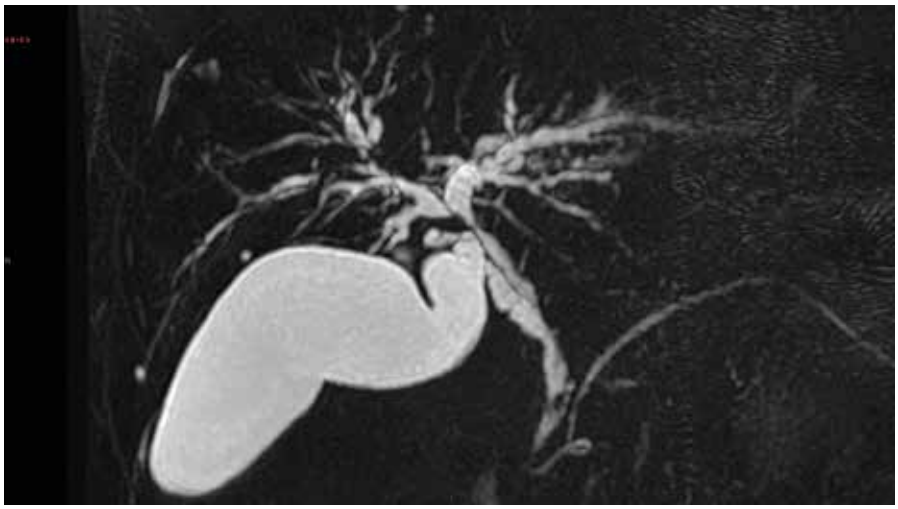


Figure 1 : Cholangio-IRM d'une CSP. Sténoses et dilatations multiples des voies biliaires intra et extra-hépatiques

Il n'y a pas d'éléments en faveur d'une cholangite sclérosante secondaire

Les principales causes de cholangite sclérosante secondaire sont indiquées dans le **tableau 1**. L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de chirurgie ou d'endoscopie biliaires, des arguments en faveur d'une pancréatite ou d'une maladie systémique qui feraient évoquer une cholangite secondaire (4, 9). Un examen clinique complet doit bien sûr être réalisé.

Des IgG4 élevées doivent faire évoquer une cholangite à IgG4, notamment devant un ictère d'apparition rapide chez un homme de plus de 50 ans et si des anomalies pancréatiques sont associées mais seules des valeurs > 4 N sont spécifiques (10). Le dosage systématique des IgG4 sériques est recommandé lors du diagnostic initial de toute « cholangite sclérosante » (11). En effet, la cholangiographie des cholangites sclérosantes secondaires n'a pas de caractéristiques très spécifiques, hormis peut-être un épaississement de la paroi de la voie biliaire principale > 2,5 mm dans les cholangites à IgG4. La description du pancréas en IRM à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique.

Une hyperéosinophilie majeure doit faire évoquer une cholangite à éosinophiles.

Une sérologie VIH doit compléter le bilan pour éliminer les désormais exceptionnelles cholangites du SIDA.

Il faut noter que la corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible. En particulier, la cholestase biologique (notamment l'augmentation de l'activité des phosphatases alcalines) peut être absente. En conséquence, le diagnostic de CSP doit être évoqué devant toute anomalie chronique des tests hépatiques restant d'étiologie indéterminée après le bilan habituel.

Place restante des examens invasifs dans le diagnostic positif de CSP

Endoscopie

La **CPRE** n'a plus sa place à visée diagnostique mais reste indiquée à visée thérapeutique ou pour réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome (6).

Tableau 1 : Principales causes de cholangites sclérosantes secondaires

Obstructions biliaires prolongées*	lithiase biliaire, post-chirurgicales, autres (mucoviscidose)
Cholangites bactériennes (en l'absence d'obstruction biliaire)	anastomose bilio-digestive, sphinctérotomie
Déficits immunitaires sévères**	secondaires : SIDA, primitifs : déficit immunitaire lié à l'X, syndrome hyper IgM
Ischémie	▪ de façon certaine : transplantation hépatique, chimio +/- embolisation artérielle hépatique, maladie de Rendu Osler, périartérite noueuse, radiothérapie ▪ de façon probable : maladies thrombogènes (hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des antiphospholipides (lupus), drépanocytose), vascularites (maladies de Horton, Behcet, Kawasaki), syndrome de Turner
Cholangite caustique* (formol ou sérum salé hypertonique)**	
Choc, réanimation lourde et prolongée	
Maladies hématologiques ou systémiques****	histiocytose langerhansienne, mastocytose, syndrome hypereosinophilique dermatoses neutrophiliques (psoriasis pustuleux), sarcoidose
Cholangite à IgG4*****	

** rôle important de l'infection bactérienne des voies biliaires*
*** le plus souvent mais non constamment en relation avec des infections opportunistes*
**** dans le cadre du traitement d'un kyste hydatique*
***** atteinte biliaire spécifique*
****** considérée désormais à part des CSP.*

La **coloscopie** avec biopsies à la recherche d'une MICI est systématiquement indiquée lors du diagnostic de CSP, même en l'absence de symptômes digestifs.

Histologie

La biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de CSP mais reste indiquée en cas de suspicion d'*overlap* syndrome ou de CSP des petits canaux (Bili IRM normale) (4, 5, 12).

Forme mixte cholangite sclérosante primitive – hépatite autoimmune (*overlap*)

En particulier chez l'enfant ou l'adulte jeune, des éléments évocateurs d'hépatite auto-immune (HAI) peuvent être présents. Le diagnostic est suspecté sur les critères biologiques, immunologiques et histologiques habituels d'HAI : a) élévation de l'activité des transaminases supérieure à 5 N, b) élévation des IgG supérieure à 1,5 N ou présence d'anticorps anti-muscles lisses de spécificité anti-actine, c) lésions histologiques inflammatoires périportales et lobulaires marquées. Chez l'adulte jeune, des observations convaincantes d'association CSP/HAI ont été rapportées mais les principales données sont pédiatriques. En effet, la réalisation systématique d'une cholangiographie chez des enfants ayant des anomalies des tests hépatiques associées à la présence d'autoanticorps a permis de montrer des anomalies des voies biliaires dans la moitié des cas, y compris en l'absence de cholestase biologique (13). Le terme de cholangite sclérosante auto-immune a été proposé. Sauf dans les formes caricaturales, les critères diagnostiques de ces formes mixtes ne sont pas encore bien établis et les données histologiques avec la mise en évidence d'une hépatite d'interface d'intensité moyenne ou sévère sont indispensables (12).

CSP des petits canaux biliaires

Une image histologique de cholangite sclérosante peut être observée en l'absence d'anomalie radiologique des voies biliaires. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales et en particulier la CBP, la sarcoïdose, les cholangites médicamenteuses, voire les déficits MDR3 (4). La prévalence est estimée à environ 10 % de l'ensemble des CSP. Une atteinte secondaire des grands canaux biliaires semble relativement rare puisque rapportée seulement dans environ 15 % des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années (14). Le pronostic à long terme est meilleur que dans la forme classique et aucun cas de cholangiocarcinome (CC) n'a été décrit en l'absence de passage à une forme des « grands canaux » (15).

Diagnostic de sévérité de la CSP et des maladies extra-hépatiques associées

Cette deuxième étape vise à répondre aux questions suivantes :

– *quelle est la sévérité de la maladie hépatique ?*

– *des complications sont-elles déjà présentes (notamment le cholangiocarcinome) ?*

– *des maladies extra-hépatiques (MICI et autres) sont-elles présentes et quel est le retentissement osseux ?*

Cette évaluation repose essentiellement sur des critères non invasifs cliniques, biologiques, radiologiques et élastométriques mais peut aussi parfois reposer sur le résultat d'examens invasifs, endoscopiques ou histologiques.

Sévérité de la CSP

La CSP est une maladie difficilement modélisable, dont la médiane de survie était classiquement de 9-12 ans après l'affirmation du diagnostic mais atteint désormais 18, voire 21 ans dans les séries récentes en population générale (16). Les facteurs pronostiques sont moins bien établis que dans la CBP et l'utilisation des modèles pronostiques est déconseillée

pour un patient donné (11). Toutefois, des modèles utilisant des données obtenues de façon non-invasive sont en cours de développement (17).

De façon simple et pragmatique, on peut retenir que les critères essentiels de sévérité (hors cholangiocarcinome) sont, outre les signes cliniques habituels de cirrhose, l'existence d'une fibrose extensive, d'une bilirubinémie ou de PAL élevées. En effet, une élévation des PAL supérieure à 1,5 voire1,3 fois la valeur supérieure de la normale est associée à un pronostic défavorable (18). En pratique, l'évaluation de la sévérité de la CSP repose en partie sur les examens habituels communs à toute maladie chronique du foie : biologie (bilirubinémie, albuminémie, TP, PAL, plaquettes) et échographie abdominale (dysmorphie, signes d'hypertension portale). L'échographie abdominale permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique en cas de cirrhose suspectée et d'anomalie de la paroi de la vésicule biliaire.

Les particularités de la CSP concernant les examens non-invasifs sont les suivantes :

IRM biliaire et hépatique

L'IRM est la méthode non invasive permettant d'établir une cartographie des anomalies biliaires et notamment des sténoses très serrées (parfois appelées « dominantes ») de la voie biliaire principale et des canaux hépatiques droit et gauche pouvant faire poser l'indication d'un traitement endoscopique. Il n'existe pas de consensus sur la définition en IRM de ces sténoses serrées. Toutefois, une perte de calibre > 75 % par comparaison à la voie biliaire immédiatement sous-jacente a été proposée (19) Les éléments suivants (dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, dysmorphie et signes d'hypertension portale) ont une valeur pronostique en termes d'aggravation radiologique et de survie sans complications (19) et doivent être systématiquement indiqués. L'IRM recherche également la présence de calculs dans les voies biliaires et surtout des éléments en faveur d'un cholangiocarcinome, dont le diagnostic est très difficile. L'examen soigneux de la paroi vésiculaire doit être systématique (7).

Marqueurs de fibrose

La mesure de la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan©) est corrélée au degré de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie, mais les valeurs augmentent en cas de cholestase marquée, indépendamment de la fibrose (20). L'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle est recommandée par l'EASL-ALEH (niveau B2) pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et peut donc remplacer la biopsie hépatique pour l'évaluation du stade (21). La mesure de la dureté du foie au diagnostic a une valeur pronostique. L'expérience avec des techniques d'élastométrie autres qu'impulsionnelles est beaucoup plus limitée. Toutefois, l'élastométrie par résonnance magnétique tend à se développer aux États-Unis. Le Fibrotest© et le Fibromètre© ne sont pas validés dans la CSP. Aucun test sanguin de fibrose n'a été rigoureusement validé dans la CSP. Cependant, le *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) score, qui n'est pas utilisé en pratique courante en France a une valeur pronostique (22).

Détection de varices œsophagiennes nécessitant un traitement

Les critères de Baveno VI (pas de nécessité d'endoscopie si dureté du foie par Fibroscan < 20 kPa et plaquettes > 150 000/mm3) (23) ont été récemment évalués dans la CSP et semblent applicables dans la CSP, voire les critères élargis < 25 kPa et plaquettes > 110 000/mm3) (24).

Cholangiocarcinome

Une crainte permanente est la survenue d'un cholangiocarcinome (CC) qui peut être présent dès le diagnostic de CSP (30 à 50 % des CC sont diagnostiqués dans la 1re année de connaissance de la CSP), notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées (25). Les grandes séries médicales suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du CC est de l'ordre de 0,6 à 1,5 % (16).

Les seuls facteurs de risque clairement établis sont un âge plus élevé au diagnostic de CSP et un antécédent de cancer du côlon (16). Une cholécystectomie est recommandée pour tout polype vésiculaire > 8 mm en raison d'un risque élevé de transformation maligne (5).

IRM

Le diagnostic radiologique du CC est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires. Une aggravation clinique ou biologique peut survenir en l'absence de tout CC. Les anomalies radiologiques évocatrices (mais inconstantes et rarement franches aux stades débutant) sont, outre l'apparition d'une masse tumorale (qui peut être intrahépatique), une lacune intracanalaire polypoïde d'au moins 1 cm, un épaississement localisé supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire. Une prise de contraste de la paroi biliaire est recherchée bien que non spécifique (8). En raison du sur-risque observé la première année après le diagnostic de CSP, une IRM avec utilisation d'un produit de contraste est systématiquement recommandée dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de CSP si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste (7).

Marqueurs tumoraux : CA 19-9

Les marqueurs tumoraux sériques le plus souvent utilisés en pratique clinique sont essentiellement le CA19-9 et, à un moindre degré, l'ACE, mais la spécificité et la sensibilité de ces marqueurs apparaissent médiocres (26). En effet, une augmentation modérée de l'ACE (< 3N) peut être observée en cas de maladie chronique du foie et une élévation importante du CA19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra ou extra-hépatique (notamment en cas d'angiocholite). À l'inverse, le CA 19-9 n'est pas exprimé chez les patients Lewis antigène négatifs (5-10 %) et n'augmente donc pas en cas de CC (27). Il est toutefois intéressant de disposer d'une valeur initiale lors du diagnostic de CSP. D'autres biomarqueurs semblent intéressants mais leur utilisation n'est pas encore validée (27).

Pet Scan

Sa sensibilité est élevée dans les formes tumorales mais faible dans les formes infiltrantes et les angiocholites sont à l'origine de faux positifs. L'utilisation systématique du Pet scan pour le diagnostic de cholangiocarcinome n'est donc pas recommandée (12) mais peut être proposée en seconde intention.

Méthodes invasives

L'utilisation de **méthodes invasives** (prélèvements cytologiques ou histologiques endo-biliaires par brossage ou biopsies lors d'un cathétérisme

rétrograde des voies biliaires voire d'une endoscopie endo-biliaire [spy-glass]) est nécessaire pour obtenir un diagnostic de certitude du CC (6).

Conséquences extra-hépatiques et affections associées à la CSP

Maladie osseuse (ostéodensimétrie et dosage de la vitamine D)

La CSP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire. Une ostéoporose est observée chez 15 % des patients et une ostéopénie chez 41 % (28). Une ostéodensimétrie doit être réalisée au moment du diagnostic (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée.

MICI

Les MICI associées ont des caractéristiques particulières et il a été proposé d'identifier un phénotype « MICI associée à la CSP » mais il n'y a pas encore de consensus sur une nouvelle classification des MICI (29). En Europe, il semble exister un gradient Nord-Sud. En France, les CSP sont associés à une MICI dans environ 2/3 des cas. Parmi les MICI, la rectocolite hémorragique (RCH) est très largement majoritaire.

RCH : les RCH associées à une CSP ont les caractéristiques suivantes : il s'agit habituellement d'une pancolite (dépassement de l'angle gauche dans 90 % des cas) peu active (indications de corticothérapie ou d'hospitalisation moins fréquentes que dans les RCH sans CSP), voire totalement quiescente. Des cas d'atteinte uniquement histologique (avec aspect endoscopique normal) ont même été rapportés. Les RCH associées à la CSP sont particulières par la prédominance droite, la fréquence de l'atteinte iléale et d'une relative épargne rectale (30). On estime que la prévalence de la CSP est d'environ 5 % lorsque la colite dépasse l'angle gauche et de seulement 0,5 % en cas de colite distale. Sur un plan pratique, une coloscopie avec biopsies doit être réalisée systématiquement dans le bilan d'une CSP en raison du caractère possiblement asymptomatique de la colite. La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas mais la séquence inverse est possible et une RCH peut même débuter après transplantation hépatique. Il n'y a classiquement pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP mais une étude récente a suggéré que les formes les plus sévères de CSP étaient associées à des RCH à l'activité moindre (31). Les CSP associées à une RCH ne semblent pas très différentes des CSP sans RCH et la présence d'une RCH n'est habituellement pas identifiée comme facteur pronostique de la CSP. Les sévérités respectives de la RCH et de la CSP sont habituellement considérées comme non corrélées mais certaines données suggèrent une corrélation inverse (RCH modérée associée à CSP plus sévère et, inversement RCH active associée à CSP moins évolutive) (31). La colectomie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la CSP (qui peut d'ailleurs débuter après colectomie) mais pourrait diminuer le risque de récidive de la CSP après transplantation hépatique.

Maladie de Crohn (MC) : la prévalence de la maladie de la MC au cours de la CSP varie de 1 à 17 % selon les séries. Les MC associées à une CSP ont la particularité de comporter quasi-constamment une atteinte colique. Parmi les MC coliques, la prévalence de la CSP peut atteindre 9 %. Les CSP associées à une MC semblent être plus fréquemment de type « CSP des petits canaux biliaires » (décrite plus haut) qu'en cas d'association à une RCH et globalement avoir un meilleur pronostic (15).

Une iléostomie doit être évitée chez les patients ayant une CSP car peuvent se développer des varices péristomales responsables d'hémorragies de traitement très difficile.

Chez les patients ayant une anastomose iléo-anale, le risque de pochite est augmenté en cas de CSP. Le risque de pochite persiste après transplantation hépatique (32).

CSP et néoplasie colique

La grande majorité des études suggère que l'association à une CSP augmente le risque de cancer du côlon (surtout droit) chez les patients ayant une RCH (33). Un sur-risque de néoplasie colique est également probable chez les patients ayant un Crohn colique associé à une CSP mais moins bien établi en raison de la relative rareté de l'association. Quoiqu'il en soit, ces données incitent à proposer une surveillance endoscopique particulièrement stricte. Les sociétés européennes et américaines d'hépatologie (et d'endoscopie) ainsi que le groupe ECCO recommandent une surveil-

Tableau 2 : Bilan initial d'une CSP

Examen clinique, biologie	▪ Biologie standard et tests hépatiques usuels (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, γGT, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP, bilan lipidique, créatinine) ▪ IgG, IgM, IgG4, autoanticorps (pANCA, anti-noyaux, muscle lisse, microsome, mitochondries, transglutaminase,) ▪ ACE, CA 19-9, TSH, sérologie VIH
Imagerie : cholangio-IRM, idéalement 3D	
***Biopsie Hépatique* : non systématique**	Les indications formelles sont: ▪ suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangio-IRM normale) ▪ augmentation importante des transaminases et/ou des IgG (association à hépatite auto-immune ?)
Endoscopie	▪ *Coloscopie* (avec biopsies systématiques) +++, si MICI non connue ▪ *Fibroscopie OGD* (si arguments pour une hypertension portale incluant plaquettes ≤ 150 000/μL et élastométrie ≥ 20 kPa)
Autres	▪ Élastométrie hépatique ▪ Ostéodensitométrie

lance colique tous les ans (idéalement avec chromoendoscopie et biopsies dirigées) dès le diagnostic de CSP en cas de MICI connue (6). Lorsque le bilan initial n'a pas mis en évidence de MICI associée à la CSP, il n'y a pas de recommandation ferme concernant l'indication d'une nouvelle coloscopie systématique mais il a été proposé de refaire cet examen tous les 5 ans (12).

Ainsi, le diagnostic des maladies extra-hépatiques associées repose sur les signes cliniques d'appel et sur la coloscopie systématique avec biopsies. Un dosage de la TSH et la recherche d'anticorps anti-transglutaminases lors du bilan initial sont également recommandés. Les éléments du bilan initial sont indiqués dans le **tableau 2**.

Suivi de la CSP

Le suivi de la CSP a pour but : 1) d'identifier les patients ayant une évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi, 2) de dépister précocement les complications hépato-biliaires de la maladie notamment la survenue d'un CC, d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire, 3) de reconnaître et de traiter les complications extra-hépatiques, notamment le cancer du côlon en cas de MICI associée. Les éléments de cette surveillance sont indiqués dans le **tableau 3**. Ce suivi repose sur des examens non invasifs intégrant l'évaluation clinique, biologique, radiologique et élastométrique, mais certains examens invasifs restent indispensables, en particulier la coloscopie avec biopsies. Malheureusement aucune stratégie de surveillance de la CSP n'a été clairement validée (hormis pour la surveillance du côlon). Les Sociétés Savantes ont cependant émis des recommandations dont le niveau de preuve est toutefois faible (4, 5, 12).

Évolution de l'hépatopathie

Examens biochimiques : surveillance semestrielle associée à un examen clinique

Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguin de routine – Bilirubinémie totale et conjuguée, PAL, transaminases, albuminémie, numération plaquettaires et taux de prothrombine – contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. Les paramètres les plus importants sont la bilirubinémie et les PAL. En effet, bien que des critères de réponse satisfaisante à l'acide ursodéoxycholique (AUDC) (qui n'est pas d'utilisation systématique dans tous les pays) n'aient pas été déterminés contrairement à la CBP, un objectif raisonnable est l'obtention d'une bilirubinémie normale et de PAL inférieures à 1,5 N. En effet, des PAL inférieures à 1,5 N de façon persistante (avec ou sans traitement) semblent associées à une meilleure survie sans transplantation (34).

Élastométrie : annuelle

La vitesse de progression de l'élastométrie au cours de la CSP est un facteur prédictif d'événements graves (décès, transplantation hépatique, complications cirrhotiques). Une progression > 1,3 kPa/an multiplie par 10,4 le risque d'événements (20). Ceci signifie que l'élastométrie peut être utilisée comme un marqueur indirect de la progression de la maladie.

Sur la base de ces résultats, l'EASL-ALEH recommande depuis 2015 l'utilisation de l'élastométrie hépatique dans la surveillance de la CSP (21). Le rythme de cette surveillance et les valeurs pronostiques précises de progression restent néanmoins à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale de la maladie. Une augmentation importante de la dureté du foie ne doit toutefois pas être interprétée de façon isolée. Les résultats non fiables (IQR/M > 0,30) (35) ne doivent pas être considérés. En cas d'augmentation isolée de la dureté ou lorsque les critères de fiabilité ne sont pas remplis, la répétition de l'examen à 3 mois peut être proposée.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une surveillance annuelle de l'élastométrie peut être recommandée. Les valeurs de l'élastométrie et des plaquettes permettent de réévaluer régulièrement les indications d'endoscopie digestive haute selon les critères de Baveno VI.

Dépistage du cholangiocarcinome (incluant cancer de la vésicule biliaire) : imagerie annuelle

Comme déjà indiqué, ce dépistage reste un problème non résolu. La recommandation la plus ferme concerne l'examen annuel de la paroi vésiculaire à la recherche de formation polypoïde qui indiquerait une cholécystectomie (4). Concernant le cholangiocarcinome, une IRM annuelle systématique est la pratique habituelle des centres dits « experts » (7). Les recommandations internationales les plus récentes ne recommandent plus le dosage régulier et systématique du CA 19-9 en raison de sa très faible performance diagnostique (12).

Maladie osseuse ostéodensimétrie et dosage de la vitamine D)

Une ostéodensimétrie doit être réalisée tous les 2 à 4 ans selon la perte de densité osseuse initiale, du risque fracturaire et des facteurs de risque associés (âge, tabac, corticoïdes, sédentarité, IMC bas et MICI) (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée de façon annuelle et éventuellement corrigée.

Tableau 3 : Surveillance d'une CSP

Tous les 6 mois	▪ Examen clinique ▪ Tests hépatiques simples et biologie usuelle
Tous les ans	▪ Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie par opérateur expérimenté ou mieux IRM hépatique et biliaire) avec examen attentif de la vésicule biliaire (tout « polype » doit faire discuter une cholecystectomie dont l'indication est formelle si taille ≥ 8 mm) ▪ *coloscopie* avec biopsies (si MICI associée) dès le diagnostic de CSP (tous les 5 ans si absence initiale de MICI) ▪ Élastométrie hépatique ▪ Dosage sérique vitamine D
Tous les 2 à 4 ans	▪ Ostéodensimétrie

Note : les examens indiqués en italique sont invasifs.

Maladie du côlon (MICI)

En raison du risque carcinologique accru et de l'incertitude sur l'ancienneté réelle de la MICI, les recommandations internationales sont de réaliser une coloscopie tous les ans en cas de MICI (RCH ou Crohn) dès le diagnostic de CSP associée et façon moins établie tous les 5 ans en l'absence initiale de MICI (5, 12). Des biopsies systématiques à la recherche d'une dysplasie doivent être pratiquées.

Cas particuliers

CSP au stade de cirrhose

Les recommandations générales concernant le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques doivent être appliquées (imagerie hépatique semestrielle + foetoprotéine) en sus des recommandations faites ci-dessus. La survenue de carcinome hépatocellulaire est en effet un événement bien documenté chez les patients ayant une CSP au stade de cirrhose.

CSP des petits canaux

La surveillance par IRM peut sans doute être allégée, par exemple IRM à 1 an puis seulement tous les 3 ans car cette forme a un meilleur pronostic (se rapprochant de celui de la CBP) avec un risque minime de cholangiocarcinome et n'évolue que rarement vers une forme classique de CSP des « grands canaux » (15).

Evènement clinique ou biologique

En cas d'évènement clinique (altération de l'état général, douleur, prurit, ictère, angiocholite) ou biologique (majoration des anomalies biologiques), en dehors du cadre strict de la surveillance systématique, les questions suivantes doivent être posées avec un rôle important mais non exclusif des examens non invasifs :

- Existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (imagerie en coupes avec injection de produit de contraste, Ca 19-9, prélèvements endobiliaires, voire cholangioscopie, Pet scan),
- Existe-t-il une sténose biliaire serrée ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique ? (imagerie puis staff multidisciplinaire),
- Existe-t-il des arguments en faveur d'une hépatite autoimmune (*overlap*) ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de MICI) ? (Interrogatoire, biologie, ponction biopsie hépatique),
- Quelle est l'observance du traitement par AUDC ? (interrogatoire, voire chromatographie des acides biliaires).

Traitement de la CSP

Traitement médical

La méconnaissance de la pathogénie de la CSP est un obstacle majeur à l'élaboration de propositions thérapeutiques rationnelles. Une difficulté supplémentaire est l'absence de «surrogate markers» strictement validés, bien que les meilleurs candidats soient potentiellement l'histologie, les PAL et l'élastométrie (probablement à associer) (36).

Le traitement de la MICI associée ne semble pas modifier l'évolution de la CSP. En particulier ni l'infliximab, ni le Vedolizumab n'apparaissent avoir d'effets bénéfiques sur la CSP.

L'AUDC est la principale proposition thérapeutique. En raison de la similitude avec la CBP, l'AUDC a été testé initialement à des posologies proches de 13-15 mg/kg/j. Ces études ont montré une amélioration de la biologie mais l'absence de bénéfice en termes de survie sans transplantation (37, 38). Cependant une étude randomisée menée à des doses beaucoup plus fortes (AUDC [28-30 mg/kg/j] *vs* placebo) menée aux États-Unis a été interrompue en raison d'une surmortalité dans le groupe AUDC (avec notamment majoration de l'hypertension portale). En conséquence, il existe un consensus pour ne pas administrer de très fortes doses d'AUDC (>20 mg/kg/j). Par contre, il existe un débat voire une polémique concernant l'utilisation de l'AUDC à des posologies inférieures : possible selon les recommandations de la société européenne d'hépatologie (EASL) (4) et, au contraire à éviter selon celles de la société américaine d'hépatologie (AASLD) (11). L'AMM française de l'AUDC, réécrite en 2012, indique que la CSP est une indication de l'AUDC à la posologie de 15-20 mg/kg/j. En France, la quasi-totalité des CSP reçoit actuellement de l'AUDC en raison notamment de sa très bonne tolérance.

Un élément important et récent est l'existence d'essais thérapeutiques (en cours ou à début proche) testant de nouveaux médicaments ayant comme cible principale soit la fibrose (Simtuzumab, essai malheureusement négatif), soit l'immunité (petites doses d'IL2), soit encore la cholestase (acide nor-ursodésoxycholique, agonistes FXR [acide obéticholique ou non-stéroidiens], analogues du FGF19 [diminuant la synthèse des acides biliaires] ou inhibiteurs de la réabsorption iléale des acides biliaires), voire la modulation du microbiote (vancomycine, transplantation fécale). Il est clair que ces protocoles doivent, dans la mesure du possible, être proposés aux patients pour sortir de l'impasse thérapeutique actuelle.

Traitement mécanique

Un traitement endoscopique (dilatation et/ou prothèse biliaire temporaire enlevée habituellement 1 à 2 semaines plus tard) ou exceptionnellement chirurgical, ne peut raisonnablement être proposé qu'à une minorité de malades ayant une sténose serrée unique ou nettement prédominante des voies biliaires extra-hépatiques. Ce traitement est indiqué en cas de symptômes ou de majoration de la cholestase (6). La comparaison dilatation au ballonnet

Tableau 4 : Traitement (non symptomatique et hors transplantation) des CSP

Acide ursodésoxycholique (AUDC)	▪ 15-20 mg/kg/j (AMM 2012). Les posologies très fortes 28-30 mg/kg/j sont contre-indiquées
D'autres traitements peuvent être associés dans 2 situations	▪ Sténose serrée unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, symptomatique ou avec cholestase significative : dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique (discussion RCP) ▪ Présence d'arguments en faveur d'une hépatite auto-immune associée (en particulier, hépatite d'interface d'activité marquée) : corticoïdes (± azathioprine)

vs prothèse a montré que la dilatation est associée à une moindre incidence de complications, en particulier chez les patients avec une papille intacte et représente donc la technique à privilégier (39). Ces manœuvres endoscopiques doivent être systématiquement associés à une antibiothérapie prophylactique et à des prélèvements histo/cytologiques (6). Les décisions de traitement endoscopique doivent être prises en réunions multidisciplinaires associant hépatologues, radiologues et endoscopistes.

Transplantation hépatique

Le traitement chirurgical (hors cholecystectomie) se résume désormais pratiquement à la transplantation hépatique pour les formes évoluées. Le taux de survie à 5 ans des CSP transplantées est supérieur à 70-80 % dans les séries récentes (40). Les indications reconnues de la transplantation sont indiquées dans le **tableau 5**. Ces indications de transplantation ont des particularités car les patients atteints de CSP n'atteignent un score MELD > 15 (seuil habituel d'indication, basé sur la bilirubine, l'INR et la créatinine) qu'à une phase tout à fait terminale malgré un ictère important en raison du caractère très tardif de l'insuffisance hépatique (INR) et de l'insuffisance rénale. Pour les patients atteints de CSP, il est possible de demander des exceptions au MELD en cas de bilirubine > 80-100 µMol, d'angiocholites sévères répétées ou de « petit » CC. En effet, si un CC patent est une contre-indication à la transplantation, un CC hilaire < 3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclus dans des protocoles thérapeutiques (radio, chimiothérapie pré transplantation) extrêmement stricts et sélectifs est une indication potentielle (41). Longtemps sujet de controverse, la récidive de la CSP sur le greffon est désormais un fait bien établi. Cette récidive, de l'ordre de 20 % à 5 ans, est de traitement difficile et peut conduire à la re-transplantation jusque dans la moitié des cas. Une fréquence élevée de rejet (aigu ou chronique) a également été rapportée (42). De façon inattendue en raison de l'immunosuppression, une RCH peut débuter après la transplantation (rarement) et surtout l'activité de la MICI peut augmenter après la transplantation surtout en cas d'arrêt des corticoïdes (jusqu'à 50 % des cas). D'autre part, le risque de cancer du côlon reste important après transplantation. En conséquence, une coloscopie annuelle de surveillance est nécessaire (43).

Conclusion

La CSP reste une maladie de diagnostic et de traitement difficiles. Il est conseillé de travailler en collaboration avec les centres spécialisés de la filière FILFOIE (Filière des Maladies Rares du Foie de l'adulte et de l'enfant, www.filfoie.com). Pour le praticien, il est important d'en connaître les différentes formes cliniques. Une meilleure compréhension des mécanismes en cause est un objectif essentiel. Dans l'état actuel des connaissances, le traitement médical reste basé sur l'AUDC mais un traitement adjuvant est clairement nécessaire et l'inclusion dans les essais thérapeutiques évaluant de nouveaux agents doit être favorisée.

Références

1. Lazaridis KN et LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:1161-1170.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D et Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol 2017;67:1298-1323.
3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW et Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2018;391:2547-2559.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.
5. Lindor KD, Kowdley KV et Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646-659; quiz 660.
6. European Society of Gastrointestinal E, European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. J Hepatol 2017;66:1265-1281.
7. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S et Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. Hepatology 2017;66:1675-1688.
8. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, Azizi L et Monnier-Cholley L, Menu Y. MRI of cholangitis: traps and tips. Diagn Interv Imaging 2013;94:757-770.
9. Abdalian R et Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. Hepatology 2006;44:1063-1074.
10. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC et Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology 2007;45:1547-1554.
11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM *et al.* Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2010;51:660-678.
12. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM *et al*. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019.
13. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT *et al*. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001;33:544-553.

Tableau 5 : Critères d'éligibilité à la transplantation hépatique au cours de la CSP

Signes de décompensation de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par hypertension portale), (Child-Pugh B ou C)
Score MELD ≥ 15, ou Bilirubinémie totale ≥ 80 µmol/l pendant au moins 6 mois (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique)
Indications particulières à la CSP : ▪ Angiocholites sévères à répétition (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique). ▪ Cholangiocarcinome hilaire < 3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclus dans un protocole très strict de radio-chimiothérapie pré-TH ▪ Prurit sévère et résistant (exceptionnel)

14. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP *et al.* Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. Gut 2002;51:731-735.

15. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H *et al*. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2017;152:1975-1984 e1978.

16. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW *et al.* Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013;58:2045-2055.

17. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeflang MM, Boonstra K *et al.* A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Gut 2017.

18. de Vries EM, Wang J, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK *et al.* Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. Liver Int 2016;36:1867-1875.

19. Ruiz A, Lemoinne S, Carrat F, Corpechot C, et Chazouilleres O. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. Hepatology 2014;59:242-250.

20. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D *et al*. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2014;146:970-979; quiz e915-976.

21. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.

22. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrumpf E, Nygard S *et al*. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2015;62:188-197.

23. de Franchis R et Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743-752.

24. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A *et al.* Non-invasive Prediction of High-risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2018.

25. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ et Wittmann J. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:1051-1058.

26. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L *et al*. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1999;30:669-673.

27. Wannhoff A et Gotthardt DN. Recent developments in the research on biomarkers of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018.

28. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD *et al*. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2011;140:180-188.

29. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H et Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2015;21:1956-1971.

30. Loftus EV Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS *et al*. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. Gut 2005;54:91-96.

31. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, Cholongitas E, Hamilton MI *et al*. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? Gut 2011;60:1224-1228.

32. Singh S, Loftus EV Jr. et Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1417-1425.

33. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E *et al*. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2008;14:3497-3503.

34. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS et Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2013;58:329-334.

35. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N *et al*. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Hepatology 2013;57:1182-1191.

36. Ponsioen CY, Lindor KD, Mehta R et Dimick-Santos L. Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology 2018.

37. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med 1997;336:691-695.

38. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R *et al*. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005;129:1464-1472.

39. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, Rauws EA, Paulsen V *et al*. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2018;155:752-759 e755.

40. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433-485.

41. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J *et al.* Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology 2012;143:88-98 e83; quiz e14.

42. Fosby B, Karlsen TH et Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2012;18:1-15.

43. Loftus EV Jr., Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1998;27:685-690.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de CSP, dans sa forme habituelle, est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire.
- La CPRE n'a plus sa place pour le diagnostic mais reste indiquée à visée thérapeutique et pour la réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome.
- Les décisions de traitement endoscopique doivent être prises en réunions multidisciplinaires associant hépatologues, radiologues et endoscopistes.
- Le suivi habituel comporte, de façon semestrielle, la clinique et les tests hépatiques simples, et de façon annuelle l'imagerie des voies biliaires (incluant la paroi vésiculaire), l'élastométrie du foie et la coloscopie si MICI associée.
- Le traitement médical repose sur l'acide ursodésoxycholique (15-20 mg/kg/j) dont l'efficacité est discutée. L'inclusion dans les essais thérapeutiques évaluant de nouveaux agents doit être favorisée.

Dénutrition et carences du patient cirrhotique

Marie-Astrid PIQUET, avec la collaboration des docteurs **Marietta MUSIKAS** et **Benoît DUPONT**

Service d'hépato-gastroentérologie nutrition, CHU de Caen Normandie - 14000 CAEN

piquet-ma@chu-caen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'impact de la dénutrition sur l'évolution de la maladie
- Comment évaluer et surveiller l'état nutritionnel du patient cirrhotique en pratique
- Quelles sont les carences les plus fréquentes et comment les corriger ?
- Quels conseils pratiques pour améliorer l'état nutritionnel du cirrhotique ?

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Cirrhose, Dénutrition, Carence

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction

De par sa fréquence et son importante valeur pronostique, la dénutrition apparaît comme un enjeu majeur dans la prise en charge du patient cirrhotique. Cependant, sa prise en charge est délicate car l'évaluation nutritionnelle est biaisée au cours de la cirrhose, la nutrition artificielle difficile à mener, tandis que les preuves d'efficacité du support nutritionnel doivent encore être étayées.

Mécanisme de la dénutrition

La dénutrition résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Elle porte essentiellement sur une fonte de la masse musculaire (appelée également sarcopénie). La diminution des ingesta en est la principale cause et est due à une anorexie secondaire, à des nausées qui sont présentes dans plus de 50 % des cas, et à des altérations du goût et de la satiété. Les hospitalisations fréquentes et les restrictions diététiques imposées par les complications aggravent le déficit d'apport alimentaire. Le métabolisme protéino-énergétique est également affecté au cours de la cirrhose, avec un catabolisme protéique augmenté par l'insulino-résistance, mais également par l'hyperammoniémie qui peut stimuler la protéolyse *via* l'up-régulation transcriptionnelle de la myostatine et l'autophagie (1). Une augmentation de la dépense énergétique, constatée chez plus d'un tiers des patients cirrhotiques, est due à l'augmentation de l'activité béta adrénergique et aux complications intercurrentes. Néanmoins, cette élévation de la dépense énergétique est en général modeste comparée au déficit énergétique liée à l'anorexie.

L'obésité chez un patient ayant une cirrhose compliquant une NASH protège-t-elle de la sarcopénie ? En effet, par un facteur mécanique lié au poids, il a été montré que la présence d'une obésité était un facteur protecteur de la masse protéique chez un sujet âgé actif. Ce mécanisme ne peut être retenu au cours des hépatopathies car contrebalancé par le rôle synergique que l'obésité joue dans l'avancée de la fibrose hépatique (2). De plus, l'insulino-résistance, l'inflammation systémique et le faible niveau d'activité physique associés à l'obésité sont des facteurs favorisant l'installation de la dénutrition.

Impact de la dénutrition sur l'évolution de la cirrhose

La dénutrition possède une valeur pronostique intrinsèque chez le cirrhotique. Même si la dénutrition s'aggrave avec l'avancée de la maladie, c'est un facteur pronostic indépendant de mortalité des patients cirrhotiques (3-6) et ceci même chez des patients avec cirrhose compensée (7). Il a pu être montré que la dénutrition participait à l'aggravation des complications de la cirrhose telles que l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et l'hypertension portale (8-10).

Évaluation de l'état nutritionnel du patient cirrhotique en pratique

L'évaluation de l'état nutritionnel est difficile chez le patient cirrhotique. En effet, les moyens anthropométriques simples comme le poids et l'index de masse corporelle ne reflètent pas, en présence d'ascite ou d'œdèmes, la composition corporelle. De même, les paramètres biologiques comme l'albuminémie ne sont pas utilisables car ils traduisent plus, au cours de la cirrhose, la diminution de la synthèse hépatique que l'état nutritionnel (11). Les méthodes d'évaluation de la composition corporelle comme l'impédancemétrie bioélectrique et l'absorptiométrie X à double énergie (DEXA) ne sont pas fiables en présence de rétention hydrosodée, et les méthodes de référence, telles l'activation neutronique ou la dilution isotopique, ne sont pas applicables en pratique clinique. Le calcul de la circonférence musculaire du bras est considéré comme un index fiable mais souffre d'une variabilité inter-observateur et nécessite un calcul, après mesure du pli cutané et de la circonférence du bras, à comparer à une table de référence. La force de préhension mesurée par poignée dynamométrique a l'intérêt d'être un test fonctionnel, applicable au lit du malade, qui semble avoir une valeur pronostique, mais les données sont encore limitées et la technique peu répandue (12). L'évaluation scannographique de la masse musculaire par mesure de la surface des psoas et/ou des muscles paravertébraux sur une coupe de scanner au niveau L3 est une méthode d'avenir. Néanmoins, elle nécessite une irradiation, souffre d'un manque d'applicabilité en routine et surtout de l'absence de normes validées. De plus la mesure de l'aire du psoas, la plus utilisée, peut être biaisée car dépendante de la rétention hydrosodée tandis que la mesure des muscles squelettiques serait plus fiable (13) mais moins applicable en pratique.

La prévalence de la dénutrition est variable en fonction de la méthode retenue pour l'estimer. Ainsi, lorsque l'état nutritionnel est évalué par anthropométrie, la prévalence de la dénutrition est estimée à 20 % pour les cirrhotiques classés Child A et augmente avec la sévérité de la cirrhose pour atteindre 60 % des patients classés Child C (14). Par contre, en utilisant l'activation neutronique, méthode de référence de l'évaluation de la masse protéique corporelle, Prijatmoko *et al* ont montré que la masse protéique totale était significativement diminuée chez le cirrhotique dès le stade de cirrhose compensée Child A, alors que les mesures par anthropométrie, impédancemétrie et DEXA ne variaient pas significativement à ce stade de cirrhose compensée (15).

Les plus récentes recommandations (16-17) se réfèrent pour l'évaluation nutritionnelle aux paramètres anthropométriques, complétés par des questionnaires de dépistage (Subjective Global Assessment ou Royal Free Global Assessment) comprenant une évaluation clinique globale associée aux paramètres anthropométriques (IMC et circonférence musculaire du bras) ainsi qu'une évaluation approximative des apports alimentaires. L'*European Association for the Study of the Liver* a ainsi proposé un algorithme de dépistage (17), dont l'usage est peu répandu. Pour notre part, nous le trouvons peu utilisable en pratique et estimons qu'il faut considérer comme dénutri l'ensemble des patients cirrhotiques, puisque la masse protéique est déjà significativement diminuée dès le stade de cirrhose compensée (15). L'ensemble des patients cirrhotiques doit donc être pris en charge sur le plan nutritionnel, dans le but de maintenir la masse protéique et de prévenir les carences spécifiques.

Carences au cours de la cirrhose

Sur le plan des électrolytes, une déplétion en magnésium, calcium et phosphore est fréquente, surtout chez les patients alcooliques, par augmentation de l'excrétion urinaire et/ou diminution de l'absorption intestinale. Les patients alcooliques et dénutris sont à risque de syndrome de renutrition inapproprié, lié au transfert rapide des ions intracellulaires lors de l'apport de glucose, entraînant hypomagnésémie et hypophosphorémie. La recherche et la correction de ces troubles électrolytiques est nécessaire, car ils peuvent entraîner des complications neuromusculaires, cardiaques ou hématologiques.

Les carences en oligoéléments sont multifactorielles (**figure 1**), dues à la fois à la carence d'apport liée à l'anorexie, à la malabsorption des vitamines liposolubles en cas de cholestase, à l'insuffisance hépatocellulaire limitant l'activation de certaines vitamines comme la vitamine D, à la fibrose limitant les capacités de stockage hépatiques des vitamines comme la vitamine B12 et enfin à l'utilisation de vitamines (B1, B2, B5) comme cofacteur du métabolisme de l'alcool. Des médicaments peuvent jouer un rôle comme les diurétiques qui augmentent l'élimination urinaire de la vitamine B1 et du zinc, ou les antibiotiques qui diminuent l'absorption de la vitamine K.

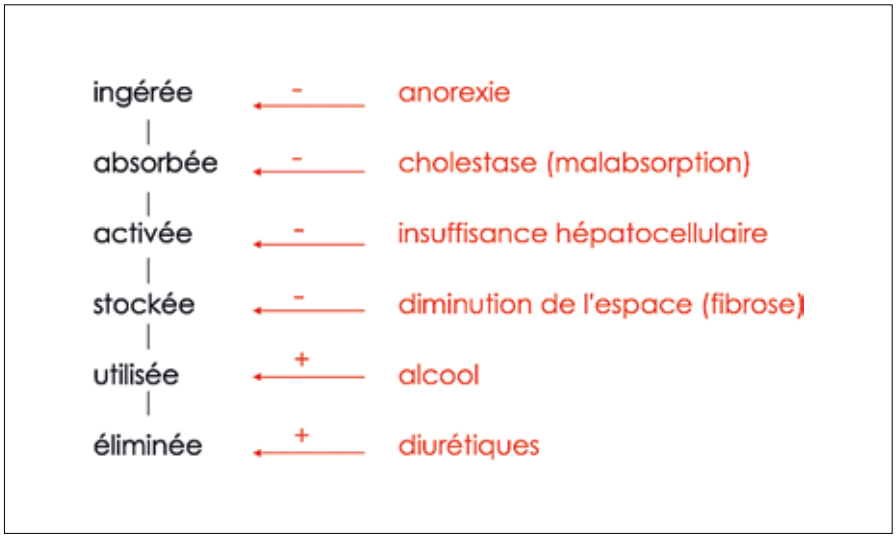


Figure 1 : Métabolisme des vitamines et leur altération au cours de la cirrhose

Il y a peu de données précises concernant les besoins réels de supplémentation en vitamines. On peut toutefois insister sur l'apport intraveineux de vitamine K1 en cas d'ictère, et de vitamine B1 dont la carence aiguë, se manifestant par un syndrome de Gayet-Wernicke, survient volontiers lors d'une hospitalisation. En effet, les patients alcooliques sont carencés en vitamine B1 et, lors d'une hospitalisation, ils bénéficient souvent d'une perfusion de sérum glucosé. Or, le métabolisme du glucose utilise la vitamine B1 comme cofacteur et la perfusion de glucose risque alors de provoquer une carence aiguë par épuisement du stock restant. Pendant les premiers jours, il est donc recommandé d'apporter des suppléments en vitamine B1 (500 mg/j) aux patients alcooliques, de préférence par voie intraveineuse car la biodisponibilité par voie orale est faible, le mécanisme d'absorption actif intestinal étant rapidement saturé, et la diffusion passive en cas d'ingestion de doses élevées étant très peu efficace. Une supplémentation systématique en calcium (1 g/j) et vitamine D (800 UI/j) est recommandée au long cours en cas d'hépatopathie chronique en prévention de l'ostéoporose, l'objectif étant d'atteindre un taux sérique supérieur à 30 ng/l (17). Un dépistage par ostéodensitométrie est également indiqué.

La carence en zinc, très fréquente au cours de la cirrhose, est impliquée dans la physiopathologie de l'encéphalopathie car le zinc est un cofacteur de l'ornithine transcarbamylase, enzyme clé du cycle de l'urée, permettant d'éliminer le NH3 (18). Une supplémentation en zinc a fait l'objet de rares études de faibles effectifs inclues dans une méta-analyse (19) montrant que la correction du déficit en zinc permettrait d'améliorer les tests psychométriques mais n'aurait pas d'influence sur la survenue de nouveaux épisodes d'encéphalopathie. La supplémentation en zinc aux doses proches des apports nutritionnels conseillés (qui sont de 12 mg/j) peut être largement prescrite, par contre en cas de prescription de doses élevées, supérieures à 50 mg/j, une supplémentation séquentielle est souhaitable car le zinc inhibe compétitivement l'absorption intestinale du cuivre, étant donné qu'ils partagent le même transporteur. Dans ce cas, une surveillance de la cuprémie sera nécessaire.

Vues les carences fréquentes et le faible coût de la supplémentation, une supplémentation large en polyvitamines et en oligo-éléments est justifiée (17), au moins dans les premières semaines d'une renutrition, mais ne doit pas être poursuivie au long cours sans surveillance des taux sériques, car elle expose à des surcharges, notamment en vitamine A dont l'hépatotoxicité est connue en cas d'accumulation. La surveillance occasionnelle des taux sériques de vitamine A paraît utile car une carence comme une surcharge pourrait favoriser la fibrogénèse par activation des cellules stellaires (20). Il faudra se méfier également d'une surcharge en vitamine PP hépatotoxique à forte dose, et d'une surcharge en vitamine B6 qui serait neurotoxique pour des doses intraveineuses supérieures à 250 mg/j. Des dosages et des supplémentations spécifiques doivent être proposés selon les signes cliniques d'orientation (**tableau 1**). Il n'y a pas de recommandation précise sur l'indication et le rythme de surveillance biologique, nous recommanderions d'ajouter aux bilans de routine phosphorémie et magnésémie et de mesurer vitamines A, D et Zinc au moins une fois par an et à l'occasion des décompensations. Les besoins en supplémentation sont résumés dans le **tableau 2**.

Tableau 1 : Signes d'orientation en faveur de carences en vitamines ou autres micronutriments

Symptômes	Carence
Anémie	B9 (folate), B12, C, Cuivre, E (hémolyse), Fer
Cœur : insuffisance cardiaque	B1, Sélénium, Phosphore
Cardio-vasculaire autre	B9 (athérome), Mg (trouble du rythme)
Encéphalopathie hépatique	Zinc, A ?
Glossite	B2, B12
Hématomes, purpura	K, C
Intolérance au glucose, diabète	Zinc
Lésions cutanées	B2, B3 (PP), B6, B8, B12, C, Zinc, Acides gras essentiels
Leucopénie	B9 (folate), B12, C, Cuivre, Zinc
Ostéoporose, ostéomalacie	D, Calcium, Cuivre
Retard de cicatrisation	C, Zinc
Sensibilité aux infections	A, Zinc
Thrombopénie	Cuivre, Phosphore
Troubles du goût	A, Zinc, Cuivre
Troubles neurologiques	B1, B3 (PP), B5, B6, B9 (folate), B12, C, E, Magnésium, Cuivre
Troubles visuels	A (vision nocturne), B1 (névrite optique rétrobulbaire)
Troubles psychiatriques	B12 (démence, dépression)

Tableau 2 : Prise en charge nutritionnelle du patient cirrhotique

Nutriments	Besoins nutritionnels
Énergie	30 à 35 kcal/kg/j
Protéines	1,2 à 1,5 g/kg/j (même en cas d'encéphalopathie : voir le texte)
Modalités	*Alimentation orale fractionnée : ne pas sauter de repas, petit déjeuner glucidique, goûter (systématique)* *Collation en fin de soirée contenant au moins 50 g de glucides (systématique)* *Discuter d'une nutrition entérale en cas d'apports oraux insuffisants* *Discuter d'une nutrition parentérale en cas d'encéphalopathie*
Vitamines	Vitamine D : 800 UI/j *(systématique, si carence démarrer par un schéma d'attaque*)* Vitamine B1 : 500 mg/j, vitamine B6 250 mg/j *(si alcoolisme)* Vitamine K : 10 mg/semaine *(si cholestase)* Vitamine A : selon dosage *(dose de départ 3 000 UI /jour ou 50 000 UI 2/mois)* Correction des déficits selon signes cliniques d'orientation
Électrolytes Minéraux	Calcium 1 g/j *(systématique)* Zinc 15 mg/j *(si encéphalopathie ou infection ou carence)* Magnésium, Phosphore : selon dosage Régime peu salé (NaCl 5 g/j) *seulement si ascite et apports sodés spontanés > 5 g/j* Correction des déficits selon signes cliniques d'orientation
Surveillance	*Consultation diététique 1/ an* *Intégrer magnésium et phosphore aux bilans biologiques de routine* *Surveillance taux sériques vitamines A, D et Zinc 1/an et lors des décompensations* *Objectif taux sérique 25-(OH)-D > 30 ng/ml*

** Schéma d'attaque basé selon la valeur pré-thérapeutique : Si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/ml) : 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours; Si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 & 20 ng/ml :3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours; Si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 & 30 ng/ml : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours*

Objectifs nutritionnels

Besoins protéino-énergétiques

Les besoins nutritionnels du patient cirrhotique ont fait l'objet de recommandations de la part de *l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (16) et sont de 30-35 kcal/kg/j pour les apports énergétiques et de 1,2-1,5 g/kg/j pour les apports protéiques, en utilisant comme poids de référence un poids « sec » estimé sans ascite. Les dernières recommandations ont revu légèrement à la baisse les besoins énergétiques (qui étaient de 35-40 kcal/kg/j en 2006), en raison de la résistance à la renutrition et de l'insulinorésistance avec les effets potentiellement délétères de l'hyperglycémie. Les besoins protéiques sont plus élevés que ceux du sujet sain (0,8 g/kg/j) pour faire face à l'hypercatabolisme et lutter contre la perte de la masse protéique.

Peut-on adopter cet apport protéique en cas d'encéphalopathie hépatique ? Vu le rôle de l'hyperammoniémie dans la physiopathologie de l'encéphalopathie, il était tentant de diminuer l'apport protéique, voire à le supprimer, en vue de diminuer l'ammoniémie. En fait, un apport protéique exogène nul n'a pas d'intérêt, car il est contrebalancé par le catabolisme des protéines endogènes. Une restriction protéique à 0,5 g/kg/j a été décrite comme efficace dans des observations cliniques isolées. Néanmoins, une étude randomisée de bonne qualité bien que sur de faibles effectifs a évalué chez des patients en encéphalopathie, l'intérêt d'une restriction protéique *versus* un apport protéique normal, administré par nutrition entérale, et n'a pas mis en évidence de différence sur l'évolution de l'encéphalopathie hépatique entre les 2 groupes (21). La restriction protéique risque d'aggraver la dénutrition, ce qui peut entraîner secondairement une diminution de la clairance de l'ammoniaque, puisque le muscle y contribue en captant du NH_3 pour la synthèse de glutamine. Devant l'absence d'efficacité prouvée et l'effet délétère sur l'état nutritionnel, la restriction protéique n'est pas conseillée dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique, et un apport protéique adéquat de 1,2-1,5 g/kg/j est recommandé (16, 17, 22). La restriction peut éventuellement être testée sur une période de courte durée, en l'absence d'autre cause retrouvée et après correction des carences, pour identifier le groupe très sélectionné des rares patients intolérants aux protéines qui pourront bénéficier de changements qualitatifs de l'apport protéique (17).

Sur le plan qualitatif, on a pu montrer qu'une alimentation à base de protéines végétales améliorait la balance azotée et diminuait l'encéphalopathie par rapport à un apport protéique animal (23). Les mécanismes susceptibles d'expliquer ce résultat sont la stimulation de la motricité intestinale induite par la richesse en fibres de ce régime, les modifications du microbiote et de la réponse hormonale, et la richesse en arginine du régime permettant de diminuer l'ammoniémie en stimulant la synthèse de l'urée. Cependant les études portent sur de faibles effectifs, la prescription de ce régime est difficile en pratique, et l'impact au long cours d'un régime végétarien à faible densité énergétique, donc à risque de dénutrition, n'a pas été évalué (24).

Une supplémentation en acides aminés branchés (comprenant leucine, valine et isoleucine, également appelés acides aminés ramifiés) a été évaluée. Le principe consiste à apporter des acides aminés branchés dans le but d'inhiber compétitivement le transport vers le cerveau des acides aminés aromatiques, qui partagent le même transporteur au niveau de la barrière hémato-encéphalique et sont susceptibles de se transformer en faux neurotransmetteurs. Les essais de supplémentation en acides aminés branchés sont hétérogènes

avec des résultats discordants (25). Une méta-analyse de 2012 n'a pas retrouvé d'efficacité sur la survenue d'encéphalopathie (26), tandis qu'une autre de 2017 retrouvait un effet faible mais significatif sur l'encéphalopathie sans effet sur la mortalité (27). Une supplémentation en acides aminés branchés pourrait également avoir un intérêt nutritionnel car les acides aminés branchés stimulent la synthèse protéique musculaire probablement en inhibant la myostatine surexprimée en cas de cirrhose (1). Dans une étude contrôlée randomisée d'excellente qualité méthodologique comparant une supplémentation en acides aminés branchés à un supplément isoénergétique ou isoprotéique, le groupe supplémenté en acides aminés branchés avait une amélioration significative sur un critère composite incluant décès ou aggravation de la cirrhose, sans effet sur l'encéphalopathie (28). Cependant, même si les acides aminés branchés sont « probablement recommandés » dans dernières recommandations formalisées d'experts de l'*Association Française pour l'Étude du Foie* (22), ces produits ne sont pas disponibles en France et leur utilisation est limitée par une acceptabilité médiocre par voie orale et des effets secondaires digestifs fréquents en diminuant fortement la compliance (28).

Apports sodés

Un régime sans sel est habituellement prescrit en cas d'ascite ou d'œdèmes. Le sel stimule l'appétit et améliore la qualité gustative des aliments. Ainsi, le régime sans sel strict (NaCl 2 g/j) risque de majorer l'anorexie et la dénutrition et de plus est associé à une mauvaise compliance. En termes de contrôle de l'ascite, les régimes sans sel stricts et larges sont d'efficacité comparable, c'est pourquoi un régime peu salé comprenant 5 g NaCl/jour est recommandé (17), ce qui représente une restriction modérée, proche des apports recommandés chez le sujet sain par le programme national nutrition santé (6 g NaCl/jour) alors que les habitudes alimentaires françaises se situent aux alentours de 10 g/j. Vu le caractère anorexigène de la restriction sodée, il ne faut en aucun cas le prescrire à un patient déjà anorexique et il est impératif de vérifier avant sa prescription que les apports sodés spontanés sont supérieurs à 5 g/j avec l'aide d'un diététicien.

Prise en charge nutritionnelle

Fractionnement de l'alimentation orale : la collation en fin de soirée

Le métabolisme des glucides au cours de la cirrhose est marqué par une insulinorésistance. Celle-ci, associée à une diminution des stocks hépatiques en glycogène, a pour conséquence des changements dans la nature des substrats énergétiques utilisés après une nuit de jeûne. On observe alors une diminution du pourcentage de calories provenant des glucides et une augmentation des calories provenant des lipides, jusqu'à obtenir des valeurs habituellement retrouvées chez le sujet sain après un jeûne prolongé (36 à 72 h). La cirrhose peut donc être considérée comme une maladie de « jeûne accéléré ». Lorsque les stocks hépatiques en glycogène, diminués par la cirrhose, sont prématurément épuisés, la néoglucogénèse à partir des acides aminés musculaires prend le relais pour maintenir la production hépatique de glucose indispensable au cerveau, induisant ainsi une fonte des masses musculaires.

En raccourcissant la durée du jeûne nocturne, et donc le recours à la néoglucogénèse à partir des acides aminés musculaires, le fractionnement de l'alimentation avec l'ajout d'une collation glucidique dans la soirée permet d'améliorer la masse protéique corporelle et la tolérance au glucose (29, 30). On manque encore de données sur l'impact clinique et sur la morbi-mortalité, mais une réduction de l'ascite et de la survenue d'encéphalopathie a été montrée dans de petites études randomisées (31). La collation en soirée, méthode simple et peu agressive, a un impact favorable sur l'état nutritionnel et peut être utilisée largement, et à notre avis systématiquement et précocement, vu la précocité de la dénutrition protéique. Il faut logiquement y associer le conseil de ne pas sauter le petit déjeuner pour ne pas prolonger le jeûne nocturne, la prise du petit déjeuner ayant par ailleurs montré un effet bénéfique sur les fonctions cognitives en cas d'encéphalopathie infraclinique (32) et probablement y ajouter un goûter. Les suppléments nutritifs oraux industriels ont l'intérêt d'apporter des nutriments équilibrés, concentrés en protéine et énergie, riches en vitamines, mais sont limités par une compliance faible au long cours, d'où l'intérêt d'y associer des conseils donnés par un diététicien. La nature des collations utilisées dans les études étaient hétérogènes (glucides seuls, alimentation habituelle, compléments polymériques avec ou sans acides aminés branchés), et il n'y a pas de données suffisantes pour établir la meilleure composition, mais les résultats suggèrent que la collation doit comporter au minimum 50 g de glucides (30). Si une alimentation orale fractionnée ne permet pas d'atteindre l'objectif protéino-énergétique, il faut alors recourir à une nutrition artificielle.

Nutrition entérale

Les recommandations européennes soulignent que la voie entérale doit, autant que possible, être préférée à la voie parentérale (16). En effet, elle est plus physiologique et préserve mieux la trophicité intestinale, prévenant ainsi des phénomènes de translocation bactérienne, particulièrement à risque en cas d'ascite. Il a été clairement établi que la morbidité, en particulier infectieuse, était plus faible avec la voie entérale qu'avec la voie parentérale. Les troubles de la coagulation et les varices œsophagiennes ne contre-indiquent pas la mise en place d'une sonde nasogastrique (26), la présence d'une sonde de nutrition n'augmentant pas le risque hémorragique. En revanche, l'ascite et l'hypertension portale rendent risquée la pose d'une gastrostomie percutanée endoscopique (16), même si dans une série de 583 cirrhotiques ayant reçu une gastrostomie, la présence d'ascite (chez 107 patients) n'apparaissait pas comme un facteur prédictif d'infection, d'hémorragie ou de mortalité (33). Les varices œsophagiennes ne semblaient pas non plus être un facteur de risque de mortalité, mais le nombre de patients exposés n'est pas mentionné dans l'étude.

Dans la cirrhose, aucune étude n'a comparé les modalités d'administration de la nutrition entérale, continue ou intermittente. Cependant, la diminution des stocks de glycogène chez ces patients entraînant une stimulation précoce de la lipolyse au cours du jeûne, il paraît logique de raccourcir au maximum ces périodes de jeûne et donc de fractionner les apports ou d'utiliser un mode continu nocturne. La nutrition parentérale

doit être réservée aux cas où la nutrition entérale est contre-indiquée en raison de l'encéphalopathie. La nutrition entérale chez un patient ayant des troubles de la conscience est dangereuse et peut entraîner des pneumopathies d'inhalation graves, engageant le pronostic vital.

La nutrition entérale a été particulièrement étudiée au cours de l'hépatite alcoolique aiguë grave, car cette complication est souvent associée à une anorexie sévère et a un pronostic sombre. Les mécanismes d'action supposés de la nutrition sont la restauration de la perméabilité intestinale et des défenses antioxydantes permettant de diminuer l'agression endotoxinique, la correction des altérations membranaires et une stimulation des capacités de régénération hépatique. Une étude espagnole a comparé une nutrition entérale de 28 jours à la corticothérapie (34) et n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes, mais l'analyse des courbes de survie suggérait que la corticothérapie était supérieure à la nutrition pendant le premier mois et que le groupe nutrition entérale était avantagé les mois suivants. Ces résultats ont conduit d'autres auteurs à proposer l'association nutrition entérale et corticothérapie, qui n'a pas montré de supériorité par rapport à la corticothérapie seule (35). Il faut noter néanmoins que l'ambition du traitement nutritionnel dans cette dernière étude était plus limitée (nutrition entérale de 14 jours) et que 48 % des patients ont interrompu prématurément la nutrition entérale, majoritairement pour intolérance ou non compliance, avec une durée de nutrition par sonde médiane de 5 jours seulement dans ce groupe. Dans l'hépatite alcoolique aiguë grave, la nutrition entérale se positionnerait donc comme une alternative possible à la corticothérapie lorsque celle-ci est contre-indiquée, mais reste une technique difficile à appliquer dans cette population.

Notre équipe a étudié l'impact d'une prise en charge par nutrition entérale chez des patients cirrhotiques d'origine éthylique et ictériques, dont la biopsie ne montrait pas d'hépatite alcoolique aiguë (36). Malgré une durée médiane de nutrition de 20 jours, cette étude randomisée n'a pu montrer aucun bénéfice de la nutrition entérale chez ces patients que ce soit sur la fonction hépatique, le statut nutritionnel ou la survie globale. Nous expliquions ces résultats négatifs par la sévérité de notre population constituée de patients au pronostic engagé présentant une maladie évoluée résistante à un programme de renutrition. Les méta-analyses concluaient à l'absence de bénéfice démontré de la nutrition entérale sur la mortalité et le risque de complications des patients cirrhotiques (26, 37, 38).

En raison de la forte valeur pronostique de la dénutrition, la nutrition entérale est recommandée chez les patients cirrhotiques ne pouvant couvrir leurs besoins par voie orale (16, 17), même si l'efficacité de la nutrition entérale reste peu documentée. Ce manque de preuve est dû d'une part aux limites des techniques de renutrition dans cette population (risques de la gastrostomie) et à des traitements nutritionnels survenant peut-être trop tardivement, à un moment où il est difficile d'inverser le pronostic déjà engagé.

Conclusion

La dénutrition et les carences sont fréquentes et constituent des facteurs pronostiques de mortalité au cours de la cirrhose. Tous les patients cirrhotiques doivent être pris en charge dans le but de maintenir la masse protéique et de prévenir les carences spécifiques. On peut proposer de façon systématique une supplémentation en vitamines D et calcium, une alimentation orale fractionnée avec limitation du jeûne nocturne et discuter la mise en place d'une nutrition artificielle précoce si les apports oraux sont insuffisants. Une surveillance des taux plasmatiques en micronutriments (vitamine A, D, zinc) est nécessaire. La place de la nutrition artificielle doit encore faire l'objet de recherche, les approches combinées avec l'activité physique dont les effets métaboliques sont synergiques à ceux de la nutrition pourraient également être évaluées, de même que les nutriments spécifiques pouvant stimuler la synthèse protéique comme les acides aminés branchés.

Références

1. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017; 8: 864-869
2. Naveau S, Cassard-Doulcier AM, Njike-Nakseu M, Bouchet-Delbos L *et al*. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2010;52:895–902
3. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L *et al.* Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Nutrition. 2001 Jun;17(6):445-50.
4. Alvares-da-Silva MR et Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition. 2005 Feb;21(2):113-7.
5. Sam J et Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. Liver Int. 2009 Oct;29(9):1396-402.
6. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T *et al.* Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. Nutrition. 2002 Mar;18(3):229-34.
7. Ruiz-Margain A, Macias-Rodriguez RU, Duarte-Rojo A, Rios-Torres SL, Espinosa-Cuevas A *et al*. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. Dig Liver Dis. 2015 Apr;47(4):309-14.
8. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B et van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov;23(11):982-9.
9. Kalaitzakis E et Bjornsson E. Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: is there a role of malnutrition? World J Gastroenterol. 2008 Jun 7;14(21):3438-9.
10. Lata J, Husova L, Jurankova J, Senkyrik M, Dite P *et al.* Factors participating in the development and mortality of variceal bleeding in portal hypertension-possible effects of the kidney damage and malnutrition. Hepatogastroenterology. 2006; 53(69): 420-5.
11. Piquet MA, Ollivier I, Gloro R *et al*. Nutritional indices in cirrhotic patients. Nutrition 2006; 22: 216-7.
12. Ciocîrlan M, Cazan AR, Barbu M, Mănuc M, Diculescu M *et al.* Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 8348390.
13. Wells CI, McCall JL et Plank LD. Relationship Between Total Body Protein and Cross-Sectional Skeletal Muscle Area in Liver Cirrhosis Is Influenced by Overhydration. Liver Transpl. 2019; 25(1):45-55.

14. Italian muticentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. J Hepatol 1994; 21: 317-25.

15. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB *et al*. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. Gastroenterology. 1993;105(6):1839-45.

16. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019; 38(2):485-521.

17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019; 70(1):172-193.

18. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A *et al*. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. Hepatology. 1992; 16(3):785-9.

19. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutierrez T *et al*. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. Nutr J 2013 ; 12: 74.

20. Koop AH, Mousa OY, Pham LE, Corral-Hurtado JE, Pungpapong S *et al*. An Argument for Vitamin D, A, and Zinc Monitoring in Cirrhosis. Ann Hepatol. 2018;17(6):920-932.

21. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M *et al*. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004;41:38-43.

22. Thabut D, Mallat A et De Ledinghen V. Recommandations formalisées d'experts. Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. Octobre 2019. https://afef.asso.fr/

23. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A *et al*. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized crossover comparison. J Intern Med 1993;233:385-92.

24. Amodio P, Caregaro L, Pattenò E, Marcon M, Del Piccolo F *et al*. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? Dig Liver Dis.2001;33(6):492-500.

25. Ooi PH, Gilmour SM, Yap J et Mager DR. Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review. Clin Nutr ESPEN.2018;28:41-51

26. Koretz RL, Avenell A et Lipman TO. Nutritional support for liver disease. Cochrane Database Syst Rev.2012:CD008344

27. Gluud LL, Dam G, Les I *et al.* Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2017;5: Cd001939.

28. Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al*. Nutritional supplementation with branched chain amino-acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124:1792-1801.

29. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S *et al*. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. Hepatology. 2008;48(2):557-66.

30. Tsien CD, McCullough AJ et Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27(3):430-41.

31. Chen CJ, Wang LC, Kuo HT, Fang YC et Lee HF. Significant effects of late evening snack on liver functions in patients with liver cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34(7):1143-1152.

32. Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, Lusthaus M et Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. Am J Clin Nutr 2010;92:137–140.

33. Al-Abboodi Y, Ridha A, Fasullo M et Naguib TH. Risks of PEG tube placement in patients with cirrhosis-associated ascites. Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:211-214.

34. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL *et al.* Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. Hepatology. 2000;32(1):36-42

35. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T *et al*. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. Gastroenterology. 2016;150(4):903-10.

36. Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(10):1166-74.

37. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L *et al*. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(7):672-9.

38. Koretz RL. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2014 Mar;30(2):208-14.

5

Les cinq points forts

- La dénutrition est un facteur pronostique indépendant de mortalité chez les patients cirrhotiques.
- La masse protéique totale est significativement diminuée chez le cirrhotique dès le stade de cirrhose compensée Child A. Tous les patients cirrhotiques doivent être pris en charge sur le plan nutritionnel, dans le but de prévenir les carences spécifiques et de maintenir leur masse protéique.
- Les besoins nutritionnels du patient cirrhotique sont de 30-35 kcal/kg/j pour les apports énergétiques et de 1,2-1,5 g/kg/j pour les apports protéiques. Il n'y a pas d'indication à restreindre l'apport protéique en cas d'encéphalopathie.
- La collation en fin de soirée, méthode simple et peu agressive, permet de lutter contre la dénutrition et peut être utilisée largement. La nutrition entérale par sonde nasogastrique est recommandée chez les patients cirrhotiques ne pouvant couvrir leurs besoins par voie orale.
- Une supplémentation en vitamine D et calcium est indiquée de façon systématique et une surveillance des taux plasmatiques en micronutriments (vitamine A, D, zinc) est nécessaire. Le régime désodé ne doit pas être trop strict (5 g NaCl/j).

Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique

Laure ELKRIEF

Service d'Hépato-gastroentérologie - Hôpital Trousseau, CHU de Tours - Avenue de la République - 37170 Chambray-lès-Tours
l.elkrief@chu-tours.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comment définir une ascite réfractaire ?
- Connaître les bonnes pratiques des ponctions itératives
- Quand faut-il envisager un TIPS et pour quels patients ?
- Connaître la place de l'ALFApump®
- À quel moment doit-on discuter la transplantation hépatique ?

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Cirrhose, hypertension portale, transplantation hépatique.

ABRÉVIATIONS

TIPS shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire ; MELD Model for End Stage Liver Diseases ; DCIP, dysfonction circulatoire induit par la paracentèse.

Introduction

L'ascite correspond à l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. La cirrhose est la cause d'ascite la plus fréquente, responsable de près de 90 % des causes d'ascite. D'un autre côté, chez les malades atteints de cirrhose, l'ascite est la complication la plus fréquente. Une ascite est présente chez 40 % des malades au diagnostic de la cirrhose. Au cours du suivi, chez les malades atteints d'une cirrhose compensée, la probabilité de survenue d'ascite est d'environ 30 % à 5 ans (1). Alors que l'ascite peut être le plus souvent contrôlée par le traitement médical, dans environ 10 % des cas, l'ascite est dite réfractaire (2). Les malades atteints d'ascite réfractaire ont un mauvais pronostic à court terme, et doivent être référés à un centre expert pour envisager une prise en charge spécifique.

Cet article discutera la définition et la présentation clinique des malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire, la prise en charge médicale ainsi que les options thérapeutiques spécifiques de l'ascite réfractaire. Cet article s'appuie largement sur les recommandations de bonnes pratiques de la société européenne d'hépatologie (EASL) parues en 2018 (3).

Physiopathologie de l'ascite réfractaire chez les malades atteints de cirrhose

Pathogénie de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose

L'ascite résulte d'une cascade d'évènements hémodynamiques, secondaires à l'hypertension portale, résumées dans la **figure 1**. L'ascite

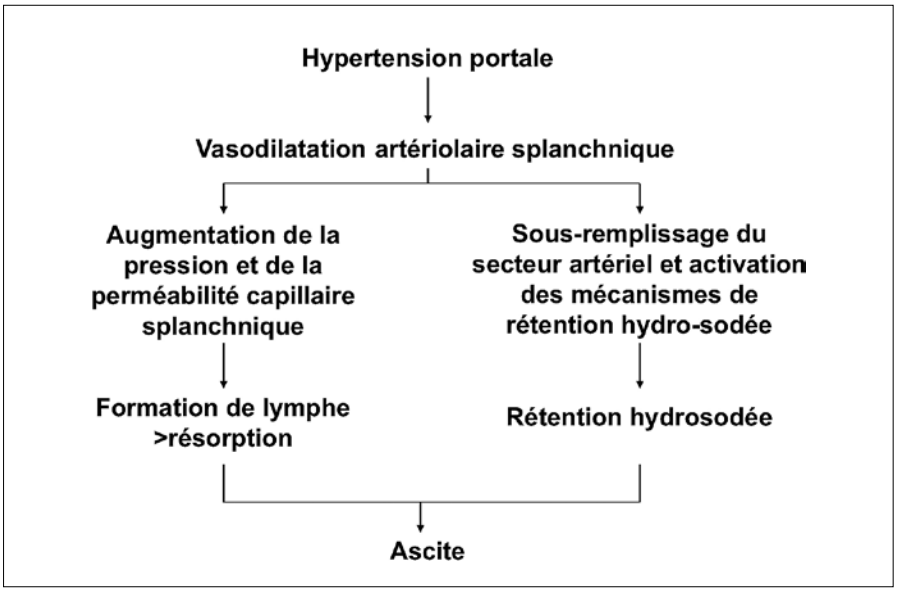


Figure 1 : Physiopathologie de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose

du cirrhotique est la conséquence de la vasodilatation artérielle splanchnique qui, simultanément, induirait d'une part un sous-remplissage artériolaire et d'autre part une augmentation de la pression dans les capillaires splanchniques (4). Le sous-remplissage artériel entraîne l'activation de mécanismes de rétention sodée (système rénine angiotensine aldostérone et système nerveux sympathique). L'hypertension portale et la diminution de la résistance vasculaire splanchnique sont à l'origine d'une augmentation de la production de lymphe, qui ne peut plus être compensée par l'augmentation du retour lymphatique dans la circulation systémique. La conséquence de ces deux anomalies est la fuite de liquide dans la cavité abdominale et la formation d'ascite.

Facteurs contribuant à l'ascite réfractaire

Insuffisance rénale fonctionnelle

Lorsque la cirrhose et l'hypertension portale progressent, suite à la vasodilatation artérielle splanchnique et à l'hypovolémie qui en résulte, le maintien de la pression artérielle est médié par une vasoconstriction dans les territoires vasculaires extra-splanchniques incluant les reins. La vasoconstriction rénale (accompagnée par la chute de filtration glomérulaire consécutive) est un élément majeur dans la progression de l'ascite : l'insuffisance rénale entraîne une augmentation de la rétention de sodium (5). La réabsorption du sodium au niveau du tubule contourné proximal augmente et sa livraison aux segments distaux du néphron est réduite. Une quantité moindre de sel dans la partie distale du tubule (la portion « diluante » du néphron) entraîne une diminution franche de l'excrétion d'eau libre (6). La rétention rénale de sodium se produit dans le néphron proximal et donc en amont du site d'action des diurétiques que ce soient les anti-minéralocorticoïdes ou le furosémide. Suite aux altérations de perfusion rénale de ces patients, on constate donc un manque d'efficacité du traitement diurétique.

Déséquilibre entre formation et réabsorption

Le volume d'ascite accumulé dans la cavité péritonéale est la différence entre la production du liquide et sa résorption (7). La résorption de l'ascite semble être principalement assurée par les lymphatiques du péritoine diaphragmatique. Shear *et al.* ont montré que le taux de réabsorption de liquide de la cavité abdominale est lié à la pression intra-abdominale et que la capacité maximale de réabsorption à travers le péritoine chez les patients atteints de cirrhose alcoolique est inférieure à 500 ml/jour (8).

Rôle du diabète

La prévalence du diabète chez les malades atteints de cirrhose avec ascite réfractaire varie entre 20 et 30 % (9, 10). Chez les malades atteints d'ascite réfractaire, le diabète est plus fréquemment observé dans la classe de sévérité Child-Pugh B que dans la classe C (10). Cela suggère que la gravité de la maladie du foie d'une part, et le diabète d'autre part, peuvent être à l'origine du caractère réfractaire de l'ascite.

Définition de l'ascite réfractaire

Le terme « ascite réfractaire » correspond à une ascite qui ne peut pas être mobilisée (l'ascite persiste malgré les diurétiques) ou à une ascite dont la récidive précoce (dans les 4 semaines après mobilisation initiale) ne peut pas être empêchée par les moyens médicaux. L'ascite réfractaire peut être résistante ou intraitable par les diurétiques (**tableau 1**). En plus de l'ascite réfractaire, il existe une forme moins sévère d'ascite difficile à traiter, appelée ascite récidivante. Cette forme clinique correspond au stade précoce d'ascite réfractaire.

Il est important de souligner que le diagnostic d'ascite récidivante comme

Tableau 1 : Définitions de l'International Ascites Club pour le diagnostic d'ascite réfractaire [d'après (11)]

Définition des formes cliniques d'ascite difficile à traiter	
Ascite récidivante	Au moins 3 poussées d'ascite en 1 an, malgré un traitement médical bien conduit
Ascite résistante	Ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récidive précoce ne peut être empêchée en raison d'un **manque de réponse** à la restriction du sodium alimentaire (< 88 mmol par jour) et un traitement diurétique intensif (spironolactone 400 mg/jour et furosémide à 160 mg/jour)
Ascite intraitable	Ascite qui ne peut pas être mobilisée ou dont la récidive précoce ne peut être évitée en raison du développement de complications qui empêchent l'utilisation d'une dose efficace de diurétique
Évaluation de la réponse aux diurétiques	
Réponse	Sur une semaine de traitement diurétique maximal Perte de 0,8 kg par jour sur 4 jours ou diurèse sodée
Récidive précoce	Récidive d'ascite de grade 2 ou 3 moins de 4 semaines après la mobilisation
Complications induites par les diurétiques	
Encéphalopathie	Apparition d'encéphalopathie en l'absence d'autre facteur favorisant
Insuffisance rénale	Augmentation de la créatinine sérique >100 % de la valeur initiale ou >177 µmol/L, en l'absence d'autre cause
Hyponatrémie	Baisse de la natrémie <10 mmol/l ou <125 mmol/L
Hypo ou hyperkaliémie	Baisse de la kaliémie <3 mmol/l ou >6 mmol/l en l'absence d'autre cause
Crampes	Crampes invalidantes

celui d'ascite réfractaire ne peut être posé que chez un malade stable (à distance d'une complication comme une infection ou une hémorragie) et après une observation des malades pendant 4 semaines au minimum (3). Afin de limiter le caractère subjectif de ces termes, les définitions de l'ascite réfractaire, de la réponse aux diurétiques, et des complications induites par les diurétiques, ont été clarifiés lors la conférence de consensus du Club International de l'Ascite en 2003 (11). Celles-ci sont résumées dans le **tableau 1**.

Manifestations

Présentation clinique des malades atteints d'ascite réfractaire

L'ascite réfractaire est le témoin d'une maladie hépatique avancée, compliquée d'une hypertension portale sévère. Ainsi, d'autres complications de l'hypertension portale doivent être recherchées. Des varices œsophagiennes à risque de saignement sont présentes chez 50 % des malades atteints d'ascite réfractaire, et doivent être recherchées par une endoscopie œso-gastroduodénale. Une encéphalopathie hépatique est également présente dans un tiers des cas (12).

Il est important de noter que malgré la sévérité de la maladie hépatique, seulement deux tiers des malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire ont une cirrhose classée Child-Pugh C (12,13). Les autres malades ont des paramètres de fonction hépatique (taux de prothrombine, bilirubine plasmatique) peu altérés, et ont une cirrhose classée Child-Pugh B, uniquement en raison de l'ascite importante. De même, dans une étude récente portant sur 151 malades atteints d'ascite réfractaire, le score MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) médian était de 19 (12). Enfin, 30 % des malades avec ascite réfractaire présentent une sarcopénie (14). La sarcopénie est associée au décès sur la liste d'attente de transplantation hépatique (15).

Hydrothorax hépatique

L'hydrothorax hépatique correspond à un épanchement pleural abondant, chez un malade atteint de cirrhose, en l'absence de pathologie cardiaque, pleural ou pulmonaire. L'hydrothorax hépatique est lié à une accumulation du liquide d'ascite dans la cavité pleurale. La formation de l'hydrothorax est liée à un transfert unidirectionnel d'ascite de la cavité abdominale vers la cavité pleurale, du fait d'un gradient de pression hydrostatique, au travers de brèches diaphragmatiques. L'hydrothorax est localisé à droite dans 85 % des cas (**figure 2**). La concentration de protéines peut être plus élevée dans l'hydrothorax que dans l'ascite, toutefois la concentration de protéines dans l'hydrothorax est généralement inférieur à 25 grammes par litre.

Figure 2 : Radiographie thoracique d'un malade atteint de cirrhose compliquée d'hydrothorax hépatique, montrant un volumineux épanchement pleural droit

Les complications associées à l'hydrothorax hépatique sont les suivantes : (i) l'infection spontanée du liquide pleural, également appelée empyème spontané bactérien pleural, son incidence est de 20 % à 6 mois ; (ii) l'hémothorax et/ou le pneumothorax, complications iatrogènes secondaires aux thoracocentèses évacuatrices itératives. Au total, les malades atteints d'hydrothorax hépatique ont un mauvais pronostic à court terme. Dans une étude récente de 949 malades atteints de cirrhose compliquée d'hydrothorax hépatique, la mortalité à 6 mois était de 36 % (16).

Pronostic de l'ascite réfractaire

L'apparition d'ascite marque un tournant dans l'histoire de la maladie hépatique, avec le passage d'un stade de cirrhose compensée à un stade de cirrhose décompensée. Les malades atteints de cirrhose compensée ont une survie > 80 % à 5 ans, les malades avec ascite sensible aux diurétiques ont une survie de 70 % à 2 ans (17). En revanche, les malades atteints de cirrhose avec une ascite difficile à traiter ont une mortalité élevée à court terme. En effet, dans une étude française récente, ayant inclus 62 malades atteints de cirrhose compliquée une ascite récidivante, la survie sans transplantation était de 52 % à un an, chez les malades traités par paracentèse (18). Le pronostic le plus péjoratif est observé chez les malades atteints d'ascite réfractaire, avec une survie inférieure à 50 % à un an (12,19). Par conséquent, il est recommandé d'adresser rapidement les malades atteints d'ascite difficile à traiter dans un centre expert (3).

Prise en charge médicale de l'ascite difficile à traiter

Traitement étiologique de la cirrhose

Quelle que soit la cause de la cirrhose, la prise en charge du traitement du facteur causal est primordiale. En cas de cirrhose compensée, le traitement du facteur étiologique de la cirrhose est associé à une réduction de l'incidence des complications.

En cas de cirrhose décompensée, le traitement du facteur étiologique peut également permettre, dans une moindre mesure, le retour à un stade de cirrhose compensée.

Chez les malades atteints de cirrhose alcoolique, le sevrage éthylique est associé à une régression de l'hypertension portale (20). Ainsi, chez des malades atteints d'ascite réfractaire, le sevrage éthylique permet le retour à un stade d'ascite sensible aux diurétiques, voire une disparition de l'ascite, dans 20 % des cas (13, 21). De façon importante, une observation prolongée des malades, pouvant aller jusqu'à deux ans, est parfois nécessaire.

De façon similaire, chez les malades atteints de cirrhose virale B décompensée, le traitement antiviral permet le retour à un stade de cirrhose compensée pour 2/3 des malades (22). Enfin, des résultats similaires ont été observés chez les malades atteints

de cirrhose virale C : le traitement antiviral direct est associé à un retour à une cirrhose classée Child-Pugh A dans 80 % des cas (23).

Il est important de souligner que l'amélioration de la fonction hépatique et de l'hypertension portale en lien avec traitement du facteur étiologique de la cirrhose est inconstante. Les malades qui gardent une cirrhose décompensée ont une mortalité élevée à court terme. Par conséquent, le traitement du facteur causal de la cirrhose ne doit pas retarder la prise en charge dans un centre tertiaire et/ou de transplantation hépatique.

Arrêt des diurétiques

Chez les malades atteints de cirrhose résistante et/ou intraitable par les diurétiques, il est recommandé d'arrêter les diurétiques si la natriurèse est inférieure à 30 mmol/jour, en raison de l'absence de bénéfice (3).

Prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite

Chez les malades atteints de cirrhose avec ascite, l'administration prophylactique de fluoroquinolones au long cours permet de réduire l'incidence d'infection du liquide d'ascite (24, 25), mais au prix d'une augmentation des infections par des bactéries multi-résistantes.

La mortalité de l'infection spontanée du liquide d'ascite est élevée chez les malades ayant une cirrhose compliquée d'ascite pauvre en protéines (<15 grammes/litre) associée à une dysfonction hépatique (classée Child-Pugh C) ou une dysfonction rénale (élévation de la créatininémie ou de l'urée plasmatique). Chez ces malades, l'administration prophylactique de fluoroquinolones permettait de réduire la mortalité à 3 et 6 mois (24, 25).

Par conséquent, l'administration préventive d'antibiotiques est recommandée après un premier épisode d'infection du liquide d'ascite, ainsi que chez les malades ayant une cirrhose compliquée d'ascite pauvre en protéines (<15 grammes/litre) associée à une dysfonction hépatique, jusqu'à disparition de l'ascite ou transplantation hépatique. Dans les autres cas, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas justifiée en raison de l'absence de bénéfice clair sur le pronostic à court terme (3).

Arrêt des béta-bloquants

Les béta-bloquants non cardio-sélectifs sont recommandés pour prévenir l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, après un 1er épisode hémorragique en association à l'éradication endoscopique des varices œsophagiennes (prophylaxie secondaire). Ils sont également recommandés chez les malades n'ayant jamais saigné (prophylaxie primaire), en cas de varices œsophagiennes de taille moyenne ou grande, et en cas de varices de petite taille si celles-ci présentent des signes rouges ou chez les malades ayant une cirrhose classée Child-Pugh C (26). Chez les malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire, les bétabloquants non cardio-sélectifs étaient associés à une sur-mortalité dans des études, et à une augmentation de la survie dans d'autres. Aucune de ces études n'était contrôlée (27). Les recommandations actuelles sont d'utiliser les bétabloquants avec prudence, voire d'envisager un arrêt transitoire des bétabloquants chez les malades atteints d'ascite réfractaire en cas (i) d'insuffisance rénale aiguë, (ii) de sepsis, ou (iii) d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique < 90 mm Hg) (3, 26).

Perfusions d'albumine intra-veineuse au long cours

Chez les malades atteints de cirrhose avec ascite difficile à traiter (mais non réfractaire), une étude récente randomisée a montré que l'administration régulière d'albumine (40 grammes toutes les 2 semaines) permettait de réduire de façon significative le développement d'une ascite réfractaire, ainsi que des autres complications de la cirrhose, telles que l'encéphalopathie hépatique, le syndrome hépato-rénal ou l'infection spontanée du liquide d'ascite (28). Ces résultats étaient en faveur d'un effet bénéfique de l'albumine grâce à ses propriétés oncotiques, mais également anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

Paracentèse évacuatrice de grand volume

Les paracentèses évacuatrices répétées sont le traitement de première intention le plus largement admis.

Principes

Les paracentèses de grand volume sont effectuées à la demande. Le rythme des paracentèses est guidé par la gêne fonctionnelle des patients. Chez les malades avec une ascite volumineuse, le volume évacué est habituellement supérieur à 5 litres. On parle alors de paracentèse de grand volume. La paracentèse totale raccourcit la durée d'hospitalisation et la procédure peut être réalisée en hospitalisation de jour.

Il est important de disposer d'une échographie contemporaine ou postérieure au diagnostic de la maladie du foie pour s'assurer qu'il n'y a pas de grosse anomalie anatomique dans la région de la fosse iliaque droite et notamment une énorme rate. De plus, en cas de hernie ombilicale, la réduction manuelle de la hernie permet de réduire le risque d'incarcération en lien avec l'évacuation rapide d'ascite.

La recherche d'une infection spontanée du liquide d'ascite, par une analyse cytologique (compte des polynucléaires neutrophiles) et bactériologique (examen direct et culture) est recommandée lors de toute ponction d'ascite, y compris chez un malade asymptomatique. L'utilisation de bandelettes réactives pourrait être une alternative à l'analyse cytologique et bactériologique standard (29).

Complications

La paracentèse est une procédure sûre. L'incidence de complications majeures liées à la procédure est d'environ 1 % (30). L'incidence d'un saignement cliniquement significatif au point de ponction, est très basse. Une étude rétrospective sur plus de 4 500 paracentèses a montré une hémorragie sévère dans seulement 0,5 % des procédures (31). Le recours à la ponction guidée par l'échographie (avec pour but principal de repérer les grosses veines collatérales abdominales pour les éviter) pourrait réduire le risque iatrogène, en particulier chez les malades recevant un traitement anticoagulant ou anti-aggrégant plaquettaire, chez les malades avec une insuffisance rénale ou une thrombopénie sévère (30). L'incidence des infections directement liées à la procédure est très faible, autour de 0,5 % (30).

Cependant, la procédure a de nombreuses limitations : d'abord, elle induit une dysfonction circulatoire (*cf. infra*)

et elle n'agit pas sur les mécanismes de la formation de l'ascite de sorte que l'épanchement se reproduit rapidement dans la cavité péritonéale. Ensuite, elle peut être source de pertes protéiques et ainsi contribuer à la dénutrition. De plus, les paracentèses peuvent être difficiles à réaliser en raison d'adhérences et/ou de cloisonnements. Enfin, les malades peuvent mal tolérer la répétition des paracentèses.

Les désordres circulatoires induits par la paracentèse

La paracentèse évacuatrice de grand volume, lorsqu'elle est faite seule (c'est-à-dire sans y associer un traitement compensateur) accentue l'hypovolémie efficace, pré-existante, conséquence de la cirrhose. L'ensemble de ces désordres a reçu le nom de dysfonction circulatoire induite par la paracentèse (DCIP) (32). En l'absence de remplissage, la fréquence de la DCIP est de 75 %, et est associée au volume d'ascite évacué : plus celui-ci est élevé, plus grand est le risque de développer un DCIP (33). La DCIP peut être associée à des évènements cliniques significatifs tels que la récidive précoce d'ascite, le développement d'une hyponatrémie de dilution ou d'un SHR. Enfin, le développement d'une DCIP est un indépendamment associé au décès (34). (**Tableau 2**).

Le remplissage vasculaire au moment de la paracentèse permet de réduire l'incidence de DCIP (35). Plusieurs études ont montré que le remplissage vasculaire par albumine intraveineuse est plus efficace que les autres solutions de remplissage. Plus précisément, l'albumine est supérieure aux autres solutions quand le volume d'ascite évacué est supérieur ou égal à 5 litres, alors que cet avantage n'est plus observé pour les petits volumes de ponction (34, 36). De plus, le remplissage par albumine permet de réduire l'incidence des complications cliniquement significatives après paracentèse, en particulier l'hyponatrémie et la mortalité (35).

Par conséquent, l'utilisation de l'albumine intraveineuse est le traitement de choix pour prévenir la DCIP chez les malades avec une paracentèse ≥ 5 litres (3). La dose recommandée est de 8 g d'albumine à 20 % par litre d'ascite retiré. Il semble raisonnable de ne pas dépasser la dose de 100 g en raison du risque d'œdème pulmonaire.

Intérêt du shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire (TIPS)

Principe

Le shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire (TIPS) est une option thérapeutique de choix pour les malades atteints d'ascite réfractaire ou récidivante. Un TIPS efficace fonctionne comme un shunt porto-cave chirurgical et par conséquent, diminue la pression portale intra-hépatique. De plus, la mise en place d'un TIPS permet l'amélioration des désordres hémodynamiques et circulatoires associés à la cirrhose et responsables de l'ascite. En particulier, la mise en place d'un TIPS est associée à une baisse de la pression portale, une diminution de l'activité du système rénine-angiotensine aldostérone et du système nerveux sympathique, une augmentation du débit sanguin rénal et une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium (37-39).

Tableau 2 : Dysfonction circulatoire induite par la paracentèse : anomalies hémodynamiques et complications cliniques

Altérations hémodynamiques
Augmentation de la rénine plasmatique
Augmentation de la noradrénaline plasmatique
Augmentation du gradient de pression hépatique
Complications
Hyponatrémie
Insuffisance rénale
Récidive précoce de l'ascite
Décès

Complications

Faisabilité technique et dysfonction

Dans les études les plus récentes, la faisabilité du TIPS était excellente, supérieure à 95 % des cas (40, 41). De plus, la mise en place d'un TIPS est possible en cas de thrombose porte (42). Depuis la généralisation des prothèses couvertes, la dysfonction de TIPS est rare, survenant chez 16 % des malades (40). Celle-ci doit être suspectée en cas de ré-apparition de l'ascite. Il faut toutefois souligner que ces résultats proviennent d'études réalisées par des équipes expertes.

Encéphalopathie post TIPS

L'incidence de l'encéphalopathie hépatique ou son aggravation après la mise en place d'un TIPS est la complication la plus fréquente est de l'ordre de 20 à 30 % (43). Le meilleur traitement préventif de l'encéphalopathie post-TIPS repose sur une sélection adéquate des malades. L'âge et les antécédents d'encéphalopathie pré-TIPS sont des facteurs de risque d'apparition de l'encéphalopathie après cette procédure (44, 45). Le traitement de l'encéphaloapthie post-TIPS repose sur (i) l'éviction des psychotropes, (ii) le lactulose, et la rifaximine. En cas d'encéphalopathie réfractaire ou récidivante, on peut proposer une réduction du calibre du shunt, ou une transplantation hépatique (43).

Insuffisance hépatique

La détérioration de la fonction hépatique post TIPS se traduit par une augmentation de la bilirubine sérique. Les facteurs prédictifs d'une insuffisance hépatique post-TIPS sont un taux de bilirubine élevé avant la mise en place du TIPS, une cirrhose classée Child-Pugh ≥ C11 ou un score MELD > 18 (44, 46). Ce phénomène pourrait être lié à une ischémie hépatique juste après la mise en place du shunt puisque la plupart du volume sanguin portal est directement shunté par le TIPS vers la circulation systémique.

Insuffisance cardiaque

La mise en place du TIPS conduit à une augmentation brutale de la pré-charge avec une augmentation de la pression veineuse centrale. Ceci amène à une augmentation du débit cardiaque de près de 50 % (47). Par conséquent, la présence d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire sont des contre-indications à la mise en place d'un TIPS et doivent être systématiquement recherchées.

Tableau 3 : Résumé des 7 études randomisées contrôlées ayant comparé le TIPS aux paracentèses de grand volume chez les malades atteints de cirrhose et d'ascite difficile à traiter

Auteur, année	Proportion de malades avec ascite réfractaire/ récidivante (%)	Nombre de patients		Contrôle de l'ascite (%)		Encéphalopathie (%)		Survie (%)	
		TIPS	PA	TIPS	PA	TIPS	PA	TIPS	PA
Lebrec, 1996 (44)	100/0	13	12	38	0*	15	6	29	60
Rossle, 2000 (45)	55/45	29	31	84	43*	23	13	58	32
Ginés, 2002 (48)	100/0	35	35	51	17*	60	34	26	30
Sanyal, 2003 (49)	100/0	52	57	58	16*	38	21	35	33
Salerno, 2004 (46)	68/32	33	33	79	42*	61	39	59	29*
Narahar, 2011 (50)	100/0	30	30	87	30*	20	5	20	5*
Bureau, 2017 (18)	0/100	29	33	52	0*	35	35	93	52*

Abréviations :TIPS, shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire ; PA, paracentèse

**différence significative entre le groupe TIPS et paracentèse*

Résultats du TIPS

L'intérêt du TIPS, comparé aux paracentèses répétées, a été étudié dans 7 études randomisées contrôlées. Elles ont montré des résultats discordants (**tableau 3**). Dans toutes les études, les critères de jugement étaient (i) le contrôle de l'ascite, (ii) la survie, et (iii) l'encéphalopathie hépatique. Le contrôle de l'ascite était plus fréquemment atteint chez les malades recevant un TIPS. On note également que les résultats du TIPS étaient meilleurs pour les malades atteints d'une ascite récidivante, par rapport à ceux ayant une ascite réfractaire. En revanche, l'encéphalopathie hépatique survenait plus fréquemment chez les malades recevant un TIPS. Toutefois, il faut souligner que dans les études les plus récentes, ayant inclus des malades atteints de cirrhose avec ascite récidivante, et traités par TIPS couverts, le développement d'une encéphalopathie n'était pas augmenté pour les malades recevant un TIPS. Enfin, un bénéfice sur la survie n'a été observé que dans 3 études sur les 7, ayant inclus les malades les moins sévères. Dans certains cas, le TIPS était même délétère (44). De nombreux facteurs de bon pronostic et de mauvais pronostic après TIPS ont été identifiés (3) (**tableau 4**). Les résultats sont meilleurs dans les centres dans lesquels au moins 20 procédures sont effectuées chaque année. Ces résultats indiquent que les résultats du TIPS pour traiter l'ascite réfractaire dépendent largement d'une sélection rigoureuse des malades, ainsi que de l'expertise des centres.

Pompe péritonéo-vésicale : le système Alfapump

Le système ALFApump® de Sequana Medical a obtenu l'agrément de la Communauté Européenne (label CE) en juillet 2011, pour les malades atteints de cirrhose avec ascite réfractaire. Ce dispositif médical se compose d'une pompe rechargeable implantée dans l'espace sous-cutané, connectée d'une part à un cathéter placé dans la cavité abdominale, et d'autre part à un cathéter placé dans la vessie (**figure 3**). Le système recueille en continu l'ascite qui se forme, et le déplace vers la vessie, d'où elle est éliminée par les voies naturelles. L'ALFApump® est rechargée sans fil et peut être programmée selon les

Tableau 4 : Facteurs de bon et de mauvais pronostic après mise en place d'un TIPS pour ascite réfractaire

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic	Contre-indications
Âge <70 ans Ascite récidivante Cirrhose Child-Pugh B MELD < 15 Plaquettes > 75 x 10^9/L + bilirubine < 50 µmol/L Ascite riche en protides	Age > 70 ans Ascite réfractaire Cirrhose Child-Pugh C MELD > 15 Plaquettes < 75 x 10^9/L et/ou bilirubine >50 µmol/L Sarcopénie Insuffisance rénale	Insuffisance cardiaque Hypertension artérielle pulmonaire Infection non contrôlée MELD > 18 Encéphalopathie hépatique

Abréviations : MELD, Model for End Stage Liver Diseases

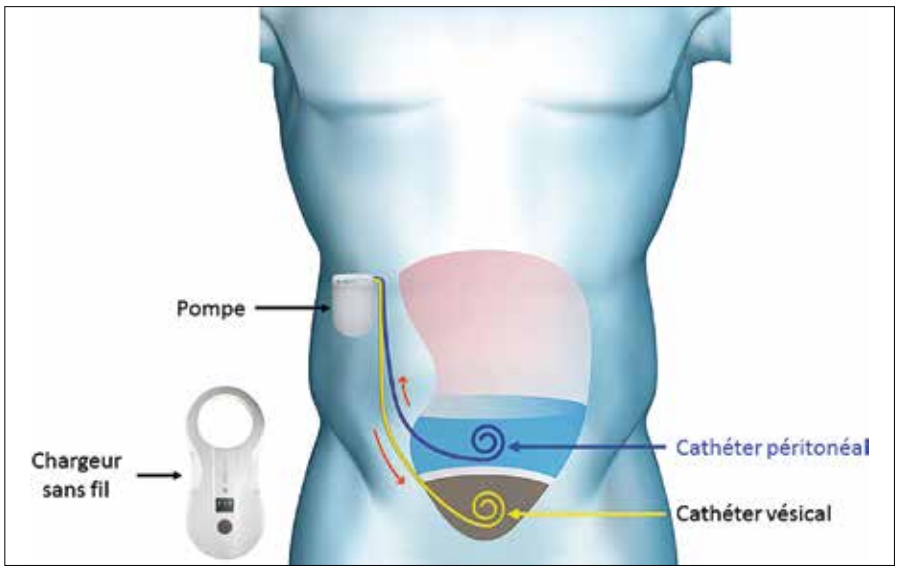


Figure 3 : Schéma représentant le principe du dispositif Alfapump®

besoins de chaque patient. Ce dispositif, tout comme la paracentèse de grand volume, est uniquement symptomatique, et n'a pas d'effet sur la formation de l'ascite.

Les principaux avantages de ce dispositif est sa mise en place facile, lors d'une brève intervention chirurgicale. Plusieurs études, dont une seule contrôlée, ont évalué montré que le dispositif Alfapump® permet un contrôle de l'ascite pour près de 60 % des malades (51, 52). De plus, dans une étude randomisée contrôlée, la qualité de vie était meilleure après la mise en place du dispositif Alfapump® (53).

Dans une méta-analyse ayant inclus 104 malades traités par ce dispositif, des complications techniques (dysfonction du cathéter vésical ou péritonéal, dysfonction de la pompe +/- nécessité de remplacement) étaient observées dans 77 % des cas. Surtout, les complications hépatiques étaient fréquentes. Les complications infectieuses sont au premier plan (infection du liquide d'ascite et urinaire dans 27 % et 20 % des cas, respectivement), malgré une antibioprophylaxie systématique. De plus, 30 % des malades présentaient une insuffisance rénale aiguë (51). Ces résultats suggèrent que malgré l'évacuation lente et continue de l'ascite (et un risque théorique de désordres circulatoires plus faible qu'en cas de paracentèse de grand volume), les perfusions d'albumine pourraient être nécessaires afin de prévenir les complications. Les contre-indications habituelles de l'Alfapump® sont présentées dans le **tableau 5**.

Enfin, la limitation actuelle de ce dispositif est son coût. Ce traitement n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Une étude est actuellement en cours en France, afin d'évaluer l'éventuel bénéfice médico-économique de ce traitement.

Tableau 5 : Contre-indications à l'implantation d'un dispositif Alfapump®

Contre-indications
Troubles sévères de l'hémostase Thrombopénie sévère
Maladie urologique obstructive
Insuffisance rénale chronique
ATCD d'infection spontanée du liquide d'ascite
Ascite cloisonnée

Place de la transplantation hépatique pour ascite réfractaire

La transplantation hépatique se justifie pour plusieurs raisons chez les malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire. Tout d'abord, les malades atteints d'ascite réfractaire ont un mauvais pronostic à court terme. Ensuite, parmi les options thérapeutiques, les paracentèses et le dispositif Alfapump® sont des traitements symptomatiques, et ne modifient pas le pronostic. De plus, une importante proportion des malades présente des contre-indications à la mise en place d'un TIPS. Enfin, les résultats de la transplantation hépatique dans cette indication sont excellents, avec une survie > 50 % à 5 ans (54).

Les principales limitations de la transplantation hépatique chez les malades atteints de cirrhose compliquée d'ascite réfractaire sont un accès restreint à la transplantation hépatique En effet, les malades atteints de cirrhose ont le plus souvent un score MELD peu élevé, qui ne reflète pas la sévérité de la maladie du foie. Or en France, les greffons hépatiques sont attribués en priorité aux malades ayant les scores MELD les plus élevés.

Afin de pallier à cette limitation, une « composante expert » peut être accordée par les experts, permettant ainsi aux malades atteints d'ascite réfractaire et ayant une contre-indication au TIPS d'avoir un accès à la transplantation hépatique, dans un délai de 6 mois en général, voire 3 mois pour les malades les plus sévères (comme les malades atteints d'un hydrothorax réfractaire).

Conclusion

Le diagnostic d'ascite réfractaire est avant tout un diagnostic clinique. Il s'agit d'une complication sévère de la cirrhose. Le traitement de première ligne repose sur une optimisation médicale. Le choix du traitement spécifique repose sur une évaluation rigoureuse des malades, et doit être personnalisé (**figure 4**). Compte tenu d'un mauvais pronostic à court terme, une transplantation hépatique doit être envisagée, en l'absence de contre-indication, même si la fonction hépatique semble peu altérée.

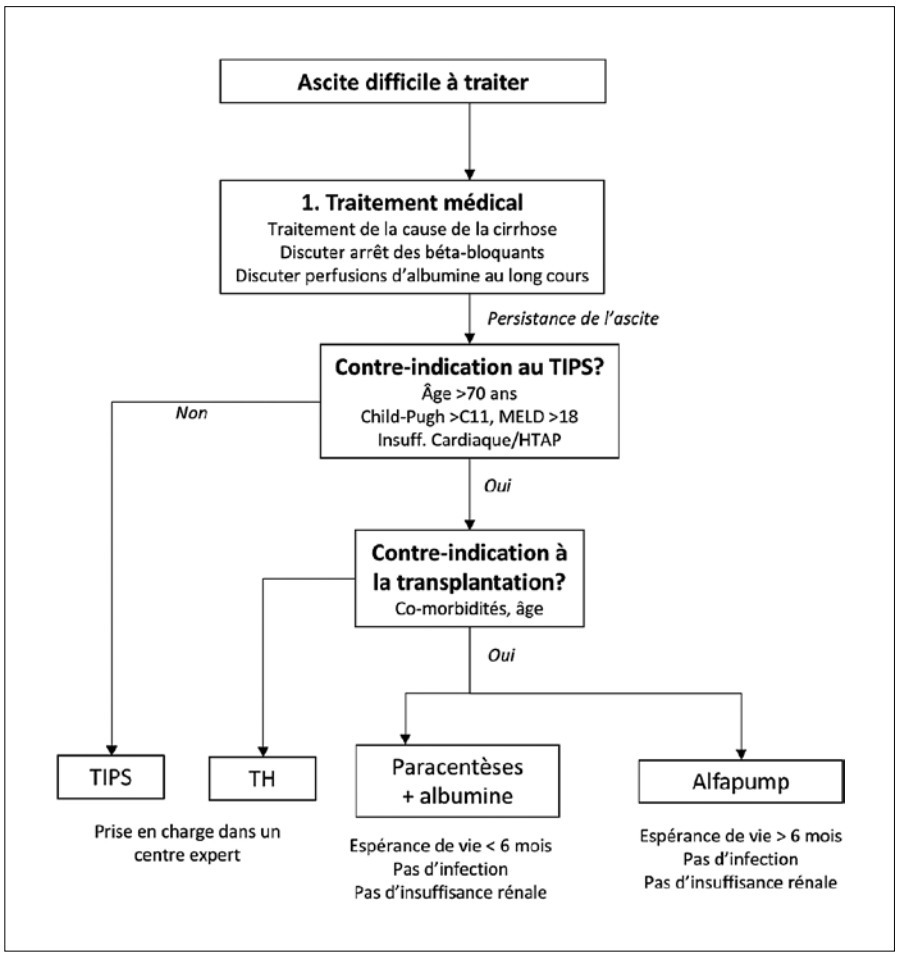


Figure 4 : Proposition d'algorithme de prise en charge chez un malade atteint d'ascite difficile à traiter

Références

1. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S et Prytz H. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019;49:1421-1430.
2. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M *et al.* Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2006;4:1385-1394.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J. Hepatol. 2018;69:406-460.
4. Arroyo V. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Ascites in Cirrhosis. In: The Textbook of Hepatology: from Basic Science to Clinical Practice, 3rd Edition. Wiley-Blackwell; 2007. p. 666-710.
5. Arroyo V et Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. J. Hepatol. 2003;38 Suppl 1:S69-89.
6. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L *et al.* Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch. Intern. Med. 2002;162:323-328.
7. Witte CL, Witte MH et Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. Gastroenterology. 1980;78:1059-1068.
8. Shear L, Ching S et Gabuzda GJ. Compartmentalization of Ascites and Edema in Patients with Hepatic Cirrhosis. N. Engl. J. Med. 1970;282:1391-1396.
9. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E *et al.* Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatol. Baltim. Md. 2010;52:1017-1022.
10. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F *et al.* Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver. 2004;24:457-464.
11. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatol. Baltim. Md. 2003;38:258-266.
12. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou P-E *et al.* Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatol. Baltim. Md. 2010;52:1017-1022.
13. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F *et al.* Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver. 2004;24:457-464.
14. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB *et al.* Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. Clin. Transl. Gastroenterol. 2015;6:e102.
15. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O *et al.* Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. J. Hepatol. 2014;60:1151-1157.
16. Jindal A, Mukund A, Kumar G et Sarin SK. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in difficult-to-manage hydrothorax in cirrhosis. Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver. 2019;
17. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Vandelli C, De Luca M *et al.* Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. Am. J. Gastroenterol. 2013;108:1112-1122.
18. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N *et al.* Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology. 2017;152:157-163.
19. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L *et al.* Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. Am. J. Gastroenterol. 1993;88:514-519.
20. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R *et al.* Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. Gastroenterology. 1996;111:701-709.
21. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K *et al.* Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. J. Hepatol. 2002;36:93-98.
22. Liaw Y-F, Sheen I-S, Lee C-M, Akarca US, Papatheodoridis GV *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatol. Baltim. Md. 2011;53:62-72.
23. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2016;16:685-697.
24. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G *et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 2007;133:818-824.

25. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Perarnau J-M, Thévenot T *et al*. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients with Advanced Cirrhosis. Gastroenterology. 2018;

26. de Franchis R et Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J. Hepatol. 2015;63:743-752.

27. Reiberger T et Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. J. Hepatol. 2017;66:849-859.

28. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S *et al*. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet Lond. Engl. 2018;391:2417-2429.

29. Thévenot T, Briot C, Macé V, Lison H, Elkrief L *et al.* The Periscreen Strip Is Highly Efficient for the Exclusion of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Outpatients. Am. J. Gastroenterol. 2016;111:1402-1409.

30. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S *et al*. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2009;7:906-909.

31. Pache I et Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005;21:525-529.

32. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenéz W, Garcia-Plaza A, Arroyo V *et al*. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology. 1997;113:579-586.

33. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J *et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology. 1988;94:1493-1502.

34. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E *et al*. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology. 1996;111:1002-1010.

35. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM *et al*. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatol. Baltim. Md. 2012;55:1172-1181.

36. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B *et al*. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatol. Baltim. Md. 2003;37:1147-1153.

37. Quiroga J, Sangro B, Núñez M, Bilbao I, Longo J *et al.* Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. Hepatol. Baltim. Md. 1995;21:986-994.

38. Gerbes AL, Gülberg V, Waggershauser T, Holl J et Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. Hepatol. Baltim. Md. 1998;28:683-688.

39. Lotterer E, Wengert A et Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. Hepatol. Baltim. Md. 1999;29:632-639.

40. Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H *et al*. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. J. Hepatol. 2017;67:508-516.

41. Holster IL, Tjwa ETTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE *et al.* Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β-blocker for prevention of variceal rebleeding. Hepatol. Baltim. Md. 2016;63:581-589.

42. Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG, De Gottardi A, Klinger C *et al.* Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019;49:20-30.

43. Rössle M. TIPS: 25 years later. J. Hepatol. 2013;59:1081–1093.

44. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. J. Hepatol. 1996;25:135-144.

45. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J *et al*. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N. Engl. J. Med. 2000;342:1701-1707.

46. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V *et al*. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. Hepatol. Baltim. Md. 2004;40:629-635.

47. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J *et al*. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. Gut. 1999;44:743-748.

48. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology. 2002;123:1839-1847.

49. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV *et al.* The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. Gastroenterology. 2003;124:634-641.

50. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. J. Gastroenterol. 2011;46:78-85.

51. Lepida A, Marot A, Trépo E, Degré D, Moreno C *et al.* Systematic review with meta-analysis: automated low-flow ascites pump therapy for refractory ascites. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019;50:978-987.

52. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D *et al.* Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. J. Hepatol. 2017;67:940-949.

53. Stepanova M, Nader F, Bureau C, Adebayo D, Elkrief L *et al*. Patients with refractory ascites treated with alfapump® system have better health-related quality of life as compared to those treated with large volume paracentesis: the results of a multicenter randomized controlled study. Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil. 2018;27:1513-1520.

54. Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, Peck-Radosavljevic M, Soliman T, Steininger R *et al*. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? Transpl. Int. 2006;19:275-281.

5

Les cinq points forts

- L'ascite réfractaire est un diagnostic clinique, chez un malade stable, nécessitant une observation du malade pendant une durée prolongée.
- Les malades atteints d'ascite réfractaire ont un pronostic sombre, même lorsque les paramètres de fonction hépatiques sont conservés.
- Le traitement du facteur causal de la cirrhose doit toujours être proposé en 1re intention avant toute intervention invasive.
- Le shunt intra-hépatique porto-systémique transjugulaire est une option thérapeutique de choix nécessitant une sélection rigoureuse des malades.
- La transplantation hépatique est le meilleur traitement de l'ascite réfractaire et doit être systématiquement envisagée.

Hyperferritinémie non hémochromatosique : diagnostic et prise en charge

Édouard BARDOU-JACQUET

Service des Maladies du Foie, Centre de référence des hémochromatoses et autres maladies du métabolisme du fer, CHU Rennes. 2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9

Edouard.bardou-jacquet@chu-rennes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les causes et la démarche diagnostique
- Reste-t-il une place pour la biopsie du foie ?
- Quand adresser un dossier au centre expert pour une étude génétique ?
- Quand doit-on arrêter de doser la ferritine ?
- Connaître les indications des saignées, des chélateurs et du régime pauvre en fer

LIENS D'INTÉRÊT

Gilead (Orateur), Novartis (Expertise), La Jolla (Expertise), Intercept (Orateur).

MOTS-CLÉS

Ferritine, Hémochromatose, Syndrome métabolique, Maladie rares.

Introduction

L'hyperferritinémie est un motif très fréquent de consultation en hépato-gastro-entérologie. Si la prise en charge dans le cadre d'une hémochromatose HFE C282Y est bien codifiée, l'hyperferritinémie ne relève pas de ce cadre dans la majorité des cas et la conduite à tenir est alors moins clairement établie.

Il est fondamental de rappeler que la ferritine est une protéine intracellulaire de stockage du fer. Le taux sérique (ferritinémie) est donc un reflet indirect du stock en fer. De ce fait, et parce que le fer est un élément impliqué dans plusieurs mécanismes physiologiques, de très nombreuses causes peuvent induire une hyperferritinémie, qu'elle soit ou non associée à une réelle surcharge en fer.

La bonne connaissance et compréhension de ces facteurs est indispensable à la prise en charge adéquate d'une hyperferritinémie. Il faudra dans un premier temps analyser les facteurs présents pouvant influer le taux de ferritine pour ne pas s'orienter à tort vers une pathologie du métabolisme du fer. Dans certaines situations la quantification de la concentration hépatique en fer permet de conforter l'orientation et potentiellement d'évoquer une surcharge d'origine génétique autre que l'hémochromatose classique. Seul un diagnostic correct permettra de décider si une prise en charge thérapeutique spécifique est nécessaire.

Étiologies

Les causes d'hyperferritinémie

Ferritine et syndrome métabolique

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique (1) et l'intrication étroite des métabolismes des lipides, des glucides et du fer (2-4) font du syndrome métabolique la première cause de consultation pour hyperferritinémie.

La ferritine marqueur prédictif du syndrome métabolique

Bien que les relations entre ferritine et insulino-résistance ne soient pas clairement élucidées, des études ont bien démontré le caractère prédictif de l'hyperferritinémie. Dans une cohorte prospective de 13 084 hommes indemnes de syndrome métabolique et suivis pendant 5 ans, Park *et al.* ont démontré, en ajustant pour les cofacteurs connus, que l'hyperferritinémie était associée à l'apparition d'un syndrome métabolique au cours du suivi (5). De façon similaire dans une cohorte européenne cherchant à identifier les facteurs de risque d'apparition d'un diabète de type 2 (340 234 individus suivis pendant 11 ans), l'hyperferritinémie (ajustée sur les autres facteurs de risques connus) était proportionnellement associée au risque de développer un diabète de type 2 (6).

Il peut donc exister une hyperferritinémie d'origine métabolique, avant même l'apparition clinique du syndrome métabolique. Par ailleurs l'hyperferritinémie est associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire (7) et hépatique (8).

La ferritine marqueur de sévérité de la maladie stéatosique du foie

Une fois le syndrome métabolique constitué l'hyperferritnémie est fréquente, on la trouve par exemple chez 17,8 à 29,7 % des patients intolérants au glucose et 35 % des patients diabétiques (9). Son augmentation est proportionnelle à l'insulino-résistance (10, 11).

Dans le cadre de la maladie stéatosique du foie l'hyperferritinémie est présente chez 20 % des patients (12) dont 35 à 45 % auront une surcharge en fer associée au plan histologique (12, 13). C'est une surcharge dont la répartition peut être macrophagique, mixte, ou hépatocytaire sans que les mécanismes physiologiques sous-tendant cette surcharge soient bien compris (14). La présence d'une surcharge en fer est associée de façon indépendante à un stade de fibrose plus sévère (13, 15), et l'hyperferritinémie à un score NAS (NAFLD Activity Score) plus élevé sur toutes ses composantes (stéatose, inflammation, ballonisation) (12).

Syndrome métabolique et surcharge en fer secondaire : l'hépatosidérose métabolique

L'hépatosidérose métabolique se définit par l'association d'une surcharge en fer inexpliquée et d'un contexte métabolique associant obésité abdominale, et/ou hypertension artérielle, et/ou dyslipidémie, et/ou intolérance au glucose (16), la définition étant moins stricte que pour le syndrome métabolique.

Bien que ce syndrome soit proche et qu'il y ait un certain chevauchement avec la stéato-hépatite non alcoolique, l'hépatosidérose métabolique doit en être distinguée puisque seulement un tiers des patients présentant une stéato-hépatite non alcoolique a aussi une hépatosidérose métabolique, et qu'inversement seulement la moitié des patients présentant une hépatosidérose métabolique a une maladie stéatosique du foie (17). Les mécanismes en jeux sont mal définis, la régulation de l'hepcidine et de l'absorption du fer serait altérée (14) et des études *in vitro* suggèrent que la surcharge en fer des adipocytes influencerait de manière significative la sécrétion de différentes adipokines et donc l'insulino-résistance (2).

L'hyperferritinémie évolue autour de 800 µg/l et le coefficient de saturation de la transferrine est normal ou très légèrement augmenté. La surcharge en fer est habituellement modérée (concentration hépatique en fer mesurée par IRM < 100 µmol/g). Cette surcharge est cependant réelle puisque mobilisable par la réalisation de saignée permettant de soustraire 2,5±0,5 gramme de fer contre 0,8±0,3 chez des sujets contrôles (18).

Hyperferritinémies secondaires sans surcharge

Deux grands mécanismes peuvent conduire à une augmentation, parfois majeure, de la ferritine sans qu'elle soit associée à une surcharge en fer : l'augmentation de sa synthèse, et l'augmentation de son relargage du milieu intracellulaire vers le plasma.

Syndrome inflammatoire et maladie systémique : la ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, elle joue un rôle anti-inflammatoire par la séquestration du fer limitant ainsi le stress oxydant. Sa synthèse est fortement augmentée sous l'influence d'interleukines et du TNF-α (19). L'augmentation peut être marquée au cours d'un épisode infectieux aigu, comme de façon chronique lors de maladies de systèmes associées ou non à une augmentation de la CRP.

Cytolyse : la ferritine circulante représente à l'état physiologique une fraction faible de la ferritine contenue dans les cellules. Une souffrance cellulaire ou une nécrose de cellules riches en ferritine (hépatocyte, myocyte...) va entraîner un relargage de ferritine dans la circulation faussant sa représentativité du stock en fer intracellulaire. Un recyclage excessif de cellules riches en fer (Syndrome d'Activation macrophagique) peut aussi entraîner une forte hyperferritinémie sans surcharge en fer.

La consommation d'alcool peut être une source d'hyperferritinémie par des mécanismes indirects précédemment évoqués (stéato-hépatite, lyse hépatocytaire), mais aussi par des mécanismes directs. En effet l'alcool peut d'une part induire directement la synthèse de ferritine (20), et d'autre part inhiber l'hepcidine et ainsi être responsable d'une surcharge en fer secondaire modérée (21).

D'autres causes plus anecdotiques d'hyperferritinémie sans surcharge en fer associée peuvent être évoquées en deuxième ligne : syndrome paranéoplasique, hyperthyroïdies, maladie de Gaucher (organomégalie et atteinte osseuse), maladie de Still (fièvre, arthralgies et rash cutané).

Hyperferritinémies avec surcharges en fer secondaires

Maladie chronique du foie et cirrhose

À côté de l'hyperferritinémie induite par l'activité nécrotico-inflammatoire, la plupart des maladies chroniques du foie peuvent être associées à une surcharge en fer. Au stade précoce de la maladie du foie, cette surcharge mésenchymateuse minime est probablement liée au recyclage des cellules nécrotiques par les macrophages. Au stade de cirrhose, une surcharge en fer est trouvée chez 30 % des patients et peut être de localisation hépatocytaire ou mixte (22). Elle est proportionnelle à la sévérité de la cirrhose et peut parfois être massive, posant parfois la question de la causalité de la surcharge en fer dans des cirrhoses d'étiologies incertaines ou mixtes (23). Sa répartition est hétérogène d'un nodule à l'autre et la fibrose est indemne de fer, ce qui permet de la distinguer d'une surcharge en fer primitive. Il est probable que le mécanisme soit lié à l'insuffisance hépatocellulaire, la diminution de synthèse d'hepcidine entraînant une majoration de l'absorption du fer, et la baisse de synthèse de transferrine majore son taux de saturation et donc l'apparition de fer non liée à la transferrine.

Surcharge iatrogène

Plusieurs contextes de supplémentation en fer (parfois méconnue) peuvent conduire à d'authentiques surcharges en fer :

- Iatrogène, en général très facilement identifiable, que ce soit par le biais de prescription de supplémentation orale continuée sur de très longues périodes sans surveillance biologique, ou de pathologies inflammatoires chroniques au cours desquelles la prise en charge de l'anémie est particulièrement difficile et nécessite des supplémentations itératives (insuffisance rénale chronique, MICI) (24).

- Automédication, moins évidente à dépister, car parfois méconnue par les patients eux-mêmes, avec l'utilisation de compléments alimentaires parfois très riches en fer, ou d'utilisation abusive et chronique de « cures de vitamines ».

Récapitulatif des principales causes d'hyperferritinémies hors hémochromatose

	Syndrome Métabolique	Cytolyse	Inflammation	Alcool	Maladie du foie	Iatrogène	Hématologie	FTL
Ferritine	↑	↑-↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑	↑	↑	↑-↑↑	↑↑
Saturation	N (↑)	N -↓	↓↓	N (↑)	N-↑↑	N-↓	↑-↑↑	N-↓
CHF	N (↑)	N	N	N-↑↑	N-↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑	N
Spécificité	Clinique	ASAT/ ALAT	CRP	Clinique	Clinique	Clinique	NFS, réticulocytes...	Cataracte

- La recherche d'une amélioration des performances sportives, cyclistes (25), musculation, avec prise chronique de fer par voie orale, de complément alimentaire enrichi en fer (Spiruline).

Maladies hématologiques

La transfusion d'un concentré érythrocytaire apporte 200 à 250 mg de fer, si cela ne pose aucun problème pour une transfusion anecdotique, cela peut conduire à une surcharge non négligeable, voire massive lors de transfusions importantes (leucémie, lymphome, greffe de moelle...) ou de transfusions chroniques (myélodysplasie, thalassémie...) (26, 27).

Bien que souvent négligée à la phase aiguë – en raison d'un contexte facilement compréhensible – cette surcharge est cependant responsable d'une surmortalité à long terme d'origine cardiaque et hépatique chez ces patients [un tiers des décès dans une série asiatique de myélodysplasie (28)]. Comme toutes les surcharges en fer, en l'absence d'excrétion physiologique du fer, elle peut persister pendant des décennies (29, 30).

À côté des surcharges induites par les transfusions, les anomalies chroniques de l'érythropoïèse sont susceptibles d'induire une surcharge en fer, même en l'absence de transfusion. L'hypoxie relative engendrée par l'anémie va inhiber l'hepcidine et majorer l'absorption du fer (31). De plus, la mise en évidence récente de l'érythroferonne (32) clarifie le lien direct qui existe entre érythropoïèse et métabolisme du fer (33). Secrétée par les érythroblastes, l'érythroferonne, par un mécanisme qui reste indéterminé, va profondément inhiber l'hepcidine permettant ainsi l'absorption importante de fer nécessaire à l'érythropoïèse. Une surcharge en fer peut donc se constituer indépendamment de toute transfusion dans toutes les situations chroniques d'érythropoïèse augmentée (érythropoïèse inefficace, hémolyse chronique).

La porphyrie cutanée tardive est liée à une diminution de l'activité d'une enzyme de synthèse de l'hème qui est inactivée de façon réversible par un processus fer-dépendant. Une hépatosidérose mixte peu marquée est trouvée dans 60 % à 70 % des cas. Le rôle des cofacteurs (alcool, hépatite C) dans l'expression de la pathologie est important. Bien qu'une mutation du gène HFE semble conférer une susceptibilité particulière, les mécanismes de la surcharge en fer restent très mal incompris. La déplétion martiale par saignée permet la régression des manifestations cutanées y compris chez les patients ayant un stock en fer normal.

Hyperferritinémie non hémochromatosique d'origine génétique

La ferritine est une nanocage constituée par l'assemblage de 24 sous-unités, chaînes lourdes et chaînes légères, dont les ratios respectifs peuvent varier. La synthèse de ses sous-unités se fait principalement sous l'influence du stock en fer intracellulaire. Des variants délétères peuvent compromettre cette régulation et conduire à une synthèse inappropriée de ferritine. Cela a été mis en évidence au niveau du gène codant pour la chaîne légère de la ferritine (le gène *FTL*), avec une atteinte qui peut se situer soit au niveau de son ARN messager soit de son premier exon. Dans le cadre d'un variant délétère au niveau de l'ARN, une cataracte précoce peut être associée (Syndrome hyperferritinémie-Cataracte), tandis qu'un variant délétère dans le premier exon induit une hyperferritinémie sans atteinte organique.

Il est primordial de noter que dans les deux cas il s'agit d'hyperferritinémie franche, mais sans aucune surcharge en fer et qu'il n'y a aucune autre conséquence clinique que le risque de cataracte. Il n'y a donc aucun traitement ou surveillance à mettre en place et il faut être parfaitement rassurant vis-à-vis du patient. Du fait de la transmission autosomique dominante, il est indispensable de dépister les apparentés pour leur éviter des explorations et/ou traitements superflus.

Démarche diagnostique

Examens de première ligne

Examen clinique

C'est une étape fondamentale, trop souvent négligée, pour l'orientation correcte de la démarche diagnostique et pour éviter des explorations inappropriées et/ou inutiles.

L'interrogatoire cherche une cause de surcharge en fer secondaire :

- Pathologie hématologique chronique ou ancienne, des antécédents transfusionnels
- Antécédent de supplémentation en fer prolongée ou itérative
- Consommation d'alcool, excessive ou non (discuter un contrôle à distance du sevrage)
- Situation gynécologique (présence et abondance des cycles menstruels, grossesse)

L'interrogatoire recherche des éléments en faveur d'un syndrome génétique :

- Histoire familiale de surcharge en fer, en essayant d'obtenir des informations sur les facteurs confondants éventuels présents chez les apparentés
- Histoire familiale de cataracte précoce (syndrome hyperferritinémie cataracte)

L'examen clinique recueille le tour de taille (à défaut le poids et la taille) et la tension artérielle à la recherche d'un syndrome métabolique.

Examens biologiques

Confirmer les perturbations sur un deuxième bilan

Il existe une variation circadienne (maximum le matin) de la saturation de la transferrine, ainsi que d'un jour à l'autre. Par ailleurs, il est nécessaire de vérifier le taux sérique de transferrine pour juger de la fiabilité du coefficient de saturation.

En raison de ces nombreux facteurs confondants, il faut réaliser un contrôle à distance du bilan martial (ferritine et coefficient de saturation de la transferrine), dans un délai adapté à la situation clinique (sevrage ?), pour juger de la stabilité des anomalies. D'autre part, en l'absence de standardisation du dosage de la ferritine il faut toujours interpréter ses valeurs en fonction des seuils de la technique du laboratoire.

Prendre en compte les facteurs confondants

De façon systématique lors d'une hyperferritinémie confirmée, le bilan biologique doit être complété pour prendre en compte les causes de surcharges en fer acquises et les hyperferritinémies secondaires sans lien avec le métabolisme du fer :

- Bilan lipidique, et glycémie à jeun : recherche d'un syndrome métabolique.
- Protéine C réactive : éliminer un syndrome inflammatoire, ainsi que le bilan hépatique et les CPK à la recherche d'une lyse cellulaire.
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL) à la recherche d'une maladie chronique du foie.
- Numération formule sanguine, haptoglobine, réticulocytes : recherche d'une maladie hématologique, anémie chronique ou hémolyse (parfois compensée).

Examens de deuxième ligne

En l'absence de cause évidente de surcharge en fer secondaire, et devant la confirmation d'une hyperferritinémie non simplement expliquée par les facteurs confondant, la suite de la démarche diagnostique est guidée par le niveau de saturation de la transferrine (qui doit être contrôlé sur un second prélèvement).

Saturation de la transferrine élevée

Rechercher une hémochromatose HFE

Une saturation de la transferrine élevée doit faire rechercher une hémochromatose HFE et donc le variant C282Y du gène HFE. L'homozygotie pose le diagnostic d'hémochromatose HFE classique. S'agissant d'une pathologie récessive, une simple hétérozygotie ne permet pas de poser un diagnostic. La recherche des variants non délétères H63D, et S65C, qui n'ont pas de conséquence pathologique n'est pas pertinente et n'est pas prise en charge par la sécurité sociale.

Quantification du stock en fer

En l'absence d'homozygotie HFE C282Y il faut avant d'aller plus loin objectiver la sévérité de la surcharge en fer. La méthode de référence est l'IRM hépatique qui permet une quantification simple et fiable de la concentration hépatique en fer (34).

En cas de discordance et/ou de doute sur la fiabilité de l'IRM, le stock en fer de l'organisme peut être estimé par le biais des saignées. Considérant qu'un litre de sang soustrait contient 0,5 g de fer, on peut *a posteriori* calculer le nombre de grammes de fer qu'il a fallu soustraire pour obtenir la désaturation (définie par une ferritine <50-100 µg/L). Cette méthode n'est fiable que si le délai entre deux saignées est inférieur à 15 jours, au-delà, l'absorption du fer dans l'intervalle fausse le résultat. Chez un sujet normal, on peut approximativement soustraire 1 à 2 g de fer.

La biopsie hépatique n'est pertinente dans cette optique que dans de rares cas de contre-indication à l'IRM et aux saignées. Elle peut toutefois être indiquée à des fins étiologiques en cas de maladie hépatique associée/sous-jacente. Elle permet alors une évaluation semi-quantitative du fer selon des classifications adaptées (23, 35), ces dernières sont cependant de moins en moins maîtrisées par les anatomopathologistes.

En l'absence de surcharge significative (autour de 100-120 µmol/g, 3-4 g de fer soustrait) il n'est (dans l'immense majorité des cas) pas justifié de pousser plus loin les investigations génétiques en raison de leur coût et de la faible probabilité d'une positivité. Il est en effet probable qu'il s'agisse de perturbations biologiques secondaires.

Rechercher une cause génétique rare de surcharge en fer

En présence d'une surcharge significative, une hémochromatose non HFE C28Y doit être évoquée. La saturation de la transferrine élevée oriente vers un mécanisme de déficit en hepcidine et classiquement deux groupes de gènes étaient distingués en fonction de l'âge du patient :

Si < 30 ans, une hémochromatose juvénile est la plus probable, les gènes impliqués sont *HJV* (hémojuvéline) et *HAMP* (hepcidine).

Chez un patient plus âgé, les gènes pouvant être impliqués sont *HFE* (variants délétères rares), *TFR2* (Récepteur 2 de la transferrine), et *SLC40A1* (Ferroportine, dans sa forme plus rare dite B).

Cependant cette distinction est remise en cause, d'une part en raison de présentations plus tardives ou au contraire plus précoces qu'attendues, d'autre part, car l'avènement du séquençage haut débit fait que les gènes ne sont plus étudiés un par un, mais par « panel » de gènes ciblé sur un syndrome de telle sorte que devant une surcharge en fer avec saturation élevée ces cinq gènes seraient séquencés simultanément par le laboratoire génétique moléculaire.

En cas de doute sur la nécessité de poursuivre ou non les investigations, le dossier doit être discuté auprès d'un des centres du réseau du centre national de références des hémochromatoses. (liste sur : https://centre-reference-fer-rennes.org/les-centres-de-competences)

Saturation normale ou basse

Les orientations diagnostiques sont ici aussi fonction de la présence ou non d'une surcharge en fer. La problématique réside dans la décision de poursuivre ou non les explorations. En effet, il n'existe pas de critère universel de niveau de ferritine justifiant d'évaluer le stock en fer, celle-ci doit donc être jugée à l'aune du contexte clinique et des explorations de 1re ligne. Selon toute vraisemblance, un seuil inférieur à deux fois la limite supérieure de la technique du laboratoire ne justifie pas de poursuivre les explorations.

Concentration hépatique en fer élevée

Évoquer une hépatosidérose métabolique

Elle est de très loin la situation la plus fréquente, le syndrome métabolique associé peut être plus ou moins prononcé et parfois même être incomplet. La surcharge en fer

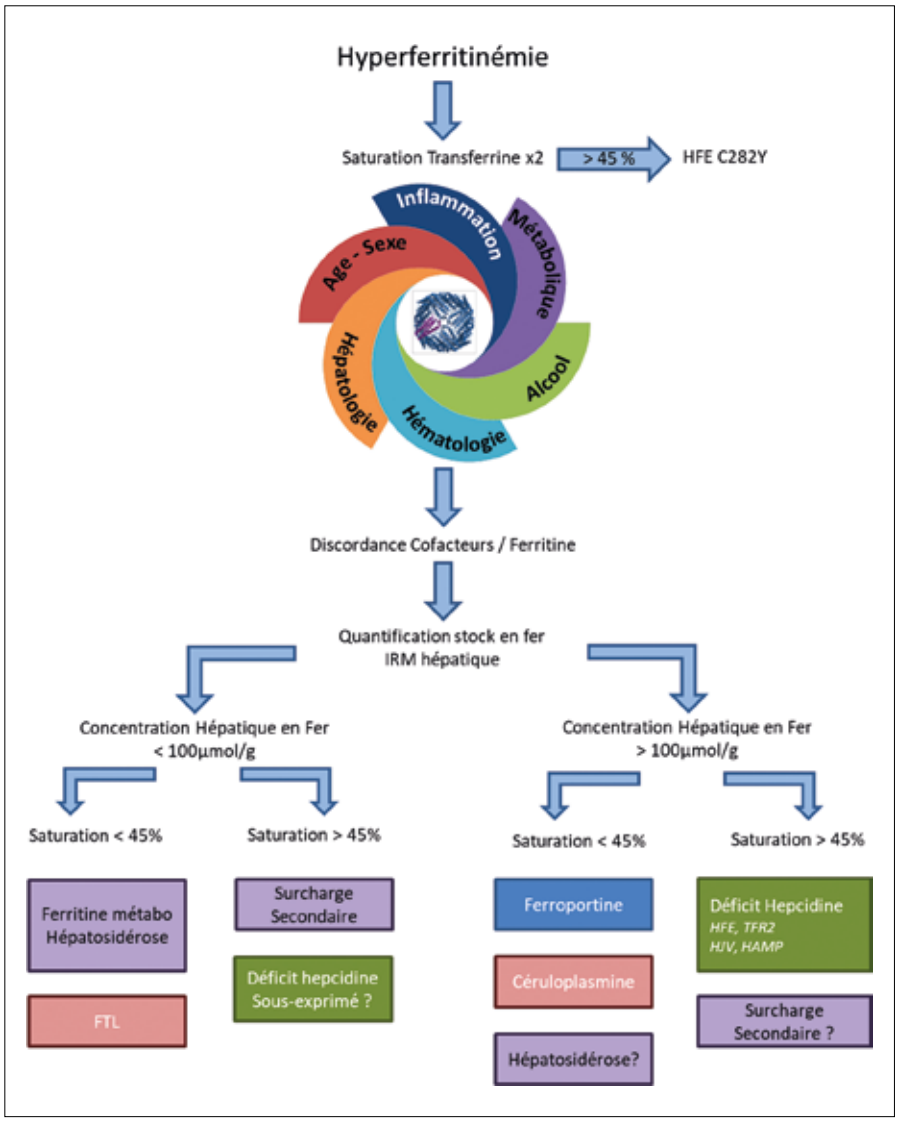
est habituellement modérée (CHF <100 µmol/g ou grammes de fer soustraits ±2,5 g), de même que la ferritine (800±200 µg/L), mais toutes deux peuvent parfois être plus importantes. Il s'agit d'un syndrome clinique dont le diagnostic se fait par élimination.

Recherche une cause génétique rare de surcharge en fer à saturation normale

La maladie de la Ferroportine doit être évoquée. Cette forme rare d'hémochromatose est liée à l'atteinte du transporteur (le seul connu) permettant l'export du fer par les cellules. Le phénotype classique est superposable à celui d'une hépatosidérose métabolique, cependant la surcharge en fer est en général plus importante et peut parfois être massive. La distinction Ferroportine / hépatosidérose métabolique est difficile à faire et il n'existe pas à ce jour de recommandation permettant de statuer sur le niveau de ferritine ou de surcharge en fer à partir duquel le test génétique doit être demandé. S'agissant d'une maladie autosomique dominante, une histoire familiale de surcharge en fer est un fort argument en faveur de la réalisation du test.

Une autre forme encore plus rare de cause génétique au profil atypique, et en général évocateur peut être envisagée : l'acéruloplasminémie qui associe à des degrés variables une anémie microcytaire, une atteinte neurologique (ataxie, dysarthrie, mouvements anormaux), un diabète, une rétinopathie. Un simple dosage de la céruloplasmine oriente le diagnostic.

En cas de doute sur la nécessité de réaliser un test génétique, un avis complémentaire peut être pris auprès d'un des centres du réseau du centre national de références des hémochromatoses.



Arbre diagnostique

Concentration hépatique en fer normale

Deux causes d'hyperferritinémie sont à évoquer : l'hyperferritinémie métabolique et une anomalie du gène FTL.

L'hyperferritinémie métabolique est de très loin la situation la plus fréquente. Le syndrome métabolique associé est plus ou moins prononcé, et l'hyperferritinémie peut précéder l'apparition du syndrome métabolique (*cf. supra*).

Le seuil de ferritine à partir duquel une analyse du gène FTL doit être demandée n'est pas établi, une fois encore la ferritine doit être interprétée à l'aune du contexte clinique et des explorations de 1re ligne. C'est en particulier la discordance entre l'augmentation de la ferritine avec la concentration hépatique en fer qui est évocatrice. Ainsi une ferritine à 800 µg/L avec une CHF à 24 µmol/g sera plus évocatrice qu'une ferritine à 1 000 µg/L avec une CHF à 70 µmol/g.

En cas de doute sur la nécessité de réaliser un test génétique, un avis complémentaire peut être pris auprès d'un des centres du réseau du centre national de références des hémochromatoses.

Prise en Charge

Dépistage familial

Lors de la mise en évidence d'une pathologie génétique, il est indispensable de considérer le dépistage familial. Les apparentés au premier degré doivent être informés par le patient de la pathologie concernée et des modalités de dépistage. Cela permet un diagnostic plus précoce qui est associé à un moindre retentissement organique grâce à la prise en charge. Dans d'autres situations, cela permet d'être rassurant et d'éviter aux apparentés des explorations et suivis inutiles (par exemple FTL).

Traitement

Quelles modalités ?

Le traitement vise dans un premier temps à normaliser le stock en fer, puis dans certaines situations à prévenir la reconstitution de la surcharge en fer.

Saignées

Les saignées sont le traitement de choix de la surcharge en fer. La poussée d'érythropoïèse secondaire à la perte sanguine va consommer une

quantité significative de fer permettant par sa répétition de normaliser le stock. Afin d'obtenir une baisse significative, il faut que les saignées soient suffisamment rapprochées, car l'absorption du fer est elle aussi stimulée après une saignée.

C'est un traitement simple et bien toléré, qui peut être réalisé au domicile du patient par une infirmière une fois que les 5 premières saignées en structures de soins se sont déroulées de façon satisfaisante. Le volume soustrait est habituellement de 7 ml/kg sans dépasser 550 ml par saignée. L'utilisation de ces saignées pour le don du sang a longtemps été complexe. Les dispositions réglementaires du don-saignée, ont récemment évolué et permettent maintenant leur réalisation dans tous les sites fixes de collecte de sang. Le suivi clinique et biologique se fait sous la responsabilité du prescripteur et la compatibilité avec les critères de sélection des donneurs est vérifiée lors du don-saignée.

Le traitement par saignée est contre indiqué, ou à discuter, avec le spécialiste référent en cas de pathologie cardio-vasculaire ou hématologique associée.

En dehors de la surveillance clinique habituelle il est recommandé de contrôler la ferritine mensuellement jusqu'à sa normalisation (300 µg/L chez l'homme, 200 µg/L chez la femme) puis toutes les deux saignées une fois ces valeurs atteintes. La surveillance biologique se fait sur le même prélèvement que la saignée. Au cours du traitement de maintenance, la surveillance se fait toutes les deux saignées.

La périodicité de la surveillance de la numération formule sanguine peut suivre celle de la ferritine.

Dans les surcharges d'origine génétique, l'objectif est habituellement de viser une ferritine à 50 µg/L par analogie à l'hémochromatose HFE, mais cela doit être adapté à la tolérance et la situation clinique. Ainsi pour les maladies de la Ferroportine à saturation de la transferrine normale, le seuil est habituellement plus élevé.

Chélateurs

Trois chélateurs du fer sont actuellement disponibles: la déféroxamine, le déférasirox et la défériprone. Initialement développés pour les maladies hématologiques, car les saignées sont alors souvent contre-indiquées, ils ont aussi une place pour les patients ayant d'autres causes de surcharge et chez qui les saignées ne sont pas réalisables pour des raisons techniques (abord veineux), ou médicales. Dans certaines surcharges génétiques massives (hémochromatose juvénile) il peut être intéressant de les associer aux saignées pour raccourcir la durée de désaturation.

La déféroxamine est le traitement le plus ancien et pour lequel le plus de données sont disponibles. Il est le seul à avoir une autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une hémochromatose. Il pose cependant un problème d'observance, car doit être administré par voie sous-cutanée en continu ce qui le rend peu pratique. Il existe une toxicité potentielle au niveau cardiaque, rénal, auditif et ophtalmologique qui nécessite une surveillance.

Le déférasirox présente l'avantage d'être administré par voie orale en une prise quotidienne. Il dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour les surcharges hématologiques, mais pas pour l'hémochromatose. Un essai de phase I/II dans l'hémochromatose HFE a suggéré sa bonne tolérance et son efficacité (36). Les principaux effets secondaires sont cutanés, rénaux et gastro-intestinaux.

Le déférirprone est aussi administré par voie orale, en deux prises, et avec des autorisations de mise sur le marché similaires à celle du déférasirox. Il n'y a pas de donnée sur son utilisation dans l'hémochromatose, mais il présente la particularité de franchir la barrière hémato encéphalique, ce qui est intéressant dans les maladies avec atteinte neurologique (acéruloplasminémie). Ses principaux effets secondaires sont un risque d'agranulocytose, des troubles gastro-intestinaux, et des douleurs articulaires.

Quelle place pour le régime pauvre en fer ?

Bien que cela soit souvent une préoccupation importante des patients, le régime ne semble pas avoir une importance significative dans la prise en charge des surcharges en fer.

Il faut rappeler que seulement une fraction minime (±10 %) du fer présent dans l'alimentation est finalement absorbée au niveau du tube digestif, de telle sorte que s'il existe un déficit en hepcidine induisant une hyper absorption une surcharge se constituera même avec un apport en fer limité.

Il faut toutefois appeler les patients à la vigilance vis-à-vis d'éventuels compléments alimentaires qui peuvent contenir du fer, ou la prise régulière de vitamine C qui favorise fortement son absorption.

Il n'y a pas de données de qualité disponible, cependant certains patients particulièrement investis dans leur alimentation peuvent arriver à diminuer légèrement leur besoin en saignée dans le cadre d'une hémochromatose HFE. Cela doit toutefois relever d'un choix personnel du patient plus que d'une recommandation médicale.

Quelles indications ?

Surcharges en fer d'origine génétique

Bien qu'il n'y ait pas de preuve scientifique significative, et par analogie à l'hémochromatose HFE dont le mécanisme physiopathologique et le phénotype sont identiques, il est nécessaire de traiter efficacement les surcharges d'origines génétiques associées à un déficit en hepcidine (37). En effet, la saturation de la transferrine haute signe une exposition aux formes toxiques de fer qui vont induire les lésions organiques (38). Les saignées sont la méthode de choix.

Dans les surcharges génétiques sans déficit en hepcidine (Ferroportine), il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer la pertinence d'un traitement déplétif ou l'évolution à long terme de ces patients (39). La saturation de la transferrine normale suggère l'absence d'exposition à des formes toxiques de fer, et les séries de patients décrites ne font pas état d'un retentissement organique clair (40). Par principe de précaution un traitement par saignée est proposé pour tenter de normaliser le stock en fer. Les saignées ne sont pas toujours bien tolérées et doivent donc être proposées avec des volumes et une périodicité plus faible que dans l'hémochromatose HFE. En l'absence de preuve formelle du bénéfice, la balance bénéfice risque d'un traitement médicamenteux (chélateur) doit être soigneusement évaluée.

Traitement de l'hépatosidérose métabolique

Un certain nombre d'études cliniques – de méthodologie et/ou de taille souvent limitée – ont suggéré un effet bénéfique de la réalisation de saignée sur l'insulino-résistance (41-44). Ceci

allant dans le sens de l'effet délétère du fer sur les métabolismes glucidiques et lipidiques *in vitro*. Il a donc longtemps été préconisé la mise en place d'un traitement déplétif chez les patients ayant une hépatosidérose métabolique.

Cependant deux travaux récents ayant inclus un nombre significatif de patients, et avec une méthodologie de qualité, ont démontré l'absence de bénéfice d'un traitement par saignée dans le cadre de l'hépatosidérose métabolique (45) ou d'une stéato-hépatite non alcoolique (46). Bien que certains éléments de ces travaux puissent être discutés (durée de suivi, population étudiée, modalité de traitement) il ne semble pas pertinent de proposer un traitement déplétif dans ce contexte.

Traitement des surcharges secondaires

Les surcharges en fer secondaire aux maladies hématologiques sont associées à une surmortalité. Il est donc logique et recommandé de mettre en place un traitement déplétif en fonction de l'espérance de vie (47, 48). Dans ce contexte les saignées sont rarement réalisables, et les traitements chélateurs sont alors l'option de choix. L'objectif est en général moins strict que dans l'hémochromatose avec une ferritine cible <500 µg/L.

La prise en charge d'une porphyrie cutanée tardive repose sur l'éviction des facteurs favorisants et la mise en place d'un traitement déplétif qui sera poursuivi au long cours.

Il n'y a pas de données suffisantes pour établir des recommandations concernant les autres causes de surcharges secondaires. La prise en charge se discute en fonction des possibilités thérapeutiques et du contexte. La présence d'une saturation de la transferrine augmentée est en faveur de l'initiation d'un traitement pour limiter l'exposition aux formes toxiques de fer. Cependant de nombreux contextes ne sont pas compatibles avec un traitement (cirrhose grave, insuffisance rénale chronique dialysée).

Traitement des hyperferritinémies sans surcharge

Il n'y a en l'absence de surcharge en fer aucune indication à mettre en place un traitement déplétif d'une hyperferritinémie.

Surveillance

Une fois le diagnostic établi se pose la question de la surveillance de l'hyperferritinémie. Il est capital de distinguer deux situations :

- Surcharge en fer (génétique ou secondaire) indiquant un traitement :

Il est alors nécessaire de surveiller l'évolution du stock en fer de l'organisme pour adapter le traitement, et la ferritine devra donc être contrôlée régulièrement. Le rythme sera à adapter au type et à la périodicité du traitement ou à l'évolution spontanée de la ferritine chez les patients qui ne sont pas traités.

- Hyperferritinémie sans surcharge significative

Dans cette situation, une fois le diagnostic posé, il n'y a pas intérêt à effectuer une surveillance de la ferritine. Il n'y a en effet aucune donnée scientifique permettant de donner une valeur informative à l'augmentation ou la baisse de la ferritine au cours du suivi. Il n'y a en particulier pas d'élément indiquant si une amélioration du syndrome métabolique (par exemple une perte de poids) est sensée entraîner une baisse de la ferritine. N'ayant aucune conséquence pratique, il est donc inutile de répéter un dosage qui risque de détourner l'attention du patient de la problématique réelle.

Références

1. Diouf I, Charles MA, Ducimetiere P *et al*. Evolution of obesity prevalence in France: an age-period-cohort analysis. Epidemiology 2010;21:360-5.
2. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA *et al*. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. J Clin Invest 2012;122:3529-40.
3. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS *et al*. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. J Biol Chem 2012;287:11968-80.
4. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. Cell Metab 2013;17:329-41.
5. Park SK, Ryoo JH, Kim MG *et al*. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. Diabetes Care 2012;35:2521-6.
6. Podmore C, Meidtner K, Schulze MB *et al*. Association of Multiple Biomarkers of Iron Metabolism and Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study. Diabetes Care 2016;39:572-81.
7. Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A *et al*. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. Clin Chem 2014;60:1419-28.
8. Hagstrom H, Nasr P, Bottai M *et al*. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. Liver Int 2016;36:1688-1695.
9. Ford ES et Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. Diabetes Care 1999;22:1978-83.
10. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E *et al*. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 1998;21:62-8.
11. Jehn M, Clark JM et Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. Diabetes Care 2004;27:2422-8.
12. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA *et al*. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012;55:77-85.
13. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E *et al*. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2010;138:905-12.
14. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S *et al*. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. Liver Int 2016;36:1540-8.
15. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM *et al*. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011;53:448-57.
16. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O *et al*. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. Lancet 1997;349:95-7.
17. Mendler MH, Turlin B, Moirand R *et al*. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155-63.
18. Jezequel C, Laine F, Laviolle B *et al*. Both hepatic and body iron stores are increased in dysmetabolic iron overload syndrome. A case-control study. PLoS One 2015;10:e0128530.
19. Torti FM et Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. Blood 2002;99:3505-16.
20. Moirand R, Kerdavid F, Loreal O *et al*. Regulation of ferritin expression by alcohol in a human hepatoblastoma cell line and in rat hepatocyte cultures. J Hepatol 1995;23:431-9.
21. Harrison-Findik DD, Klein E, Crist C *et al*. Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. Hepatology 2007;46:1979-85.

22. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK *et al*. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. Gastroenterology 1997;112:882-8.

23. Deugnier Y ett Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. World J Gastroenterol 2007;13:4755-60.

24. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C *et al*. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. Am J Med 2012;125:991-999 e1.

25. Deugnier Y, Loreal O, Carre F *et al*. Increased body iron stores in elite road cyclists. Med Sci Sports Exerc 2002;34:876-80.

26. Taher AT et Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017:265-271.

27. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E *et al*. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. Blood 2014;124:873-81.

28. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S *et al*. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol 2007;78:487-94.

29. Nottage K, Gurney JG, Smeltzer M *et al*. Trends in transfusion burden among long-term survivors of childhood hematological malignancies. Leuk Lymphoma 2013;54:1719-23.

30. Sirvent A, Auquier P, Oudin C *et al*. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study. Bone Marrow Transplant 2017;52:80-87.

31. Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S *et al*. Deletion of HIF-2alpha in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice. Blood 2012;119:587-90.

32. Kautz L, Jung G, Valore EV *et al*. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014;46:678-84.

33. Kautz L, Jung G, Nemeth E *et al*. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. Blood 2014;124:2569-74.

34. d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E *et al*. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. Eur Radiol 2018;28:2022-2030.

35. Scheuer PJ, Williams R et Muir AR. Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis. J Pathol Bacteriol 1962;84:53-64.

36. Phatak P, Brissot P, Wurster M *et al*. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology 2010;52:1671-779.

37. EASL. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010;53:3-22.

38. Brissot P, Ropert M, Le Lan C *et al*. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta 2012;1820:403-10.

39. Mayr R, Janecke AR, Schranz M *et al*. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. J Hepatol 2010;53:941-9.

40. Le Lan C, Mosser A, Ropert M *et al*. Sex and acquired cofactors determine phenotypes of ferroportin disease. Gastroenterology 2011;140:1199-1207 e1-2.

41. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P *et al*. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. Am J Gastroenterol 2007;102:1251-8.

42. Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A *et al*. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. Diabetes 2002;51:1000-4.

43. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M *et al*. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:720-9.

44. Facchini FS, Hua NW et Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;122:931-9.

45. Laine F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V *et al*. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. Hepatology 2017;65:465-474.

46. Adams LA, Crawford DH, Stuart K *et al*. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. Hepatology 2015;61:1555-64.

47. Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. Br J Haematol 2007;138:407-21.

48. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C *et al*. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica 2008;93:741-52.

6

Les six points forts

- Le diagnostic d'une hyperferritinémie nécessite d'identifier les facteurs cliniques et biologiques présents pouvant influer le taux de ferritine et orienter vers les causes de surcharges en fer acquises et les hyperferritinémies secondaires sans lien avec le métabolisme du fer.
- Le diagnostic d'une hyperferritinémie ne peut pas se faire sans la prise en considération soigneuse des facteurs confondants sur le plan clinique et biologique.
- L'IRM hépatique est l'examen complémentaire de référence pour objectiver ou infirmer une surcharge en fer. La biopsie hépatique doit être réservée au bilan étiologique lorsqu'il y a un doute sur une maladie hépatique sous-jacente.
- Le syndrome métabolique est la cause la plus fréquente d'hyperferritinémie avec ou sans surcharge en fer. L'hyperferritinémie peut précéder l'apparition du syndrome métabolique.
- En cas d'hyperferritinémie inexpliquée la recherche d'anomalies génétiques rares doit être discutée avec un centre expert.
- Un traitement déplétif, le plus souvent par saignée, n'est indiqué que lors d'une surcharge en fer d'origine génétique ou hématologique. Il n'a pas d'intérêt dans l'hépatosidérose métabolique.

Notes

Sevrage d'alcool et maladies chroniques du foie

Camille BARRAULT

Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil - 40 avenue de Verdun - 94000 Créteil

camille.barrault@chicreteil.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comment évaluer la dépendance ?
- Comment organiser le parcours de soins du patient ?
- Connaître les traitements de soutien proposés au patient cirrhotique
- Connaître les critères justifiant une hospitalisation pour sevrage
- Connaître les modalités de suivi après le sevrage

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt

MOTS-CLÉS

Cirrhose ; alcoolo-dépendance ; sevrage

ABRÉVIATIONS

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
ELSA : Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie
HGE : Hépato-Gastro-Entérologie
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
SSR : Soins de Suite et Réadaptation
TCLA : Troubles Cognitifs Liés à l'Alcool

Introduction

Après une diminution régulière depuis les années 1960, la consommation d'alcool en France s'est stabilisée et reste à un niveau encore élevé de 11,7 litres d'alcool pur par habitant et par an en 2017. En France, 10 % des 18-75 ans déclarent consommer de l'alcool chaque jour et les hommes trois fois plus que les femmes. La majorité des personnes consomme modérément (10 % de l'alcool vendu), tandis que 8 % des personnes (ce qui correspond aux personnes dépendantes) consomment 50 % de l'alcool vendu. Du point de vue de la santé, la mortalité globale attribuable à l'alcool est élevée : 7 % des décès en 2017, ce qui correspond à 41 000 morts (30 000 hommes et 11 000 femmes). La fraction attribuable de l'alcool dans la mortalité des 35-64 ans est de 15 %. La mortalité est liée à des maladies digestives -essentiellement des cirrhoses- dans 16 % des cas c'est à dire 6 000 décès par an et le mésusage d'alcool reste la 1re cause de maladie hépatique en France [1].

Comment évaluer la dépendance ?

Définition : le mésusage d'alcool

Il existe un *continuum* entre l'usage simple et le mésusage comprenant l'usage à risque, l'usage nocif et la dépendance. Le diagnostic peut être fait en utilisant les critères du CIM-10, du DSM-IV ou du DSM-5. Pour mémoire, le mésusage d'alcool comprend trois catégories : 1) l'usage à risque, 2) l'usage nocif, 3) l'usage avec dépendance. Dans l'usage à risque, il existe une consommation excessive d'alcool mais pas – ou pas encore – de conséquence manifeste de l'usage. Les troubles liés à l'usage de l'alcool, représentés par l'usage nocif et l'usage avec dépendance, correspondent aux formes symptomatiques de l'usage. L'usage nocif correspond à une consommation associée à des complications médicales, socio-professionnelles ou judiciaires. La dépendance est la « perte de la liberté de s'abstenir d'alcool », le patient ne peut plus contrôler de sa consommation (**figure 1**).

Figure 1

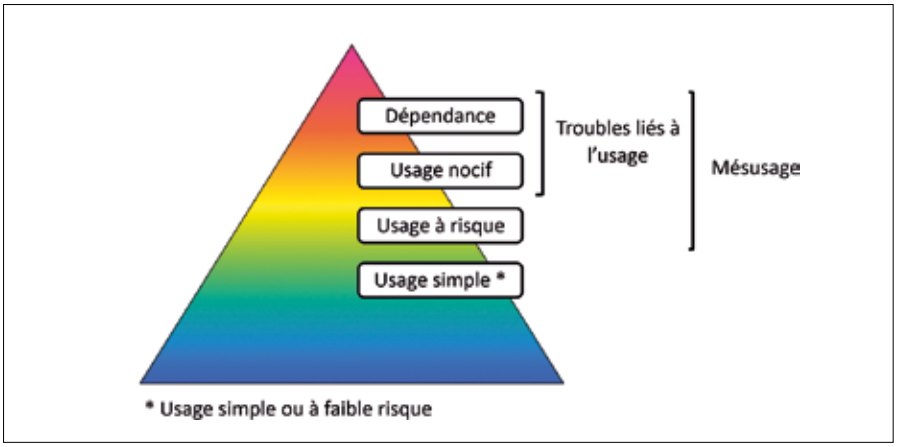


Tableau 1

1)	**À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?**	
	Jamais	0
	1 fois par mois ou moins	1
	2 à 4 fois par mois	2
	2 à 3 fois par semaine	3
	Au moins 4 fois par semaine	4
2)		
2)	**Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?**	
	1 ou 2	0
	3 ou 4	1
	5 ou 6	2
	7 à 9	3
	10 ou plus	4
3)		
3)	**Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?**	
	Jamais	0
	Moins de 1 fois par mois	1
	1 fois par mois	2
	1 fois par semaine	3
	Tous les jours ou presque	4
	TOTAL (0 à 12)	[ ]

Questionnaire AUDIT-C : 3 premières questions du *Alcohol Use Disorders Identification Test*
Score ≥ 3 chez la femme et ≥ 4 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool

Repérage et évaluation du mésusage d'alcool

Des indicateurs sociaux, généralement précoces, et médicaux peuvent faire suspecter un mésusage d'alcool. Le repérage peut être fait de façon systématique, c'est-à-dire avant l'apparition des complications, par tout intervenant médico-social en utilisant le questionnaire AUDIT-C (**tableau 1**). Celui-ci correspond aux 3 premières questions de l'auto-questionnaire AUDIT (validé pour le dépistage du mésusage d'alcool et ses complications) : 1) à quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ? 2) combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ? 3) au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ? Zéro à 4 points sont attribués à chaque question selon la réponse obtenue. Un score ≥ 3 chez la femme et ≥ 4 chez l'homme doit faire évoquer un mésusage de l'alcool (un score ≥ 10 chez la femme ou chez l'homme doit faire évoquer une dépendance à l'alcool).

Dans le contexte particulier de la consultation ou de l'hospitalisation en hépato-gastro-entérologie (HGE), la découverte d'une complication somatique de la consommation permet de poser le diagnostic de trouble de l'usage d'alcool : usage nocif ou dépendance. L'AUDIT-C peut alors être utile pour dépister une dépendance (score ≥ 10).

Dépendance physique

L'interrogatoire permet de rechercher des arguments pour une dépendance physique : des symptômes de manque généralement matinaux, comme les nausées et/ou les vomissements, les tremblements des extrémités, les sueurs (qui peuvent également être nocturnes) et des antécédents de *delirium* ou de crise convulsive généralisée. Pendant une hospitalisation, la dépendance peut être diagnostiquée à l'interrogatoire en utilisant l'échelle CIWA-Ar (**tableau 3**) qui permet de mettre en évidence des signes de manque parfois discrets et subjectifs

L'index de Cushman (**tableau 2**) permet d'évaluer la gravité d'un syndrome de sevrage physique avec signes cliniques adrénergiques et d'adapter le traitement.

Tableau 2

Score de sevrage	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	≤ 80	81-100	101-120	> 120
Pression artérielle systolique 18 – 30 ans 31 – 50 ans > 50 ans	 ≤ 125 ≤ 135 ≤ 145	 126 -135 136 -145 146 -155	 136 -145 146 -155 156 -165	 > 145 > 155 > 165
Fréquence respiratoire	≤ 16	17-25	26- 35	> 35
Tremblements	0	main en extension	tout le membre supérieur	généralisés
Sueurs	0	paumes	paumes et front	généralisées
Agitation	0	discrète	généralisée contrôlable	généralisée incontrôlable
Troubles sensoriels	0	gêné par bruit, lumière	hallucinations critiquées	hallucinations non critiquées

Index de Cushman : index de gravité du syndrome de sevrage alcoolique
score < 7 : état clinique contrôlé
score de 7 à 14 : sevrage modéré
score > 14 : sevrage sévère

Tableau 3

Nausées et vomissements : Demander : « Avez-vous des nausées ? Avez-vous vomi ? » Observer.
0 Ni nausée, ni vomissement
4 Nausées intermittentes avec haut-le-cœur
7 Nausées constantes, fréquents haut-le-cœur et vomissements

Tremblements : Evaluer bras tendus et doigts en face de l'examinateur. Observer.
0 Pas de tremblement
1 Invisibles, mais sentis du bout des doigts
4 Modérés, lorsque les bras sont tendus
7 Sévères, même avec les bras non tendus

Sueurs paroxystiques : Observer.
0 Pas de sueur visible
1 Sueur à peine perceptible, paumes moites
4 Front perlé de sueur
7 Sueurs profuses

Anxiété : Demander : « Vous sentez-vous nerveux ? » Observer.
0 Pas d'anxiété. Détendu.
1 Légèrement anxieux
4 Modérément anxieux, sur ses gardes, on devine une anxiété
7 Equivalent d'état de panique aiguë, tel que l'on peut le voir dans les états délirants sévères ou les réactions schizophréniques aiguës.

Agitation : Observer.
0 Activité normale
1 Activité légèrement accrue par rapport à la normale
4 S'agite et gigote, modérément
7 Marche de long en large pendant l'évaluation, ou s'agite violemment

Troubles des perceptions tactiles : Demander : « Avez-vous des démangeaisons, des sensations de fourmillements, de brûlures ? Des engourdissements ? Ou avez-vous l'impression que des insectes grouillent sur ou sous votre peau ? »
0 Aucun trouble de ce registre
1 Très peu de démangeaisons, de sensations de fourmillements, de brûlures ou d'engourdissements
2 Peu de troubles cités ci-dessus
3 Troubles cités ci-dessus modérés
4 Hallucinations modérées
5 Hallucinations sévères
6 Hallucinations extrêmement sévères
7 Hallucinations continues

Troubles des perceptions auditives : Demander : « Etes-vous plus sensibles aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous perturbe ? Entendez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »
0 Aucun son troublant
1 Sons très peu stridents ou effrayants
2 Sons peu stridents ou effrayants
3 Sons modérément stridents ou effrayants
4 Hallucinations modérées
5 Hallucinations sévères
6 Hallucinations extrêmement sévères
7 Hallucinations continues

Troubles de perceptions visuelles : Demander : « La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous perturbent ? Voyez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »
0 Aucun trouble de ce registre
1 Troubles très peu sensibles
2 Peu sensibles
3 Modérément sensibles
4 Hallucinations modérées
5 Hallucinations sévères
6 Hallucinations extrêmement sévères
7 Hallucinations continues

Céphalées : Demander : « Avez-vous des sensations anormales au niveau de la tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête serrée dans un étau ? » Ne pas évaluer les étourdissements, ni les sensations de tête vide. S'attacher plutôt à la sévérité.
0 Céphalée absente
1 Très légère
2 Légère
3 Modérée
4 Modérément sévère
5 Sévère
6 Très sévère
7 Extrêmement sévère

Troubles de l'orientation : Demander : « Quel jour sommes-nous ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ? »

0 Orienté(e) et peut faire des additions en série
1 Ne peut faire des additions en série ou est incertain(e) de la date
2 Erreur sur la date de moins de 2 jours
3 Erreur sur la date de plus de 2 jours
4 Désorienté(e) dans l'espace et/ou par rapport aux personnes

Échelle CIWA-Ar. – *Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol, revised version*. Score maximum = 67 – Score < 15 : syndrome de sevrage léger – Score de 16 à 20 : syndrome de sevrage modéré – Score > 20 : syndrome de sevrage sévère.

Comment organiser le parcours de soins du patient ?

Évaluation de la situation addictologique

Le mésusage d'alcool est une maladie bio-psycho-sociale tant en terme de causes qu'en terme de conséquences et la prise en charge peut varier considérablement d'un patient à l'autre. Afin de pouvoir organiser le parcours de soins, il faut « avoir une vue d'ensemble » et évaluer 1) les complications somatiques, 2) la situation psychologique et une éventuelle comorbidité psychiatrique, 3) la situation sociale (existence et qualité de l'entourage, hébergement) et professionnelle (activité, ressources) et 4) d'éventuelles complications judiciaires. Les patients ayant une complication somatique doivent faire l'objet d'une prise en charge coordonnée entre hépato-gastro-entérologue, addictologue et médecin traitant. Le médecin généraliste reste le pivot de la prise en charge, mais sa place va fortement dépendre de son niveau de formation et de son souhait d'implication dans le suivi du mésusage de l'alcool. Il ne faut pas hésiter à faire appel à un psychiatre pour évaluer et orienter le patient, car les comorbidités psychiatriques sont fréquentes. Le parcours de soins doit être adapté au patient en terme logistique (proximité du domicile ou du lieu de travail) mais il dépend également fortement des spécificités de son territoire de

santé : milieu urbain ou rural, possibilité de transport, existence d'un réseau adapté, proximité d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), d'une consultation addictologique hospitalière ou d'une équipe psychiatrique offrant des soins pour le mésusage de l'alcool.

Rôle de l'Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)

Si le patient est suivi par une équipe hospitalière, celle-ci peut s'appuyer sur l'ELSA. Elle a pour rôle d'aider les soignants au repérage et à l'évaluation de l'addiction, puis à l'élaboration du projet de soins, à la mise en place d'une prise en charge médico-psychosociale au cours de l'hospitalisation et à la préparation de la sortie pour orienter la personne vers le dispositif spécialisé hospitalier, médico-social, la ville, avec l'aide du réseau de santé s'il existe sur le territoire. Ce projet doit être monté en étroite collaboration avec l'équipe d'HGE en tenant compte de la situation médicale du patient. En effet, les addictologues ont des pratiques différentes, certains attendent que la demande de soins vienne des patients. Toutefois, des études suggèrent que l'ambivalence et le déni pourraient être la conséquence de troubles cognitifs liés à l'alcool (TCLA) qui modifieraient les possibilités d'évaluation de la gravité de la situation [3]. De plus, en cas de cirrhose, une encéphalopathie minime peut probablement aggraver les troubles cognitifs. Enfin, en cas d'hospitalisation pour maladie du foie sévère liée à l'alcool, le patient n'est pas toujours demandeur de soins addictologiques et il doit également accepter l'annonce d'une maladie somatique parfois grave. La prise en charge addictologique devra alors être centrée sur le travail motivationnel. S'appuyant sur cette réalité, certaines équipes d'HGE recommandent donc que le rendez-vous d'addictologie soit fixé avant la sortie du patient, comme pour les autres spécialités requises (diabétologie, pneumologie etc.). La pratique clinique montre que la majorité des patients honore cette première consultation ambulatoire, surtout 1) en cas de rencontre antérieure (c'est à dire pendant l'hospitalisation) avec l'ELSA et 2) si le discours des hépato-gastroentérologues et des addictologues est commun, ce qui implique la nécessité d'un projet collaboratif entre spécialistes L'instauration d'une réunion de concertation rassemblant les soignants des équipes d'addictologie et d'hépatologie pourrait être une piste d'amélioration de la prise en charge du patient.

Importance du réseau de soins

Lorsqu'il s'agit d'un patient suivi en ambulatoire ou lorsque l'hôpital ne dispose pas d'une ELSA, le gastro-entérologue peut avoir recours à une consultation hospitalière d'addictologie ou au CSAPA pour orientation et/ou suivi. Les sites internet d'Alcool Info Service https://www.alcool-info-service.fr et de l'ANPAA https://www.anpaa.asso.fr peuvent aider à trouver un contact en addictologie sur le territoire. Des documents, des référentiels sont disponibles sur les sites de la SFA Société Française d'Alcoologie https://www.sfalcoologie.asso.fr/ et de la Fédération Addiction https://www.federationaddiction.fr/.

Certaines de ces structures proposent une prise en charge individuelle ou de groupe de l'entourage familial. Des thérapies familiales peuvent également être proposées. Compte tenu de la prévalence élevée de patients ayant un mésusage d'alcool en HGE, il paraît judicieux que chaque praticien (ou service) noue des contacts privilégiés et/ou monte un réseau de soins avec des acteurs du champ de l'addiction de la ville et/ou de l'hôpital.

Eléments du parcours de soins

Le suivi est généralement ambulatoire (en consultation) et prolongé, de plusieurs mois à plusieurs années : le « temps addictologique » peut sembler très long à l'hépato-gastroentérologue, surtout en cas de maladie avancée mettant en jeu le pronostic vital à court ou moyen terme. Il n'est habituellement pas linéaire, avec des poussées et rémissions. Le parcours peut comporter des hospitalisations : 1) de courte durée pour sevrage simple ou parfois seulement une « pause vis-à-vis de l'alcool » ou 2) de plus longue durée en « soin résidentiel complexe » (c'est-à-dire en soins de suite et de réadaptation en addictologie), de plusieurs semaines à plusieurs mois, parfois suivis d'une hospitalisation de jour spécialisée et prolongée pour consolider l'abstinence... Le suivi ambulatoire est plus adapté aux patients dont l'insertion sociale est correcte et qu'il faut maintenir en priorité dans ce contexte.

Connaître les traitements de soutien proposés au patient cirrhotique

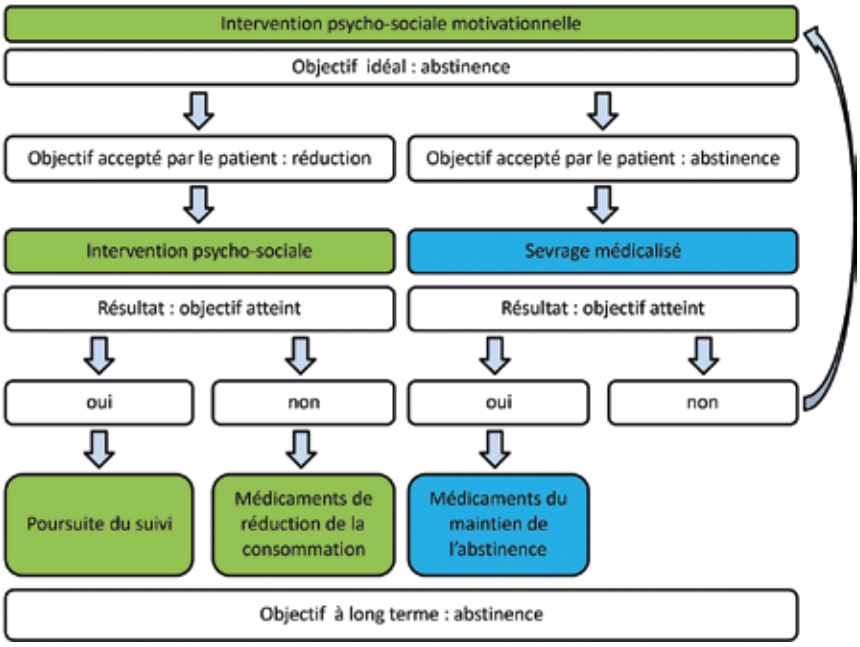
Objectif thérapeutique

L'objectif thérapeutique s'inscrit dans un projet de soins personnalisé défini avec le patient et utilise différents moyens pour un changement de la consommation d'alcool vers l'abstinence ou la réduction de la consommation et pour prévenir la rechute (**figure 2**).

En l'absence de données claires sur l'existence d'un seuil de toxicité de l'alcool en cas de cirrhose, un objectif d'abstinence est recommandé. Si le patient ne souhaite pas arrêter l'alcool, des objectifs intermédiaires de réduction de consommation pourront être envisagés afin de réduire les dommages, mais l'objectif à atteindre reste l'arrêt total de la consommation. Il est recommandé d'encourager une démarche d'arrêt du tabac et de proposer systématiquement une aide pharmacologique chez les fumeurs lors d'un sevrage hospitalier ou ambulatoire de l'alcool.

Traitement psycho-sociaux

Le suivi psychologique doit être adapté au souhait et aux possibilités (fréquence non négligeable des troubles cognitifs) d'introspection du patient. Parmi les interventions psycho-sociales, les interventions brèves (du type « avez-vous déjà pensé à réduire ou arrêter votre consommation d'alcool ? » ou le questionnaire FACE ou DETA), les entretiens motivationnels – très utiles dans le cas d'une hospitalisation pour une maladie liée à l'alcool – et les thérapies cognitivo-comportementales (apprentissage de la gestion des émotions, travail sur la prévention de la rechute...) individuelles ou en groupe bénéficient d'un niveau de preuve d'efficacité satisfaisant. D'autres méthodes complémentaires (relaxation, hypnose, EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), méditation en pleine conscience, ostéopathie...) se développent, font actuellement l'objet d'études et peuvent être proposées. Enfin, certains patients pourront et/ou souhaiteront être suivis par un psychologue en psychothérapie de soutien, d'autres en psychothérapie d'inspiration analytique par exemple.



Parcours de soins selon l'objectif thérapeutique (SFA-RBP 2014 [3])

Figure 2

Associations d'entraide

Le soutien par des pairs (associations encore appelées « associations néphalistes » ou « groupe d'anciens buveurs ») peut améliorer le pronostic addictologique. De nombreuses associations avec des styles d'approche différents sont basées sur tout le territoire.

Médicaments

Les traitements pharmacologiques peuvent aider à diminuer la consommation et/ou à maintenir l'abstinence. Parmi eux, les traitements *anti-craving* sont ceux qui diminuent l'envie de consommer de l'alcool (acamprosate, naltrexone, baclofène, nalméfène). Les traitements pharmacologiques ne devraient pas être prescrits seuls en dehors d'une prise en charge globale de la maladie et doivent être adaptés à la maladie du foie associée, comme le recommande l'EASL [4]. Parmi les médicaments disponibles, l'acamprosate, la naltrexone et le disulfiram sont indiqués dans le maintien de l'abstinence. L'acamprosate (dont le mécanisme d'action est mal élucidé, probable action sur les récepteurs au glutamate) est autorisé en cas de cirrhose. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés ayant une plus forte affinité que les agonistes opiacés avec un risque d'interaction médicamenteuse : risque de syndrome de sevrage du traitement substitutif des opiacés (méthadone, buprénorphine) et d'inefficacité des antalgiques. En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (ascite, taux de prothrombine < 50 %, ictère), son utilisation est contre-indiquée. Dans les maladies alcooliques du foie moins sévères, y compris les cirrhoses compensées, le traitement par naltrexone est possible sous couvert d'une surveillance biologique mensuelle (taux de prothrombine, transaminases). Le nalméfène est un antagoniste opiacé autorisé dans la réduction de consommation et peut être utilisé en cas de cirrhose compensée. En l'absence de données, il n'est pas recommandé – à ce jour – en cas de cirrhose décompensée. Le baclofène est un agoniste GABA qui a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation depuis 2014 pour réduire la consommation d'alcool et/ou maintenir l'abstinence. Il vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'indiction de réduction de la consommation. Il peut être utilisé quel que soit le stade de la cirrhose car son élimination est essentiellement rénale [5]. En cas d'utilisation de diurétiques, la surveillance doit être accrue, car il existe un risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale. Le disulfirame est un traitement aversif qui ne diminue pas l'envie d'alcool, mais qui a pour conséquence des effets très désagréables en cas de consommation d'alcool (effet antabuse). Il est proposé chez des patients motivés à utiliser ce médicament, il a un risque hépatotoxique et n'est pas recommandé en cas de maladie chronique du foie.

D'autres psychotropes sont utilisés en cas de comorbidité psychiatrique (antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques) ou de troubles du sommeil. Ceux-ci doivent être systématiquement recherchés et traités (règles d'hygiène du sommeil et si besoin hypnotiques, place de la mélatonine à définir), car leur persistance après un sevrage est prédictive de rechutes. Il conviendra donc d'être attentif aux traitements prescrits par d'autres spécialistes (médecin traitant, addictologue, psychiatre) en cas de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire du fait du risque d'encéphalopathie. Dans cette situation particulière, la collaboration entre spécialistes doit être étroite, autant pour éviter un effet indésirable médicamenteux que pour éviter, à l'inverse, la non-prescription d'un traitement qui pourrait être utile au patient.

Connaître les critères justifiant une hospitalisation pour sevrage

Dans un objectif d'abstinence, l'intervention thérapeutique se déroule typiquement en deux phases : 1) sevrage médicalisé de l'alcool ; 2) maintien de l'abstinence (ou prévention de la rechute).

L'indication principale du sevrage hospitalier (ou sevrage simple, 5 à 7 jours) est la dépendance physique avec syndrome de sevrage sévère (delirium, crise convulsive généralisée) constaté ou rapporté dans les antécédents. Les autres indications sont (**tableau 4**) : 1) une consommation associée de substances psychoactives à dose élevée, notamment la prise de benzodiazépines, 2) l'existence d'une comorbidité somatique telle que la cirrhose qui nécessite une surveillance médicale et une adaptation « à la carte » de la dose des benzodiazépines en raison du risque potentiel d'encéphalopathie

Tableau 4

Indications d'un sevrage résidentiel
• delirium ou crise comitiale dans les antécédents ou au moment de l'évaluation
• consommation associée de substances psychoactives à doses élevées, notamment prises quotidiennes, anciennes et à fortes doses de benzodiazépines
• importance du syndrome de sevrage, échec de sevrages ambulatoires itératifs
• comorbidités sévères ou instables, fragilité liée à l'âge
• demande pressante de l'entourage, faible soutien social, situation sociale précaire
• grossesse

hépatique, 3) une situation sociale défavorable : faible soutien social, situation sociale précaire, 4) un échec de sevrage ambulatoire antérieur. Une hospitalisation pour sevrage peut également être l'occasion d'un bilan à la recherche d'autres complications somatiques (ORL, cardiologiques, neurologiques et également pneumologiques en cas de tabagisme associé).

Traitement du syndrome de sevrage

Le traitement médical du syndrome de sevrage [2] s'appuie sur l'hydratation, la vitaminothérapie B1 et les benzodiazépines. L'hydratation peut être orale, mais la voie veineuse permet de mieux contrôler les apports et d'y associer de la vitamine B1 dont l'absorption intestinale est probablement diminuée en cas de mésusage d'alcool (modifications du microbiote et de l'absorption des nutriments, diarrhée fréquente...) et qui devrait être poursuivie de préférence 5 à 7 jours (utilisation possible d'un cathlon obturé) compte tenu des TCLA fréquents. La vitaminothérapie B1 *per os* n'a pas montré de bénéfice clinique et n'est plus remboursée. Dans la majorité des cas, le traitement vitaminique ne doit pas être poursuivi au-delà de l'hospitalisation. Le diazepam par voie orale est utilisé en première intention car il a une demi-vie longue et permet de prévenir les crises convulsives généralisées. La prescription et la dose doivent être adaptées à la gravité du syndrome de sevrage, en s'aidant des antécédents et du score de Cushman (un protocole doit être disponible dans chaque hôpital). En cas d'antécédent connu de crise convulsive généralisée ou de syndrome de sevrage sévère, ou en cas de crise convulsive généralisée à l'arrivée, la prescription de diazepam doit être systématique et diminuée progressivement. Dans les autres cas, le diazepam doit être prescrit à la carte, adapté au score de Cushman. Chez les patients avec cirrhose, *a fortiori* avec insuffisance hépatique, le score et l'état de vigilance du patient doivent être ré-évalués plus fréquemment en raison du risque d'encéphalopathie hépatique. L'usage intra-veineux des benzodiazépines doit être exclusivement réservé aux services de réanimation.

Les Soins de Suite et Réadaptation addictologiques

L'hospitalisation en « post-cure » ou soins de suite et réadaptation (SSR) concerne essentiellement les patients ayant une dépendance sévère et souvent ancienne, plus particulièrement les personnes souffrant de comorbidité somatique et/ou psychiatrique importantes, d'une situation sociale difficile (conditions d'hébergement) ou d'un environnement peu soutenant dans la démarche de soins. Certaines structures de soins de suite proposent une prise en charge intégrée hépato-gastroentérologique et addictologique et accueillent des patients alcoolo-dépendants ayant une cirrhose grave. Les sujets souffrant de troubles cognitifs significatifs bénéficient particulièrement d'une hospitalisation prolongée à l'abri de la consommation d'alcool, permettant le plus souvent une récupération progressive partielle ou complète des capacités cognitives essentielles à l'approfondissement de la motivation au changement et à l'adoption des stratégies permettant de prévenir la rechute. Malheureusement, peu de centres prennent en charge les patients ayant des troubles cognitifs sévères de type Korsakoff.

Connaître les modalités de suivi apres le sevrage

Avant tout, il est indispensable de se rappeler que le parcours des patients ayant un mésusage de l'alcool n'est pas linéaire en terme de consommation, ni en terme d'objectif de consommation. Des améliorations comme des aggravations peuvent se produire spontanément ou à la suite d'évènements de vie. Les professionnels de santé doivent pouvoir adapter leur intervention à ces changements de situation, de motivation et d'objectifs de soins.

Il est judicieux d'organiser le suivi en amont du sevrage hospitalier, ou pendant celui-ci s'il a eu lieu en urgence, mais toujours avant la sortie du patient. Une fois encore, il ne faut pas hésiter à faire appel à l'ELSA. Il faudra vérifier avant la sortie du patient que la suite du parcours est bien organisée (en particulier que la date de rendez-vous de consultation d'addictologie n'est pas trop éloignée de la date de sortie). Après sevrage, la prise en charge doit être poursuivie afin d'aider le patient à maintenir l'abstinence. Idéalement, la recherche d'une comorbidité psychiatrique d'une part, et de troubles cognitifs liés à l'alcool d'autre part, sera réalisée après le sevrage pour éviter les facteurs confondants liés à l'imprégnation alcoolique, au syndrome de sevrage ou aux benzodiazépines. Les troubles neurologiques peuvent impacter fortement l'investissement du patient dans son projet, dans l'observance thérapeutique et sont un obstacle à un changement durable de la consommation de l'alcool en favorisant la rechute. Ils peuvent

être dépistés par le test d'évaluation neuropsychologique de Montréal (MoCA). Le suivi addictologique est habituellement ambulatoire et associe les moyens pharmacologiques et médico-sociaux disponibles, à un rythme fixé entre l'addictologue et le patient et susceptible d'évoluer en fonction de la situation. Une hospitalisation en SSR addictologie après sevrage court peut être nécessaire (*cf.* indications du sevrage hospitalier). Une hospitalisation à temps partiel en « hôpital de jour d'addictologie » (par exemple 3 demi-journées par semaine pendant une période de 4 à 12 semaines) est possible pour les patients qui nécessitent des soins continus et spécifiques en addictologie, ou en alternative à une hospitalisation à temps plein tout en maintenant une certaine autonomie.

En l'absence de cirrhose, il peut être intéressant de proposer un suivi hépatologique régulier et relativement fréquent, par exemple trimestriel, en raison de la prévalence importante des comorbidités hépatiques (syndrome dysmétabolique, hépatite chronique virale C...) chez les patients alcoolo-dépendants et du risque d'évolution rapide de la fibrose. Dans certains cas, en l'absence de symptomatologie clinique, le résultat du bilan biologique peut permettre au patient de se situer et de mieux comprendre les enjeux de la maladie. En cas d'ambivalence du patient vis-à-vis de la consommation d'alcool, l'addictologue pourra également s'appuyer sur la nécessité d'abstinence exprimée régulièrement et clairement par l'hépatologue. En ce qui concerne les patients avec une cirrhose, au début, le suivi hépatologique doit être rapproché pour surveiller la fonction hépatique mais aussi pour renforcer l'alliance thérapeutique, parfois difficile à instaurer, avec le patient. À moyen-long terme, il pourra être calqué sur le rythme de dépistage semestriel du carcinome hépato-cellulaire si l'abstinence est maintenue. Dans tous les autres cas (réduction de la consommation sans abstinence, mise en évidence d'une consommation fluctuante, cirrhose grave, projet de transplantation hépatique...), les consultations doivent être plus rapprochées en raison du risque de décompensation et d'aggravation brutale de la maladie hépatique. Enfin, dans le cas d'une cirrhose grave, l'hospitalisation de jour pour ponction d'ascite (ou ligature de varices œsophagiennes...) peut être un moment favorable à une consultation d'addictologie de suivi ou d'évaluation par l'ELSA. En cas de sevrage maintenu et de non amélioration de la fonction hépatique, la possibilité d'une transplantation hépatique doit être rapidement évoquée, discutée et travaillée en équipe en incluant l'addictologue.

Conclusion

Chez les patients ayant une maladie chronique du foie liée à l'alcool, une prise en charge addictologique précoce, structurée, pluridisciplinaire et « à la carte » est cruciale pour éviter l'évolution vers une cirrhose ou pour en limiter les complications. Elle est d'autant plus importante que ces patients ont tendance à rapidement disparaître du suivi médical classique pour des raisons multiples, en particulier des difficultés psychologiques et sociales parfois majeures. L'abstinence doit toujours être l'objectif thérapeutique recherché, en acceptant parfois d'abord temporairement une réduction de la consommation. Le suivi est long et complexe et fait intervenir différents spécialistes des champs médical et psycho-social qui doivent travailler en coopération et s'aider des médicaments disponibles pour diminuer au maximum les risques de consommation excessive ou de rechute. Les équipes hospitalières peuvent s'appuyer sur les ELSA pour les aider à créer un parcours de soins personnalisé et constituer un réseau en utilisant les ressources du territoire. Les addictologues et les hépato-gastroentérologues doivent également travailler à des actions de formation croisées compte tenu de la persistance d'une forte prévalence de la morbi-mortalité liée au mésusage d'alcool en France.

Références

1. Bonaldi C et Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. Bull Epidémiol Hebd. 2019;(5-6):97-108. https://www.santepubliquefrance.fr/docs/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-fevrier-2019-n-5-6
2. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Alcoologie et Addictologie. 2015;37:5-14. http://www.sfalcoologie.asso.fr
3. Vabret F, Boudehent C, Blais Lepelleux A.C., Lannuzel C, Eustache F *et al*. Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants: identification dans un service d'addictologie et intérêt pour leur prise en charge. *Alcoologie et Addictologie,* 2013:*35* (3), 215-223.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018:68-154-18. https://easl.eu/publication/management-of-alcohol-related-liver-disease/
5. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C *et al*. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct;29(10):1155-1160

5

Les cinq points forts

- L'existence d'une maladie du foie liée à l'alcool permet de poser le diagnostic de trouble de l'usage d'alcool c'est-à-dire un usage nocif ou déjà une dépendance.
- Le parcours de soins doit être coordonné et prendre en compte la situation somatique, psychologique, psychiatrique et socio-professionnelle. Les hépato-gastroentérologues doivent s'appuyer sur les structures de soins addictologiques existantes et en particulier les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA).
- Un antécédent de syndrome de sevrage sévère et une cirrhose décompensée justifient une hospitalisation pour sevrage médicalisé qui repose sur l'hydratation, les benzodiazépines et la vitaminothérapie B1.
- L'obtention et le maintien de l'abstinence des patients avec cirrhose sont indispensables et devraient idéalement associer au suivi hépatologique : un suivi social, un suivi psychologique et un médicament *anti-craving* adapté à la fonction hépatique avec l'aide de l'addictologue.
- Le suivi après sevrage doit être très régulier pour renforcer l'alliance thérapeutique, prolongé et coordonné entre équipes d'HGE et d'addictologie. Généralement ambulatoire, il peut parfois nécessiter une hospitalisation en soins de suite et de réadaptation ou en hôpital de jour d'addictologie.

GASTRO ENTÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

➔ Le ballonnement, la terreur du gastro entérologue : comment être efficace ?

Henri DUBOC (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la relation entre gaz digestifs et ballonnements, les gaz :

- ❍ A. Sont à l'origine de la sensation de ballonnement chez les malades diarrhéiques
- ❍ B. Ne sont pas corrélés à la sensation de ballonnement chez les patients constipés
- ❍ C. Sont produits en quantité plus importante chez la majorité des patients se disant ballonnés
- ❍ D. Sont produits en quantité plus importante chez les patients ayant une intolérance aux FODMAPs
- ❍ E. Sont fragmentés par l'action calorique de la bouillote

Question 2

1 seule réponse exacte

Chez un patient avec ballonnement chronique et gène fonctionnelle invalidante, afin d'obtenir des résultats cliniques à long terme, il est préférable de :

- ❍ A. Prescrire un régime sans gluten
- ❍ B. L'adresser à une diététicienne pour débuter un régime pauvre en FODMAPs d'une durée de 14 jours
- ❍ C. Prescrire l'association Charbon activé + siméthicone + oxyde de magnésium (carbosymag®)
- ❍ D. Prescrire l'association Alverine + Siméthicone (météospamyl)®
- ❍ E. L'adresser à une diététicienne pour débuter un régime pauvre en FODMAPs d'une durée de 6 semaines

Question 3

1 seule réponse exacte

Le régime pauvre en FODMAPS :

- ❍ A. Doit être suivi pendant au moins 6 mois
- ❍ B. N'a que peu d'intérêt clinique
- ❍ C. Nécessite de réaliser un *breath test* au fructose au préalable
- ❍ D. Est moins efficace sur les symptômes que la trimebutine
- ❍ E. Est mieux suivi avec l'encadrement d'une diététicienne

➔ La gastroparésie, une situation clinique sans issue ?

Chloé MELCHIOR (Rouen)

Question 1

1 seule réponse fausse

Quel est le symptôme qui n'appartient pas aux symptômes cardinaux de la gastroparésie parmi les propositions suivantes ?

- ❍ A. Vomissements
- ❍ B. Nausée
- ❍ C. Pyrosis
- ❍ D. Plénitude post-prandiale
- ❍ E. Satiété précoce

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel examen permet une mesure fiable de la vidange gastrique ?

- ❍ A. L'endoFLIP du pylore
- ❍ B. La scintigraphie gastrique sur 4 heures
- ❍ C. Le test respiratoire à l'urée marquée
- ❍ D. L'échographie
- ❍ E. Le test aux marqueurs radio-opaques

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le principal effet clinique de la stimulation électrique gastrique dans la gastroparésie ?

- ❍ A. Amélioration de la vidange gastrique
- ❍ B. Diminution des vomissements
- ❍ C. Diminution de la douleur abdominale
- ❍ D. Prise de poids
- ❍ E. Amélioration de la relaxation du pylore

➔ Gastrite chronique non liée à *Helicobacter pylori* : du diagnostic au traitement

Guillaume CADIOT (Reims)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel critère anatomopathologique, s'il est présent, permet de différencier la gastrite à* H. pylori *de la gastrite auto-immune (maladie de Biermer) ?

- ❍ A. La normalité de la muqueuse antrale
- ❍ B. L'hyperplasie des cellules endocrines fundiques
- ❍ C. L'infiltrat inflammatoire mononucléé de la muqueuse fundique
- ❍ D. La métaplasie fundique
- ❍ E. L'atrophie glandulaire fundique

Question 2

1 seule réponse exacte

Quelle est la lésion anatomopathologique la plus caractéristique des atteintes gastriques des MICI (maladie de Crohn et RCH) ?

- ❍ A. Le granulome
- ❍ B. L'érosion
- ❍ C. L'infiltrat inflammatoire à polynucléaires du chorion
- ❍ D. Le caractère focal de la gastrite
- ❍ E. L'augmentation des lymphocytes (CD3+ CD8+) intra-épithéliaux > 25 pour 100 cellules épithéliales

Question 3

1 seule réponse exacte

Un patient présente une gastrite chronique avec atrophie sévère antrale et fundique et métaplasie intestinale étendue diffuse. La recherche d'*H. pylori *est négative par les colorations standards, le Giemsa et la recherche immuno-histochimique. Quelle est la prochaine étape diagnostique nécessaire pour éliminer une infection par* H. pylori *?

- ❍ A. Dosage de la gastrinémie
- ❍ B. Sérologie *H. pylori*
- ❍ C. Recherche des anticorps anti-cellules pariétales
- ❍ D. Dosage de la vitamine B12
- ❍ E. Biopsies duodénales, iléales et coliques

➔ Entéropathies médicamenteuses

Franck CARBONNEL (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Concernant la toxicité intestinale des sartans, laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- ❍ A. Les sartans peuvent être à l'origine de colites microscopiques sans atrophie villositaire
- ❍ B. Les biopsies duodénales peuvent montrer une atrophie villositaire
- ❍ C. En cas de toxicité intestinale, l'arrêt définitif du sartan est indiqué
- ❍ D. L'olmesartan est toujours remboursé en France
- ❍ E. Il existe une association significative entre la prise d'olmesartan et le risque de malabsorption intestinale au-delà d'un an d'exposition.

Question 2

1 seule réponse exacte

En cas de diarrhée sévère survenant au cours d'un traitement par anti-PD1 et en l'absence de cause infectieuse identifiée (recherche de C. difficile et coprocultures sont négatives). Quel examen demandez-vous ?

- ❍ A. PCR CMV, scanner abdominal, recto-sigmoïdoscopie
- ❍ B. PCR CMV, scanner abdominal, coloscopie
- ❍ C. Scanner abdominal, recto-sigmoïdoscopie
- ❍ D. Scanner abdominal, coloscopie
- ❍ E. PET scan

Question 3

1 seule réponse exacte

En cas de diarrhée sévère avec colite ulcérée non compliquée (grade 3) apparue sous immunothérapie, quel traitement proposez-vous en première intention ?

- ❍ A. Traitement symptomatique, on attend les biopsies
- ❍ B. Prednisone 20mg/j *per os*
- ❍ C. Methylprednisolone 30mg IV toutes les 12 heures (1 mg/kg /24 h IV)
- ❍ D. Infliximab 5mg/kg
- ❍ E. Vancomycine 125mg PO toutes les 6 heures

➔ Diagnostic et surveillance des patients à très haut risque génétique du cancer colo rectal

Philippe GRANDVAL (Marseille)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la chromo endoscopie, quelle est la réponse exacte ?

- ❍ A. Elle n'est pas supérieure à l'examen en lumière blanche et en haute définition pour la détection des polypes dans le syndrome de Lynch
- ❍ B. Elle est supérieure à la chromo endoscopie par NBI dans le syndrome de Lynch
- ❍ C. Elle n'est plus justifiée après colectomie prophylactique dans la polypose
- ❍ D. Elle n'est plus justifiée après colo-proctectomie dans la polypose
- ❍ E. Elle permet de raccourcir le temps d'examen dans le syndrome de Lynch

Question 2

1 seule réponse exacte

Le risque de cancer colorectal dans la polypose familiale liée au gène APC :

- ❍ A. Est quasiment de 100 % avant l'âge de 40 ans
- ❍ B. Est de moins de 10 % sur le rectum restant après chirurgie
- ❍ C. Ne dépend pas de la densité de la polypose avant chirurgie
- ❍ D. Justifie toujours une colectomie prophylactique même en cas de polypose atténuée

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les affirmations concernant le suivi endoscopique, laquelle est fausse ?

- ❍ A. Il peut être élargi à 3 ans dans le syndrome de Lynch lorsque la coloscopie est normale
- ❍ B. Il est raccourci après chirurgie pour cancer colorectal
- ❍ C. Il ne peut dépasser 2 ans dans le syndrome de Lynch quels que soient les résultats de l'endoscopie initiale
- ❍ D. Il est de deux ans pour la surveillance du réservoir après colo proctectomie
- ❍ E. Il est annuel après colectomie et anastomose iléo rectale dans la polypose

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Le ballonnement, la terreur du gastro entérologue : comment être efficace ?

Henri DUBOC, avec la collaboration de **Benoît COFFIN**

Centre Hospitalier Louis Mourier - Service d'Hépato Gastro Entérologie - 178 rue des Renouillers - 92700 Colombes

henri.duboc@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier un ballonnement abdominal
- Connaître les mécanismes du ballonnement abdominal et les explorations pertinentes
- Connaître les principales recommandations hygiéno-diététiques
- Connaître les traitements médicamenteux et les thérapies alternatives

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt pour cet auteur concernant ce texte

MOTS-CLÉS

Ballonnement, distension, FODMAPs

ABRÉVIATIONS

FODMAPs : Fructo Oligo Di Monosaccharides et Polyols

Introduction

Face au ballonnement, « terreur » est un mot sans doute excessif mais pas ceux de lassitude, impuissance ou pire, d'incompréhension qui accompagnent la prise en charge de ce symptôme récurrent et parfois désarmant, pourtant le plus fréquemment rapporté par les patients[1]. Derrière ce symptôme banal peuvent se cacher une gastroparésie, un *dumping*, une pullulation microbienne, une constipation, une intolérance au lactose ou un syndrome de Koenig. Le véritable challenge reste de soulager les patients en l'absence des diagnostics évoqués ci-dessus.

La première étape pour le clinicien est de définir le « ballonnement-symptôme » et la « distension abdominale-signe clinique » mesurable[2]. Les plaintes rapportées par les patients sont variables, allant de fortes douleurs abdominales chroniques altérant la qualité de vie, à une gêne visible considérée comme inesthétique. Même s'ils sont souvent associés, le ballonnement et la distension abdominale sont différents des autres manifestations fonctionnelles digestives telles que la dyspepsie fonctionnelle ou le syndrome de l'intestin irritable (SII). Initialement, le « ballonnement » fut assimilé à la douleur abdominale dans les critères de ROME I en 1992. Considéré comme un symptôme trop fréquent et trop peu spécifique, le ballonnement ne fait plus partie des critères de Rome III[3].

Cette mise au point s'intéressera au ballonnement et à la distension comme plainte chronique et non les situation aiguës.

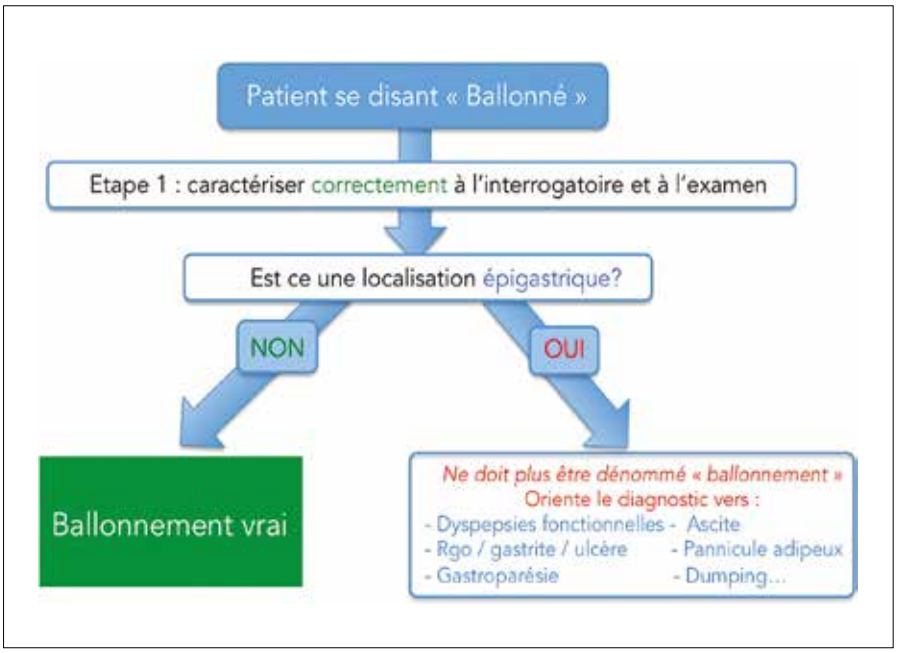


Figure 1 : Identifier et orienter le ballonnement à l'interrogatoire

Physiopathologie du « ballonnement » et de la distension

Rappel de sémiologie

Tout le monde a déjà éprouvé la sensation désagréable, voire douloureuse, de « tension abdominale », soulagée rapidement par une éructation ou par une flatulence. Cette séquence est à l'origine du rapprochement erroné entre « ballonnement » et « gaz ». Il appartient donc au clinicien de bien identifier ce dont parle le patient. On distingue le ballonnement (*bloating*), défini par la sensation d'augmentation de la pression abdominale avec ou sans distension abdominale objective et la distension abdominale (abdominal distension) définie par l'élargissement du périmètre abdominal au niveau de la taille. Les deux entités ne sont pas nécessairement associées mais peuvent s'accompagner d'hypersensibilité viscérale (douleurs pour des seuils de pression ou de volumes bas)[4].

Mécanismes impliqués dans le ballonnement et la distension abdominale

Ballonnement et distension impliquent des mécanismes non univoques qui peuvent être associés et se répartissent selon 3 grands axes[5].

Anomalies de la dynamique de la cavité abdominale

L'abdomen est un volume clos ayant des capacités dynamiques afin de s'adapter aux variations de volume du contenu intra-abdominal, lors de la prise alimentaire comme lors des vidanges rectales ou vésicales. Le périmètre abdominal varie peu car la musculature abdominale antérieure et le diaphragme s'adaptent à de telles variations. Une charge volumique (infusion de gaz) va provoquer chez le volontaire sain une relaxation du diaphragme et une contraction des muscles abdominaux. Cette coordination est un réflexe viscéro-somatique qui assure la répartition harmonieuse du volume et évite une sensation de distension[6]. Chez certains sujets ballonnés, ce réflexe est perturbé et la dynamique inversée : l'augmentation de volume luminal déclenche une relaxation inappropriée des muscles de la sangle abdominale favorisant la protrusion antérieure de l'abdomen. Parallèlement, la relaxation insuffisante du diaphragme favorise une sensation d'hyperpression abdominale[7]. Les anomalies du réflexe viscéro-somatique pourraient être particulièrement observées chez les sujets rapportant un ballonnement abdominal brutal immédiatement au décours de la prise alimentaire.

L'hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale décrite dans le SII correspond à la diminution des seuils de perception douloureuse pour des volumes et des pressions luminales plus faibles que chez des sujets témoins et jouerait un rôle dans la sensation de ballonnement. Cette hypothèse s'appliquerait particulièrement aux sujets ballonnés à abdomen plat, chez qui le seuil d'inconfort à la distension est plus bas que chez les sujets ballonnés avec distension objective[4].

Anomalie de la clairance des gaz (cf. ci-dessous)

Leur rôle n'est pas clair, mais il ne faut pas que les patients restent focalisés sur un schéma « production → douleur → évacuation → soulagement » qui est intuitif mais erroné. Une véritable corrélation entre la constipation et la clairance des gaz dans le côlon droit[8] n'a été établie que chez les patients constipés. Chez les patients se plaignant de ballonnements, la production de gaz est le plus souvent normale[9]. Il faut l'expliquer aux patients afin de les rassurer.

Rôle des FODMAPS dans la survenue des ballonnements

La composante alimentaire de la physiopathologie du ballonnement a été négligée par les praticiens pendant des années en raison de la normalité des examens complémentaires. Il s'agit pourtant d'une plainte récurrente des patients souffrant de troubles fonctionnels digestifs, 64 % des malades avec un SII reliant leurs symptômes à l'alimentation et un sur deux identifiant un aliment responsable[10]. Chez ces patients, le régime pauvre en FODMAPs doit être proposé en première intention. La théorie veut

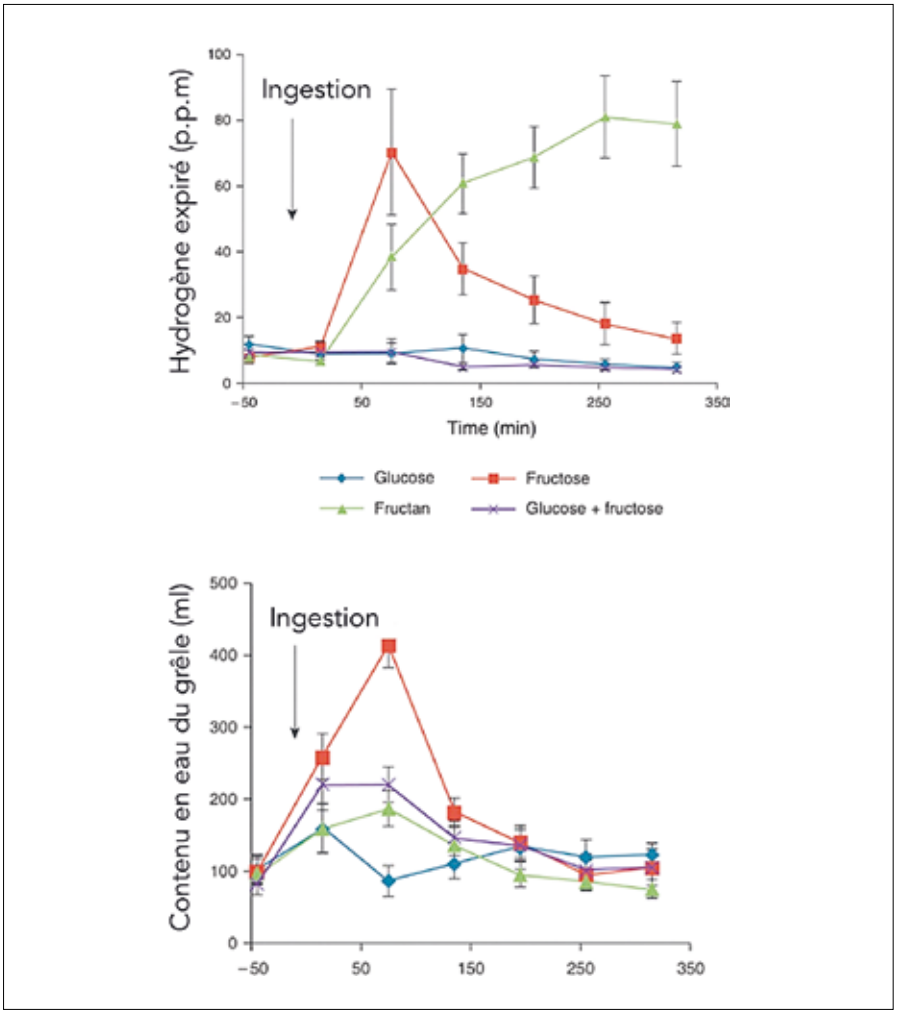


Figure 2 : Hydrogène expiré en fonction des prise orales de fructose, fructans et glucose ; d'après Murray K *et al*[11]

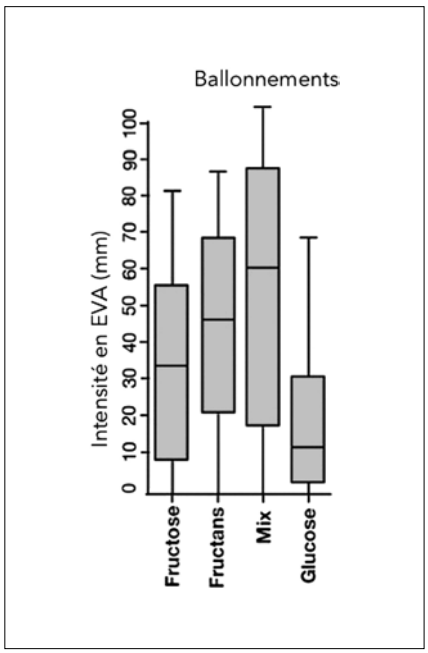


Figure 3 : Intensité du ballonnements en fonction des prises orales de fructose, fructans et glucose ; d'après Shepherd S *et al*[12]

que les « Fermentescibles Oligo Di Mono Saccharides and Polyol » soient des molécules qui entraînent une distension luminale car rapidement fermentées, à l'origine d'une production de gaz luminaux, combinée à un effet osmotique entrainant une distension luminale.

La physiopathologie des FODMAPs a été expérimentalement vérifiée. Chez le sujet sain, l'ingestion de fructose ou de fructans accroît de façon significative la quantité d'hydrogène et le volume d'eau intra-luminal (**figure 2**). Chez les patients souffrant de SII, un régime enrichi en fructose et/ou en fructans majore la sévérité de la sensation de ballonnements (**figure 3**). Contrairement à la pullulation bactérienne ou à l'intolérance au lactose, il n'existe pas de test diagnostique. L'intolérance digestive aux FODMAPS a ensuite une réalité thérapeutique (*cf*. ci-dessous, point 5).

Diagnostic : différencier ballonnements et distension abdominale de ce qui n'en est pas

L'interrogatoire, l'examen clinique et la connaissance des critères de ROME permettent au clinicien d'être plus précis dans le diagnostic.

Éliminer les diagnostics différentiels du ballonnement et de la distension abdominale

La dyspepsie fonctionnelle

Elle regroupe un ensemble de symptômes de localisation épigastrique comprenant la douleur, la sensation de pression et de plénitude, les nausées et la satiété précoce. On distingue 3 sous-types de dyspepsie fonctionnelle : le syndrome de détresse postprandiale (SDP), le syndrome de la douleur épigastrique (SDE) et un sous-type présentant à la fois les caractéristiques du SDP et du SDE[13].

Le syndrome d'éructation chronique («Chronic Belching»)[14]

Souvent décrit par les malades comme « déclenché » par un ballonnement, le diagnostic se pose très facilement en consultation devant des éructations successives qui suivent immédiatement des mouvements visibles du cartilage thyroïde. Invalidant, il s'agit d'un tic comportemental qui implique une succession de séquences Aérophagie/éructation/aérophagie par ingestion d'air vers l'estomac. Le diagnostic est confirmé par le test de l'abaisse langue (un abaisse langue placé transversalement d'une commissure à l'autre de façon à interdire l'occlusion et la fermeture hermétique de la bouche) qui empêche le patient de déglutir de l'air et le met devant le fait accompli. Des séances de rééducation avec un orthophoniste spécialisé peuvent être proposées.

L'augmentation de volume de l'abdomen par excès de tissu adipeux

En cas de surpoids, le symptôme de ballonnement est corrélé à l'élévation de la pression intra-abdominale due au développement de la graisse mésentérique[15]. Le pannicule adipeux sous cutané peut également renforcer la sensation de « vêtement trop serré ».

Les flatulences

Il s'agit de l'extériorisation de gaz digestifs pouvant être intempestifs et malodorants. Gênant socialement, les flatulences n'ont cependant pas de caractère spécifique, ni pathologique.

Autres

Parmi les diagnostics différentiels aisés à établir, nous pouvons citer le ballonnement observé dans les maladies cœliaques au stade de dénutrition, l'ascite à un stade débutant, ou encore les ballonnements post prandiaux aigus après ingestion trop importante d'aliments fermentescibles.

Place des examens complémentaires

L'équilibre entre une approche économe et une surenchère en examens complémentaires est parfois difficile à trouver. Il n'existe actuellement pas de recommandations claires sur les explorations à réalisées en cas de ballonnements isolés. De façon très pragmatique, on sera minimaliste chez un jeune patient avec ballonnements post prandiaux immédiats et facteurs de risques alimentaires, chez qui les symptômes disparaissent avec le suivi de règles hygiéno-diététiques simples. En revanche, des explorations biologiques et endoscopiques seront plus facilement proposées chez un patient de 50 ans ou plus ayant des ballonnements d'apparition récente.

D'une façon générale, lorsque le ballonnement est associé à d'autres signes fonctionnels (douleur, diarrhée, constipation récente), les indications d'endoscopie suivent les recommandations habituelles.

La scintigraphie de la vidange gastrique peut être utile pour diagnostiquer une gastroparésie sous-jacente mais, dans ce cas, les ballonnements sont généralement de localisation épigastrique.

Concernant l'intérêt des tests respiratoires dans le cadre de ballonnements isolés, les travaux sont rares et de méthodologie discutable[16]. Dans le SII, l'intérêt du Breath Test systématique au glucose et au lactulose est très débattu[17]. Il n'y a pas d'intérêt à prescrire un Breath Test en première intention chez ces patients. Il ne faut les envisager qu'en cas d'échec des traitements ou en cas de suspicion de pullulation bactérienne, après avis en centre de référence. En revanche, il n'y a aucune place pour les examens d'imagerie.

Traitement

Travailler la relation médecin-malade est la première étape nécessaire à l'amélioration des symptômes de son patient. Devant des manifestations

fonctionnelles, les praticiens ont tendance à chercher et se concentrer sur les symptômes évoquant une maladie organique et à négliger l'écoute des malades. Percevoir et écouter les symptômes d'anxiété, de cancérophobie, les mécanismes interprétatifs des patients permet de diminuer leur intensité, particulièrement quand le patient est suivi par le même médecin[18,19]. L'algorithme proposé se base autant sur les données de la littérature que sur l'expérience et les pratiques de notre équipe (**figure 4**).

Le régime alimentaire pauvre en FODMAPS

Il doit être tenté en première intention car efficace sur les ballonnements et le SII. Il nécessite une évaluation, une mise en place puis un suivi par une diététicienne, une étude ayant démontré que l'adhésion au régime et les chances de succès étaient meilleures en cas d'accompagnement par une diététicienne[20].

Le régime se met en place en trois phases : 1) la restriction en FODMAPs consistant au suivi d'un régime d'éviction strict pendant une période prolongée de 1 à 2 mois ; 2) la réintroduction progressive de FODMAPs, après cette période prolongée de test (qui dit en général si le régime est efficace ou non) ; 3) la personnalisation du régime pauvre en FODMAPs, en raison d'aliments «trigger» variant d'un sujet à un autre.

Traitements médicamenteux

Parmi les molécules utilisables, telles que antispasmodiques, argiles, charbon, antibiotiques non absorbables et probiotiques, certaines ont été évaluées rigoureusement au cours des dix dernières années avec des bénéfices souvent minimes et suspensifs.

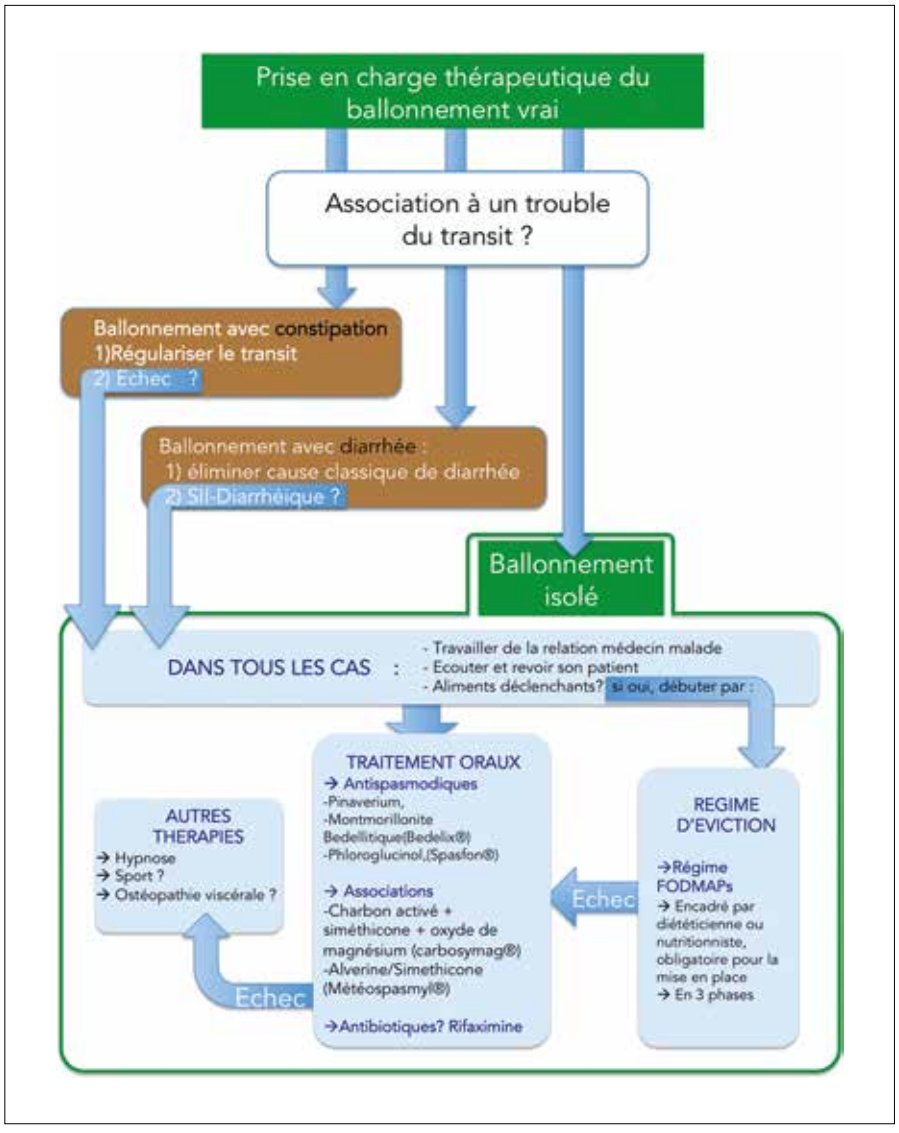


Figure 4 : Algorythme de la prise en charge thérapeutique

Phloroglucinol

Antispasmodique de prescription courante, il est efficace dans les douleurs abdominales aiguës au cours du SII[21], mais pas sur les ballonnements ni sur la distension abdominale.

Trimebutine

Les derniers essais contrôlés randomisés concernant son efficacité sur les symptômes fonctionnels digestifs sont anciens et une méta analyse publiée en 2012[22] n'a pas montré d'effet significatif sur les ballonnements et la distension abdominale.

Montmorillonite Bedellitique

Cette argile naturelle a été évaluée versus placebo chez 524 patients avec SII, sans efficacité sur les ballonnements[23]. Cependant, dans le sous-groupe des malades souffrant d'un SII avec constipation, une amélioration significative était notée sur la douleur abdominale et « l'inconfort digestif » : la constipation étant la circonstance au cours de laquelle inconfort et ballonnement peuvent se superposer, cette molécule fait donc partie de celle qu'on utilisera en seconde intention d'une approche médicamenteuse.

Les antibiotiques non absorbables : rifaximine

Une étude randomisée, contrôlée de Pimentel *et al*[24] étudiant la rifaximine dans le SII sans constipation, a évalué son efficacité sur le ballonnement. À la dose de 550 mg trois fois par jour pendant 15 jours, 40,2 % des patients traités déclaraient un « soulagement adéquat » de leurs ballonnements *versus* 30,3 % dans le groupe placebo (P< 0,001). Cependant, ce bénéfice reste faible et il est nécessaire de traiter plus de 10 patients pour avoir 1 répondeur. D'autres travaux sont méthodologiquement critiquables et suggèrent un bénéfice mineur sur le ballonnement[25]. Il n'y a pas d'indication à prescrire un autre antibiotique (metronidazole, quinolone) dans cette indication, en raison de leur toxicité et de l'absence de bénéfice démontré.

Molécules agissant sur la physique des gaz et la contraction musculaire : charbon activé, siméthicone, alvérine, pinaverium

En théorie, le charbon actif est créé en chauffant du charbon commun pour améliorer sa porosité aux gaz et pour mieux trapper les gaz digestifs. La siméthicone fragmente les bulles de gaz afin qu'elles soient plus petites et plus faciles à absorber.

L'association Charbon activé + siméthicone + oxyde de magnésium a démontré son efficacité *versus* placebo pour réduire le ballonnement[26]. Cependant, l'étude a concerné des sujets sélectionnés selon les critères de Rome III et considérés comme dyspeptiques avec ballonnements.

Le citrate d'alvérine est également utilisé en association avec la siméthicone, molécule agissant au niveau des cellules musculaires lisses et abolissant les contractions grêliques. L'efficacité n'est pas clairement établie sur le ballonnement[27].

Le Pinaverium (bromure de pinaverium) est un antispasmodique dérivé de l'ammonium quaternaire qui bloque l'activité contractile des cellules musculaires lisses intestinales. Sa faible absorption systémique permet des effets pharmacologiques sélectifs sur le tractus intestina, plutôt que sur le système cardiovasculaire, offrant ainsi un profil de sécurité élevé. Son efficacité a été démontrée sur la douleur et la consistance des selles dans le SII[28]. Une association Pinaverium 100 mg + Siméthicone 300 mg a montré son efficacité *vs* placebo[29] sur le ballonnement chez des patients avec SII et constipation ou diarrhée, en agissant sur la douleur abdominale et la consistance des selles.

Les thérapeutiques alternatives

L'hypnose

Les données de la littérature concernant les patients avec ballonnement isolé sont pauvres. Dans le cadre du SII avec ballonnement, on dispose d'études de bonne qualité méthodologique ayant des résultats indiscutables, y compris dans les SII réfractaires à tout traitement[30]. L'hypnothérapie doit être un travail centré sur l'intestin et pratiqué par un hypnothérapeute entraîné. Il est clairement établi que l'hypnose module la vitesse de transit comme la sensibilité viscérale[31]. La technique repose sur des séances de 30 à 60 minutes, à intervalles hebdomadaires pendant 6-12 semaines : c'est une intervention verbale qui utilise un état mental spécial de réceptivité accrue à la suggestion, afin d'induire un état de relaxation profonde pour guider le patient à apprendre à contrôler sa fonction intestinale. Des images et métaphores sont régulièrement utilisées tel qu'un ballon gonflé qui se dégonfle lentement pour réduire les ballonnements abdominaux. Un travail ayant inclus 1 000 malades avec SII sévère ayant bénéficié de 12 séances d'hypnothérapie sur 3 mois a montré une amélioration clinique dans 76 % des cas[32] avec une efficacité nette sur les ballonnements (**figure 5**).

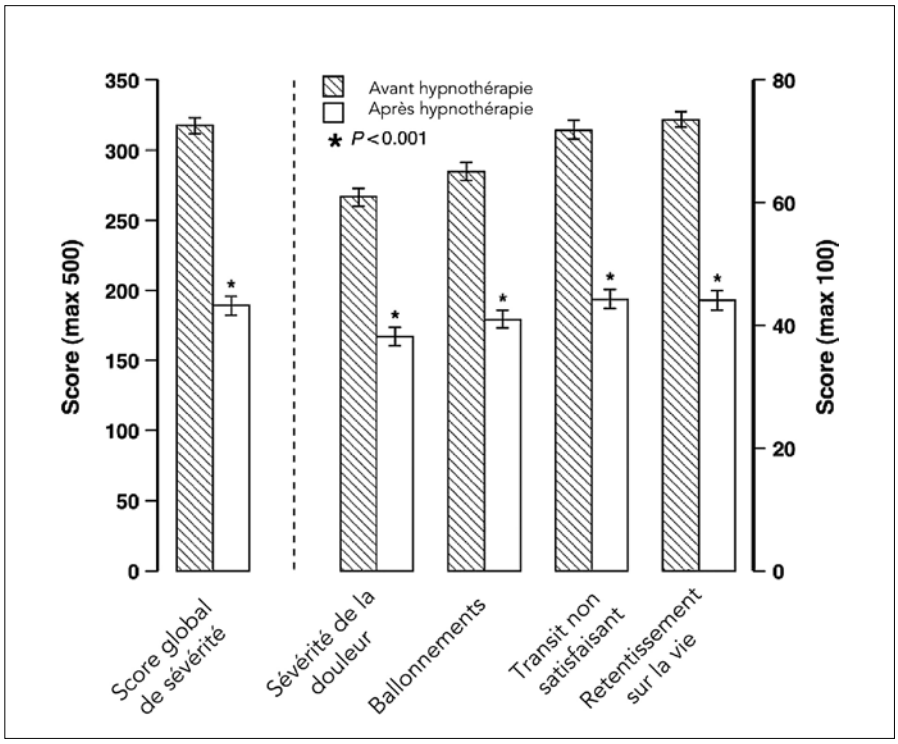


Figure 5 : Score de sévérité de SII avant et après hypnothérapie centrée sur l'intestin dans une cohorte de 1 000 patients. D'après Miller V *et al*[32]

L'acupuncture

La littérature, essentiellement chinoise, n'apporte aucune réponse sur l'efficacité de l'acupuncture sur les ballonnements et la distension abdominale, les travaux étant critiquables méthodologiquement et n'abordant le plus souvent pas le ballonnement[33]. Une méta-analyse chinoise portant sur les symptômes fonctionnels intestinaux répond à la question[34] : ça ne marche pas. On ne recommande donc pas l'acupuncture.

Le massage de l'abdomen

Une étude a démontré chez des patientes se plaignant de ballonnement que les contractions de la paroi abdominale standardisées par une stimulation électromécanique n'augmentaient pas la clairance des gaz et ne réduisaient pas la circonférence de l'abdomen, ni les ballonnements[35]. La place de l'ostéopathie viscérale reste à définir, les patients rapportant souvent une amélioration transitoire de leurs symptômes.

L'activité physique

Un travail expérimental a montré une amélioration de la clairance des gaz et des symptômes chez des femmes avec ballonnements. Après infusion de gaz en intraluminal, il était observé une baisse des symptômes et une augmentation de la clairance des gaz lors d'un exercice physique standardisé sur vélo[36]. De façon plus simple, une étude scandinave a comparé la pratique du sport dans deux populations de patients avec SII et a montré que 20 à 30 minutes de sport, 3 à 5 fois par semaine, amélioraient les symptômes fonctionnels[37]. Toutefois, les patients pratiquant le sport étaient accompagnés par un psychothérapeute pour améliorer l'observance de la pratique de l'exercice physique, tandis que le second groupe ne changeait pas ses habitudes de vie.

La bouillote

Même si cela est peu documenté, nombreux sont les patients rapportant une amélioration des douleurs abdominales chroniques par l'application d'une bouillotte sur l'abdomen. Certains patients allant jusqu'à *l'erythema ab igne*, lésions de brûlures chroniques décrites dans la littérature[38]. Il n'existe aucun travail étudiant l'effet de la chaleur sur les ballonnements et la distension. Le conseil à donner est de l'utiliser avec modération en cas d'efficacité.

Conclusion

Le ballonnement est le symptôme le plus fréquent en gastroentérologie ; il doit être reçu comme une plainte fonctionnelle crédible et ne doit pas être négligé. La bonne relation médecin/malade et les règles hygiéno-diététiques sont à privilégier, la première d'entre elles étant l'introduction d'un régime pauvre en FODMAPs, avec l'aide impérative d'une diététicienne. Le bénéfice des traitements médicamenteux est en général faible.

Références

1. Frexinos *et al*. Etude descriptive des symptomes fonctionnels digestifs dans la population générale française. */data/revues/03998320/00220010/785/* [Internet]. 2008 [cited 2019 Oct 29];Available from: https://www.em-consulte.com/en/article/97875
2. Malagelada J, Accarino A et Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1221–1231.
3. Lacy BE et Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 11];6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704116/
4. Houghton LA et Whorwell PJ. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2005;17:500–511.
5. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Agrawal A, Reilly B *et al*. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology*. 2006;131:1003–1010.
6. Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Aguadé S *et al*. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystony associated with bloating. *Gastroenterology*. 2006;130:1062–1068.
7. Villoria A, Azpiroz F, Burri E, Cisternas D, Soldevilla A, *et al*. Abdomino-phrenic dyssynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:815–819.
8. Hernando-Harder AC, Serra J, Azpiroz F, Milà M, Aguadé S, *et al*. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:876–882.
9. Azpiroz F et Malagelada J-R. Abdominal bloating. *Gastroenterology*. 2005;129:1060–1078.
10. Heizer WD, Southern S et McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1204–1214.
11. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, *et al*. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:110–119.
12. Shepherd S, Parker F, Muir J et Gibson P. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:765–771.
13. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, *et al*. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17081.
14. Disney B et Trudgill N. Managing a patient with excessive belching. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5:79–83.
15. Sullivan SN. A prospective study of unexplained visible abdominal bloating. *N Z Med J*. 1994;107:428–430.
16. Ghoshal UC, Shukla R et Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11:196–208.
17. Aziz I, Törnblom H et Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty? *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:196–202.
18. van Dulmen AM, Fennis JF, Mokkink HG, van der Velden HG et Bleijenberg G. Doctors' perception of patients' cognitions and complaints in irritable bowel syndrome at an out-patient clinic. *J Psychosom Res*. 1994;38:581–590.
19. van Dulmen AM, Fennis JF, Mokkink HG, van der Velden HG et Bleijenberg G. Doctor-dependent changes in complaint-related cognitions and anxiety during medical consultations in functional abdominal complaints. *Psychol Med*. 1995;25:1011–1018.
20. Tuck CJ, Reed DE, Muir JG, et Vanner SJ. Implementation of the low FODMAP diet in functional gastrointestinal symptoms: A real-world experience. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2019;e13730.
21. Chassany O, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Cargill G, *et al*. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1115–1123.
22. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, *et al*. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:82–90.
23. Ducrotte P, Dapoigny M, Bonaz B et Siproudhis L. Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:435–444.
24. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y *et al*. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22–32.
25. Yoon K, Kim N, Lee JY, Oh DH, Seo AY, *et al*. Clinical Response of Rifaximin Treatment in Patients with Abdominal Bloating. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*. 2018;72:121–127.
26. Coffin B, Bortolloti C, Bourgeois O et Denicourt L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag®) in functional dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:494–499.
27. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L et Andro Delestrain M-C. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:615–624.
28. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, *et al*. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13:1285-1292.e1.
29. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ *et al*. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100mg Plus Simethicone 300mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2019;
30. Vasant DH et Whorwell PJ. Gut-focused hypnotherapy for Functional Gastrointestinal Disorders: Evidence-base, practical aspects, and the Manchester Protocol. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 10];31. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850508/
31. Whorwell PJ, Houghton LA, Taylor EE et Maxton DG. Physiological effects of emotion: assessment via hypnosis. *Lancet Lond Engl*. 1992;340:69–72.
32. Miller V, Carruthers HR, Morris J, Hasan SS, Archbold S *et al*. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:844–855.
33. Wu IXY, Wong CHL, Ho RST, Cheung WKW, Ford AC *et al*. Acupuncture and related therapies for treating irritable bowel syndrome: overview of systematic reviews and network meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481882043.
34. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Min LS, Shen X *et al*. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD005111.

35. Tremolaterra F, Pascariello A, Gallotta S, Ciacci C et Iovino P. Colonic gas transit in patients with bloating: the effect of an electromechanical stimulator of the abdominal wall. *Tech Coloproctology*. 2013;17:405–410.

36. Villoria A, Serra J, Azpiroz F et Malagelada J-R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2552–2557.

37. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A et Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:915–922.

38. Jabir S, Frew Q, El-Muttardi N et Dziewulski P. Burn Injuries Resulting from Hot Water Bottle Use: A Retrospective Review of Cases Presenting to a Regional Burns Unit in the United Kingdom. *Plast Surg Int* [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 9];2013. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885202/

5.

Les cinq points forts

- L'écoute et la précision de l'interrogatoire sont essentiels. Le ballonnement isolé est rare et souvent associé à d'autres plaintes fonctionnelles.
- La recherche d'une constipation associée aux ballonnements est essentielle pour la prise en charge.
- Le régime pauvre en FODMAPS est efficace, il doit être assuré avec l'aide d'une diététicienne et peut être prescrit en première intention chez les malades rapportant une influence de certains aliments sur les symptômes. La première évaluation de son efficacité doit se faire après 1 à 2 mois de régime strict.
- Les médicaments ont une efficacité minime et suspensive sur les ballonnements. Ils doivent être associés à une mise en place de règles hygiéno-diététiques.
- Parmi les thérapeutiques alternatives, seule l'hypnose a fait preuve de son efficacité sur les ballonnements.

Notes

La gastroparésie, une situation clinique sans issue ?

Chloé MELCHIOR

Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Services d'Hépato-Gastroentérologie, Rouen, F-76031, France
et INSERM U1073, Université de Rouen Normandie, Rouen

chloe.melchior@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Quand évoquer une gastroparésie ?
- Connaître les principales causes de gastroparésie
- Connaître les méthodes d'exploration d'une gastroparésie et leur intérêt
- Connaître les principales mesures thérapeutiques pouvant être proposées en cas de gastroparésie

LIENS D'INTÉRÊT

Ipsen, Kyowa Kirin, Mayoly Spindler, Biocodex, MSD, Norgine

MOTS-CLÉS

Gastroparésie, Vidange gastrique, Prokinétiques

Introduction

La gastroparésie est un trouble fonctionnel digestif défini par un ralentissement de la vidange gastrique en l'absence de tout obstacle mécanique organique (1). Les symptômes cardinaux sont la nausée, les vomissements, la plénitude post-prandiale et la satiété précoce. Un ballonnement et des douleurs abdominales peuvent être également notés, ces dernières étant associées à une altération plus marquée de la qualité de vie. Chez les patients souffrant d'une gastroparésie sévère, on retrouve un état anxio-dépressif plus important. Dans les formes les plus sévères, une altération de la qualité de vie, un retentissement nutritionnel marqué et une augmentation de la fréquence des hospitalisations peuvent être notés (2). Les symptômes sont chroniques avec des périodes d'exacerbation. Cette affection touche principalement les femmes jeunes.

Il existe un chevauchement avec la dyspepsie fonctionnelle, principalement chez les malades ayant des symptômes digestifs hauts sans cause organique et qui ne présentent ni nausée ni vomissement. Ainsi, 40 % des sujets dyspeptiques ont un ralentissement objectif de la vidange gastrique alors que ce dernier est noté chez 75 % des sujets ayant des nausées et/ou des vomissements chroniques inexpliqués souffrant de gastroparésie (3, 4).

Jusqu'à récemment, la prévalence de la gastroparésie était mal connue et estimée à 2-3 % de la population générale (5). Une étude américaine récente menée en population générale a estimé la prévalence de la gastroparésie à 0,16 % (6). Les études de population montrent qu'1 à 5 % des patients diabétiques développent une gastroparésie (6, 7). Le risque de développer une gastroparésie est 4 fois plus fréquente dans le diabète de type 1 que le type 2. L'ancienneté du diabète ne semble pas jouer de rôle, par contre le sexe féminin, le déséquilibre du diabète et la présence d'une neuropathie périphérique sont des facteurs de risques reconnus (7).

Quand y penser ?

Les principaux symptômes de la gastroparésie sont la sensation de plénitude gastrique, la satiété précoce, la nausée et les vomissements, une douleur abdominale pouvant également être associée (8). La présence de nausées et vomissements doit conduire à une mesure de la vidange gastrique afin de distinguer une réelle gastroparésie d'une dyspepsie fonctionnelle. L'évaluation symptomatique peut être améliorée par l'utilisation d'un auto-questionnaire avec pictogrammes (**figure 1**) (9).

Dans certains cas, les symptômes peuvent être absents ou au second plan. Chez les malades diabétiques, il faut savoir évoquer la gastroparésie devant une difficulté d'équilibration du diabète ou une altération de l'état général inexpliquée avec perte de poids.

Un reflux acide gastro-œsophagien mal équilibré par un traitement anti-sécrétoire bien suivi, la présence d'un bézoard gastrique, de résidus alimentaires abondants dans l'antre en endoscopie digestive malgré une nuit de jeûne doivent également faire évoquer une gastroparésie. Un examen permettant de mesurer objectivement la vidange gastrique est donc indispensable pour pouvoir poser le diagnostic.

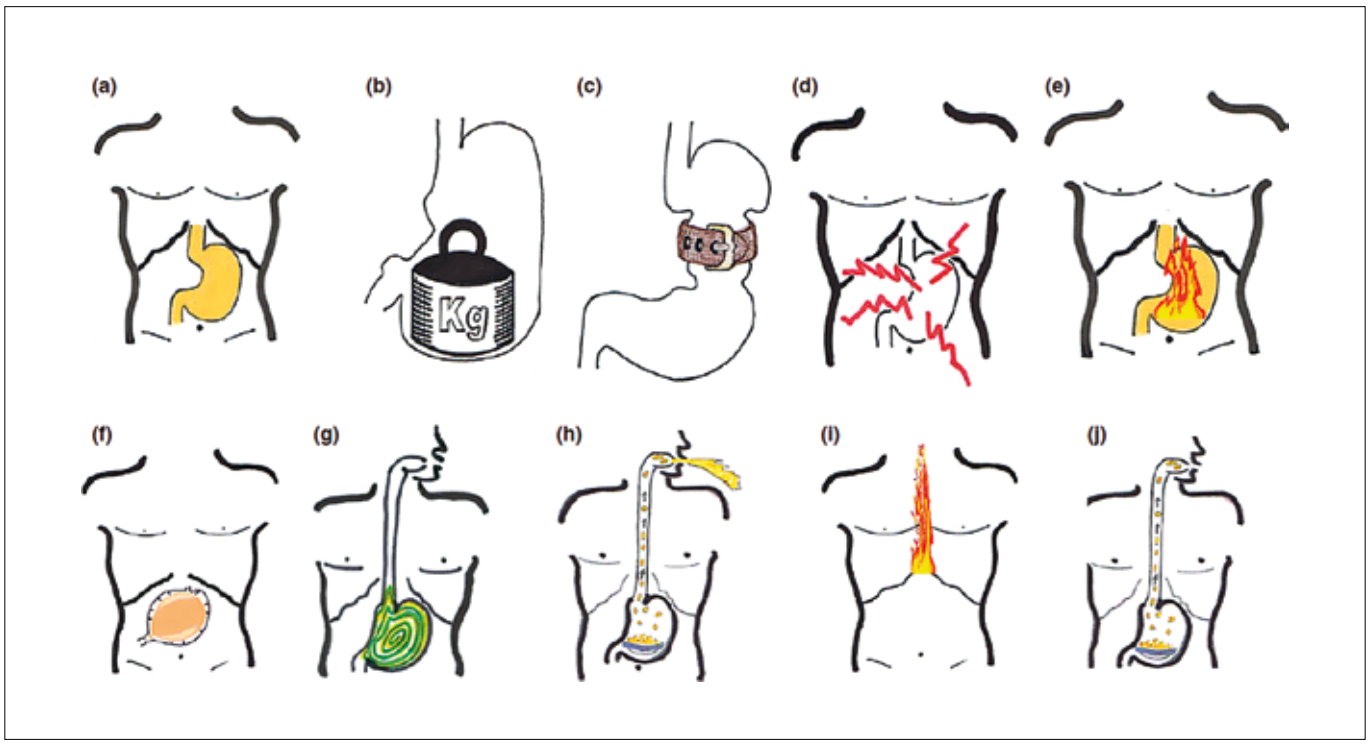


Figure 1 : Pictogrammes indiquant a) la localisation de l'estomac, b) la pesanteur post-prandiale, c) la satiété précoce, d) la douleur, e) la brûlure épigastrique, f) le ballonnement épigastrique, g) la nausée, h) le vomissement, i) la brûlure d'estomac et j) la régurgitation (9)

Quelles sont les principales causes ?

Les 3 principales causes de gastroparésie sont le diabète, une chirurgie œso-gastrique et l'origine idiopathique. Il existe cependant de nombreuses autres causes de gastroparésie (**Tableau 1**). Parmi les causes récemment soulignées, la prise d'opioïdes est fréquente, y compris chez les malades souffrant de gastroparésie diabétique ou idiopathique. La consommation d'opioïdes est associée à une plus grande sévérité des symptômes et à un allongement plus important de la vidange gastrique (10). Les autres causes médicamenteuses ne sont pas à négliger (**Tableau 1**).

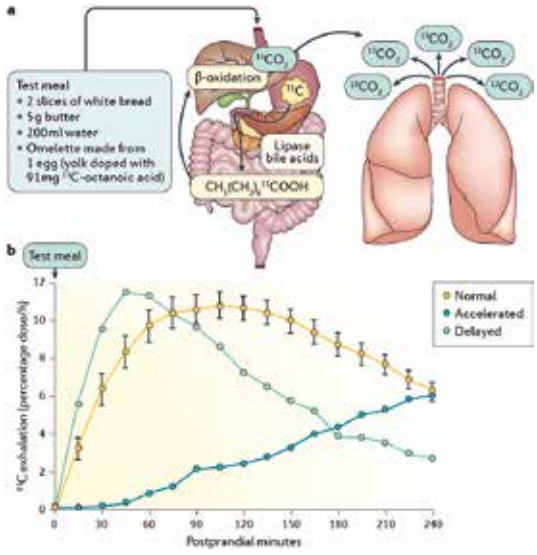
Tableau 1 : Causes de gastroparésie

Gastroparésie par atteinte neurologique
- Post-chirurgie (vagotomie) - Diabète - Médicaments (anticholinergique, opioïdes, antidépresseurs notamment tricycliques, phénothiazines, L-Dopa, anticalciques, hydroxyde d'alumine) - Infections (virus Epstein-Barr, virus varicelle-zona, trypanosoma cruzi) - Sclérose en plaques - Accident vasculaire cérébral
Gastroparésie par atteinte myogène
- Sclérodermie - Polymyosite - Amylose - Dystrophie musculaire progressive
Autres
- Syndrome de Zollinger Ellison - Lésions radiques gastro-intestinales - Anorexie mentale, dénutrition - Hypothyroidie
Gastroparésie idiopathique

Comment faire le diagnostic ?

Il existe 3 méthodes diagnostiques validées pour faire le diagnostic de gastroparésie (11). Ces tests sont indiqués après l'échec d'une première ligne de traitement et après la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies gastriques éliminant une infection par *Helicobacter Pylori*.

1) La **scintigraphie gastrique sur 4 heures** (**figure 2**) est le test de référence (12, 13). Elle consiste à mesurer à l'aide d'une gamma-caméra la décroissance de la radioactivité dans l'aire gastrique après l'ingestion d'un repas isotopique standardisé (255 Kcal, pauvre en graisse avec un blanc d'œuf). La radioactivité mesurée dans l'aire gastrique est proportionnelle au volume du repas restant. Une mesure horaire sur une durée de 4 heures est recommandée (12, 13). L'évaluation à la première heure sert au diagnostic de vidange gastrique accélérée (*dumping* syndrome) et celles réalisées aux 2e et 4e heures servent au diagnostic de gastroparésie. Le marqueur le plus reproductible est le temps de rétention à 4 heures qui doit être inférieur à 10 %. Cette méthode est reproductible mais irradiante, et donc déconseillée chez les femmes enceintes ou à risque de grossesse. De même, une répétition des examens est difficile avec cette méthode.

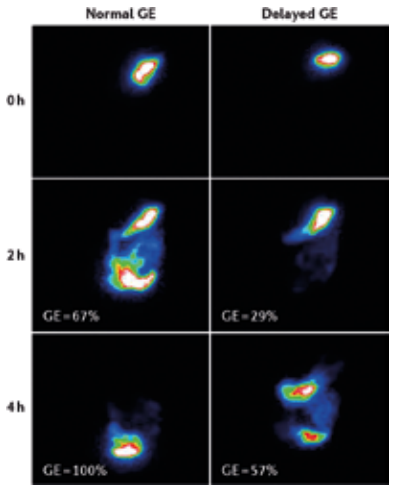


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Keller, J. *et al.* (2018) Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1038/nrgastro.2018.7

Figure 3 : Vidange gastrique par test respiratoire à l'acide octanoïque marqué au 13C (14)

2) La **vidange gastrique par test respiratoire au carbone 13** (**figure 3**) est une alternative à la scintigraphie, non invasive et validée (13). Elle utilise un repas marqué avec du carbone 13, isotope stable du carbone 12. Deux substrats comportant le C13 peuvent être utilisés, l'acide octanoïque et le *spirulina platensis*. Mélangés au jaune d'œuf, ils quittent l'estomac à la même vitesse que les solides. Après absorption dans le duodénum, ils sont finalement métabolisés et le C13 excrété dans l'air expiré sous forme de $^{13}CO_2$. Ce test est simple, sûr, peu coûteux et non irradiant. Des mesures répétées peuvent être réalisées sans risque. Ses résultats sont corrélés à ceux de la scintigraphie gastrique aux solides (15). Ses limites sont liées aux artefacts possibles en cas de malabsorption intestinale ou de maladies hépatiques et pulmonaires.



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

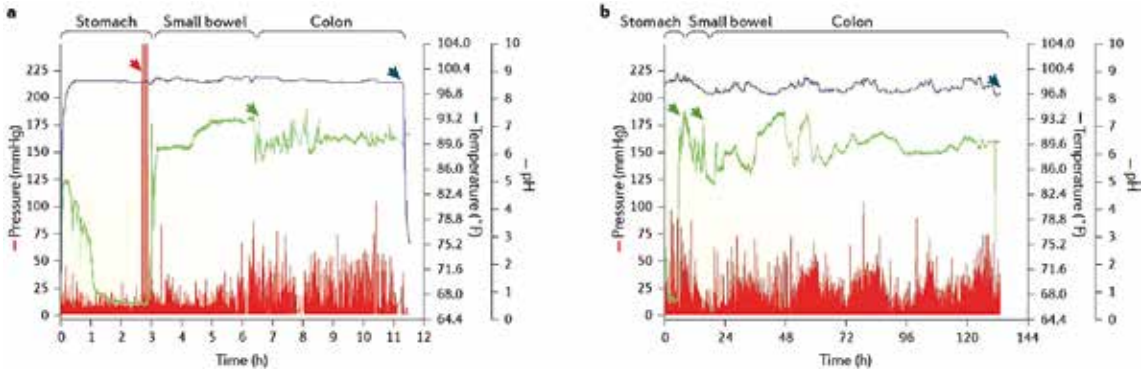
Keller, J. *et al.* (2018) Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1038/nrgastro.2018.7

Figure 2 : Exemples de vidanges gastriques évaluées par scintigraphie gastrique (14)

3) La ***smartpill®*** (**figure 4**) peut également mesurer de manière non invasive la vidange gastrique. La *smartpill®* est une capsule à usage unique, non digestible qui est ingérée puis vidangée de l'estomac par les phases III antro-duodénales avec les particules indigestibles. Elle permet une mesure du pH, de la pression et de la température le long du tractus gastro-intestinal, les variations de pH servant à la détermination des temps de transit gastrique, grêlique et colique.

Le test aux marqueurs radio-opaques possède une fiabilité médiocre et ne doit être envisagé que lorsque les autres tests ne sont pas réalisables.

L'IRM et l'échographie peuvent également être utilisées en recherche clinique, mais il s'agit de techniques peu accessibles et il est parfois difficile de différencier au sein de la cavité gastrique le repas test des sécrétions gastriques.



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Keller, J. *et al.* (2018) Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders
Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. doi:10.1038/nrgastro.2018.7

Figure 4 : Exemple d'enregistrement par *Smartpill*® (14)

Étude de la fonction pylorique

Désormais, il est également possible de réaliser des explorations reposant sur les mécanismes physiopathologiques en complément de l'étude de la vidange gastrique. L'**endoFLIP®** récemment commercialisé permet de mesurer la pression et la distensibilité pylorique (16, 17). Une altération de la distensibilité pylorique est observée chez 1/3 des patients gastroparétiques. Cette anomalie est corrélée au temps de vidange gastrique, aux symptômes et à la qualité de vie (16). De plus, la diminution de la distensibilité pylorique pourrait être prédictive de la réponse thérapeutique après injection intrapylorique de toxine botulique (18) et après pyloromyotomie (19). Cette technique reste encore difficilement accessible et n'est souvent disponible que dans certains centres experts.

Comment traiter ?

La gastroparésie est une pathologie difficile à traiter, seulement 1/3 des patients étant améliorés après 1 an de suivi (20). Les facteurs associés à une absence d'amélioration sont le surpoids et l'obésité, la présence de douleurs abdominales sévères, l'association à un RGO ou à une dépression (20).

Traitement de 1re intention

Le traitement de première ligne de la gastroparésie associe des règles hygiéno-diététiques et les prokinétiques. La prise en charge doit également tenir compte de la prescription associée de médicaments ralentissant la vidange gastrique (**Tableau 1**), notamment la prise d'opioïdes.

Le **régime** repose sur la réalisation de petits repas fréquents en favorisant les liquides aux solides. Les aliments hypercaloriques, riches en graisses et en fibres sont déconseillés. Le niveau de preuve de ces mesures est cependant faible en raison de l'absence d'essai ayant prouvé son efficacité.

Le **métoclopramide** est un antagoniste du récepteur dopaminergique D2 et exerce des effets prokinétique et antiémétique. Le métoclopramide franchissant la barrière hémato-encéphalique, ses effets indésirables sont essentiellement centraux avec en particulier la survenue d'un syndrome extra-pyramidal pouvant aller jusqu'à la dyskinésie (21).

La **dompéridone** est un antagoniste périphérique du récepteur dopaminergique D2. Elle exerce ses effets antiémétiques sur le centre du vomissement situé sur le plancher du 4e ventricule qui est dépourvu de barrière hémato-encéphalique à ce niveau. Son principal effet secondaire est l'allongement du QT. Une vigilance supplémentaire est donc nécessaire en cas de prescription prolongée, compte tenu des effets secondaires à type d'arythmie cardiaque ou de mort subite. Il est recommandé de le donner à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible. La réalisation préalable d'un ECG peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de médicaments qui allongent le QT (antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques, les formes intraveineuses de l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine ; certains antiparasitaires, les médicaments hypokaliémiants, en particulier les diurétiques). Il est contre indiqué en cas de maladies cardiaques sous-jacentes de type insuffisance cardiaque congestive, de troubles électrolytiques, d'allongement du QT connu, d'administration concomitante de médicaments qui allongent le QT ou d'inhibiteur puissant du CYP3A4. Une étude récente montre des résultats rassurant sur l'allongement du QT aux doses utilisées (22).

L'érythromycine est un antibiotique ayant la particularité d'être, à faible dose, un agoniste du récepteur à la motiline. L'érythromycine stimule l'apparition de phases III antro-duodénales, accélérant ainsi la vidange gastrique. L'érythromycine est plus efficace par voie intra-veineuse que par voie orale, et son utilisation au long cours se heurte à un phénomène de tachyphylaxie. Par voie orale, la posologie est de 250 mg 2 à 4 fois par jour, par voie intra-veineuse de 200 mg sur une durée de 30 minutes. Un traitement intermittent, préférentiellement par voie veineuse, peut être une possibilité thérapeutique. À noter également que l'érythromycine augmente le tonus fundique et peut aggraver un trouble de l'accommodation déjà présent (23). L'érythromycine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 et peut être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses avec risque d'allongement du QT et de torsade de pointe. La présence de troubles électrolytiques ou d'une

cardiopathie sous-jacente favorise également ce risque cardiaque. Un ECG pré-thérapeutique peut être nécessaire et l'association avec les médicaments allongeant le QT doit être évitée. Les effets indésirables à type de douleur épigastrique, nausée et diarrhée sont fréquents.

Traitement médicamenteux de 2e intention

Le **prucalopride** est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT4 dont l'indication est la constipation chronique. Une étude de phase II a démontré son efficacité sur l'accélération de la vidange gastrique chez des patients gastroparétiques, s'accompagnant d'une amélioration symptomatique (24). Le principal problème de ce traitement est l'absence d'AMM et de remboursement en France en raison d'un faible niveau de preuve.

Traitement endoscopique et chirurgical

La **stimulation électrique gastrique** consiste à implanter 2 électrodes dans la paroi antrale de la grande courbure de l'estomac. Un boîtier de stimulation implanté dans la paroi abdominale permet de délivrer des stimulations le plus souvent à une fréquence de 12/min avec une durée d'impulsion de 330 µs et une amplitude de 5 mA. Les mécanismes de son efficacité ne sont pas connus, mais ne passent pas par une accélération de la vidange gastrique. Une étude randomisée, prospective, multicentrique française récente a prouvé l'efficacité de la stimulation gastrique chez des patients avec vomissements inexpliqués, associés ou non à une gastroparésie. Elle permettait une amélioration symptomatique avec un rapport coût efficacité positif (25). Actuellement, ce traitement n'est disponible que dans des centres experts et n'est pas remboursé (coût du dispositif médical supérieur à 10 000 €).

L'injection de **toxine botulique** dans le pylore n'a pas montré son efficacité dans 2 études contrôlées de faible puissance et n'a donc pas l'AMM dans cette indication. Par contre, il a récemment été montré que la mesure de la distensibilité pylorique permettait de sélectionner les patients qui vont être répondeurs à 3 mois de l'injection de toxine botulique (18).

La **pyloromyotomie** par voie endoscopique (G-POEM) s'est développée au cours des dernières années. La technique consiste en une incision muqueuse en amont du pylore, puis à la réalisation d'un tunnel par dissection. Ce tunnel permet la réalisation d'une pyloromyotomie remontant sur la musculeuse antrale. Le tunnel est ensuite fermé par des clips. À l'heure actuelle, aucune étude contrôlée dans la gastroparésie n'est disponible. Néanmoins, les quelques études ouvertes avec recul à court terme rapportent une amélioration symptomatique de la qualité de vie et également de la vidange gastrique (26). Il existe respectivement 3,2 % et 2,1 % d'effets indésirables per et post procédure (26). Comme pour la toxine botulique, l'endoFLIP permettrait une meilleure sélection des patients répondeurs à cette thérapeutique (19).

Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle peut être une thérapeutique de dernier recours, après échec de l'ensemble des autres traitements, mais elle doit également s'envisager en cas de dénutrition associée. Elle doit être discutée dès lors que la perte de poids est supérieure à 5 % sur 1 mois, à 10 % sur 6 mois ou lorsque l'IMC est inférieur à 18 (27).

Compte tenu de sa moindre morbidité et de sa meilleure efficacité, la nutrition entérale est préférable à la nutrition parentérale. Une nutrition en site jéjunal est recommandée. Un apport par sonde naso-jéjunale est tenté avant de discuter d'une jéjunostomie d'alimentation. Elle peut soit permettre de passer un cap difficile, soit orienter vers une jéjunostomie d'alimentation si besoin (28). Il est recommandé de débuter la nutrition avec des solutions polymériques (1,0 à 1,5kcal.mL-1), avec une infusion lente (20-25 mL.h-1) avant d'augmenter le débit progressivement (60 mL.h-1 sur 12 à 15 heures par jour). La nutrition doit être réévaluée après une période de 4 à 6 semaines pour discuter de sa poursuite.

Conclusion

Les principales étiologies de la gastroparésie sont le diabète, la chirurgie œso-gastrique et l'origine idiopathique. Sa prévalence est de 0,16 %. Les principaux symptômes sont la nausée, les vomissements, la plénitude post-prandiale et la satiété précoce. Des douleurs abdominales et un ballonnement peuvent également être observés.

La dernière décennie a été un tournant dans la prise en charge de la gastroparésie, avec le développement d'une thérapeutique à la carte. Les traitements ciblés agissent soit sur la composante symptomatique (anti-émétiques, stimulation gastrique), soit sur les mécanismes sous-jacents comme la relaxation fundique ou la relaxation pylorique. Malgré ces progrès, la gastroparésie reste une pathologie difficile à traiter avec un fort impact sur la qualité de vie, voire parfois sur le statut nutritionnel.

Références

1. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5):1589-91.
2. Bharucha AE. Epidemiology and natural history of gastroparesis. Gastroenterol Clin North Am. 2015 Mar;44(1):9-19.
3. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, Hasler WL, Abell TL, *et al.* Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jul;9(7):567-76 e1-4.
4. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2003 Apr;98(4):783-8.
5. Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. Can J Gastroenterol. 2001 Dec;15(12):805-13.
6. Syed AR, Wolfe MM, Calles-Escandon J. Epidemiology and Diagnosis of Gastroparesis in the United States: A Population-based Study. J Clin Gastroenterol. 2019 May 22.
7. Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, *et al.* Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012 Jan;107(1):82-8.
8. Parkman HP, Wilson LA, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, *et al.* Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. Dig Dis Sci. 2019 Aug;64(8):2242-55.

9. Tack J, Carbone F, Holvoet L, Vanheel H, Vanuytsel T, *et al.* The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Sep;40(5):523-30.

10. Hasler WL, Wilson LA, Nguyen LA, Snape WJ, Abell TL, *et al.* Opioid Use and Potency Are Associated With Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients With Gastroparesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;17(7):1285-94 e1.

11. Fox MR, Kahrilas PJ, Roman S, Gyawali CP, Scott SM, *et al.* Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;15(9):568-79.

12. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, *et al.* Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med Technol. 2008 Mar;36(1):44-54.

13. Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Burton D, Baxter K, *et al.* A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jun;6(6):635-43 e1.

14. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, *et al.* Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 May;15(5):291-308.

15. Chew CG, Bartholomeusz FD, Bellon M, Chatterton BE. Simultaneous 13C/14C dual isotope breath test measurement of gastric emptying of solid and liquid in normal subjects and patients: comparison with scintigraphy. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2003;6(1):29-33.

16. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, Touchais JY, Huet E, *et al.* Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Feb;41(4):360-7.

17. Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. Neurogastroenterol Motil. 2015 Apr;27(4):524-31.

18. Desprez C, Melchior C, Wuestenberghs F, Zalar A, Jacques J, *et al.* Pyloric distensibility measurement predicts symptomatic response to intrapyloric botulinum toxin injection. Gastrointest Endosc. 2019 Apr 25.

19. Jacques J, Pagnon L, Hure F, Legros R, Crepin S, *et al.* Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function. Endoscopy. 2019 Jan;51(1):40-9.

20. Pasricha PJ, Yates KP, Nguyen L, Clarke J, Abell TL, *et al.* Outcomes and Factors Associated With Reduced Symptoms in Patients With Gastroparesis. Gastroenterology. 2015 Dec;149(7):1762-74 e4.

21. Al-Saffar A, Lennernas H, Hellstrom PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. Neurogastroenterol Motil. 2019 May 2:e13617.

22. Field J, Wasilewski M, Bhuta R, Malik Z, Cooper J, *et al.* Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. J Clin Gastroenterol. 2019 Oct;53(9):648-52.

23. Yoon SB, Choi MG, Lim CH, Kim JS, Cho YK, *et al.* The effect of exenatide and erythromycin on postprandial symptoms and their relation to gastric functions. Digestion. 2012;85(3):211-8.

24. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. Am J Gastroenterol. 2019 Aug;114(8):1265-74.

25. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine P, Des Varannes SB, *et al.* Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Cross-Over Trial. Gastroenterology. 2019 Oct 21.

26. Zhang H, Zhang J, Jiang A, Ni H. Gastric peroral endoscopic myotomy for gastroparesis: A systematic review of efficacy and safety. Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug - Sep;42(7):413-22.

27. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013 Jan;108(1):18-37; quiz 8.

28. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, Farrugia G, Forster J, *et al.* Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil. 2006 Apr;18(4):263-83.

5.

Les cinq points forts

- Les principales causes de la gastroparésie sont le diabète, la chirurgie œso-gastrique et l'origine idiopathique.
- Les symptômes cardinaux sont la nausée, les vomissements, la plénitude post-prandiale et la satiété précoce. Des douleurs abdominales et un ballonnement peuvent également être observés.
- La gastroparésie est une pathologie difficile à traiter, seulement 1/3 des malades étant amélioré après 1 an de suivi, avec un fort impact sur la qualité de vie, voire parfois sur le statut nutritionnel.
- Il existe 3 méthodes validées pour faire le diagnostic de gastroparésie : La scintigraphie de vidange gastrique des solides sur 4 heures, le test respiratoire au carbone marqué et la smartpill®. Seule la scintigraphie est accessible et remboursée en France.
- L'évaluation de la vidange gastrique peut permettre d'orienter les traitements, de nouveaux traitements pharmacologiques et endoscopiques étant disponibles.

Gastrite chronique non liée à *Helicobacter pylori* : du diagnostic au traitement

Guillaume CADIOT, avec la collaboration du Professeur **Aude MARCHAL**

Service d'hépato-gastroentérologie et de cancérologie digestive, Hôpital Robert Debré, Université Champagne-Ardenne, 51100 Reims

gcadiot@chu-reims.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comment éliminer une gastrite à *Helicobacter pylori* ?
- Connaître les principales causes de gastrite chronique et les modalités de leur prise en charge
- Connaître les causes rares de gastrite chronique et les modalités de leur prise en charge
- Que faire en l'absence de cause ?

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Gastrite auto-immune, gastrite lymphocytaire, gastropathie à gros plis

Introduction

Les 2 principales causes de gastrite chronique sont l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), de loin la plus fréquente même si sa prévalence a fortement diminué dans les pays occidentaux, et la gastrite auto-immune (maladie de Biermer) (**tableau 1**). Du fait de leur grande fréquence, ces 2 causes doivent être éliminées avant d'en envisager une autre. Pour le gastroentérologue, la discussion diagnostique doit aussi porter sur les autres formes de gastrite, notamment la gastropathie réactionnelle (anciennement chimique) et les gastropathies/gastrites hypertrophiques.

Le risque évolutif des 2 formes les plus fréquentes de gastrite chronique est le développement d'une atrophie glandulaire (gastrite chronique atrophique) et d'une métaplasie intestinale avec un risque de tumeurs gastriques dont les types peuvent être différents selon la cause de la gastrite chronique. Une surveillance de la muqueuse gastrique peut donc être nécessaire.

Quelle est la définition de la gastrite chronique ?

La gastrite chronique est définie histologiquement par la présence d'un infiltrat anormalement dense de cellules inflammatoires, essentiellement mononucléées, dans le chorion de la muqueuse gastrique (1). Des polynucléaires éosinophiles (PNE) et plus rarement neutrophiles (PNN) peuvent être présents au sein de l'infiltrat. Le diagnostic est assez subjectif car, en dehors de la classification de Sydney (2) qui ne concerne que l'infection à *H. pylori*, il n'y a pas de définition précise du caractère anormalement dense de l'infiltrat. La gastrite chronique est le plus souvent asymptomatique.

Tableau 1 : Principales causes des gastrites « non-aiguës »

Gastrites chroniques	Gastrite à *H. pylori* Gastrite auto-immune Gastrite liée aux MICI Gastrite lymphocytaire Gastrite collagène
Autres formes de gastrites/gastropathies	Gastropathie réactionnelle (« chimique ») Gastrites granulomateuses Gastrites à éosinophiles Gastropathies hypertrophiques/hyperplasiques Gastropathies vasculaires Mastocytose, amylose…

Que sait-on de l'épidémiologie de la gastrite non liée à H. pylori ?

Il y a peu de données épidémiologiques sur la prévalence de la gastrite non liée à *H. pylori*. Il est probable que les chiffres soient très variables d'une population à une autre, dépendant notamment de la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans la population générale. Une étude Nord-américaine méthodologiquement bien faite car, pour déclarer l'absence d'infection à *H. pylori* 4 critères étaient nécessaires (dont la sérologie mais pas la PCR), a évalué la prévalence de la gastrite non liée à *H. pylori* à 21 % des sujets ayant une gastrite (3). À partir d'une large base de données anatomopathologiques nord-américaine (près de 900 000 patients), il a été montré que la gastrite n'était pas liée à *H. pylori* chez environ 10 % des sujets avec gastrite (4). On peut conclure de ces 2 études qu'en cas de gastrite chronique, la cause n'est pas *H. pylori* dans 10 à 20 % des cas.

Première étape de la démarche diagnostique devant une gastrite chronique : éliminer une infection à *H. pylori*

La prise en charge de l'infection à *H. pylori* a récemment été précisée lors d'une précédente session de la FMC-HGE par JD de Korwin(5) et dans la cinquième version de la conférence de consensus de Maastricht (6). En dehors des manifestations cliniques évocatrices liées à *H. pylori*, notamment ulcéreuses, le diagnostic de l'infection à *H. pylori* est suspecté sur les anomalies anatomopathologiques de la muqueuse gastrique et confirmé par la mise en évidence du germe, quelle que soit la méthode. En cas d'infection à *H. pylori*, même s'il existe des formes antrales-prédominantes, fundiques-prédominantes ou pangastriques, les muqueuses antrale et fundique sont toujours anormales (**figure 1**). Aux stades initiaux, l'infiltrat inflammatoire, essentiellement mononucléé, est confiné à la muqueuse superficielle (1). La lympho-plasmocytose sous-épithéliale s'étend par la suite, plus ou moins en profondeur, dans les glandes. Avec le temps, l'inflammation peut confluer jusqu'à occuper toute l'épaisseur de la muqueuse. Des PNN, PNE, macrophages, monocytes, mastocytes peuvent également infiltrer la muqueuse. La présence de PNN témoigne de l'activité histologique. Il peut exister des agrégats lymphocytaires avec centre germinatif. L'évolution peut se faire vers le développement d'une atrophie glandulaire (disparition des glandes) dans l'antre et dans le fundus, remplacée par une fibrose ou une métaplasie intestinale ou pseudo-pylorique. Le plus souvent, *H. pylori* est mis en évidence histologiquement soit avec les colorations standards soit avec des colorations spéciales (Giemsa...). Les germes se situent dans le mucus adhérent à l'épithélium. Une coloration immunohistochimique est nécessaire en cas de négativité de la recherche standard ou après coloration spéciale. Ceci a été recommandé lors de la dernière confé-

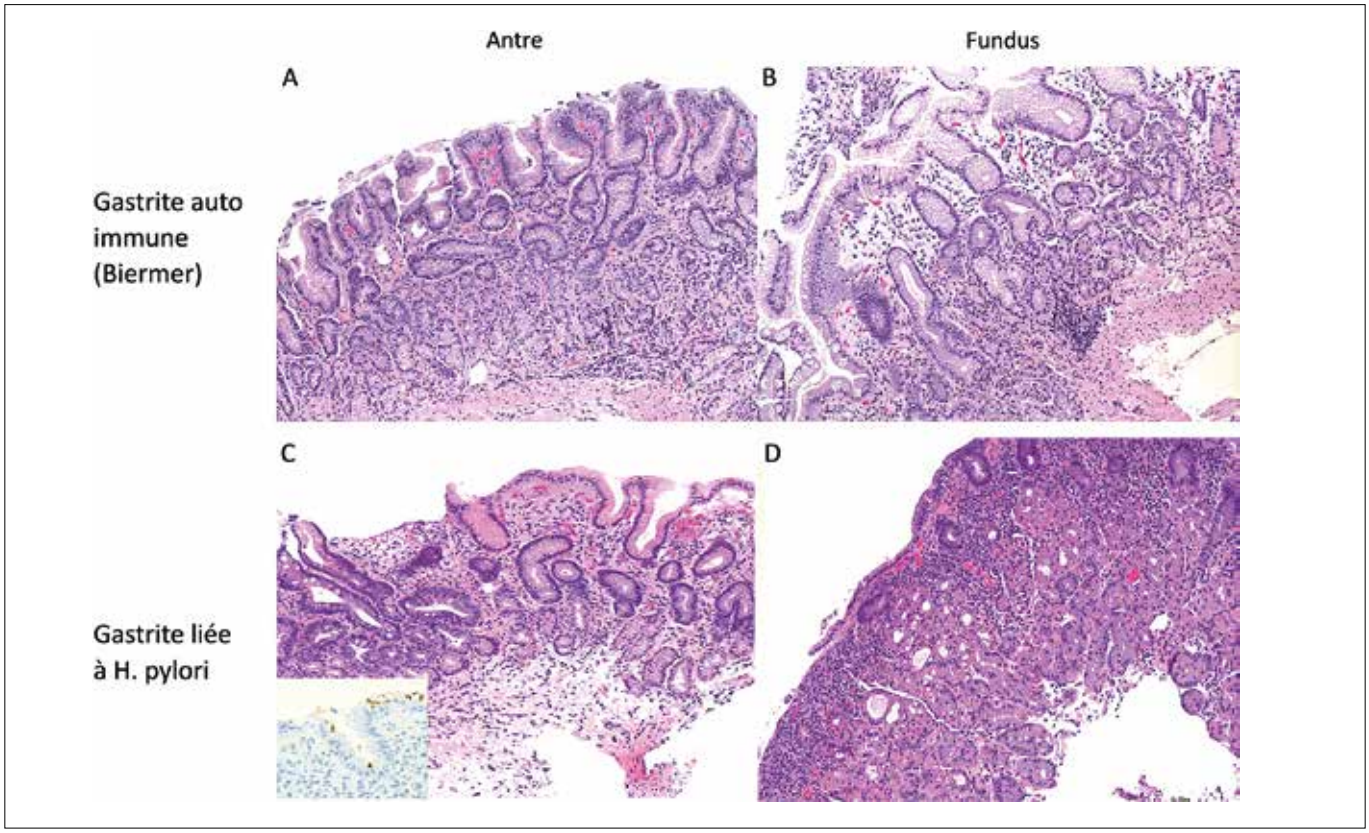


Figure 1 : A et B : Maladie de Biermer. C et D : Gastrite liée à Helicobacter pylori

(A) Muqueuse antrale histologiquement dans les limites de la normale. (B) Muqueuse fundique siège de lésions de gastrite marquée avec atrophie glandulaire et foyer de métaplasie intestinale. (C) Gastrite antrale marquée avec atrophie et métaplasie intestinale. Mise en évidence de colonies d'*H. Pylori* en immunohistochimie (vignette en bas de l'image). (D) Gastrite fundique modérée, superficielle, sans atrophie. HES x 100.

rence de consensus de Maastricht (6). Exceptionnellement, le germe responsable est *Helicobacter heilmannii*. En pratique courante, en cas de gastrite chronique, si la recherche anatomopathologique et immunohistochimique d'*H. pylori* est négative, une sérologie *H. pylori* doit être faite pour s'assurer de l'absence de contact avec la bactérie, la sensibilité et la spécificité de la sérologie étant d'environ 90 % et probablement un peu moindre en cas d'atrophie (7). Les causes de faux négatifs de l'examen direct sont la prise d'antibiotiques ou d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP), une métaplasie intestinale étendue, un nombre insuffisant de biopsies ou le site et les modalités des biopsies. Une étude a montré que les biopsies dirigées par les anomalies constatées en Narrow Band Imaging (NBI) étaient plus rentables pour la recherche de la bactérie mais aussi des lésions prénéoplasiques que les biopsies faites selon Sydney (8). Une étude évaluant la recherche de l'ADN d'*Helicobacter* par PCR sur biopsies a montré qu'*H. pylori* ou d'autres espèces d'*Helicobacter* étaient finalement présentes dans 49 % des cas de gastrite chronique sans mise en évidence histologique d'*H. pylori* (9). Le test respiratoire à l'urée C13 n'est pas indiqué en cas de gastrite chronique atrophique en raison des risques de faux négatifs et probablement aussi de faux positifs (7). En effet, la réduction de la sécrétion gastrique acide réduit la population d'*H. pylori* et peut ainsi rendre faussement négatif le test respiratoire. À l'inverse, elle peut induire une pullulation d'autres bactéries qui peut faussement positiver le test respiratoire.

Après l'infection à *H. pylori*, la cause la plus fréquente de gastrite chronique est la gastrite auto-immune (maladie de Biermer)

La maladie de Biermer est une gastrite chronique auto-immune du fundus conduisant progressivement au remplacement des glandes fundiques par de l'atrophie et de la métaplasie intestinale, pseudopylorique ou pancréatique (10-11). Elle ne touche pas l'antre, à l'inverse de la gastrite chronique liée à *H. pylori* (**figure 1**). L'infiltrat inflammatoire du chorion est fait de cellules lymphoplasmocytaires avec parfois présence de PNE et de mastocytes. Il prédomine à la partie profonde de la muqueuse. Les lymphocytes peuvent « grignoter » les glandes (lésions lympho-épithéliales et destructrices des glandes). À un stade plus tardif, l'atrophie devient plus importante ainsi que la métaplasie (intestinale, pseudopylorique, pancréatique) qui peut devenir prédominante. Dans ce cas, la normalité de la muqueuse antrale est quasi pathognomonique, d'où l'importance de bien séparer dans des pots différents les biopsies faites dans l'antre et dans le fundus. Il existe de façon quasi constante une hyperplasie des cellules endocrines du fundus qui est liée à l'effet de la gastrine qui favorise la prolifération cellulaire, notamment sous la forme d'une hyperplasie nodulaire. Celle-ci est également liée à la concentration de cellules endocrines dans les glandes atrophiques. Tous les aspects de l'hyperplasie de ces cellules sont visibles : simple, linéaire, micronodulaire, adénomatoïde pouvant conduire à la dysplasie endocrine et aux tumeurs neuroendocrines (TNE) du fundus de type 1 (ECLomes) (10-12). Il s'agit de surélévations muqueuses du fundus, souvent érythémateuses, presque toujours multiples et qui mesurent moins de 1 cm dans 80 % des cas. Elles sont pratiquement toujours de grade 1 et bénignes (10). En cas de TNE de moins de 1 cm, les explorations complémentaires sont inutiles. Les lésions de cette taille peuvent être détruites endoscopiquement chez les sujets en bon état général (10-12). Au-delà de 1 cm, l'échoendoscopie est nécessaire pour décider du traitement après discussion en RCP RENATEN (www.tncd.org).

La gastrite auto-immune est associée dans au moins la moitié des cas à une ou plusieurs maladies auto-immunes, principalement les thyroïdites auto-immunes et le diabète de type 1 (13) (**tableau 2**). La présence d'anticorps anti-cellules pariétales est quasi constante (sensibilité 90 % mais spécificité faible de 60 %), alors que celle d'anticorps anti-facteur intrinsèque est moins fréquente (60 %) mais est quasi pathognomonique (spécificité 90 %) (10). L'hypergastrinémie est quasi constante. Elle est réactionnelle à l'hypochlorhydrie induite par la réduction de la masse cellulaire pariétale (atrophie glandulaire). C'est dans la maladie de Biermer qu'on constate les niveaux les plus élevés d'hypergastrinémie, souvent très supérieurs à ceux du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE). La recherche d'*H. pylori* est indispensable sur les biopsies et par sérologie si cette recherche est négative (6). En effet, certaines études suggèrent un lien avec l'infection à *H. pylori* qui serait le déclencheur du phénomène auto-immun (11). D'autre part, il n'y a pas de raison que les patients atteints d'une maladie de Biermer authentique ne puissent pas être infectés par *H. pylori*. Dans ce cas, il peut exister

Tableau 2 : Répartition des maladies auto-immunes chez 74 patients ayant une maladie de Biermer et au moins une autre maladie auto-immune (tableau extrait de la référence 13)

Maladies auto-immunes	n (%)
Basedow	12 (16,2 %)
Hashimoto	45 (60,8 %)
Diabète	23 (31,1 %)
Vitiligo	9 (12,2 %)
Gougerot-Sjögren	7 (9,5 %)
Syndrome des anti-phospholipides	5 (6,8 %)
Hépatite auto-immune	1 (1,35 %)
Addison	5 (6,8 %)
Myasthénie	2 (2,7 %)
Lupus systémique	1 (1,35 %)
Anémie hémolytique auto-immune	2 (2,7 %)

des anomalies histologiques antrales liées à l'infection, jusque chez 20 % des patients.

Sur le plan clinique, le diagnostic de la maladie peut être fortuit, ou bien fait lors de l'exploration d'une carence en vitamine B12 ou en fer, avec ou sans anémie. Parfois l'anémie est profonde. Environ 20 % des anémies ferriprives inexpliquées seraient liées à une maladie de Biermer. La carence en fer, liée en partie à l'hypochlorhydrie, touche plutôt les femmes jeunes ; elle est plus fréquente que la carence en vitamine B12 qui est tardive et qui touche les sujets plus âgés (10). La maladie peut aussi être révélée par des manifestations systémiques de la maladie de Biermer en rapport avec la carence en vitamine B12 (neurologiques, psychiatriques, cutanéo-muqueuses...). La maladie peut aussi être détectée lors de l'exploration d'une autre maladie auto-immune ou par la présence d'anticorps anti-cellules pariétales. Sur le plan endoscopique, il n'y a pas d'aspect pathognomonique de la maladie de Biermer, c'est le cas notamment de l'aspect en fond d'œil de la muqueuse gastrique qui n'a pas de réelle signification (**figure 2**). À l'inverse la muqueuse fundique peut être polypoïde (**figure 2**) en raison du caractère irrégulier, en plages, de l'atrophie, les « polypes » correspondant à de la muqueuse moins atrophique pouvant prendre l'aspect d'une gastrite pseudopolypoïde (**figure 3**). Ceci est une raison supplémentaire de toujours biopsier la muqueuse gastrique non polypoïde en cas de polypes gastriques. Enfin les polypes hyperplasiques sont très fréquents et il existe un risque de développement d'adénomes et d'adénocarcinome, ce qui justifie la surveillance endoscopique chez les sujets jeunes.

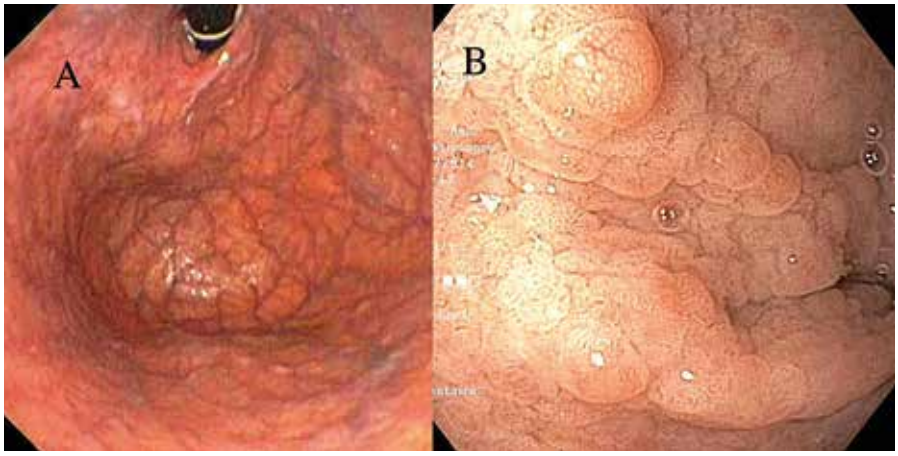


Figure 2 : Deux aspects endoscopiques de muqueuse fundique en cas de maladie de Biermer

(A) muqueuse fundique en fond d'œil (B) muqueuse pseudopolypoïde.

Modalités de réalisation de l'endoscopie en cas de gastrite chronique

Une question non résolue concerne les modalités de l'exploration endoscopique de l'estomac des patients atteints d'une gastrite auto-immune. Il est évident que les 5 biopsies habituelles nécessaires à l'établissement de la classification de Sydney ne sont pas suffisantes. Il a d'ailleurs été montré dans la gastrite liée à *H. pylori* que des biopsies ciblées sur les anomalies détectées en NBI détectaient plus d'anomalies histologiques prénéoplasiques que les biopsies classiques (8). Il en est de même en augmentant le nombre de biopsies (14). Dans la

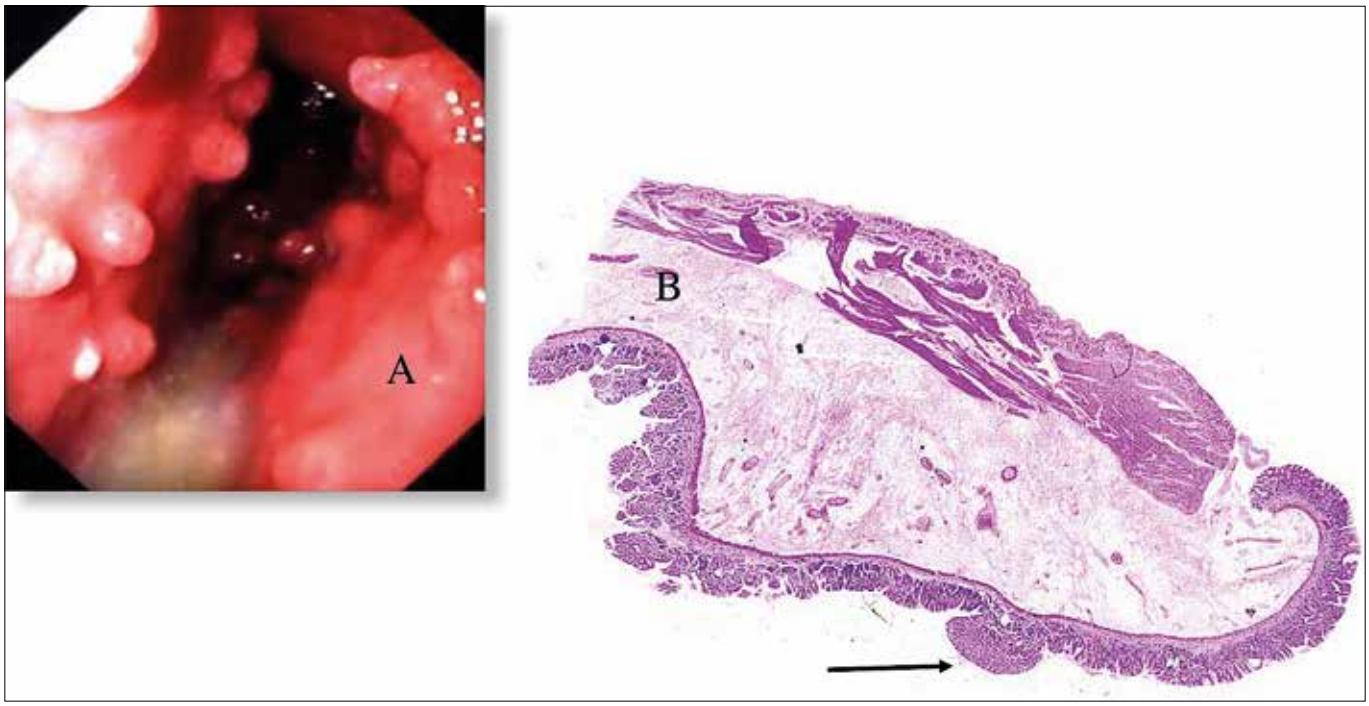


Figure 3 : Gastrite pseudopolypoïde en cas de maladie de Biermer

(A) Aspect endoscopique et (B) lame montée montrant que les formations polypoïdes correspondent à de la muqueuse fundique moins atrophique (flèche noire) (Courtesy : Pr. MD Diebold, Reims).

maladie de Biermer, nous n'avons pas connaissance d'une étude évaluant le nombre minimal de biopsies ou si une coloration (virtuelle ou vitale) permettant de cibler les biopsies, doit être utilisée ou pas. Cependant les récentes recommandations de la Société britannique de gastroentérologie (BSG) (15), venant après celles de l'ESGE de 2012 (16), indiquent, en cas d'atrophie gastrique ou de métaplasie intestinale (quelle qu'en soit la cause), de faire une endoscopie selon la technique publiée par les Japonais (17) comprenant des étapes systématisées, documentées par des photographies systématiques, avec un examen par coloration virtuelle permettant de caractériser d'éventuelles lésions et de cibler les biopsies. Pour plus d'information, cette technique a été présentée lors du symposium de la SFED des JFHOD 2016 par Sarah Leblanc (18). À notre connaissance, un tel protocole n'est malheureusement pas (ou peu ?) appliqué en France. De ce fait, par défaut, nous recommandons, lors des explorations endoscopiques de la gastrite auto-immune, de faire systématiquement au minimum une dizaine de biopsies étagées dans le fundus et, initialement, les biopsies antrales habituelles, en plus des biopsies ciblées sur d'éventuelles anomalies macroscopiques qui seraient alors au mieux caractérisées par coloration virtuelle.

Sur le plan anatomopathologique, le niveau de risque de cancer dans la gastrite liée à *H. pylori* a été évalué par les scores OLGA et OLGIM qui reposent respectivement sur la sévérité et la topographie des lésions de gastrite chronique atrophique et de métaplasie intestinale (19-20). Cette classification est utile pour déterminer le rythme de surveillance.

La classification OLGA n'a été que très peu appliquée à la gastrite auto-immune (21). Seules les formes évoluées OLGA III et IV étaient à risque de néoplasie épithéliale dans la seule étude sur le sujet (21). La classification OLGIM n'est pas appropriée à ce type de gastrite.

Quelles sont les causes rares de gastrite chronique ?

Les autres causes de gastrite chronique que nous pouvons rencontrer non exceptionnellement sont celles liées aux MICI et la gastrite lymphocytaire. La gastrite collagène est exceptionnelle. Les autres formes de gastrite, qui sont par ailleurs très rares voire exceptionnelles, ne sont pas considérées comme des gastrites chroniques (**tableau 1**).

Gastrites liées aux MICI

La maladie de Crohn peut induire les mêmes lésions macroscopiques et anatomopathologiques dans l'estomac que dans le reste du tube digestif. L'atteinte serait plus fréquente chez les enfants. Classiquement, il s'agit d'une gastrite focale, définie par une inflammation très localisée constituée d'éléments lymphocytaires et histiocytaires entourant des glandes avec ou sans polynucléaires et plasmocytes. En périphérie, la muqueuse gastrique est normale, sans signe d'inflammation (**figure 4**). Cet aspect n'est cependant pas spécifique de la maladie de Crohn comme cela avait été initialement suggéré ; elle est aussi observée chez les enfants atteints de RCH (22). Elle peut toucher l'antre et/ou le fundus jusqu'à 40 % des patients atteints de maladie de Crohn (23) et plus de 50 % des enfants (22). Au total, des anomalies histologiques gastriques sont présentes chez 68 % des patients atteints de maladie de Crohn (24). En dehors de la gastrite focale, il s'agit d'une gastrite chronique active, d'une gastrite lymphocytaire ou de granulomes (24). Dans la RCH, l'atteinte gastrite est rare, le plus souvent sous forme de gastrite focale.

Gastrite lymphocytaire

La gastrite lymphocytaire est définie par la présence d'au moins 25 lymphocytes (CD3+ CD8+) pour 100 cellules épithéliales (1). Habituellement, l'infiltrat est intense. Elle peut être associée à l'infection à *H. pylori* et à la maladie cœliaque, avec, pour cette dernière, une prévalence très variable selon les études (3 à 38 %) (25-26). L'aspect macroscopique typique est la gastrite varioliforme, définie par des surélévations muqueuses dépri-

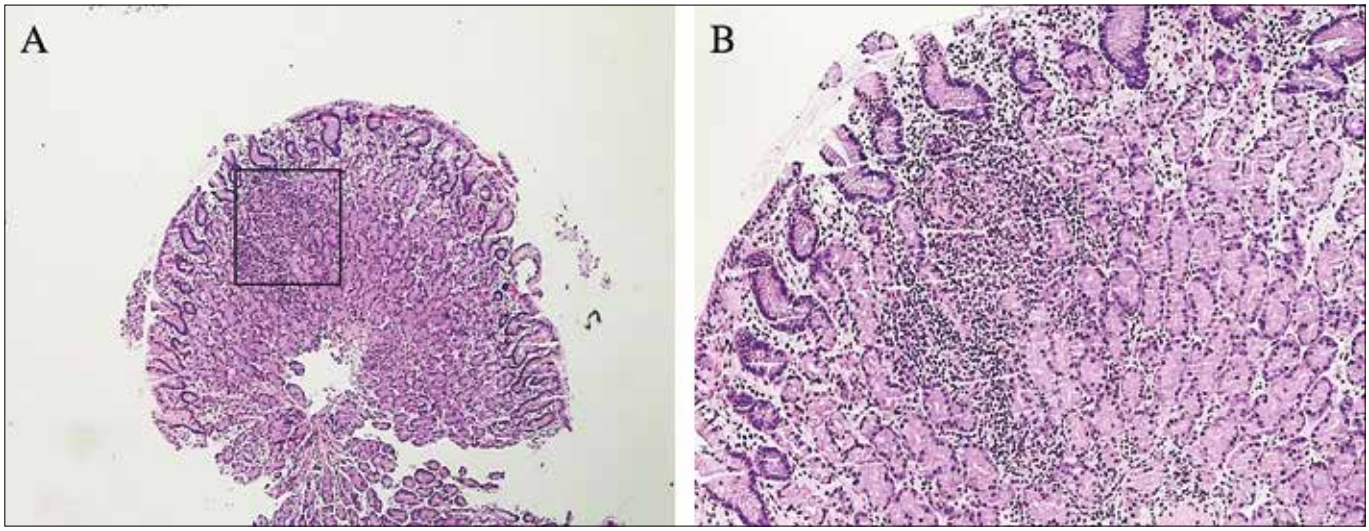


Figure 4 : Biopsie gastrique chez un patient atteint d'une maladie de Crohn :

(A) Muqueuse gastrique antro-fundique siège d'une inflammation focale (dans la zone encadrée). En périphérie de cette zone, la muqueuse est normale, non inflammatoire (HES x 40).
(B) À plus fort grossissement, l'infiltrat inflammatoire, composé d'éléments lympho-plasmocytaires et de polynucléaires neutrophiles, apparaît dense, entourant les cryptes (HES x 200).

mées (27). Elle se voit également en l'absence d'anomalie macroscopique, en cas d'érosions gastriques ou de gros plis avec, dans ce cas, le diagnostic différentiel avec la gastropathie à gros plis de Ménétrier dont nous parlerons plus loin. Le plus souvent, elle touche préférentiellement le corps ou tout l'estomac. *H. pylori*, s'il est présent, doit être éradiqué. Dans ce cas, la plupart du temps la gastrite disparaît (1). Une maladie cœliaque doit être recherchée. Il existe d'exceptionnelles observations de gastrite lymphocytaire induite par des médicaments (olmesartan, pembrolizumab). En dehors des symptômes liés à l'éventuelle cause, la gastrite lymphocytaire n'est pas responsable de symptôme et il n'y a pas de traitement spécifique.

Gastrite collagène

Elle est définie par un épaississement de la bande collagène sous-épithéliale > 10 µm avec un infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion (1). Dans une revue publiée en 2014, 60 cas seulement avaient été publiés (28). Il existe 2 formes principales : une forme limitée à l'estomac qui survient chez les enfants ou les adultes jeunes et une forme associée à la colite collagène avec diarrhée chronique (1, 28). Il peut exister des maladies auto-immunes associées (Sjögren, gastrite ou colite lymphocytaire, RCH). Il n'y a pas de lien avec *H. pylori*. Sur le plan endoscopique, un aspect nodulaire de la muqueuse est décrit dans environ 50 % des cas. Parfois, il s'agit d'œdème, d'érythème ou d'érosions ou bien la muqueuse est normale (10 %). Sur le plan clinique, il a été décrit des douleurs abdominales et une anémie dans la forme de l'enfant/adulte jeune. L'évolution est très mal connue. L'inflammation mais pas l'épaississement de la bande collagène pourrait être améliorée par les traitements (IPP) qui peuvent aussi être des corticoïdes, voire même la nutrition parentérale.

Les autres formes de gastrites

Le nombre de causes de gastrite est élevé mais chacune est rare sauf la gastrite/gastropathie réactionnelle (**tableau 1**).

La gastropathie réactionnelle

Appelée autrefois la gastrite chimique, c'est la plus fréquente des gastrites après la gastrite à *H. pylori*. Ce n'est pas une gastrite chronique, mais une réaction gastrique aux sels biliaires (notamment après chirurgie gastrique) ou à certains médicaments (AINS) (1). Il existe une hyperplasie fovéolaire (hyperplasie des cryptes) et une extension des fibres musculaires entre les cryptes. Il y a peu d'inflammation sauf s'il existe des érosions.

Les granulomatoses gastriques

Les causes des granulomes gastriques épithélioïdes et giganto-cellulaires sont très nombreuses (**tableau 3**). La conduite à tenir est finalement simple sur le plan pratique. Soit la cause est évidente en raison du contexte ou des données anatomopathologiques, soit elle ne l'est pas (dyspepsie, découverte fortuite). Dans ce cas, après avoir réalisé une nouvelle série de biopsies et évoqué la maladie de Crohn (**figure 5**) et la sarcoïdose, la cause n'est habituellement pas trouvée et il est inutile de la chercher. Le temps permettra éventuellement de faire le diagnostic ultérieurement.

Tableau 3 : Principales causes de granulomatoses gastriques

Maladie de Crohn
Sarcoïdose
Tuberculose et autres mycobactéries
Maladie de Whipple
Histoplasmose
Anisakiase
Lymphome
Corps étrangers (aliments, sutures...)
Idiopathique

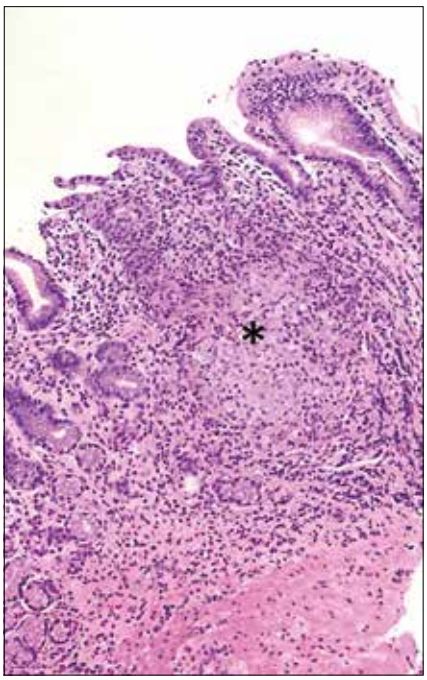


Figure 5 : Gastrite antrale granulomateuse chez un patient atteint d'une maladie de Crohn : présence d'un volumineux granulome (*) composé de cellules épithélioïdes, sans nécrose. (HES x 100).

La gastrite à éosinophiles

Elle est définie par un infiltrat à PNE dans le chorion (1). Celui-ci peut atteindre la surface épithéliale et les PNE peuvent être éliminés dans la lumière ou infiltrer l'épithélium glandulaire. Des cristaux de Charcot-Leyden peuvent être présents au sein de l'infiltrat. Il peut exister une hyperplasie de la musculaire muqueuse. Le nombre minimal de PNE nécessaire au diagnostic n'est pas fixé formellement. Une proposition est : plus de 30 PNE par champ à fort grossissement (x 400) ou 127 PNE par mm^2 comptés dans au moins 5 grands champs (29). L'infection à *H. pylori* et la maladie de Crohn doivent être éliminées mais elles ne sont habituellement pas associées à des taux aussi élevés de PNE. Il peut s'agir d'une gastroentérite à éosinophiles dont la preuve est portée par l'existence d'un infiltrat à PNE dans le reste du tube digestif. Les autres causes sont très nombreuses, notamment parasitaires ou hématologiques (**tableau 4**).

Tableau 4 : Principales causes des gastrites à éosinophiles

Gastroentérite à éosinophiles
Syndrome hyperéosinophilique
Infections parasitaires
Maladie de Crohn
H. pylori
Médicaments
Allergie
Idiopathique

Les gastropathies hypertrophiques/ hyperplasiques

L'estomac est considéré hypertrophique si l'épaisseur de la muqueuse dépasse 1,5 mm (1). Sur le plan endoscopique, la gastropathie hypertrophique se manifeste par des gros plis parfois cérébriformes ne s'effaçant pas à l'insufflation. Les gros plis peuvent être diffus ou localisés. Il existe principalement 2 types bien définis de gastropathies hypertrophiques : la maladie de Ménétrier qui peut induire une exsudation de protéines d'origine gastrique avec hypoalbuminémie majeure et hypochlorhydrie et le SZE avec hypersécrétion gastrique acide. La gastrite lymphocytaire et l'infection à *H. pylori* peuvent aussi se présenter comme une gastrite hypertrophique. Le principal diagnostic différentiel est l'infiltration par des cellules tumorales (adénocarcinome à cellules indépendantes ou lymphome), de loin la première cause de gros plis gastriques. La muqueuse gastrique comporte 2 compartiments, la zone des cryptes et, au-dessous, le compartiment glandulaire. L'hyperplasie peut concerner 1 ou les 2 compartiments. Quand un compartiment est hyperplasique, l'autre peut être normal, hyperplasique ou atrophique. Dans la maladie de Ménétrier, il existe une hyperplasie des cryptes et une atrophie glandulaire (ou des glandes normales). Il peut exister des pseudokystes correspondant à l'invagination des cryptes dans la sous-muqueuse, circonscrites par des fibres musculaires lisses (*gastritis cystica profunda*). Dans le SZE, les cryptes sont normales et le compartiment glandulaire est hyperplasique dans le fundus. L'antre est normal. On constate une hyperplasie des cellules pariétales même proches de la surface muqueuse et une hyperplasie des cellules neuroendocrines fundiques. Enfin, il existe des variantes de gastropathies hypertrophiques, notamment en cas de gastrite lymphocytaire hypertrophique.

Le diagnostic anatomopathologique peut être difficile car les biopsies sont souvent trop superficielles. Des macrobiopsies peuvent être nécessaires. Cependant le diagnostic du SZE ne repose jamais sur l'analyse de la muqueuse, mais sur les symptômes (ulcères duodénaux, œsophagite, amaigrissement…), la biologie (hypergastrinémie en l'absence de prise d'IPP, hyperchlorhydrie) et la mise en évidence de(s) tumeur(s) (30). Chez l'enfant, il existe une forme particulière de Ménétrier liée à une infection à CMV (1). L'échoendoscopie peut être d'une grande aide dans le diagnostic des gastropathies à gros plis, une épaisseur de la paroi gastrique > 9,8 mm et un épaississement de la musculeuse étant des critères prédictifs de malignité (31). Un épaississement de plus de 5 mm de la seconde couche est évocateur de la maladie de Ménétrier (32).

Traitement et surveillance des gastrites chroniques

Traitement

Le traitement est celui de la cause, notamment l'éradication d'*H. pylori,* sur lequel nous ne reviendrons pas. Il n'y a pas de traitement spécifique de la gastrite auto-immune ni des autres types de gastrite sauf de la maladie de Ménétrier, mais celui-ci ne sera pas abordé ici.

En cas de gastrite chronique responsable d'une hypochlorhydrie, essentiellement en cas de gastrite auto-immune, il existe un risque de carence en vitamine B12 et de carence en fer qu'il faut régulièrement chercher (1 fois par an) et le cas échéant corriger (10). Une supplémentation préventive par vitamine B12 est nécessaire une fois qu'une carence en vitamine B12 a été constatée. L'administration orale de la vitamine B12 est une alternative à la voie parentérale (IM ou SC). Cette voie est aussi efficace, mais nécessite des apports quotidiens ou beaucoup plus fréquents que par voie parentérale (33). Per os, la dose est de 1 mg/j jusqu'à normalisation des taux, à poursuivre en traitement d'entretien. Chez les sujets ayant une carence limitée, après correction initiale des taux, nous proposons souvent des cures mensuelles per os de vitamine B12 quotidienne tous les 2 à 3 mois en surveillant les taux 1 fois par an. En ce qui concerne l'administration parentérale, la posologie recommandée est d'une injection IM de 1 mg de vitamine B12 par jour pendant 1 semaine, puis 1 injection par semaine pendant 1 mois puis 1 injection par mois (33). Les taux de vitamine B12 doivent être contrôlés après le traitement d'attaque, puis une surveillance annuelle est nécessaire.

Surveillance des gastrites chroniques

En raison du risque néoplasique, une surveillance des gastrites responsables d'une atrophie et/ou d'une métaplasie intestinale est préconisée. Les scores d'OLGA et d'OLGIM permettent de définir les intervalles de surveillance pour la gastrite à *H. pylori* (19-20). En ce qui concerne la gastrite auto-immune, la surveillance avec multiples biopsies fundiques et idéalement par la technique précédemment décrite préconisée par les Japonais est probablement nécessaire chez les sujets jeunes tous les 3 à 5 ans (10). L'objectif est de dépister des lésions néoplasiques ou prénéoplasiques : dysplasie épithéliale prédisposant à l'adénocarcinome, adénocarcinome à un stade précoce, TNE. En cas de dysplasie de bas ou de haut grade, un contrôle endoscopique précoce avec multiplication des biopsies, si possible avec la technique précédemment décrite, est nécessaire (20). En cas de persistance de la dysplasie de bas grade, un suivi annuel est indiqué

et, en cas de dysplasie de haut grade (après relecture par un pathologiste expert), une gastrectomie totale doit être discutée. En cas de TNE fundiques associées à la maladie de Biermer, une endoscopie annuelle est conseillée les premières années de surveillance avec destruction des lésions.

Références

1. Turner K, Genta RM. The nonneoplastic stomach. In: Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. Fourth edition. Amy Noffsinger ed. Wolters Kluwer, Philadelphia. 2017. pp 136-223.
2. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, *et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161–81.
3. Nordenstedt H, Graham DY, Kramer JR, *et al*. Helicobacter pylori-negative gastritis: prevalence and risk factors. Am J Gastroenterol. 2013;108:65-71.
4. Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:218-26.
5. JD de Korwin. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. Post'U 2016.
6. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Masstricht V/Florence conference consensus report. Gut 2017;66:6-30.
7. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, *et al.* Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. Scand J Gastroenterol. 2000 Feb;35(2):138-41.
8. Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, *et al.* Improved detection of Helicobacter pylori infection and premalignant gastric mucosa using « site specific biopsy » : a randomised control clinical trial. Asian Pac J Cancer Prev 2015:16(18):8487-90.
9. Kiss S, Zsikla V, Frank A, *et al. Helicobacter*-negative gastritis: polymerase chain reaction for *Helicobacter* DNA is a valuable tool to elucidate the diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:924-32.
10. de Mestier L, Diebold MD, Cadiot G. La maladie de Biermer. Hépato Gastro 2014;21:595-606.
11. Varbanova M, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014:28:1031-42.
12. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, *et al.* Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? Endoscopy 2010;42:664-71.
13. Zulfiqar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. J Med Life 2017;10:250-3.
14. El-Zimaity HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney system. Human Pathol 1999; 30:72-7.
15. Banks M, Graham D, Jansen M, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. Gut 2019;68:1545-75.
16. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, *et al.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012;44:74–94.
17. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. Ann Gastroenterol 2013;26:11–22.
18. http://mediatheque.sfed.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=14794&playlistId=14814&channel=7360
19. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, *et al.* Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. World J Gastroenterol 2011;17:4596-601.
20. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, *et al.* Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicenter prospective cohort study from low incidence regions. Gut 2019;68:585-93.
21. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, *et al.* Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1460-6.
22. Roka K, Roma E, Stefanaki K, *et al.* The value of focally enhanced gastritis in the diagnosis of pediatric inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2013;7:797-802.
23. Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, *et al.* Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997;112:698-706.
24. Brown IS, Miller GC, Bettington ML, Rosty C. Histopathological findings of extra-ileal manifestations at initial diagnosis of Crohn's disease-related ileitis. Virchows Arch 2016;469:515-522.
25. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. Am J Surg Pathol 1999;23:153-8.
26. Diamanti A, Maino C, Niveloni S, *et al.* Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. Am J Gastroenterol 1999;94:1313-9.
27. Haot J, Hamichi L, Wallez L, *et al.* Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. Gut 1988;29:1258-64.
28. Kamimura K, Kobayashi M, Sato Y, *et al.* Collagenous gastritis: Review. World J Gastrointest Endosc 2015;16;7:265-73.
29. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. Mod Pathol 2011;24:556-63.
30. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, *et al.* Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. Int J Endocr Oncol 2017;4:167-185.
31. Lim H, Lee GH, Na HK, *et al.* Use of Endoscopic Ultrasound to Evaluate Large Gastric Folds: Features Predictive of Malignancy. Ultrasound Med Biol 2015;41:2614-20.
32. Hizawa K, Kawasaki M, Yao T, *et al.* Endoscopic ultrasound features of protein-losing gastropathy with hypertrophic gastric folds. Endoscopy 2000;32:394-7.
33. Andrès E, Vogel T, Kaltenbach G. Vitamine B12 administrée par voie orale : indications et modalités pratiques d'utilisation. MT 2013;19:189-95.

5

Les cinq points forts

- En cas de gastrite chronique, la première étape diagnostique est d'éliminer une infection par *Helicobacter pylori*.
- En cas de gastrite chronique, si la recherche d'*H. pylori* est négative en histologie standard et en immunohistochimie, une sérologie négative est nécessaire pour affirmer l'absence d'infection.
- La gastrite auto-immune (maladie de Biermer) est la cause la plus fréquente des gastrites chroniques non liées à l'Hp. Les autres causes sont plus rares.
- Sur le plan anatomopathologique, la principale différence entre gastrite chronique associée à l'Hp et gastrite auto-immune est la normalité de la muqueuse antrale dans la maladie de Biermer.
- En l'absence d'anomalie endoscopique, les biopsies gastriques doivent au minimum respecter les recommandations de Sydney et être placées dans des pots différents.

Notes

Entéropathies médicamenteuses

Franck CARBONNEL

Hôpital de Bicêtre, Service de Gastroentérologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et Université Paris Saclay, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.
ET : Inserm U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Paris Saclay University, Villejuif, France.
fcarbonnel7@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition d'une entéropathie médicamenteuse
- Savoir comment évaluer le lien de causalité entre une diarrhée et un médicament
- Connaître les principaux médicaments responsables
- Savoir quand faire des explorations endoscopiques avec biopsies et connaître les lésions intestinales d'origine médicamenteuse
- Connaître les principales modalités de la prise en charge et la place du test de ré-introduction

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Astra, BMS, Enterome, Ferring, Janssen, Medtronic, Merck, MSD, Pfizer, Pharmacosmos, Pileje, Roche, Takeda, Tillots.

MOTS-CLÉS

Entéropathies, anti CTLA-4, anti PD-1, anti inflammatoires non stéroïdiens, mycophenolate mofetil, inhibiteurs de la pompe à protons

Définition et critères de causalité

Cet article traite des maladies de l'intestin, plus précisément, des lésions intestinales macroscopiques et/ou microscopiques causées par la prise de médicaments. Il n'abordera pas les symptômes (constipation, diarrhée) sans lésion décelable par les moyens diagnostiques actuels.

Le lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable peut être évalué par différents systèmes, celui du «World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre system», l'algorithme de Naranjo et l'«updated Logistic method». Les trois systèmes sont assez bien corrélés entre eux (1). Les critères de causalité, communs aux trois systèmes, sont les suivants : la prise du médicament est antérieure à l'évènement indésirable, l'arrêt du médicament permet la disparition de l'évènement, sa reprise entraîne une récidive, l'absence d'autre cause, le signalement d'un ou plusieurs cas similaires à celui observé. Un score spécifique aux colites microscopiques a été proposé ; il s'inspire des scores généralistes d'effets indésirables des médicaments (2). La démarche médicale en cas de suspicion d'effet indésirable induit par un médicament est fondée sur les mêmes critères : chronologie, effet de l'arrêt et de la reprise, données de la littérature, absence d'autre cause. Le diagnostic d'entéropathie médicamenteuse est parfois difficile. C'est le cas lorsque le malade a oublié ou n'est pas en capacité de signaler la prise médicamenteuse. L'ordonnance et l'interrogatoire de l'entourage peuvent être utiles. L'imputabilité d'un évènement de santé à une prise médicamenteuse est encore plus délicate lorsque l'effet indésirable n'est pas encore décrit.

Principales lésions intestinales d'origine médicamenteuse et leurs causes

De nombreux médicaments ont une toxicité intestinale. Ils sont présentés dans le **tableau 1**.

Quelques exemples d'entéropathies induites par les médicaments

Toxicité intestinale des inhibiteurs de point de contrôle immunologiques [anti CTLA-4 et anti PD-1 (3, 4)]

Ces médicaments sont principalement utilisés chez les malades atteints de mélanome métastatique, de maladie de Hodgkin, de cancer du poumon non-à-petites cellules, de cancer du rein, de carcinome urothélial, de cancer ORL et de tumeur avec instabilité des microsatellites. Le bénéfice apporté par l'immunothérapie est important et sa tolérance meilleure que celle de la chimiothérapie. Cependant, les inhibiteurs de point de contrôle immunologiques provoquent des effets indésirables immuno-médiés qui peuvent affecter la peau (vitiligo, exacerbation de psoriasis), les glandes endocrines (insuffisance hypophysaire, thyroïdite, diabète), le

Tableau 1 : principaux médicaments ayant une toxicité intestinale. À partir de Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. Am J Gastroenterol. 2004;99:1175-90.

Toxicité intestinale	Médicaments en cause
Colites microscopiques	AINS, aspirine, beta bloquants, statines, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, ranitidine, levodopa, inhibiteurs de la pompe à protons, olmesartan, acarbose, ticlopidine, biphosphonates, anti PD-1, anti CTLA-4, sertraline, cyclo 3 fort, cirkan, inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Entéropathies sévères (atrophies villositaires)	Olmesartan, mycophenolate mofetil, idelalisib
MICI	Antibiotiques, œstro-progestatifs, anti IL17, AINS inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4
Entérocolites inflammatoires	AINS, sels d'or, anti CTLA-4 et anti PD-1, idelalisib, mycophenolate mofetil
Perforations intestinales	Bevacizumab, chlorure de potassium, erlotinib, idelalisib, trametinib
Colites à éosinophiles	AINS, clozapine, carbamazepine, rifampicine, tacrolimus, gabapentine, pregabaline, sulphasalazine, sels d'or
Diaphragmes de l'intestin grêle	AINS
Entéropathies exsudatives	Clofazimine
Angio-œdèmes	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, AINS, aspirine, œstroprogestatifs
Hématomes de l'intestin grêle	Anticoagulants
Ischémies	Ergotamine, œstroprogestatifs, kayexalate, alosetron, docetaxel
Colites infectieuses	Antibiotiques (*Clostridiodes difficile* et *Klebsiella oxytoca*), deferoxamine (Yersinia), corticoïdes et immunosuppresseurs (malakoplakie), inhibiteurs de la pompe à protons (infections à bactéries acido-sensibles (Yersinia, Campylobacter, *Clostridioides difficile*))
Mucite intestinale	5-FU, irinotecan
Colites neutropéniques	Chimiothérapies anticancéreuses incluant le docetaxel

rein, le poumon, les articulations, le sang (cytopénies), le cœur, le système nerveux, le foie et le tube digestif (3).

Entérocolites aux anti CTLA-4

Dix-sept à 54 % des patients traités par anti-CTLA-4 ont la diarrhée et 8 à 22 % développent une entérocolite. Les entérocolites sont des complications sévères et représentent la principale cause d'arrêt du traitement pour toxicité. Le délai d'apparition de l'entérocolite varie entre une et 10 perfusions. Des perforations coliques ont été rapportées chez 1 % à 6 % des patients.

Les principaux symptômes sont la diarrhée, quasi-constante, les douleurs abdominales et l'amaigrissement. La définition d'une diarrhée sévère est donnée par le «National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4» (**tableau 2**).

Une diarrhée est considérée comme sévère lorsqu'elle est de grade 3 ou 4, ou de grade 1 ou 2 avec déshydratation, fièvre, tachycardie ou rectorragies.

Les examens biologiques montrent une anémie, une hypo-albuminémie, une élévation de la CRP et de la calprotectine fécale. L'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'insuffisance rénale fonctionnelle sont possibles. Le scanner montre un épaississement de la paroi colique. L'atteinte de l'intestin grêle, lorsqu'elle est observée, est le plus souvent associée à l'atteinte colique. Une infection doit être éliminée par une coproculture et la recherche de la toxine du *Clostridioides difficile*. L'endoscopie est l'examen clé. L'atteinte du rectum, du sigmoïde et du côlon gauche est observée chez la plupart des patients ;

Tableau 2 : classification de la diarrhée induite par les médicaments anticancéreux, selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4

Grade	Diarrhée
1	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial
2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial
3	Augmentation de 7 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
5	Décès

tous les segments coliques peuvent être atteints. Deux malades sur trois ont une colite étendue en amont de l'angle gauche et un malade sur deux a des intervalles de muqueuse saine. Un malade sur cinq a des lésions iléales (**tableau 3**). La présence de lésions significatives en recto-sigmoïdoscopie dispense de la coloscopie totale.

Les lésions endoscopiques élémentaires sont l'érythème, l'érosion et les ulcérations superficielles ou profondes. Les biopsies coliques montrent des lésions de colite aiguë caractérisées par un infiltrat inflammatoire riche en neutrophiles et des abcès cryptiques dans la *lamina propria*. Les lésions de colite chronique et les granulomes sont moins fréquents.

Les malades qui ont une diarrhée de grade 1 peuvent poursuivre l'anti CTLA-4 et recevoir un ralentisseur du transit. Le budésonide ou les corticoïdes oraux (à la dose initiale de 40 mg/j) peuvent être prescrits en cas d'évolution prolongée (> 14 jours). Les patients ayant une diarrhée de grade 2, 3 ou 4 doivent arrêter l'anti CTLA-4 et recevoir un traitement spécifique. Les corticoïdes représentent le traitement de première intention et permettent une rémission durable chez 30 à 60 % des malades. Le traitement de 2e intention, après échec primaire ou perte de réponse aux corticoïdes, est l'infliximab. Le plus souvent, une à quatre injections d'infliximab sont nécessaires pour obtenir et maintenir la rémission. L'infliximab ne paraît pas aggraver le cancer. La prise en charge d'un malade ayant une entérocolite sévère (grade 3 ou 4) aux anti-CTLA-4 peut être schématisée de la manière suivante : arrêt des anti-CTLA-4, methylprednisolone 0,8 à 2 mg/kg et par 24 heures, surveillance médico-chirurgicale avec évaluation entre J3 et J7. Chez les répondeurs à la corticothérapie intra-veineuse, un relais par voie orale est effectué avec une décroissance progressive sur 8 semaines. Les malades ne répondant pas aux corticoïdes intraveineux ou rechutant pendant la diminution des doses relèvent d'un traitement de seconde intention par infliximab. Quelques données suggèrent que le vedolizumab est actif chez les malades ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à l'infliximab (3).

Entérocolites aux anti PD-1

Environ 10 % des malades traités par anti PD-1 ont la diarrhée et 1,5 % ont une entérocolite. Le principal diagnostic différentiel est l'atteinte digestive liée à la tumeur : carcinose péritonéale, métastase grêlique d'un cancer du poumon ou d'un mélanome. La toxicité gastro-intestinale des anti-PD-1 est polymorphe : colite aiguë similaire à celle observée avec les anti-CTLA-4, colite microscopique (lymphocytaire ou collagène), gastrite ulcérée sévère, pseudo-obstruction, entérite, atrophie villositaire. Environ 40 % des malades ayant une diarrhée sous anti PD-1 ont une coloscopie normale (3, 6, 7).

Le traitement de première intention est fondé sur les corticoïdes par voie orale (colite aiguë de grade 2, colite microscopique) ou intraveineuse (colite aiguë de grade 3 ou 4, gastrite ulcérée sévère). Trois malades sur quatre répondent aux corticoïdes. Cependant, la durée médiane des symptômes est plus longue qu'avec les anti CTLA-4, d'environ 90 jours (8). Les rechutes à l'arrêt ou à la diminution des doses de corticoïdes sont fréquentes.

La toxicité gastro-intestinale du traitement combiné par anti-CTLA-4 et anti-PD1 est similaire à celles des entérocolites à l'ipilimumab, quoique plus fréquente et plus sévère.

Le risque de récidive de toxicité gastro-intestinale après reprise d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunologique varie de 11 à 32 %, est plus fréquent si le traitement repris est un anti-CTLA-4 plutôt qu'un anti-PD-1, et si l'entérocolite initiale était sévère et/ou prolongée (8, 9). En pratique, la reprise d'un inhibiteur de point de contrôle immunologique chez un malade qui a eu une entérocolite doit être discutée au cas par cas, en réunion pluridisciplinaire.

Tableau 3 : distribution des lésions inflammatoires de l'iléon et du côlon chez les malades ayant une inflammation intestinale induite par les anti-CTLA-4 (référence 5).

Site des lésions	N	%
Iléon	5/25	20
Côlon droit	27/33	82
Côlon transverse	28/35	80
Côlon gauche	35/38	92
Côlon sigmoïde	36/38	95
Rectum	32/39	82
Colite étendue	23/35	66
Intervalle de muqueuse saine	18/33	55

Colites neutropéniques aux chimiothérapies anticancéreuses, incluant le docetaxel

Les colites neutropéniques ou typhlites sont des inflammations du caecum pouvant s'étendre au côlon droit et à l'iléon, observées chez des malades ayant une neutropénie, quelle qu'en soit la cause (10). Dans la majorité des cas, elles atteignent les malades traités par chimiothérapie anti cancéreuse (agents alkylants, anthracyclines, antimétabolites, sels de platine, étoposide, vinca-alcaloïdes, irinotecan). Les lésions consistent en des ulcérations, une invasion de la muqueuse par des micro-organismes (bactéries ou champignons) et de la nécrose. La cytarabine et les taxanes ont une toxicité directe sur la muqueuse intestinale. Le docetaxel peut également être à l'origine de colites ischémiques.

Entre août 2016 et février 2017, cinq patientes traitées par docetaxel pour cancer du sein sont décédées d'entérocolite en France. Ces patientes étaient âgées de 46 à 73 ans. Elles étaient traitées par docetaxel, en monothérapie ou en association, en situation adjuvante et néo-adjuvante. L'INCA a réuni une commission d'experts qui a émis des recommandations disponibles en ligne sous le titre : « Place des taxanes dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques et conduites à tenir pour la prévention, le suivi et la gestion de certains effets indésirables potentiellement graves ».

Les patients doivent être informés des symptômes évocateurs d'une entérocolite : diarrhée, douleurs abdominales, fièvre, parfois rectorragies. La survenue de tels symptômes doit être promptement signalée, par téléphone, courrier électronique ou de vive voix, à un professionnel de santé : infirmière de coordination, médecin traitant, oncologue. Un hémogramme et un ionogramme sanguin doivent être réalisés, au moyen d'une ordonnance établie à l'avance et remise au patient. L'hémogramme montre une neutropénie, généralement inférieure à 500/mm^3. En cas de suspicion d'entérocolite, la coproculture, la recherche de la toxine du *Clostridioides difficile*, les hémocultures (près de la moitié des malades ont une bactériémie ou une fungémie) et le scanner abdominal avec ou sans injection sont nécessaires. Le scanner montre un épaississement de la paroi colique avec une prise de contraste muqueuse et dans les formes compliquées, une pneumatose pariétale, une perforation, un abcès péricaecal.

Une antibiothérapie à large spectre doit être mise en place rapidement. Elle doit couvrir les bactéries gram-positif (*Staphylococcus, Streptococcus*), gram-négatif (*E.coli, Pseudomonas*) et les anaérobies. Une antibiothérapie probabiliste par Pipéracillinetazobactam ou carbapénème est indiquée. Un traitement antifongique (caspofungine, voriconazole, amphotericine B) doit être discuté s'il n'y a pas de réponse après 48 heures d'antibiotiques ; il est impératif en cas d'hémoculture positive à levures. L'hydratation avec correction des désordres électrolytiques est nécessaire. La transfusion de concentrés érythrocytaires, les facteurs de croissance, l'assistance nutritionnelle doivent être discutés au cas par cas. Un avis chirurgical urgent doit être demandé pour les patients ayant une perforation intestinale, une dilatation colique supérieure à 6 centimètres ou pour ceux dont l'état clinique s'aggrave sous traitement médical.

Le 5-FU et l'irinotecan peuvent être à l'origine de mucite gastro-intestinale (inflammation ou ulcérations) avec ou sans neutropénie (11, 12).

Toxicité intestinale du bevacizumab (13)

Le Bevacizumab peut être à l'origine de perforations gastro-intestinales et de fistules ; les mécanismes possibles sont la nécrose tumorale, la formation d'ulcères, le défaut de cicatrisation, et l'ischémie mésentérique due à des phénomènes de thrombose ou de vasoconstriction. Une perforation intestinale doit être recherchée chez tout malade traité par bevacizumab ayant une douleur abdominale aiguë. Le taux de mortalité peut atteindre 50 % mais un diagnostic précoce peut réduire leur mortalité et morbidité. Le risque de perforation est augmenté chez les malades ayant une prothèse colique, ce qui contre-indique leur pose chez les malades traités par bevacizumab. De plus, un délai de 6 à 8 semaines devrait être respecté entre la dernière dose de bevacizumab et une intervention chirurgicale.

Toxicité intestinale de l'olmesartan

L'olmesartan est un inhibiteur du récepteur à l'angiotensine II qui a reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle aux USA et en Europe, respectivement en 2002 et 2003. L'olmesartan est à l'origine de colites microscopiques et d'entéropathies caractérisées par une diarrhée sévère, avec ou sans atrophie villositaire. Des complications telles que l'acidose métabolique, l'hypokaliémie, la déshydratation, l'insuffisance rénale aiguë et la dénutrition sont possibles (14). Une étude effectuée à l'échelle de la France entière portant sur 9 010 303 patients-années, dont 860 894 patients-année exposés à l'olmesartan, a montré une association hautement significative entre la prise d'olmesartan et le risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale (15). L'association était significative au-delà d'un an d'exposition à l'olmesartan et plus encore après 2 ans d'exposition. En janvier 2017, la sécurité sociale française a décidé de ne plus rembourser l'olmesartan.

Toxicité intestinale des inhibiteurs de la pompe à protons

La prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons est associée au risque de colite collagène et lymphocytaire (OR ajustés : 6,98 ; CI à 95 % : 6,45-7,55 et 3,95 ; 95 % CI : 3,60-4,33, respectivement dans une étude réalisée à l'échelle du Danemark ; référence 16). L'association est plus forte pour une exposition actuelle que pour une exposition antérieure. Elle est significative pour tous les inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole étant celui le plus souvent incriminé (OR ajusté 15,74 ; IC à 95 % : 14,12-17,55 et 6,87 ; IC à 95 % : 6,00-7,86, pour la colite collagène et lymphocytaire, respectivement). Plusieurs articles ont décrit des colites collagènes associées à des ulcérations endoscopiques linéaires ou à des hémorragies muqueuses causées par le lansoprazole (17, 18).

D'autre part, les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à une augmentation du risque d'infection intestinale causée par des bactéries acido-sensibles telles que yersinia, campylobacter et clostridium (19).

Toxicité intestinale du mycophénolate mofetil

Le mycophénolate mofetil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse des purines, plus précisément de l'inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) dont dépend la synthèse *de novo* des purines. Les effets antiprolifératifs du MMF affectent le renouvellement de l'épithelium intestinal. Sa principale indication est la prévention du rejet d'allogreffe. La leucopénie et la diarrhée sont les principaux effets indésirables du MMF. Ce médicament peut être à l'origine d'atrophie villositaire sans hypertrophie des cryptes ni lymphocytose *intra* épithéliale (20), d'entérocolites inflammatoires avec endoscopie normale ou montrant de l'érythème, des érosions et parfois des ulcérations endoscopiques (21). Les biopsies montrent une inflammation aiguë, un aspect pouvant évoquer une MICI, une réaction de greffon contre l'hôte ou un aspect ischémique. Les diagnostics différentiels de la colite au MMF chez les receveurs d'allogreffe sont l'entérocolite à CMV, la colite inflammatoire *de novo* après transplantation, une poussée de RCH chez un malade greffé pour cholangite sclérosante primitive. La présence de corps apoptotiques est évocatrice de l'imputabilité du MMF. La diminution de moitié des doses de MMF est parfois efficace. À l'arrêt du MMF, la disparition de la diarrhée peut prendre plusieurs semaines. Environ la moitié des malades est améliorée après que le MMF ait été remplacé par le mycophenolate à délitement entérique.

Toxicité intestinale des AINS (22)

La région iléo-caecale et le côlon sont les sites préférentiels de l'atteinte intestinale des AINS. Les lésions élémentaires sont les érosions, les ulcérations, les

sténoses (incluant les diaphragmes), les perforations et les colites pouvant mimer les MICI. Les diaphragmes de l'intestin grêle sont spécifiques de l'atteinte aux AINS. Les études ayant utilisé la vidéocapsule ont montré que les lésions intestinales sont fréquentes chez les malades prenant des AINS, mais la proportion des malades ayant des symptômes intestinaux est faible. Les lésions intestinales induites par les AINS régressent ou disparaissent à leur arrêt. À l'inverse, l'aspect pavimenteux de la muqueuse et les pseudo-polypes, la présence de granulomes et d'une distorsion des cryptes à l'histologie sont en faveur de la maladie de Crohn plutôt que d'une colite aux AINS. En cas de doute, une coloscopie pourra être effectuée 6 à 8 semaines après l'arrêt des AINS. Certaines études ont montré que les anti Cox-2 comme le celecoxib ont une moindre toxicité intestinale que les AINS. Un essai de phase 3 a montré que le misoprostol permettait de cicatriser les érosions et ulcérations induites par l'aspirine et les AINS ; ce médicament n'est plus disponible en France (23).

Enfin, plusieurs études cas-témoin ont montré une association entre la prise d'AINS et le risque de colite microscopique (24).

Conclusion

Les médicaments peuvent provoquer diverses entéropathies à l'origine de symptômes parfois sévères. Les gastroentérologues et les prescripteurs de ces médicaments, quelle que soit leur spécialité, doivent penser aux entéropathies médicamenteuses et savoir les reconnaître. La conduite à tenir dépend de la gravité du tableau clinique, de l'indication de la prescription et des alternatives possibles. La liste des entéropathies induites par les médicaments n'est pas close, de nouvelles formes étant régulièrement décrites.

Références

1. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S et Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. Int J Clin Pharm 2018; 40: 903-10.
2. Beaugerie L et Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 277-84.
3. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, *et al*. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Gut 2018; 67: 2056-67.
4. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl 4): iv119-iv142.
5. Marthey L, Mateus C, Mussini C, *et al*. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016; 10: 395–401.
6. Collins M, Michot JM, Danlos FX, *et al*. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. Annals of Oncology 2017; 28: 2860–5.
7. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, *et al*. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy. Oncolmmunology 2019; 8: e1524695.
8. de Malet A, Antoni G, Collins M, *et al*. Evolution and recurrence of gastrointestinal immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. European Journal of Cancer 2019; 106: 106–14.
9. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, *et al*. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. J Clin Oncol 2019; Jun 4: JCO1900320.
10. Perrin C, Vanjak D, Servois V, *et al*. La colite neutropénique : synthèse des données disponibles. Hépato Gastro et oncologie digestive 2019 ; 26 : 665-71.
11. Ribeiro RA, Wanderley CW, Wong DV, *et al*. Irinotecan and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 78: 881-93.
12. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ et Herrstedt J. ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2015; 26: v139-51.
13. Choueiri T, Sonpavde G. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: non-cardiovascular effects. Uptodate 2019.
14. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, *et al*. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1103-9.
15. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, *et al*. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. Gut 2016; 65: 1664-9.
16. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A et Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2018; 48: 618-25.
17. Capurso G, Marignani M, Attilia F, *et al*. Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. Dig Liver Dis 2011; 43: 380–5.
18. Konijeti GG, Deshpande V et Bunker CJ. An unusual case of chronic diarrhea. Gastroenterology 2013; 144(4): 696 and 857.
19. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, *et al*. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. Gastroenterology 2019; 157: 682–91.
20. Kamar N, Faure P, Dupuis E, et al. Villous atrophy induced by mycophenolate mofetil in renal-transplant patients. Transpl Int 2004; 17: 463-7.
21. Calmet FH, Yarur AJ, Pukazhendhi G, Ahmad J et Bhamidimarri KR. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation. Ann Gastroenterol 2015; 28: 366-73.
22. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ et Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993; 104: 1832-47.
23. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P et McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 469-76.
24. Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ et Sturkenboom MC. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Gastroenterol 2015; 110: 749-59.

5

Les cinq points forts

- L'origine médicamenteuse d'une maladie de l'intestin est évoquée devant des critères chronologiques (délais entre introduction du médicament et apparition du trouble digestif, entre arrêt du médicament et régression ou disparition de l'évènement, récidive à la réintroduction), l'absence d'autre cause et le signalement de cas similaires.
- Devant une colite microscopique, il est nécessaire de rechercher une cause médicamenteuse.
- Les principales lésions intestinales induites par les médicaments sont les colites microscopiques, les atrophies villositaires, les entérocolites inflammatoires, les perforations intestinales, les angio-œdèmes, les hématomes, les ischémies, les colites infectieuses et les colites neutropéniques.
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunologique sont à l'origine d'effets indésirables immuno-médiés dont les localisations digestives sont fréquentes et graves. Les deux principales formes cliniques sont la colite aiguë (similaire aux poussées de colites inflammatoires) et la colite microscopique.
- À l'exception des diaphragmes de l'intestin grêle, les lésions intestinales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens régressent à leur arrêt. Ce critère permet de les différencier des MICI.

Diagnostic et surveillance des patients à très haut risque génétique du cancer colo rectal

Philippe GRANDVAL

Service d'Hépato gastroentérologie digestive. CHU Timone.
Marseille Medical Genetics and Functional Genomics - UMR 1251. Faculté de Médecine de Marseille - 13000 Marseille
philippe.grandval@ap-hm.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes formes familiales à très haut risque de CCR d'origine génétique
- Connaître les principes des méthodes diagnostiques
- Connaître les critères diagnostiques et les modalités de surveillance du syndrome de Lynch
- Connaître les critères diagnostiques et les modalités de surveillance de la PAF

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch, chromo endoscopie, cancer colorectal, réseaux de suivi

Introduction

Ces dix dernières années, l'endoscopie digestive a connu un développement sans précédent. La haute définition a permis de faire rentrer la caractérisation et la prédiction histologique des lésions muqueuses colorectales dans la pratique de tout endoscopiste. Les techniques de résection comme la dissection sous muqueuse colorectale ont repoussé les limites de l'endoscopie avec des stratégies de plus en plus précises, probablement complétées par l'intelligence artificielle à courte échéance. Parallèlement, les exigences de l'endoscopie de dépistage ont poussé à élaborer des critères stricts de qualité et des indicateurs de performance de l'opérateur comme le taux de détection des adénomes, véritables protections du cancer colorectal d'intervalle. L'exemple des adénomes festonnés dont l'incidence et l'importance sont croissantes est révélateur. Plus que jamais, les personnes ayant une prédisposition héréditaire de cancer digestif doivent bénéficier de cette avancée, mais cela nécessite une connaissance actualisée des recommandations de suivi, des modalités spécifiques des endoscopies et une collaboration avec les généticiens au travers des réseaux de suivi.

Risques de cancer colorectal (CCR)

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme. Il est responsable de plus de 17 000 décès par an (1).

Ces dernières années, grâce à la politique de dépistage en vigueur en France et à la résection des lésions pré néoplasiques par coloscopie, une diminution du taux d'incidence de 0,6 % par an en moyenne entre 1990 et 2018 a été notée.

La haute autorité de santé (HAS) reconnaît trois niveaux de risques pour le CCR (2) :

- Le **risque moyen** concerne les individus de plus de 50 ans, asymptomatiques.
- Le **risque élevé** concerne ceux ayant un antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal, un antécédent familial de CCR chez les parents de 1er degré ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn colique, rectocolite hémorragique).
- Le **risque très élevé** concerne ceux atteints de polypose adénomateuse familiale (liées la mutation APC, liées à la mutation MYH) ou d'un syndrome de Lynch.

Les cancers colorectaux survenant dans un contexte familial représentent 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas.

Prédispositions héréditaires

Les polyposes familiales

Elles sont définies par la découverte d'un nombre élevé de polypes dans le côlon et le rectum. Dans la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) liée au gène APC, les polypes sont souvent en très grand nombre (> 100), appa-

Figure 1 : polypose colique non opérée

raissent à un âge moyen de 16 ans et à 35 ans, 95 % des patients ont une polypose (3) (**figure 1**). La pénétrance du CCR est complète, et en l'absence de colectomie prophylactique, sa survenue est le plus souvent observée avant l'âge de 40 ans. Les manifestations symptomatiques, lorsqu'elles existent, ne sont pas spécifiques (anémie, constipation ou diarrhée, douleur abdominale, masses abdominales palpables et perte de poids). Des manifestations extra-intestinales sont possibles : ostéomes, anomalies dentaires, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien, tumeurs desmoïdes et cancers extra-coliques (thyroïde, foie, voies biliaires et système nerveux central). La PAF s'associe à des lésions particulières (ostéomes crâniens et maxillaires, anomalies dentaires, fibromes du cuir chevelu, des épaules, des bras et du dos) dans le syndrome de Gardner et à un médulloblastome dans le syndrome de Turcot. La découverte peut enfin être la conséquence d'un dépistage génétique ciblé chez des apparentés d'un cas index atteint.

Le mode de transmission autosomique dominant est responsable de l'atteinte de plusieurs générations successives, à l'exception des cas de mutations de novo qui surviennent dans 20 à 25 % des cas (4).

Une polypose dite « atténuée » peut être observée en association avec certaines mutations du gène APC (en aval du codon 157 et en amont du codon 1595) et en cas de mutations bi alléliques du gène MUTYH. Cette forme de polypose se transmet sur un mode autosomique récessif et peut être suspectée devant la présence de plus de 10 adénomes cumulés et d'antécédents familiaux de polypose et/ou de cancer colorectal (5).

Les autres formes de polyposes héréditaires sont beaucoup plus rares. Les polyposes hamartomateuses correspondent aux polyposes dites juvéniles, de Peutz-Jeghers et de Cowden, concernant les gènes SMAD4, STK11, BMPR1A, PTEN. Certaines entités ont été plus récemment décrites comme les polyposes liées aux gènes POLE et POLD1, dites «polymerase proof reading associated polyposis», et celles liées aux gènes NTHL1, MSH3, et GREM, dont les présentations sont variées, tant dans leurs lésions précancéreuses (polypes adénomateux, hyperplasiques, hamartomateux) que dans leurs phénotypes familiaux (transmissions autosomiques dominantes ou récessives, associations de cancers «Lynch like»).

Le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch (anciennement HNPCC - *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) est une affection héréditaire autosomique dominante prédisposant à plusieurs cancers, lesquels constituent le spectre du syndrome de Lynch. Le côlon, l'endomètre et l'ovaire sont les organes majoritairement touchés avec des risques cumulés pour le CCR allant de 22 à 74 %. Les données françaises (enquête ERISCAM) et européennes détaillant les risques actualisés sont indiquées dans le **tableau 1** (6,7) Ce syndrome est la conséquence d'un dysfonctionnement du système principal de réparation de l'ADN («Mismatch Repair System» ou MMR) dont l'une des quatre principales composantes protéiques (MLH1 / MSH2 / MSH6 / PMS2) est affectée dans sa fonction par une mutation constitutionnelle pathogène (8). La survenue d'une mutation somatique du même gène affectant l'allèle non muté entraîne des erreurs de réplication, dont la conséquence, outre d'entraîner un risque de cancer, est également d'être responsable d'une instabilité des microsatellites qui constitue la partie visible de l'anomalie génétique (phénotype « MSI ») (9).

Diagnostique des formes héréditaires de CCR

Diagnostic des Polyposes

Le diagnostic est suspecté sur la base d'arguments cliniques, endoscopiques et anatomopathologiques. Tout patient porteur d'une polypose doit être adressé en consultation d'oncogénétique afin de réaliser un prélèvement constitutionnel (analyse des gènes APC et MUTYH, POLE, POLD1, le plus souvent par séquençage haut débit).

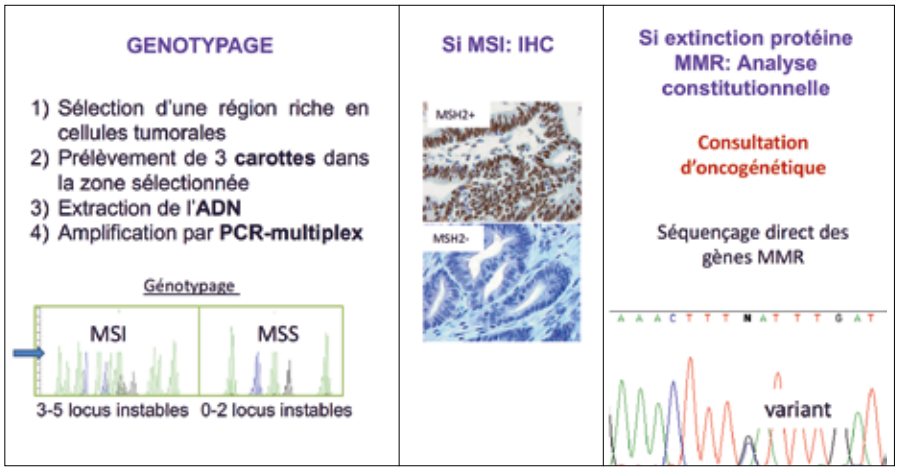
Diagnostic du Syndrome de Lynch

Un syndrome de Lynch est en général identifié devant un CCR présentant une instabilité des microsatellites (cancer dit « MSI ») dont la recherche

Tableau 1 : risques de CCR dans le syndrome de Lynch en France et en Europe

		Incidences cumulées de CCR selon le gène (%)			
Études	Âges	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
Møller P, *et coll*. Gut 2015 (7)	40	14	9	0	0
	50	27	18	2	0
	60	37	24	10	0
	70	46	35	20	0
Bonadona V, *et coll*. JAMA 2011 (6)	30	1	2	0	
	50	14	20	3	
	70	41	48	12	

Figure 2 : stratégie d'analyse du CCR en cas de suspicion de syndrome de Lynch (présence de critères d'Amsterdam)



Vasen H. revised Amsterdam Criterias. Gastroenterology 1999 Rodriguez-Bigas M. Bethesda Guidelines. J Nat Cancer Inst 1997

est maintenant systématique par génotypage puis par immunohistochimie (**figure 2**). Ce statut MSI doit être évoqué et recherché lorsque les éléments des critères de Bethesda sont présents (**tableau 2**). Le statut MSI, présent dans 15 % des CCR, peut être indépendant d'un syndrome de Lynch et dans ce cas être la conséquence d'une mutation de BRAF et/ou d'une hyper méthylation du promoteur de MLH1 dans les cancers sporadiques du sujet âgé (avec extinction de MLH1). Un authentique syndrome de Lynch est suspecté devant un âge jeune du patient atteint et des antécédents familiaux répondants aux critères d'Amsterdam (**tableau 3**). Dans ces cas, la personne atteinte doit être adressée en consultation d'oncogénétique avec ses comptes rendus anatomo-pathologiques afin d'évaluer la probabilité d'une prédisposition de type Lynch au vu des données familiales et anatomopathologiques. Actuellement, l'analyse génétique est réalisée par séquençage haut débit sur un panel de gènes, dont les gènes du système MMR. Lorsqu'une mutation pathogène est identifiée et contrôlée sur un deuxième prélèvement, l'ensemble des apparentés à risques sont invités à effectuer un dépistage ciblé.

Tableau 2 : critères de Bethesda

Situations devant faire l'objet d'une évaluation du statut MMR
Cancer côlon avant 50 ans
Cancer synchrone ou métachrone colorectal ou du spectre HNPCC quel que soit l'âge
CCR avec instabilité des microsatellites (MSI-H) avant 60 ans
CCR avec ATCD au 1er degré de cancer du spectre HNPCC dont un avant 50 ans
CCR avec 2 ou plus cancers du spectre HNPCC au 1er ou 2e degré quel que soit l'âge

Tableau 3 : critères d'Amsterdam

Critères d'Amsterdam modifiés[]
Trois membres de la famille atteints de cancer colorectal héréditaire sans polypose dont un au premier degré par rapport aux autres
Deux générations atteintes
Un des cancers **du spectre HNPCC** avant l'âge de 50 ans.
Absence de polypose colique dans la famille

Organisation du diagnostic oncogénétique en France

Le suivi des personnes à haut risque (établi sur des arguments génétiques, familiaux ou moléculaires) se fait en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire d'oncogénétique dans le cadre d'un réseau. De tels réseaux régionaux ont été mis en place dans le cadre du plan cancer 2014-2019. Ils ont vocation à proposer un plan personnalisé de suivi pour toute personne à risque permettant de rappeler le calendrier de suivi et les modalités des examens aux spécialistes qui ont en charge le suivi de ces patients. En 2016, 7 350 personnes ont été adressées en consultation d'oncogénétique pour une suspicion de syndrome de Lynch ; 468 cas index et 680 apparentés porteurs d'une mutation ont été identifiés [données INCA (10)].

Modalités de surveillance du CCR

Polypose Adénomateuse Familiale

Dans la forme floride de la polypose liée au gène APC, la surveillance endoscopique est débutée en général vers l'âge de 11 ans, préférentiellement en gastro-pédiatrie. L'objectif de la coloscopie est d'évaluer la présence de la polypose, préciser l'atteinte rectale éventuelle et effectuer une cartographie histologique. Il n'est pas recommandé de reséquer les polypes dans un but d'éradication. Une endoscopie annuelle est recommandée. L'âge de la colectomie prophylactique dépend en effet de la densité des polypes et de l'apparition éventuelle de dysplasie de haut grade, voire de cancers au sein des polypes. Les suivis endoscopiques colorectaux avant et après colo-proctectomie, selon les recommandations françaises (GENMAD) et américaines (NCCM 2018), sont résumés dans le **tableau 4**.

Chez les patients opérés avec anastomose iléo-rectale, le risque d'adénocarcinome au cours de la vie est estimé à 24 % 30 ans après la colectomie avec une mortalité de 9 % (11), ce qui justifie la surveillance annuelle du rectum avec chromo endoscopie à l'indigo carmin. Cet examen, idéalement pratiqué après préparation colique classique, doit permettre d'évaluer la densité de la polypose et de réaliser une cartographie histolo-

Tableau 4 : synthèse des recommandations de surveillance colorectale du syndrome de Lynch et des polyposes

	NCCM 2018 et ASCO 2015	GENMAD 2009 (APC et Lynch) / 2012 (MUTYH)
LYNCH	Coloscopie tous les 1 à 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant le cas familial le plus jeune	Coloscopie complète avec chromo-endoscopie par indigo-carmin à partir de 20 ans, tous les 1 à 2 ans
PAF liée au gène APC	Coloscopie annuelle à partir de 10-15 ans	Coloscopie annuelle avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin pan-colique avec 6 biopsies par segment colique et rectum sur les polypes visibles en ciblant les plus gros/anormaux
Surveillance polypose post AIR	Rectoscopie tous les 6-12 mois	Suivi annuel avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin, biopsies multiples sur les polypes visibles et destruction des adénomes de petite taille (en général par électro-coagulation au plasma argon)
Surveillance polypose post AIA	Rectoscopie tous les 1 à 3 ans selon endoscopie	Chromo-endoscopie à l'indigo-carmin à 6 mois, 1 an, puis tous les 2 ans en l'absence d'adénome, biopsies multiples en présence d'adénomes visibles sans traitement systématique. Traitement endoscopique si adénomes très nombreux (> 20), de grande taille (> 1 cm) ou en dysplasie de haut grade.
Polypose atténuée	Si indemne : coloscopie à 20 et 30 ans puis tous les 2-3 ans Si polypose : coloscopie tous les 1-2 ans	Coloscopie avec chromo-endoscopie pan colique à l'indigo-carmin à 20 ans, renouvelé à 25 ans et à 30 ans en cas de normalité puis, au minimum tous les 2 ans

gique des polypes avant résection. Il est recommandé de reséquer toutes les lésions supra centimétriques par mucosectomie, et les lésions *infra* centimétriques par électro-coagulation au plasma d'argon. Le score INSIGHT, proposé par un panel d'expert du groupe du même nom en 2017, présente une classification des patients en 5 stades en fonction de la densité et de la taille des polypes ainsi que de la présence de dysplasie de haut grade (**tableau 5**). À partir du stade 2, une surveillance semestrielle est recommandée, la chirurgie devant être envisagée pour les stades 3 et recommandée pour les stades 4. Ce score peut présenter un intérêt pour les traitements en cours d'étude dans la PAF (12).

Chez les patients ayant eu une colo-proctectomie avec anastomose iléo-anale, le risque de polypose sur le réservoir atteint 48 % 15 ans après la chirurgie et les adénocarcinomes, bien que rares, sont possibles (13). Cela justifie donc une surveillance par endoscopie tous les 2 ans, l'intervalle pouvant être raccourci en fonction des constatations. Une résection prudente des adénomes doit être réalisée selon les même règles que dans le rectum.

Dans la polypose atténuée, qu'elle soit liée à une mutation du gène APC ou à une mutation bi allélique de MUTYH, une coloscopie doit être réalisée tous les uns à deux ans en fonction de la densité de polypes et leur résection doit être réalisée. En cas d'histologie défavorable ou d'impossibilité de maîtrise de la croissance des polypes, une chirurgie doit être discutée en réunion pluri disciplinaire. Les patients hétérozygotes pour MUTYH (« mono alléliques ») ne justifient pas de surveillance différente de la population générale (5).

Syndrome de lynch

Il est démontré que le suivi endoscopique, le respect des modalités de la coloscopie et des intervalles de suivi sont fondamentaux et permettent de réduire le risque de cancer colorectal (14). Dans ce syndrome, les adénomes sont en général plans, prédominent dans le côlon droit, et la séquence adénome-cancer est beaucoup plus rapide.

En France, les recommandations de suivi sont synthétisées dans les fiches GENMAD. Une première endoscopie est recommandée vers l'âge de 20 ans chez les individus porteurs d'une mutation. Selon les dernières recommandations de l'ESGE, un âge plus tardif peut être envisagé en particulier en cas de mutation PMS2. L'examen est ensuite répété au maximum tous les deux ans, cet intervalle pouvant être raccourci en fonction

Tableau 5 : score INSIGHT d'évaluation de la polypose rectale après colectomie

Stade	Polypes
0	0-10 polypes, < 5 mm
1*	10-25 polypes, < 1 cm
2*	10-25 polypes, un > 1 cm résécable
3*	> 25 polypes résécables, ou > 1 polype non résécable, ou dysplasie de haut grade résécable
4	>25 polypes non résécables ou DHG incomplètement résécable ou cancer invasif

** présence de dysplasie de haut grade justifiant de passer en stade 4*

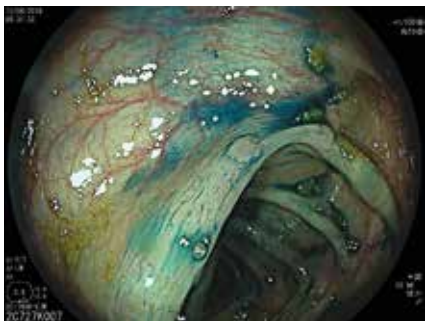


Figure 3 : détection d'un petit adénome après chromo endoscopie à l'indigo carmin au cours du syndrome de Lynch

des lésions retrouvées, en particulier lorsqu'un adénome en dysplasie de haut grade ou un carcinome *in situ* ont été reséqués. L'intérêt de la chromo-endoscopie à l'indigo carmin est démontré et elle doit être systématiquement réalisée en pulvérisant lors du retrait du coloscope au moyen d'un cathéter spray de l'indigo carmin dilué à 0,4 % (**figure 3**). En règle générale, on procède par segment que l'on colore puis que l'on inspecte. Chaque lésion, même millimétrique, doit être reséquée. Grâce à la chromo endoscopie, le nombre de patients présentant un nombre plus important d'adénomes après qu'elle ait été faite était de 30 % dans l'étude de Rahmi *et coll.*, ceci s'expliquant aussi par la durée de retrait nettement augmentée (20 *vs* 10 minutes) (15). Les développements de l'endoscopie tels que la haute définition et les colorations virtuelles permettent d'augmenter clairement les capacités de dépistage, mais ne sont pas validées et exposent au risque de réduction du temps de retrait préjudiciable dans cette indication, comme cela apparaît dans l'étude de East *et coll.* dans laquelle le temps de retrait en NBI (Narrow Band Imaging) était similaire à celui effectué en lumière blanche (7 *vs* 6,33 minutes) (16). Cellier *et coll.* ont récemment étudié la chromo endoscopie virtuelle par NBI et avec indigo carmin dans une étude prospective multicentrique de non-infériorité dans le syndrome de Lynch. Cent trente-huit patients ont eu une double coloscopie (NBI puis chromo endoscopie à l'indigo carmin). La chromo endoscopie à l'indigo carmin permettait d'augmenter de 50 % de taux de détection des adénomes et était également plus performante pour la détection des petits polypes de moins de 5 mm (16,7 % après NBI *vs* 28,3 % après CE, p = 0,0001) (17).

Après un premier cancer colorectal, la surveillance par coloscopie reste indispensable. Anyla *et coll.* ont démontré dans une cohorte prospective de 121 patients ayant un syndrome de Lynch et un antécédent personnel de cancer colorectal, que le risque de deuxième cancer était de 38,5 %. Le délai d'apparition après la dernière coloscopie était de 24 mois, faisant suggérer des intervalles de surveillance par coloscopie maximum de 18 mois chez ces patients (18). Une méta analyse a également montré que les patients ayant eu une colectomie segmentaire présentaient un risque de cancer métachrone multiplié par 4 malgré un suivi par coloscopie annuel ou tous les deux ans (19).

Le défaut d'observance des personnes suivies est le principal risque de non-respect des intervalles. Il a été évalué à 32 % des patients dans une cohorte anglaise de 227 patients avec syndrome de Lynch. La préparation colique imparfaite, une absence de prise en charge par un réseau de suivi ou l'expérience d'une complication font partie des facteurs de risques majeurs exposant à un non-respect du suivi endoscopique. Enfin, la participation des patients à un réseau de suivi régional permet, comme cela a été montré en Ile-de-France, d'augmenter la qualité des endoscopies de surveillance et la détection de nouveaux cas de cancers colorectaux (20).

Conclusions

Les prédispositions à haut risque de cancer colorectal sont majoritairement liées à la polypose adénomateuse familiale et au syndrome de Lynch. Après colectomie prophylactique dans la polypose et au cours du suivi dans le syndrome de Lynch, seul un suivi conforme aux recommandations et adapté à chaque situation peut permettre d'éviter aux patients un décès par cancer colorectal. Le respect des critères de qualité de la coloscopie et l'utilisation systématique de la chromo endoscopie à l'indigo carmin sont les principaux outils de cette prise en charge.

Références bibliographiques

1. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015, avril 2017.
2. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. HAS. Fiche mémo. Mai 2017.
3. Petersen GM, Slack J et Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. Gastroenterology. 1991 Jun;100(6):1658–64.
4. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E *et all*. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. Hum Mutat. 1994;3(2):121–5.
5. Buecher B, Bonaïti C, Buisine M-P, Colas C et Saurin J-C. French experts report on MUTYH-associated polyposis (MAP). Fam Cancer. 2012 Sep;11(3):321–8.
6. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, *et al*. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2304–10.
7. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, *et al.* Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut. 2017;66(3):464–72.
8. Vasen HFA et Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. JAMA. 2005 Apr 27;293(16):2028–30.
9. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D et Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature. 1993 Jun 10;363(6429):558–61.
10. © Oncogénétique en 2016 /consultations, laboratoires et suivi, INCa, décembre 2017.
11. Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ et Lepistö A. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. Int J Colorectal Dis. 2014 Feb;29(2):225–30.
12. Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, *et al*. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc. 2016 Jul;84(1):115-125.e4.
13. Pommaret E, Vienne A, Lefevre JH, Sogni P, Florent C, *et al.* Prevalence and risk factors for adenomas in the ileal pouch and the afferent loop after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis. Surg Endosc. 2013 Oct;27(10):3816–22.

14. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, *et al*. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology. 2000 May;118(5):829–34.

15. Rahmi G, Lecomte T, Malka D, Manière T, Le Rhun M, *et al.* Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. Am J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):288–98.

16. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJW, *et al*. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. Gut. 2008 Jan;57(1):65–70.

17. Cellier C, Perrod G, Colas C, Dhooge M, Saurin J-C, *et al*. Back-to-Back Comparison of Colonoscopy With Virtual Chromoendoscopy Using a Third-Generation Narrow-Band Imaging System to Chromoendoscopy With Indigo Carmine in Patients With Lynch Syndrome. Am J Gastroenterol. 2019 Oct;114(10):1665–70.

18. Anyla M, Lefevre JH, Creavin B, Colas C, Svrcek M, *et al.* Metachronous colorectal cancer risk in Lynch syndrome patients-should the endoscopic surveillance be more intensive? Int J Colorectal Dis. 2018 Jun;33(6):703–8.

19. Anele CC, Adegbola SO, Askari A, Rajendran A, Clark SK, *et al*. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. 2017 Jun;19(6):528–36.

20. Perrod G, Samaha E, Rahmi G, Khater S, Abbes L, et al. Impact of an optimized colonoscopic screening program for patients with Lynch syndrome: 6-year results of a specialized French network. Ther Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818775058.

5.

Les cinq points forts

- La polypose colique familiale liée au gène APC expose à un risque de cancer colorectal proche de 100 % avant l'âge de 40 ans.
- Le syndrome de Lynch expose à un risque cumulé de cancer colorectal de près de 50 % à 70 ans (MLH1 / MSH2).
- Les personnes à haut risque génétique doivent être suivies dans le cadre d'un réseau d'oncogénétique et bénéficier d'un programme personnalisé de suivi.
- Le non-respect des intervalles de suivi endoscopique est responsable d'un risque accru de cancer dans le syndrome de Lynch et la polypose.
- Le respect des critères qualités de la coloscopie et la réalisation d'une chromo endoscopie à l'indigo carmin sont obligatoires pour le suivi des personnes à haut risque (syndrome de Lynch et polyposes après chirurgie).

CANCÉROLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

→ Adénocarcinomes de l'intestin grêle

Thomas APARICIO (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Quelle est l'affirmation fausse concernant l'épidémiologie des adénocarcinomes de l'intestin grêle ?

- ❍ A. La localisation duodénale est la plus fréquente
- ❍ B. Le syndrome de Peutz-Jeghers est un facteur de risque
- ❍ C. L'incidence est en augmentation
- ❍ D. Un adénocarcinome de l'intestin grêle peut révéler un syndrome de Lynch
- ❍ E. Le jéjunum est le segment le plus touché en cas de maladie de Crohn

Question 2

1 seule réponse fausse

Quelle est la proposition fausse concernant la prise en charge des adénocarcinomes de l'intestin grêle non métastatiques ?

- ❍ A. Une chimiothérapie adjuvante peut être discutée après exérèse d'une tumeur de stade III
- ❍ B. L'envahissement ganglionnaire est un facteur de risque important
- ❍ C. Une entéroscopie double ballon doit être systématiquement réalisée dans le bilan pré-opératoire
- ❍ D. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé pour le bilan d'extension initial
- ❍ E. Le diagnostic est le plus souvent fait à un stade localisé (I à III)

Question 2

1 seule réponse fausse

Quelle est l'affirmation fausse concernant le pronostic et le traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle métastatiques ?

- ❍ A. La chimiothérapie repose sur les sels de platine
- ❍ B. L'élévation initiale de l'ACE est un facteur de mauvais pronostic
- ❍ C. Le pronostic des adénocarcinomes de l'intestin grêle est plus mauvais que celui des adénocarcinomes coliques
- ❍ D. Les biothérapies ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'adénocarcinome de l'intestin grêle
- ❍ E. Le FOLFIRI peut être utilisé en 2e ligne

➔ Bilan pré thérapeutique et traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac

Aziz ZAANAN (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Dans le cadre du bilan d'extension du cancer gastrique, quel examen doit être réalisé de façon systématique ?

- ❍ A. Scanner thoraco-abdominopelvien
- ❍ B. Écho-endoscopie digestive haute
- ❍ C. PET scanner
- ❍ D. IRM hépatique
- ❍ E. Échographie abdominale

Question 2

1 seule réponse exacte

Pour les formes non métastatiques de cancer gastrique, quel est le traitement de référence recommandé avec un niveau de grade A ?

- ❍ A. Radio-chimiothérapie préopératoire
- ❍ B. Radio-chimiothérapie postopératoire
- ❍ C. Chimiothérapie postopératoire
- ❍ D. Chimiothérapie péri-opératoire par ECF/ECX
- ❍ E. Chimiothérapie péri-opératoire par FLOT

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel est le taux de survie globale à 5 ans des patients opérés d'un cancer gastrique avec de la chimiothérapie péri-opératoire par FLOT ?

- ❍ A. 25 %
- ❍ B. 35 %
- ❍ C. 45 %
- ❍ D. 55 %
- ❍ E. 65 %

➔ L'adénocarcinome pancréatique non métastatique : Place de la chirurgie de première intention

Antonio SA CUNHA (Villejuif)

Question 1

1 seule réponse exacte

Sur la TDM réalisée pour le bilan d'extension d'un ADK de la tête du pancréas, non métastatique, il est décrit une atteinte de la veine mésentérique supérieure ≤ 180°, sans irrégularité du calibre veineux. Comment classez-vous cette tumeur ?

- ❍ A. Résécable
- ❍ B. *Borderline*
- ❍ C. Localement avancé
- ❍ D. T4
- ❍ E. Non résécable d'emblée

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel traitement proposez-vous à un malade ECOG PS 1, opéré d'un adénocarcinome de la tête du pancréas pT2N0 (18 ganglions prélevés) R0 ?

- ❍ A. Pas de traitement adjuvant
- ❍ B. Chimiothérapie adjuvante par gemcitabine
- ❍ C. Chimiothérapie adjuvante par FOLFIRINOX modifié
- ❍ D. Chimiothérapie adjuvante par 5FU
- ❍ E. Radiochimiothérapie

Question 3

1 seule réponse exacte

Lors de la chirurgie d'exérèse d'un adénocarcinome de la tête du pancréas, quel geste n'est pas réalisé ?

- ❍ A. Une duodénopancréatectomie céphalique
- ❍ B. Une résection complète de lame rétroporte, emportant le tissu de la totalité de la circonférence de l'artère mésentérique supérieure
- ❍ C. Un curage ganglionnaire comportant au minimum 15 ganglions
- ❍ D. Une cholécystectomie
- ❍ E. Une anastomose pancréatico-digestive

➔ Place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique

Pascal ARTRU (Lyon)

Question 1

1 seule réponse exacte

Chez un patient atteint de cancer colorectal métastatique contrôlé par 6 mois de chimiothérapie d'induction :

- ❍ A. Un traitement d'entretien doit être proposé systématiquement pour améliorer la qualité de vie.
- ❍ B. Le traitement d'entretien permet de diminuer les toxicités cumulatives de l'oxaliplatine sans perte de chance en survie globale.
- ❍ C. Le traitement d'entretien permet d'améliorer la survie globale.
- ❍ D. Une pause thérapeutique est indispensable en cas d'utilisation du FOLFOX en induction.
- ❍ E. Le traitement d'entretien ne justifie pas de surveillance scannographique.

Question 2

1 seule réponse exacte

La pause thérapeutique chez un patient atteint de cancer colorectal métastatique

- ❍ A. Est forcément délétère en termes de survie globale.
- ❍ B. Doit être envisagée en cas d'absence de normalisation du marqueur après 4 mois de chimiothérapie d'induction.
- ❍ C. Peut être préplannifiée lors de la consultation d'annonce initiale.
- ❍ D. Doit être réservée aux répondeurs objectifs selon les critères RECIST après au moins 6 mois de chimiothérapie d'induction
- ❍ E. Est obligatoire au bout de 6 mois de chimiothérapie d'induction sous peine de toxicité cumulative.

Question 3

1 seule réponse exacte

Chez un patient en cours de traitement d'entretien pour un CCRM

- ❍ A. On maintient une surveillance clinique, biologique et scannographique régulière
- ❍ B. Une réévaluation radiologique n'est proposée qu'en cas de signes cliniques.
- ❍ C. Un traitement d'entretien par anti-EGFR a été validé par plusieurs phases III.
- ❍ D. Une monothérapie par anti-EGFR est aussi efficace qu'une association 5FU+ anti-EGFR
- ❍ E. Une chimiothérapie orale type capécitabine n'est pas recommandée.

➔ Conduite à tenir devant des métastases hépatiques de primitif inconnu

Frédéric DI FIORE (Rouen)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi ces examens, quel est celui à réaliser systématiquement dans le bilan d'extension des carcinomes de primitif inconnu avec métastases hépatiques :

- ❍ A. TEP/scanner au 18F-FDG
- ❍ B. IRM rachis
- ❍ C. Scanner TAP
- ❍ D. IRM hépatique
- ❍ E. Coloscopie totale

Question 2

1 seule réponse exacte

Concernant les marqueurs tumoraux initiaux en cas de carcinomes de primitif inconnu avec métastases hépatiques, que doit-on réaliser systématiquement ?

- ❍ A. NSE
- ❍ B. CA 19-9
- ❍ C. CA125
- ❍ D. ACE
- ❍ E. Aucun de ces marqueurs

Question 3

1 seule réponse exacte

Quel profil en analyse immunohistochimique, couplée à l'histologie, vous évoque une origine colique ?

- ❍ A. CK7+/CK20-
- ❍ B. CK7-/CK20-
- ❍ C. CK7-/CK20+/CDX2+
- ❍ D. TTF1+
- ❍ E. GATA3+/RE+/RP+

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Adénocarcinomes de l'intestin grêle

Thomas APARICIO

Service de Gastroentérologie et Cancérologie Digestive - Hôpital Saint Louis, APHP.Nord, Université de Paris, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

thomas.aparicio@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Épidémiologie des adénocarcinomes de l'intestin grêle
- Bilan diagnostique et d'extension des adénocarcinomes de l'intestin grêle
- Traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle

LIENS D'INTÉRÊT

Conférences : Amgen, BMS, Servier, Roche, Ipsen, Sanofi / Prise en charge congrès : Ipsen, Roche, Bayer / Conseil : HalioDX, BMS

MOTS-CLÉS

Adénocarcinome de l'intestin grêle, syndrome de Lynch, chimiothérapie

ABRÉVIATIONS

AIG : adénocarcinome de l'intestin grêle
FU : fluorouracile
MMR : mismatch repair
PAF : polypose adénomateuse familiale
TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive
VCE : vidéocapsule endoscopique

Introduction

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont des tumeurs rares mais leur incidence est en augmentation. La localisation primitive la plus fréquente est le duodénum. Ces cancers sont plus fréquemment associés à des maladies prédisposantes que les cancers du côlon et leur carcinogenèse reste mal connue. Le diagnostic est le plus souvent fait après une complication (hémorragie ou occlusion). Après résection chirurgicale R0, un envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostique. Concernant la chimiothérapie, les niveaux de preuves sont faibles. Une grande étude prospective internationale de phase III est en cours pour évaluer plusieurs protocoles de chimiothérapie adjuvante. Peu de progrès ont été faits en situation métastatique, la chimiothérapie de référence reste l'association fluoropyrimidine et sels de platine.

Incidence et facteur de risque

Épidémiologie

Bien que l'intestin grêle représente 75 % de la longueur du tube digestif et 90 % de sa surface muqueuse, les cancers de l'intestin grêle restent rares et représentent moins de 5 % des cancers digestifs [1]. Selon les bases de données américaines, l'incidence des cancers de l'intestin grêle est passée de 11,8 cas/million en 1973 à 22,7 cas/million en 2004[2]. De même, en France, l'incidence a augmenté pendant la période 1976-2001 [3]. Quatre types histologiques principaux sont présents dans l'intestin grêle : les adénocarcinomes, les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs stromales et les lymphomes. Les adénocarcinomes de l'intestin grêle (AIG) représentent environ 40 % des cancers de l'intestin grêle au même niveau que les tumeurs neuroendocrines [3]. L'incidence des AIG augmente aux États-Unis et en Europe [2–4] et concerne notamment les AIG du duodénum [4]. Selon les données EUROCARE, le nombre de nouveaux cas annuels d'AIG estimé en Europe est de 3 600 [5]. Le duodénum est le segment le plus fréquemment atteint, représentant 55 à 82 % des cas, suivi par le jéjunum (11-25 %) et l'iléon (7-17 %) [1]. Les AIG sont le plus souvent diagnostiqués pendant la sixième décade et il est observé une légère prédominance masculine [4,6,7].

Carcinogenèse

La grande différence d'incidence entre les AIG et les adénocarcinomes colorectaux suggère une plus faible exposition aux carcinogènes. Les anomalies moléculaires mis en évidence dans les AIG sont communes avec celles retrouvées dans les adénocarcinomes coliques, mais avec des fréquences différentes pour certaines, ce qui traduit une carcinogénèse distincte. La prévalence de mutations *APC* (Adenomatous polyposis coli) dans les AIG est faible de 10 à 18 % selon les séries [1], contrairement aux cancers colorectaux où cette mutation est retrouvée dans près de 80 % des cas. Elle semble plus fréquente dans les tumeurs du duodénum [8]. Une mutation du gène p53 a été détectée chez 24 à 52 % des tumeurs [1], moins fréquemment dans les tumeurs duodénales [8].

Une mutation *KRAS* est retrouvée dans 9 à 57 % des cas [1]. Les autres mutations *RAS* sont présentes dans moins de 5 % des tumeurs [8]. Une surexpression de la protéine HER2 est plus rarement observée que dans les adénocarcinomes de l'estomac [6,9]. Cependant une altération ou une amplification du gène *ERBB2* a été rapportée dans 12 % des tumeurs [8]. Une série sur 358 cas d'AIG essentiellement métastatiques a mis en évidence un grand nombre d'altérations moléculaires pouvant être de potentielles cibles thérapeutiques [10]. Il a également été montré dans cette étude que la majorité des mutations de *BRAF* n'était pas la V600E habituellement rencontrée dans les cancers colorectaux. L'analyse moléculaire récente de la cohorte française NADEGE a retrouvé comme anomalies les plus fréquentes les mutations *KRAS* (44 %), *TP53* (38 %), *PI3K* (20 %), *APC* (18 %), *SMAD4* (14 %) et *ERBB2* (7 %). Il existait certaines particularités moléculaires selon la présence ou non d'une maladie prédisposante. Ainsi les mutations tumorales de *ERBB2* étaient plus fréquentes dans les syndromes de Lynch que dans les maladies de Crohn, les mutations *TP53* et les mutations *IDH1* plus fréquentes dans la maladie de Crohn [11]. Une anomalie de réparation de l'ADN (phénotype dMMR) est retrouvée avec une fréquence variable selon les études dans 5 à 35 % des cas [1]. La méthylation du promoteur du gène *MLH1* semble moins fréquemment impliquée dans les AIG que dans les cancers colorectaux, ce qui suggère que le phénotype dMMR est plus fréquemment lié à un syndrome de Lynch [12]. Le phénotype dMMR est plus fréquent dans les tumeurs duodénales ou jéjunales que dans les tumeurs iléales [6]. Une récente analyse de l'exome de 106 AIG retrouve des différences de profil mutationnel entre les différents segments [7].

Maladies prédisposantes

La présence d'une pathologie prédisposante ou d'un syndrome génétique apparaît plus fréquente dans les AIG que dans les adénocarcinomes colorectaux, celle-ci atteint 20 % dans la cohorte NADEGE [13].

Syndromes génétiques

L'AIG fait partie du **syndrome de Lynch**. Cependant le risque cumulé de développer cette tumeur reste faible chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch. Il est estimé à 1 % selon l'étude française ERISCAN [14]. Il est recommandé de bien explorer la totalité du duodénum et de l'iléon distal à l'occasion des endoscopies de contrôle habituel, mais pas d'exploration systématique par vidéocapsule endoscopique (VCE) [15]. En effet le dépistage par VCE a une faible rentabilité avec seulement mise en évidence d'une tumeur du grêle (de localisation duodénale) chez 1 % des patients dans une étude hollandaise sur 200 patients avec syndrome de Lynch [16]. Cependant un AIG peut révéler un syndrome de Lynch [17] ce qui implique qu'un phénotypage MMR doit systématiquement être réalisé pour tous les AIG selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) [18]. Dans la cohorte NADEGE un syndrome de Lynch était rapporté chez 7 % des patients. Les tumeurs étaient localisées dans le duodénum dans 61 % des cas, le jéjunum dans 30 % des cas et l'iléon dans 9 % des cas [13].

Chez les patients atteints de **polyposes adénomateuses familiales** (PAF), les adénocarcinomes du duodénum et les adénocarcinomes de l'ampoule de Vater sont la deuxième localisation tumorale. Une PAF était rapportée chez 2 % des patients de la cohorte NADEGE, 5/6 des patients avaient une tumeur duodénale et 1/6 une tumeur jéjunale [13].

Le **syndrome de Peutz-Jeghers** est un syndrome autosomique dominant rare dû à la mutation du gène suppresseur de tumeur STK11 qui augmente fortement le risque de développer un AIG. Cependant, ce syndrome reste une étiologie rare d'AIG, en effet dans la cohorte NADEGE seul deux cas, soit 0,6 % des patients, ont été rapportés [13].

Autres maladies prédisposantes

Le risque relatif standardisé de développer un AIG comparé à la population générale est de 34 en cas de maladie de Crohn atteignant l'intestin grêle et de 46 si la durée d'évolution est supérieure à 8 ans. Ce niveau de risque correspond à un tiers du risque de développer un adénocarcinome du côlon en cas de maladie de Crohn touchant le côlon [19]. Les patients qui ont eu une résection des segments malades de l'intestin grêle ou qui ont un traitement prolongé par salicylate ont un risque plus faible de développer un AIG [20]. Une dysplasie est retrouvée à proximité de l'adénocarcinome dans 49 % des cas [21]. Une maladie de Crohn était rapportée chez 9 % des patients inclus dans la cohorte NADEGE. L'âge médian des patients n'est que de 48 ans et la localisation tumorale est le duodénum dans 7 % des cas, le jéjunum dans 10 % des cas et l'iléon dans 83 % des cas [13].

La **maladie cœliaque** est associée à un risque relatif d'AIG comparé à la population générale qui est estimé à 10 dans une étude de registre suédoise [22]. Dans la cohorte NADEGE une maladie cœliaque n'est rapportée que chez 1,7 % des patients [13].

Présentation clinique et moyens diagnostiques

Les AIG sont fréquemment diagnostiqués dans un contexte d'occlusion ou d'hémorragie notamment pour les tumeurs du jéjunum ou de l'iléon. En cas de saignement occulte, une exploration par **vidéocapsule endoscopique** a une sensibilité de 88,9 % à 95 % et une spécificité de 95 % à 75 % pour détecter une tumeur de l'intestin grêle [23, 24]. **L'entéroscopie double ballon** peut permettre ensuite d'obtenir un diagnostic histologique pré-opératoire si nécessaire [25]. L'exploration par vidéocapsule endoscopique ne doit pas être réalisée en cas de syndrome sub-occlusif et la vérification de la perméabilité du grêle par une capsule "patency" doit être réalisée au moindre doute.

Le bilan à réaliser après le diagnostic d'AIG selon les recommandations du TNCD 2017 comporte un **scanner thoraco-abdomino-pelvien** à la recherche de métastases, une **endoscopie haute et basse** à la recherche d'autres tumeurs évoquant une prédisposition génétique, un dosage de l'**ACE** et du **CA 19-9** notamment en cas de tumeur métastatique en raison de leur valeur pronostique [18]. En cas de maladie de Crohn, une exploration de l'ensemble de l'intestin par entéroscanner ou vidéocapsule doit être réalisée pour diagnostiquer d'autres lésions tumorales synchrones. Un **dosage des anticorps anti-transglutaminase A et des biopsies duodénales** sont recommandés pour détecter une maladie cœliaque. Une recherche systématique d'une **insta-**

bilité microsatellite ou de la perte d'expression d'une des protéines de réparation de l'ADN doit être faite pour dépister un syndrome de Lynch.

Traitement

Traitement des tumeurs non métastatiques

La résection chirurgicale est le traitement de référence des AIG localisés. Néanmoins, après chirurgie à visée curative, ces patients présentent un taux de récidive métastatique élevé.

Plusieurs études rétrospectives n'ont pas mis en évidence de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante après résection curative d'un AIG. Cependant, ces résultats négatifs peuvent résulter du faible nombre de patients inclus, de biais de sélection ou d'une chimiothérapie inadaptée [1]. Dans une étude de registre américaine ayant comparé la survie chez 1 674 patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante après résection R0 d'un AIG à 3 072 patients traités par chirurgie seule, la chimiothérapie améliorait significativement la survie globale en cas de stade III (42,4 mois *vs* 26,1 mois ; p < 0,01) après appariement sur les autres facteurs pronostiques (âge > 65, faible différenciation, T3-T4, marges envahies, localisation duodénale, faible revenu, environnement rural, structure de soin publique). Cependant, cette différence n'était pas significative pour les stades I (n= 73 pts) (158,8 *vs* 110,7 mois ; p= 0,226) ni les stades II (n= 1003) (survie médiane de 104 *vs* 79,6 mois ; p= 0,185) [26].

Bien que le niveau de preuve de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante soit faible, le TNCD recommande en option une chimiothérapie adjuvante par association fluoropyrimidine et oxaliplatine après résection curative d'un AIG de stade III ou en cas de stade IIB [18]. Dans la cohorte NADEGE 55 % des AIG de stade III et 16 % des AIG de stade II ont reçu une chimiothérapie adjuvante (FOLFOX dans 86 % des cas) (3). L'étude prospective internationale de phase III (PRODIGE 33 - BALLAD) comparant une chimiothérapie adjuvante à l'observation est en cours dans plusieurs pays dont la France [27]. Il s'agit de la première étude prospective réalisée dans les AIG au stade localisé.

La place de la radiothérapie adjuvante après résection d'une tumeur duodénale est encore moins bien établie. Une récente analyse d'une base de données nationale américaine a comparé le pronostic des adénocarcinomes duodénaux selon qu'ils aient été traités par chimiothérapie seule (n= 694) ou radio-chimiothérapie adjuvante (n= 550). Aucune amélioration de la survie globale n'était mise en évidence chez les patients traités par radio-chimiothérapie, y compris dans les sous-groupes à haut risque (marge envahie, T4, envahissement ganglionnaire ou tumeur peu différenciée) [28].

Traitement de la maladie métastatique

Les données concernant la chimiothérapie des AIG métastatiques reposent sur des études prospectives de phase II ou des études rétrospectives. Une étude rétrospective a suggéré qu'une chimiothérapie par gemcitabine ou irinotecan donne de meilleurs résultats qu'une monothérapie par 5FU [29]. Une autre étude rétrospective portant sur 80 patients a révélé que les chimiothérapies comportant des sels de platine avaient de meilleurs taux de réponse que les chimiothérapies ne comportant pas de sels de platine (46 % *vs* 16 %; p= 0,01) et une survie sans progression plus prolongée (8,7 *vs* 3,9 mois; p≤ 0,01), mais sans amélioration significative de la survie globale (14,8 *vs* 12,0 mois; p= 0,10) [30]. Enfin une étude rétrospective française multicentrique a évalué chez 93 patients les résultats des chimiothérapies par LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI et LV5FU2-cisplatine. En analyse multivariée, l'altération du statut de performance de l'OMS (p< 0,0001), l'élévation du taux d'ACE (p= 0,02) et du CA 19.9 (p= 0,03) étaient significativement associées à une plus mauvaise survie. Dans le sous-groupe des patients traités par sels de platine, l'analyse multivariée montre que la chimiothérapie par **FOLFOX** était associée à une meilleure survie sans progression (p< 0,0001) et à une meilleure survie globale (p= 0,02) comparée à l'association 5FU + cisplatine [31]. À partir de la même série, l'efficacité du FOLFIRI en seconde ligne a été explorée chez 28 patients. Le taux de réponse était de 20 % et le taux de contrôle de la maladie de 52 %. La médiane de survie sans progression et la survie globale étaient de 3,2 et 10,5 mois, respectivement [32].

Une étude prospective de phase II a rapporté des résultats intéressants pour l'association capécitabine + oxaliplatine avec un taux de réponse de 50 %, une survie sans progression médiane de 11,3 mois et une survie globale médiane de 20,4 mois [33]. Une autre étude de phase II portant sur 33 patients a rapporté un taux de réponse de 49 % avec une survie globale médiane de 15,2 mois [34]. La tri-chimiothérapie capécitabine + oxaliplatine + irinotécan avec une adaptation de dose d'irinotécan selon le génotype *UGT1A1* a été évaluée dans une étude de phase II chez 33 patients avec des résultats décevant (taux de réponse de 37 %, médiane de survie sans progression de 8,9 mois et médiane de survie globale de 13,4 mois) [35]. Une phase II sur un effectif de 13 patients réfractaire à une ou plusieurs lignes de chimiothérapie préalable a rapporté des résultats intéressants avec une monothérapie par nab-paclitaxel (20 % de réponse objective et 10,9 mois de survie globale) [36].

Les thérapies ciblées ont été évaluées dans deux petites études prospectives. Une étude de phase II a évalué l'association capécitabine + oxaliplatine + bévacizumab chez 30 patients atteints d'un AIG ou d'un ampullome vatérien avancé en 1re ligne. Le taux de réponse était de 48 %, la survie sans progression médiane de 8,7 mois et la survie globale médiane de 12,9 mois [37]. Une étude de phase II a évalué en 2e ligne une monothérapie anti-EGFR par panitumumab et a été arrêtée après une analyse intermédiaire chez 9 patients ne retrouvant aucune réponse objective [38].

Dans la cohorte NADEGE pour les tumeurs métastatiques, 85 % des patients recevaient une chimiothérapie de 1re ligne qui était le FOLFOX dans 70 % des cas, le FOLFIRI dans 19 % des cas, une monothérapie de fluoropyrimidine dans 7 % des cas et divers autres protocoles dans 5 % des cas [13].

D'autres thérapies ciblées pourraient être envisagées en cas d'altération moléculaire notamment d'ERBB2. Enfin les tumeurs présentant une instabilité microsatellite pourraient probablement bénéficier d'un traitement par immunothérapie. Au vu de la littérature existante et selon les dernières recommandations du thésaurus [18], la chimiothérapie recommandée en 1re ligne métas-

tatique est l'association FOLFOX. Cependant cette recommandation est établie sur un faible niveau de preuve et des études prospectives comparatives sont nécessaires.

La résection des métastases des AIG a été étudiée chez 34 patients inclus dans la cohorte NADEGE. La majorité des patients avaient des métastases hépatiques ou péritonéales. La survie médiane était de 25 mois, la survie sans récidive médiane était de 14 mois et le taux de récidive était de 65 %. La faible différenciation tumorale, la présence de marges envahies et l'existence de métastases ganglionnaires satellites de la tumeur primitive était des facteurs de mauvais pronostic [39]. Une série rétrospective internationale de 152 patients traités par résection d'une carcinose péritonéale + chimio-hyperthermie a rapporté une survie médiane de 32 mois. Une résection complète de la carcinose a été obtenue chez 88 % des patients qui présentaient une survie sans récidive médiane de 14 mois. Les facteurs de mauvais pronostic étaient la faible différenciation tumorale, l'absence de métastase ganglionnaire et un score de carcinose < 15 [40].

Modalités de surveillance

Pronostic

Les AIG ont un mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 50 à 60 % pour les stades I, 39-55 % pour les stades II, 10-40 % pour les stades III et 3 à 5 % pour les stades IV [1]. Cependant dans la cohorte française NADEGE, plus récente, on note une amélioration de la survie à 5 ans pour les stades localisés avec une survie à 5 ans de 88 % pour les stades I, 78 % pour les stades II et 55 % pour les stades III possiblement liée à une utilisation plus large de la chimiothérapie adjuvante. Dans cette même cohorte les stades au diagnostic étaient 26 % de stade I-II, 29 % de stade III, 6 % de tumeurs localement avancées non résécables, 36 % de tumeurs métastatiques et 4 % de stade indéterminé [13]. Les tumeurs localement avancées non résécables étaient toutes des tumeurs du duodénum. Ces données sont comparables à celles observées dans une étude de population des Pays-Bas (35 % de stade I-II, 24 % de stade III, 33 % de stade IV et 9 % de stade indéterminé) [4] et dans une étude à partir de la base de données du SEER nord-américain (10 % de stade I, 30 % de stade II, 27 % de stade III et 32 % de stade IV). Cette répartition différait des adénocarcinomes colorectaux pour les stades extrêmes (20 % de stade I et 20 % de stade IV pour les cancers colorectaux [41]. Dans cette même étude, il apparaissait que le pronostic des AIG était plus mauvais que celui des adénocarcinomes colorectaux pour chaque stade.

L'invasion ganglionnaire est le principal facteur pronostique pour les AIG réséqués. Pour les AIG de stade III un nombre de ganglion envahis > 3 confère un plus mauvais taux de survie sans récidive à 5 ans que l'invasion de 1 à 2 ganglions (37 % *vs* 57 %) [42]. De plus, pour les tumeurs jéjuno-iléales, un curage comportant moins de 10 ganglions analysés est associé à une plus mauvaise survie globale pour les tumeurs de stade II (61,8 % *vs* 32,9 %, p < 0,001) [43]. Ces données soulignent l'importance d'un curage ganglionnaire régional systématique. Selon les recommandations de l'UICC, l'examen d'au moins 6 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. D'autres facteurs de mauvais pronostics sont inconstamment rapportés dans les études disponibles. Ces facteurs sont un primitif duodénal, l'âge, le stade T4, le caractère peu différencié, la positivité des marges de résection, le ratio de ganglions envahis / ganglions réséqués > 10 % [1]. Un **phénotype dMMR** est associé à une meilleure survie sans récidive [6] et une tendance à une meilleure survie globale [11].

Pour les tumeurs métastatiques le **statut de performance de l'OMS > 2**, le taux d'**ACE** et de **CA 19-9** supérieure à la normale au diagnostic sont associés à un mauvais pronostic [31]. Dans la cohorte NADEGE, les patients avec métastases synchrones comparés à ceux avec métastases métachrones et les patients ne recevant pas de chimiothérapie palliative avaient une plus mauvaise survie [13]. De manière surprenante, le statut ***KRAS* muté** a été retrouvé associé à une meilleure survie dans une étude [6].

Surveillance

Aucune étude n'a validé de protocole de surveillance après résection d'un AIG. Les recommandations du TNCD sont chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie : un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, une échographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans et une radiographie pulmonaire ou un scanner thoracique annuel pendant 5 ans. Il n'y a pas de recommandation concernant la surveillance de l'intestin grêle.

Conclusion

L'AIG reste un cancer de mauvais pronostic. Les données de la cohorte NADEGE suggèrent une amélioration du pronostic dans les formes localisées possiblement grâce à une utilisation plus large de la chimiothérapie adjuvante. Cependant, la preuve de l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante ne pourra être apportée que par les résultats de l'étude BALLAD actuellement en cours en France et dans d'autres pays. En situation métastatique, la chimiothérapie de référence reste l'association fluoropyrimidine + oxaliplatine. Des progrès sont espérés grâce à l'utilisation de thérapies ciblées sur des anomalies moléculaires tumorales, ce qui impliquera de réaliser un phénotypage moléculaire. Le dépistage d'un phénotype dMMR doit être systématique.

Références

1. Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M *et al.* Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2014;46:97–104. doi:10.1016/j.dld.2013.04.013
2. Chow JS, Chen CC, Ahsan H *et al.* A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996;25:722–8. doi:10.1093/ije/25.4.722
3. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S *et al.* Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2826–32. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00854.x
4. Legué LM, Bernards N, Gerritse SL *et al.* Trends in incidence, treatment and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in The Netherlands. *Acta Oncol Stockh Swed* 2016;55:1183–9. doi:10.1080/0284186X.2016.1182211

5. Faivre J, Trama A, De Angelis R *et al.* Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995-2002. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2012;48:1417–24. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.038

6. Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A *et al.* Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer* 2013;109:3057–66. doi:10.1038/bjc.2013.677

7. Hänninen UA, Katainen R, Tanskanen T *et al.* Exome-wide somatic mutation characterization of small bowel adenocarcinoma. *PLoS Genet* 2018;14:e1007200. doi:10.1371/journal.pgen.1007200

8. Laforest A, Aparicio T, Zaanan A *et al.* ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2014;50:1740–6. doi:10.1016/j.ejca.2014.04.007

9. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S *et al.* Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer* 2010;102:144–50. doi:10.1038/sj.bjc.6605449

10. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R *et al.* Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:1546–53. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1051

11. Aparicio T, Svrcek M, Henriques J *et al.* BIONADEGE: Genomic profiling of small bowel adenocarcinoma from the NADEGE prospective cohort. *J Clin Oncol* 2019;37:A4140.

12. Svrcek M, Jourdan F, Sebbagh N *et al.* Immunohistochemical analysis of adenocarcinoma of the small intestine: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2003;56:898–903. doi:10.1136/jcp.56.12.898

13. Aparico T, Henriques J, Manfredi S, *et al.* Small bowel adenocarcinoma: results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients. *Int J Cancer*. 2020.

14. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama* 2011;305:2304–2310.

15. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–23. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356

16. Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E *et al.* Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut* 2015;64:1578–83. doi:10.1136/gutjnl-2014-307348

17. Babba T, Schischmanoff O, Lagorce C *et al.* Small bowel carcinoma revealing HNPCC syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:325–8. doi:10.1016/j.gcb.2010.04.007

18. Locher C, Batumona B, Afchain P *et al.* Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2018;50:15–9. doi:10.1016/j.dld.2017.09.123

19. Elriz K, Carrat F, Carbonnel F *et al.* Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1823–6. doi:10.1097/MIB.0b013e31828c84f2

20. Piton G, Cosnes J, Monnet E *et al.* Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1730–6. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01847.x

21. Svrcek M, Piton G, Cosnes J *et al.* Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1584–92. doi:10.1097/MIB.0000000000000112

22. Askling J, Linet M, Gridley G *et al.* Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428–35. doi:10.1053/gast.2002.36585

23. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G *et al.* A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61:826–32. doi:10.1016/s0016-5107(05)00372-x

24. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E *et al.* Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643–53. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.057

25. Hadithi M, Heine GDN, Jacobs MAJM *et al.* A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;101:52–7. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00346.x

26. Ecker BL, McMillan MT, Datta J *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016;122:693–701. doi:10.1002/cncr.29840

27. Ewans J, Aparicio T, Le Malicot K *et al.* GLOBAL BALLAD: An International Rare Cancers Initiative trial to evaluate the potential benefit of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma (IRCI 002). Chicago: J Clin Oncol 2016. TPS4154.

28. Ecker BL, McMillan MT, Datta J *et al.* Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Cancer* 2017;123:967–76. doi:10.1002/cncr.30439

29. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ *et al.* Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol* 2006;29:225–31. doi:10.1097/01.coc.0000214931.01062.01

30. Overman MJ, Kopetz S, Wen S *et al.* Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113:2038–45. doi:10.1002/cncr.23822

31. Zaanan A, Costes L, Gauthier M *et al.* Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21:1786–93. doi:10.1093/annonc/mdq038

32. Zaanan A, Gauthier M, Malka D *et al.* Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011;117:1422–8. doi:10.1002/cncr.25614

33. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S *et al.* Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:2598–603. doi:10.1200/JCO.2008.19.7145

34. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L *et al.* A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012;23:561–6. doi:10.1097/CAD.0b013e328350dd0d

35. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR *et al.* North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2017;123:3494–501. doi:10.1002/cncr.30766

36. Overman MJ, Adam L, Raghav K *et al.* Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:139–44. doi:10.1093/annonc/mdx688

37. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT *et al.* Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer* 2017;123:1011–7. doi:10.1002/cncr.30445

38. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT *et al.* Phase II Study of Panitumumab in RAS Wild-Type Metastatic Adenocarcinoma of Small Bowel or Ampulla of Vater. *The Oncologist* 2018;23:277-e26. doi:10.1634/theoncologist.2017-0568

39. Rompteaux P, Gagnière J, Gornet JM *et al.* Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2019;45:331–5. doi:10.1016/j.ejso.2018.11.012

40. Liu Y, Yonemura Y, Levine EA *et al.* Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1184–92. doi:10.1245/s10434-018-6369-x

41. Overman MJ, Hu CY, Kopetz S *et al.* A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1439–45. doi:10.1245/s10434-011-2173-6

42. Overman MJ, Hu CY, Wolff RA *et al.* Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2010;116:5374–82. doi:10.1002/cncr.25324

43. Nicholl MB, Ahuja V, Conway WC *et al.* Small bowel adenocarcinoma: understaged and undertreated? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2728–32. doi:10.1245/s10434-010-1109-x

Annexe 1 : Classification TNM

Classification AJCC 2009 (7e édition)

pTis	Carcinome *in situ*
pT1	Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
- pT1a	Tumeur envahissant la muqueuse
- pT1b	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
pT2	Tumeur envahissant la musculeuse sans la dépasser
pT3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire non recouvert de péritoine (mésentère ou rétropéritoine*), ≤ 2 cm
pT4	Tumeur perforant le péritoine viscéral (T4a) ou infiltrant des organes (T4b) ou structures (autres anses intestinales, mésentère, rétropéritoine > 2 cm, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas)

** mésentère dans le cas du jéjunum ou de l'iléon, alors qu'il s'agit du rétropéritoine dans les zones du duodénum où la séreuse est absente.*

Adénopathies régionales

pN0	Pas de métastase ganglionnaire
pN1	1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
pN2	≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques

Métastases à distance

pM0	Pas de métastase à distance
pM1	Présence de métastase(s) à distance

Stadification AJCC 2009 – Cancer de l'intestin grêle

Stade UICC	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
Stade IIIB	T3, T4	N1	M0
Stade IIIC	Tout T	N2	M0
Stade IV	Tout	Tout N	M1

5

Les cinq points forts

- La localisation la plus fréquente des adénocarcinomes de l'intestin grêle est le duodénum.
- Des maladies prédisposantes inflammatoires chroniques ou génétiques sont responsables de 20 % des adénocarcinomes de l'intestin grêle.
- Après résection R0 l'invasion ganglionnaire est le principal facteur pronostique.
- La chimiothérapie adjuvante est recommandée avec un faible niveau de preuve pour les tumeurs de stade II T4 et de stade III.
- Au stade métastatique la chimiothérapie de première ligne recommandée est l'association fluoropyrimidine + oxaliplatine.

Notes

Bilan prétherapeutique et traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac

Aziz ZAANAN [1, 2]

[1] Service de gastroentérologie et oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France
[2] INSERM UMR-S1147, Université de Paris Descartes, France
aziz.zaanan@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le bilan pré-thérapeutique et la place de l'écho-endoscopie
- Connaître les indications et modalités de traitement péri-opératoire
- Connaître les indications et modalités du traitement post-opératoire exclusif

LIENS D'INTÉRÊT

Amgen, Baxter, Lilly, Merck Serono, MSD, Sanofi, Roche, Servier

MOTS-CLÉS

Cancer gastrique, chimiothérapie, radiochimiothérapie

ABRÉVIATIONS

JOG : jonction œsogastrique
RCT : radio-chimiothérapie
FU : 5-fluorouracil
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie
MSI : microsatellites instables
SSR : survie sans récidive
SG : : survie globale

Introduction

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 5e cancer le plus fréquent avec plus de 1 000 000 nouveaux cas en 2018 (130 000 cas en Europe) et correspond à la 3e cause de mortalité par cancer avec environ 780 000 décès par an [1]. En France, 6 600 nouveaux cas (ratio H/F : environ 2/1) et 4 400 décès ont été recensés en 2017 [2]. Le cancer de l'estomac est classiquement divisé en cancer du cardia (ou de la jonction œso-gastrique) et les cancers gastriques dits « distaux ». Bien que classés dans le même groupe pour la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), ces deux entités se distinguent par des facteurs de risque, des caractéristiques histo-pathologiques, des profils moléculaires, des évolutions épidémiologiques, des modalités thérapeutiques et un pronostic différents [3]. En France, l'incidence du cancer gastrique diminue régulièrement d'environ 1,5 %/an tandis que les cancers de la jonction œso-gastrique (JOG) sont en augmentation. La moitié des cas est diagnostiquée après 75 ans. Les facteurs de risque connus de l'adénocarcinome gastrique sont principalement l'infection à *Helicobacter pylori,* et à un moindre degré, les prédispositions génétiques ou antécédents familiaux, la gastrite atrophique auto-immune, l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac, l'infection à EBV, et les antécédents de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans). Le surpoids et le reflux gastro-œilsophagien sont les deux principaux facteurs de risque pour les adénocarcinomes de la JOG [3].

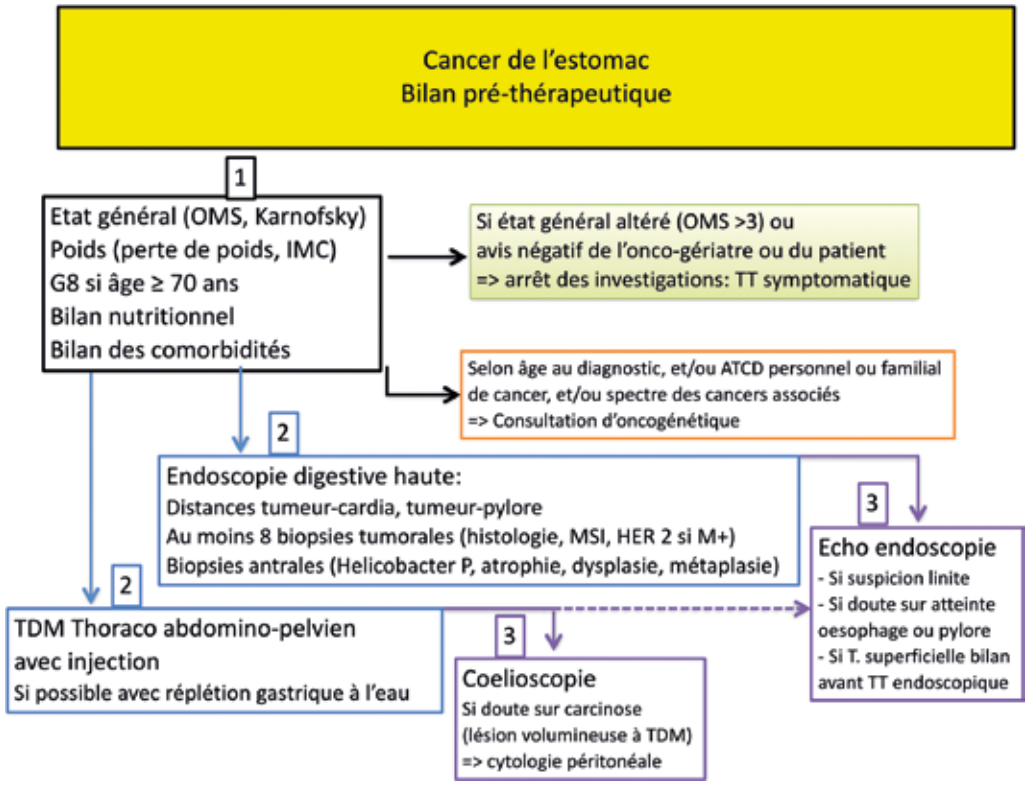
Bilan pré-thérapeutique

Les modalités de révélation du cancer gastrique peuvent se traduire par un syndrome ulcéreux, une dyspepsie, une altération de l'état général, un syndrome paranéoplasique (phlébite, acanthosis nigricans), une complication de type occlusion (surtout pour les tumeurs de la JOG ou prépylorique), hémorragie (anémie ferriprive, hématémèse/méléna) ou perforation (péritonite), ou par la manifestation d'une maladie métastatique (hépatomégalie, ascite, ganglion de Troisier). Il faut préciser que les signes révélateurs de la maladie sont souvent tardifs et peu spécifiques.

Le bilan initial comprend une étape diagnostique, un bilan d'extension et une évaluation pré-thérapeutique (**figure 1**).

Bilan diagnostique

Le diagnostic de cancer gastrique est fait lors d'une endoscopie digestive haute qui permet de décrire macroscopiquement la lésion et d'apprécier sa localisation par rapport au cardia et au pylore (informations nécessaires pour le type de chirurgie). Le diagnostic histologique repose sur la réalisation d'au moins 8 biopsies pour définir la différenciation tumorale et le type histologique (selon la classification de Lauren), et déterminer le statut HER2 (pour le traitement des formes métastatiques par trastuzumab) [3]. Les données récentes incitent également à déterminer le statut MSI (instabilité des microsatellites) en raison de l'impact probable sur le traitement péri-opératoire [4], le traitement possible par immunothé-



Abréviations : M+, métastatic; T, tumeur; ATCD, antécédent; TT, traitement

Figure 1 : Bilan pré-thérapeutique du cancer de l'estomac (extrait du thésaurus national de cancérologie : www.snfge.org/tncd)

rapie (en situation métastatique) ou le dépistage du syndrome de Lynch en cas de suspicion d'une prédisposition génétique.

En cas de suspicion de linite avec biopsies standard négatives, il est recommandé de réaliser des biopsies en puits pour atteindre la sous-muqueuse, des macrobiopsies à l'anse ou une ponction sous écho-endoscopie.

En cas de tumeur superficielle suspectée, il est recommandé de réaliser des biopsies multiples de l'antre et du fundus à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* et une éventuelle métaplasie avec dysplasie qui pourrait justifier la chirurgie première. Le nombre de biopsies au niveau de la lésion superficielle doit être limité pour diminuer le risque de fibrose qui pourrait compromettre le traitement endoscopique [3].

Bilan d'extension

Le bilan d'extension repose principalement sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, et si possible avec réplétion gastrique à l'eau. Cet examen est indispensable pour le bilan de la résécabilité et la recherche de métastases à distance (hépatiques, pulmonaires, ...). Ses performances pour préciser l'extension locale pariétale et ganglionnaire sont inférieures à celles de l'écho-endoscopie. La dilatation gastrique à l'eau augmente la sensibilité de l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies périgastriques.

L'écho-endoscopie est un examen opérateur-dépendant dont les indications sont les suivantes :

- Suspicion de linite sans histologie positive
- Suspicion de linite pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum
- Déterminer les indications de traitement endoscopique par mucosectomie ou dissection sous muqueuse en cas de tumeur superficielle
- Bilan d'extension locorégional (infiltration pariétale et ganglionnaire) d'une tumeur non métastatique en vue d'un traitement périopératoire. En revanche, l'écho-endoscopie ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique, et n'est pas utile pour les tumeurs évaluées T3 ou T4 sur le scanner qui suffit à poser l'indication d'une chimiothérapie périopératoire.

D'autres explorations qualifiées comme optionnelles par le thésaurus national de cancérologie (TNCD) peuvent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire [3] :

- Laparoscopie exploratrice avec lavage pour cytologie péritonéale : utile pour les tumeurs volumineuses dont la résécabilité est douteuse sur le scanner, et pour rechercher une carcinose péritonéale. Dans tous les cas, le premier temps chirurgical sera une cœlioscopie exploratrice.
- Échographie abdominale : utile à la caractérisation des images hépatiques dépistées au scanner ou à la détection de carcinose péritonéale (ascite, nodules du péritoine).

- IRM hépatique : elle n'est pas indiquée de façon systématique dans le bilan d'extension locorégional mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Tomographie par émission de positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas (faible sensibilité pour les tumeurs mucineuses).

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comporte plusieurs étapes (évaluation clinico-biologique, bilan d'opérabilité, recherche de prédisposition au cancer) qui sont indispensables à la prise en charge du patient :

- État général (indice OMS ou Karnofsky) ;
- Évaluation onco-gériatrique (score G8 pour les patients de plus de 70 ans) ;
- Évaluation nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, IMC, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, pré-albuminémie, bilan martial) ;
- Évaluation rénale, hépatique, pulmonaire (EFR, gaz du sang) et cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque) selon le terrain, les comorbidités et les traitements envisagés (protocole de chimiothérapie, radiothérapie, type de chirurgie).

Depuis 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent de réaliser, avant traitement par fluoropyrimidines, une recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure de l'uracilémie :

- En cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué ;
- En cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), une adaptation de doses doit être réalisée en prenant également en compte les autres facteurs de risque de toxicité (protocole de traitement, âge, état général du patient, etc.).

Enfin, dans la prise en charge globale du patient, une prédisposition au cancer gastrique doit être recherchée. Les deux principales formes héréditaires de cancers gastriques connues sont le syndrome de Lynch (type intestinal le plus souvent) et celles liées aux mutations du gène CDH1 (type diffus). Les patients doivent être adressés en consultation d'oncogénétique en cas de suspicion de prédisposition génétique au cancer de l'estomac sur la base de critères histologiques/moléculaires, âge au diagnostic, spectre des cancers associés et/ou antécédents familiaux (https://www.e-cancer.fr). Il est important de noter que la reconnaissance de ces différentes formes génétiques est essentielle en raison des enjeux à la fois pour les « cas index » (modalités de prise en charge et de dépistage spécifiques) et pour leurs apparentés (possibilité de réaliser des tests moléculaires ciblés afin d'identifier les personnes à risque). La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication dont l'efficacité doit être systématiquement contrôlée par un test respiratoire, est recommandée chez tous les sujets avec forme héréditaire de cancer gastrique. La recherche d'une infection à Helicobacter pylori est également recommandée, en dehors des formes héréditaires, chez les apparentés au 1er degré des patients atteints de formes « sporadiques » chez lesquels il existe une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique.

Traitement péri-opératoire

La chimiothérapie péri-opératoire des formes localisées de cancer gastrique est le traitement de référence qui présente le plus haut niveau de preuve (grade A) pour le TNCD (www.snfge.org/tncd). Cette indication repose initialement sur la publication de deux études randomisées de chimiothérapie péri-opératoire *versus* chirurgie seule ayant démontré l'efficacité de cette stratégie [5, 6]. Les protocoles de chimiothérapies utilisées dans ces deux études étaient une combinaison d'épirubicine-cisplatine-5-fluorouracile (ECF) et de 5-fluorouracile-cisplatine, respectivement. Dans ces 2 études randomisées, la survie sans récidive (SSR) et la survie globale (SG) étaient significativement allongées grâce à la chimiothérapie péri-opératoire (SG à 5 ans de 23 % et 24 % dans les bras « chirurgie », *versus* 36 % et 38 % dans les bras « chimiothérapie péri-opératoire ») (**tableau 1**). Le bénéfice semblait s'appliquer à toutes les tranches d'âge, aux 2 sexes, et à toutes les localisations tumorales (JOG et estomac). Une étude rétrospective de l'association des gastroentérologues oncologues (AGEO) avait suggéré la possibilité de remplacer le 5FU-cisplatine par le FOLFOX pour obtenir un meilleur profil de tolérance [7]. Plus récemment, l'étude randomisée FLOT4 du groupe allemand AIO a comparé chez 716 patients avec une tumeur résécable ≥ cT2 et/ou N+ (M0) une chimiothérapie périopératoire par ECF ou ECX (3 cures toutes les 3 semaines avant et après chirurgie) *versus* une association de 5FU-oxaliplatine-docétaxel (protocole FLOT, 4 cures toutes les 2 semaines avant et après chirurgie) [8]. Les résultats de cette étude communiqués au congrès de l'ASCO en 2017 et publiés dans le journal « Lancet » en 2019 ont montré la supériorité du protocole FLOT sur la réponse histologique complète (16 % *versus* 6 %), et les médianes de SSR (30 *versus* 18 mois ; HR, 0,75 ; IC95 % [0,62-0,91] ; p = 0,004), et SG (50 *versus* 35 mois ; HR, 0,77 ; IC95 %[0,63-0,94] ; p = 0,012) (**tableau 1**). Le taux de SG à 5 ans était de 45 % pour le FLOT *versus* 36 % pour le ECF/ECX. L'analyse des sous-groupes suggérait que tous les sous-groupes de patients bénéficiaient du FLOT, notamment les plus et moins de 70 ans, les petites et grosses tumeurs, ainsi que les formes intestinales et diffuses. Le taux de toxicité sévère était similaire dans les 2 groupes (27 %) ainsi que le taux de décès toxique (2 patients dans chaque bras, < 1 %). Le profil de tolérance était cependant différent avec plus de nausées/vomissements, anémie, et évènements thromboemboliques dans le bras ECF/ECX, et plus de diarrhée, neuropathie, neutropénie, et infections dans le bras FLOT. Le taux de neutropénie fébrile était de 2 % dans le bras FLOT (*versus* 1 % dans le bras ECX/ECF), sans qu'il y ait eu de recommandation systématique de G-CSF en prophylaxie primaire. La prescription de G-CSF était laissée libre à l'appréciation des investigateurs, et concernait 21 % et 34 % des patients au cours des traitements par ECF/ECX et FLOT, respectivement [8].

Tableau 1 : Essais de phase III évaluant les différentes stratégies thérapeutiques des formes localisées du cancer gastrique

STRATEGIES	Références (étude)	Stade Tumoral	Nbre de patients	Localisation JOG	Protocole de traitement	Taux SSR à 3 ans	HR (95% CI) p value	Taux SG à 5 ans	HR (95% CI) p value
Radiochimiothérapie postoperatoire	Macdonald *et al* 2001 [11] (INT-0116)	≥T3 et/ouN+ (curage D0: 54%)	556	20%	chirurgie seule		1,52 (1,23-1,86) p<0,001		1,35 (1,09-1,66) p=0,005
					FUFOL/45Gy				
Chimiothérapie postoperatoire	GASTRIC 2010 [9] (métanalyse)	"tumeur résécable"	3 781		chirurgie seule		0,82 (0,75-0,90) p<0,001	49,6%	0,82 (0,76-0,90) p<0,001
					chimiothérapie			55,3%	
	Noh *et al* 2014 [10] (CLASSIC) (Asie)	stade II-III (curage D2)	1 035	3%	chirurgie seule	60%	0,56 (0,44-0,72) p<0,001	69%	0,66 (0,51-0,85) p=0,0015
					XELOX	75%		78%	
Chimiothérapie périopératoire	Cunningham *et al* 2006 [5] (MAGIC)	stade II-III	503	26%	chirurgie seule		0,66 (0,53-0,81) p<0,001	23%	0,75 (0,60-0,93) p=0,009
					ECF			36,3%	
	Ychou *et al* 2011 [6] (FFCD-FNLCC	stade II-III	224	75%	chirurgie seule	19% (taux à 5 ans)	0,65 (0,48-0,89) p=0,003	24%	0,69 (0,50-0,95) p=0,02
					5FU-cisplatine	34% (taux à 5 ans)		38%	
	Al Batran *et al* 2019 [8] (FLOT4-AIO)	≥ cT2 et/ouN+	716	56%	ECF/ECX		0,75 (0,62-0,91) p=0,0036	36%	0,77 (0,63-0,94) p=0,012
					FLOT			45%	
Chimiothérapie vs radiochimiothérapie postopératoire	Cats *et al* 2018 [17] (CRITICS)	stade Ib-III	788	17%	ECF periopératoire	39% (taux à 5 ans)	0,99 (0,82-1,19) p=0,92	42%	1,01 (0,84-1,22) p=0,90
					ECF préop/RCT postop	38% (taux à 5 ans)		40%	
	Lee *et al* 2012 [15] (ARTIST) (Asie)	≥ stade Ib (curage D2)	458	0%	cape-cisplatine postop	74,2%	p=0,08 (sous groupe N+: p=0,04)		
					RCTpostop	78,2%			
	Park *et al* 2019 [16] (ARTIST2) (Asie)	stade N+/M0 (curage D2)	855	NC	S1 postop	64%			
					SOX postop	78%	S1 vs SOX: HR=0,62;p=0,02		
					SOX/RCT postop	73%	SOX/RCT vs SOX: HR=0,86;p=0,40		
Radiochimiothérapie Préopératoire (JOG)	Van Hagen *et al* 2012 [18] (CROSS)	Oesophage cT1N1 ou cT2-3/N0-1 (ADK: 75%)	366	80%	chirurgie seule		0,50 (0,36-0,69) p<0,001	34%	0,66 (0,49-0,87) p=0,003
					RCT preopératoire			47%	

Abréviations : RCT, radiochimiothérapie, JOG, jonction œsogastrique; SSR, survie sans récidive; SG, survie globale; ADK, adénocarcinome; NC, non communiqué SOX, S1+oxaliplatine+xeloda; ECF/ECX, Epirubicine+cisplatine+fluorouracile ou xeloda; XELOX, xeloda+oxaliplatine; cape, capécitabine

Traitement post-opératoire

Quel traitement adjuvant peut-on proposer aux patients n'ayant pas reçu de traitement préopératoire ?

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante (ou postopératoire) a démontré son efficacité pour les patients non traités en préopératoire. Une méta-analyse compilant les données individuelles de 3 838 patients inclus dans 17 essais randomisés a montré que la chimiothérapie postopératoire à base de 5FU (seul ou combiné à d'autres molécules cytotoxiques) était associée à un bénéfice statistiquement significatif en termes de SG (HR = 0,82 ; IC95 % [0,76-0,90] ; p < 0,001) et SSR (HR = 0,82 ; IC95 % [0,75-0,90] ; p < 0,001) par rapport à une chirurgie seule [9] (**tableau 1**). En population asiatique, l'essai de phase III CLASSIC a randomisé après gastrectomie (et curage ganglionnaire de type D2) les patients ayant un cancer gastrique stade II-IIIb entre chimiothérapie adjuvante par XELOX *versus* surveillance seule. Les résultats de cette étude ont montré que la chimiothérapie postopératoire permettait une amélioration significative de la SSR (HR, 0,58, 95 % CI 0,47–0,72; p < 0,0001) et la SG (HR 0,66, 95 % CI 0,51–0,85 ; p = 0,0015) (**tableau 1**). En comparant la chimiothérapie postopératoire et la chirurgie seule, les taux à 5 ans étaient de 68 %

vs 53 % pour la SSR, et 78 % *vs* 69 % pour la SG [10]. Dans cette étude, la chimiothérapie postopératoire était administrée chez la quasi-totalité des patients (> 90 %) [10], alors que la faisabilité d'une chimiothérapie post-opératoire dans les essais occidentaux n'est que de 50 % [5, 6, 8]. La principale explication réside dans le fait que la randomisation a lieu avant la chirurgie pour les études occidentales ayant évalué la chimiothérapie péri-opératoire, alors qu'elle intervient après la chirurgie pour les études asiatiques évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante. De ce fait, les patients trop fragiles après chirurgie qui ne supporteraient pas la totalité de la chimiothérapie post-opératoire ne sont pas inclus dans les essais adjuvants asiatiques.

Radiochimiothérapie adjuvante

L'étude de MadDonald est le seul essai randomisé de phase III ayant évalué l'intérêt de la radiochimiothérapie adjuvante (RCT) par rapport à la chirurgie seule [11]. Bien que les résultats de cet essai soient positifs avec une amélioration significative de la SSR et la SG, le niveau de recommandation de la RCT par le TNCD reste plus faible (grade B) que celui de la chimiothérapie péri-opératoire (grade A) (www.snfge.org/tncd) [3]. En effet, les critiques principales de cet essai portent sur 1) le curage ganglionnaire qui était insuffisant pour une majorité de patients (D0 dans 54 % des cas), 2) la technique de radiothérapie en 2D et, 3) la toxicité d'un schéma de chimiothérapie obsolète avec le FUFOL (5FU en bolus). Le taux de toxicité grade 3 et 4 lié à la RCT étaient de 41 % et 32 %, respectivement. Une actualisation des résultats, publiée en 2012 après un suivi médian de plus de 10 ans, a confirmé le bénéfice de la RCT par rapport à la chirurgie seule (SSR : HR, 1,51 ; IC95 % [1,25-1,83] ; p < 0,001) (SG : HR, 1,32 ; IC95 % [1,10-1,60] ; p = 0,0046) [12] (**tableau 1**). Cependant, l'analyse de sous-groupes de l'étude princeps suggérait que la RCT postopératoire n'était pas efficace chez les patients avec tumeur à cellules indépendantes et de sexe féminin [12]. Une étude rétrospective française suggère que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduirait la toxicité [13], et une étude comparative rétrospective hollandaise suggère un bénéfice de la RCT postopératoire en cas de résection R1 [14].

Quel type de traitement choisir en situation adjuvante ?

Quel type de traitement adjuvant doit-on privilégier chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, par exemple après chirurgie première justifiée par une occlusion ou une hémorragie ? chimiothérapie ou radiochimiothérapie ?

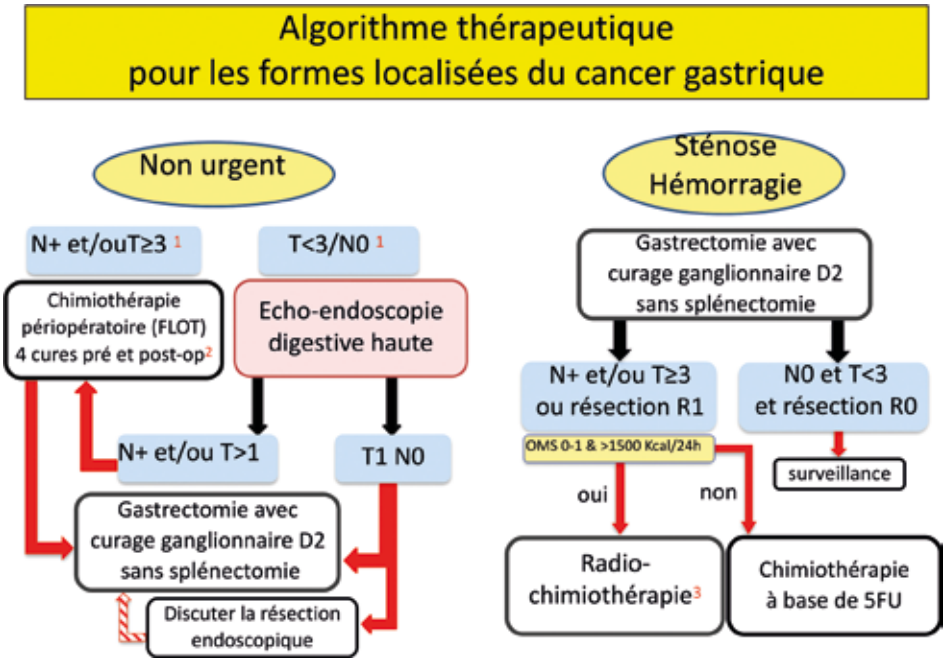
L'étude de phase III asiatique ARTIST qui a comparé une RCT *versus* chimiothérapie (xeloda-cisplatine) chez 458 patients opérés d'un cancer gastrique (avec curage ganglionnaire D2) n'a pas montré de différence significative en termes de SSR (p = 0,08) qui était l'objectif principal [15] (**tableau 1**). En revanche, en analyse de sous-groupes, les patients N+ sur la pièce opératoire, bénéficiaient davantage de la RCT par rapport à la chimiothérapie, et ce de façon significative en analyse multivariée (HR, 0,69 ; IC95 % [0,47-0,99] ; p = 0.047) [15]. Sur la base de ces données, une nouvelle étude asiatique a été menée (ARTIST2) pour évaluer l'intérêt de la RCT chez les patients N+ après gastrectomie et curage D2 [16]. Le *design* de cette étude de phase III comportait 3 bras de traitement postopératoire : S1 seul, S1+oxaliplatine (SOX) et S1+oxaliplatine+RT (SOX-RT). En termes de SSR, qui était l'objectif principal, la combinaison SOX était supérieure au S1 (HR : 0,62 ; p = 0,02), mais la RCT (SOX-RT) n'était pas supérieure à la combinaison SOX (HR : 0,86 ; p = 0,40) (**tableau 1**).

Dans l'étude récente de phase III CRITICS qui concernait une population occidentale, les patients étaient randomisés entre chimiothérapie péri-opératoire par ECX/EOX *versus* chimiothérapie préopératoire (ECX/EOX) avec RCT postopératoire. La seule différence dans la stratégie thérapeutique résidait donc dans le traitement postopératoire (chimiothérapie ou RCT). Cette étude était négative sur son objectif principal (SG) car elle n'a pas pu démontrer la supériorité du bras RCT postopératoire. La médiane de SG était de 43 mois dans le bras chimiothérapie péri-opératoire *versus* 37 mois dans le bras RCT postopératoire (HR, 1,01 ; CI 95 % 0,84–1,22 ; p = 0,90) [17] (**tableau 1**).

En résumé, les données de la littérature émanant des essais randomisés de phase III dont nous disposons à ce jour n'ont pas démontré la supériorité de la RCT postopératoire sur la chimiothérapie postopératoire (**tableau 1**). Les analyses de sous-groupes de ces essais sont attendues pour identifier les patients qui pourraient bénéficier davantage de la RCT postopératoire, notamment pour ceux à risque élevé de récidive locale (volumineuse tumeur, résection R1, envahissement ganglionnaire majeure ou curage ganglionnaire insuffisant, ...). Cependant, il est important aussi de préciser que les résultats des études asiatiques sont difficilement transposables à la population occidentale. Pour le TNCD, si les patients sont opérés d'emblée sans traitement préopératoire, la RCT reste l'option thérapeutique à privilégier (grade B) pour les tumeurs N+ et/ou ≥ T3, ou en cas de résection R1. Toutefois, cette indication ne peut être retenue que chez les patients en bon état général (OMS 0-1) avec un apport nutritionnel suffisant (> 1 500 kcal/24h). Si la RCT n'est pas retenue, la chimiothérapie postopératoire à base de 5FU (associé préférentiellement à l'oxaliplatine) pendant 6 mois est recommandée, sauf pour les tumeurs gastriques < T3/N0 qui bénéficieront d'une surveillance simple (www.snfge.org/tncd) [3] (**figure 2**). Ces stratégies doivent être discutées et validées en réunion de concertation multidisciplinaire avant tout traitement. L'étude de phase III PRODIGE 36 (GASTRICHIP) évalue l'intérêt de la chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) à l'oxaliplatine en complément de la résection chirurgicale des tumeurs gastriques localement avancées T3-T4 et/ou N+ et/ou avec cytologie péritonéale.

Particularités des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique

Les adénocarcinomes de la JOG sont les tumeurs qui se développent sur une zone « frontière » entre l'œsophage et l'estomac. Une définition anatomo-clinique a été proposée en 1996 par Siewert qui définit 3 types (Siewert I, II et III) selon la distance à 5 cm au-dessus ou au-dessous entre le centre de la tumeur et la ligne Z (jonction œso-gastrique anatomique). Comme rappelé plus haut, l'incidence des adénocarcinomes de la JOG est en augmentation alors que



1. Stade T et N estimés sur la TDM
2. À discuter en cas de tumeur MSI
3. La radiochimiothérapie ne semble pas bénéficier aux femmes avec adénocarcinome à cellules indépendantes

Figure 2 : Algorithme thérapeutique des formes localisées du cancer gastrique (extrait du thésaurus national de cancérologie: www.snfge.org/tncd)

celle du cancer gastrique est stable, voire en légère diminution dans les pays occidentaux. La prise en charge des adénocarcinomes de la JOG reste débattue en raison justement de sa localisation anatomique. En effet, les patients avec adénocarcinome de la JOG ont été inclus dans les essais randomisés ayant évalué à la fois les stratégies thérapeutiques du cancer de l'estomac et de l'œsophage.

Dans les deux essais de phase III ayant démontré la supériorité de la chimiothérapie péri-opératoire par rapport à la chirurgie seule, les patients avec adénocarcinome de la JOG représentaient respectivement 26 % [5] et 75 % [6] de la totalité des patients inclus. Dans l'étude plus récente FLOT4 ayant comparé deux protocoles de chimiothérapie péri-opératoire et démontré la supériorité du FLOT sur l'ECX/ECF, les patients avec adénocarcinome de la JOG représentaient plus de la moitié (56 %) de la population [8] (**tableau 1**).

Pour les cancers de l'œsophage, le traitement de référence pour les formes localisées repose sur les résultats de l'étude de phase III CROSS ayant démontré la supériorité de la RCT préopératoire (paclitaxel+carboplatine/41,4 Gy) par rapport à la chirurgie seule en termes de SG (HR, 0,66 ; 95 % IC [0,49-0,87] ; p = 0,003) [18] (**tableau 1**). En analysant les caractéristiques de la population étudiée, on observe que les adénocarcinomes représentaient 75 % des formes histologiques, et que les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia représentaient respectivement 58 % et 23 % des localisations tumorales. En analyse de sous-groupe, l'amplitude du bénéfice apporté par la RCT préopératoire semblait cependant plus marquée en cas de carcinome épidermoïde.

Au total, sur la base de ces essais de phase III (**tableau 1**), la chimiothérapie péri-opératoire ou la RCT préopératoire peuvent être considérées comme deux options thérapeutiques de référence pour les adénocarcinomes de l'œsophage et de la JOG. Les essais randomisés actuellement en cours (ESOPEC trial : NCT02509286 ; NEOAEGIS trial : NCT01726452) et comparant ces 2 approches thérapeutiques permettront à l'avenir de définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour ces patients.

Perspectives

Le traitement de référence des formes localisées de cancer gastrique repose sur la chimiothérapie péri-opératoire. Une question récurrente dans nos réunions de concertation pluridisciplinaire concerne l'intérêt de changer le protocole de chimiothérapie en post-opératoire quand celui-ci n'a pas donné de réponse satisfaisante en situation préopératoire. Il n'existe à ce jour aucune donnée pour recommander une attitude spécifique dans cette situation, et des études de stratégie sont attendues pour répondre à cette question.

Les thérapies ciblées ne sont pas indiquées pour le traitement des formes localisées de cancer gastrique. Une étude de phase III publiée en 2017 n'a pas montré de bénéfice à rajouter un anticorps monoclonal anti-angiogénique (bévacizumab) à une chimiothérapie péri-opératoire [19]. Le trastuzumab, qui est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, a démontré son efficacité en association avec une chimiothérapie de première ligne chez les patients présentant une tumeur surexprimant

cette protéine [3]. Des études sont actuellement en cours pour évaluer cette thérapie ciblée dans les formes localisées de cancer gastrique.

Les analyses *post hoc* des essais randomisés ayant évalué l'intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire (MAGIC) ou adjuvante (CLASSIC) ont montré que l'instabilité des microsatellites (MSI) était associée à un meilleur pronostic chez les patients traités par chirurgie seule, et à un plus mauvais pronostic pour ceux traités par chimiothérapie [4]. Ces résultats amènent à discuter de l'intérêt d'une chimiothérapie cytotoxique en situation néo-adjuvante et/ou adjuvante pour les patients avec un cancer gastrique localisé de phénotype MSI [3]. Par ailleurs, le phénotype MSI semble être un facteur prédictif majeur de réponse à l'immunothérapie. Sur la base de ces constatations, des essais prospectifs sont actuellement en cours pour évaluer la place de l'immunothérapie dans les formes localisées de cancer gastrique (étude NEONIPIGA, NCT04006262).

Conclusion

La prise en charge des adénocarcinomes gastriques repose sur un bilan diagnostique avec la réalisation de biopsies multiples (type histologique et profil moléculaire) et un bilan d'extension avec la réalisation d'un scanner thoraco-abdominopelvien (recherche de lésions à distance) +/- associé à une écho-endoscopie digestive haute (bilan d'extension locorégional, et aussi proximale et distale en cas de linite). Les autres explorations sont à discuter au cas par cas (laparoscopie exploratrice, IRM hépatique, TEP scan, ...). En fonction de la stratégie thérapeutique proposée et des comorbidités, le bilan pré-thérapeutique doit comporter une évaluation clinico-biologique complète ainsi qu'une recherche des facteurs de risque ou prédisposition associés. Depuis 2018, il est recommandé de dépister un déficit en DPD par le dosage de l'uracilémie en cas de traitement envisagé à base de fluoropyrimidines. Le traitement de référence proposé par le TNCD pour les formes localisées de cancer gastrique > T1 ou avec atteinte ganglionnaire repose sur la chimiothérapie péri-opératoire avec le protocole FLOT. En cas de chirurgie première pour des raisons de complications de type occlusion ou hémorragie, un traitement postopératoire doit être envisagé, soit par radio-chimiothérapie si le patient est en bon état général avec un support nutritionnel satisfaisant, soit par chimiothérapie adjuvante seule à base de 5FU si les critères précités ne sont pas satisfaits. Ces stratégies thérapeutiques doivent être discutés et validés en réunion de concertation pluridisciplinaire avant tout traitement.

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
2. INCa. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer. 2018.
3. Zaanan A, Bouche O, Benhaim L *et al*. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 2018;50:768-779.
4. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A *et al*. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol 2019;JCO1901124.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al*. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP *et al*. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-1721.
7. Mary F, Zaanan A, Boige V *et al*. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. Dig Liver Dis 2016;48:1498-1502.
8. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C *et al*. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393:1948-1957.
9. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T *et al*. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010;303:1729-1737.
10. Noh SH, Park SR, Yang HK *et al*. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1389-1396.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al*. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.
12. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG *et al*. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327-2333.
13. Dahan L, Atlan D, Bouche O *et al*. Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:11-15.
14. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP *et al*. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014;21:1107-1114.
15. Lee J, Lim DH, Kim S *et al*. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol 2012;30:268-273.
16. Park SH, Zang DY, Han B *et al*. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). Journal of Clinical Oncology 2019;37:15_suppl, 4001-4001
17. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT *et al*. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:616-628.
18. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ *et al*. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084.
19. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC *et al*. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. Lancet Oncol 2017;18:357-370.

5

Les cinq points forts

- En France, l'incidence du cancer gastrique diminue régulièrement tandis que celle des cancers de la jonction œso-gastrique est en augmentation.
- Le bilan d'extension doit comporter un scanner abdomino-pelvien.
- Une écho-endoscopie digestive haute évaluant l'extension pariétale et ganglionnaire est réalisée pour confirmer un diagnostic de tumeur T1.
- Le traitement de référence pour les cancers gastriques non métastatiques > T1 ou avec atteinte ganglionnaire est la chimiothérapie péri-opératoire par le protocole FLOT.
- Chez les patients opérés d'emblée (occlusion ou hémorragie) avec tumeur ≥ T3 et/ou N+ et/ou R1, une radiochimiothérapie ou une chimiothérapie post-opératoire est proposée.

L'adénocarcinome pancréatique non métastatique : place de la chirurgie de première intention

Antonio SA CUNHA

Centre hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse - Groupe Hospitalier Sud - 12 Avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif
antonio.sacunha@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères de qualité du bilan préopératoire
- Connaître la définition d'une tumeur résécable d'emblée, *borderline* ou localement avancée
- Connaître les indications et les modalités du traitement adjuvant

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant expert : Merck, Baxter
Cours, formations : Celgene, Merk, Roche
Invitation à des congrès : Eumedica, BIOMUP, Servier

MOTS-CLÉS

Adénocarcinome du pancréas, chirurgie, chimiothérapie

ABRÉVIATIONS

ADKP : Adénocarcinome du pancréas
TDM : Tomodensitométrie
AMS : Artère mésentérique supérieure
TC : Tronc cœliaque
AHC : Artère hépatique commune
VMS : Veine mésentérique supérieure
VP : Veine porte

Introduction

En France, le taux incidence de l'adénocarcinome du pancréas (ADKP) est en augmentation continue depuis 1990 (+ 2,7 % par an chez l'homme et 3,8 % chez la femme entre 1990 et 2018), avec 14 000 nouveaux cas en 2017. Les progrès réalisés, ces dernières années, n'ont que peu modifié le pronostic de l'ADKP.

Le traitement de référence des formes résécables repose sur l'association de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante. La réalisation d'un traitement adjuvant permet d'améliorer la survie globale et sans récidive (1, 2).

Cependant au moment du diagnostic, la grande majorité des ADKP sont non résécables du fait de l'existence d'une extension métastatique (hépatique le plus souvent) et/ou d'une extension locorégionale (ganglionnaire et vasculaire) (3).

Le bilan d'imagerie a pour objectif d'éliminer une extension à distance et d'apprécier les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires (Veine porte, veine mésentérique supérieure, artère mésentérique supérieure, artère hépatique, tronc cœliaque). Dans les formes non métastatiques, l'analyse précise des rapports vasculaires de la tumeur permet d'identifier les formes résécables pour lesquelles la chirurgie de première intention demeure le standard.

L'objectif de la chirurgie de l'ADKP est une exérèse R0 avec la morbi-mortalité la plus faible possible. La chimiothérapie adjuvante doit être réalisée chez tous les malades, indépendamment du statut N0/N+ et R0/R1 (2). Cependant celle-ci est souvent non réalisée en raison des suites des pancréatectomies (morbidité élevée, altération de l'état général).

Ce texte traite du bilan préopératoire, de la classification des ADKP non métastatiques en fonction des rapports vasculaires, des indications chirurgicales et du traitement adjuvant.

Bilan préopératoire

Une fois le diagnostic ADKP fait, le bilan préopératoire d'un ADKP comporte un bilan d'opérabilité et de résécabilité. Les objectifs de ce bilan sont d'éliminer les contre-indications opératoires :

- Un risque opératoire élevé (état général du malade, dénutrition, comorbidités) ;
- La présence d'une maladie métastatique (métastases hépatiques, carcinose péritonéale).

Une fois les contre-indications éliminées, le bilan de résécabilité a pour objectif d'apprécier l'extension locorégionale (vaisseaux, organes adjacents) afin d'identifier les malades chez lesquels une résection R0 est possible.

Quel bilan pour évaluer la résécabilité ?

Le bilan de résécabilité doit être récent, un délai supérieur à 3 ou 4 semaines entre l'examen et l'intervention augmente le risque de trouver une contre-indication à la résection lors de la laparotomie.[4]

La réalisation du bilan imagerie et son interprétation doivent être standardisées. L'évaluation définitive de la résécabilité doit être réalisée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'oncologues, radiologues et chirurgiens.

La tomodensitométrie (TDM) et l'IRM sont les deux examens de première intention pour le bilan diagnostique et d'extension. Leur efficacité pour évaluer la résécabilité est similaire (5, 6). La TDM, en raison d'une meilleure accessibilité, est l'examen le plus utilisé en France.

Si la lésion n'est pas visible au TDM (tumeur < 2 cm ou isodense au parenchyme pancréatique), l'IRM ou l'échoendoscopie peuvent être réalisées en deuxième intention.

L'IRM hépatique permet de détecter des métastases hépatiques chez 10 % des malades avec une TDM normale, permettant ainsi d'éviter une laparotomie inutile (7).

Les protocoles de TDM et IRM pour l'évaluation de la résécabilité des ADKP sont maintenant bien standardisés (5, 6).

Le protocole de TDM recommandé est un examen biphasique par angioscanner multidetecteur :

- avec épaisseur de coupes submillimétriques (0,5 - 1 mm)
- phase parenchymateuse pancréatique (40 à 50 secondes après l'administration intraveineuse de contraste)
- phase veineuse portale, environ 65 à 70 secondes après l'administration de produit de contraste.

Pour compléter l'acquisition d'images, le post-traitement va consister en l'optimisation des reconstructions MIP (Maximum Intensité Projection) pour l'étude vasculaire.

Quels renseignements doit comporter le compte-rendu radiologique ?

Le compte-rendu de la TDM doit être standardisé afin d'évaluer la résécabilité et de faciliter la décision thérapeutique (5).

L'évaluation morphologique doit renseigner :

- La taille, le caractère hypo, iso ou hyperdense, la localisation (tête, uncus, corps, queue) de la tumeur.
- Les modifications de calibre, l'obstruction, la sténose de la voie biliaire et du canal de Wirsung.
- L'anatomie artérielle (existence d'une variante anatomique, artère hépatique droite).
- L'existence d'une sténose athéromateuse ostiale ou la présence d'un ligament arqué (Tronc cœliaque).
- La présence ou non d'un contact artériel, le degré du contact artériel (< 180° *vs* ≥ 180°), la présence ou non d'une disparité de calibre ou d'une irrégularité.
- La présence ou non d'un contact veineux (veine porte, veine mésentérique supérieure, confluent spléno-mésaraique), le degré du contact veineux (< 180° *vs* ≥ 180°), la présence ou non d'une disparité de calibre, d'une irrégularité, d'une thrombose.
- L'existence ou non d'une atteinte extra-pancréatique (métastases hépatiques, carcinose péritonéale, ascite, adénopathies suspectes et leur localisation, envahissement d'organes de voisinage).

Enfin le compte-rendu morphologique doit comporter une conclusion faisant une synthèse du bilan morphologique.

Classification des ADKP non métastatiques (figures 1 et 2)

Les ADKP du pancréas non métastatiques sont classés en fonction des rapports vasculaires identifiés à l'issue du bilan morphologique.

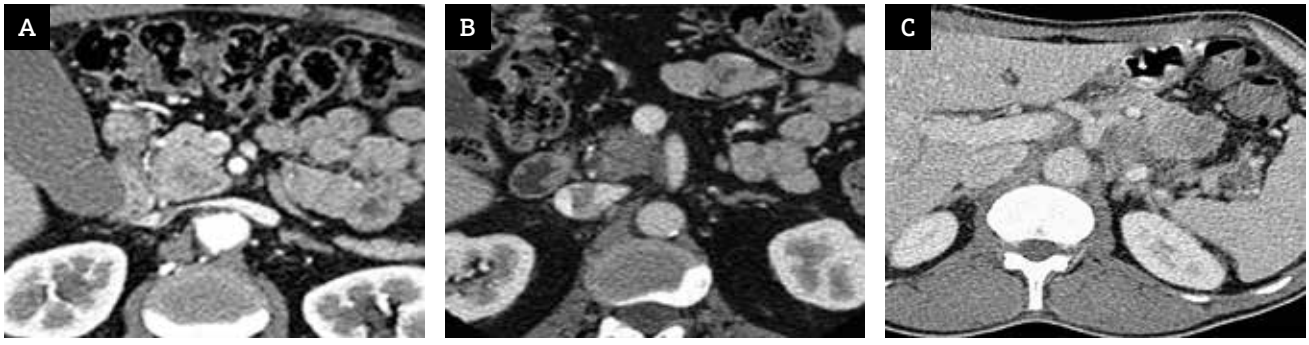
Différentes classifications ont été proposées, actuellement celle qui est la plus utilisée est celle du NCCN (8) :

Un ADKP est jugé résécable en l'absence d'atteinte vasculaire (artérielle et veineuse) ou en présence d'une atteinte veineuse < 180°sans irrégularité du calibre veineux. Pour ce type de tumeurs une chirurgie de première intention doit être proposée (9, 10).

Un ADKP est classé *borderline* en présence :

- d'une atteinte veineuse < 180° avec irrégularité du calibre veineux ;
- ou d'une atteinte veineuse ≥ 180° ;
- et/ou d'une atteinte artérielle < 180°(AMS, TC) ;

Figure 1



A - Tumeur de la tête du pancréas résécable (pas atteinte vasculaire)

B - Tumeur de la tête du pancréas *Borderline* (atteinte artère mésentérique inférieure ≤ 180°)

C - Tumeur du corps du pancréas localement avancé (atteinte du Tronc cœliaque inférieure > 180°)

Figure 2 : Classification NCCN des adénocarcinomes du pancréas non métastatique

Contact vasculaire (NCCN)

	Résécable	*Borderline*	Localement avancé
VMS/VP	Absent Ou < 180° sans irrégularité veineuse	< 180° avec irrégularité veineuse ≥ 180°	Thrombose Atteinte des veines jéjunales
AMS	Absent	< 180°	≥180°
AHC	Absent	Court reconstructible	Non reconstructible
TC	Absent	< 180°	≥180°

VMS/VP : veine mésentérique supérieure
AMS : artère mésentérique supérieure
TC : Tronc cœliaque
AHC : artère hépatique commune

- et/ou d'une atteinte artérielle courte, reconstructible de l'artère hépatique commune.

Il s'agit dans ce cas de tumeurs potentiellement résécables mais avec un risque très élevé de résection R1. Les recommandations actuelles sont de proposer un traitement d'induction (Chimiothérapie +/- Radiochimiothérapie). Un nouveau bilan morphologique, réalisé à l'issue de ce traitement d'induction, permettra de juger de la réponse et de proposer une chirurgie aux patients répondeurs (9, 10).

Enfin un ADK du pancréas est classé localement avancé en présence :

d'une thrombose veineuse non reconstructible et/ou d'une atteinte des premières veines jéjunales ;

et/ou d'une atteinte artérielle ≥ 180° (AMS, TC) ;

et/ou d'une atteinte AHC non reconstructible.

Le traitement des ADKP localement avancés repose sur la chimiothérapie, la probabilité d'avoir une chirurgie secondaire est ici de l'ordre de 10 % (9, 10).

À noter que, pour un ADK du pancréas gauche, la présence d'une atteinte de la veine et/ou de l'artère spléniques, et ce quel que soit le degré d'envahissement, ne sont pas des critères de non-résécabilité. Ces patients sont candidats à une chirurgie de première intention.

Principes et objectifs de la chirurgie d'un ADKP

Le traitement des ADKP résécables associe une exérèse chirurgicale à une chimiothérapie adjuvante. L'objectif de la chirurgie est une exérèse R0, avec une morbi-mortalité la plus faible possible pour permettre aux malades de recevoir la chimiothérapie adjuvante (9, 10).

La duodénopancréatectomie céphalique est l'intervention de référence des ADK de la tête du pancréas. Le curage ganglionnaire inclus les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b et doit comporter au minimum 15 ganglions (11).

Elle doit comporter la résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (9, 10).

Pour les ADK du pancréas gauche, l'intervention recommandée est la splénopancréatectomie gauche. Le curage ganglionnaire inclus les relais 10,11,18 (9, 10).

L'encrage de la pièce opératoire est conseillé pour permettre une analyse anatomopathologique précise des limites chirurgicales (12).

Chimiothérapie adjuvante

La chirurgie demeure le seul traitement offrant une chance de guérison pour les malades ayant un adénocarcinome du pancréas résécable. Cependant la survie à 5 ans après chirurgie seule est d'environ 10 % (1, 2).

Une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine ou de fluoropyridine améliore de manière significative la survie globale et sans récidive (1, 2).

Dans l'étude de phase III CONKO 001, les patients ont été randomisés pour recevoir de la gemcitabine (1 000 mg/m^2 J1, J8, J14/4 sem. x 6) ou une simple surveillance. Cette étude concluait à une amélioration significative de la survie sans récidive (13,4 mois *versus* 6,9 mois, p < 0,001) et de la survie globale (22,8 *versus* 20,2 mois, p = 0,005) dans le groupe des malades ayant reçu la gemcitabine en adjuvant. Dans cette étude, le bénéfice de survie était présent dans tous les sous-groupes de malades, en particulier N0/N+ et R0/R1 (2).

L'essai ESPAC 3 a randomisé les patients entre 5-FU et AF [schéma de la Mayo clinic (6 cycles)] et gemcitabine (1 000 mg/m^2 J1, J8, J14/4 sem. x 6). Le critère principal était la SG. La médiane de SG était de 23 mois dans le bras 5FU/AF et de 23,6 mois (95 % CI, 21,4-26,4) dans le bras gemcitabine (p = 0,39). Un événement indésirable grave était noté chez 14 % des patients du bras 5FU/AF *versus* 7,5 % ceux du bras gemcitabine (P < 0,001) (13).

L'essai ESPAC 4 a randomisé les patients entre gemcitabine (1 000 mg/m^2 J1, J8, J14/4 sem. x 6) seule ou associée à de la capecitabine (1 660 mg/m^2 oral, pendant 21 jours suivi de 7 jours d'arrêt). Le critère principal était la survie globale. La médiane de survie globale était de 28 mois (95 % CI 23,5–31,5) dans le groupe gemcitabine plus capecitabine *versus* 25,5 mois (22,7–27,9) dans le groupe gemcitabine seule (*hazard ratio* 0,82 [95 % CI 0,68–0,98], p= 0·032) (14). Les résultats de cette étude ont

été très critiqués en particulier en raison de l'absence de différence de survie sans récidive (15).

L'essai PRODIGE 24 a montré que comparé à la gemcitabine, le FOLFIRINOX modifié (pas de bolus et dose réduite d'irinotecan) augmentait la médiane de survie sans récidive (21,6 *versus* 12,8 mois, HR : 0,58, p < 0,0001) et de survie globale (54,4 *versus* 35 mois. HR: 0,64, p = 0,003) chez les patients ayant un statut ECOG PS 0–1. Ce bénéfice de survie était retrouvé dans tous les sous-groupes de patients (16).

Enfin les résultats de l'essai APACT ont été présentés à l'ASCO en 2019, comparant la gemcitabine seule ou associée au nab-placitaxel (125 mg/m^2 J1-8-15 / 28j). Le critère principal était la survie sans récidive. Cette étude est négative sur son critère principal, avec une médiane de survie sans récidive 19,4 *vs* 18,8 mois HR : 0,88 [0,729-1,063] *p* = 0,1824, respectivement dans le bras avec et sans nab-placitaxel (17).

Après exérèse d'un ADKP, une chimiothérapie adjuvante est recommandée chez tous les malades.

Le FOLFIRINOX modifié est le nouveau standard thérapeutique pour les patients en bon état général (ECOG PS 0-1).

Pour les malades avec un ECOG PS > 1, une chimiothérapie par gemcitabine ou fluoropyrimoidine est recommandée (9).

Quelle que soit la chimiothérapie, la réalisation du traitement adjuvant complet est plus importante que le délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie (dans les 3 mois) (18).

Conclusion

L'examen de première intention pour le bilan diagnostique et d'extension d'un ADKP est la TDM dont le protocole de réalisation et l'interprétation doivent être standardisés. Chez les malades non métastatiques, l'analyse des rapports vasculaires permet de déterminer les tumeurs résécables, *borderline* et localement avancé. La chirurgie de première intention ne s'adresse qu'aux patients ayant une tumeur résécable à l'issue du bilan d'imagerie.

Après l'exérèse d'un ADKP, la chimiothérapie adjuvante doit être réalisée chez tous les malades car elle permet d'améliorer significativement la survie globale et sans récidive.

Références

1. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K *et al*. European Study Group for Pancreatic C. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001;358:1576–85.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K *et al*. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473–81.
3. Siegel RL, Miller KD et Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34.
4. Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andrén-Sandberg A *et al*. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. Br J Surg. 2016
5. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM *et al*. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology report- ing template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. Gastroenterology 2014;146:291–304, e291.
6. Zins M, Matos C et Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. Radiology. 2018 May;287(2):374-390.
7. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A *et al*. Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. AJR Am J Roentgenol. 2018 Nov;211(5):W217-W225.
8. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A *et al*. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:1028–61
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P *et al*. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guide- lines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5), http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295, v56-68.
10. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Bauguion L *et al*. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR,UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Dig Liver Dis. 2018 Dec;50(12):1257-1271.
11. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M *et al*. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a con- sensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;156:591–600.
12. Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP *et al*. Prognostic value of resection margin involvement after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: updates from a French prospective multicenter study. Ann Surg 2017;266:787–96
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D *et al* Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073–81.
14. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW *et al*. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a mul- ticentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011–24.
15. Conroy T, Gourgou S et Malka D. Traitement adjuvant du cancer du pancréas: CAP ou pas CAP? Hépato-Gastro Oncologie Dig 2017;24:532–8.
16. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC *et al*. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.
17. A. Margaret *et al*., ASCO® 2019, Abs #4000
18. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP *et al*. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504–12

5

Les cinq points forts

- La résécabilité d'un adénocarcinome du pancréas doit être évaluée en RCP avec un scanner pancréatique datant de moins de 4 semaines et réalisé selon un protocole standardisé.
- En l'absence de métastase à distance, l'analyse des rapports vasculaires de la tumeur, permet de déterminer la résécabilité de l'adénocarcinome du pancréas.
- Un adénocarcinome du pancréas est jugé résécable et opéré d'emblée en l'absence de contact vasculaire (artériel et veineux) ou si le contact veineux (veine porte- veine mésentérique supérieure) est inférieur à 180° et sans déformation de la paroi veineuse.
- En cas de doute sur la résécabilité (tumeur *borderline*), un traitement d'induction doit être proposé.
- La chimiothérapie adjuvante, idéalement par mFOLFIRINOX, améliore la survie globale et sans récidive des malades opérés d'un adénocarcinome du pancréas.

Notes

Place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique

Pascal ARTRU

Hopital privé Jean mermoz 55 avenue Mermoz 69008 Lyon
dr.artru@wanadoo.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir identifier les patients éligibles à un traitement d'entretien ou à une pause thérapeutique
- Connaître les différents schémas des traitements d'entretien
- Connaître le rythme de surveillance pendant la pause thérapeutique
- Connaître les indications de reprise de la chimiothérapie

LIENS D'INTÉRÊT

Roche, Servier, Amgen, Pierre Fabre, Bayer, Baxter, Sanofi

MOTS-CLÉS

Induction. Entretien, Pause thérapeutique

ABRÉVIATIONS

CCRM cancer colorectal métastatique
SSP survie sans progression
SG survie globale
HR hazard ratio
IC intervalle de confiance
NS non significatif

Introduction

En cette deuxième décennie du XXIe siècle, la médiane de survie globale des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM) est supérieure à 30 mois dans les derniers essais randomisés, voire plus de 40 mois pour des populations sélectionnées. Sachant que la majorité des patients ne pourra être candidate à une chirurgie des métastases, seule voie de guérison, la qualité de vie des patients sous chimiothérapie paraît un enjeu prioritaire. Le maintien d'une polychimiothérapie pendant toute cette période de survie semble impossible, en raison de la lassitude physique et psychologique des patients, mais aussi en raison du risque d'apparition de toxicités cumulatives et peut-être d'un risque de développement plus rapide de résistance aux traitements. Un allégement thérapeutique (dit traitement d'entretien ou de maintenance), après une chimiothérapie d'induction ayant permis le contrôle de la maladie, s'impose donc comme une priorité à intégrer dans nos stratégies thérapeutiques, le *graal* de la pause thérapeutique sans détriment de survie devant être envisagé dès que les conditions le permettent.

Nous avons réalisé une revue récente des essais thérapeutiques publiés sur cette thématique de façon à essayer de dégager des critères de choix thérapeutique pour nos patients.

Traitement d'entretien ou pause avec l'oxaliplatine

La neurotoxicité cumulative de l'oxaliplatine, imposant souvent l'arrêt de ce médicament avant tout échappement thérapeutique, a conduit à proposer des essais stratégiques de type «*stop and go*» avec l'oxaliplatine, c'est-à-dire intégrant des temps de chimiothérapie avec, puis sans oxaliplatine afin d'optimiser l'efficacité de cette molécule tout en limitant sa neurotoxicité.

- Le premier a été l'essai OPTIMOX 1 qui randomisait en première ligne de traitement de patients atteints de CCRM, une chimiothérapie par FOLFOX 4 jusqu'à progression ou toxicité *versus* un bras expérimental dit OPTIMOX comprenant une phase d'induction avec 6 cures de FOLFOX 7 puis un traitement d'entretien par LV5FU2 pendant 3 mois puis une réintroduction du FOLFOX (1) lors de la progression. L'absence de différence de survie globale (19,3 mois *versus* 21,2 mois ; p= 0,49) et de survie sans progression (9,0 mois *versus* 8,7 mois ; p= 0,47), ainsi qu'un meilleur profil de tolérance dans le bras OPTIMOX validait pour la première fois une stratégie on/off ou «*stop and go*» avec l'oxaliplatine.

- Cet essai a été reproduit quelques années plus tard aux USA avec l'étude CONCept (rajoutant du bevacizumab dans les deux bras) qui a abouti aux mêmes conclusions. Pour mémoire, ce dernier essai a démontré au passage l'inutilité d'un traitement par perfusion de calcium et magnésium en prévention de la toxicité neurologique de l'oxaliplatine (2).

▪ L'essai OPTIMOX 2, de plus petite taille, a voulu alors comparer un traitement de type OPTIMOX 1 à une chimiothérapie d'induction par FOLFOX pendant 6 cycles suivie d'une pause thérapeutique complète prédéfinie (quelle que soit la réponse au traitement d'induction) puis d'une reprise de chimiothérapie par FOLFOX en cas de progression significative (3). Cet essai a trouvé un effet délétère de la pause complète avec un temps de contrôle de la maladie significativement inférieur dans ce bras (9,2 *versus* 13,1 mois ; p= 0,046) ; la survie globale était également inférieure à celle du bras avec traitement d'entretien par 5-FU (19,5 mois *versus* 23,8 mois ; p= 0,42).

Une analyse conjointe des 184 patients ayant eu une pause thérapeutique complète de plus de 3 mois parmi les 822 patients inclus dans les deux essais OPTIMOX 1 et 2 a montré qu'une telle pause était tout de même possible sans minorer la survie mais uniquement chez les patients ayant reçu déjà 6 mois de chimiothérapie et ayant normalisé leur ACE durant les 3 premiers mois de traitement, et avec une réponse ou une stabilité sous chimiothérapie (4).

▪ Toujours avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (associée à du 5-flourouracile (5-FU) ou à de la capecitabine), le vaste essai de phase III anglais COIN a également évalué une chimiothérapie continue *versus* un traitement intermittent, avec arrêt de l'oxaliplatine après 12 semaines chez les patients bien contrôlés et reprise de l'oxaliplatine au moment de la progression. Bien que la non-infériorité de ce bras expérimental n'ait pu être démontrée en ce qui concerne la survie globale (15,8 mois *vs* 14,4 mois ; *Hazard Ratio* (HR) : 1,084, IC80 % : 1,008–1,165), une analyse de sous-groupes pré-planifiée a suggéré que les patients avec un taux de plaquettes élevé (> 400 000/mm^3) à l'inclusion avaient un mauvais pronostic en cas de traitement intermittent et devaient, par conséquent, recevoir un traitement en continu (5).

La principale critique pouvant être formulée à l'encontre des essais français et anglais est l'existence d'une randomisation à l'initiation de la chimiothérapie, avec attribution du traitement d'entretien (OPTIMOX 1) ou de la pause thérapeutique complète (OPTIMOX 2, COIN), quelle que soit la réponse à la chimiothérapie d'induction. Ainsi, des patients progressifs sous chimiothérapie d'induction pouvaient avoir un allègement du traitement, aux conséquences délétères compte tenu de leur mauvais pronostic. Par la suite, la plupart des essais stratégiques ne randomiseront la question d'un traitement d'entretien ou d'une pause qu'après une période de chimiothérapie initiale et en ne sélectionnant que les patients répondeurs ou stables sous ce traitement.

▪ Enfin plus récemment, une étude chinoise a randomisé après un traitement d'induction par XELOX ou FOLFOX de 18 à 24 semaines un traitement d'entretien par capécitabine seule *versus* pas de traitement. L'étude, qui a inclus 274 patients, confirmait le bénéfice du traitement d'entretien en matière de survie sans progression (objectif principal, 6,4 mois *vs* 3,4 mois HR 0.54, p < 0,001) et avec une tendance à l'amélioration de la survie globale (25,6 *versus* 23,3 mois, HR 0,85, p= 0,22) (6).

Pause thérapeutique avec l'irinotecan

Avant l'ère des thérapies ciblées, une seule étude randomisée a exploré une stratégie intégrant la pause thérapeutique avec une chimiothérapie à base d'irinotecan. Il s'agissait d'une phase III italienne comparant chez 337 patients un traitement continu par LV5FU2-irinotécan au même traitement réalisé de manière séquentielle et alternant avec une pause thérapeutique complète tous les deux mois (deux mois de traitement/deux mois de pause/deux mois de traitement...). Les résultats ne montraient pas de différence de survie globale (18 mois pour le traitement continu *versus* 17 mois en séquentiel ; HR : 0,88; IC95 % : 0,69–1,14) (7).

En revanche, aucun essai n'a étudié l'intérêt d'un traitement d'entretien par du 5-FU après traitement d'induction associant 5-FU et irinotecan.

Traitement d'entretien ou pause avec le bevacizumab

L'avènement de l'association FOLFOX-bevacizumab comme chimiothérapie de première ligne de référence aux États-Unis ont suscité de nombreux essais évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien ou d'une pause thérapeutique complète en intégrant cet agent antiangiogénique. Ceci paraissait d'autant plus justifié que le bevacizumab se prête aisément à des schémas de maintenance avec possibilité d'injections espacées (7,5 mg/kg IV tous les 21 jours) et que ses principales toxicités se dévoilent essentiellement durant les 3 premiers mois de traitement et ne concernent donc pas la phase d'entretien. À ce jour, 7 essais randomisés évaluant un traitement de maintenance comportant du bevacizumab ont été présentés en congrès ou ont été publiés.

Traitement d'entretien par bevacizumab en monothérapie

Actuellement quatre études de phase III (7-10) ont évalué le bevacizumab en monothérapie comme traitement d'entretien (**tableau 1**).

▪ La plus ancienne est l'étude espagnole MACRO (8). Après une période d'induction par 6 cycles de Xelox-bevacizumab, 480 patients étaient randomisés entre la poursuite de la même chimiothérapie ou un traitement d'entretien par bevacizumab seul. L'objectif principal était de montrer une non-infériorité du bras bevacizumab seul pour ce qui est de la survie sans progression. L'étude ne permettait pas de conclure à une non-infériorité formelle (intervalle de confiance trop large) mais excluait une différence de survie sans progression supérieure à 3 semaines et donnait donc un signal positif en faveur de la monothérapie par bevacizumab en tant que traitement de maintenance. Toutefois, le schéma de l'étude n'est pas exempt de critique car il aurait été souhaitable de comparer le bevacizumab à un deuxième bras contrôle sans aucun traitement (pause complète) afin de démontrer l'intérêt de l'agent antiangiogénique en entretien.

▪ Une étude suisse a voulu ensuite démontrer la non-infériorité d'une pause complète par rapport à un entretien par bevacizumab en monothérapie chez les patients stabilisés ou répondeurs après une période d'induction de 4 à 6 mois par une chimiothérapie combinée au bevacizumab (9). L'essai, dont l'objectif principal était le temps à progression, était négatif car en faveur du

Tableau 1 : Tableau des essais de phase III avec bevacizumab monothérapie en entretien

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
8.	MACRO	480	Bev. *Vs.* Poursuite CT	SSP (non inf)	XELOX X 6	± HR1,10 IC95 [0,89-1,35]
9.	SAKK	262	Pause *vs.* Bev	SSP (non inf)	CT + Bev 4-6 mois	NEG HR0,74 IC95 [0,58-0,96]
10.	AIO 0207	840 ➔ 473	Pause (A) *vs.* Bev (B) *vs.* CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à Échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	*B* vs. *C* : HS 1,02 (NS) *A* vs *C* : HR 1,27 (p=0,05)
11.	PRODIGE 9	494	Bev *vs.* Pause	Temps de contrôle de la maladie	FOLFIRI + Bev X12	NEG HR 0,98 (NS)

CT: chimiothérapie, vs: versus, *Bev: bevacizumab*

bevacizumab (2,9 mois pour la pause *versus* 4,1 mois pour le bevacizumab ; HR : 0,74 ; IC95 % : 0,58-0,96) mais les auteurs ont souligné l'absence de gain de survie globale significatif dans le bras traitement d'entretien contenant l'antiangiogénique (25,1 mois *versus* 22,8 pour le bras pause ; p= 0,2) et le coût important engendré par la poursuite du bras avec cette thérapie ciblée.

▪ L'étude allemande plus récente, AIO 0207, a répondu aux critiques de l'essai MACRO qui ne comprenait pas de bras contrôle sans chimiothérapie et a proposé un *design* à 3 bras : après 24 semaines d'induction par un traitement de type 5FU-oxaliplatine-bevacizumab, 473 patients étaient randomisés entre un traitement d'entretien par 5FU-bevacizumab ou bevacizumab seul ou une pause thérapeutique complète, avec réintroduction de la chimiothérapie initiale à progression (10). L'objectif principal était de démontrer une non-infériorité quant au temps jusqu'à échec de la stratégie après réintroduction de la chimiothérapie complète à base d'oxaliplatine entre le bras pause, le bras bevacizumab et comme standard désigné, le bras 5FU-bevacizumab. Cet essai n'a, de nouveau, pas atteint son objectif pour ce qui concerne la pause thérapeutique qui s'est révélée inférieure au 5FU-bevacizumab en ce qui concerne le temps jusqu'à échec de la stratégie et de survie sans progression sous traitement d'entretien (**tableau 1**). Il existait toutefois une non-infériorité du bevacizumab seul *versus* le traitement d'entretien combiné, mais qui n'était pas cliniquement très pertinente. Il faut signaler cependant un faible taux de réintroduction de la chimiothérapie à base d'oxaliplatine après traitement d'entretien (37 %), et notamment un taux de réintroduction significativement inférieur dans le bras 5FU-bevacizumab (21 %) par rapport aux bras bevacizumab (43 %) et pause complète (45 %). Ceci a pu défavoriser les patients ayant reçu le traitement d'entretien combiné. Au final, aucun bénéfice de survie globale ne se dégageait en faveur d'un des trois bras (survie médiane aux alentours de 23 mois).

▪ Enfin les groupes coopérateurs français ont publié l'année dernière les résultats de l'étude PRODIGE 9 (11). Après une chimiothérapie initiale par 12 cures de FOLFIRI-bevacizumab et uniquement en cas de réponse ou stabilité sous traitement. la randomisation des 491 patients s'est faite entre un traitement d'entretien par bevacizumab ou une pause complète, avec réintroduction de la chimiothérapie complète initiale à progression dans les deux bras. L'objectif principal était, comme dans l'essai allemand, le temps de contrôle de la maladie avec une hypothèse de supériorité du bras entretien par rapport à la pause. Au final, l'essai est négatif, les temps de contrôle de la maladie étant largement supérieurs aux estimations initiales (15 mois dans les deux bras). De même les survies sans progression étaient très similaires (9,2 mois *versus* 8,9mois respectivement pour le bras entretien *versus* pause) comme les survies globales (27,6 *versus* 28,5 mois). Pour mémoire, cet essai pourrait pour la première fois valider le concept de réintroduction de l'irinotecan dans cette pathologie.

Au total, aucun de ces essais n'a permis de montrer de façon formelle l'intérêt d'un traitement d'entretien par bevacizumab en monothérapie.

Traitement d'entretien par bevacizumab en combinaison

Outre l'étude allemande, deux autres études de phase III ont évalué l'intérêt du bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie en guise de traitement d'entretien.

▪ La plus applicable aux pratiques actuelles est l'étude hollandaise CAIRO3 (12). Cet essai a randomisé près de 600 patients répondeurs ou stables après 4 mois de chimiothérapie (6 cycles de CAPOX-bevacizumab) entre un traitement d'entretien par capécitabine-bevacizumab (avec un schéma original de capécitabine en continu à la dose de 625 mg/m^2 2 fois par jour) et une pause complète, avec réintroduction de la chimiothérapie initiale au moment de la progression dans les deux bras. L'objectif principal correspondait à l'équivalence du temps jusqu'à échec de la stratégie entre les deux bras. Il existait un gain net en termes de temps jusqu'à échec de la stratégie, mais également en termes de survie sans progression en faveur du bras d'entretien, avec une tendance non significative à une augmentation de la survie globale (**tableau 1**). Dans cet essai CAIRO 3 étaient également analysées les médianes de survie globale en fonction du type de réponse au traitement d'induction. De façon attendue, les meilleures survies étaient obtenues en cas de réponse tumorale objective au traitement

Tableau 2 : Tableau des essais de phase III avec bevacizumab + autre en entretien

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
12.	CAIRO 3	538	CT + Bev. *Vs.* pause	Temps jusqu'à échec stratégie (supériorité)	XELOX + Bev X 6	+ HR 0,67 P<0,0001
10.	AIO 0207	840 ➔ 473	Pause (A) *vs.* Bev (B) *vs.* CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	*B* vs. *C* : HR 1,02 (NS) *A* vs *C* : HR 1,27 (p=0,05)
13.	DREAM	700 ➔ 452	Bev + erlotinib *vs.* Bev	SSP	CT + Bev	+ HR 0,77 (p=0,012)

d'induction (*versus* les patients justes stabilisés sous induction), en cas de métastases métachrones et, en cas de lésions métastatiques synchrones, chez les patients ayant une tumeur primitive colorectale réséquée.

▪ L'essai DREAM a randomisé, quant à lui, 452 patients contrôlés par une chimiothérapie d'induction à base de bevacizumab (Folfox, Xelox ou Folfiri) entre un traitement d'entretien associant bevacizumab et erlotinib (inhibiteur oral de tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)) et un traitement d'entretien par du bevacizumab seul (13). L'essai était positif pour son objectif principal, la survie sans progression, et l'était également en survie globale de la maintenance avec les deux thérapies ciblées (**tableau 2**). Toutefois, l'erlotinib ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du CCRM, les conclusions de l'essai ne sont pas adaptables à notre pratique quotidienne.

Traitement d'entretien ou pause avec les anticorps anti-EGFR

Il n'existe actuellement aucune étude randomisée de phase III évaluant l'intérêt potentiel d'un traitement d'entretien intégrant un anticorps anti-EGFR. Cette problématique suscite pourtant des interrogations quotidiennes en cas de choix initial d'une chimiothérapie avec anticorps anti-EGFR chez les patients ayant une tumeur RAS non muté. Plusieurs études de phase II randomisées sont disponibles avec les deux anticorps monoclonaux commercialisés.

Essais avec le cetuximab

▪ La première est l'essai britannique COIN B qui, sur un faible effectif de 169 patients avec tumeur KRAS exon 2 sauvage et après une chimiothérapie d'induction par FOLFOX-cetuximab de 12 semaines, a comparé une stratégie de pause complète à un traitement d'entretien par cetuximab seul. Une réintroduction de la chimiothérapie combinée complète était effectuée en cas de progression tumorale selon les critères RECIST (malades évalués toutes les 6 semaines durant la pause) (14). Cette étude suggère la supériorité du traitement d'entretien par cetuximab par rapport à la pause complète en ce qui concerne la survie jusqu'à échec du traitement (14,3 mois *versus* 12,2 mois), la survie sans progression (5,8 mois *versus* 3,1 mois) et la survie globale (22,2 mois *versus* 16,8 mois). Le temps sans chimiothérapie cytotoxique dans les 6 premiers mois était également plus long chez les patients avec traitement d'entretien.

▪ Plus récemment l'essai espagnol MACRO2, ayant inclus 193 patients (KRAS exon 2 sauvage), a comparé, après un traitement initial par 8 cycles de FOLFOX-cetuximab, et avec une randomisation 2 sur 1, le cetuximab seul en entretien ou la poursuite de la chimiothérapie complète (15). L'objectif principal était de démontrer une absence de différence de plus de 15 % du taux de survivants sans progression à 9 mois en défaveur du bras cetuximab seul. L'étude était positive avec des résultats non statistiquement différents entre les deux bras sur tous les critères de jugement, à savoir le taux de patients sans progression à 9 mois (63,6 % *versus* 71,9 % ; p= 0,25), la survie sans progression (médiane de 8,9 mois *versus* 9,8 mois ; p= 0,09) et la survie globale médiane (médiane de 23,6 *versus* 22,2 mois ; p= 0,54). Ces résultats nécessitent bien sûr d'être confirmés par une étude de phase III mais sont un signal fort en faveur du traitement d'entretien par cetuximab.

▪ En France, l'essai TIME (PRODIGE 28) évalue dans une population RAS sauvage, et après chimiothérapie d'induction par 8 cycles de FOLFIRI-cetuximab, un traitement d'entretien par cetuximab seul face à une pause thérapeutique. Les inclusions sont désormais terminées.

Essais avec le panitumumab

▪ Début 2018 à l'ASCO GI avaient été présentés les résultats de SAPPHIRE qui viennent d'être publiés (16). Cette étude, peu originale dans son concept mais inédite avec ce protocole, a clairement démontré qu'après 3 mois de traitement d'induction par FOLFOX-panitumumab en première ligne pour des patients atteints de CCRM RAS sauvage, la poursuite du même traitement n'apportait rien en termes de survie sans progression par rapport au passage à un traitement d'entretien par LV5FU2-panitumumab.

▪ L'essai VALENTINO était une phase II multicentrique italienne visant à évaluer si chez des patients atteints de CCRM RAS sauvage, après une chimiothérapie d'induction par FOLFOX-panitumumab de 4 mois, un traitement d'entretien par panitumumab était non inférieur à un traitement type LV5FU2-panitumumab (17). Chez les 229 patients randomisés, le bras monothérapie était en fait inférieur au bras combiné avec comme taux de survie sans progression à 10 mois (objectif principal de l'essai) 49 % *versus* 60 % (HR 1.51, p= 0.01).

▪ Dans une démarche logique l'essai PanaMa en cours en Allemagne comparera dans la même situation en traitement d'entretien la combinaison 5FU/AF-panitumumab à la même sans anti-EGFR.

Toutefois, si un traitement d'entretien par anticorps anti-EGFR est validé à l'avenir, il restera le problème de la gestion des effets secondaires cutanés au long cours qui limitent l'intérêt de ces thérapies ciblées dans cette situation où la qualité de vie est l'objectif principal de la désescalade thérapeutique.

Une autre option pourrait être le changement de thérapie ciblée après la phase d'induction avec un passage de l'anti-EGFR au bevacizumab. Là encore aucune phase III n'est disponible mais l'étude de phase II randomisée italienne MACBETH des Italiens a démontré la faisabilité de cette approche (18). Dans cet essai de faible envergure (116 patients à l'induction, 78 en maintenance) les patients bénéficiaient en première ligne d'un traitement agressif par FOLFOXIRI-cetuximab avant d'être randomisés après 4 mois entre une maintenance par cetuximab seul ou un switch vers le bevacizumab seul. L'objectif principal était le taux de survie sans progression à 10 mois qui était de 50 % pour le bras cetuximab *versus* 40 % dans le bras bevacizumab mais avec des médianes de survie sans progression et de survie globale équivalentes. Le taux de réintroduction du traitement initial était meilleur à progression dans le bras bevacizumab.

En pratique, une pause thérapeutique complète : pour qui, quand et comment ?

La pause thérapeutique ne peut être décidée et annoncée d'emblée lors d'une consultation d'annonce mais peut éventuellement être évoquée comme une possibilité future. Elle ne pourra pas être proposée aux patients ayant un pronostic sévère d'emblée (patients avec tumeur BRAF muté, patients très symptomatiques ou patients avec volumineuse masse tumorale et/ou des critères biologiques défavorables). En cas de pause thérapeutique, il faut maintenir une surveillance rapprochée et prévenir le patient d'un risque de ré-évolution rapide et de la nécessité de reprendre une chimiothérapie intensive à ce moment. La pause n'est pas synonyme de guérison et doit être expliquée comme telle au patient dont la reprise d'une vie normale est à discuter au cas par cas (reprise d'activités professionnelles, vacances...).

Les conclusions du Thésaurus national de cancérologie Digestive (TNCD 2019) vis-à-vis d'une pause thérapeutique doivent être respectées :

- « E**n cas de contrôle de la maladie ou de réponse objective après 4 à 6 mois sous CT** : la pause thérapeutique doit être discutée avec le patient avec réévaluation tous les 2 mois jusqu'à progression selon les critères RECIST (par rapport à la meilleure réponse). Les facteurs prédictifs de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien sont : réponse partielle ou complète, LDH et phosphatases alcalines normales, état général OMS 0-1, taux de plaquettes initial non augmenté, un ou deux organes paucimétastatiques, normalisation ou forte baisse de l'ACE à 3 mois du début de la CT (recommandation : grade C).

Principales Références

1. Tournigand C, Cervantes A, Figer A *et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. J Clin Oncol 2006 ;24 :394-400.
2. Hochster HS, Grothey A, Hart L *et al.* Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. Ann Oncol 2014 ;25 :1172-8.
3. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G *et al.* Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009 ; 27 :7527-33.
4. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C *et al.* Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. Oncologist 2011 ;16 :1228-38.
5. Adams R, Meade AM, Seymour MT *et al.* Intermittent *versus* continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncol 2011 ;12 :642-53.
6. Luo HY, Li YH, Wang W, Wang ZQ, Yuan X *et al.* Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. Ann Oncol 2016; 27:1074-81.
7. Labianca R, Sobrero A, Isa L *et al.* Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol 2011 ;22 :1236-42.
8. Diaz Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B *et al.* First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. Oncologist 2012 ;17 :15-25.
9. Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R *et al.* Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Ann Oncol Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):709-14. doi: 10.1093/annonc/mdv011. Epub 2015 Jan 20.
10. Heggewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. See comment in PubMed Commons belowLancet Oncol 2015 13):1355-69:. Epub 2015 Sep 8
11. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J *et al.* Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). J Clin Oncol 2018;36:674-681.
12. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ *et al.* Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015;385:1843-52.
13. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, Schethauer W, Vernerey D *et al.* Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:1493-505
14. Wasan H, Meade AM, Adams R *et al.* Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014 ;15 :631-9.
15. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C *et al.*; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. Eur J Cancer 2018;101:263-272.

16. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, Kotaka M, Kuroda H *et al.* SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer 2019;119:158-167.

17. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S *et al.* Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jul 3. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.

18. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F *et al.* Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4:529-536.

5.

Les cinq points forts

- Un traitement d'entretien peut être envisagé après une période d'induction en général d'au moins 6 mois chez les patients contrôlés (répondeurs ou stables).
- Une chimiothérapie d'entretien (allègement thérapeutique) s'impose lorsque le traitement d'induction a une toxicité limitante (comme celle de l'Oxaliplatine).
- Le traitement d'entretien par la combinaison 5FU-bevacizumab est le mieux évalué dans les essais publiés. La place des anti-EGFR reste à définir dans ces stratégies.
- La pause complète doit être réservée aux maladies contrôlées avec réponse objective en RECIST au traitement d'induction et après une période minimale de 6 mois de traitement.
- Sous pause ou traitement d'entretien, le patient reste en surveillance stricte tous les deux à 3 mois et doit reprendre une chimiothérapie en cas de progression RECIST.

Conduite à tenir devant des métastases hépatiques de primitif inconnu

Frédéric DI FIORE

Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, IRON group, Rouen University Hospital, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine and Department of Hepatogastroenterology, 76000, Rouen

frederic.difiore@chu-rouen.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la place de la biopsie hépatique
- Connaître l'imagerie complémentaire à réaliser
- Connaître la place des examens endoscopiques digestifs
- Connaître les indications de traitement en l'absence de primitif retrouvé

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun pour le sujet

MOTS-CLÉS

Non

ABRÉVIATIONS

Non

Introduction

Les cancers de primitifs inconnus ou indéterminés (CPI) sont caractérisés par l'existence d'un syndrome métastatique sans primitif identifié après un bilan clinique, biologique et d'imagerie complet (1). L'analyse de 12 séries autopsiques a montré que le site primitif pouvait finalement être identifié dans 25 % des cas, le plus souvent au niveau bilio-pancréatique, colique et pulmonaire (1-6).

En considérant la performance des méthodes diagnostiques actuelles, les CPI représentent environ 3 à 5 % des cancers et se placent ainsi entre le huitième et dixième rang d'incidence au niveau mondial selon les sources, cette fréquence pouvant être par ailleurs sous-estimée par les cas où le primitif supposé est déclaré comme diagnostic principal (6). L'analyse histologique couplée à l'étude d'un panel de marqueurs en immunohistochimie (IHC) est une étape déterminante et indispensable qui permet de rattacher dans certains cas la maladie métastatique à un site primitif potentiel non détecté par le reste du bilan (1, 7-9).

Au plan conceptuel, deux principales théories gravitent autour de la genèse des CPI. La première suggère que la maladie métastatique s'est développée à partir d'un site primitif indétectable alors que la seconde s'appuie sur une maladie métastatique à part entière dont le développement s'est fait sans primitif.

Au plan physiopathologique et moléculaire, la carcinogenèse des CPI est encore mal connue et les mécanismes aboutissant à une prolifération tumorale métastatique multi-sites sans site primitif détectable restent encore mal documentés. En effet, si l'activation de certaines voies biologiques est fréquemment observée comme l'angiogenèse dans 50-90 % des tumeurs, la surexpression d'oncogènes dans 10-30 %, de l'hypoxie dans 15-25 % et/ou d'effecteurs intracellulaires comme AKT et les MAPK dans 20-35 %, les altérations moléculaires retrouvées au sein des CPI demeurent très hétérogènes et aucune n'est à ce jour considérée comme spécifique (10).

Au plan clinique, il est admis qu'environ la moitié des patients avec un CPI ont une maladie métastatique diffuse multi-sites lors de la prise en charge initiale, le reste ayant une atteinte focalisée sur un site ou quelques sites métastatiques touchant le foie, le poumon, les os ou les ganglions. Au final, 2 principales formes de CPI sont considérées : (i) les CPI de pronostic favorable, représentant 20-25 % des cas, et correspondant volontiers à des tumeurs différenciées, de présentation proche des situations métastatiques avec primitifs connus, chimiosensibles et pour lesquelles *in fine* les modalités de prise en charge seront préférentiellement orientées par le site primitif suggéré par l'ensemble du bilan ; (ii) les CPI de pronostic défavorable, majoritaires, caractérisés le plus souvent par une atteinte métastatique importante et pour lesquels les recours thérapeutiques sont restreints (1, 6). Dans cette dernière situation, la poly-chimiothérapie à base de sels de platine est à considérer en première intention en sachant que les modalités thérapeutiques optimales ne sont pas codifiées. Le pronostic global des CPI reste très sombre avec une médiane de survie globale variant de 4 à 10 mois et un taux de survie prolongée à 5 ans inférieur à 10 %.

Le diagnostic de CPI

Le diagnostic de CPI repose sur 2 critères : la présence d'une maladie métastatique qui doit être histologiquement confirmée et l'absence de primitif détectable après un bilan clinique et paraclinique adéquat, comportant des examens systématiques et d'autres à réaliser en fonction du contexte (1, 6).

L'analyse histologique : La biopsie +/- exérèse d'une lésion métastatique est systématique pour confirmer le diagnostic et orienter vers le possible tissu d'origine. Dans un premier temps, l'analyse histologique permet de classer le CPI selon différentes catégories : les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés (60 %), les carcinomes peu différenciés ou indifférenciés (30-35 %), les carcinomes épidermoïdes (5 %), et les carcinomes à différenciation neuroendocrine (2 %) (1,6,9). Dans certains cas, les CPI sont d'origine mixte regroupant notamment les carcinomes adénosquameux, les adénocarcinomes avec composante neuroendocrine ou les carcinomes sarcomatoïdes. Le second temps de l'analyse repose sur l'étude en immunohistochimie (IHC) de l'expression de marqueurs protéiques dans le but de préciser la possible origine primitive du CPI. Cette étape est également importante afin d'écarter les principaux diagnostics différentiels tels que les lymphomes et les tumeurs germinales pour lesquels une prise en charge spécifique et potentiellement curable est possible.

L'analyse en IHC ne pouvant intégrer tous les marqueurs d'emblée, l'étude d'un panel d'anticorps dirigés contre les cytokératines, famille regroupant environ 20 protéines dont le niveau d'expression varie en fonction du type tissulaire et cellulaire, est réalisé en première intention avec notamment les cytokéraines CK7 et CK20 (1,6,9). La cytokératine CK7 est préférentiellement exprimée dans les tumeurs situées sur la partie proximale du tube digestif, les cholangiocarcinomes et les tumeurs du pancréas, ainsi que les cancers pulmonaires, de l'ovaire, de l'endomètre et du sein. La cytokératine CK20 est en revanche plus spécifiquement exprimée dans les tumeurs du tube digestif distal et les cancers urothéliaux. Ainsi un profil CK20+/CK7- est en faveur d'une origine colorectale, ce profil étant observé dans environ 75 % à 95 % des tumeurs. Dans ce cas, un marquage complémentaire de l'homéodomaine caudale-2 (CDX-2), facteur de transcription du gène homebox impliqué dans l'organogenèse intestinale et exprimé dans les colonocytes normaux et les tumeurs colorectales, est recommandé pour confirmer l'orientation colorectale du CPI. En revanche, le profil CK20-/CK7+ oriente vers un spectre plus large de cancers tels que les cancers du bilio-pancréatique mais également pulmonaires, du sein, de l'ovaire. Dans ce contexte, l'étude complémentaire des marqueurs de la *thyroid transcription factor-1* (TTF-1) est utile, un profil CK7+/TTF1+ étant observée dans environ 85 % des cancers pulmonaires. Dans le cas particulier de suspicion de carcinose péritonéale primitive en lien avec un mésothéliome, l'étude histologique couplée à l'analyse en IHC des marqueurs MOC-31, des récepteurs aux œstrogènes, de la *calretinin and Wilms tumor*-1 est réalisée pour permettre de distinguer le mésothéliome d'un carcinome séro-papillaire. La **figure 1** reprend l'algorithme habituellement proposé dans le cadre de l'analyse histologique et IHC des CPI (1,6,9). Bien entendu, les résultats de l'analyse histologique doivent être intégrés aux données clinico-biologiques et d'imagerie.

Au plan moléculaire, les altérations présentes au sein des métastases de CPI ne semblent pas significativement différentes de celles observées en cas de primitifs connus. Une étude sur 41 lésions de CPI et 186 métastases de 10 primitifs connus a ainsi montré

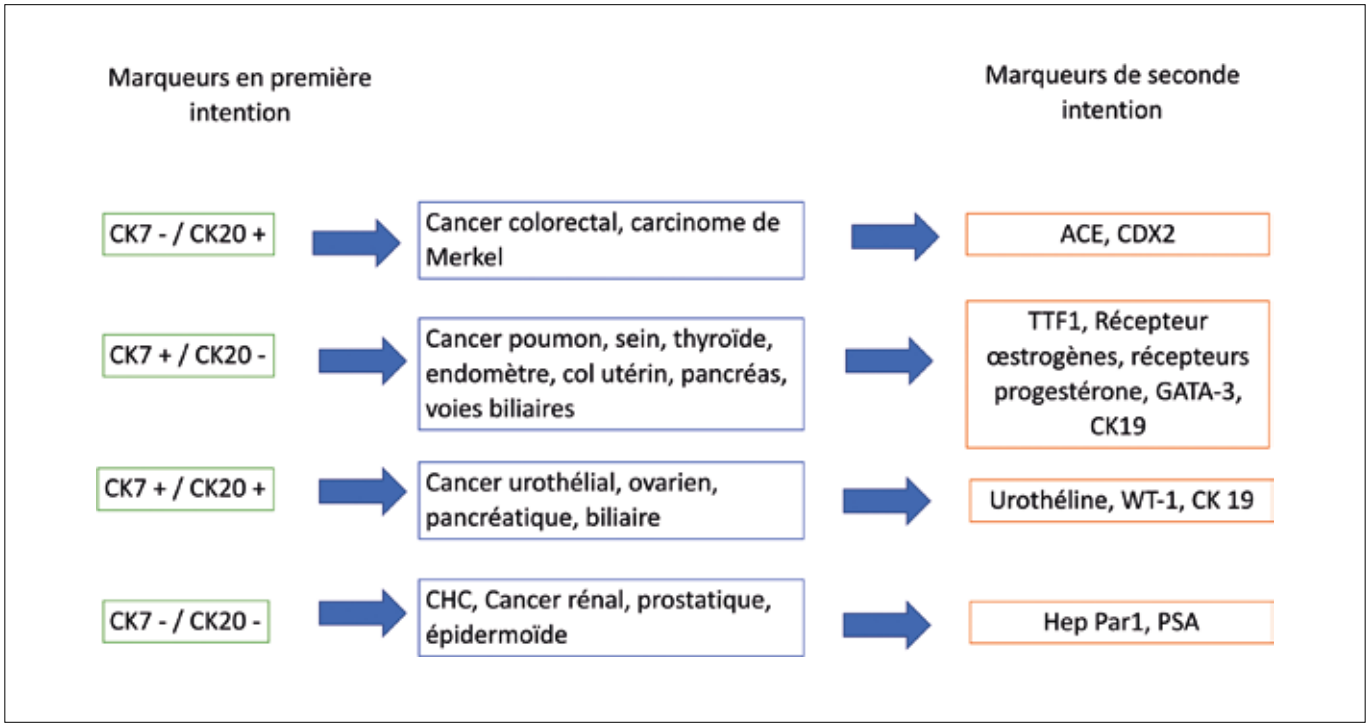


Figure 1 : Algorithme proposé pour l'analyse en IHC en cas de métastases de primitif indéterminé. (D'après 1, 6, 9)

des profils relativement proches avec cependant un niveau d'altération chromosomique et des systèmes de réparation de l'ADN plus élevé en cas de CPI (11). La performance diagnostique de ces approches moléculaires a également été évaluée pour les CPI et pour préciser également le potentiel tissu tumoral d'origine. La recherche de signatures géniques, de profils d'expression ou de méthylation et de signature microARN ont été les principales approches développées avec des travaux réalisés d'abord chez des patients métastatiques avec primitif connu puis ensuite sur des séries de cas de CPI (12-17).

Globalement, la performance diagnostique de ces profils était de 80-95 % en cas de primitifs connus (18-25). Plus précisément, la précision diagnostique des profils d'expression était de 89 % *versus* 83 % pour l'IHC dans les séries avec primitifs connus, ce taux atteignant 91 % dans le cas particulier des CPI peu ou indifférenciés. Concernant les profils de méthylation, la prédiction du tissu d'origine a été rapportée dans près de 90 % des cas (16, 25, 26). L'intérêt de la biopsie liquide a également été étudié avec peu d'études pour l'instant. Un ADNtc détectable était observé chez environ 1/3 des patients dans une série testant la performance d'un NGS ciblé sur 70 gènes chez 442 CPI (27).

Au-delà de l'impact diagnostic, l'intérêt pronostique des altérations moléculaires a également été suggéré. En 2013, Hainsworth *et al*. ont étudié l'intérêt diagnostique et pronostique d'un profil d'expression spécifique de 92 gènes (23). L'objectif était d'évaluer le taux de CPI rattachés à un site primitif par l'analyse moléculaire, les patients devant être traités le cas échéant par la première ligne standard de la tumeur considérée. Parmi les 252 patients analysables, un primitif potentiel était suggéré dans 98 % (notamment biliaire dans 18 % des cas, urothélial dans 11 %, colorectal dans 10 % et pulmonaire dans 7 %) avec un traitement directement en lien avec la tumeur primitive supposée chez 194 patients (77 %). La survie médiane de ces patients était de 12,5 mois soit plus favorable que les 9-10 mois observé dans les séries historiques. Dans les analyses de sous-groupes, la survie était de 13,4 mois en cas de tumeurs jugées sensibles (colorectale, sein, ovaire, rein, prostate, vessie, poumons, lymphome) contre 7,6 mois pour les autres (biliaire, pancréas, œso-gastrique, foie, sarcome, ORL, col, endomètre, mésothéliome, mélanome, thyroïde). Dans une autre étude sur 46 CPI traités par *carboplatin-paclitaxel* et *everolimus*, une analyse d'expression par puce *microarray* ciblant 2 000 gènes identifiait 38 des patients (82%) avec une tumeur potentiellement sensible aux sels de platine (poumon, sein, vessie et ovaire) et 18 % avec une tumeur résistante (côlon, pancréas, CHC) (24). La survie sans progression était de 6,4 *versus* 3,5 mois (p= 0,026) et la survie globale de 17,8 *versus* 8,3 mois (p=0,052). Concernant les profils de méthylation tumorale, Moran *et al*. ont montré qu'une signature développée au préalable à partir d'un large échantillon avec primitif connu (34 types tumoraux différents, cohorte test de 2 790 tumeurs dont 85 métastases et cohorte de validation de 7 691 dont 534 métastases) était associé à un taux élevé de prédiction du site primitif avec une sensibilité de 97,7 %, spécificité de 99,6 %, une valeur prédictive positive de 88,6 % et négative de 99,9 % (25). Dans une analyse complémentaire réalisée sur 216 patients avec CPI, un site primitif était suggéré dans 87 % des cas par la signature de méthylation. Dans cette population, la survie globale était de 13,6 mois chez les 31 patients ayant reçu un traitement en lien avec le primitif supposé *versus* 6,1 mois chez les 61 ayant reçu un traitement non codifié (p= 0,0029). Enfin, certains de ces travaux préliminaires et quelques cas cliniques ont également suggéré la possibilité d'identifier, au sein de ces différentes signatures moléculaires, des altérations dites « actionnables » et par conséquent potentiellement candidates à une thérapeutique spécifique comme une thérapie ciblée et/ou immunothérapie. À ce stade, si les résultats sont très prometteurs, l'analyse moléculaire en cas de CPI n'est pas systématique et est discutée au cas par cas et réalisée de manière plus large par certains centres experts. Au final, les données demeurent encore insuffisantes et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer précisément l'intérêt de ces stratégies moléculaires diagnostiques et thérapeutiques dans les CPI (28).

Le bilan d'extension : L'examen clinique complet doit notamment comporter la recherche des antécédents personnels et ainsi qu'une palpation des aires ganglionnaires, testiculaires et/ou mammaires (1,6). Il est également recommandé de réaliser un bilan biologique standard comportant une numération formule sanguine, un ionogramme, des tests hépatiques avec dosage des LDH. En dehors du dosage du PSA, de l'AFP et des HCG (hormone de la gonadotrophines) chez l'homme, aucun autre marqueur n'est à réaliser en routine compte tenu de leur faible rendement diagnostic dans les CPI. Le dosage du PSA est ainsi à réaliser systématiquement en cas d'adénocarcinome avec présence de métastases osseuses. Dans les cas de carcinomes peu différenciés ou indifférenciés, avec notamment une extension métastatique axiale en particulier au niveau cervical et/ou médiastinale, le dosage de l'AFP et de l'HCG est à réaliser systématiquement.

Concernant l'imagerie, un scanner thoraco-abdominopelvien (scanner TAP) injecté doit être systématique. En cas d'adénopathies (ADP) cervicales avec un carcinome épidermoïde à l'analyse histologique, des coupes cervicales sont à réaliser avec le scanner TAP ainsi qu'une imagerie par résonnance magnétique (IRM) cervicale et une panendoscopie. En cas d'adénocarcinome chez la femme, une mammographie est également systématique. Dans le même registre, une IRM mammaire sera à réaliser dans les cas d'ADP axillaire isolée avec mammographie négative.

Les autres examens ne sont pas systématiques et sont à considérer en fonction de la situation. Un bilan endoscopique et en particulier digestif n'est pas systématique et doit s'envisager en fonction des données clinico-biologiques et/ou de l'analyse histologique. L'intérêt de la tomographie par émissions de positons utilisant le marqueur 18F-flurodéoxyglucoce et couplé au scanner (18F-FDG-TEP/scanner) a été évalué pour la recherche du primitif et pour le bilan d'extension avec une sensibilité et spécificité, toutes localisations confondues, de 87 % et 71 % (29, 30). Concernant les cas particuliers de CPI avec métastases cervicales, la seule étude randomisée sur la performance du 18F-FDG-TEP/scanner *versus* le scanner TAP ne montrait pas de supériorité diagnostique entre les deux examens (31). Concernant les autres situations, les principales méta-analyses ont

Tableau 1 : Proposition de bilan diagnostique des CPI

Examens	Population cible
Examens clinique avec interrogatoire complet	Tous les patients
Bilan biologique	Tous les patients
Scanner TAP	Tous les patients
Mammographie	Chez la femme
IRM mammaire	Chez la femme en cas d'ADP axillaire
Dosage AFP, HCG	En cas de maladie diffuse axiale
Dosage PSA	Chez l'homme avec ADK et métastases osseuses
18F-FDG-TEP/scanner	En cas de CPI épidermoïde et ADP cervicales
Bilan endoscopique	Sur orientation clinique et/ou biologique
TEP DOPA ou 68-Gallium /scanner	En cas de CPI de type neuroendocrine (selon le contexte et ki67<10 %)
Autres	Sur orientation clinique et /ou biologique

montré que le 18F-FDG-TEP/scanner permet la détection d'un site primitif dans 30-40 % des cas, le plus souvent pulmonaires, et avec une sensibilité et spécificité de 84 %. (29-32). Au final, le 18F-FDG-TEP/scanner est ainsi actuellement recommandé chez les patients présentant un carcinome épidermoïde sous forme d'ADP cervicales dominantes, l'examen permettant de détecter un site primitif dans environ ¼ des cas et des métastases non identifiées par les examens conventionnels dans environ 30 % des cas. Pour les autres situations, le 18F-FDG-TEP/scanner n'est pas recommandé en systématique et doit se discuter au cas par cas et notamment dans les cas particuliers où la maladie métastatique semble limitée et pour laquelle un traitement local ou loco-régional est envisagé (**tableau 1**).

Principes thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques sont dépendantes des caractéristiques clinico-biologiques et histologiques du CPI identifié au terme du bilan diagnostic. Sur ce point, l'interprétation des données de la littérature est difficile par l'inclusion le plus souvent de différentes formes de CPI au sein des études. Globalement, le pronostic des CPI est mauvais avec une médiane de survie globale variant de 6 à 10 mois, ce chiffre étant variable selon les sous-types de CPI favorables ou défavorables. La chimiothérapie systémique est le traitement de référence dans la majorité des cas et les traitements loco-régionaux (chirurgie et/ou radiothérapie) doivent également être considérés en cas de maladie localisée et/ou contrôlée (1, 6).

Les CPI de pronostic favorable, observés dans environ 15 à 20 % des cas, sont associés le plus souvent à un pronostic similaire à celui des situations métastatiques avec tumeurs primitives connues. Un contrôle prolongé de la maladie est ainsi observé chez environ 30 à 60 % des CPI favorables traités par des schémas thérapeutiques utilisés dans les formes métastatiques avec primitifs connus (**tableau 2**).

Pour les CPI de pronostic défavorable, observés dans 80 à 85 % des cas, l'effet des thérapeutiques disponibles reste très modeste avec une médiane de survie globale inférieure à 10 mois. Chez ces patients, l'état général initial et le taux de LDH sont décrits comme associés à la survie avec notamment une survie globale de 4 mois chez les patients avec un indice performance OMS à 2 et LDH

Tableau 2 : Exemples de propositions thérapeutiques dans les CPIs de pronostic favorable

Sous type de CPI	Propositions thérapeutiques	Référence aux tumeurs métastatiques avec primitifs connus
Carcinome endocrine peu différencié	CT Platine - etoposide	Carcinome endocrine peu différencié avec primitif digestif identifié
Tumeur endocrine bien différenciée	Discuter stratégie thérapeutique en RCP RENATEN Traitements systémiques (hors traitement loco-régionaux) : Analogues de la somatostatine ; CT streptozotocine+5FU ou temozolomide+capecitabin ; sunitibib ; everolimus	Tumeur endocrine bien différenciée avec primitif identifié
CPI avec IHC de type colorectal (CK20+ ; CDX2+, CK7-)	Lignes de traitement : CT +/- thérapies ciblées utilisées dans le CCRm	CCRm
CPI avec métastase isolée	Chirurgie et/ou RT +/-CT	Métastase unique de primitif connu et traité

élevée (1). La poly-chimiothérapie systémique à base de sels de platine est le traitement de référence avec une revue de la littérature de 2009 qui ne montrait pas de différence majeure entre les différentes associations comprenant sels de platines, taxanes, gemcitabine ou irinotecan (33). Ainsi, dans une étude de phase III incluant 198 CPI et stoppée prématurément par manque d'inclusion, le schéma *paclitaxel-carboplatine* et *etoposide* était comparé au schéma gemcitabine/irinotecan avec des résultats similaires sur la survie à 2 ans (15 *versus* 18 %) (34). Pour les autres combinaisons, une étude de phase II a évalué les associations cisplatine-gemcitabine et cisplatine-irinotecan. Parmi les 78 patients évaluables, le taux de réponse était de 55 % et 38 % et la médiane de survie globale de 6 et 8 mois, respectivement (35). Tout récemment, les résultats de l'étude randomisée Européenne GEFCAPI-04 ont été communiqués (36). Il s'agissait d'une étude visant à évaluer, pour la première fois de manière prospective et contrôlée, l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique guidée selon le site primitif potentiel identifié par une analyse moléculaire des tumeurs, les patients ayant un CPI de bon pronostic étant exclus. L'objectif principal était la survie sans progression avec un HR prédéfini à 0,65 dans le bras thérapeutique expérimental guidé par la biologique moléculaire par rapport au bras standard de chimiothérapie par *cisplatin-genmicatine*. Au total, 243 patients ont été inclus, soit 120 dans le bras standard et 123 dans le bras expérimental. Les sites primitifs les plus fréquemment supposés étaient bilio-pancréatiques (19 %), épidermoïdes (11 %), rénal (8 %) et pulmonaires (8 %). Parmi les patients du bras expérimental, l'analyse moléculaire a ainsi permis de définir un traitement spécifique chez 91/123 (74 %) des patients. L'étude est négative sans différence de survie sans progression (5,3 *vs* 4,6 mois, HR 0,95) et de survie globale (10 *versus* 10,7 mois, HR 0,92) entre le bras standard et le traitement guidé sur un *screening* moléculaire.

L'intérêt d'une seconde ligne a été très peu évalué et doit être discuté en fonction de l'état général du patient. Concernant les soins de supports, ceux-ci sont à intégrer le plus précocement possible dans la prise en charge du patient.

Conclusion

Les CPI représentent une pathologie tumorale agressive dont le diagnostic repose sur les données de l'analyse histologique et IHC d'une lésion métastatique et par l'absence de primitif identifié après un bilan d'extension. Dans ce contexte, la réalisation d'un bilan endoscopique digestif n'est pas recommandé en systématique et doit s'envisager selon le contexte. À ce jour, la prise en charge thérapeutique est orientée selon le primitif suggéré par l'ensemble du bilan diagnostic. Ainsi, environ 25 % des CPI seront rattachés à un potentiel primitif et seront traités selon les modalités utilisées dans ces localisations. Pour les autres patients, la prise en charge thérapeutique standard reste la poly-chimiothérapie à base de sels de platine, les thérapies spécifiques basées sur le *screening* moléculaire préalable n'ayant pas à ce jour démontré leur intérêt.

Références bibliographiques

1. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N *et al*. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 sept;26 Suppl 5:v133-8.
2. Abrams H, Spiro R et Goldstein N. Metastases in carcinoma ; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950 ;3 : 74–85.
3. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P *et al*. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch Intern. Med 1988 ; 148 : 2035–2039.
4. Mayordomo J, Guerra JM, Guijarro C *et al*. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. Tumori 1993 ;79 : 321–324.
5. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V et Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer 2007; 43:2026.
6. Massard C, Loriot Y et Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8: 701–710.
7. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Semin Oncol 2009; 36: 8–37.
8. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R *et al*. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094–2103.
9. Varadhachary GR. Carcinoma of unknown primary origin. Gastrointest Cancer Res 2007; 1: 229–235.
10. Conway AM, Mitchell C, Kilgour E *et al*. Molecular characterisation and liquid biomarkers in Carcinoma of Unknown Primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP'. Br J Cancer 2019 ; 120:141–153.
11. Vikesa J, Moller AK, Kaczkowski B *et al*. Cancers of unknown primary origin (CUP) are characterized by chromosomal instability (CIN) compared to metastasis of know origin. BMC Cancer 2015; 151.
12. Tothill RW, Kowalczyk A, Rischin D *et al*. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. Cancer Res 2005 ; 65 : 4031–4040.
13. Horlings HM, van Laar RK, Kerst JM *et al*. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4435–4441.
14. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN *et al*. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4442–4448.
15. van Laar RK, Ma XJ, De Jong D *et al*. Implementation of a novel microarray-based diagnostic test for cancer of unknown primary. Int. J. Cancer 2009 ; 125 : 1390–1397.
16. Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JL *et al*. A DNA methylation fingerprint of 1 628 human samples. Genome Res 2012 ; 22 : 407–419.
17. Greco FA, Lennington WJ, Spigel DR *et al*. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. J Nat Cancer Inst 2013 ; 105 :782–790.
18. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S *et al*. A second-generation microRNA-based assay for diagnosing tumor tissue origin. Oncologist 2012; 17-801-812.
19. Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS *et al*. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier. Clinical Cancer Res 2012; 18 : 3952-60.
20. Pillai R, Deeter R, Rigi CT *et al*. Validation and reproducibility of a microarray-based gene expression test for tumor identification in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. J Mol Diagn 2011. 13 : 48-56.

21. Varadhachary GR, Spector Y, Abbruzzese JL *et al*. Prospective gene signature study using microRNA to identify the tissue of origin in patients with carcinoma of unknown primary. Clin Cancer Res 2011; 17: 4063-4070.

22. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Fountzilas G *et al*. Novel microRNA-based assay demonstrates 92% agreement with diagnosis based on clinicopathologic and management data in a cohort of patients with carcinoma of unknown primary. Mol Cancer 2013 ; 12 : 57.

23. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR *et al*. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. J Clin 0ncol 2013; 31: 217-223.

24. Yoon HH, Foster NR, Meyers JP *et al*. Gene expression profiling identifies responsive patients with cancer of unknown primary treated with carboplatin, paclitaxel, and everolimus: NCCTG N0871 (alliance). Ann Oncol 2016; 27:339-344.

25. Moran S, Martinez-Cardus A, Sayois S *et al.* Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol 2016 ; 17 : 1386-1395.

26. Sandoval J, Heyn H, Moran S *et al*. Validation of a DNA methylation microarray for 450,000 CpG sites in the human genome. Epigenetics 2011 ; 6 : 692–702.

27. Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC *et al*. Utility of Genomic Analysis In Circulating Tumor DNA from Patients with Carcinoma of Unknown Primary. Cancer Res 2017; 77: 4238-4246.

28. Subbiah IM, Tsimberidou A, Subbiah V *et al*. Next generation sequencing of carcinoma of unknown primary reveals novel combinatorial strategies in a heterogeneous mutational landscape. Oncosciences 2017; 4:47-56.

29. Kwee TC et Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2009 ; 19 : 731-44.

30. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Maté A *et al*. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med 2003 ; 44 :1301-14

31. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK *et al*. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. oncologist 2012, 17 :1146-54

32. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK *et al*. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: a literature review. Oncologist 2011 ; 16 : 445-51.

33. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G *et al*. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. Cancer Treat Rev 2009 ; 35:570-573.

34. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL *et al.* Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J 2010 ; 16 : 70-75.

35. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ *et al.* Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01).J Clin Oncol 2003 ; 21 :3479-82.

36. Fizazi K. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394

5.

Les cinq points forts

- En l'absence de primitif évident au bilan initial (données cliniques, biologiques et scanner), la biopsie d'une lésion métastatique doit être le premier examen.
- La biopsie doit être de qualité suffisante pour permettre l'analyse histologique et en immunohistochimie, en particulier les marqueurs CK7/CK20/CDX2 et TTF1.
- En l'absence de diagnostic histologique précis, le TEP FDG scan n'est pas systématique, le bilan endoscopique est indiqué si une origine digestive est évoquée sur la biopsie.
- Le traitement des cancers de primitif inconnu de pronostic défavorable (80-85 % des cas) souvent peu différenciés avec une atteinte métastatique importante repose en première intention sur la chimiothérapie à base de sels de platine.
- Les cancers de primitif inconnu de pronostic favorable (15-20 % des cas) sont différenciés, et souvent chimiosensibles.

MICI

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

→ Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI

Agnès LEFORT (Clichy)

Question 1

1 seule réponse exacte

Parmi les vaccins suivants, lequel est contre-indiqué chez un patient déjà sous immunosuppresseurs pour une MICI :

- ❍ A. Grippe
- ❍ B. Varicelle
- ❍ C. Pneumocoque
- ❍ D. Hépatite B
- ❍ E. Diphtérie-tétanos-poliomyélite

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel est le délai minimal à respecter entre une vaccination par un vaccin vivant et la mise en route d'un traitement immunosuppresseur :

- ❍ A. 9 mois
- ❍ B. 6 mois
- ❍ C. 3 mois
- ❍ D. 1 mois
- ❍ E. 1 semaine

Question 3

1 seule réponse fausse

Parmi les propositions suivantes concernant l'hépatite B chez un patient ayant une MICI et traité par immunosuppresseurs, laquelle est inexacte :

- ❍ A. La sérologie de l'hépatite B fait partie du bilan pré-thérapeutique de tout patient atteint de MICI
- ❍ B. En cas de sérologie négative, une vaccination sera proposée
- ❍ C. Chez un patient ayant une MICI et traité par immunosuppresseurs, un schéma vaccinal de doses renforcé doit être discuté
- ❍ D. En cas de sérologie positive avec antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc positifs, aucune surveillance de réactivation de l'hépatite B ni traitement n'est nécessaire
- ❍ E. En cas de contact antérieur avec le virus B confirmé par la sérologie, un traitement préventif par ténofovir ou entécavir doit être discutée

➔ Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Laurent BEAUGERIE (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Les lymphomes compliquant une primo-infection à EBV au cours des MICI :

- ❍ A. Ont été décrits exclusivement chez des patients de sexe masculin
- ❍ B. Ont été décrits exclusivement chez des patients de moins de 35 ans
- ❍ C. Ont été décrits chez des patients exposés à une monothérapie par anticorps anti-TNF
- ❍ D. Sont rarement associés à un syndrome d'activation macrophagique
- ❍ E. Ont une probabilité de survenue non négligeable chez les hommes jeunes séronégatifs pour EBV traités pendant 10 ans par thiopurines

Question 2

1 seule réponse exacte

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle au cours d'une maladie de Crohn iléale :

- ❍ A. Ont une fréquence équivalente à celle du cancer colorectal sporadique chez les personnes à risque moyen
- ❍ B. Surviennent une fois sur deux à distance des lésions inflammatoires de maladie de Crohn
- ❍ C. Sont rares avant 60 ans
- ❍ D. Compliquent quasi exclusivement les maladies iléales sévères
- ❍ E. Sont rarement environnés de lésions dysplasiques au sein des lésions inflammatoires iléales

Question 3

1 seule réponse exacte

Au cours d'une maladie de Crohn avec lésions ano-périnéales chroniques :

- ❍ A. Les cancers qui se développent au sein de trajets fistuleux sont toujours des adénocarcinomes
- ❍ B. Les cancers épidermoïdes de l'anus ne sont pas plus fréquents qu'en population générale
- ❍ C. Les cancers du rectum sont rares
- ❍ D. La cancérisation des sténoses fibreuses ano-rectales est très rare
- ❍ E. L'apparition d'une douleur anale inexpliquée progressivement croissante est un symptôme majeur d'alarme de cancer

➔ Pochite : diagnostic et traitement

Jérôme FILIPPI (Nice)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant le score PDAI (Pouchitis Disease Activity Index), quelle est la proposition exacte ?

- ❍ A. Un score supérieur à 6 points définit une pochite comme étant active
- ❍ B. Il s'agit d'un score non validé, mais fréquemment utilisé en pratique clinique
- ❍ C. Il s'agit d'un score exclusivement composé d'items cliniques et endoscopiques
- ❍ D. Il s'agit d'un score exclusivement histologique

Question 2

1 seule réponse exacte

La fréquence de survenue d'une pochite (aiguë ou chronique) après coloproctectomie pour RCH est de l'ordre de :

- ❍ A. 0 à 10 % des cas à 5 ans
- ❍ B. 20 à 30 % des cas à 5 ans
- ❍ C. 40 à 50 % des cas à 5 ans
- ❍ D. 70 à 80 % des cas à 5 ans

Question 3

1 seule réponse exacte

La pochite chronique active antibio-résistante se définit par :

- ❍ A. Une absence de réponse après 2 semaines de traitement antibiotique bien conduit
- ❍ B. Une absence de réponse après 3 semaines de traitement antibiotique bien conduit
- ❍ C. Une absence de réponse après 4 semaines de traitement antibiotique bien conduit
- ❍ D. Une absence de réponse après 8 semaines de traitement antibiotique bien conduit

➔ Les PRO *(Patients Reported Outcomes)* dans les MICI : définition et utilisation au quotidien

Laurent PEYRIN-BIROULET (Vandœuvre-lès-Nancy)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quel est le PRO1 habituellement évalué au cours des MICI ?

- ❍ A. Rectorragies
- ❍ B. Fatigue
- ❍ C. Douleurs abdominales
- ❍ D. Nausées
- ❍ E. Perte de poids

Question 2

1 seule réponse exacte

Quel item est contenu dans les nouveaux PRO2 pour la RCH ?

- ❍ A. Rectorragies
- ❍ B. Consistance des selles
- ❍ C. Douleurs abdominales
- ❍ D. Bien-être général
- ❍ E. Manifestations extra-intestinales

Question 3

1 seule réponse exacte

D'après le consensus national français :

- ❍ A. Les PRO1 doivent être évalués tous les 4 à 6 mois dans la RCH
- ❍ B. Les PRO1 doivent être évalués tous les 6 à 9 mois dans la MC
- ❍ C. Les PRO2 doivent être évalués tous les 2 à 4 mois sous vedolizumab dans la MC
- ❍ D. Les PRO2 doivent être évalués tous les 2 à 6 mois sous ustekinumab dans la MC
- ❍ E. Les PRO2 doivent être évalués tous les 2 à 6 mois sous vedolizumab dans la RCH

➔ Sténoses coliques et MICI

Mathurin FUMERY (Amiens)

Question 1

1 seule réponse fausse

Au cours de la maladie de Crohn, quel est le risque de complication néoplasique en cas de sténose colique avec des biopsies préopératoires négatives ?

- ❍ A. 0 %
- ❍ B. 2,5 %
- ❍ C. 10 %
- ❍ D. 15 %
- ❍ E. 20 %

Question 2

1 seule réponse exacte

Au cours de la rectocolite hémorragique, quel est le risque de complication néoplasique en cas de sténose colique avec des biopsies préopératoires négatives ?

- ❍ A. 0 %
- ❍ B. 2,5 %
- ❍ C. 10 %
- ❍ D. 15 %
- ❍ E. 20 %

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les propositions suivantes, laquelle n'est pas une contre-indication à la dilatation endoscopique d'une sténose colique au cours de la maladie de Crohn ?

- ❍ A. Sténose de 7 cm de longueur
- ❍ B. Sténose ulcérée
- ❍ C. Présence d'une fistule
- ❍ D. Présence d'une dysplasie de haut grade
- ❍ E. Aucune proposition ci-dessus

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI

Agnès LEFORT

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon. 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy

agnes.lefort@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le bilan infectieux pré-thérapeutique
- Connaître les vaccins obligatoires ou conseillés à faire avant un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie
- Connaître les modalités de vaccination d'un patient en cours de traitement
- Connaître les indications et les modalités de la prophylaxie anti-infectieuse

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Vaccination ; risque infectieux ; bilan pré-thérapeutique

Introduction

Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont particulièrement à risque infectieux, du fait de la pathologie intestinale elle-même, notamment de la rupture de la barrière digestive favorisant l'invasion microbienne, mais également des traitements immunosuppresseurs et des biothérapies utilisés pour la traiter. En effet, si ces traitements sont de plus en plus efficaces pour contrôler la maladie, leur utilisation est associée à un risque d'infection potentiellement sévère pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital. Pour chaque patient, il est donc nécessaire d'évaluer le risque infectieux et de mettre en place les mesures préventives vaccinales et non vaccinales appropriées. Cette revue a pour objectifs de rappeler le bilan infectieux indiqué avant la mise en route du traitement et de revoir les indications et les modalités de la prophylaxie anti-infectieuse vaccinale et non vaccinale.

Quels vaccins effectuer en prophylaxie des infections sous immunosuppresseurs et biothérapies, et selon quelles modalités ?

Avant d'effectuer la mise à jour vaccinale, il est indispensable de reconstituer l'historique des vaccinations antérieures du patient, par son interrogatoire ainsi que celui de son entourage, par contact éventuel avec son médecin traitant et/ou les spécialistes impliqués dans sa prise en charge, et par la lecture minutieuse de son dossier médical et de son carnet de vaccinations (malheureusement souvent non disponible). Les contrôles sérologiques seront guidés par cette enquête. Avant de vacciner, il faudra s'assurer de la bonne tolérance des vaccins reçus antérieurement.

Il est fortement recommandé que cette enquête, ainsi que la mise à jour vaccinale, soient effectuées avant de commencer le traitement, pour 2 raisons principales : (1) l'efficacité vaccinale est indiscutablement meilleure chez les patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur (1–4) ; (2) les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés et ne pourront donc pas être effectués chez ceux déjà sous traitement immunosuppresseur (incluant une corticothérapie > 10 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 2 semaines ou un bolus dans les 3 mois précédents) ou sous biothérapie. En cas de vaccination par un vaccin vivant, un délai minimum de 4 à 6 semaines (selon les vaccins) est nécessaire avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. En cas d'arrêt de l'immunosuppresseur, un délai de 3 mois est nécessaire avant la réalisation du vaccin vivant (https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504).

S'il n'a pas été possible d'effectuer la mise à jour vaccinale avant la mise en route du traitement, par exemple du fait de la nécessité de commencer le traitement en urgence chez un patient grave, celle-ci devra être effectuée dès que possible après la mise en route du traitement. En effet, bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un

traitement immunosuppresseur. Dans cette situation particulière, certains schémas vaccinaux seront adaptés de manière spécifique avec des schémas vaccinaux renforcés.

Le risque qu'une vaccination puisse déclencher une poussée de la maladie inflammatoire n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc hypothétique, alors que le risque d'infection est réel. Par ailleurs, l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie inflammatoire.

Une étude française récente a montré que les taux de couverture vaccinale contre le pneumocoque et la grippe étaient significativement inférieurs aux recommandations. En effet, seuls 34 % des patients étaient vaccinés contre la grippe et 38 % contre le pneumocoque. Cette étude souligne le rôle primordial de l'éducation du patient par son médecin, ainsi que de la formation des médecins pour améliorer la couverture vaccinale (5).

Des recommandations vaccinales du patient traité par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ont été élaborées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Ces recommandations, actualisées en 2014, sont disponibles en ligne (https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504). Dans ce document sont spécifiquement recommandées, en plus des vaccinations du calendrier vaccinal en vigueur concernant la population générale (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf) qui bien sûr s'appliquent aux patients atteints de MICI, les vaccinations contre la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Le **tableau 1** indique les spécificités vaccinales du patient immunodéprimé, en termes d'indications et de modalités vaccinales. Il ne reprend pas les recommandations vaccinales générales qui ne diffèrent pas de celles de la population générale. Ce tableau a été élaboré à partir des recommandations du HSCP et des recommandations vaccinales 2019.

Tableau 1 : Spécificités vaccinales du patient atteint de MICI sous immunosuppresseurs, en termes d'indications et de modalités vaccinales

Les points spécifiques au patient atteint de MICI traité par immunosuppresseurs, par rapport à la population générale, sont indiqués en gras

Vaccin	Moment de réalisation par rapport au début du traitement immuno-suppresseur	Indication	Modalités vaccinales	Rappels
Grippe injectable	Avant/après	**Tout patient sous immuno-suppresseurs**	1 injection	Tous les ans
Pneumocoque	Avant/après	**Tout patient sous immunosuppresseurs**	Vaccin conjugué 13-valent Puis 2 mois plus tard : vaccin non conjugué 23-valent	Si antécédent de vaccin 23-valent : attendre 1 an pour vaccin 13-valent, 5 ans pour vaccin 23-valent Si antécédent de vaccination complète (vaccin conjugué 13-valent puis vaccin 23-valent) : vaccin 23-valent tous les 5 ans
Hépatite B	Avant/après	**À proposer systématiquement si sérologie négative Vérifier taux ac anti-HBs**	**schéma renforcé à discuter (40 µg à M0, M1 , M2, M6)**	
Human Papilloma Virus (HPV)	Avant/après	Idem population générale : femmes ≤ 19 ans, homosexuels < 26 ans	**Si pratiqué sous immunosuppresseurs : Schéma 3 doses : M0, M2, M6**	
Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Avant/après	Idem population générale		**Tous les 10 ans**
Vaccins vivants :				
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	**4 semaines avant, si non vacciné**	À proposer systématiquement si non vacciné		
Varicelle	**Au moins 6 semaines avant si sérologie négative 2 doses à 4 semaines d'intervalle**	**À proposer systématiquement si sérologie négative**		
Fièvre jaune	**4 semaines avant, si non vacciné**	**À proposer si susceptible de voyager, même si pas de projet immédiat**		

*Il sera toujours préférable d'effectuer les vaccinations avant mise en route du traitement immunosuppresseur.

Les principaux vaccins vivants, contre-indiqués chez les patients déjà sous immunosuppresseurs (incluant une corticothérapie > 10 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 2 semaines ou un bolus dans les 3 mois précédents) sont les suivants :

- BCG
- ROR
- Varicelle
- Zona
- Rotavirus
- Fièvre jaune
- Poliomyélite par voie orale
- Grippe par voie nasale

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées et de la contre-indication des vaccins vivants chez ces patients, il est fortement recommandé de vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Concernant l'entourage immédiat (toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde), seront en plus recommandés : la grippe saisonnière (vaccin injectable), la varicelle en l'absence d'antécédents à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative, le rotavirus chez le nourrisson ; pour le personnel soignant seront en plus recommandés le ROR et la coqueluche.

Quelles mesures non vaccinales faut-il mettre en place en prophylaxie des infections sous immunosuppresseurs et biothérapies ?

La prédiction du risque infectieux chez les patients atteints de MICI reste très difficile du fait de l'hétérogénéité des patients, présentant chacun à des degrés divers une immunosuppression liée à leurs caractéristiques propres (âge, état nutritionnel, comorbidités, gravité de la maladie, expositions environnementales, etc.) et aux traitements immunosuppresseurs. L'impact des traitements sur l'immunité dépendra des doses utilisées et de la durée, de leur utilisation en monothérapie ou en association, et de la susceptibilité individuelle des patients. Il n'existe malheureusement pas de marqueurs fiables de l'impact des traitements immunosuppresseurs sur l'immunité. Des recommandations détaillées concernant la prophylaxie des infections opportunistes chez les patients atteints de MICI ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire d'experts de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (4). Il est également possible de trouver des recommandations détaillées en ligne sur le site du GETAID (www.getaid.org).

Prévention des infections parasitaires

Un traitement antiparasitaire par ivermectine (ou à défaut albendazole) sera proposé avant mise sous corticoïdes à tout patient ayant voyagé en zone d'endémie.

Prévention de la pneumocystose à *Pneumocystis jiroveci*

Des cas de pneumocystose sont régulièrement rapportés dans la littérature, même si cette affection reste rare dans cette population (6, 7).

Du fait des effets secondaires potentiellement graves de la prophylaxie, une étude portant sur le rapport bénéfice-risque de la prophylaxie chez le patient non infecté par le VIH a estimé que la prophylaxie n'était justifiée que lorsque le risque de pneumocystose dépassait 3,5 % (8), situation rarement rencontrée dans le cadre des MICI. Il est recommandé d'administrer cette prophylaxie chez les patients recevant une triple immunosuppression, comportant au minimum un inhibiteur de la calcineurine ou un anticorps anti-TNF-α. Cette prophylaxie reposera en première intention sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole, (80-400 1 cp par jour ou 160-800 1 cp 3 fois par semaine) qui apparaît comme le traitement le plus efficace. Les alternatives sont l'atovaquone, la disulone ou les aérosols de pentacarinat.

Prévention des infections à Herpes virus (CMV, HSV, VZV, EBV)

Si la réactivation d'une infection latente à CMV est fréquente chez les patients atteints de MICI traités par immunosuppresseurs, il est très rare qu'elle se manifeste par une infection tissulaire grave. Eu égard à la toxicité des traitements anti-CMV, il n'est pas recommandé de mettre en route un traitement prophylactique chez ces patients.

Une prophylaxie anti-HSV sera à considérer chez des patients ayant des antécédents d'infection oculaire, buccale ou génitale à HSV. Chez les patients présentant des infections herpétiques récurrentes sous immunosuppresseurs, une prophylaxie par valaciclovir sera privilégiée (500 mg par jour) du fait de son administration en une prise quotidienne.

La prophylaxie du VZV ne concernera que les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle et non préalablement vaccinés. Il s'agira d'une prophylaxie post-exposition, qui consistera en l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV, ou à défaut polyvalentes, dans les 96 heures (ou au maximum 10 jours) suivant l'exposition. Ces patients devront être attentivement surveillés car les immunoglobulines ne suppriment pas totalement le risque d'infection chez ces patients.

La primoinfection par EBV peut induire un lymphome, avec atteinte préférentiellement digestive, tout particulièrement chez les patients traités par thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine). Néanmoins, cette éventualité étant rare, il n'est pas justifié de prescrire une prophylaxie antivirale chez ces patients. Un traitement par anticorps anti-TNF-α plutôt que par thiopurine devra être discuté chez les patients dont la sérologie EBV est négative, pour limiter ce risque.

Prévention de la grippe

En dehors de la vaccination qui est indiscutablement recommandée chez tous les patients atteints de MICI, une chimioprophylaxie par oseltamivir doit être envisagée chez tout patient non-vacciné ayant été en contact avec un patient grippé. Cette prophylaxie doit être prescrite le plus tôt possible après le contact.

Prévention de l'hépatite B

Tout patient candidat à un traitement immunosuppresseur doit bénéficier d'une sérologie de dépistage de l'hépatite B. Tout patient non vacciné devra se voir proposer la vaccination. En cas de contact antérieur avec le virus B confirmé par la sérologie, la mise en route d'un traitement préventif par ténofovir ou entécavir

doit être discutée. Cette prescription dépendra du risque de réactivation, qui dépendra du profil sérologique et du traitement immunosuppresseur. Les recommandations diffèrent d'une société savante à l'autre (9). Il paraît raisonnable de mettre en route un traitement antiviral chez tout patient porteur de l'antigène HBs. Ce traitement devra être poursuivi jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Si la recherche d'ADN du VHB est positive, il est recommandé d'attendre sa négativation avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. Chez les patients présentant un antigène HBs négatif, et un anticorps anti-HBc positif, le risque de réactivation viral est très faible (1,7 %) (10). Il est nécessaire de surveiller le bilan hépatique et l'ADN du virus B à 1 mois puis tous les 3 mois et de proposer un traitement antiviral seulement en cas de réactivation. Il faudra dépister une sur-infection par le virus Delta chez les patients porteurs d'un antigène HBs positif.

Prévention des infections bactériennes

Certaines infections bactériennes peuvent revêtir un tableau clinique particulièrement sévère chez le patient sous immunosuppresseurs. L'éducation du patient apparaît donc primordiale afin d'éviter certaines situations à risque :

- Infections à salmonelles : éviter la viande et les œufs crus, le lait non pasteurisé ;
- Infections à *Clostridium difficile* : le fait d'avoir une MICI constitue un facteur indépendant de risque d'infection à *C. difficile*. Il faudra éviter toute antibiothérapie non justifiée, et respecter les mesures d'hygiène hospitalière en cas d'infection à *C. difficile* dans un service où se trouve un patient sous immunosuppresseurs pour une MICI ;
- Infections à *Listeria monocytogenes* (plus particulièrement pour les patients sous anticorps anti-TNF-α) : éviter la viande et les légumes crus, les poissons fumés, le lait et les fromages non pasteurisés ;
- Infections à *Nocardia* sp. (plus particulièrement pour les patients sous anticorps anti- TNF-α) : éviter les contacts avec la terre (activités de jardinage notamment).

Prévention de la tuberculose

Les mesures préventives concernant la tuberculose ne sont recommandées que pour les patients candidats à un traitement par anticorps anti-TNF-α, car le risque de tuberculoses graves suivant une réactivation de tuberculose latente est particulièrement important et bien documenté dans cette population (11). Par extension, même si les données sont moins importantes, ces précautions doivent prises pour d'autres biothérapies (anticorps anti-IL12/IL23, anti-intégrines α4β7 notamment). La prudence est de règle chez tous les patients sous immunosuppresseurs, chez qui la réactivation d'une tuberculose latente peut également être observée. En cas de tuberculose latente, un traitement par isoniazide seule pendant 9 mois, ou par l'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois sera prescrit. Le traitement par anticorps anti-TNF-α ne devra être commencé qu'après au moins 3 semaines de traitement prophylactique, sauf en cas d'urgence à commencer le traitement pour la MICI.

Quel bilan pré-thérapeutique avant la mise en route d'un traitement immuno-suppresseur ou d'une biothérapie ?

Avant mise sous immunosuppresseurs, le bilan suivant doit être réalisé :

- NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines
- Sérologie VIH
- Sérologies CMV, EBV, VZV (si pas de varicelle antérieure)
- Sérologie hépatite B (Antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc), sérologie virus Delta si antigène HBs positif
- Consultation gynécologique avec frottis (éliminer HPV)
- Si traitement par anticorps anti-TNF-α : test IGRA (interferon-gamma release assay) ou intradermoréaction à la tuberculine, radiographie thoracique.

Conclusion

La prévention du risque infectieux constitue un enjeu pronostique majeur chez le patient atteint de MICI et traité par immunosuppresseurs. Une checklist des mesures préventives vaccinales et non vaccinales devrait être utilisée à chaque visite du patient suivi pour une MICI, ce qui permettrait de vérifier que l'ensemble des mesures vaccinales et non vaccinales ont été mises en place. L'éducation du patient par le spécialiste qui le prend en charge constitue également un élément clé de l'efficacité de ces mesures, car l'adhésion du patient est essentielle à leur application.

Références bibliographiques

1. Coukos J et Farraye FA. Update on vaccinating the patient with inflammatory bowel disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2018;16:548–560.
2. Esposito S, Bonanni P, Maggi S *et al*. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). Hum Vaccin Immunother 201612:1777–1794.
3. Jiang HY, Wang SY, Deng M *et al*. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 2017;35:2633–2641.
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C *et al*, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2014;8:443–468.
5. Loubet P, Verger P, Abitbol V, Peyrin-Biroulet L et Launay O. Pneumococcal and influenza vaccine uptake in adults with inflammatory bowel disease in France: Results from a web-based study. Dig Liver Dis 2018;50:563–567.
6. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J *et al*. Low risk of pneumonia from *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with inflammatory bowel disease receiving immune suppression. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:850–856.
7. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S *et al*. Incidence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med 2014;127:1242.e11–17.
8. Green H, Paul M, Vidal L et Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2007;82:1052–1059.

9. Koffas A, Dolman GE et Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. Clin Med 2018;18:212–218.

10. Terault N *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1561-1599.

11. Denis B, Lefort A, Flipo RM *et al*, RATIO Group. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. Clin Microbiol Infect 2008;14:183–186.

5.

Les cinq points forts

- Tout patient présentant une MICI doit bénéficier d'une mise à jour vaccinale, idéalement avant le début du traitement immunosuppresseur ;
- En plus des vaccins recommandés dans la population générale, tout patient présentant une MICI doit être vacciné contre le pneumocoque et la grippe ;
- Le risque de réactivation virale B chez les patients ayant une MICI et traités par immunosuppresseurs nécessite un contrôle systématique de la sérologie avant mise sous traitement. En cas de sérologie négative, une vaccination doit être proposée. En cas de contact préalable avec le virus B, un traitement préemptif (ténofovir ou entécavir) est discuté.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs. Leur administration nécessite un délai minimum de 4 à 6 emaines (selon les vaccins) avant la mise en route du traitement immunosuppresseur. Chez les patients déjà sous immunosuppresseurs un arrêt de ceux-ci depuis au minimum 3 mois est nécessaire.
- La sensibilisation du patient à la prévention du risque infectieux est primordiale pour faciliter l'adhésion aux différentes mesures indiquées.

Notes

Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Laurent BEAUGERIE

Service de Gastroentérologie et Nutrition, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP - Hôpital Saint-Antoine 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris CEDEX 12, France

laurent.beaugerie@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le risque de cancers associés aux MICI et à leurs traitements
- Comment prévenir et dépister les cancers associés aux MICI et à leurs traitements ?
- Savoir évaluer le rapport bénéfice risque d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie chez un patient ayant un antécédent de cancer

LIENS D'INTÉRÊT

Sur les 3 dernières années : Conférences rémunérées (Abbvie, Ferring, Janssen, Mayoly-Spendler, MSD, Takeda, Tillotts), participation rémunérée à des conseils consultatifs (Janssen, Pfizer, Takeda), prise en charge de participation à des congrès (Ferring, Hospira, Janssen)

MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cancers

ABRÉVIATIONS

5-ASA, Dérivés 5-aminosalicylés ; CCR, Cancer colorectal ; CSP, Cholangite sclérosante primitive ; EBV, Virus d'Epstein-Barr ; ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation ; HPV, Human Papilloma Virus ; MC, Maladie de Crohn ; MICI, Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ; RCH, Rectocolite hémorragique; TNF, Tumor Necrosis Factor

Introduction

Les cancers représentent aujourd'hui la première cause de mortalité en France devant les accidents cardiovasculaires. La mortalité par cancer au cours des MICI n'est que peu, voire n'est pas, augmentée comparée à celle des personnes de même sexe et de même âge de la population générale (1). Ceci veut dire que la majorité des patients ayant une MICI développeront un cancer non lié aux MICI et/ou à leur traitement. En pratique, les recommandations d'hygiène de vie destinées à limiter les risques de cancer s'appliquent toutes aux personnes vivant avec une MICI. Parmi les pratiques de dépistage, le dépistage organisé du cancer du sein s'applique normalement, le dépistage du cancer colorectal (CCR) par tests fécaux est inadapté, et les dépistages des cancers du col utérin et de la peau doivent parfois être aménagés par les spécialistes d'organe en charge des dépistages (intervalles entre deux examens), en fonction des expositions aux traitements immunosuppresseurs (*cf. infra*). Les cancers liés d'un point de vue épidémiologique et/ou pathogénique aux MICI (2) seront envisagés selon qu'ils sont surtout influencés par les traitements immunosuppresseurs ou l'inflammation chronique (**tableau 1**).

Cancers liés aux immunosuppresseurs

L'état des connaissances est résumé dans le **tableau 2**. Il faut souligner que plus de 30 ans d'utilisation des thiopurines et la cohorte CESAME totalisant 50 000 patient-années ont été nécessaires pour établir et quantifier le risque de lymphome associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) induit par les thiopurines. Vingt ans d'utilisation à grande échelle des anticorps anti-TNF n'ont pas suffi à établir ou à écarter un sur-risque de lymphome propre à cette classe thérapeutique. Ceci doit inciter à une attitude prudente de principe vis-à-vis d'effets carcinogènes potentiels des nouvelles biothérapies (vedolizumab, ustekinumab) et des nouvelles petites molécules (tofacitinib).

Hémopathies malignes

Quel que soit le statut sérologique EBV et le type de MICI, tous les patients exposés aux thiopurines sont à risque de développer spécifiquement des lymphomes B liés à l'EBV, histologiquement proches des lymphomes des patients transplantés d'organe (3). Cet excès de risque disparaît dès l'arrêt des thiopurines (4). Chez les patients séropositifs pour EBV, qui sont majoritaires dès l'adoles-

Tableau 1 : Poids respectifs des MICI elles-mêmes et des immunosuppresseurs dans les cancers liés aux MICI

	MICI	Immunosuppresseurs
Hémopathies malignes	+/-	+++
Cancers de la peau	+	++
Cancers digestifs liés à l'inflammation (cancer anal, colorectal, adénocarcinome de l'intestin grêle, cholangiocarcinome)	+++	?

Tableau 2 : État des connaissances sur l'effet carcinogène des traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des MICI

	Classe thérapeutique	Type de cancer	Patients à risque	Risque absolu
Etabli	Thiopurines	Lymphomes associés à EBV, de type post-transplantation	Tous patients	Bas à élevé chez les patients séropositifs pour EBV : augmente fortement avec l'âge, doublé chez l'homme, réversible à l'arrêt des thiopurines[a] Elevé chez les hommes séronégatifs pour EBV[b]
		Lymphomes T hépatospléniques	Surtout hommes jeunes traités par thiopurines et anticorps anti-TNF plus de deux ans	Très bas[c]
		Leucémies aiguës myéloïdes et anémies réfractaires	Exposition passée aux thiopurines	Bas[d]
		Cancers cutanés non mélanocytaires	Tous patients	Moyen, croît avec l'âge et en présence d'autres facteurs de risque (phototype cutané clair, etc.)[e]
		Cancers des voies urinaires (vessie, rein)	Hommes de plus de 65 ans	Assez élevé chez les fumeurs[f]
	Anticorps anti-TNF	Mélanomes malins	Tous patients	Bas[e]
		Lymphomes T hépatospléniques	Surtout hommes jeunes traités thiopurines et anticorps anti-TNF plus de deux ans	Très bas Quasi nul en cas de monothérapie par anticorps anti-TNF[c]
Incertain ou à confirmer	Anticorps anti-TNF	Lymphomes		Données existantes contradictoires[g]
	Méthotrexate	Cancers cutanés non mélanocytaires		Récemment décrit dans un essai contrôlé du méthotrexate hors MICI[h]
	Thiopurines	Cancers du col utérin		Bas, suggéré dans une étude de population danoise[i]
Inconnu	Ustekinumab			
	Vedolizumab			
	Tofacitinib			

MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; EBV, Epstein-Barr virus
[a] *D'après Kotlyar* et al.*(4)*
[b] *D'après Beaugerie* et al.*(5), and Hyams* et al.*(9)*
[c] *D'après Kotlyar* et al. *(49)*
[d] *D'aprèsLopez* et al. *(50)*
[e] *D'après Long* et al.*(18)*
[f] *D'après Bourrier* et al.*(6)*
[g] *D'après Nyboe-Andersen* et al. *(15) and Lemaitre* et al.*(16)*
[h] *D'aprèsRidker* et al. *(51)*
[i] *D'après Dugué* et al.*(26)*

cence, l'excès de risque est très faible en valeur absolue à 20 ans, et croît ensuite régulièrement avec l'âge, avec un *ratio* constant homme/femme de 2. Ainsi, chez un homme de 65 ans recevant des thiopurines pendant 10 ans, le risque absolu de lymphome attribuable aux thiopurines est de 6 % avec un *number needed to harm* (NNH) de 16 (données de la cohorte CESAME) (5). Les mêmes hommes de plus de 65 ans ayant aussi un excès de risque absolu de cancers des voies urinaires sur 10 ans de 8 % (6) (NNH poolé de 7 de développer un lymphome ou un cancer des voies urinaires), il est raisonnable de considérer d'éviter chez eux une utilisation prolongée de thiopurines (**tableau 3**), sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique (7), et même si cette restriction relative d'utilisation n'apparaît pas dans les recommandations ECCO.

Environ 15 à 25 % des grands enfants/adolescents sont séronégatifs pour EBV. La majorité d'entre eux feront une primo-infection avant l'âge de 30 ans. Les individus restants peuvent rester toute leur vie séronégatifs, ou faire une primo-infection tardive, y compris après 60 ans (8). Développer une primo-infection EBV sous thiopurines, et sous thiopurines seulement en l'état actuel des connaissances, fait courir le risque de syndrome d'activation macrophagique sévère et/ou de lymphoprolifération post-mononucléose infectieuse (9, 10). Ces deux complications sont souvent fatales (3, 10). Les lymphoprolifératons ont été initialement décrites chez des hommes

Tableau 3 : Prévention, limitation du risque et détection des cancers favorisés par les immunosuppresseurs

Cancer	Traitements à risque	Prévention	Limitation du risque	Surveillance - Détection
Lymphomes liés à EBV	Thiopurines		Éviter l'utilisation prolongée des thiopurines chez les hommes de plus de 65 ans,[a] sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique	
Lymphoprolifératons post-mononucléose infectieuse	Thiopurines		Éviter l'utilisation prolongée des thiopurines chez les patients séronégatifs pour EBV, en particulier les jeunes hommes,[b] sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité comparable	
Lymphomes T hépatospléniques	Association thiopurines et anticorps anti-TNF		Limiter à deux ans la durée du traitement combiné chez les hommes de moins de 35 ans avec une MICI complètement contrôlée[b]	
Cancers cutanés	Thiopurines (cancers non-mélanocytaires) et anticorps anti-TNF (mélanomes)	Protection solaire[c]		Examen pan-cutané régulier dès le diagnostic de MICI[d]
Cancers du col utérin	Thiopurines[e]	Vaccination HPV[f]		Surveillance du col utérin[g]

MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; EBV, Epstein-Barr virus
[a] *D'après Dulai* et al.*(7)*
[b] *D'après Annese* et al. *(11)*
[c] *Modalités disponibles sur https://www.who.int/uv/sun_protection/en*
[d] *D'après Annese* et al. *(11) ; les intervalles entre examens doivent être définis par les dermatologues en prenant en compte tous les facteurs de risque*
[e] *L'effet promoteur des thiopurines (26) est à confirmer*
[f] *D'après Rahier* et al.*(52)*
[g] *Les intervalles entre examens doivent être définis par les gynécologues, en prenant en compte tous les facteurs de risque*

jeunes mais peuvent aussi survenir chez les femmes (9) et les seniors (8). Le risque absolu de lymphoprolifération chez l'homme jeune, le plus souvent fatale, n'est pas négligeable, si on utilise le bon dénominateur des garçons séronégatifs pour EBV. D'après les données CESAME, il est de 3 % pour dix ans de traitement par thiopurines (5), sans prendre en compte le risque de syndrome d'activation macrophagique qui est souvent associé à ces lymphoprolifératons et peut être lui aussi fatal. En pratique, il est actuellement recommandé d'éviter l'utilisation prolongée des thiopurines (plusieurs années) chez les hommes séronégatifs, sauf en cas de MICI active sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité comparable(11).

Les thiopurines sont cytotoxiques *via* un mauvais fonctionnement du système de réparation de l'ADN (aboutissant à une apoptose), en tentant de remplacer l'insertion de la 6-thioguanine des thiopurines par la guanine native. Certaines lignées cellulaires des leucémies aiguës ont une instabilité des microsatellites et échappent donc à la cytotoxicité des thiopurines. Leur expansion est favorisée de ce fait en présence de thiopurines (12). Des cas de leucémies aiguës myéloïdes ont été rapportés chez des enfants dans les années suivant une mise en rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique par thiopurines (13). Au cours des MICI, le seul signal actuel provient de la cohorte CESAME, avec un excès de risque modéré de leucémies aiguës myéloïdes (et anémies réfractaires apparentées) chez les patients ayant une exposition passée aux thiopurines (14). En l'absence de confirmation dans d'autres cohortes et de méthodes de prévention possible, il n'est pas justifié de communiquer sur ce risque.

Les lymphomes T hépatospléniques sont des lymphoprolifératons très rares, non liées à EBV, majoritairement fatales. Ces lymphomes ont été décrits surtout chez des hommes jeunes (moins de 35 ans), le plus souvent exposés à une association anticorps anti-TNF/thiopurines, plus rarement à une monothérapie par thiopurines, exceptionnellement à une monothérapie par anticorps anti-TNF. Dans un contexte d'association anticorps anti-TNF/thiopurines, 90 % des lymphomes T hépatospléniques sont décrits après plus de deux ans d'association. De ce fait, il est recommandé de tenter de limiter à deux ans la durée de l'association anticorps anti-TNF/thiopurines chez des hommes jeunes ayant une MICI bien contrôlée (11).

Les anticorps anti-TNF sont utilisés au cours des MICI depuis presque 20 ans. Leur association très fréquente d'emblée aux thiopurines a rendu difficile l'étude du risque de lymphome potentiellement attribuable aux monothérapies par anticorps anti-TNF. Une première étude danoise en 2015 concluait à une absence de lien entre traitement par anticorps anti-TNF et hémopathies malignes (15). Mais deux ans plus tard, les données puissantes du Système National des Données de Santé français suggéraient un doublement de risque de lymphome (Hodgkinien comme non Hodgkinien) en cas de monothérapie par anticorps anti-TNF par rapport à des patients ne recevant aucun immunosuppresseur (16). Le risque était multiplié par 6 en cas de combothérapie (16). Nous y verrons plus clair dans deux ans, grâce aux résultats de la cohorte I-CARE, dont l'objectif scientifique principal est d'évaluer le risque de lymphome associé à l'utilisation des anticorps anti-TNF.

Cancers de la peau

Les cancers non-mélanocytaires de la peau (cancers baso-cellulaires et épidermoïdes) sont très fréquents en population générale. Leur incidence est augmentée de 20 à 50 % chez les personnes vivant avec une MICI,

indépendamment de leur traitement (17, 18). L'exposition aux thiopurines double ce risque (19, 20), avec une réversibilité incertaine de l'excès de risque à l'arrêt du traitement (17, 21). Les mélanomes malins sont des cancers peu fréquents en population générale, associés à un mauvais pronostic lorsqu'ils sont avancés. Leur incidence semble intrinsèquement un peu augmentée au cours des MICI, indépendamment de leur traitement (22). L'exposition aux anticorps anti-TNF augmente un peu le risque selon les études, sans jamais dépasser le doublement (18).

Les MICI et leurs traitements ne sont que deux facteurs parmi de multiples autres facteurs de risque de cancers cutanés (23). En pratique, nous devons recommander à tous nos patients dès le diagnostic de MICI de se protéger du soleil et de se soumettre à des examens réguliers pancutanés de détection des cancers de la peau (11). Les dermatologues ont l'expertise pour décider des intervalles entre deux examens, en fonction de la résultante des facteurs de risque.

Autres cancers

L'exposition aux thiopurines est associée à un excès de risque de cancers des voies urinaires (24). Ce risque n'est significatif que chez les hommes seniors, encore plus lorsqu'ils sont fumeurs (6).

Il n'est pas établi que les dysplasies et cancers du col utérin soient intrinsèquement plus fréquents au cours des MICI (25). Les thiopurines favorisent les infections virales. Ceci vaut notamment pour l'infection chronique de l'épithélium du col utérin par les sérotypes de Human Papilloma Virus (HPV) responsables des dysplasies et des cancers du col utérin. L'impact de l'exposition aux thiopurines sur le risque de lésions néoplasiques du col utérin au cours des MICI fait l'objet de résultats discordants dans la littérature. Il est toutefois important de noter qu'une étude de population danoise portant sur toutes les maladies chroniques dysimmunitaires montre un excès significatif de cancer du col utérin croissant avec la durée d'exposition aux thiopurines (26). En pratique, la vaccination contre HPV est recommandée aux jeunes femmes éligibles qui ont une MICI. La surveillance régulière du col utérin est également indiquée (11). Les gynécologues ont l'expertise pour décider des intervalles entre deux examens, en fonction du statut de l'infection à HPV, des lésions dysplasiques éventuelles déjà constatées, et d'une exposition prolongée aux thiopurines.

Cancers liés à l'inflammation chronique du tube digestif

Cancer colorectal

À l'échelle de la population générale des personnes vivant avec une MICI, il n'y a actuellement plus d'excès de risque de cancer colorectal (CCR) par rapport aux individus de même sexe et de même âge en population générale, que ce soit au Danemark (27) ou en France (données du Système National des Données de Santé non publiées). Néanmoins, les patients qui ont une colite ancienne étendue [rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn (MC) colique] restent à risque élevé (multiplié de 5 à 8) de développer un CCR. Ainsi le risque de développer un CCR sur la vie entière peut atteindre 20 à 30 % chez les patients qui ont une pancolite dès l'adolescence (données CESAME non publiées), ce qui représente un enjeu majeur de la prise en charge médicale globale de ces patients.

La prévention et le dépistage du CCR par coloscopies itératives est de la responsabilité des gastro-entérologues (**tableau 4**). Les patients qui ont une MC purement iléale et qui sont, de par leurs antécédents personnels et familiaux, à risque moyen de CCR,

Tableau 4 : Modalités de la prévention du cancer colorectal (CCR) par coloscopies itératives chez les personnes vivant avec une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)

	MICI sans cholangite sclérosante primitive (CSP) ni atteinte colique significative*	MICI avec cholangite sclérosante significative et/ou atteinte colique significative*
Date de la première coloscopie de surveillance	▪ 5 ans avant l'âge du cas index en cas d'antécédent familial au premier degré de CCR ▪ 50 ans dans les autres cas	▪ Au diagnostic en cas de CSP ▪ 7 à 10 ans après le diagnostic dans les autres cas
Type de coloscopie	Coloscopie standard	Coloscopie avec chromo-endoscopie par colorants vitaux
Modalités de la coloscopie	Biopsie/exérèse des lésions présumées néoplasiques	▪ Consensuel : Biopsies dirigées/exérèse des lésions suspectes de néoplasie ▪ Débattu : biopsies aléatoires additionnelles systématiques en cas de pseudo-polypes diffus, de CSP, d'antécédent personnel de néoplasie colique, et de côlon tubulé
Intervalle entre deux coloscopies		Selon les constatations de la coloscopie précédente et les recommandations des Sociétés Savantes (28-31) ▪ 3 mois en cas de suspicion de dysplasie laissée en place ▪ 1 an en cas de CSP, de pancolite avec inflammation sévère, d'antécédent personnel de dysplasie plane, sténose colique ▪ 2-3 ans en cas d'inflammation chronique résiduelle, de pseudo-polypes, d'antécédent familial au premier degré de CCR avant 50 ans ▪ 5 ans dans les autres cas

** Lésions muqueuses colorectales cumulées (y compris cicatricielles) absentes ou limitées au rectum en cas de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite inclassée, ou à moins d'un tiers de la surface colique en cas de maladie de Crohn.*

pourraient faire l'objet de coloscopies itératives standards à partir de 50 ans car ils ne sont pas éligibles aux tests de dépistage fécaux. Cette recommandation n'apparaît malheureusement pas encore dans les consensus les plus récents, mais est cliniquement particulièrement logique (28). Les patients qui ont une RCH ou une MC avec atteinte colique doivent faire l'objet d'une première coloscopie de dépistage spécifique des MICI dès le diagnostic de MICI en cas de cholangite sclérosante primitive associée, et 7 à 10 ans après le diagnostic dans les autres cas. La modalité standard consensuelle des coloscopies de surveillance des MICI est une pan-coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies dirigées (28-31). Le fait que la chromoendoscopie virtuelle, la coloscopie en haute définition et le NBI aient des performances équivalentes à la chromoendoscopie par coloration vitale reste débattu. La place des biopsies aléatoires systématiques, en plus des biopsies dirigées, est aussi débattue. Il paraît raisonnable de continuer de faire des biopsies aléatoires dans un côlon mal préparé ou abritant de nombreux pseudopolypes. Une étude convaincante du GETAID s'appuyant sur l'identification de risques indépendants élevés de développer des lésions néoplasiques, suggère par ailleurs de continuer à faire des biopsies aléatoires en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée, de côlon tubulé et/ou d'antécédent personnel de néoplasie colique (32).

Les intervalles entre deux coloscopies de dépistage doivent être de 6 mois en cas de suspicion de dysplasie laissée en place, d'un an en cas de CSP associée, de 1 à 5 ans dans les autres cas en fonction des constatations de la coloscopie index (**tableau 4**).

L'effet chimiopréventif des dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) dans la RCH est maintenant confirmé dans les méta-analyses de qualité les plus récentes (33). L'exposition à une dose quotidienne d'au moins un gramme est associée à une réduction du risque de néoplasie colorectale de 50 %. Cette chimioprévention est recommandée dès le diagnostic sauf chez les patients qui ont une rectite pure (28). Au cours de la MC colique, l'effet chimiopréventif des dérivés 5-ASA n'est pas établi. L'exposition aux thiopurines est associée dans les méta-analyses les plus récentes (34, 35) et dans deux cohortes prospectives (36, 37) à une réduction du risque de néoplasie colorectale au cours de la RCH, en particulier en cas d'atteinte colique ancienne (34, 36) et étendue (36). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet chimiopréventif éventuel des anticorps anti-TNF et des nouvelles molécules.

Quel que soit le phénotype des MICI, il est utile de rappeler à tous les patients les éléments du mode de vie qui contribuent à la prévention primaire du CCR sporadique : arrêt du tabac, consommation modérée d'alcool et de viande rouge, lutte contre la sédentarité et le surpoids.

Cancers de l'intestin grêle

Dans la population générale, les cancers de l'intestin grêle sont 40 fois moins fréquents que les CCR et comprennent par ordre décroissant de fréquence les adénocarcimones, les tumeurs neuro-endocrines et les sarcomes. Les patients ayant une MC et des lésions chroniques de l'intestin grêle ont un risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle multiplié par 35 par rapport à des individus de même sexe et de même âge de la population générale (38). Le risque est même multiplié par 46 lorsque les lésions de l'intestin grêle évoluent depuis plus de 8 ans (38), ce qui aboutit à un risque cumulé de 4 % en l'absence de résection iléale sur l'ensemble de la vie, risque identique à celui du CCR sporadique des individus à risque moyen. Plus de 9 fois sur 10, ces adénocarcinomes compliquent l'inflammation chronique avec une séquence inflammation-dysplasie-cancer hautement probable, comme en atteste la présence habituelle de foyers dysplasiques autour du cancer dans les pièces de résection iléale d'un adénocarcinome (39).

Dans les séries de la littérature, le délai médian entre le diagnostic de MC de l'intestin grêle et d'adénocarcinome va de 8 à 15 ans (38-40). Cette imprécision vient en partie du fait que certains adénocarcinomes révèlent une MC iléale asymptomatique ou pauci-symptomatique non diagnostiquée avant l'expression clinique du cancer. En cas de diagnostic précoce de lésions iléales de MC, il semble qu'il faille attendre une dizaine d'années avant que le risque de cancer ne devienne significatif. Les atteintes iléales qui se compliquent de cancer sont dans la majorité des cas de phénotype sténosant et/ou perforant. L'activité clinique de la maladie jusqu'au diagnostic de cancer peut être sévère, moyenne, mais aussi constamment modérée, sans qu'un recours aux immunosuppresseurs n'ait jamais été nécessaire. L'impact des traitements immunosuppresseurs (favorable ou défavorable) sur la carcinogenèse n'est pas connu.

L'âge moyen de diagnostic d'adénocarcinome de l'intestin grêle compliquant une MC iléale est de 45-50 ans (38-40). Les symptômes les plus fréquents au diagnostic sont la douleur (90 %), les signes obstructifs, la perte de poids et la palpation d'une masse abdominale (40). Certains signes d'imagerie sont considérés comme évocateurs : masse annulaire, nodularité des marges extra-luminales des lésions, perforation/abcès de lésions iléales jusque-là de phénotype non perforant (41). Néanmoins, les signes cliniques et radiologiques suscités ne sont ni très sensibles ni très spécifiques. Ainsi, il n'est pas rare que l'adénocarcinome soit découvert sur la pièce opératoire d'une résection iléale d'indication non-carcinologique, sans que le gastro-entérologue n'ait évoqué la cancérisation avant la chirurgie, ni que le chirurgien n'ait suspecté le cancer en per-opératoire. Inversement, une suspicion de cancérisation sur des arguments d'imagerie pré-opératoires peut être infirmée à l'examen de la pièce opératoire.

En l'état actuel des connaissances, aucun programme de surveillance spécifique ne peut être recommandé. Néanmoins : (i) il est raisonnable de faire des biopsies dirigées et aléatoires de lésions iléales anciennes atteintes par iléoscopie rétrograde lors d'une coloscopie, quelle que soit son indication, (ii) la réalisation de 2 ou 3 biopsies de la muqueuse au moment de l'ouverture de la sténose par les chirurgiens qui réalisent des stricturoplasties de lésions iléales anciennes est essentielle, les lésions de dysplasie ou de cancer n'étant pas toujours détectables à l'œil nu en per-opératoire (observation personnelle). Enfin, (iii) chez des malades qui ont des lésions iléales anciennes, l'existence potentielle de lésions néoplasiques non détectées par l'imagerie doit être prise en compte lorsque se pose le choix entre l'enchaînement de traitements immunosuppresseurs ou la résection chirurgicale.

Les personnes qui vivent avec une MICI sont aussi à risque de tumeurs neuro-endocrines de l'intestin grêle (39). Ces tumeurs se développent pour la plupart dans un segment d'intestin grêle non touché par les MICI.

Cancers ano-rectaux

Les patients qui vivent avec une MC avec des lésions ano-périnéales chroniques sont à risque spécifiquement accru (42) d'adénocarcinomes du rectum ou développés aux dépens de sténoses ano-rectales ou de trajets fistuleux ano-périnéaux et de cancers épidermoïdes du canal anal ou développés aux dépens de trajets fistuleux ano-périnéaux.

Les lésions ano-périnéales chroniques de MC sont en général associées à une inflammation chronique du rectum. Dans la cohorte CESAME, l'incidence des adénocarcinomes rectaux est de 0,7/1 000 patients-années (42), proche de celle des CCR dans la population générale MICI.

Les cancers épidermoïdes de l'anus en population générale sont rares et généralement secondaires à une infection chronique de l'épithélium anal par les sérotypes de HPV à haut risque de cancer anal. L'incidence des cancers épidermoïdes du canal anal est un peu augmentée au cours de la MC ano-périnéale (42) probablement du fait d'une conjonction entre inflammation chronique et surreprésentation dans cette population des sérotypes agressifs d'HPV (43). Des adénocarcinomes ou des cancers épidermoïdes peuvent se développer au sein de trajets fistuleux avec une incidence de l'ordre de 0,2 à 0,4/1 000 patients-années (42, 44). Typiquement, les patients qui développent ces cancers sont plutôt des femmes qui ont une durée d'évolution de la MICI d'une vingtaine d'années et un intervalle d'environ 10 ans depuis l'apparition de la première fistule (en général complexe). L'apparition d'une douleur anale inexpliquée, d'intensité progressivement croissante, est un symptôme d'appel important. Le diagnostic de ces cancers est extrêmement difficile, car ils sont inaccessibles aux biopsies muqueuses. Parfois, le diagnostic est porté après curettage biopsique sous anesthésie générale, voire après analyse anatomo-pathologique de la pièce de proctectomie. Enfin, des adénocarcinomes peuvent se développer au sein de sténoses ano-rectale fibreuses de MC, souvent inaccessibles à une surveillance clinique ou anuscopique. Le risque de cancérisation a été estimé à 2 % dans une série rennaise (45).

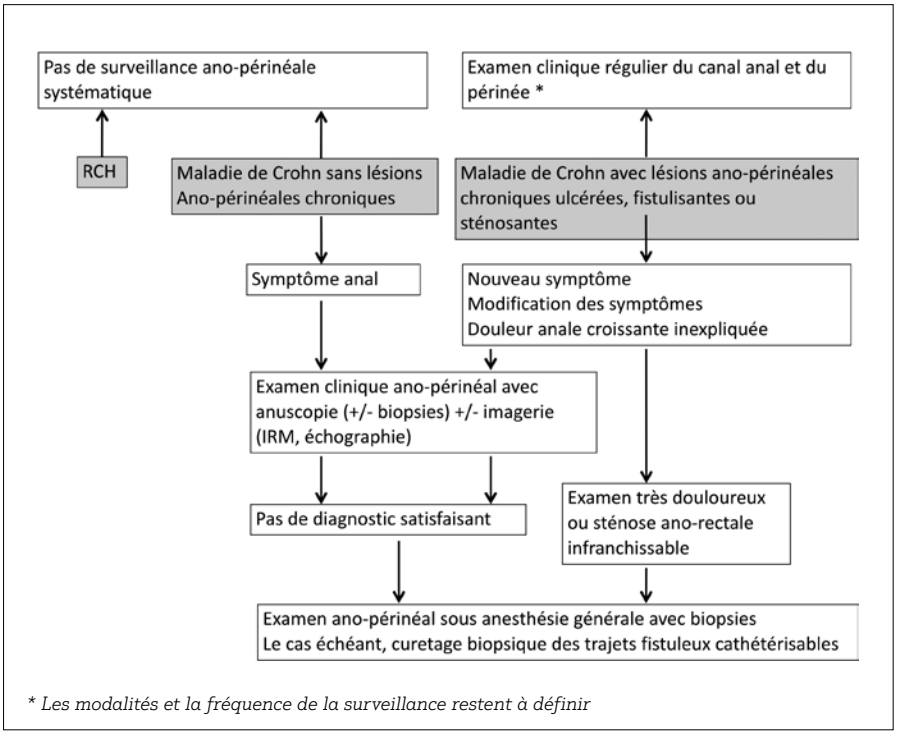


Figure 1 : Algorithme de prévention et de détection des cancers de la sphère ano-rectale au cours des MICI.

La connaissance récente du risque significatif de cancer ano-rectal au cours de la MC suppose d'aller jusqu'au bout des explorations diagnostiques en cas de symptôme ano-rectal inexpliqué et de considérer un suivi proctologique clinique des lésions ano-périnéales chroniques comme parfaitement justifié (**figure 1**), avec des modalités optimales qui ne sont pas encore connues.

Cholangiocarcinomes

Les cholangiocarcinomes et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire compliquent quasi exclusivement les CSP (46). Leur suivi est habituellement assuré par les hépatologues. Le risque de cancérisation est d'environ 1 % par an. Les recommandations les plus récentes (47) suggèrent la réalisation systématique annuelle d'une échographie à la recherche d'anomalies pariétales vésiculaires évocatrices de cancérisation. Ces recommandations suggèrent aussi de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire des conduites à tenir en cas de suspicion de cholangiocarcinome sur des arguments cliniques, biologiques ou d'imagerie. Le dosage systématique du CA 19.9 au titre de la surveillance n'est pas recommandé.

Traitement immunosuppresseur ou biothérapie chez un patient ayant un antécédent de cancer

Dans la population générale, les personnes qui ont eu un premier cancer sont à risque accru de 14 % de développer un nouveau cancer par rapport à des individus de même sexe et de même âge. Cet excès de risque est maximal chez les adolescents et disparaît quand le premier cancer survient après 60 ans. Ce gradient est attribué à la susceptibilité génétique aux cancers des personnes qui développent tôt un premier cancer dans la vie et aux éventuels effets carcinogènes tardifs des traitements utilisés chez eux (chimiothérapies, radiothérapie) pour le premier cancer. Dans les cohortes de patients atteints de MICI, l'excès de risque de nouveau cancer (doublement environ) a été confirmé chez les patients guéris d'un premier cancer, sans qu'il y ait un impact évident sur ce risque de la reprise ou non d'un traitement immunosuppresseur. En pratique, lorsqu'on considère la reprise d'un traitement immunosuppresseur chez un patient guéri d'un premier cancer, il est prudent de vérifier qu'il

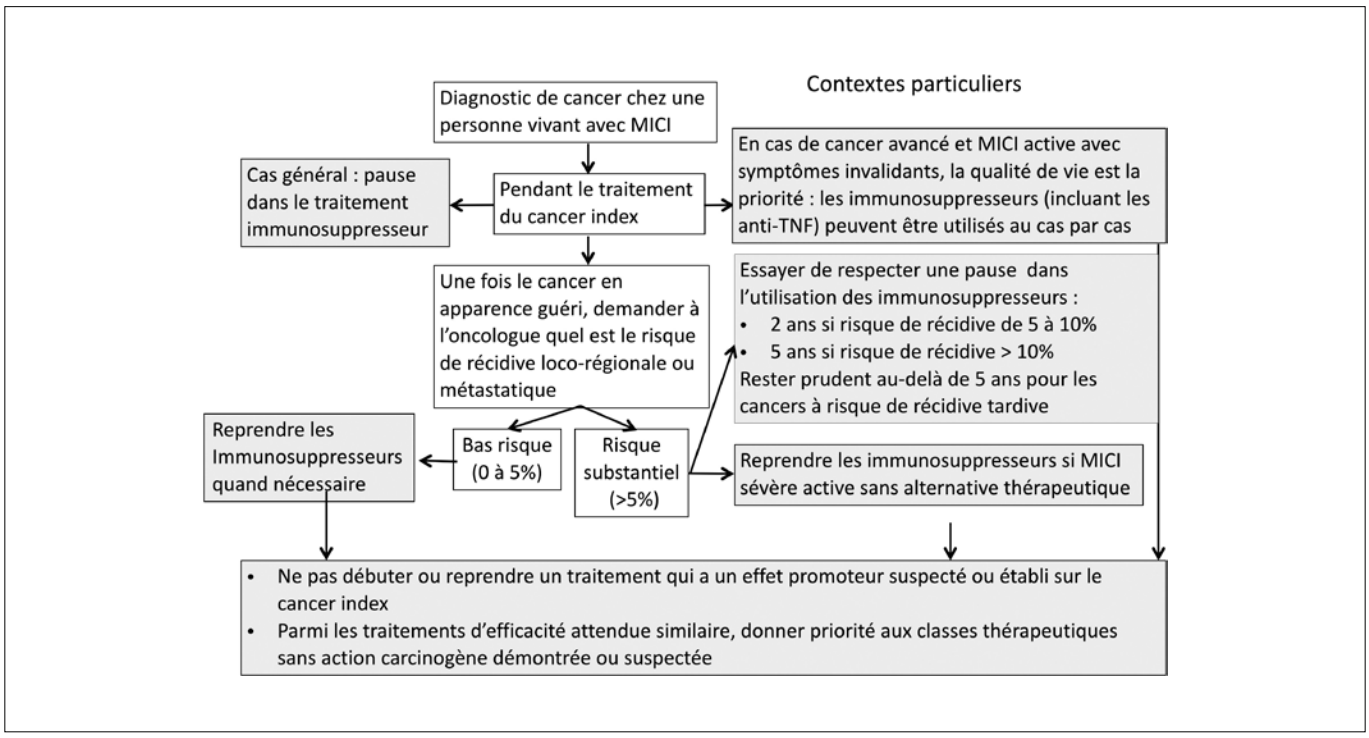


Figure 2 : Algorithme de traitement des MICI après survenue d'un cancer

n'a pas développé un cancer encore latent dans un autre organe (par exemple en réalisant un scanner thoraco-abdomino-pelvien de *screening* chez un homme d'âge moyen guéri d'une hémopathie dans l'enfance).

Au moment où on envisage la reprise ou la première utilisation d'un traitement immunosuppresseur chez un patient guéri d'un premier cancer, la priorité clinique est d'éviter la récidive du premier cancer que l'on pourrait attribuer au traitement immunosuppresseur. En effet, la récidive d'un cancer est souvent une sentence de mort. S'y ajoute une dimension psychologique : en cas de récidive d'un cancer sous immunosuppresseur, à la fois le patient et le gastro-entérologue considéreront que la récidive aurait peut-être pu être évitée en n'ayant pas repris un traitement immunosuppresseur.

L'impact des immunosuppresseurs sur le risque de récidive de cancer a été étudié dans des cohortes rhumatologiques, des cohortes de patients vivant avec une MICI, et dans une méta-analyse transdisciplinaire. Aucun de ces travaux n'a conclu à un effet promoteur significatif des immunosuppresseurs. Néanmoins, la prudence s'impose dans l'interprétation de ce résultat. D'une part, en routine clinique, la reprise des immunosuppresseurs est évitée lorsqu'on pense que le premier cancer est à haut risque de récidive, ce qui constitue un fort biais de propension. D'autre part, le fait que les *check-point* inhibiteurs aident les patients atteints de mélanome à ne pas rechuter est une preuve de concept indirecte qu'il est important de préserver au maximum la fonction des cellules immunitaires responsables de la clairance des cellules cancéreuses résiduelles, responsables des récidives. L'impact spécifique de nos traitements immunosuppresseurs sur les cellules responsables de l'immunosurveillance n'est pas connu. Enfin, nous devons tenir compte de l'expérience des transplanteurs, à l'époque où les thiopurines faisaient partie du traitement immunosuppresseur standard après transplantation. Dans les années 1990, Israel Penn a publié un taux global de 21 % de récidive post-transplantation des cancers guéris avant transplantation (48). L'incidence des récidives était maximale dans les 2 premières années d'immunosuppression, intermédiaire entre 2 et 5 ans, plus faible ensuite. Il y avait de plus des différences substantielles entre types de cancers d'organe amenant Penn à proposer une classification entre cancers à risque élevé, intermédiaire, et faible.

En prenant en considération tous ces arguments, les recommandations ECCO suggèrent d'essayer de respecter une pause de 2 ans avant de reprendre les traitements immunosuppresseurs pour les cancers à faible risque de récidive, et de 5 ans pour les cancers à risque de récidive intermédiaire ou élevé. Un algorithme décisionnel est proposé dans la **figure 2**. Trois points diffèrent des recommandations ECCO. Premièrement, le pivot décisionnel est l'estimation par l'oncologue du risque individuel de récidive à partir des caractéristiques du cancer (type histologique et moléculaire, stade) et des données les plus récentes de la littérature oncologique. Deuxièmement, nous suggérons de reprendre à tout moment un traitement immunosuppresseur en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité attendue similaire, et d'adapter le temps de pause thérapeutique au risque individuel de récidive. Troisièmement, nous conseillons de continuer à être prudents au-delà de 5 ans pour les cancers à risque de récidive tardive (certains mélanomes et cancers du sein) qui restent sensibles à l'action de l'immuno-surveillance.

Vis-à-vis du choix de l'immunosuppresseur, deux règles d'or peuvent être proposées : (i) ne pas choisir un immunosuppresseur qui a un effet promoteur avéré ou suspecté sur le premier cancer (**tableau 2**), et (ii) parmi les classes thérapeutiques d'efficacité attendue similaire, privilégier les molécules sans effet carcinologique démontré.

Conclusion

Les cancers liés aux MICI et/ou à leurs traitements sont, avec les infections sévères, un élément majeur de la balance bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques au cours des MICI. Globalement, seuls certains terrains, maintenant bien définis, représentent une contre-indication relative à l'utilisation des immunosuppresseurs du fait d'un niveau de risque carcinogène significatif. Dans le domaine des cancers liés aux MICI, des progrès substantiels ont été accomplis pour le CCR du fait du dépistage endoscopique et de l'effet chimiopréventif de certaines molécules. Inversement, beaucoup (voire tout) reste à faire en ce qui concerne la prévention et le dépistage des cancers de l'intestin grêle, de la sphère ano-rectale et des voies biliaires.

Références

1. Jess T, Frisch M et Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:43–48.
2. Beaugerie L et Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2015;372:1441–1452.
3. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM *et al*. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617–1625.
4. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L *et al*. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:847-858.e4; quiz e48-50.
5. Beaugerie L. Lymphoma: the bête noire of the long-term use of thiopurines in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:927–930.
6. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF *et al*. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:252–261.
7. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF *et al*. Systematic review: Monotherapy with anti-tumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. Gut 2014;63:1843–1853.
8. Francisco R de, Castaño-García A, Martínez-González S *et al*. Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:723–730.
9. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN *et al*. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017;152:1901-1914.e3.
10. Biank VF, Sheth MK, Talano J *et al*. Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary epstein-barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr 2011;159:808–12.
11. Annese V, Beaugerie L, Egan L *et al*. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohn's Colitis 2015;9:945–965.
12. Offman J, Opelz G, Doehler B *et al*. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. Blood 2004;104:822–828.
13. Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A *et al*. Thiopurine methyltransferase genetics is not a major risk factor for secondary malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin-Frankfurt-Münster protocols. Blood 2009;114:1314–1318.
14. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM *et al*. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1324–1329.
15. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S *et al*. Association between tumor necrosis factor-α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2014;311:2406–2413.
16. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A *et al*. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA 2017;318:1679–1686.
17. Singh H, Nugent Z, Demers AA *et al*. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:1612–1620.
18. Long MD, Martin CF, Pipkin CA *et al*. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2012;143:390-399.e1.
19. Ariyaratnam J et Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:163–169.
20. Hagen JW et Pugliano-Mauro MA. Nonmelanoma skin cancer risk in patients with inflammatory bowel disease undergoing thiopurine therapy: A systematic review of the literature. Dermatol Surg 2018;44:469–480.
21. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F *et al*. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:1621-1628.e1–5.
22. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH *et al*. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:210–218.
23. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ *et al*. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. J Dermatol Sci 2016;84:330–339.
24. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K *et al*. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. Am J Epidemiol 2013;177:1296–1305.
25. Singh H, Demers AA, Nugent Z *et al*. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. Gastroenterology 2009;136:451–458.
26. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J *et al*. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. Int J Cancer 2015;136:E711-719.
27. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT *et al*. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology 2012;143:375-381.e1; quiz e13-14.
28. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R *et al*. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohn's Colitis 2017;11:649–670.
29. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A *et al*. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 2015;81:489-501.e26.
30. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A *et al*. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). Endoscopy 2013;45:936–943.
31. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ *et al*. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666–89.

32. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D *et al*. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? Gut 2018;67:616–624.

33. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T *et al*. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1179–1192.

34. Zhu Z, Mei Z, Guo Y *et al.* Reduced Risk of Inflammatory bowel disease-associated colorectal neoplasia with use of thiopurines: a systematic review and meta-analysis. J Crohn's Colitis 2018;12:546–558.

35. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ *et al.* Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:318–331.

36. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:166-175.e8.

37. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E *et al.* Thiopurine therapy reduces the incidence of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis. Data from the ENEIDA Registry. J Crohn's Colitis 2015;9:1063–1070.

38. Elriz K, Carrat F, Carbonnel F *et al*. Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1823–1826.

39. Bojesen RD, Riis LB, Høgdall E *et al.* Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics, and histopathology: A population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1900-1907.e2.

40. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J *et al.* Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. Inflamm Bowel Dis 2005;11:828–832.

41. Weber NK, Fletcher JG, Fidler JL *et al*. Clinical characteristics and imaging features of small bowel adenocarcinomas in Crohn's disease. Abdom Imaging 2015;40:1060–1067.

42. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S *et al.* High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:892-899.e2.

43. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL *et al.* High prevalence of anal canal high-risk Human Papillomavirus infection in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1768-1776.e5.

44. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L *et al*. Anal neoplasia in inflammatory bowel disease: classification proposal, epidemiology, carcinogenesis, and risk management perspectives. J Crohn's Colitis 2017;11:1011–1018.

45. Brochard C, Siproudhis L, Wallenhorst T *et al.* Anorectal stricture in 102 patients with Crohn's disease: natural history in the era of biologics. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:796–803.

46. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M *et al*. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. Liver Int 2017.

47. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM *et al*. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019;68:1356–1378.

48. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. Transplantation 1993;55:742–747.

49. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH *et al*. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:36-41.e1.

50. Lopez A, Beaugerie L et Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and myeloid disorders: is more caution needed when treating inflammatory bowel disease patients? Expert Rev Clin Immunol 2014;10:1563–1565.

51. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A *et al*. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med 2019;380:752–762.

52. Rahier JF, Magro F, Abreu C *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis 2014;8:443–68.

5

Les cinq points forts

- Le risque de lymphome associé aux thiopurines doit être pris en compte dans les décisions thérapeutiques chez les patients séronégatifs pour EBV et les hommes de plus de 65 ans.
- Les mesures universelles de protection solaire et la surveillance de la peau par un dermatologue doivent être recommandées à tous les patients dès le diagnostic de MICI.
- La prévention et la détection du cancer colorectal reposent sur la surveillance endoscopique chez tous les patients et la chimioprévention par 5-aminosalicylés chez les patients à haut risque.
- Dans la maladie de Crohn avec lésions ano-périnéales chroniques, une surveillance proctologique doit être proposée compte tenu du sur risque de cancer ano-rectal.
- Chez les patients qui ont un risque significatif de rechute de cancer, une pause dans l'utilisation des immunosuppresseurs est conseillée, sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique chirurgicale.

Pochite : diagnostic et traitement

Jérôme FILIPPI

Service d'Hépato-Gastroentérologie et de Nutrition Clinique, Hôpital Archet 2, CHU - 06000 Nice

filippi.j@chu-nice.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir diagnostiquer une pochite et connaître son histoire naturelle
- Connaître les modalités de traitement
- Comment surveiller et prévenir la récidive ?

LIENS D'INTÉRÊT

Amgen, Biogen, Celltrion, Ferring, HAC, Hospira, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda

MOTS-CLÉS

Pochite aiguë, pochite chronique active, PDAI, ciprofloxacine, métronidazole, anti TNF, vedolizumab, ustekinumab

Introduction

La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) représente l'intervention de choix chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), ou de polypose adénomateuse familiale (PAF) (1). La pochite correspond à un processus inflammatoire non spécifique se développant au sein du réservoir iléal, et représente la complication la plus fréquente, à long terme, après ce type d'intervention. Son incidence dépend de la pathologie ayant conduit à la chirurgie. Ainsi et de manière surprenante la pochite n'est observée que dans 0 à 10 % des cas dans un contexte de PAF , alors qu'elle peut survenir jusque dans 50 % des cas sur un terrain de RCH (2). Au cours du temps, la prévalence de la pochite augmente chez les patients opérés pour RCH, avec des taux de 25, 32, 36, 40 et 45 % à 1, 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement (3).

La symptomatologie clinique de la pochite est subjective et variable, pouvant associer diarrhée, émissions glairo-sanglantes, épreintes / ténesme, incontinence anale, douleurs abdominales ou des signes biologiques comme une carence martiale. Des manifestations extra-digestives peuvent également être observées (atteinte articulaire, cutanée, oculaire...) chez les patients avec AIA compliquée d'une pochite dans un contexte de RCH.

Diagnostic et classification

La pochite est une entité décrite depuis une trentaine d'années et son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques. Cependant, le terme de « pochite » est totalement aspécifique et correspond à une inflammation du réservoir iléal dont les causes peuvent être nombreuses. Il est ainsi classique de distinguer la pochite idiopathique de la pochite secondaire.

La flore intestinale, les cellules épithéliales et les cellules immunitaires sont impliquées dans l'homéostasie du réservoir iléal. Après fermeture de l'iléostomie et remise en continuité digestive, la muqueuse du réservoir iléal n'est plus « protégée » du flux de matières fécales et est ainsi exposée à de plus fortes concentrations bactériennes que celles habituellement observées dans l'iléon de sujets sains du fait de la stase fécale dans la poche (4). L'association entre dysbiose (déséquilibre qualitatif et / ou quantitatif de la flore bactérienne), métaplasie épithéliale colique et déficience du système immunitaire muqueux inné ou adaptatif serait impliquée dans la pathogénie de la pochite idiopathique. Les hypothèses actuelles concernant le développement d'une pochite sont les suivantes : récidive de RCH au sein du réservoir du fait de lésions métaplasiques de type colique, dysbiose au sein du réservoir, déficit en acides gras à chaîne courte, lésions ischémiques muqueuses (avec dégâts liés à la production de radicaux libres), dysrégulation immunitaire, prédisposition génétique. Certains auteurs avancent l'hypothèse que la pochite serait un troisième type de MICI (à côté de la maladie de Crohn et de la RCH) (5).

Concernant la pochite secondaire, les causes les plus classiques sont les suivantes : infectieuse (bactérienne : *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhi*, *Escherichia*

coli, *Klebsiella*, Pseudomonas ; virale : CMV ; fungique : candida), ischémique, iatrogène (prise d'AINS), microscopique (pochite collagène), auto-immune (6, 7).

Enfin, il convient d'éliminer les diagnostics différentiels de pochite : maladie de Crohn récidivante dans le réservoir iléal, cuffite, trouble fonctionnel (syndrome du réservoir irritable).

La confirmation diagnostique repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive basse tout en sachant que les symptômes observés au cours de la pochite ne sont pas corrélées aux lésions observées lors de l'endoscopie (8). L'association des données cliniques, endoscopiques et histologiques est donc plus fiable et permettra également de calculer un score, le PDAI (*Pouchitis Disease Activity Index*) (**tableau 1**) (9), qui est validé et communément utilisé pour évaluer l'activité d'une pochite. Lorsque ce score est supérieur ou égal à 7, la pochite est considérée comme active (rémission en-deçà) (10). La présence d'un œdème muqueux ou de quelques plages érythémateuses est considérée comme acceptable dans un réservoir iléal (11). De manière à simplifier les critères diagnostiques, un PDAI modifié a été proposé par Shen *et al.*, ne prenant plus en compte les constatations histologiques. Celui-ci permettrait de limiter les coûts liés à l'anatomopathologie, le temps d'attente avant confirmation histologique, sans diminuer les sensibilité et spécificité de ce score comparativement au PDAI princeps (12).

L'endoscopie et l'examen bactériologique des selles permettent également d'écarter divers diagnostics différentiels (maladie de Crohn méconnue, surinfection à *Clostridium difficile*, etc.).

Une fois le diagnostic posé, il convient de garder à l'esprit quelques définitions :

- **la pochite aiguë** est définie par une symptomatologie évoluant depuis moins de 1 mois. Elle intéresse 45 à 60 % des patients. Parmi eux, 60 % présenteront des récidives (13).
- **la pochite chronique** est définie par une symptomatologie évoluant depuis plus de 1 mois. Elle intéresse 5 à 10 % des patients qui ont été réfractaires au traitement antibiotique de première ligne durant le premier mois (14). Ce mode évolutif chronique est très handicapant pour les patients avec un retentissement souvent majeur sur la qualité de vie.

Tableau 1 : le score PDAI (*Pouchitis Disease Activity Index*)

Critères	Points
Fréquence des selles	
Normale (fréquence habituelle post-opératoire)	0
1-2 selles/j > normale	1
3 ou plus selles/j > normale	2
Rectorragies	
Aucune ou rares	0
Tous les jours	1
Impériosités/douleurs abdominales	
Aucune	0
Occasionnelles	1
Habituelles	2
Fièvre (température > 37,8 C°)	
Absente	0
Présente	1
Aspect endoscopique de la muqueuse	
Œdémateuse	1
Granuleuse	1
Friable	1
Perte du réseau vasculaire	1
Exsudats muqueux	1
Ulcérée	1
Infiltrat inflammatoire polymorphe sur les biopsies	
Faible	1
Modéré + abcès cryptiques	2
Sévère + abcès cryptiques	3
Ulcérations à faible grossissement	
< 25 %	1
25–50 %	2
> 50 %	3

Traitement de la pochite

À l'heure actuelle, la prise en charge de la pochite ne repose pas sur des recommandations avec haut niveau de preuve, principalement en raison d'un manque d'études méthodologiquement satisfaisantes. À défaut de données robustes, un algorithme de prise en charge de la pochite (**figure 1**) a été élaboré en 2016 dans le cadre d'un consensus d'experts français hospitaliers et libéraux (15).

Traitement préventif de la pochite (ou prophylaxie primaire)

Certains facteurs prédictifs de survenue d'une pochite ont été identifiés. Il s'agit du statut non-fumeur, du recours aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et de la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (16, 17).

Faut-il proposer un traitement prophylactique de la pochite ? Bien qu'il n'y ait pas de recommandation, plusieurs études ont démontré un intérêt de certains traitements dans cette situation. Ainsi, dans un essai randomisé testant un probiotique (VSL3) *versus* placebo, 10 % (2/20) des patients traités par le probiotique contre 40 % (8/20) traités par placebo présentaient une pochite, un an après fermeture de l'iléostomie (18).

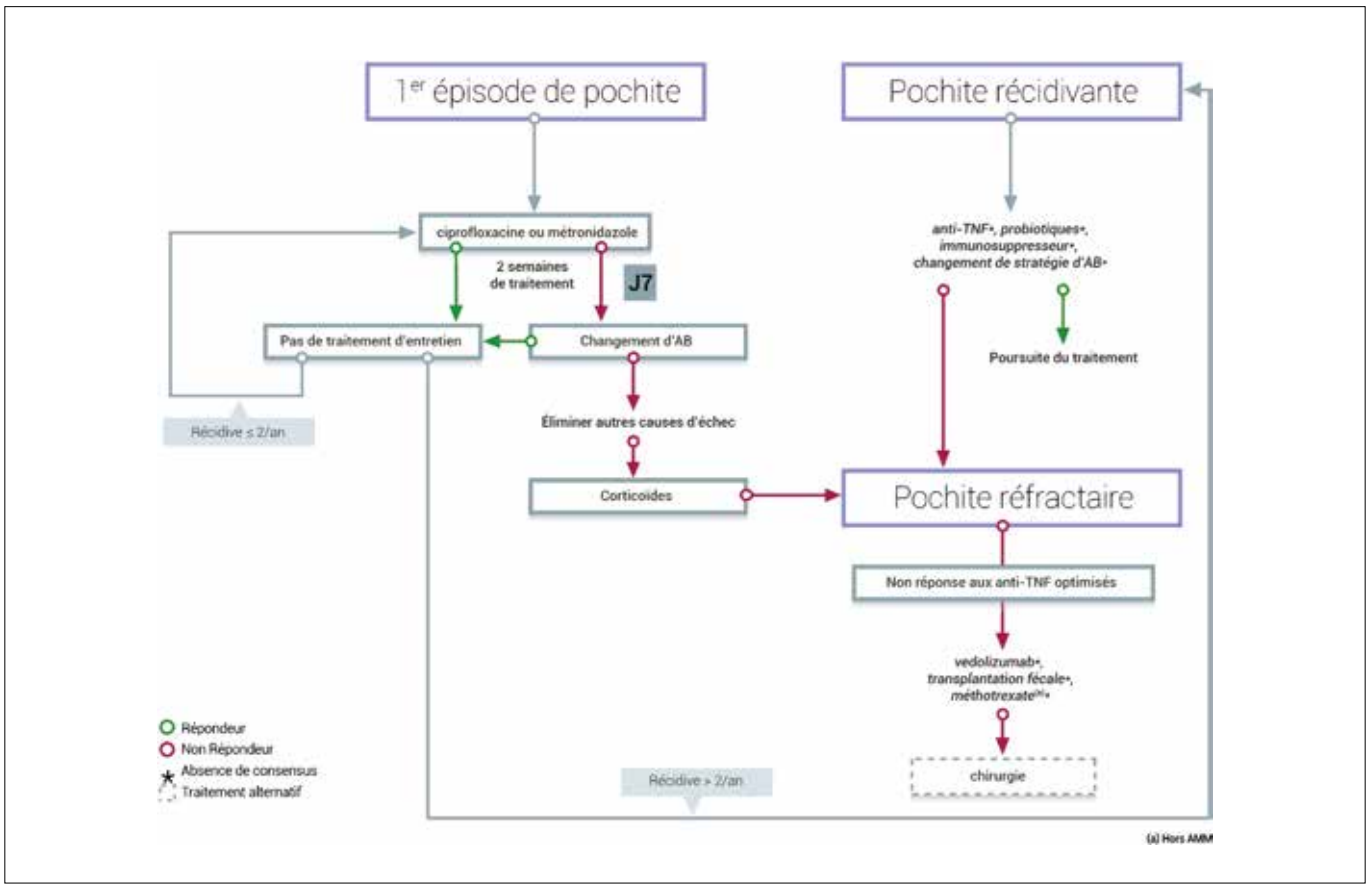


Figure 1 : algorithme de prise en charge de la pochite

Une étude ouverte a évalué l'intérêt d'un traitement par salazopyrine (200 mg/j) en prévention de la pochite. L'apparition d'une pochite était observée chez 15 % (3/20) des patients traités par salazopyrine *versus* 65 % (20/31) des patients non traités ($p < 0,01$) (19). Bien que s'agissant d'une étude avec un faible effectif, le coût négligeable de ce traitement en fait une alternative intéressante par rapport aux probiotiques qui ont le plus souvent un coût conséquent.

Un travail prospectif a récemment exploré l'impact de l'alimentation et des altérations du microbiote intestinal sur la survenue de pochite. Les apports quotidiens (groupes alimentaires, nutriments) étaient évalués tous les 6 mois. Une consommation élevée de fruits et légumes réduisait le risque d'apparition de pochite et était significativement associée à une plus grande diversité du microbiote dans le réservoir avec présence de populations bactériennes protectrices (20).

Traitement de la pochite aiguë

La prise en charge de la pochite aiguë ne pose généralement pas de problème. Il est recommandé d'utiliser en première intention un antibiotique en monothérapie (métronidazole 500 mg deux fois par jour ou ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour) pour une durée de 2 semaines (21, 22). D'autres antibiotiques ont été évalués avec succès dans des essais non contrôlés et de faible effectif (rifaximine, érythromycine, tétracyclines, tinidazole, amoxicilline + acide clavulanique), et peuvent donc être utilisés en pratique clinique (23).

Le recours à de fortes doses de VSL3 a également été proposé et a démontré son efficacité dans la pochite aiguë d'intensité minime (24).

Si le patient est répondeur au terme de ce traitement, deux options sont envisageables : l'absence de traitement d'entretien ou bien le recours à un traitement probiotique. En effet, certaines études ont démontré l'intérêt d'une prophylaxie secondaire avec ce type de traitement (25), en particulier le VSL3 à raison de 2 fois par jour (soit 3 600 bactéries par jour) pendant 28 jours.

En cas de non-réponse ou de réponse jugée insuffisante au bout d'une semaine de traitement antibiotique, une antibiothérapie de seconde ligne peut être proposée.

Enfin, chez les patients ayant une symptomatologie initiale très « bruyante » (de type syndrome rectal), un traitement topique complémentaire par dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) peut être utilisé.

Chez les patients chez lesquels une rémission clinique a été obtenue et qui présentent une récidive, il convient de distinguer deux cas de figure :

- **la récidive « épisodique »** (soit 1 à 2 épisodes par an) : dans ce cas, la prise en charge thérapeutique reste la même que celle de la pochite aiguë, à savoir une nouvelle antibiothérapie en monothérapie (ciprofloxacine ou métronidazole) ou en combinaison.
- **la récidive « fréquente »** (ou forme chronique active – soit ≥ 3 crises par an) : elle sera évoquée dans le prochain paragraphe.

Traitement de la pochite chronique active

Traitement de la pochite chronique active antibio-dépendante

Cette entité se définit par des épisodes de pochite fréquents (plus de 3 par an) ou permanents, nécessitant la

prescription répétée ou permanente d'antibiotiques pour maintenir une rémission (26). Dans cette situation, il convient de rechercher les causes de pochite secondaire. Ensuite, les traitements ayant le meilleur profil de tolérance seront privilégiés, tels que la rifaximine et les probiotiques comme le VSL3 et le *Lactobacilus rhamnosus GG* (27).

Une étude observationnelle récente a montré que seulement 21 % des patients avec pochite chronique antibio-dépendante étaient en rémission après un suivi médian de 2 ans. À long terme, le recours aux antibiotiques était associé à l'apparition d'effets secondaires spécifiques et à des phénomènes d'antibio-résistance (28).

Dans une étude ouverte, la transplantation de microbiote fécal a également été évaluée de manière prospective chez 19 patients. Bien que le score PDAI et les scores endoscopique et histologique ne diminuaient pas significativement, il existait une amélioration significative du nombre quotidien de selles (29).

Traitement de la pochite chronique active antibio-résistante

Les patients ayant des signes cliniques, endoscopiques et histologiques de pochite seront considérés comme antibio-résistants en cas de :

- Non réponse après 4 semaines de traitement antibiotique (par ciprofloxacine ou métronidazole).
- Nécessité de recourir à un traitement prolongé (≥ 4 semaines), et combiné (≥ 2) d'antibiotiques.
- Nécessité de recourir à un traitement par dérivés 5-ASA (voie orale ou topique), par corticoïdes, par immunosuppresseur ou par biothérapie.

Là encore, il est indispensable d'éliminer une cause de pochite secondaire (30).

Ce sous-groupe de patients reste particulièrement compliqué à prendre en charge, car le niveau de preuve pour choisir l'un ou l'autre de ces traitements est malheureusement très faible, d'une part en raison d'un nombre de publications sur le sujet très limité, et d'autre part du fait du faible nombre de patients inclus dans chaque étude.

Les données les plus robustes concernent actuellement les traitements par anticorps anti-TNF alpha. Rappelons que ces traitements sont obligatoirement utilisés en première ligne lorsqu'une biothérapie est indiquée, pour respecter le cadre du remboursement autorisé par la Haute Autorité de Santé française.

Dans une revue publiée en 2013, Zippi *et al*. rapportaient les résultats de 11 études ouvertes (10 avec l'infliximab et 1 avec l'adalimumab), avec de faibles effectifs, et observaient des taux de réponse clinique à court et moyen termes aux alentours de 75 % et 50 %, respectivement (31). Plus récemment, une revue de la littérature avec méta-analyse a évalué l'efficacité d'un traitement par anticorps anti-TNF alpha chez des patients atteints de pochite chronique réfractaire ainsi que chez des patients atteints de maladie de Crohn du réservoir (32). Vingt-et-un articles et 3 résumés étaient retenus pour l'analyse, soit un total de 313 patients traités (infliximab : n = 194 ; adalimumab : n = 119). Il était possible de faire la distinction entre pochite chronique active et maladie de Crohn du réservoir chez 210 patients. Les taux de rémission clinique après traitement d'induction (rémission à court terme) et à 1 an étaient respectivement de 10 % et de 37 % chez les patients présentant une pochite chronique active. Ces taux étaient meilleurs en cas de maladie de Crohn du réservoir (respectivement de 64 et 57 % ; différence statistiquement significative uniquement après traitement d'induction).

En cas d'échec d'un traitement par anticorps anti-TNF *alpha*, les options thérapeutiques ne sont actuellement pas codifiées. Quelques cas de patients traités par vedolizumab sont désormais décrits dans la littérature, avec des résultats à court terme encourageants. Récemment, Bär *et al*. rapportaient une série rétrospective de 20 patients (recrutés dans 10 centres) traités par vedolizumab pour pochite chronique active dépendante des antibiotiques ou réfractaire. Le PDAI était disponible chez 14 patients. La rémission à la semaine 14 était obtenue chez 9 patients (64 %), avec un PDAI médian passant de 10 à la semaine 0 à 3 à la semaine 14 (33).

Une autre étude, monocentrique, rétrospective et de faible envergure (19 patients avec pochite chronique antibio-résistante), avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par vedolizumab, en utilisant le score PDAI modifié. Trois mois après l'initiation du traitement, une amélioration symptomatique était observée chez 32 % des patients, alors que l'amélioration endoscopique était observée chez 74 % des patients (34). Aucun effet secondaire particulier était observé.

L'ustekinumab a désormais l'AMM et le remboursement dans la maladie de Crohn et l'AMM dans la RCH. Son efficacité et sa tolérance dans la pochite chronique active antibio-résistante ont été évaluées dans une étude monocentrique rétrospective portant sur 24 patients (35). Les patients présentant une atteinte crohnienne du réservoir étaient exclus de l'étude. Le schéma d'administration d'ustekinumab était atypique en induction (90 mg en perfusion intra-veineuse) puis classique en entretien (90 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines). La moitié des patients avaient déjà bénéficié d'un traitement préalable par autres biothérapies. Les données endoscopiques avant et après traitement (suivi médian de 7 mois) étaient disponibles chez 14 patients. Chez eux, le sous-score endoscopique du PDAI passait de 5 [4-6] à 4 [2-5] (p = 0,016). De manière plus subjective, 69 % des patients (n = 9) présentaient une surface de réservoir ulcérée > 10 % à l'inclusion, comparativement à 3 % (n = 4) à la fin du suivi.

Enfin, une étude prospective et ouverte s'est intéressée à la transplantation fécale dans cette situation clinique. Dix-huit patients atteints de pochite chronique active étaient inclus (sans différenciation entre antibio-dépendance ou résistance). La transplantation était réalisée au cours d'une endoscopie. Le critère de jugement, qui était la réponse clinique (diminution de la fréquence des selles) 1 mois après la transplantation fécale, était atteint (nombre de selles quotidiennes passant de 9,2 à 7,3 ; p = 0,03). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les critères de jugement secondaires (score PDAI, scores endoscopique et histologique). Aucun effet secondaire spécifique n'était décrit (36).

Cas particulier de la maladie de Crohn du réservoir

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à une maladie de Crohn *de novo* du réservoir ne sont pas clairs. Cette entité peut s'exprimer selon 3 phénotypes (inflammatoire, sténosant et fistulisant) et intéresser

n'importe quel segment intestinal : en amont du réservoir (anse afférente, intestin grêle, tractus digestif haut), ou bien au niveau ano-périnéal.

Il s'agit d'une maladie complexe pouvant aboutir à un échec du montage chirurgical, particulièrement dans la forme fistulisante. Il est donc fondamental de distinguer cette entité crohnienne d'une complication post-opératoire ou d'une véritable pochite idiopathique ou secondaire, car le traitement sera plus agressif de manière à contrôler au mieux l'inflammation et ainsi tenter de préserver le réservoir (37).

Dans une méta-analyse récente, et comme précédemment décrit, Huguet *et al*. rapportaient une rapidité d'action et une efficacité supérieures d'un traitement par anticorps anti-TNF alpha chez les patients présentant une maladie de Crohn du réservoir comparativement aux pochites réfractaires idiopathiques (38).

Les données avec les autres biothérapies commercialisées sont plus rares et rétrospectives. Khan *et al*. ont analysé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par vedolizumab chez 12 patients présentant une maladie de Crohn du réservoir. Six mois après l'initiation du traitement, une amélioration clinique était observée chez 66,7 % des patients selon le score mPDAI. Aucun effet secondaire significatif n'était répertorié (39). Une autre étude multicentrique rétrospective a rapporté l'expérience américaine portant sur le traitement par vedolizumab des pochites chroniques actives. Parmi les 83 patients évalués, 54 étaient porteurs d'une maladie de Crohn du réservoir. La durée médiane de suivi sous traitement était de 1,3 an. La réponse clinique était définie par une diminution du nombre de selles, une diminution des douleurs abdominales et une diminution de l'écoulement fistuleux. La rémission clinique était définie par un retour à la « normale » du nombre de selles (nombre de selles après coloproctectomie et avant apparition de la pochite), l'absence de rectorragies ou d'impériosités, et la cicatrisation des fistules. Les taux de réponse clinique à 6 et 12 mois étaient respectivement de 65 et 49 % (maladie de Crohn du réservoir) et de 52 et 39 % (pochite chronique active). La rémission clinique (ensemble de la cohorte) à 6 et 12 mois était observée dans 17,5 % des cas. Enfin, la réponse endoscopique à 6 mois était de 54 % des cas dans le groupe des maladies de Crohn du réservoir et de 58 % des cas dans le groupe des pochites chroniques. En analyse par régression logistique, la survenue d'une pochite moins de 1 an après la chirurgie était un facteur prédictif de mauvaise réponse au vedolizumab. L'exposition préalable aux anticorps anti-TNF n'impactait pas la réponse au vedolizumab (40).

Un travail multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab chez des 47 patients atteints de maladie de Crohn du réservoir et 9 patients atteints de pochite chronique active. Soixante-treize pour cent des patients avaient été préalablement exposés aux anticorps anti-TNF et au vedolizumab. Un tiers des patients avec maladie de Crohn et 6 patients avec pochite chronique étaient évalués au terme du (court) suivi. Les taux de rémission et de réponse cliniques (critères de jugement principaux) chez les patients avec maladie de Crohn étaient respectivement de 83 et 11 % à 6 mois. La réponse clinique était quant à elle de 60 % (41).

Enfin, chez certains patients réfractaires à l'ensemble de ces options thérapeutiques et extrêmement gênés au quotidien, il peut être utile de penser à la reprise chirurgicale avec iléostomie définitive et exclusion (ou résection) du réservoir.

Conclusion

Chez les patients ayant bénéficié d'une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, la pochite représente la complication la plus fréquente à moyen et long terme. La pochite peut être idiopathique ou secondaire ; dans ce dernier cas, il sera important d'en rechercher les principales causes, de manière à proposer un traitement adapté. En cas de pochite chronique active (réfractaire), il faudra également penser à éliminer une maladie de Crohn du réservoir.

Ces dernières années, le nombre croissant de biothérapies à disposition dans les MICI a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique dédié au traitement des pochites chroniques, mais la principale limite reste le faible nombre de patients traités, avec des résultats principalement issus de séries rétrospectives. Nous attendons désormais l'arrivée d'études multicentriques prospectives de plus grande envergure, comparant les anciennes et les nouvelles molécules chez les patients atteints de pochite chronique active (antibio-dépendante ou résistante) ou de maladie de Crohn du réservoir.

Références bibliographiques

1. Melton GG, Kiran RP, Fazio VW *et al*. Do preoperative factors predict subsequent diagnosis of Crohn's disease after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative or indeterminate colitis? Colorectal Dis 2010;12:1026–1032
2. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR *et al*. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg 1990;211:622–627
3. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G *et al*. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2008;14:20–28
4. McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP *et al*. The bacterial pathogenesis and treatment of pouchitis. Therap Adv Gastroenterol 2010;3:335–348
5. Schieffer KM, Williams ED, Yochum GS et Koltun WA. Review article: the pathogenesis of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:817–835
6. Navaneethan U et Shen B. Secondary pouchitis: those with identifiable etiopathogenetic or triggering factors. Am J Gastroentero 2010;105:51–64)
7. Pardi DS et Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1087–1096
8. Moskowitz RL, Shepherd NA et Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. Int J Colorectal Dis 1986;1:167–174
9. Shen B, Achkar JP, Lashner BA *et al*. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. Gastroenterology 2001;121:261–267
10. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP *et al*. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a pouchitis disease activity index. Mayo Clin Proc 1994;69:409–415
11. Schouten WR. Pouchitis. Mediators Inflamm 1998;7:175–181
12. Shen B, Achkar JP, Connor JT *et al*. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. Dis Colon Rectum 2003;46:748–753

13. Pardi DS et Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1087-1096

14. Pardi DS et Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23: 1087-1096

15. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X *et al.* Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 : Consensus National Français. Hepato Gastro 2016;xx:1-11

16. Shen B, Fazio VW, Remzi FH *et al*. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:81–89

17. Singh S, Sharma PK, Loftus EV et Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:867–875

18. Gionchetti P, Rizzello F, Hellwig U *et al.* Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003;124:1202-1209

19. Scaioli E, Sartini A, Liverani E *et al*. Sulfasalazine in prevention of pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2017;62:1016–1024

20. Godny L, Maharshak N, Reshef L *et al*. Fruit consumption is associated with alterations in microbial composition and lower rates of pouchitis. J Crohn's Colitis 2019;doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz053 [Epub ahead of print]

21. Shen B, Achkar JP, Lashner BA *et al*. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001;7:301-305

22. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ *et al*. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;6:CD001176

23. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS *et al*. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2019;5:cd001176

24. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS *et al.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2019;5:cd001176

25. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW *et al*. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:721-728

26. Zezos P et Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. World J Gastroenterol 2015;21:8739–8752

27. Dalal RL, Shen B et Schwartz DA. Management of pouchitis and other common complications of the pouch. Inflamm Bowel Dis 2018;24:989–996

28. Segal JP, Poo SX, Mclaughlin SD *et al*. Long-term follow-up of the use of maintenance antibiotic therapy for chronic antibiotic-dependent pouchitis. Frontline Gastroenterol 2018;9:154–158

29. Selvig D, Piceno Y, Terdiman J *et al.* Fecal microbiota transplantation in pouchitis: clinical, endoscopic, histologic, and microbiota results from a pilot study. Dig Dis Sci 2019; doi: 10.1007/s10620-019-05715-2 [Epub ahead of print]

30. Zezos P et Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. World J Gastroenterol 2015;21:8739–8752

31. Zippi M, Cassieri C, Avallone EV *et al*. Infliximab for the treatment of pouchitis. World J Clin Cases 2013;1:191-196

32. Huguet M, Pereira B, Goutte M *et al*. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2018;24:261–268

33. Bär F, Kühbacher T, Dietrich NA *et al*. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:581-587

34. Singh A, Khan F, Lopez R *et al*. Vedolizumab for chronic antibiotic-refractory pouchitis. Gastroenterol Rep 2019;7:121–126

35. Ollech JE, Rubin DT, Glick L *et al*. Ustekinumab is effective for the treatment of chronic antibiotic-refractory pouchitis. Dig Dis Sci 2019; doi: 10.1007/ s10620-019-05697-1 [Epub ahead of print]

36. Selvig D, Piceno Y, Terdiman J *et al*. Fecal microbiota transplantation in pouchitis: clinical, endoscopic, histologic, and microbiota results from a pilot study. Dig Dis Sci 2019; doi: 10.1007/s10620-019-05715-2 [Epub ahead of print]

37. Lightner AL, Pemberton JH et Loftus EJ. Crohn's disease of the ileoanal pouch. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1502–1508

38. Huguet M, Pereira B, Goutte M *et al*. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2018;24:261–268

39. Khan F, Gao XH, Singh A *et al*. Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease of the pouch. Gastroenterol Rep 2018;6:184–188

40. Gregory M, Weaver KN, Hoversten P *et al*. Efficacy of vedolizumab for refractory pouchitis of the ileo-anal pouch: results from a multicenter US cohort. Inflamm Bowel Dis 2019; doi: 10.1093/ibd/izz030 [Epub ahead of print]

41. Weaver KN, Gregory M, Syal G *et al*. Ustekinumab is effective for the treatment of Crohn's disease of the pouch in a multicenter cohort. Inflamm Bowel Dis 2019;25:767–774

5

Les cinq points forts

- La prise en charge de la pochite aiguë est bien codifiée et repose en première intention sur l'antibiothérapie en monothérapie, pendant 2 semaines.
- Les 2 antibiotiques les plus souvent utilisés dans le traitement de la pochite aiguë sont le métronidazole et la ciprofloxacine, à raison de 500 mg deux fois par jour.
- En cas de pochite aiguë récidivante, il convient de distinguer la **récidive « épisodique »** (soit 1 à 2 crises par an, avec une prise en charge thérapeutique qui reste identique à la pochite aiguë), de la **récidive « fréquente »** (ou forme chronique active – soit ≥ 3 crises par an que l'on traitera comme la pochite chronique active)
- La prise en charge de la pochite chronique active est plus difficile, et non consensuelle.
- Le traitement par anticorps anti-TNF alpha est le plus souvent utilisé en première intention dans la pochite chronique active.

Notes

Les PRO *(Patients Reported Outcomes)* dans les MICI : définition et utilisation au quotidien

Laurent PEYRIN-BIROULET

Service d'Hépato-gastroentérologie, CHRU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy
peyrinbiroulet@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition des PRO
- Comment utiliser les PRO au quotidien ?
- Connaître l'impact des PRO sur la prise en charge des MICI

LIENS D'INTÉRÊT

Honoraires : AbbVie, Janssen, Genentech, Ferring, Tillots, Pharmacosmos, Celltrion, Takeda, Boerhinger Ingelheim, Pfizer, Index Pharmaceuticals, Sandoz, Celgene, Biogen, Samsung Bioepis, Alma, Sterna, Nestle, Enterome, Allergan, MSD, Roche, Arena, Gilead, Hikma, Amgen, BMS, Vifor, Norgine ; Mylan, Lilly, Fresenius Kabi, Oppilan Pharma, Sublimity Therapeutics, Applied Molecular Transport, OSE Immunotherapeutics, Enthera, Theravance

MOTS-CLÉS

Patient-reported outcomes, MICI, questionnaire

ABRÉVIATIONS

PRO : patient-reported outcome
MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale
MC : maladie de Crohn
RCH : recto-colite hémorragique

Introduction

L'arrivée et le succès des biothérapies ont pu nous faire oublier l'objectif thérapeutique ultime dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) qui doit être le retour à une vie normale. On sait aujourd'hui qu'une cicatrisation muqueuse intestinale est le moyen le plus sûr d'atteindre cet objectif : traiter le patient et pas une maladie. Après avoir défini les « Patients-Reported Outcomes » (PRO), nous discuterons des outils disponibles dans notre pratique quotidienne avant de conclure sur l'impact des PRO sur la prise en charge des patients avec une MICI.

Comment définir les PRO ?

Le fait que nous utilisions encore en 2020 un terme anglais, «*patient-reported outcomes* (PRO)» démontre à lui seul la complexité à définir ce concept. Par PRO, on entend les symptômes ou les plaintes rapportés par le patient. Il s'agit d'un concept assez récent qui est né il y a moins de 20 ans, avec les premières recommandations de la *Food and Drug administration* (FDA) émises en 2006. Les premières études sur les PRO dans les MICI ont été publiées en 2008 et, à ce jour, moins de 200 articles sur PubMed concernent les PRO dans les MICI. Globalement, on peut distinguer deux types de PRO : ceux en rapport avec l'impact de la maladie sur la vie socio-professionnelle du patient (qui sont appelés PRO1) (**tableau 1**) et ceux liés aux symptômes (appelés PRO2) (1). Le problème est que dans la littérature très peu d'outils évaluant les PRO ont été développés selon les recommandations en vigueur, notamment celles de la FDA (1). Le plus important est que les items qui seront contenus dans ces outils puissent être remplis directement par le patient lui-même (et non pas par l'intermédiaire d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé) et que tous ces items aient été identifiés en interviewant des patients. Bien entendu, les premières phases de développement de ces outils peuvent nécessiter d'interroger la littérature disponible et/ou les professionnels de santé afin d'établir une liste censée être exhaustive des items d'intérêt qui seront inclus ou non dans la version validée, finale, du questionnaire PRO (1).

Le concept de PRO a été introduit il y a seulement une vingtaine d'années dans les MICI comme dans toutes les maladies chroniques, mais a réellement fait l'objet d'une attention particulière chez ces patients depuis une décennie. C'est ainsi que le nombre d'études rapportant des résultats sur les PRO dans la rectocolite hémorragique (RCH) est passé de 0 % pour la période 1987-1996 à 19 % pour la période 1997-2006 puis à 37 % pour la période 2007-2017 (2).

Les objectifs thérapeutiques ont rapidement évolué ces dernières années au rythme des progrès thérapeutiques et notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules (vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib). Que ce soit dans les essais cliniques ou dans la vraie vie, il est dorénavant recommandé de contrôler les symptômes cliniques (rémission clinique) et les lésions endoscopiques (rémission endoscopique) (3). En effet, il est clairement établi qu'un patient sur 2 avec une maladie de Crohn (MC) ou une

Tableau 1 : Différents types de PRO1 au cours des MICI et questionnaires recommandés

Dimension étudiée	Questionnaire(s)	Questionnaire générique (G) ou spécifique (S) des MICI
Fatigue	FACIT	G
Qualité de vie	IBDQ et Short-IBDQ	S
Qualité de vie	SF-36 et EQ-5	G
Handicap fonctionnel	IBDI et IBD-Disk	S
Productivité au travail	WPAI	G
Anxiété/dépression	HADS	G

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT), Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short-Form-36 Questionnaire (SF-36), EuroQoL-5 (EQ-5), Inflammatory Bowel Disease Disability Index (IBDI), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS).

RCH a des lésions endoscopiques persistantes (4, 5) et que traiter les patients en se basant uniquement sur les symptômes ne permet donc pas de modifier l'histoire naturelle des MICI. Mais comment définir une rémission clinique selon les PRO2 ? Le seul score validé jusqu'à la fin des années 2010 était le *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SSCAI) ou score de Walmsley dans la RCH (6). Les autres scores qui ont été très utilisés jusqu'à présent sont le *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) et l'index d'Harvey-Bradshaw (HBI) pour la MC et le score de Mayo pour la RCH. Le problème est que ces scores sont pollués soit par l'examen clinique (recherche d'une masse abdominale par exemple) et les données biologiques (hématocrite par exemple) pour la MC, soit par une évaluation subjective par le médecin [*Physician Global Assessment* (PGA)] et les données endoscopiques (sous-score endoscopique Mayo) pour la RCH.

Les PRO2 sont désormais un critère de jugement principal dans tous les essais cliniques de phase 2 et 3. Le développement et la validation de nouveaux questionnaires PRO2 fait donc l'objet d'une bataille intense sur la scène internationale. Récemment, l'entreprise Robarts a développé (mais pas validé) des PRO2 pour la MC et la RCH qui sont en fait dérivés du CDAI et du score Mayo (7, 8). Pour la RCH, les auteurs ont utilisé les données d'un essai clinique randomisé contre placebo évaluant la mesalamine et ont conclu que les items « rectorragies » et « fréquence des selles » étaient ceux qu'il fallait inclure dans les PRO2 dans les essais cliniques en cours et à venir (8). Une absence de rectorragies (score à 0) et un score de fréquence des selles de 0 ou 1 sont actuellement utilisés dans les essais cliniques pour définir une rémission clinique. Pour la MC, comme toujours, cette question est plus complexe. Ainsi, les auteurs ont utilisé les données d'un essai clinique randomisé contre placebo *versus* rifaximine et ont conclu que les items « douleurs abdominales » et « fréquence des selles » étaient ceux qu'il fallait inclure dans les PRO2 dans les essais cliniques en cours et à venir (7). Plusieurs seuils ont été proposés pour définir une rémission clinique selon les PRO2. Actuellement, des douleurs abdominales ≤ 1 et une fréquence des selles ≤ 3 définit une rémission clinique dans la MC.

Même s'ils n'ont pas été complètement validés et que les seuils définissant une rémission évoluent rapidement, les versions actuelles des PRO2 permettent pour la première fois l'utilisation d'outils qui correspondent aux normes édictées par la FDA.

Dans ce contexte, les PRO1 et le retour à une vie normale tant sur le plan social que professionnel ont été recalés au second plan et il est d'ailleurs très difficile d'intéresser l'auditoire lors d'une présentation des résultats de l'efficacité d'un traitement sur la qualité de vie des patients avec une MICI. Dommage... parce que les patients avec une MICI préfèrent n'avoir aucune limitation dans leurs activités quotidiennes, malgré la persistance de quelques lésions endoscopiques, plutôt que d'être incapable de mener une vie normale et d'avoir un intestin cicatrisé. En fait, le plus souvent, l'un ne va pas sans l'autre, même si certains patients avec une MICI légère peuvent avoir par exemple un handicap fonctionnel plus important que ceux avec une maladie sévère.

Une étude récente appelée BIRD (*Burden of inflammatory bowel disease*), menée par l'Association François Aupetit (AFA), a inclus 1 185 patients entre janvier et juin 2014 (9). Cette enquête nationale a analysé les résultats relatifs aux 5 aspects majeurs des PRO1 : la fatigue [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT)], la qualité de vie [*Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) et Short-Form-36 Questionnaire* (SF-36)], le handicap fonctionnel [*Inflammatory Bowel Disease Disability Index* (IBDI)], la productivité au travail [*Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)], et l'anxiété/dépression [*Hospital Anxiety and Depression scale* (HADS)] en utilisant uniquement des questionnaires validés. Globalement, il faut retenir qu'un patient sur 2 avait une qualité de vie altérée, une fatigue importante, une dépression et un impact sur leur productivité au travail. Un handicap fonctionnel et une anxiété majeure étaient rapportés par un patient sur 3.

Comment utiliser les PRO au quotidien ?

Comment faire en pratique ? Tous les questionnaires proposés sont longs et difficiles à utiliser en pratique clinique. Ils doivent être réservés aux essais cliniques où ils font habituellement partie des critères de jugement secondaires. Des versions simplifiées de certains de ces questionnaires ont été développées afin de faciliter leur utilisation en pratique : le Short-IBDQ ou SIBDQ (version courte de

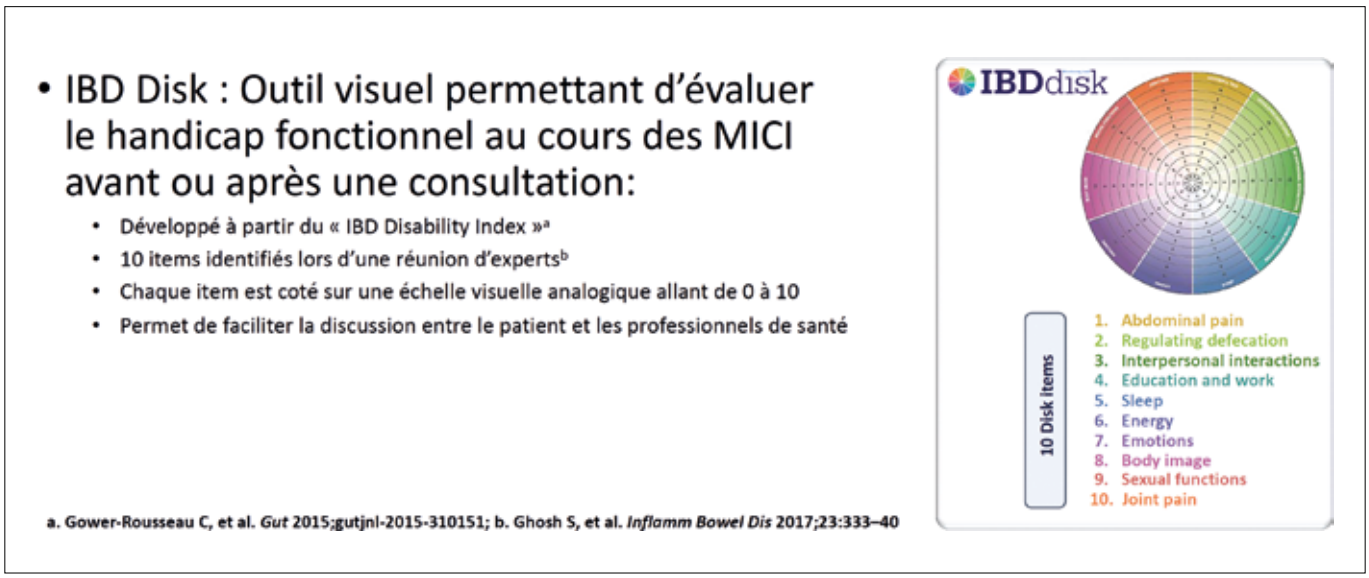


Figure 1 : L'IBD Disk

l'IBDQ) et l'IBD Disk (version courte de l'IBDI) (**figure 1**). Toutefois, le récent consensus national a estimé que ces questionnaires de qualité de vie, plus anciens que les PRO étaient encore trop consommateurs de temps pour les utiliser systématiquement chez tous les patients en routine (10).

En pratique, il faut donc y penser et ne pas consacrer toute la consultation à discuter des symptômes cliniques et des signes objectifs d'inflammation, ceci en interrogeant les patients le plus souvent possible sur l'impact de la maladie sur les différents aspects de leur vie quotidienne (PRO1). De simples questions ouvertes suffisent et le plus dur est finalement d'y penser. Comme pour tous les scores utilisés dans les MICI, une bonne connaissance des items contenus dans ces questionnaires (sans pour autant calculer le score total) est le gage d'une évaluation précise de l'impact des traitements et de la maladie sur la vie du patient.

Concernant les PRO2, leur évaluation est beaucoup plus simple en pratique clinique. Il suffit d'évaluer le nombre de selles molles ou liquides par jour dans la MC et la RCH et de demander au patient quel est son nombre de selles habituel durant les phases de rémission. Pour la MC, il faut également évaluer les douleurs abdominales alors que dans la RCH la présence de rectorragies reste bien entendu l'élément clé de l'anamnèse. Point important, le consensus français a retenu l'incontinence fécale et les besoins impérieux dans la RCH comme troisième paramètre essentiel dans l'évaluation des PRO1 dans la RCH (10) qui avaient été également inclus dans l'index de sévérité globale de la maladie développé au niveau international et en cours de validation (11).

Quand les évaluer ? Le consensus national français recommande une évaluation tous les 3 à 6 mois pour les PRO1 dans la RCH et tous les 4 à 6 mois dans la MC. En phase active de la maladie, la tendance est à une surveillance rapprochée tous les 3 à 4 mois alors que durant les phases de rémission, une surveillance des PRO tous les 6 mois semble suffisante.

Concernant les PRO2 et contrairement à ce qu'indiquait le consensus international STRIDE fait à l'époque où les anticorps anti-TNF étaient les seules biothérapies disponibles pour ces patients, les moments où les PRO2 doivent être évaluées ont nécessité d'être revus. En effet, les recommandations STRIDE étaient adaptées à la rapidité d'action des anticorps anti-TNF. Mais en 2020, d'autres biothérapies (vedolizumab et ustekinumab) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les MICI. Les recommandations françaises ont donc pris en compte la rapidité d'action de chaque classe thérapeutique (**tableau 2**). Par exemple, dans la MC, le consensus a retenu un intervalle de 2 à 4 mois pour les PRO2 pour les anticorps anti-TNF *versus* 4 à 6 mois pour le vedolizumab. Dans la RCH, ces intervalles sont respectivement de 3 mois et de 2 à 6 mois (10).

Tableau 2 : Surveillance des PRO au cours des MICI d'après le consensus national français (D'après *10*)

	Maladie de Crohn	RCH
PRO1	Tous les 4 à 6 mois	Tous les 3 à 6 mois
PRO2		5-ASA : 0-4 mois
	Thiopurine : 4-6 mois	
	Anti-TNF : 2-4 mois	Anti-TNF : 3 mois
	Vedolizumab : 4-6 mois	Vedolizumab : 2-6 mois
	Ustekinumab : 2-6 mois	*N'avait pas d'AMM dans cette indication au moment du consensus*

Conclusions et perspectives

Le consensus STRIDE concernant la stratégie du «*Treat-to-Target*» avait clairement indiqué qu'il fallait évaluer les symptômes (PRO2) et les lésions endoscopiques. La tendance actuelle est en effet à bien distinguer ces deux paramètres, que ce soit dans la pratique clinique et dans les essais cliniques. L'arrivée et l'efficacité des biothérapies ont mis en avant les concepts de rémission profonde, de rémission histologique dans la RCH ou de cicatrisation transmurale dans la MC. *Quid* des PRO1 ? L'objectif thérapeutique ultime dans les MICI se situe probablement là : le retour à une vie normale. Beaucoup (trop ?) d'outils ont été développés et souvent non validés dans ce domaine. La compétition est rude au niveau international et chacun développe des PRO, ce qui démontre le besoin urgent de standardisation à ce niveau. Deux équipes en forte compétition ont développé récemment des PRO pour les MICI, l'entreprise Robarts et le groupe de Michigan aux États-Unis dirigé par le Pr Higgins (12, 13). Qui va l'emporter ? La science je l'espère, même si rien n'est moins sûr.

Au-delà des recommandations nationales et internationales visant à rappeler qu'il faut systématiquement interroger nos patients pour les PRO1 et 2, sans utiliser forcément des questionnaires mais en gardant à l'esprit des items contenus dans ces questionnaires, se pose la question d'une meilleure évaluation des PRO qui doit pouvoir se faire à domicile en dehors des consultations.

Un outil tel que l'IBD Disk (14), que nous avions développé il y a quelques années et qui est en cours de validation par l'équipe de Nantes, pourrait répondre à toutes nos attentes et aussi à celles des patients. L'IBD Disk, qui était déjà utilisé depuis plusieurs années dans certains centres en France, devra être intégré dans les outils de télé-médecine en même temps que les PRO2 pour permettre une surveillance rapprochée des patients avec une MICI (et donc une intervention précoce) et de mieux évaluer le poids de la maladie.

Les MICI sont des maladies complexes avec un phénotype qui diffère quasiment d'un patient à un autre. Les PRO développés jusqu'ici ne sont spécifiques d'un phénotype donné. Peut-on utiliser les mêmes PRO chez un patient qui a une sténose que chez un patient qui a une MC luminale non compliquée ? Peut-on utiliser les mêmes PRO chez un patient qui a une MC iléale que chez un patient avec une MC colique ? Faut-il développer des PRO spécifiques en cas de lésions ano-périnéales par exemple ? Récemment, l'équipe de Londres a proposé une liste d'items permettant d'évaluer spécifiquement l'évolution naturelle ou sous traitement des lésions ano-périnéales (15). Ce n'est probablement que le début d'une médecine personnalisée pour les PRO.

Références

1. Williet N, Sandborn WJ et Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):1246-1256.
2. Ma C, Panaccione R, Fedorak RN *et al*. Heterogeneity in definitions of endpoints for clinical trials of ulcerative colitis: a systematic review for development of a core outcome set. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(5):637-647.
3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE *et al*. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-1338.
4. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF *et al*. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. Gut. 2014;63(1):88-95.
5. Dulai PS, Singh S, Jairath V *et al*. Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2019. doi: 10.1111/apt.15577.
6. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE et Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998;43(1):29-32.
7. Khanna R, Zou G, D'Haens G *et al*. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(1):77-86.
8. Jairath V, Khanna R, Zou GY *et al*. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(10):1200-1210.
9. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C *et al*. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients. J Crohn's Colitis. 2017;11(2):165-174.
10. Bonnaud *et al*. Dig Liv Dis 2020 (sous presse).
11. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR *et al*. Development of an index to define overall disease severity in IBD. Gut. 2018;67(2):244-254.
12. Higgins PDR, Harding G, Revicki DA *et al*. Development and validation of the Ulcerative Colitis patient-reported outcomes signs and symptoms (UC-pro/SS) diary. J Patient Rep Outcomes. 2017;2(1):26.
13. Higgins PDR, Harding G, Leidy NK *et al*. Development and validation of the Crohn's disease patient-reported outcomes signs and symptoms (CD-PRO/SS) diary. J Patient Rep Outcomes. 2017;2(1):24.
14. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L *et al*. Development of the IBD Disk: A visual self-administered tool for assessing disability in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(3):333-340.
15. Sahnan K, Tozer PJ, Adegbola SO *et al*. Developing a core outcome set for fistulising perianal Crohn's disease. Gut. 2019;68(2):226-238.

5

Les cinq points forts

- Par PRO (*Patients Reported Outcomes*), on entend symptômes ou plaintes rapportés par le patient.
- On distingue les PRO en rapport avec l'impact de la maladie sur la vie socio-professionnelle du patient (PRO1) et ceux liés aux symptômes (PRO2).
- Le récent consensus français a établi quels PRO évaluer dans notre pratique et à quel rythme.
- Les PRO1 doivent être systématiquement évalués en pratique clinique par des questions ouvertes plutôt que par des questionnaires.
- Les nouveaux PRO2 (douleur abdominale et fréquence des selles dans la maladie de Crohn *versus* fréquence des selles et rectorragies dans la RCH) n'ont pas été complètement validés.

Notes

Sténoses coliques et MICI

Mathurin FUMERY

Service d'hépatogastroenterologie, Registre EPIMAD, Peritox UMR I0-1, CHU Amiens Picardie, Rond-point du Professeur-Cabrol, 80054 Amiens, France

mathurin.fumery@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la fréquence des sténoses coliques dans les MICI et leurs modalités d'évaluation
- Savoir évaluer leur risque néoplasique
- Connaître les différents traitements et leurs indications

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Ferring, MSD, Takeda, Celgene, Gilead, Pfizer, Janssen, Tillotts, Boehringer, Amgen

ABRÉVIATIONS

MC, maladie de Crohn ; RCH, rectocolite hémorragique ; MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; DBG, dysplasie de bas grade ; DHG, dysplasie de haut grade ; CCR, cancer colorectal

Introduction

La prise en charge des sténoses coliques au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est complexe et mal codifiée en raison de l'hétérogénéité et du faible nombre d'études consacrées à cette complication. Les stratégies thérapeutiques actuelles reposent donc pour la plupart sur un faible niveau de preuve. La prise en charge se fait souvent par analogie aux sténoses iléales. Pourtant, à la différence des sténoses grêliques, le risque néoplasique est au cœur de la prise en charge des sténoses coliques.

Définition

Il n'existe à ce jour aucune définition consensuelle de la sténose colique. Les recommandations européennes ECCO définissent les sténoses luminales au cours de la maladie de Crohn (MC) comme une diminution de calibre persistant de la lumière intestinale associée à une dilatation d'amont, avec ou sans symptômes obstructifs. Cette définition ne semble pas applicable aux sténoses coliques qui sont souvent peu ou pas symptomatiques et rarement responsables d'une dilatation d'amont. Un avis d'expert a récemment proposé de ne retenir comme définition (1, 2) que le critère subjectif du rétrécissement de la lumière colique.

Pathogénèse des sténoses coliques au cours des MICI

Malgré des progrès récents dans la compréhension physiopathologique des MICI, les mécanismes à l'origine des complications sténosantes restent mal compris. L'inflammation semble nécessaire à l'initiation de la fibrose. Ce constat explique en partie la fréquence et la localisation des sténoses qui suivent la distribution de l'inflammation (4, 5). À l'inverse des mécanismes de réparation tissulaire, la fibrose est la conséquence d'une inflammation locale caractérisée par un excès de production de protéines de la matrice extracellulaire. Le phénomène est complexe et fait intervenir de nombreux types cellulaires, fibroblastes, myofibroblastes et cellules musculaires lisses ainsi que bon nombre de cytokines, protéines ou facteurs solubles de la réaction inflammatoire comme le facteur de croissance TGF-béta, un médiateur important de la fibrogenèse. Récemment, l'implication du microbiote a été évoquée dans la régulation de la fibrose (3). Le caractère indépendant de la progression de la fibrose est une des hypothèses pour expliquer l'absence de diminution franche de l'incidence de ces sténoses à l'ère des biothérapies.

Épidémiologie et facteurs de risque des sténoses coliques

Alors que la localisation de la MC reste relativement stable au cours du temps, le phénotype de la maladie évolue

dans le temps. Les études en population ont montré que si la majorité des patients ont une maladie inflammatoire au diagnostic, jusqu'à deux tiers développeront une forme compliquée sténosante et/ou perforante durant le cours évolutif de la maladie (1, 3-6). Malgré les importants progrès thérapeutiques des 20 dernières années, il semblerait que l'incidence des complications sténosantes n'ait pas diminué (1). Les études rapportant la fréquence des sténoses coliques au cours des MICI sont peu nombreuses, anciennes, avec de faibles effectifs, et dans l'immense majorité des cas issus de centres experts. Dans la MC, ces études ont rapporté des taux de sténose variant de 8 à 14 % (7, 8). Dans une étude en population générale hongroise ayant inclus 640 patients atteints de MC entre 1977-2011, 9 % présentaient une sténose colique au cours d'un suivi médian de 12 ans (9). Une étude issue de base de données administratives américaine (2008-2014) rapportait une prévalence des sténoses coliques de 9 % (36).

Dans la rectocolite hémorragique (RCH) qui a longtemps été considérée comme une maladie non ou peu fibrosante en raison du caractère superficiel de l'atteinte, un processus fibrosant peut être observé dans l'année du diagnostic. Dans une série de 89 patients opérés d'une RCH, Gordon *et al.* ont montré que la fibrose était présente dans toutes les pièces de colectomie et que celle-ci était corrélée à la sévérité de l'inflammation (10). La fibrose était plus importante chez les patients opérés pour une maladie réfractaire que pour de la dysplasie, et à l'inverse plus limitée chez les patients traités par anticorps anti-TNF. Les biopsies endoscopiques préopératoires ne permettaient pas de prédire la sévérité de la fibrose. La prévalence des sténoses coliques varie dans les études, souvent anciennes, de 2 à 11 % (11-14). Dans une étude anglaise plus récente, 5 % des 525 patients avec une RCH bénéficiant d'un programme de dépistage de la dysplasie présentaient une sténose colique (15). Dans l'étude américaine citée plus haut, la prévalence des sténoses coliques était de 1 % chez les patients atteints de RCH (37).

Peu d'études ont pu identifier des facteurs de risque. Dans la MC, la distribution et la fréquence des sténoses sont reliées au siège de l'inflammation et au diamètre intestinal ce qui explique leur fréquence plus élevée dans les formes iléales et iléo-coliques. Les données de la littérature font état d'une fréquence de 25 à 55 % au niveau iléal ou iléo-colique droit, de 15 à 25 % au niveau du côlon seul, et jusqu'à 10 % dans le tractus digestif supérieur (4, 5). Dans la RCH, la durée d'évolution de la maladie, et la taille des ulcérations semblent être associées au développement des sténoses (3).

Risque néoplasique et sténose colique

Les études ayant rapporté le risque de complications néoplasiques au cours des sténoses coliques sont décrites dans le **tableau 1**. Ces études sont généralement rétrospectives, de faibles effectifs, et issues de centre expert.

Jusqu'à récemment, une seule étude avait noté un risque de cancer colorectal (CCR) au cours de la MC compliquée de sténose colique. Dans cette étude de cohorte, parmi les 132 MC avec au moins une sténose colique, la fréquence des cancers associés était de 6,8 %, significativement supérieure aux patients sans sténose (0,7 %) (8). Dans une étude française récente ayant évalué l'efficacité des dilatations endoscopiques des sténoses coliques chez 57 patients, un lymphome colique et un adénocarcinome étaient observés (3,5 %) (32). Dans l'étude en population hongroise citée plus haut ayant inclus 62 patients avec des biopsies négatives au diagnostic, 6,5 % (0,57/100 personnes-années) des patients avec sténose colique développaient un cancer au cours d'un suivi médian de 10 ans contre 0,08/100 personnes-années dans la population MC globale, soit un *Standard Incidence Ratio* (SIR) = 6,5 ; IC 95 % [Intervalle de Confiance (IC) à 95 % : 2,4-17,4]. La probabilité cumulée de CCR chez les patients avec une sténose colique était respectivement de 3,6 et 4,9 % à 5 et 10 ans (9). Dans une étude cas-témoins ayant inclus 933 patients avec sténose colique, 0,32 % des patients avec sténose présentaient un cancer contre 0,09 % des patients sans sténose [Odd's Ratio (OR) = 3,3 ; IC 95 % : 0,7-10,8) (37).

Le risque de cancer en présence d'une sténose colique est plus important dans la RCH. En 1975, Hunt *et al.* rapportaient 28 sténoses chez 24 patients atteints de RCH. Trois patients présentaient un CCR (12,5 %) et 3 (12,5 %) des lésions dysplasiques.

Ce risque élevé de cancer associé aux sténoses coliques dans la RCH a été confirmé à des fréquences variants entre 2 et 90 %. Ces différences sont probablement en rapport avec l'hétérogénéité des malades, du suivi, du mode de dépistage, de la durée de suivi, de l'amélioration des méthodes diagnostiques, et de biais de sélec-

Tableau 1 : Recommandations ECCO au sujet des sténoses coliques. MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; RCH, rectocolite hémorragique

ECCO-ESGAR	**2018**	MICI	Toute sténose du côlon doit être soigneusement examinée en raison de risque de cancer ; la chirurgie doit être envisagée	EL4
ECCO-ESCP	**2018**	Crohn	Le traitement de choix des sténoses coliques est la dilatation endoscopique ou la résection segmentaire. La stricturoplastie n'est pas recommandée.	EL3
ECCO	**2017**	RCH	En cas de sténose colique au cours de la RCH, plusieurs biopsies endoscopiques doivent être réalisées avant un avis auprès d'une équipe multidisciplinaire. Un coloscanner doit être réalisé si la sténose n'a pu être franchie ou biopsiée.	EL5
ECCO	**2017**	MICI	Les patients à haut risque néoplasique [sténose colique ou dysplasie < 55 ans, cholangite sclérosante primitive, maladie étendue avec inflammation active] devraient avoir une coloscopie de surveillance annuelle	EL4

tion inhérents aux études de centres experts. Dans l'étude de Lashner *et al.*, parmi les 27 sténoses diagnostiquées chez 15 patients atteints de RCH, l'histologie montrait de la dysplasie de bas grade (DBG), de la dysplasie de haut grade (DHG) et un CCR dans respectivement 16 (59 %), 7 (25 %) et 2 (7,4 %) cas. Seule 2 des 27 sténoses étaient bénignes (12). Dans l'étude de Gumaste *et al.*, parmi les 70 sténoses observées chez 59 patients, 24 (34 %) étaient malignes (14). Dans l'étude de De Dombal *et al.*, 1 cancer était mis en évidence chez les 52 patients présentant une sténose colique (11). Dans une étude cas-témoins issue de base de données administratives ayant inclus 295 patients avec sténose colique, 2,5 % des patients présentaient un cancer contre 0,1 % des patients sans sténose (OR = 14,3 ; IC 95 % : 5,8-30,2) (37). Plus récemment, Rutter *et al.* rapportaient 11 patients avec des sténoses coliques et biopsies négatives au moment du diagnostic. Trois de ces patients (27 %) (OR = 4,2 ; IC 95 % : 1,1-15,5) ont eu un CCR durant le suivi (respectivement : 0,5, 9 et 10 ans après le diagnostic). La survenue d'une sténose colique au cours d'une RCH multipliait donc le risque de CCR par 4 (15).

Le risque de cancer et de dysplasie associée aux sténoses coliques à biopsies négatives a récemment été évalué. Dans une étude multicentrique du GETAID, 293 malades atteints de MICI ont été opérés après la découverte d'une sténose colique (MC : n = 248 ; RCH : n = 45). La présence de dysplasie ou de cancer était systématiquement éliminée par la réalisation de biopsies perendoscopiques avant la chirurgie. L'étude rétrospective des pièces de résection montrait 3 cas de DBG (1 %), une DHG (0,4 %) et 2 adénocarcinomes (0,8 %) dans la MC, soit un risque total de cancer ou de dysplasie associée aux sténoses de 2,4 %. Dans le RCH, des lésions de DBG, DHG et de cancer étaient observées chez respectivement, 1 (2 %), 1 (2 %) et 2 (5 %) malades. Un malade sur 10 dans la RCH présentait donc des lésions de cancer ou de dysplasie sur la pièce opératoire alors que les biopsies multiples préopératoires s'étaient avérées rassurantes.

Certains facteurs prédictifs de cancer associés aux sténoses ont été étudiés avec des résultats parfois contradictoires. Dans l'étude du GETAID, l'âge et la durée d'évolution de la maladie au diagnostic de la sténose n'étaient associés à la dysplasie/cancer qu'en analyse univariée. En analyse multivariée, seule l'absence de lésion active au moment de la chirurgie était signi-

Tableau 2 : Risque de complication néoplasiques des sténoses coliques au cours des MICI. CCR, cancer colorectal ; DHG, dysplasie de haut grade ; DBG, dysplasie de bas grade ; OR, odds ratio ; SIR, Standardized incidence ratio

	Maladie de Crohn					Rectocolite hémorragique				
	Étude	Patients (n)	Définition sténose	Évènement	Risque	Étude	Patients (n)	Définition sténose	Évènement	Risque
Sténoses coliques	Yamakazi *et al.* 1991	132	/	Sténose maligne, %	6,8	Lashner *et al.* 1990	15	Rétrécissement localisé persistant au lavement baryté ou coloscopie	DBG, %	59
	Tilmant *et al.* 2019	57	Rétrécissement localisé persistant	Cancer, %	1,7				DHG, %	25
				Lymphome, %	1,7				Cancer, %	7,4
	Sonnenberg *et al.* 2015	933	/	DHG, %	0,21 %	Gumaste *et al.* 1992	56	Rétrécissement fixe et localisé de la lumière	Sténose maligne, %	34
				OR, IC 95 %	5,7 ; 0,8–29,5					
				Cancer, %	0,32 %	De Dombal *et al.* 1966	52	Rétrécissement constant de la lumière	Cancer, %	2
				OR, IC 95 %	3,3 ; 0,7–10,7					
						Hunt *et al.* 1975	24	/	Cancer, %	12,5
									Dysplasie, %	12,5
						Sonnenberg *et al.* 2015	295	/	DHG, %	0
									Cancer, %	2,4
									OR 95 %	14,3 ; 5,8–30,2
Sténoses coliques avec biopsies négatives opérées	Fumery *et al.* 2015	249	Rétrécissement localisé et fixe	DBG,%	1,2	Fumery *et al.* 2015	39	Rétrécissement localisé et fixe	DBG, %	2,5
				DHG, %	0,4				DHG, %	2,5
				Cancer, %	0,8				Cancer, %	5
Sténoses coliques avec biopsies négatives - Surveillance	Lovasz *et al.* 2013	62	/	Cancer, %	6	Rutter *et al.* 2004	11	/	Cancer, %. OR, IC 95 %	27
										4,2 ; 1,1-15,5
				SIR, IC 95 %	6,5 ; 2,4-17,4					

ficativement associée à la présence de dysplasie ou de cancer sur la pièce opératoire (OR = 4,8 ; IC 95 % : 1,1-21,2) (17). Des résultats qui vont à l'encontre de ceux publiés par Rutter *et al.* dans la RCH qui montraient que la persistance d'une inflammation sévère était un facteur de risque de néoplasie (OR = 5,1 ; IC 95 % : 2,4-11,1).

Toujours dans la RCH, Gumaste *et al.* ont montré que l'apparition d'une sténose plus de 20 ans après le diagnostic de RCH (61 % de cancer *vs* 0 % si < 10 ans), une localisation proximale en amont de l'angle gauche (86 % de CCR *vs* 47 % dans le sigmoïde et 10 % dans le rectum), et la présence de manifestations obstructives (100 % de cancer *vs* 14 % en l'absence de manifestation obstructive) étaient associés au risque de cancer (14). Dans l'étude du GETAID, tous les cas de dysplasie ou cancer observés étaient diagnostiqués chez des patients de plus de 60 ans avec des maladies évoluant depuis plus de 15 ans.

Dans la MC, l'étude de Yamazaki *et al.*, le caractère symptomatique des sténoses n'était pas lié au risque de néoplasie. Dans cette étude, les sténoses malignes comparativement aux sténoses bénignes étaient aussi plus courtes et diagnostiquées chez des malades plus âgés ou avec des durées d'évolution de la MC plus longues (8). Dans l'étude du GETAID, la présentation clinique de ces patients était plus hétérogène, l'âge au moment du diagnostic de la dysplasie ou du cancer variait de 20 à 70 ans, et la durée d'évolution de la maladie de 0 à 32 ans (17).

Quelques études se sont intéressées au risque de néoplasie avancée en cas de sténose colique associée à une DBG. Gumaste *et al.* rapportaient que 20 à 24 % des sténoses coliques associées à une DBG étaient néoplasiques au cours de la RCH (14). Dans l'étude du *St Marks Hospital* (18), 4 des 6 patients avec une DBG et une sténose colique ont développé un CCR, dont 3/3 chez les patients qui avaient de la DBG sur la sténose. Chez le 4e patient, le cancer était diagnostiqué sur le côlon d'amont. Dans une étude belge récente publiée en 2019, la présence d'une sténose colique était significativement associée au risque de néoplasie avancée en cas de DBG [Risque Relatif (RR = 2,64 ; IC 95 % : 1,00–6,96 ; p < 0,05)] (19).

ECCO reconnaît les sténoses coliques comme un facteur de risque élevé de CCR au même titre qu'une dysplasie < 5 ans, une cholangite sclérosante primitive et la présence d'une pancolite avec inflammation sévère active. La présence d'un de ses éléments justifie une surveillance endoscopique annuelle (20, 21). Tout diagnostic de sténose colique justifiera donc une coloscopie de dépistage annuelle si l'indication opératoire n'est pas retenue, avec biopsies systématiques de la sténose.

Évaluation des sténoses coliques

L'interrogatoire et l'examen clinique sont essentiels. Ils étudieront l'histoire naturelle de la maladie, les antécédents de résection intestinale, la réponse aux traitements déjà entrepris, les facteurs de risque de CCR, rechercheront certains signes d'appels comme la perte de poids et le caractère symptomatique de la sténose. Les biomarqueurs d'inflammation (CRP/calprotectine), l'imagerie abdominale en coupe et les investigations endoscopiques et histologiques sont indispensables dans la décision thérapeutique. La sténose colique doit donc être explorée endoscopiquement dans sa totalité, biopsiée sur toute sa longueur, franchie à chaque fois que possible, au besoin à l'aide d'un coloscope pédiatrique ou d'un gastroscope, afin d'évaluer également le colon d'amont. L'objectif est de caractériser la (les) sténose(s) (nombre, longueur, aspect inflammatoire ou fibreux), éliminer un processus néoplasique et le contexte actif ou non de la maladie. Une dizaine de biopsies doivent être réalisées sur toute la longueur de la sténose. *Si la sténose n'est pas franchissable ou si aucune biopsie n'a pu être réalisée, le consensus ECCO recommande un colo-scanner* (21). Le scanner avec injection et opacification basse est essentiel en cas de sténose infranchissable afin d'évaluer le nombre et la longueur de la (ou des) sténose(s), mais aussi pour chercher des complications comme une fistule ou un (des) argument(s) pour un cancer associé contre-indiquant la dilatation endoscopique.

L'intérêt de l'IRM dans la détection des sténoses coliques est en cours d'évaluation. Réalisable sans distension colique et sans préparation, plusieurs équipes ont montré son intérêt et la bonne précision dans la détection et l'évaluation des sténoses coliques dans la MC. Les sensibilités variaient de 75 à 100 % et les spécificités de 91 à 100 % (22).

Actuellement, aucune imagerie en coupe n'est cependant assez performante pour éliminer un processus néoplasique sous-jacent (23). L'autre intérêt de l'imagerie en coupe serait de distinguer les sténoses fibreuses des sténoses inflammatoires. Le degré de fibrose n'est pas évaluable par les biomarqueurs, l'endoscopie ou l'histologie. La sténose étant un phénomène transmural, l'imagerie en coupe semble l'outil le plus adapté. Historiquement, les sténoses associées à la MC ont été divisées en inflammatoires et fibreuses dans l'espoir de pouvoir identifier les patients candidats à un traitement médicamenteux. Cette différenciation binaire semble cependant irréaliste dans la mesure où la plupart des sténoses comprennent à la fois un contenu inflammatoire et fibreux. La quantification de l'inflammation active par rapport à la fibrose reste extrêmement difficile puisque les techniques actuellement utilisées ne sont pas suffisamment précises pour évaluer le degré de fibrose afin de guider les décisions thérapeutiques. La visualisation d'une (ou de plusieurs) ulcération(s), d'un signe du peigne, d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi, d'un hypersignal en T2, d'une prise de contraste de la paroi après injection sont, comme en cas de sténoses iléales, associés à la présence d'inflammation.

Traitement des sténoses coliques – Les recommandations

La prise en charge d'une sténose colique au cours des MICI est complexe. Elle repose sur l'évaluation du risque de CCR sous-jacent mais aussi sur sa localisation, sa longueur, son caractère symptomatique, son degré d'inflammation, la présence de complications pénétrantes associées, la présence d'une dysplasie ou encore l'état général (et spécifique à la MICI) du patient. Les recommandations américaines ne traitent pas des sténoses coliques. *Le consensus*

ECCO recommande en présence d'une sténose colique au cours de la RCH de réaliser de multiples biopsies avant de demander un avis à une équipe spécialisée (21). *Le récent consensus ECCO-ESGAR recommande une surveillance stricte des sténoses coliques au cours des MICI et souligne que la chirurgie doit être considérée si nécessaire* (23). *Le consensus commun ECCO-ESCP propose une dilatation endoscopique ou une colectomie segmentaire en cas de sténose colique compliquant une MC* (36). La prise en charge des sténoses coliques au cours des MICI doit être multidisciplinaire en coopération avec un chirurgien, et un radiologue. Les décisions thérapeutiques devraient être prises en réunion de concertation dédiée MICI quand cela est possible.

Traitement médical

Les épisodes obstructifs, à la différence des sténoses iléales, sont exceptionnels au cours de sténoses coliques. En cas d'occlusion, une corticothérapie par voie parentérale et de courte durée peut être proposée par analogie aux sténoses grêliques. Il faut noter que même si les options thérapeutiques médicamenteuses actuelles peuvent améliorer les lésions inflammatoires et les symptômes, aucune d'entre elles n'a un effet anti-fibrosant direct. Même si plusieurs molécules sont en cours de développement, il n'existe actuellement aucun traitement médical spécifique de la fibrose intestinale.

L'efficacité des traitements immunosuppresseurs ou biologiques sur les sténoses coliques n'a jamais été étudiée. Les données actuelles proviennent des travaux ayant inclus des patients atteints de sténoses grêliques. La cohorte prospective CREOLE du GETAID a montré une réponse à l'adalimumab chez 2/3 des patients traités pour une sténose grêlique symptomatique (24). Cette stratégie est probablement plus efficace si la composante inflammatoire est prédominante comme en témoigne les facteurs associés à son efficacité. La présence de signes biologiques, endoscopiques ou en imagerie en coupe d'inflammation identifiera les patients candidats.

Dans les sténoses iléales ou anastomotiques une optimisation du traitement médical au décours de la dilatation semble améliorer sa performance et diminuer le recours à une nouvelle dilatation. Même si de tels résultats ne sont pas disponibles pour les sténoses coliques il parait licite de proposer une modification du traitement de fond de toutes les MC compliquées de sténose(s) colique(s) ayant bénéficié d'une dilatation et qui présentent des lésions inflammatoires persistantes (25).

Dilatation des sténoses coliques

Comme pour le traitement médical, les données actuelles sur l'efficacité des dilatations des sténoses au cours de MICI proviennent essentiellement d'études ayant inclus des patients atteints de sténoses iléales. Ces dilatations représentent une alternative à la chirurgie. Pour les sténoses iléales courtes, les dilatations endoscopiques sont très efficaces et bien tolérées. Le succès technique est de 90 % avec un taux de succès clinique de 75 %. Les échecs justifiant une chirurgie varient respectivement de 13 à 17 % à 1 an, de 28 à 42 % à 3 ans et de 36 à 42 % à 5 ans. Des dilatations répétées sont nécessaires chez 20 et 50 % des patients à 1 et 5 ans, respectivement (26). Des complications graves telles que des perforations ou hémorragies sont observées dans moins de 3 % des cas. ECCO recommande une dilatation endoscopique pour les sténoses iléales de < 5 cm, sans fistule ou complications néoplasiques associées (27). Ces critères ou recommandations sont probablement transposables aux sténoses coliques.

La dilatation hydrostatique au ballonnet est aussi la méthode la plus adaptée pour les sténoses coliques. Un groupe d'experts internationaux a récemment proposé des recommandations sur l'endoscopie interventionnelle au cours de MICI. Ils n'ont pas différencié sténoses iléales et coliques. La dilatation peut être réalisée sans distinction pour des sténoses natives ou anastomotiques. L'inflammation ou les ulcérations ne sont pas une contre-indication (28, 29). Cependant, il n'est pas certain que les résultats observés soient transposables aux sténoses coliques. Très peu d'études ont évalué l'efficacité et la tolérance des dilatations des sténoses coliques au cours des MICI. Adujar *et al*. ont rapporté l'expérience d'un groupe multicentrique espagnol ayant inclus 49 patients avec sténoses coliques. Un an après la dilatation, les patients avec sténoses coliques avaient numériquement plus d'échecs définis par la nécessité d'une chirurgie ou la mise en place d'une prothèse que ceux avec sténoses iléales sans pour autant que cette différence soit statistiquement significative (48 *vs* 36 %, p = NS). Au terme du suivi, la différence d'efficacité entre sténose colique et iléale s'estompait (30 *vs* 33 %, p = NS) (30). Ces données n'ont pas été confirmées par l'étude de l'université du Michigan rapportant 292 dilatations chez 135 patients dans laquelle aucune différence d'efficacité entre dilatation de sténoses coliques et dilatation de sténoses iléales était observée (31). Il faut noter que la comparaison de l'efficacité de la dilatation des sténoses iléales et coliques est difficile dans ces études rétrospectives, le critère de jugement étant l'absence de résection chirurgicale. Or, les objectifs thérapeutiques sont différents. Au cours des sténoses iléales, l'objectif principal est la disparition des signes obstructifs alors qu'au cours de sténoses coliques le principal objectif est l'exploration complète de la sténose et du côlon d'amont.

Nous avons rapporté récemment l'efficacité et la tolérance de la dilatation des sténoses coliques chez 57 patients issus de 11 centres français. Quarante-deux patients (74 %) avaient une sténose symptomatique. Parmi les 161 dilatations réalisées, un succès technique était observé pour 75 % d'entre elles. Chez les patients symptomatiques, un succès clinique était observé pour 55 % des dilatations. Une seule perforation est survenue (0,6 % des dilatations). Au terme du suivi (médiane 4,3 ans), 24 (42 %) patients ont nécessité une résection colique et 13 (23 %) avaient des sténoses asymptomatiques et franchissables. Un lymphome et un adénocarcinome colique ont été diagnostiqués (3,5 % des patients), respectivement sur des biopsies endoscopiques et au cours de la chirurgie (32). *Le consensus commun ECCO-ESCP propose en cas de sténose colique compliquant la MC une dilatation endoscopique ou une résection colique en cas d'échec de dilatation* (36).

Prothèses métalliques partiellement couvertes

Les prothèses métalliques couvertes ont été proposées comme une alternative à la dilatation endoscopique et à la chirurgie. Elles ont essentiel-

lement été évaluées pour les sténoses iléales et/ou anastomotiques (29, 33). Le succès technique de ces prothèses métalliques couvertes est élevé. La principale difficulté est liée à leur taux élevé de migration, responsable d'impaction, d'hémorragies ou de perforations. La majorité des auteurs proposent donc un retrait de la prothèse sous 4 semaines. Le premier essai randomisé comparant la dilatation endoscopique et la prothèse métallique couverte pour le traitement des sténoses compliquant la MC a récemment été publié sous forme de résumé (34). Quatre-vingts patients avec une sténose symptomatique de moins de 10 cm, en échec du traitement médical, ont été inclus avec comme critère de jugement principal la récidive de symptômes obstructifs nécessitant une nouvelle intervention (dilatation, prothèse ou chirurgie). La majorité (57 %) avaient des sténoses « de novo », d'une longueur médiane de 3,4 cm [Interquartile range (IQR : 2-5,5)]. La localisation iléale ou colique n'était pas précisée. Un succès était observé chez 81 % des patients traités par dilatation contre 51 % des patients traités par prothèse (p = 0,016). Dans le sous-groupe de patients avec une sténose > 3 cm, il n'existait pas de différence d'efficacité entre les 2 stratégies (dilatation : 67 % ; prothèse : 64 %). Trois complications (1 perforation dans chaque groupe de traitement, 1 hémorragie sans critère de gravité dans le groupe dilatation) ont été rapportées. En termes de coût, la dilatation endoscopique était moins coûteuse que le traitement par prothèse. Attar *et al*. ont récemment rapporté l'efficacité de nouvelles prothèses métalliques couvertes extractibles avec système anti-migration (Hanarostent HRC-20-080-230 – MITech, distributed by Life Partner Europe) chez 38 patients. Soixante-dix-huit pour cent des patients n'avaient plus de symptômes obstructifs à 1 mois, avec seulement 2 migrations.

Le consensus ECCO considère que l'utilisation des prothèses coliques doit être envisagée au cas par cas. Le niveau de preuve actuel ne permet pas de recommander cette stratégie en routine (36) et sa place reste à préciser. L'intérêt de prothèses dans les sténoses longues ou avec un système anti-migration devrait être réévalué.

Chirurgie

En cas de dysplasie ou de cancer, la décision de colectomie est aisée. En revanche en cas de sténose sans dysplasie ou cancer sur les biopsies, la décision chirurgicale est parfois difficile. Dans la RCH, l'ECCO recommande un avis auprès d'une équipe multidisciplinaire en cas sténose colique (21). Les taux de dysplasie ou de cancer passés inaperçus sur les biopsies (10 %) et le risque de complication néoplasique à plus long terme (27 %) justifient probablement de proposer une prise en charge chirurgicale (15, 17). Dans la MC, ECCO (36) propose une colectomie segmentaire en cas d'échec de la dilatation. Une chirurgie de type oncologique est proposée en cas de sténose colique sur des colites étendues anciennes (36). Le traitement chirurgical doit donc être systématiquement évoqué et discuté dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire spécialisées dans les MICI. Au vu de la crainte d'une complication sous-jacente, les stricturoplasties ne sont pas recommandées au cours des sténoses coliques (36).

Stratégie diagnostique et thérapeutique

La mise en évidence d'une sténose colique au cours de la MC et de la RCH impose la réalisation d'une coloscopie complète, explorant la totalité du cadre colique avec un dépistage de la dysplasie en amont et en aval de la sténose selon les recommandations et une dizaine de biopsies de la sténose.

Dans la RCH, il n'existe aucune recommandation mais le risque immédiat et à long terme de lésions dysplasiques/néoplasiques sur la sténose (même en cas de biopsies négatives) ou le côlon d'amont doit faire proposer une prise en charge chirurgicale après une discussion multidisciplinaire.

Dans la MC (**Figure 1**), si les biopsies mettent en évidence de la dysplasie, une colectomie segmentaire ou totale est indiquée selon le contexte. Si la sténose n'est pas franchissable et mesure moins de 5 cm, une dilatation endoscopique doit être réalisée après une imagerie en coupe afin de franchir la sténose et explorer le côlon d'amont avec un dépistage de la dysplasie. Si la sténose devient franchissable et qu'il existe des signes d'activité endoscopique, une optimisation du traitement de fond doit être systématiquement proposé. Une surveillance endoscopique de dépistage devra ensuite être systématiquement réalisée.

En cas d'échec de la dilatation, la résection doit se discuter systématiquement. L'ECCO propose de réaliser une résection segmentaire dans cette situation (35, http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/treatment-stricturing-CD). Pourtant des études récentes suggèrent que le risque de cancer associé aux sténoses coliques est relativement faible. La réalisation systématique d'une colectomie même segmentaire n'est probablement plus justifiée, et une attitude conservatrice pourrait se discuter chez des patients bien sélectionnés. Dans cette situation, il reste difficile d'avoir une attitude consensuelle. La présence d'une maladie ancienne, d'une cholangite sclérosante primitive associée, d'un antécédent de dysplasie, d'une sténose symptomatique, doit orienter la décision vers la chirurgie. Un rectum sain, ou une maladie colique en échec du traitement médicamenteux faciliteront cette décision. À l'inverse, un traitement conservateur peut se discuter au cas par cas et de façon multidisciplinaire chez des patients bien sélectionnés à faible risque de complication néoplasique. Une sténose asymptomatique chez un patient avec une maladie récente, avec une maladie colique active ou une sténose anastomotique peut faire discuter une prise en charge médicale première avant une réévaluation endoscopique précoce. Un terrain fragile peut aussi aller dans le sens d'une prise en charge médicale. Dans tous les cas, une surveillance endoscopique active devra être proposée et la chirurgie rediscutée à chaque étape de la prise en charge.

En conclusion, la prise en charge des sténoses coliques au cours des MICI est complexe. Toute sténose colique doit être explorée par endoscopie, franchie à chaque fois que possible et biopsiée. Dans la RCH, le risque néoplasique élevé justifie une prise en charge chirurgicale. Dans la MC, une sténose explorée dans sa totalité peut faire l'objet d'une surveillance endoscopique annuelle. À l'inverse, une sténose non-franchissable malgré une dilatation endoscopique doit faire systématiquement discuter une prise en charge chirurgicale. Ces décisions devront être prises en charge de façon multidisciplinaire.

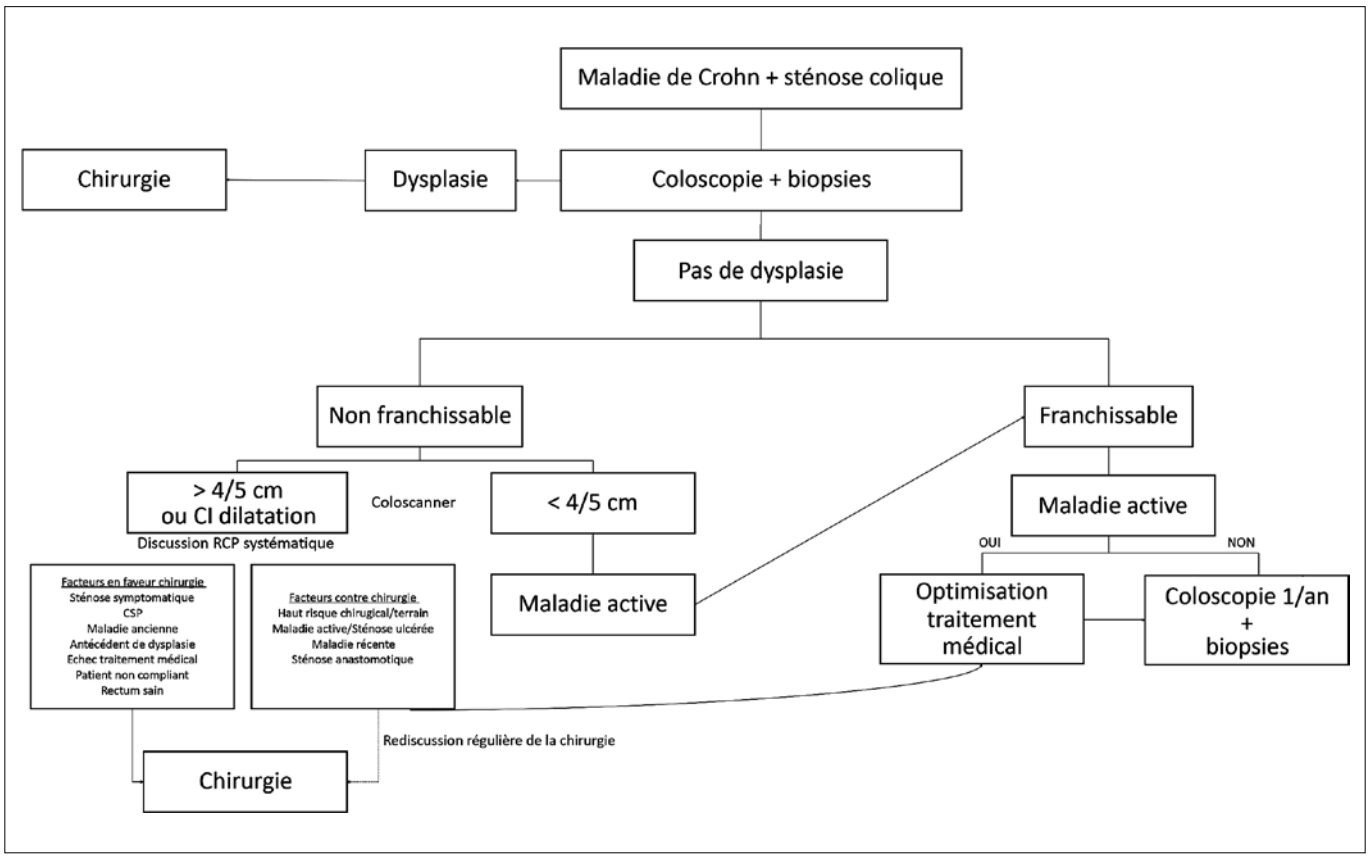


Figure 1 : Algorithme de prise en charge des sténoses coliques au cours de la maladie de Crohn. CSP : cholangite sclérosante primitive

Références

1. Rieder F, Latella G, Magro F *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation Topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2016;10:873-885.
2. Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M *et al*. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. Gut. 2019;68:1115-1126.
3. Rieder F, Fiocchi C et Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;152:340-350.e6.
4. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. J Clin Gastroenterol. 2003;37:216-219.
5. Nikolaus S et Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2007;133:1670-1689.
6. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH et Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. Gut. 2013;62:1072-1084.
7. Goldberg HI, Caruthers SB Jr, Nelson JA *et al*. Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1979;77:925-937.
8. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB *et al*. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1991;86:882–885.
9. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA *et al*. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. J Gastrointestin Liver Dis. 2013;22:265–268.
10. Gordon IO, Agrawal N, Willis E *et al*. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:922-939.
11. de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G *et al*. Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. Am J Proctol. 1967;18:198-201.
12. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG *et al*. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1990;35:349-352.
13. Warren S et Sommers SC. Pathogenesis of ulcerative colitis. Am J Pathol. 1949;25:657-679.
14. Gumaste V, Sachar DB et Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. Gut. 1992;33:938-941.
15. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH *et al*. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut. 2004;53:1813-1816.
16. Hunt RH, Teague RH, Swarbrick ET *et al*. Colonoscopy in management of colonic strictures. Br Med J. 1975;3:360-361.
17. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C *et al*. Detection of dysplasia or cancer in 3.5% of patients with inflammatory bowel disease and colonic strictures. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1770-1775.
18. Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A *et al*. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2015;110:1461-1471.
19. Cremer A, Demetter P, De Vos M *et al*. Risk of development of more advanced lesions in patients with inflammatory bowel diseases and dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019. pii: S1542-3565(19)30645-7.
20. Annese V, Daperno M, Rutter MD *et al*. European Evidence-based Consensus for Endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7:982-1018.
21. Magro M, Gionchetti P, Eliakim R *et al*. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohn's Colitis, 2017;11:649–670.

22. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W *et al*. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7:556-585.

23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR. *et al*. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019;13:144-164.

24. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D *et al*. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. Gut. 2018;6:53-60.

25. Ding NS, Yip WM, Choi CH *et al*. Endoscopic dilatation of Crohn's anastomotic strictures is effective in the long term, and escalation of medical therapy improves outcomes in the biologic era. J Crohns Colitis. 2016;10:1172-1178.

26. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A *et al*. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23:133-142.

27. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010;4:28–62.

28. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U *et al*. Role of interventional inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: a position statement from the Global Interventional IBD Group. Gastrointest Endosc. 2019;89:215-237.

29. Paine E et Shen B. Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos). Gastrointest Endosc. 2013;78:819-835.

30. Andújar X, Loras C, González B *et al*. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation in inflammatory bowel disease: results of the large multicenter study of the ENEIDA registry. Surg Endosc. 2019. doi: 10.1007/s00464-019-06858-z.

31. Reutemann BA, Turkeltaub JA, Al-Hawary M *et al*. Endoscopic balloon dilation size and avoidance of surgery in stricturing Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23:1803-1809.

32. Tilmant M, Serrero M, Poullenot F *et al*. Effectiveness and safety of endoscopic balloon dilation of colorectal strictures in Crohn's disease. UEG Journal. 2019;7:S8.

33. Attar A, Maunoury V, Vahedi K *et al*. Safety and efficacy of extractible self-expandable metal stents in the treatment of Crohn's disease intestinal strictures: a prospective pilot study. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:1849-1854.

34. Andujar X, Alastruey CL, Gornals JB *et al*. Multicenter prospective randomized study to compare endoscopic treatment of strictures in Crohn´s disease: self-expanding metal stents vs endoscopic balloon dilation. Protdilat study. UEG Journal. 2019;7:S8.

35. Attar A, Branche J, Coron E *et al*. New anti-migration extractible metal stents for Crohn's disease strictures: a nationwide GETAID-SFED cohort study. J Crohn's Colitis. 2017;11:S389–S390.

36. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM *et al*. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2018;12:1-16.

37. Sonnenberg A et Genta RM. Epithelial dysplasia and cancer in IBD strictures. J Crohns Colitis. 2015;9:769-775.

5.

Les cinq points forts

- La prévalence des sténoses coliques est de 8 à 14 % dans la maladie de Crohn et de 2 à 11 % dans la rectocolite hémorragique.
- Le risque de complication néoplasique d'une sténose colique chez les patients atteints de MICI est très variable selon les séries et non négligeable. Chez les patients opérés pour sténose colique avec des biopsies endoscopiques pré-opératoires négatives, une dysplasie ou un cancer est observé chez 2,4 % des patients atteints de maladie de Crohn et chez 10 % des RCH.
- Une sténose colique doit être franchie, explorée dans sa totalité, et biopsiée à chaque fois que cela est possible.
- En cas de sténose colique compliquant une RCH, le risque néoplasique justifie de discuter systématiquement d'une colectomie, et ce même en cas de biopsies endoscopiques négatives.
- Dans la maladie de Crohn, ECCO recommande une dilatation ou une prise en charge chirurgicale en cas d'échec de dilatation.

ENDOSCOPIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

➔ Lésions élémentaires et scores endoscopiques dans les MICI

Alain ATTAR (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi ces lésions élémentaires de maladie de Crohn, laquelle n'est pas retenue dans les scores ?

- ❍ A. Ulcération superficielle
- ❍ B. Érythème
- ❍ C. Ulcération aphtoïde
- ❍ D. Sténose
- ❍ E. Rhagades érosives

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi ces scores de sévérité de la RCH, lequel a été validé avec une méthodologie adaptée et doit être utilisé en priorité ?

- ❍ A. Sous score endoscopique de Mayo
- ❍ B. Score de Baron
- ❍ C. Score de Rachmilewtiz
- ❍ D. Score UCEIS
- ❍ E. Score UCCIS

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi ces items, lequel devrait figurer dans le compte-rendu de coloscopie de maladie de Crohn :

- ❍ A. Le nombre d'ulcérations sur un segment colique donné
- ❍ B. La présence d'un orifice de fistule colique
- ❍ C. L'évaluation du pourcentage de surface atteinte par les ulcérations par segment colique
- ❍ D. La présence d'une muqueuse colique boursouflée
- ❍ E. Le pourcentage de surface muqueuse colique normale

➔ Corps étrangers du tractus digestif supérieur chez l'adulte

Vincent QUENTIN (Saint-Brieuc)

Question 1

1 seule réponse exacte

Dans quel délai dois-je retirer un clou localisé dans l'œsophage à la radiographie ?

- ❍ A. Dans les 6 heures
- ❍ B. 6 à 12 heures
- ❍ C. 12 à 24 heures
- ❍ D. 24 à 72 heures
- ❍ E. Je ne le retire pas

Question 2

1 seule réponse exacte

Dans quel délai dois-je retirer un sachet rempli de cocaïne situé dans l'estomac à la radiographie ?

- ❍ A. Au mieux < 2 h, maximum < 6 heures
- ❍ B. 6 à 12 heures
- ❍ C. 12 à 24 heures
- ❍ D. 24 à 72 heures
- ❍ E. Je ne le retire pas

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant les impactions alimentaires œsophagiennes, une bonne réponse :

- ❍ A. Leur prise en charge, chez l'adulte, impose un geste sous anesthésie générale avec intubation.
- ❍ B. La technique de prise en charge recommandée est de tenter de pousser doucement dans l'estomac.
- ❍ C. Le capuchon plastique réversible est très utile lors de l'endoscopie.
- ❍ D. Si du petit matériel est nécessaire, un seul et même instrument suffit le plus souvent à leur retrait.
- ❍ E. Le patient doit être gardé 72 h en observation dans les suites pour s'assurer de l'absence de complication.

➔ Classifications des polypes coliques : comment s'y retrouver ?

Emmanuel CORON (Nantes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Quelle est, selon les dernières recommandations de la SFED, la classification qui doit figurer de manière indispensable dans le compte-rendu de coloscopie pour caractériser un polype colique ?

- ❍ A. La classification de Nice
- ❍ B. La classification de Kudo
- ❍ C. La classification de Sano
- ❍ D. La classification Conecct
- ❍ E. La classification de Paris

Question 2

1 seule réponse exacte

Parmi les assertions suivantes, quelle est celle qui est vraie ?

- ❍ A. Une biopsie doit toujours être réalisée en plus de la caractérisation optique d'un polype avant de l'adresser en centre expert pour résection endoscopique
- ❍ B. Un polype ne doit pas être biopsié avant d'être adressé en centre expert pour résection endoscopique
- ❍ C. La biopsie permet de différencier une infiltration carcinomateuse superficielle d'une infiltration profonde
- ❍ D. La chromoscopie virtuelle a une moins bonne prédiction histologique que la chromoscopie par colorant

Question 3

1 seule réponse exacte

Parmi les assertions suivantes, quelle est celle qui est évocatrice d'une zone de dégénérescence au sein d'un polype ?

- ❍ A. Aspect déprimé de type Paris 0-IIc
- ❍ B. Aspect des puits de type Kudo Vi
- ❍ C. Aspect des vaisseaux de type Sano IIIa
- ❍ D. Toutes les propositions précédentes

➔ Prévention des hémorragies lors d'une exérèse endoscopique : clip ou pas clip ?

Jean-Baptiste CHEVAUX (Vandœuvre-lès-Nancy)

Question 1

1 seule réponse fausse

Parmi ces propositions, laquelle n'est pas un facteur de risque d'hémorragie post-polypectomie ?

- ❍ A. La prise d'anticoagulant / antiagrégants plaquettaire
- ❍ B. Un score ASA ≥ III
- ❍ C. La localisation distale du polype
- ❍ D. La taille du polype
- ❍ E. La localisation proximale du polype

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant les méthodes de prévention de l'hémorragie post-polypectomie, une seule des affirmations est fausse :

- ❍ A. La mise en place systématique de clips n'est pas recommandée, sauf en cas de prise d'anti thrombotique (anticoagulant, anti-aggrégant plaquettaire)
- ❍ B. La coagulation de la zone de résection à l'APC est efficace
- ❍ C. L'injection de sérum adrénaliné au niveau de la zone de résection n'est pas efficace
- ❍ D. La fermeture par clips, à condition d'être complète, est à discuter pour les polypes proximaux de plus de 20 mm
- ❍ E. La coagulation des vaisseaux visibles à la pince chaude n'a pas fait la preuve de son efficacité

Question 3

1 seule réponse fausse

Concernant la physiopathologie de l'hémorragie post polypectomie et les perspectives thérapeutiques, quelle est la proposition fausse :

- ❍ A. La physiopathologie et les mécanismes du saignement sont bien connus
- ❍ B. La chute d'escarre secondaire à l'ulcère induit par l'électrocoagulation entraînerait une érosion des vaisseaux sous-jacents
- ❍ C. Afin de diminuer le nombre de patients à inclure, les futures études devront sélectionner uniquement les situations à haut risque hémorragique
- ❍ D. L'application d'un gel formé de peptides auto-assemblés donne des résultats encourageants.
- ❍ E. L'utilisation de l'anse froide semble efficace et sûre y compris pour des résections en *piece-meal*

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Lésions élémentaires et scores endoscopiques dans les MICI

Alain ATTAR

Cabinet médical, clinique Monceau et clinique de l'Alma, 75007 Paris
alain.attar7@gmail.com

OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

- Savoir identifier les lésions élémentaires
- Connaître les scores les plus utiles et savoir les utiliser en routine
- Connaître les informations minimales devant figurer dans le compte rendu d'endoscopie

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie ; Pfizer ; Bouchara-Recordati ; Takeda ; Janssen, Ferring

MOTS-CLÉS

Endoscopie, inflammation, MICI

ABRÉVIATIONS

CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) ; SES-CD (simple endoscopic score for Crohn's disease) ; GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) ; UCEIS (ulcerative colitis endoscopic index of severity)

Introduction

Les lésions endoscopiques vues en endoscopie sont l'élément clef pour le diagnostic et le suivi des MICI. Chez un patient suspecté de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, après évaluation clinique, biologique et à l'imagerie, et souvent même avant cette dernière hors situation sévère ou urgente, l'endoscopie digestive est l'examen de référence qui permet le diagnostic de MICI ; l'histologie venant confirmer une inflammation aiguë ou chronique et si chronique, active ou non active.

Savoir identifier les lésions élémentaires

Quelles sont ces lésions élémentaires qui nous permettent de faire un diagnostic d'inflammation endoscopique d'une part et de déterminer de quel type de MICI il s'agit d'autre part ? Il y a d'emblée un écueil : il n'est pas toujours facile de décrire et d'écrire ce qui a été observé en endoscopie. Bien entendu les photographies et plus récemment les vidéos des examens endoscopiques peuvent renseigner ; mais on s'y réfère surtout lorsque la description des lésions élémentaires d'un compte-rendu d'endoscopie est imprécise, utilise des mots inhabituels ou ne rend pas bien compte d'une éventuelle sévérité. Il faut donc que l'opérateur sache reconnaître et décrire les lésions dans un langage déterminé et reproductible pour que tous les lecteurs puissent comprendre un compte-rendu sans avoir besoin de ré-analyser des photos. Il est fort possible que l'intelligence artificielle nous égale ou nous surpasse bientôt dans ce domaine mais il faudra bien donner les bonnes informations au programme informatique pour qu'il puisse être efficace. Enfin, la description de la lésion ne suffit pas. La localisation et la distribution continue ou non des lésions sont des éléments aussi fondamentaux à évaluer et à décrire que l'analyse des lésions elle-même. Par exemple, pour la prestigieuse revue *Lancet* qui publie une revue sur la maladie de Crohn, les éléments diagnostiques à rechercher en endoscopie sont aussi vagues que : « le rectum épargné, l'inflammation iléale, des intervalles de muqueuses saines, un aspect pavé, des ulcères « fissuraires «, des sténoses et fistules » (1). Il faut donc être plus précis que cela.

Si l'on se restreint au vocabulaire plus précis habituellement utilisé pour nommer les lésions endoscopiques des MICI, on obtient un florilège de termes tel que : œdème, érythème en bande ou en plaques, friabilité, saignement au contact, ulcère, érosion, ulcération, ulcération superficielle, ulcération creusante, ulcération très creusante / profonde, ulcération aphtoïde, ulcération punctiforme, ulcération en rail ou en carte de géographie, ulcérations transversales et longitudinales donnant un aspect pavé à la muqueuse, musculeuse visible, vaisseaux non visibles, trame vasculaire non visible, lymphangiectasie, sténose active / ulcérée / inflammatoire, fistule active / ulcérée / inflammatoire, cicatrice, pseudopolype.

Alors comment choisir parmi cette multitude de termes et avoir une définition la plus précise possible ? Cela a été tout le travail des concepteurs des indices / index et scores endoscopiques d'activité de la maladie

de Crohn dans leur atteinte colique initialement, pour la RCH et l'atteinte grélique de la maladie de Crohn plus récemment.

Maladie de Crohn

Dans leurs travaux, les concepteurs des scores ont d'abord listé toutes les lésions possiblement visibles, comme décrites ci-dessus, puis ont évalué la reproductibilité de reconnaissance et la corrélation diagnostique entre endoscopistes expérimentés dans les MICI d'un même centre ou de centres différents. Ce travail a été fait pour la maladie de Crohn par Robert Modigliani et Jean-Yves Marie à la fin des années 80 dans deux études qui ont permis de fonder la définition des lésions, la construction et la validation de l'index CDEIS (pour *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) toujours d'actualité en recherche clinique, mais peu utilisé en routine car il un peu compliqué à calculer de prime abord. La première étude a étudié plus d'une centaine de patients lors de coloscopies en tandem et les lésions les plus reproductibles ont été retenues (2) ; la 2e publication a utilisé ces lésions élémentaires pour évaluer la sévérité de la maladie de Crohn en fonction de la lésion elle-même et de leur surface d'extension le long de l'iléo-côlon (3). Le **tableau 1** reprend les 9 lésions élémentaires finalement sélectionnées par ces auteurs pour leur reproductibilité inter observateur. La principale critique faite au CDEIS est, comme précédemment écrit, qu'il est long à calculer à la main lors d'une coloscopie de routine, nécessite un calculateur informatique ou un tableur d'accès facile ainsi qu'une échelle visuelle analogique de 10 cm sur écran ou papier, chose qui n'est pas aisée d'avoir de prime abord. Un score réputé plus simple a été développé ultérieurement par, entre autres, certains des auteurs du CDEIS, le SES-CD pour «*simple endoscopic score for Crohn's disease*» reprenant la lésion élémentaire « ulcération » en ne la classant que par sa taille, pas par sa profondeur et en proposant une estimation de la surface ulcérée et lésée sans besoin d'une échelle visuelle analogique (4). Alors que dans le CDEIS on reporte directement la donnée dans le tableau, avec le SES-CD, il faut convertir mentalement la donnée en chiffre pondéré, ce qui nécessite là aussi un entraînement pour calculer rapidement. Dans les deux cas, il faut s'entraîner au concept de surfaces des lésions et des ulcérations : la surface des lésions étant *a priori* supérieure ou égale à celle des ulcérations et jamais l'inverse. Les **tableaux 2** et **3** montrent des exemples de calcul « à la main ». Il existe deux autres façons de calculer rapidement : se créer un petit tableur ou utiliser les outils internet disponibles : celui du GETAID (**https://www.getaid.org/scores/indice-cdeis**) ou celui du groupe italien pour l'étude des MICI (https://www.igibdscores.it/en/). Si le SES-CD n'est pas disponible au calcul sur le site du GETAID, il l'est sur le site italien. Ces outils simplifient grandement le calcul pour pouvoir être utilisés en salle d'endoscopie et permettre de reporter le chiffre sur le compte-rendu immédiatement.

Rectocolite hémorragique

Dans la rectocolite hémorragique, le même travail d'identification des lésions élémentaires et de leur reproductibilité inter observateur a été réalisé plus récemment et a abouti à la création du score UCEIS pour «*ulcerative colitis endoscopic index of severity*» (5). À partir d'une base de près de 700 vidéos de patients, 30 endoscopistes ont décrit une liste de lésions élémentaires qui s'est finalement rétrécie à trois grands

Tableau 1 : Les 9 lésions élémentaires définis à la constitution du score CDEIS dans la maladie de Crohn

Nom de la lésion	Définition de la publication originale	Commentaires
1. Pseudopolype	Non défini	Polype semi-sessile de type Is, parfois très long et pouvant réaliser des ponts entre deux zones de muqueuse, sans épaississement « céphalique », à surface de couleur muqueuse normale ou érythémateux ± ulcéré et recouvert d'un enduit blanchâtre adhérent
2. Ulcération cicatrisée	Zone blanchâtre avec un aspect « verre dépoli »	Aucune modification de relief pour cette lésion
3. Érythème (plaques, bandes ou diffus)	Un érythème léger ou modéré doit être négligé	
4. Œdème : muqueuse franchement « gonflée »	Un œdème léger ou modéré doit être négligé	
5. Ulcération aphtoïde	Définie comme une petite lésion rouge (2-3 mm), surélevée ou plate avec un centre blanc	
6. Ulcération superficielle ou peu profonde	Définie comme toute ulcération qui n'est ni aphtoïde ni profonde	Fond blanc, à différencier d'une érosion dont le fond est couleur muqueuse
7. Ulcération profonde ou creusante	Seules les ulcérations franchement profondes doivent être enregistrées sous cette rubrique	Ulcération présentant un débord net à fond blanc
8. Sténose non ulcérée	Devrait être impossible ou difficile à passer avec un endoscope adulte	
9. Sténose ulcérée	Devrait être impossible ou difficile à passer avec un endoscope adulte	

Tableau 2 : Exemple de calcul de l'indice CDEIS dont le maximum est 44 ; la rémission endoscopique est définie par un CDEIS < 3

	Ulcération profonde (0=absente ; 12=présente)	Ulcération superficielle (0=absente ; 6=présente)	Surface des ulcérations (cm sur l'EVA)	Surface des lésions (cm sur l'EVA)		
					Score obtenu	Diagnostic endoscopique
Iléon	0	6	0,5	1		
Côlon droit	0	6	0,1	0,1	< 3	Rémission
Côlon transverse	0	0	0	0	3 - 8	Activité légère
Côlon gauche et sigmoïde	0	6	0	0	9 - 12	Activité modérée
Rectum	0	6	0	0	> 12	Activité sévère
Sous-total			**25,7**	**A**		
Nombre de segments (1 à 5)			5	n		
A / n			5,14	B		
Sténose ulcérée (0=absente ; 3=présente)			0	C		
Sténose non ulcérée (0=absente ; 3=présente)			0	D		
CDEIS TOTAL			**5,14**	**B + C + D**		

Tableau 3 : Exemple de calcul du score SES-CD dont le maximum est 60 ; la rémission endoscopique est définie par un SES-CD < 2

Variable	0	1	2	3
Taille des ulcères	Aucun ulcère	Ulcération aphtoïde (1 à 5 mm)	Grande ulcération (5 à 20 mm)	Très grande ulcération (> 20 mm)
Surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Surface lésée	Aucune	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Présence de sténose	Aucune	Unique et franchissable	Multiples et franchissables	Non franchissable

Segment	Taille ulcère (0-3)	Surface ulcérée (0-3)	Surface des lésions (0-3)	Sténose (0-3)	total	Score obtenu	Diagnostic endoscopique
Iléon	1	1	1	0	3	0 - 2	Rémission
Côlon droit	2	1	2	0	5	3 - 6	Activité légère
Transverse	0	0	0	0	0	7 - 15	Activité modérée
Côlon gauche	0	0	0	0	0	> 15	Activité sévère
Rectum	0	0	0	0	0		
Total					**8**		

éléments au fur et mesure de l'évaluation de la reproductibilité et de l'agrément inter observateur : l'aspect de la trame vasculaire colique, la présence de sang dans la lumière, la présence d'ulcérations et leur profondeur. Pour chaque item, une description en 3 et 4 sous-classes a été définie toujours selon 2 phases de lecture pour aboutir à un index assez simple que l'on peut aujourd'hui retenir comme permettant de définir les lésions (ou observations) endoscopiques élémentaires de la RCH (**tableau 4**). Depuis les années 80, la partie endoscopique du score de Mayo (dénommé souvent sous-score endoscopique Mayo) a été et est toujours l'un des scores les plus utilisés tant en recherche qu'en routine de par son extrême simplicité car il s'évalue en un instant en 3 classes. Hormis le fait que ce sous-score n'est pas validé, il peut être imparfait puisque par exemple dans le travail de Travis *et al.*, la « friabilité » du score Mayo n'était pas assez reproductible et sensible pour être conservée dans l'index UCEIS définitif.

Tableau 4 : Index UCEIS dans la RCH dont le maximum est 8. L'index se calcul sur n'importe quel segment colique pathologique

Trame vasculaire	0 : Normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible
	1 : Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire
	2 : Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire
Saignement	0 : Aucun	Absence de sang visible
	1 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie
	2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	3 : Luminal moderé ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU Suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Érosions et Ulcères (lésions les plus sévères)	0 : Aucune	Absence d'ulcération visible
	1 : Érosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune
	2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux
	3 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés

Connaître les scores les plus utiles et savoir les utiliser en routine

Du paragraphe précédent, on aura compris que les index et scores auxquels nous proposons de nous référer et de nous entraîner au quotidien concernant la maladie de Crohn sont le CDEIS ou le SES-CD en essayant d'utiliser toujours le même. L'utilisation des outils informatiques disponibles nous permettant leur calcul en se connectant directement en salle d'endoscopie doit être encouragée. Dans la RCH, nous proposons de n'utiliser que le score validé UCEIS. Il n'a pas besoin de calculateur informatique car très simple de calcul. Le score Mayo peut être conservé si on en a l'habitude tout en sachant que ses items ne sont pas tous validés.

Le score de Rutgeerts est un peu particulier car il fait partie des scores très souvent décrits dans les comptes-rendus d'endoscopie, probablement parce qu'il est assez simple, maintenant relativement ancien, puisque développé dans les années 90 et surtout parce qu'il est connu pour être prédictif de la récidive clinique en cas de récidive post-opératoire endoscopique sévère (6). Il est donc suivi et calculé. Les lésions élémentaires utilisées dans ce score sont les mêmes que pour le CDEIS à la réserve près que les ulcérations aphtoïdes décrites dans le score, établi en Belgique, correspondent en fait aux ulcérations superficielles du CDEIS ou SES-CD. Il s'agit d'une différence importante.

Les scores endoscopiques ont été créés pour évaluer la sévérité des MICI, pas pour établir les seuils de cicatrisation muqueuse endoscopique ou de bornes entre lesquelles l'activité endoscopique de la MICI pouvait être évaluée en légère, modérée ou sévère. Un seul travail, jamais publié *in extenso*, a évalué le seuil de cicatrisation muqueuse pour la maladie de Crohn colique à 3 et c'est à partir de là que, par consensus d'expert, le seuil de CDEIS < 3 été choisi pour définir la cicatrisation muqueuse endoscopique. Dans cette recherche de bornes, certains auteurs ont proposé, de façon tout à fait arbitraire et non validée, des chiffres d'intervalle pour grader la sévérité endoscopique qui sont indiqués dans les **tableaux 2** et **3**. C'est dire le besoin de pouvoir classer la sévérité endoscopique de MICI. Ces bornes sont à prendre pour ce qu'elles sont : une idée approximative et non validée de la sévérité endoscopique que l'on peut décider de regarder ou pas, en l'absence d'autres données en la matière. Et en effet, si l'on veut être rigoureux d'un point de vue méthodologique, la seule chose que l'on puisse dire des scores à l'heure actuelle est qu'ils servent à chiffrer l'activité endoscopique globale au fur et à mesure des évaluations, c'est-à-dire coloscopie après coloscopie.

Connaître les informations minimales devant figurer dans le compte-rendu d'endoscopie

Des deux chapitres précédents, on comprendra que les informations minimales devant figurer dans un compte-rendu d'endoscopie de MICI concernent les descriptions des lésions élémentaires, leur distribution en surface en distinguant celle des lésions et celle des ulcérations en cas de maladie de Crohn. Il faut se contenter d'être très descriptif dans le corps de texte du compte-rendu, et si possible, décrire segment par segment iléocolique. Il faut éviter le vocabulaire parfois très littéraire que nous pouvons lire dans certains comptes-rendus comme « muqueuse succulente », « rhagades rouge » ou « destruction ulcérée de la muqueuse ». On pourra donc s'entraîner à décrire, de façon factuelle, le côlon transverse avec le type de lésion élémentaire décrite plus haut pour chaque MICI, puis l'extension en surface des lésions et des ulcérations. L'impression est qu'on surestime souvent ces surfaces. La conclusion pourra indiquer le type de MICI probable. L'ajout du calcul du CDEIS ou du SES-CD et de l'UCEIS dans le corps de texte ou la conclusion seront d'un apport important au compte-rendu pour le suivi de l'évolution endoscopie de la maladie. Mais comme dit plus haut, il faut faire le choix de tel ou tel score ou indice et

essayer de pouvoir l'avoir facilement à disposition pour pouvoir s'entraîner chaque fois que possible si l'on en a pas l'habitude. Le GETAID a mis à disposition des comptes-rendus tout prêts (getaid.org / outils / comptes-rendus standardisés) qui ont l'avantage d'être très précis mais qui perdent un peu en littéralité. Chacun pourra choisir entre les cases à cocher et l'écrit dans ces comptes-rendus, en restant factuel et précis dans le dernier cas.

Références

1. Baumgart DC et Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012;380:1590–1605.
2. Modigliani R et Mary JY. Reproducibility of colonoscopic findings in Crohn's disease: a prospective multicenter study of interobserver variation. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Dig Dis Sci. 1987;32:1370–1379.
3. Mary JY et Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989; 30: 983–989
4. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004; 60: 505–512
5. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P *et al.* Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut 2012; 61: 535–542
6. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G *et al.* Natural history of recurrent Crohn ' s disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. 1984; 665–672

5.

Les cinq points forts

- Les lésions élémentaires décrites en endoscopie au cours des MICI doivent être connues (9 dans la maladie de Crohn et 3 dans la RCH).
- La sélection et la définition de ces lésions élémentaires a été obtenue lors d'essais cliniques de reproductibilité et de sensibilité permettant la construction de scores validés.
- Les scores endoscopiques validés dans ces essais permettent de quantifier l'activité de la maladie et de suivre son évolution.
- Le CDEIS ou le SES-CD peuvent être utilisés pour la maladie de Crohn ; l'UCEIS pour la RCH.
- Le compte-rendu de coloscopie de MICI doit décrire segment par segment l'existence et le type de lésions élémentaires, l'extension en surface des lésions et des ulcérations s'il en existe. Un compte rendu type validé par la SFED et le GETAID est disponible.

Notes

Corps étrangers du tractus digestif supérieur chez l'adulte

Vincent QUENTIN

Service d'hépato-gastro-entérologie, Hôpital Y Le Foll, 10 rue Marcel Proust, 22027 Saint-Brieuc.
vincent.quentin@ch-stbrieuc.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications d'endoscopie en urgence
- Connaître les conditions et le matériel indispensable à la réalisation du geste en urgence
- Connaître les risques en fonction du type de corps étrangers

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

MOTS-CLÉS

Corps étrangers œso-gastriques ; Impaction alimentaire ; Endoscopie thérapeutique d'urgence

ABRÉVIATIONS

Aucune

Introduction

Sous le terme « corps étrangers » du tractus digestif supérieur, il est classique de considérer les impactions alimentaires et les corps étrangers ingérés de façon accidentelle ou volontaire. Une classification a été proposée lors des recommandations de l'ESGE en 2016 (1), distinguant les impactions alimentaires, les objets mousses, coupants ou pointus et longs. Chez l'adulte les impactions alimentaires sont largement prédominantes, par rapport aux corps étrangers, avec une incidence annuelle estimée à 13/100 000 personnes (2). La prise en charge de ces corps étrangers représente environ 4 % des urgences endoscopiques en pratique clinique (3). Les populations à risque sont les personnes âgées et/ou édentées, les psychotiques, les prisonniers et les patients présentant des antécédents de pathologies œsophagiennes. On retient dans cette dernière population les antécédents chirurgicaux, les sténoses congénitales, les sténoses peptiques ou caustiques, les troubles moteurs, les diverticules, les hernies hiatales et les cancers. Une anomalie anatomique ou fonctionnelle œsophagienne est présente dans 40 % des cas (4) et peut s'élever jusqu'à 75 % dans les cas d'impactions alimentaires œsophagiennes. Les ingestions volontaires sont le plus souvent des corps étrangers tranchants ou piquants, ou encore des «*body packing*» (sachets plastiques, le plus souvent des préservatifs, remplis de produits stupéfiants). Il est important de retenir que dans 80-90 % des cas les corps étrangers passent spontanément l'ensemble du tube digestif sans complication, et nécessitent des manœuvres non chirurgicales d'extraction dans 10 à 20 % des cas et une chirurgie dans moins de 1 % des cas (5). Les sites de blocages les plus classiquement décrits sont de localisation ORL (glotte, vallécules et pharynx/larynx), les trois zones de rétrécissements physiologiques de l'œsophage (muscle crico-pharyngien, empreinte de la crosse aortique au tiers moyen, sphincter inférieur de l'œsophage) et enfin le pylore.

Le bilan initial recommandé est basé sur la clinique et des examens radiologiques simples. L'interrogatoire doit être précis et déterminer l'heure de l'ingestion. Il faut ensuite préciser le type de corps étranger, le lien avec l'ingestion d'un repas, l'existence d'antécédents de pathologies œsophagiennes. Si le patient reste symptomatique, cela évoque le plus souvent un blocage dans l'œsophage. Les signes sont alors variés et pas toujours en relation anatomique avec la localisation du corps étranger : douleurs rétrosternales, odynophagie, dysphagie. L'hyper sialorrhée ou l'aphagie, y compris aux liquides, sont souvent synonymes d'obstruction œsophagienne complète. Les signes de complication à rechercher sont une fièvre, une tachycardie, un emphysème sous cutané, une tuméfaction cervicale, une anomalie auscultatoire pulmonaire, un syndrome occlusif, un syndrome péritonéal. Les clichés de radiologie standards ne sont recommandés qu'en cas de corps étrangers radio-opaques, d'aliments osseux ou d'objets de type inconnus. Ils sont aussi recommandés lors d'une suspicion de complication, cependant si une prise en charge chirurgicale est envisagée, la tomodensitométrie est à privilégier (1). Les radiographies avec opacification ne sont pas recommandées car à risque d'inhalation et pouvant gêner ensuite la visualisation lors d'un traitement endoscopique.

Le taux de succès de la prise en charge endoscopique des ingestions de corps étrangers varie de 90 à 95 % selon les dernières études pour un taux de complications de cette prise en charge < 5 % (6, 7). Pour les impactions alimentaires, il est parfois discuté une prise en charge médicale, mais qui ne doit pas faire retarder l'endoscopie. Le produit le plus utilisé est le Glucagon (1 à 2 mg intraveineux) avec un taux de succès d'environ 35 % (8).

Au décours des impactions alimentaires, il est recommandé de programmer des explorations afin de rechercher une éventuelle pathologie favorisante sous-jacente, parmi lesquelles l'œsophagite à éosinophile prend une part croissante (8).

Connaître les indications d'endoscopie en urgence

Les urgences sont définies en fonction du type de corps étranger et de sa localisation (1, 4-5), Les impactions de corps étrangers œsophagiens sont de réelles urgences, contrairement aux objets intra-gastriques :

- L'endoscopie doit être réalisée dans les 2 heures au mieux, dans les 6 heures au plus, pour les corps étrangers œsophagiens sténosants, les piles ou les objets tranchants ou pointus.

- L'endoscopie doit être réalisée dans les 24 heures pour les corps étrangers œsophagiens non sténosants.

- L'endoscopie doit être réalisée dans les 24 heures pour les corps étrangers intra-gastriques tranchants ou pointus, les aimants, les batteries, les objets longs (> 6 cm, risque au passage de l'angle duodénal) ou larges (> 2,5 cm, risque au passage du pylore ou de la valvule iléo-cæcale).

- L'endoscopie doit être réalisée dans les 72 heures pour les objets intra-gastriques de taille moyenne et mousses.

Les éléments soutenant ces recommandations européennes sont les suivants :

- Le risque de complications majeures d'un corps étranger œsophagien est multiplié par 14 au-delà de 24 heures. L'obstruction complète de l'œsophage augmente le risque d'inhalation (9).

- Le taux de perforation en lien avec les objets tranchants ou pointus a été estimé dans de nombreuses études aux alentours de 35 %.

- Les facteurs de risques de toxicité des piles sont variés et reposent sur les zones de pression sur la muqueuse pouvant engendrer une perforation ou une fistule, un courant électrique (l'étroitesse de la lumière œsophagienne fait que la muqueuse peut être en contact avec les 2 pôles en même temps) ou une blessure chimique (fuite de substances alcalines) (10).

A contrario, une indication à l'endoscopie en première intention doit parfois être récusée. Il est possible de traiter en externe les patients asymptomatiques ayant un corps étranger mousse intra gastrique aux dimensions inférieures à celles sus citées, à l'exception des piles et des aimants (1). Les patients doivent cependant être informés d'être attentifs aux signes d'alarme et à la surveillance de leurs selles. Dans ce cas, une surveillance hebdomadaire par un cliché d'abdomen sans préparation est suffisante pour documenter la progression du corps étranger. À 4 semaines, si l'objet est toujours en intra gastrique, une extraction endoscopique doit être réalisée. Les textes français, plus anciens, proposent des délais plus courts avant la prise en charge interventionnelle (4-5).

Connaître les conditions et le matériel indispensable à la réalisation du geste en urgence.

Chez l'adulte, les recommandations sur les conditions de la réalisation de l'examen endoscopique sont moins strictes que chez l'enfant (anesthésie générale avec intubation dans ce cas). La sédation est recommandée, avec anesthésie générale et intubation, notamment chez les patients non-coopérants ou à risque d'inhalation. La protection des voies respiratoires est également une recommandation forte. Elle peut se faire de 2 façons : utilisation d'un *over-tube* ou intubation orotrachéale, *l'over-tube* ayant l'avantage de protéger les muqueuses œsophagienne et oro-pharyngée des allers-retours itératifs de l'endoscope lors de longues procédures. Il est à noter qu'aucune recommandation n'est écrite sur l'environnement nécessaire à l'endoscopie en urgence pour extraction de corps étrangers du tractus digestif supérieur. Ainsi il n'est pas mentionné s'il convient de réaliser cette endoscopie en salle d'endoscopie, au bloc opératoire, au déchoquage ou encore s'il est raisonnable d'avoir une équipe d'ORL disponible, une équipe de pneumologues endoscopistes ou un service de réanimation d'aval. Seule la mise au point de Haennig *et al*. (4) évoque que parfois l'endoscope rigide des ORL peut être utile en cas de corps étrangers œsophagiens haut situés. Il n'est à ce jour pas démontré de différence d'efficacité, ni de complication entre l'endoscopie souple et rigide pour la prise en charge des corps étrangers de localisation œsophagienne (3).

Il est bien sûr recommandé que le petit matériel d'endoscopie soit adapté au type de corps étranger. En premier lieu, en l'absence d'*over-tube*, il est recommandé d'installer au bout de l'endoscope un capuchon en caoutchouc, réversible au passage du cardia, pour extraire les corps étrangers potentiellement traumatiques (coupants/pointus). Le matériel d'extraction disponible doit être très varié pour pouvoir s'adapter rapidement aux conditions de l'endoscopie : pinces « dent de rat » ou « crocodile » et anses diverses (à polypectomies, à panier, de type Dormia), une récente revue expose clairement les indications préférentielles de chaque instrument (10). Il est montré que la prise en charge des impactions alimentaires nécessite le plus souvent plusieurs instruments à l'inverse du retrait de corps étrangers (7). La pompe de lavage peut parfois être très utile pour aider à déliter avec une anse un corps alimentaire sec et compact.

Connaître les risques en fonction du type de corps étrangers

Il est montré que plus le délai de prise en charge est court, plus la chance de trouver le corps étranger est importante (7). Concernant les impactions œsophagiennes, plus le délai de prise en charge endoscopique s'allonge, plus le taux de complication de l'im-

paction augmente. Cela est surtout vrai avec les objets tranchants et n'a aucun lien avec le niveau topographique de l'impaction (6).

Il a déjà été abordé la nécessité d'un *over-tube* ou d'un capuchon réversible pour éviter les dilacérations du cardia ou de l'œsophage lors des retraits d'objets coupants.

Les complications perforatives œsophagiennes peuvent être iatrogènes lors du traitement des impactions alimentaires. Ainsi, traditionnellement, il était conseillé leur retrait plutôt que de tenter de les pousser dans l'estomac. Les données de la littérature ont maintenant bien montré qu'il n'y avait aucune différence significative concernant les complications de ces 2 techniques (8). Les recommandations de l'ESGE proposent donc de tenter en première intention de les pousser doucement dans l'estomac, et seulement en cas d'échec, de les retirer.

Enfin il est impératif de savoir que les «*body packing*» sont une contre-indication à la prise en charge endoscopique. Il existe un trop grand risque de léser le sachet plastique et d'entraîner une overdose chez le patient. La surveillance radiologique de la progression des sachets est recommandée avec indication chirurgicale en cas de suspicion de rupture, de lenteur de progression ou d'occlusion.

Lorsque l'extraction du corps étranger s'est déroulée sans complication per et post procédure, le retour à domicile peut être rapidement réalisé.

Références

1. Birk M *et al*. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2016; 48: 1–8.
2. Longstreth GF, Longstreth KJ et Yao JF. Esophageal food impaction: epidemiology and therapy. A retrospective, observational study. Gastrointest Endosc 2001; 53: 193–98.
3. Ferrari D, Aiolfi A, Bonitta G, Riva C G, Rausa E *et al*. Flexible versus rigid endoscopy in the management of esophageal foreign body impaction: systematic review and metaanalysis. World J Emerg Surg; 2018: 13:42.
4. Haennig A, Bournet B, Jean-Pierre O et Buscail L. Conduite à tenir devant une ingestion de corps étrangers. Hépato Gastro 2011 ; 18 : 249-57.
5. Lachaux A *et al*. Les corps étrangers ingérés : Recommandations de la SFED. Acta endoscopica 2007 ; 37(1) : 91-3.
6. Jingjing Yuan *et al*. Delayed endoscopic removal of sharp foreign body in the oesophagus increased clinical complications. Medecine 2019; 98:26.
7. Libanio D, Garrido M, Jacome F, Dinis-Ribeiro M, Pedroto I *et al*. Foreign body ingestion and food impaction in adults: better to scope than to wait. UEG Journal 2018; 6: 974- 80.
8. Schupack D A, Lenz C J, Debra M Geno, Tholen C J, Leggett C L *et al*. The evolution of treatment and complications of esophageal food impaction. UEG Journal 2019; 7: 548–56.
9. Loh KS, Tan LK, Smith JD *et al*. Complications of foreign bodies in the esophagus. Otolaryngol Head NeckSurg 2000; 123: 613–16
10. Chauvin A1, Viala J, Marteau P, Hermann P et Dray X. Management and endoscopic techniques for digestive foreign body and food bolus impaction. Dig Liver Dis 2013; 45: 529-42

5.

Les cinq points forts

- Dans 80-90 % des cas les corps étrangers passent spontanément l'ensemble du tube digestif sans complication, ils nécessitent des manœuvres non chirurgicales d'extraction dans 10 à 20 % des cas et une chirurgie dans moins de 1 % des cas.
- Le taux de succès de la prise en charge endoscopique des ingestions de corps étrangers varie de 90 à 95 % pour un taux de complications de cette prise en charge < 5 %.
- Les corps étrangers œsophagiens sont de réelles urgences (< 6 h), pas les objets intra-gastriques.
- Le matériel d'extraction disponible doit être très varié pour pouvoir s'adapter rapidement aux conditions de l'endoscopie, le capuchon réversible est indispensable pour les objets tranchants.
- Au décours des impactions alimentaires il est recommandé de programmer des explorations afin de rechercher une éventuelle pathologie favorisante sous-jacente.

Notes

Drainage endoscopique des collections pancréatiques

Erwan BORIES

11, rue Louise-Colet 13090 Aix en Provence
erwan.bories@icloud.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications du drainage endoscopique des collections pancréatiques
- Connaître les principales étapes du drainage et les différentes techniques
- Connaître les complications du drainage endoscopique

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant Cook Medical, Pentax

MOTS-CLÉS

Collections pancréatiques, échoendoscopie, nécrose pancréatique

Drainage endoscopique des collections pancréatiques

Les collections pancréatiques peuvent survenir dans les suites d'une pancréatite aiguë, d'une pancréatite chronique ou après une rupture canalaire pancréatique après une chirurgie, ou un traumatisme. Les collections pancréatiques dans les suites d'une pancréatite aiguë nécrosante sont définies, selon la classification d'Atlanta (1), comme des **collections liquidiennes ou nécrotiques aiguës** survenant durant les 4 premières semaines, pouvant évoluer vers une **nécrose pancréatique circonscrite** ou vers un **pseudokyste** après la 4e semaine. Les collections symptomatiques doivent être drainées. Les indications incluent ainsi douleur, infection et compression d'organes adjacents (2). La taille de la collection n'est plus une indication en soi. Néanmoins, une augmentation de taille lors du suivi constitue une indication de drainage.

Différentes techniques endoscopiques ont été décrites : abord transpapillaire ou transmural, permettant la mise en place de prothèses métalliques ou plastiques. Ces procédures interventionnelles nécessitent un plateau technique adéquat afin de réduire les complications et permettre leurs prises en charge en cas de survenue. Ainsi, scopie et insufflateur de CO2 sont indispensables ainsi qu'une anesthésie générale avec protection des voies aériennes. Une antibioprophylaxie est recommandée en l'absence d'antibiothérapie déjà instaurée. La prise en charge de ces patients nécessite également une collaboration pluridisciplinaire avec radiologues, chirurgiens et réanimateurs.

L'abord transpapillaire consiste en un drainage du kyste par une prothèse insérée lors d'un cathétérisme rétrograde après sphinctérotomie pancréatique. L'extrémité discale de la prothèse, d'un diamètre adapté au diamètre du canal pancréatique principal, sera au mieux inséré dans le kyste, sinon positionné au contact ou au-delà de la brèche canalaire. Ce traitement n'est possible qu'en cas de communication du kyste avec le canal pancréatique principal, et réservé aux kystes rétentionnels et aux pseudokystes localisés dans la tête du pancréas, de taille inférieure à 3 cm.

L'abord transmural, réalisé avec un échoendoscope thérapeutique (canal opérateur ≥ 3,7 mm) par voie transduodénale, transgastrique, voire transjéjunal en cas de chirurgie préalable, est le traitement de référence, avec un taux de succès supérieur à 90 %. Elle consiste en la création d'une anastomose entre la collection et une cavité digestive. Cette anastomose sera pérennisée par le placement de prothèses plastiques ou d'une prothèse métallique. Cet abord est réalisable, quelle que soit la taille de la collection et sa localisation, sous réserve d'une distance avec la paroi digestive n'excédant pas 10 mm. Cette procédure peut constituer le traitement exclusif ou permettre des séances de nécrosectomie ultérieure. La procédure « standard », utilisée dans toutes les études randomisées *versus* chirurgie (3, 4), est désormais bien standardisée : repérage de la collection et vérification de l'absence de vaisseaux interposés par échoendoscopie, insertion d'un fil guide hydrophile dans la collection, élargissement du trajet, mise en place de 2 ou 3 prothèses plastiques doubles queues de cochon.

L'insertion du fil guide peut être réalisée par ponction à l'aide de la pointe diathermique du cystostome ou d'une aiguille de 19 gauges selon la préférence de l'opérateur. Il faut noter toutefois qu'en cas de ponction présumée difficile (hypertension portale…), la ponction à l'aiguille devra être privilégiée, étant plus précise. L'élargissement du trajet est réalisé le plus souvent en utilisant un cystostome de 10 french ou de 8,5 french qui permettra l'insertion de plusieurs guides en parallèle. Toutefois, un dilatateur progressif (4-5-7 french) peut être utilisé. L'utilisation d'une aiguille à précoupe ou d'un sphinctérotome sont à éviter compte tenu du risque de faux trajet. Après création de la communication, une dilatation hydrostatique à 6-8 mm est souvent utilisée, afin d'améliorer la vidange du kyste et faciliter l'insertion des prothèses. Des dilatations plus importantes seront réalisées les jours qui suivent la procédure initiale en cas de nécessité pour réaliser une nécrosectomie endoscopique. Les prothèses plastiques doubles de cochons sont les plus utilisées, car elles ont un excellent rapport coût/efficacité et un faible risque de complication. Le diamètre des prothèses plastiques n'a que peu d'importance, leurs rôles étant de maintenir ouverte l'anastomose créée. De ce fait, les prothèses de 7 et 8,5 french sont les plus utilisées, leurs manipulations étant plus simples avec un échoendoscope que celles de 10 fr. Plus récemment les prothèses métalliques d'apposition ont été utilisées dans cette indication. Elles ont l'avantage d'avoir un diamètre plus important (15-20 mm) et de pouvoir être positionnées grâce à un système en un temps. Une pointe diathermique permet de créer l'accès à la collection, celui-ci étant intégré au système de pose de la prothèse, réduisant ainsi la durée de la procédure et le nombre de manipulations. Elles rendent plus aisé l'accès à la cavité en cas de nécessité de séances itératives de nécrosectomie. Néanmoins, elles seraient associées à un plus grand nombre de complications hémorragiques, et n'ont pas montré de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux prothèses plastiques (5). Les dernières recommandations (6) sont donc de ne pas utiliser de prothèses d'apposition dans les collections liquidiennes et les pseudokystes. Concernant le drainage des nécroses localisées, les prothèses métalliques d'apposition et les prothèses métalliques peuvent être utilisées selon les préférences de l'opérateur. L'insertion supplémentaire d'un drain nasokystique pour lavage est recommandée en cas de collection infectée ou volumineuse (2, 7).

Une complication secondaire au drainage survient dans 5 à 20 % des cas en cas de drainage de pseudokyste et jusqu'à 40 % pour le traitement des nécroses localisées. Les complications décrites sont les hémorragies, les infections, les complications liées au stent (migration, incarcération), les perforations et péritonites (par dislocation du trajet), les récidives. Dans le cas d'un drainage transpapillaire, une pancréatite aiguë peut survenir. Un pseudoanévrysme doit être systématiquement recherché et traité avant tout drainage par un scanner injecté avant tout drainage transmural. Les prothèses métalliques d'apposition ont un risque hémorragique et d'incarcération intrapariétale majorés et doivent être remplacées par des prothèses plastiques dans les 4 semaines. La durée de drainage doit être suffisante afin de limiter le risque de récidive, et dépendra de l'existence ou non de lésions canalaires associées. Une durée de 3 mois est habituellement recommandée, sous réserve de la disparition complète de la collection. Un traitement des lésions du canal pancréatique principal doit être proposé si possible (rupture partielle, sténose céphalo-isthmique) avant le retrait des prothèses kystoentérales. Dans le cas contraire, le drainage devra être maintenu définitivement en laissant en place au moins 2 prothèses plastiques, permettant dans le même temps le traitement de l'hyperpression canalaire.

Pour conclure, le drainage endoscopie est devenu la technique de référence de la prise en charge des collections pancréatiques compliquées, l'abord transmural guidé par échoendoscopie constituant la première étape de prise en charge dans la très grande majorité des cas. Ces techniques nécessitent une expertise et un plateau technique complet afin de choisir le traitement le plus adapté et de limiter les complications.

Références bibliographiques

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C *et al*. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.
2. Teoh AYB, Dhir V, Kida M *et al*. Consensus guidelines on the optimal management in interventional EUS procedures: results from the Asian EUS group RAND/UCLA expert panel. Gut 2018;67:1209-1228.
3. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC *et al*. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet 2018;391:51-58.
4. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS *et al*. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. Gastroenterology 2013;145:583-90 e1.
5. Bang JY, Hawes R, Bartolucci A *et al*. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review. Dig Endosc 2015;27:486-98.
6. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J *et al*. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. Endoscopy 2018; 50:524-546.
7. Yuan H, Qin M, Liu R *et al*. Single-step versus 2-step management of huge pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial with long-term follow-up. Pancreas 2015;44:570-3.

5

Les cinq points forts

- Seules les collections pancréatiques symptomatiques (fièvre, douleur, compression) doivent être traitées.
- Le drainage transmural guidé par échoendoscopie est la technique de référence pour le traitement des collections pancréatiques.
- Les prothèses plastiques constituent le traitement de référence des pseudo kystes.
- Les prothèses métalliques d'apposition et les prothèses plastiques peuvent être utilisées pour le drainage des collections nécrotiques localisées.
- Les complications sont dominées par l'infection et les hémorragies.

Notes

Résection endoscopique des tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif

Mathieu PIOCHE, avec la collaboration de **Thomas WALTER**

Service d'hépato-gastroentérologie, pavillon L, Hôpital Édouard Herriot, 69000 Lyon
mathieu.pioche@chu-lyon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Quel bilan avant d'envisager une résection endoscopique ?
- Quelle technique pour quelle tumeur (taille, localisation) ?
- Connaître les modalités de la surveillance endoscopique

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt pour cette présentation

MOTS-CLÉS

Tumeur neuroendocrine ; estomac ; duodénum ; rectum

ABRÉVIATIONS

TNE : tumeur neuroendocrine ;
TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ;
IRM : imagerie par résonnance magnétique ;
SRS : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ;
TEP scanner : tomographie par émission de positons

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif sont rares. Les plus fréquemment rencontrées en endoscopie sont les TNE gastriques associées à une gastrite fundique atrophique auto-immune, puis viennent les TNE rectales et les TNE duodénales. Elles sont le plus souvent non fonctionnelles, petites, de grade G1, sans embole lympho-vasculaire, et le plus souvent accessibles à une exérèse endoscopique à visée curative si on est rigoureux dans leur évaluation pré-thérapeutique, et qu'on leur applique une technique de résection adaptée réalisée par un endoscopiste entraîné.

L'évaluation pré-thérapeutique repose sur l'écho-endoscopie dont l'objectif est une mesure précise de la taille (< 1 cm, > ou = à 1 cm mais inférieure à 2 cm), la vérification du respect du muscle par la tumeur, et l'absence de ganglion suspect à proximité. Les dossiers des patients atteints d'une TNE du tube digestif doivent être présentés en RCP RENATEN pour y être enregistrés lorsqu'elle a fait l'objet d'une résection endoscopique R0 curative ou pour discuter de la conduite à tenir dans les autres cas.

Figure 1 : exemples de tumeurs neuroendocrines (TNE)

1a) TNE de type 3 du fundus, unique
1b) TNE G1 du bulbe
1c) TNE rectale
1d) cicatrice de TNE après résection incomplète par mucosectomie standard

TNE gastriques

Les tumeurs neuroendocrines gastriques (TNEg) bien différenciées du fundus sont associées à une gastrite atrophique fundique auto-immune (type 1) dans 80 % des cas. Celle-ci est habituellement une maladie de Biermer. Les TNEg associées à une gastrite atrophique fundique auto-immune (type 1) sont le plus souvent asymptomatiques, multiples, de petite taille (< 1 cm) et bénignes. Elles sont la conséquence de l'hypergastrinémie considérable observée chez ces patients, elle-même conséquence du *feed-back* positif, engendré par l'achlorydrie secondaire à l'atrophie fundique, sur les cellules à gastrine de la muqueuse antrale. Le traitement endoscopique des TNEg de type 1 de plus de 1 cm est recommandé [1] par mucosectomie au capuchon ou dissection sous-muqueuse. Les très rares indications chirurgicales sont réservées aux lésions de plus de 2 cm, ou G2, ou ayant atteint le muscle en écho-endoscopie. Les tumeurs sporadiques (type 3), ne sont pas associées à la gastrite atrophique fundique auto-immune, sont toujours uniques et régulièrement malignes. Leur traitement à visée curative doit être chirurgical afin de permettre un curage ganglionnaire. Les résections endoscopiques de ces TNEg sporadiques ne sont proposées qu'en cas de contre-indication à la chirurgie.

TNE duodénales

Les tumeurs neuroendocrines duodénales (TNEd) représentent seulement 1,9 % des TNE digestives. Les TNEd sans extension métastatique représentent 85 % des cas au diagnostic. L'existence de métastases ganglionnaires et le pronostic des TNEd non métastatiques dépendent de leurs caractéristiques cliniques, endoscopiques et histologiques. Pour les TNEd de taille inférieure à 1 cm, non fonctionnelles et sans facteur de mauvais pronostic, la résection endoscopique est recommandée [1] après que l'échoendoscopie ait vérifié la taille exacte et l'absence d'atteinte du muscle, avec l'objectif d'une résection R0. Plusieurs techniques de résection endoscopique existent (mucosectomie au capuchon avec élastique, dissection sous-muqueuse) avec des résultats variables. Elles doivent être pratiquées par des opérateurs entraînés. La chirurgie avec curage ganglionnaire est recommandée pour les TNEd de taille supérieure à 2 cm, pour les tumeurs G2, pour celles qui atteignent le muscle, pour les gastrinomes, et en présence de métastases ganglionnaires lors du bilan pré-thérapeutique. La stratégie thérapeutique n'est pas standardisée en cas de taille comprise entre 1 et 2 cm. Dans les TNE ampullaires et péri ampullaires, la taille n'est pas corrélée au potentiel métastatique [2] ; leur prise en charge doit être chirurgicale. Après résection endoscopique, les TNEd requièrent une surveillance prolongée, locale (endoscopique et échoendoscopique) et à distance.

TNE rectales

Les tumeurs neuroendocrines coliques sont très rares alors que les rectales (TNEr) représentent environ un tiers de toutes les TNE du tube digestif. Leur incidence augmente probablement grâce au dépistage du cancer colorectal. Ces tumeurs sont le plus souvent localisées au moment du diagnostic et les formes métastatiques ne représentant que 2 à 8 % des cas. Elles sont majoritairement solitaires, souvent sous la forme d'un nodule jaune chamois « sous-muqueux », siègent le plus souvent dans le bas rectum. Le risque métastatique est lié à la taille de la TNEr, à la présence d'une invasion lymphovasculaire, à l'envahissement de la musculeuse et à un grade histopronostique élevé (> G1). L'exérèse endoscopique R0 des TNEr de moins de 1 cm sans aucun facteur de mauvais pronostic (grade 1, sans atteinte du muscle ni embole vasculaire) est constamment curative et permet de s'affranchir d'une surveillance ultérieure [3]. Les techniques de résections adaptées aux TNE que sont la mucosectomie au capuchon et la dissection sous-muqueuse sont nettement plus performantes pour atteindre le R0 que la mucosectomie standard [4]. La pire situation est finalement la résection à la pince de la lésion, la faisant disparaître sans qu'une résection R0 n'ait été confirmée. Les gastroentérologues doivent savoir reconnaître ces TNEr afin qu'une technique de résection adaptée soit proposée d'emblée lorsque ce diagnostic est évoqué. À l'inverse, pour les TNEr de plus de 2 cm, un bilan d'extension (incluant TDM TAP, IRM, SRS et TEP scanner) avant une prise en charge chirurgicale carcinologique est nécessaire. La prise en charge des TNEr de taille comprise entre 1 et 2 cm n'est pas consensuelle, elles peuvent être accessibles à un traitement endoscopique, mais la chirurgie carcinologique sera à envisager en présence de facteurs de mauvais pronostic.

Références :

1. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P *et al*. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016; 103: 119–124
2. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec JY, Guillaud O *et al*. Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. Endoscopy 2016; 48: 979–986
3. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D *et al*. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016; 103: 139–143
4. Fine C, Roquin G, Terrebonne E, Lecomte T, Coriat R *et al*. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). United Eur Gastroenterol J 2019; 7: 1102–1112

6

Les six points forts

- Les résections endoscopiques sont recommandées à visée curative pour les TNE à risque métastatique négligeable (moins de 1 cm pour le duodénum et le rectum, de 1 à 2 cm pour l'estomac lorsque associée à une gastrite atrophique fundique auto-immune, G1, sans atteinte du muscle, ni embole). Une écho-endoscopie préalable afin de rechercher une atteinte du muscle digestif qui contre-indiquerait l'exérèse endoscopique est nécessaire.
- Les TNE à risque métastatique (> 2 cm, G > 1, atteinte du muscle, présence d'emboles) relèvent d'un traitement chirurgical carcinologique car le risque ganglionnaire n'est pas négligeable.
- Les TNE de l'ampoule de Vater ont un risque métastatique même lorsqu'elles sont de très petite taille et doivent être opérées.
- Les TNE rectales < 1 cm doivent être reconnues visuellement lors de l'examen endoscopique afin d'éviter qu'elles ne soient plus repérables après biopsies multiples ou exérèse incomplète, afin de proposer une technique de résection endoscopique adaptée.
- Les techniques de résection endoscopique adaptées aux TNE du tube digestif, permettant d'espérer une résection R0, sont la mucosectomie au capuchon et la dissection sous-muqueuse.
- Les dossiers des patients atteints d'une TNE du tube digestif doivent être présentés en RCP RENATEN pour y être enregistrés même lorsqu'ils ont fait l'objet d'une résection endoscopique R0 curative ou pour discuter de la conduite à tenir dans les autres cas.

Notes

Classifications des polypes coliques : comment s'y retrouver ?

Emmanuel CORON

Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU, 44000 Nantes
emmanuel.coron@chu.nantes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Quelle classification endoscopique pour la caractérisation des polypes du côlon ?
- Quelle classification endoscopique pour la prédiction de la résécabilité endoscopique ?
- Quelle classification histologique pour évaluer l'efficacité de la résection ?

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur n'a pas déclaré de lien d'intérêt pour cet article

MOTS-CLÉS

caractérisation optique ; prédiction histologique ; polypectomie ; mucosectomie ; dissection sous-muqueuse ; anatomopathologie

Introduction

En préambule, il faut rappeler qu'une coloscopie doit être réalisée dans des conditions optimales selon les recommandations établies par l'ESGE, puis par la SFED. Ces recommandations s'articulent autour de critères de qualité définis comme majeurs et mineurs (**figure 1**).

En ce qui concerne les critères per-procédure, sont considérés comme majeurs les critères suivants : une préparation colique de qualité (Boston supérieur ou égal à 7) dans au moins 90 %, voire 95 % des cas, un taux de coloscopies complètes de 90 % (voire à terme 95 %), un taux de détection d'adénomes (TDA) d'au moins 25 % (45 % si l'indication est un test FIT positif), l'accès à une pompe de lavage, une technique de polypectomie appropriée.

En ce qui concerne les critères mineurs, des endoscopes haute résolution récents doivent être utilisés, un créneau minimal de 30 minutes doit être alloué par coloscopie avec un temps minimum de retrait de 6 minutes si le TDA est insuffisant (< 25 %).

De plus il est conseillé d'auditer régulièrement les résultats de ces coloscopies afin de vérifier que les critères de qualité importants sont respectés. Une photo de la lésion polypoïde doit être effectuée et aucune biopsie ne doit être réalisée si la résection secondaire en centre expert est envisagée.

L'un des aspects les plus intéressants des progrès optiques récents de l'image endoscopique est la diversité des lésions désormais visibles au cours de la coloscopie, mais cela induit une plus grande complexité dans l'interprétation des images.

En effet, s'il était auparavant admis que l'on pouvait sans grande difficulté différencier les adénomes des polypes hyperplasiques, il est désormais possible de détecter et caractériser également les lésions festonnées sessiles, ainsi que de prédire le risque d'invasion en profondeur des cancers.

L'utilisation à bon escient des zooms et de la chromoscopie et la bonne connaissance des différentes classifications endoscopiques (Paris, LST, Wasp, Kudo, Sano, Nice, Basic) sont indispensables pour cela.

Comme elles sont complexes, dans un souci de simplification, et afin de proposer une approche réaliste en salle d'endoscopie, la classification CONECCT[9] (Colorectal Endoscopic Classification to Choose the Treatment) qui les regroupe a été proposée (**tableau 1**). Elle est en cours de validation.

L'utilisation de classifications histologiques adéquates est également nécessaire pour juger de l'efficacité de la résection endoscopique c'est-à-dire son caractère curatif ou non.

Ce texte a pour but d'aider le lecteur à mieux appréhender ces différentes classifications et à se familiariser à leur utilisation en pratique courante.

Quelle classification endoscopique pour la caractérisation des polypes du côlon ?

L'examen en lumière blanche reste une étape incontournable, notamment pour décrire l'aspect en relief et la couleur de la lésion. La classi-

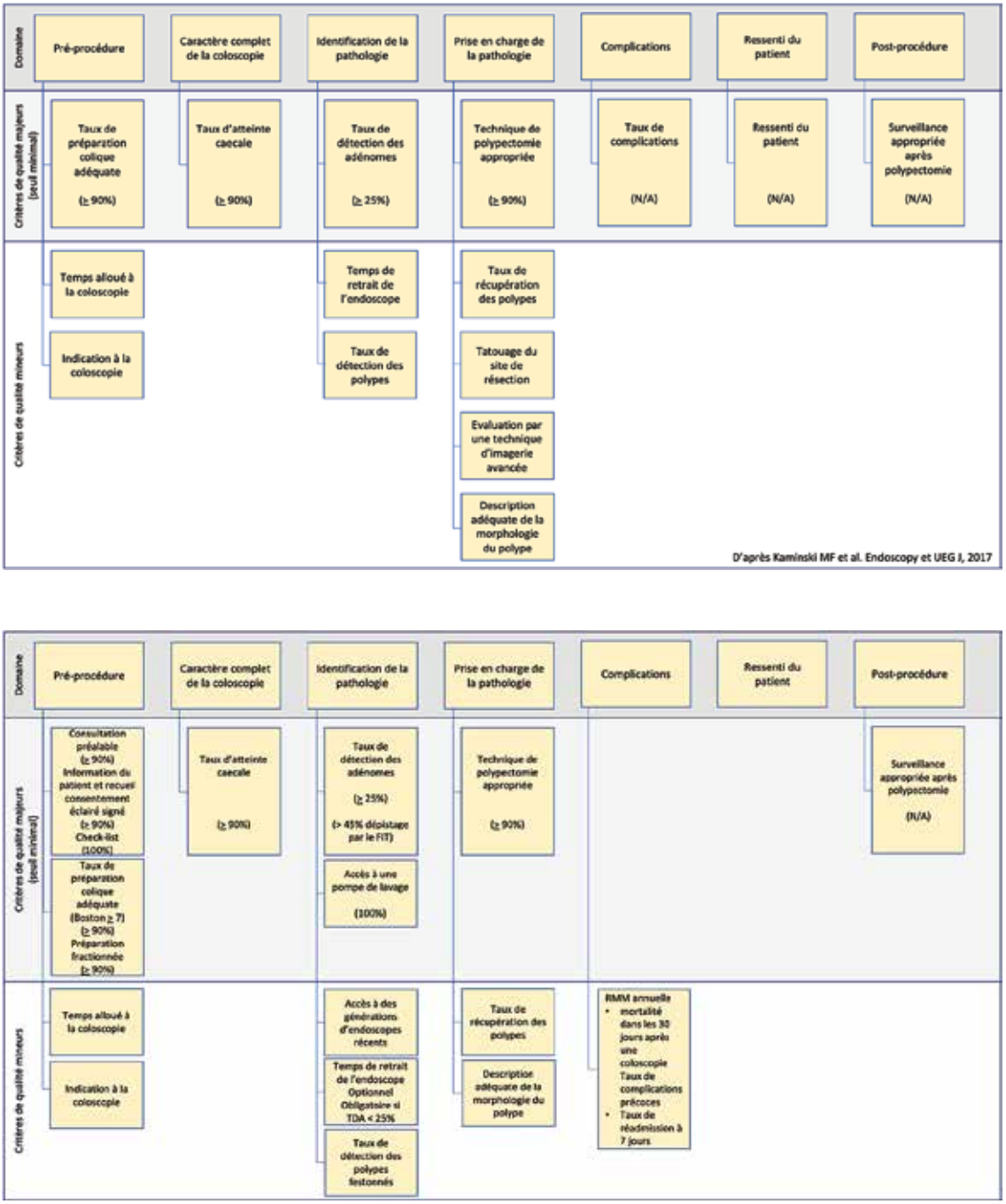


Figure 1 : Différents domaines de performance de la coloscopie et critères reconnus par l'ESGE (haut) et par le groupe de travail (bas)

fication de Paris (1) (**figure 2**) décrit les polypes en fonction de leur aspect macroscopique et relie cet aspect macroscopique au risque de dégénérescence et d'invasion profonde. C'est la seule classification dont la mention doit obligatoirement figurer dans le compte-rendu de coloscopie (même s'il est utile, si l'on en a l'expérience, de mentionner une classification pour caractériser le *pit pattern* et le *vascular pattern* de la lésion). La classification des LST (*laterally spreading tumors*, **figure 3**), annexe de la classification de Paris, décrit les risques de cancer invasif en fonction de l'aspect macroscopique des lésions à extension latérale, dépassant 10 mm.

Classifications permettant de prédire l'histologie du polype : laquelle choisir ?

Historiquement, c'est la classification de Kudo (2, 3) (**figure 4**) qui permet la caractérisation des polypes colorectaux après coloration à l'indigo-carmin ou au Crystal Violet (utilisé au Japon mais non disponible en France). Elle est de moins

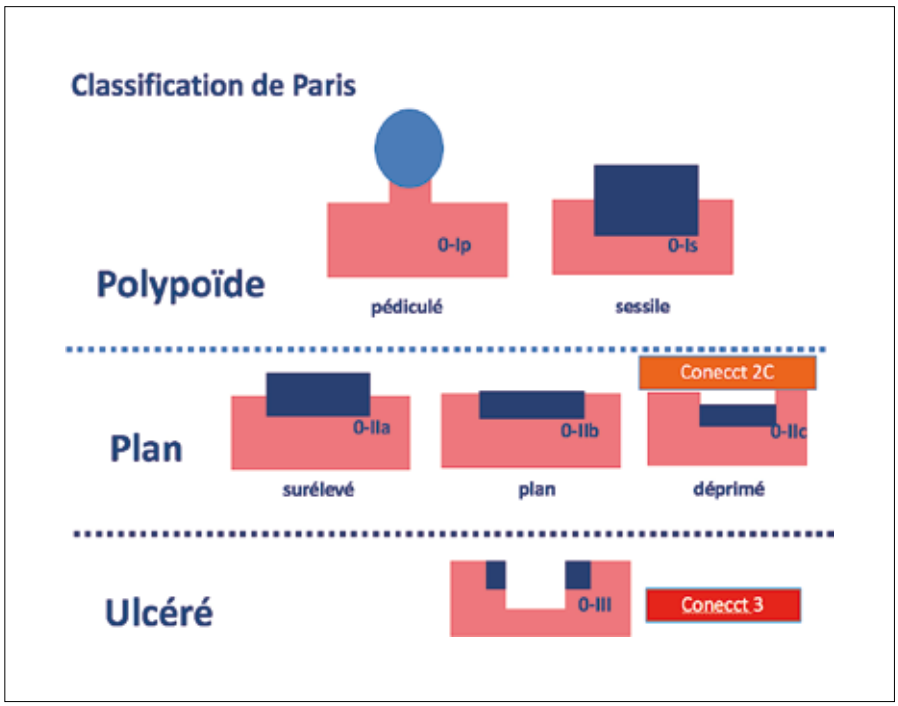


Figure 2 : Classification de l'aspect macroscopique des lésions de Paris

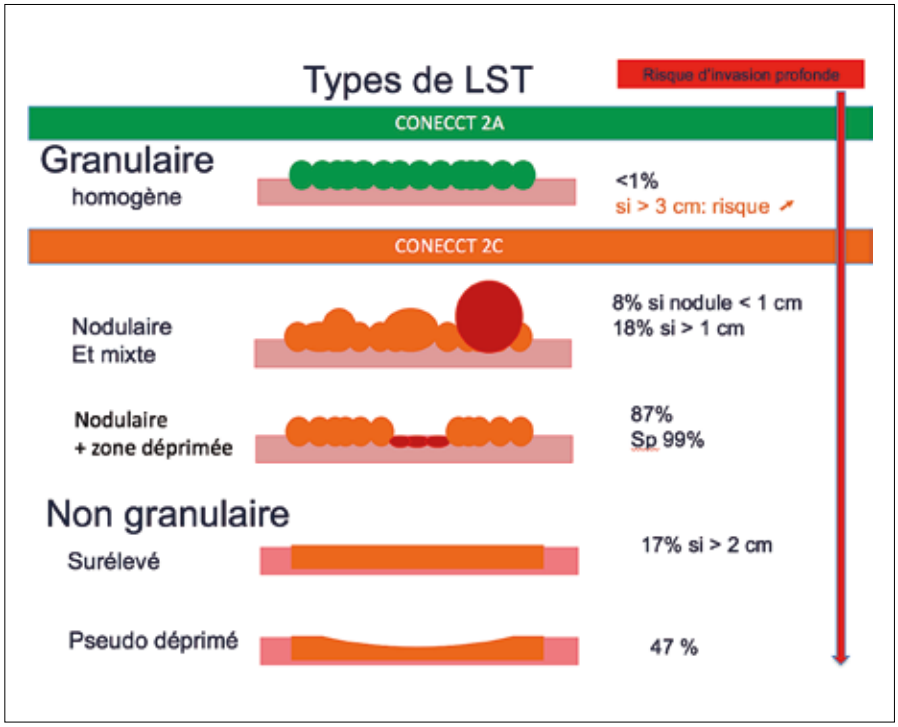


Figure 3 : Classification de l'aspect macroscopique des *laterally spreading tumors*

en moins utilisée du fait de l'essor des chromoscopies virtuelles. Les différents paramètres décrits restent cependant d'actualité car ils reflètent le relief muqueux de la lésion constituée des différents puits des glandes coliques.

La classification de SANO (4), (**figure 5**) combine une chromoscopie virtuelle (le *narrow band imaging* ou NBI) et le zoom afin de caractériser précisément la microarchitecture vasculaire. Elle est particulièrement utile pour différencier les adénocarcinomes superficiels des adénocarcinomes profonds.

La classification NICE (5) est une adaptation occidentale de la classification de SANO en raison de la faible disponibilité des endoscopes avec zoom en Occident, au moins au moment où elle a été développée (**figure 6**). Elle est simple et permet à l'aide du NBI et de l'analyse de la couleur du polype, de l'aspect des glandes et de celui des vaisseaux de différencier les polypes dentelés (hyperplasiques et festonnés), les polypes adénomateux et les cancers invasifs en profondeur dans la sous-muqueuse.

La classification WASP (6) (**figure 7**) se concentre sur les aspects spécifiques des lésions festonnées sessiles, notamment l'aspect nuageux et flou des contours, la présence de mucus et de points noirs au sein des glandes coliques.

La classification BASIC (7, 8) (*Blue Light Imaging Adenoma Serrated International Classification*) est la dernière décrite (**figure 8**). Elle refonde les différents critères décrits dans les lésions colorectales en se basant sur la technologie de *Blue Light Imaging* (BLI) avec des résultats montrant une précision diagnostique atteignant 90,3 %, donc dépassant le seuil des recommandations PIVI.

Toutes ces classifications justifient au mieux l'utilisation de systèmes de magnification optique (zoom) qui améliorent les performances de l'endoscopiste de 10 à 20 %.

Et s'il ne fallait en retenir qu'une en 2020 ?

Il est difficile de répondre à cette question, car la plupart de ces classifications a été développée et validée dans des centres experts avec des endoscopistes expérimentés et motivés par cette approche de caractérisation optique. En fait, aucune n'a démontré son efficacité dans une pratique courante « de routine » et en temps réel. Un tel travail reste à faire. Cependant, la classification CONECCT[9] (*Colorectal Endoscopic Classification to Choose the Treatment*) en cours de validation pourrait être celle que nous utiliserons dans un avenir proche (**tableau 1**). Plutôt qu'une nouvelle classification, il s'agit d'ailleurs d'un tableau récapitulatif des différents critères diagnostiques des classifications précédentes qui est particulièrement simple à utiliser.

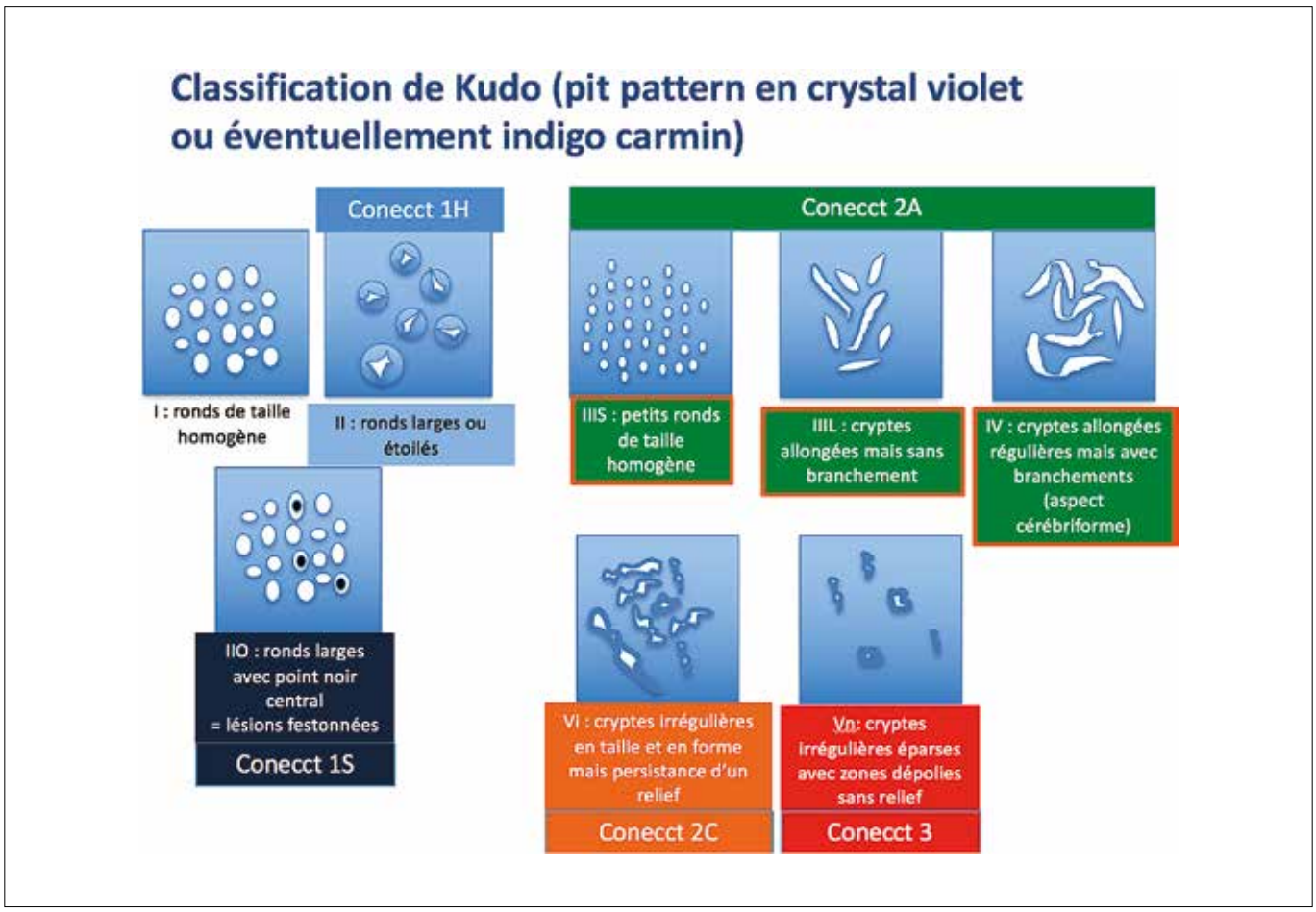


Figure 4 : Classification du *pattern* muqueux de Kudo

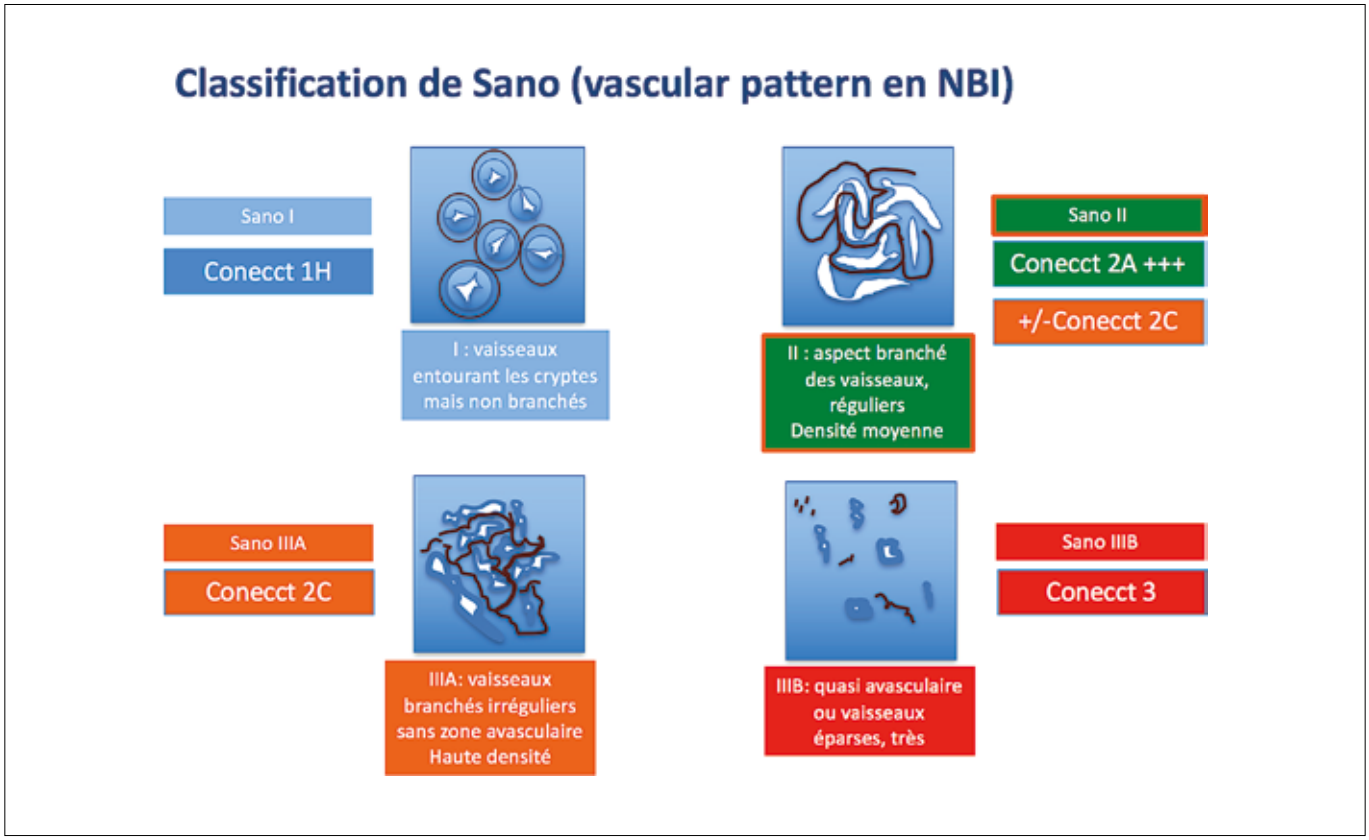


Figure 5 : Classification du *pattern* vasculaire de Sano

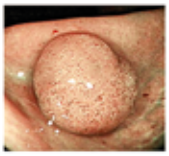
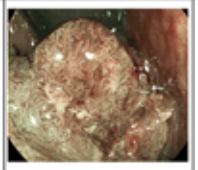
	Type 1	Type 2	Type 3
			
Couleur	Claire	Brune	Foncée ou noire
Vaisseaux	Absence (quelque fois lacis veineux à la surface)	Réguliers entourant les glandes	Irréguliers et quelquefois absents
Surface	Points sombre ou blancs, homogène	Structures tubulaires ou branchées	Zones de distorsion ou absence de motif
Histologie	Hyperplasique	Adénome DBG ou DHG	Adénocarcinome invasion sm

Figure 6 : Classification de NICE

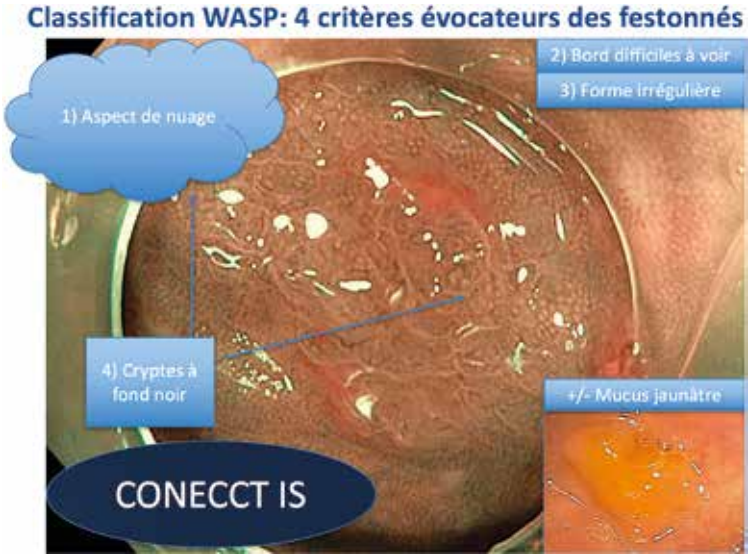


Figure 7: Classification de WASP décrivant l'aspect des lésions festonnées sessiles

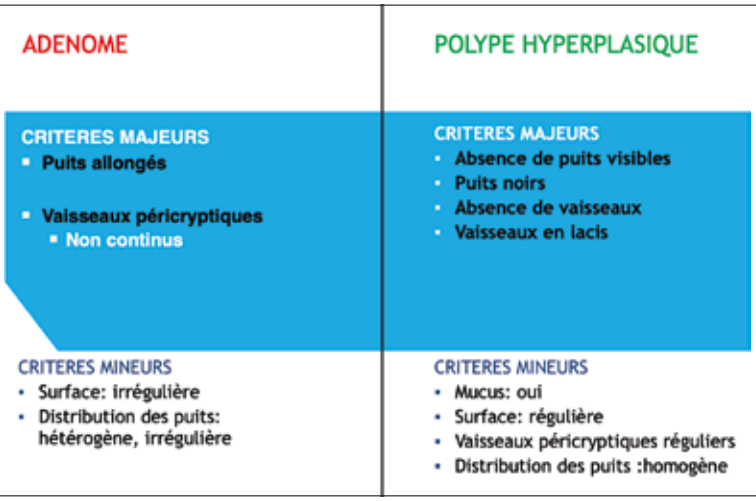


Figure 8 : Classification BASIC

Quelle classification pour la prédiction de la résécabilité endoscopique ?

À l'heure de la dissection sous-muqueuse, il n'y a en théorie pas de contre-indication de taille de lésion pour la résection endoscopique. En revanche, celle-ci est contre-indiquée si elle fait courir un risque important de complication au patient sans avoir de chance correcte de proposer un traitement curatif. C'est le cas des cancers comportant une invasion manifestement profonde et qui nécessitent d'emblée une résection chirurgicale. La zone d'envahissement profond est souvent ulcérée (Paris 0-III ou au moins 0-IIc) avec une désorganisation complète, voire une absence de microarchitecture muqueuse et vasculaire (*pit pattern Vn de Kudo*). Dans ce cas de figure, plusieurs biopsies doivent être réalisées pour prouver le caractère carcinomateux de la lésion, avant d'adresser le patient au chirurgien.

Dans bien des cas, la discussion est plus délicate car la lésion semble dégénérée, mais cependant accessible à une résection endoscopique. Plutôt qu'une classification unique, il existe en fait plusieurs critères évocateurs d'invasion uniquement superficielle. Par exemple, on peut noter un aspect Vi de Kudo, irrégulier mais qui est au mieux visualisé après coloration à l'indigo carmin et activation du zoom optique (par exemple avec les nouveaux endoscopes Fujifilm 760Z et Olympus HQ190). Ces lésions ont également un aspect micro-vasculaire assez typique, de type Sano 3a avec des vaisseaux irréguliers répartis de manière non uniforme mais sans espace avasculaire (alors que les adénocarcinomes profonds ont des zones complètement avasculaires ou avec des micro-capillaires très espacés type Sano 3b).

Le tableau CONECCT rappelle les différents critères permettant de trancher entre adénocarcinome superficiel (justifiant d'une résection endoscopique, idéalement par dissection sous muqueuse) et l'adénocarcinome profond justifiant d'une résection chirurgicale.

Dans tous les cas où un patient porteur d'un polype trop volumineux ou suspect de dégénérescence super-

CONECCT	IH Hyperplasique	IS Lésion festonnée sessile	IIA Adénome simple	IIC Adénome à risque ou cancer superficiel	III Adénocarcinome profond
Macro	Souvent petits <10 mm Surélevé IIa	Paris IIa ou IIb Limites imprécises en nuage ou en plateau	Paris Ip, Is Ou IIa Rarement déprimé	Souvent IIc Ou IIa + IIc Ou LST Non granulaire Ou macronodule (> 1cm) sur LST Granulaire	Souvent III Ou IIc avec composant nodulaire dans la dépression **Saignements spontanés**
Couleur (NBI ou équivalent)	Claire ou équivalente au background	Variable Mucus jaune (rouge en NBI)	Foncée par rapport au background	Foncée souvent	Hétérogène, foncées ou très claires par zones
Vaisseaux (NBI ou équivalent)	Absence de vaisseaux ou vaisseaux fins ne suivant pas les cryptes	Absents parfois Spots noirs au fond des cryptes rondes	**Réguliers** Suivant les cryptes allongées	**Irréguliers mais persistants** Pas de zone avasculaire	Irréguliers Gros vaisseaux interrompus Ou absents (zones avasculaires)
Cryptes (chromo virtuelle ou réelle)	Rondes Blanches	Cryptes rondes points noirs (NBI)	Allongées Ou Branchées Cérébriformes **régulières**	**Irrégulières mais conservées** Pas de zone amorphe	**Absentes** **Détruites** Ou irrégulières dans une zone délimitée (démarcation nette)
Résection	Pas de résection	**EN BLOC R0 si possible** **PIECE MEAL si non résécables En Bloc**		**EN BLOC R0** (EMR ou ESD (>20 mm)	**CHIRURGIE** avec curage

Tableau 1 : Classification CONECCT regroupant les critères précédemment cités

ficielle doit être adressé à un centre expert pour tentative d'exérèse, il faut réaliser des photos afin de les transmettre pour accord au centre expert, et surtout ne pas effectuer de biopsies et encore moins une résection partielle qui peuvent gêner et compliquer l'exérèse secondaire en raison de la fibrose potentiellement induite en profondeur.

Quelle classification histologique pour évaluer l'efficacité de la résection ?

L'anatomopathologiste doit pouvoir disposer de toutes les informations cliniques et endoscopiques (voire des photos d'endoscopie) pour faire une évaluation de qualité. En cas de lésion bénigne (i.e. comportant de la dysplasie de bas ou de haut grade mais pas de contingent carcinomateux), la résection pluri-fragmentaire est très souvent curative, mais empêche l'anatomopathologiste de statuer sur le caractère complet ou non de la résection latéralement. Dès lors, un contrôle endoscopique devra être proposé en cas de doute sur le caractère complet de la résection sur le plan macroscopique, environ 6 mois après la résection initiale afin de vérifier l'absence de résidu sur la cicatrice.

Rappelons également que, dans tous les cas de figure, l'anatomopathologiste se base sur la classification de Vienne, qui permet une codification de la prise en charge des lésions en précisant le degré de dysplasie ou de néoplasie. Néanmoins, il faut la compléter par différents éléments de la classification japonaise afin de préciser l'existence d'emboles lymphatiques ou vasculaires, l'analyse de la zone de résection et la précision sur la marge de sécurité en tissu sain (< ou = 1 mm) en profondeur pour tous les polypes et latéralement pour les polypes non pédiculés, l'existence d'une atteinte de la sous-muqueuse (catégorie 5 de la classification de Vienne) et son importance (limitée ou non au 1/3 supérieur du pied en cas de lésion pédiculée et < ou non à 1 000 µm en cas de lésion 0-Is ou 0-II) et enfin l'analyse du front d'invasion, disloqué («*budding*») ou non, en cas de lésion non polypoïde.

Cependant, il est important de souligner les limites concernant l'analyse quantitative de l'invasion carcinomateuse de la sous-muqueuse, puisque la classification originelle (i.e. de Kikuchi) a été développée sur des pièces chirurgicales. Dans ces dernières, l'absence d'injection sous-muqueuse est une différence majeure par rapport aux spécimens de dissection, et il n'est donc pas certain que les résultats histopronostiques obtenus soient parfaitement transposables aux méthodes endoscopiques de résection. De même, la façon de mesurer les marges de sécurité par rapport aux berges de résection est mal définie, mais on admet qu'une marge profonde de plus de 0,1 mm serait

suffisante pour assurer que le risque de résidu tumoral est nul. Enfin, rappelons que les critères qualitatifs semblent avoir plus d'importance que les critères quantitatifs, mais nécessitent l'analyse de la pièce par un anatomopathologie expert. Ainsi, les emboles lymphatiques sont associés à un risque de métastase ganglionnaire alors que les emboles vasculaires sont associés à un risque de récidive à distance. L'existence d'un *budding* supérieur ou égal à deux nécessite également d'envisager un traitement chirurgical complémentaire.

Comme on le voit, aucune classification anatomopathologique ne peut actuellement prétendre à simplifier la prise en charge des lésions colorectales, notamment après une résection endoscopique complexe. Ainsi, le niveau d'expertise exigé pour statuer de la prise en charge à proposer au patient a conduit bon nombre d'équipes réalisant la dissection sous-muqueuse à organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées aux cancers superficiels.

En conclusion

L'examen endoscopique minutieux apporte beaucoup plus de renseignements qu'une biopsie faite au hasard, et permet avec un peu d'entraînement de prédire l'histologie d'une lésion et même son degré d'invasion en profondeur. D'un point de vue clinique, certains éléments sont capitaux puisqu'ils permettent de choisir la « bonne technique de résection ». Ainsi les polypes hyperplasiques du rectosigmoïde peuvent être laissés en place alors que les adénomes et les lésions festonnées doivent être réséqués (si possible de manière mono fragmentaire « en bloc » mais à défaut, la résection pluri-fragmentaire est acceptable). Lorsque la lésion présente un aspect macroscopique à risque d'adénocarcinome ou lorsque l'adénocarcinome est visible sur l'aspect du *pit pattern* et des microvaisseaux, l'examen doit s'attacher à différencier l'invasion profonde qui relève de la chirurgie avec curage ganglionnaire, de l'invasion superficielle probable qui autorise une exérèse endoscopique en monobloc permettant une analyse histologique précise, seule à même de définir le caractère curatif ou non de la résection endoscopique. Les biopsies des lésions polypoïdes qui ne peuvent pas faire l'objet d'une exérèse endoscopique immédiate sont à prohiber, afin de ne pas gêner la résection endoscopique secondaire en centre expert. Comme on le voit, l'impact d'une analyse optique optimale et la maîtrise des classifications sont des éléments déterminants pour adapter la prise en charge du patient porteur d'une lésion colorectale, quelle que soit sa taille. C'est l'enjeu de la formation croissante des endoscopistes, laquelle, couplée à la mise à disposition progressive de l'assistance par ordinateur, nous aidera à tendre vers une caractérisation optique d'excellence et accessible à tous dans un futur proche.

Références

1. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc. 2003 Dec;58(6 Suppl): S3–43.
2. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H *et al*. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc. 1996 Jul;44(1): 8–14.
3. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H et Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy. 2001 Apr;33(4):367–73.
4. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K et Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc. 2011 May;23 Suppl 1:112–5.
5. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y *et al*. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. Gastrointest Endosc. 2013 Oct;78(4): 625–32.
6. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S *et al*. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. Gut. 2016 Jun;65(6): 963–70.
7. Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Coron E, Neumann H *et al*. Predictive rules for optical diagnosis of <10-mm colorectal polyps based on a dedicated software. Endoscopy. 2020 Jan;52(1): 52-60.
8. Subramaniam S, Hayee B, Aepli P, Schoon E, Stefanovic M *et al*. Optical diagnosis of colorectal polyps with Blue Light Imaging using a new international classification. United European Gastroenterol J. 2019 Mar;7(2): 316-325.
9. Fabritius M, Gonzalez JM, Becq A, Dray X, Coron E *et al*. A simplified table using validated diagnostic criteria is effective to improve characterization of colorectal polyps: the CONECCT teaching program. Endosc Int Open. 2019 Oct;7(10): E1197-E1206.
10. Selves J, Terris B, Cazals-Hatem D et Fléjou JF. [Guidelines for the management of malignant colo-rectal polyps (pTis and pT1) treated by endoscopic resection]. Ann Pathol. 2018 Dec;38(6): 331-337.

5

Les cinq points forts

- Toute lésion colorectale doit au minimum faire l'objet d'une description de localisation, de taille, de relief selon la classification de Paris ainsi que d'une photo dans le compte-rendu d'endoscopie.
- Il ne faut pas biopsier une lésion colorectale en dehors des lésions qui se présentent comme un cancer relevant manifestement d'une résection chirurgicale.
- L'utilisation d'endoscopes avec zoom permet d'augmenter d'environ 10 à 20 % la capacité de l'endoscopiste à prédire correctement l'histologie d'une lésion colorectale.
- L'avis d'expert reste le meilleur juge des possibilités de résection endoscopique, notamment sur la base d'une ou plusieurs photos de bonne qualité adressée(s) en plus du compte-rendu endoscopique (surtout pas de biopsie ni tentative de résection préalable).
- En cas de cancer superficiel, le compte-rendu histologique doit permettre d'appliquer la classification japonaise des cancers superficiels afin de préciser si la résection peut être classée comme curative ou non.

Prévention des hémorragies lors d'une exérèse endoscopique : clip ou pas clip ?

Jean-Baptiste CHEVAUX

Service Hépato-Gastro-Entérologie, CHRU Nancy - 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

jb.chevaux@chru-nancy.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les facteurs de risque d'hémorragie
- Connaître les différentes techniques et leurs limites
- Connaître les indications d'un traitement préventif endoscopique

LIENS D'INTÉRÊT

Boston Scientific, Norgine

MOTS-CLÉS

Hémorragie post polypectomie, Prévention, Clips

ABRÉVIATIONS

ESGE : Société Européenne d'endoscopie digestive
ASA : American Society of Anesthesiologists
ATC : Anticoagulants
AAP Antiagrégants plaquettaires

Introduction

L'exérèse endoscopique de toutes les lésions adénomateuses colorectales a démontré son efficacité dans la prévention du cancer colorectal. Toutefois, la coloscopie ainsi que la résection elle-même ne sont pas sans risque ; la perforation colique et l'hémorragie sévère post polypectomie sont les deux principales complications de ce geste (1).

L'hémorragie post-polypectomie est la complication sévère la plus fréquente avec une incidence comprise entre 2,6 % et 9,7 %. Cette incidence est plus importante pour les lésions à haut risque hémorragique comme les polypes de plus de 20 mm de diamètre (2).

Classiquement, lors des résections endoscopiques, deux types de saignements sont décrits : **l'hémorragie per-procédure et l'hémorragie post-polypectomie** (3). Selon la Société Européenne d'endoscopie digestive (ESGE), l'hémorragie per procédure correspond à un saignement survenant au cours de la résection et qui persiste plus de 60 secondes, ou qui nécessite un traitement endoscopique (3). L'hémorragie post polypectomie est un saignement survenant après la procédure, et dans un intervalle de 30 jours, nécessitant soit une prise en charge médicale non programmée (passage au service d'accueil des urgences, hospitalisation), soit une ré-intervention (endoscopie, angiographie ou chirurgie) (3). Ce saignement retardé serait dû à la chute d'escarre secondaire de l'ulcère induit par l'électrocoagulation entraînant l'érosion d'un vaisseau sous-jacent.

Il est donc important de connaître 1- les facteurs de risque hémorragique liés au patient et ceux liés aux polypes et à leur procédure d'exérèse afin d'en informer loyalement nos patients ; 2- les différentes techniques préventives et leurs indications.

Facteurs de risque d'hémorragie

Les principaux facteurs de risque d'hémorragie post-polypectomie sont bien identifiés. Toutefois, la plupart sont issus d'études rétrospectives, observationnelles et restent controversés.

Les facteurs liés au patient

Selon les études, l'âge avancé, **un score ASA supérieur à III** (**tableau 1**), une hypertension artérielle, une insuffisance rénale seraient associées à un sur-risque de saignement (4–7). **La prise de traitements anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire** majore significativement le risque de saignement (8,9). En 2016, l'ESGE classait la polypectomie, la mucosectomie et la dissection sous muqueuse comme des procédures à haut risque hémorragique (10). En fonction de la maladie cardiovasculaire sous-jacente, le patient est lui-même classé en faible ou haut risque cardiovasculaire (10). Schématiquement, l'aspirine peut toujours être poursuivie, ce d'autant plus que le patient est à haut risque cardiovasculaire, les inhibiteurs du récepteur P2Y12 (clopidogrel) et les anticoagulants oraux doivent être arrêtés 5 jours avant la procédure, tandis que les nouveaux anticoagulants oraux doivent être suspendus 48 heures avant la procédure (10).

Tableau 1 : Score ASA (*American Society of Anesthesiologists*)

ASA I	Bonne santé, bon état général
ASA II	Une maladie, traitée et bien compensée
ASA III	Atteinte sévère d'un système qui limite l'activité
ASA IV	Affection invalidante, mettant en danger la vie du patient
ASA V	Patient moribond, qui ne survivrait pas plus de 24 h à sa maladie

Échelle de risque, score ASA : American Society of Anesthesiologists

Les facteurs liés au polype

La **taille** du polype est corrélée au risque d'hémorragie post-polypectomie (7, 11). Ce risque est augmenté à partir de 20 mm et multiplié par 2,5 pour un polype sessile de plus de 30 mm (9, 12). La **localisation colique droite** augmente le risque hémorragique jusqu'à 3,7 fois dans certaines séries (4, 11, 13, 14). La résection des larges polypes pédiculés (0-Ip dans la classification de Paris) serait également associée à un sur-risque de saignement retardé, en raison de la présence de volumineux vaisseaux au centre du pied du polype (3, 15, 16).

Les facteurs liés à la technique / la procédure

L'utilisation d'un générateur électro chirurgical ayant un microprocesseur intégré permettant de mixer les courants de coupe et de coagulation doit être la règle, car son absence augmente le risque de saignement post-polypectomie (4). Un courant de section pure sans composante d'endo-coupe favorise la survenue d'un saignement per-procédure lors d'une polypectomie. À l'inverse, l'utilisation d'un courant de coagulation pure favorise le risque de perforation retardée.

Dans une étude rétrospective menée par l'équipe australienne de Bourke MJ, la résection de polypes ayant un score composite appelé SMSA (*Size, Morphology, Site, Access*) élevé était associée à un sur-risque d'hémorragie post polypectomie (17). Si la taille, l'aspect et la localisation du polype sont des facteurs de risque reconnus d'hémorragie post-polypectomie, il conviendrait, selon cette équipe, de rajouter à cette liste la difficulté d'accès et de positionnement lors de la résection du polype (17).

Dans une étude rétrospective, l'utilisation d'une solution d'injection sous muqueuse d'adrénaline diluée à 1/10 000, diminuait significativement le risque de saignement post-polypectomie (12).

La survenue d'un saignement per-procédure lors d'une mucosectomie serait un facteur de sur-risque de survenue d'un saignement post-polypectomie (4).

Enfin, lors de l'examen de la zone de résection, un nombre de vaisseaux visibles dans la sous-muqueuse supérieur à trois, augmenterait également significativement le risque de saignement post-polypectomie (18).

Définition des groupes de patients à sur-risque d'hémorragie post-polypectomie

Actuellement aucun consensus n'existe pour définir les groupes de patients à risque qui devraient bénéficier de mesures préventives lors d'une résection endoscopique. Deux modèles ont récemment été conçus afin de stratifier ce risque. Le premier modèle a été créé par l'équipe australienne de Bourke MJ (ACER study : *Australian Colonic Endoscopic Resection Study*) et comprend l'absence d'adrénaline dans la solution d'injection sous muqueuse, la présence de comorbidités, la taille de la lésion et la localisation proximale (12). Le second modèle a été réalisé par un groupe espagnol (GSSED-RE : *Endoscopic Resection Group of the Spanish Society of Endoscopy*) et comprend l'âge, le score ASA, la prise d'aspirine, la taille du polype, la fermeture complète par clips de la zone de résection et la localisation proximale (19). Récemment cette même équipe espagnole a souhaité valider ces deux modèles sur une cohorte indépendante (20). La renta-

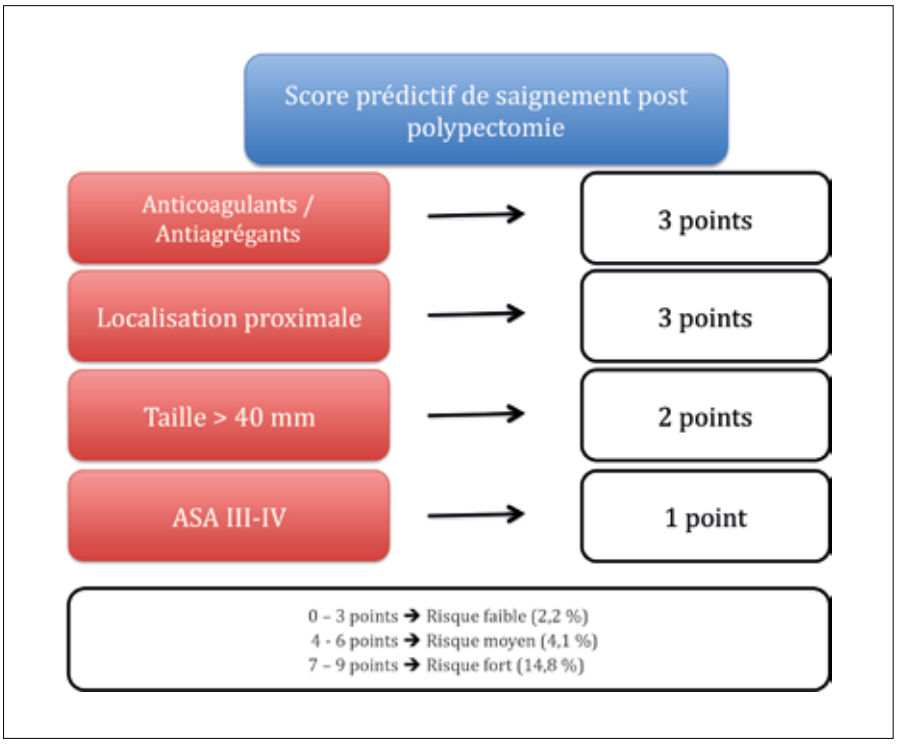


Figure 1 : Score prédictif de saignement post polypectomie d'après Albéniz E *et al.* (20)

bilité diagnostique pour les patients à haut risque hémorragique était faible et un nouveau score composite a été proposé. Ce score comprend uniquement quatre variables : **la prise d'anticoagulant et/ou d'antiagrégant plaquettaire, la localisation proximale, une taille supérieure à 40 mm, un score ASA > III** (20). Les avantages de ce score prédictif sont sa simplicité et le calcul « à priori » du risque de saignement afin d'évaluer avant même la résection le risque hémorragique (**figure 1**).

Techniques préventives

Plusieurs techniques endoscopiques sont décrites dans la littérature et comprennent l'injection de sérum adrénaliné, les méthodes thermiques, mécaniques et les techniques combinées. Les résultats de ces techniques dans les méta-analyses sont décevants (20).

Injection sous muqueuse de sérum adrénaliné

L'ajout d'adrénaline à la solution d'injection sous muqueuse (1/10 000) permet de réduire le risque de saignement immédiat lors de la résection muqueuse. En revanche, cette efficacité n'est pas retrouvée sur le saignement retardé hormis dans une étude australienne où son utilisation serait associée à une diminution de ce risque [0,57 ; IC (Intervalle de confiance) 95 % : 0,32 – 1 ; p 0,05] (12).

Méthodes thermiques

Les méthodes thermiques (APC, pinces chaudes) paraissent séduisantes de par leur facilité d'utilisation à savoir la destruction des vaisseaux visibles dans la sous-muqueuse au niveau de la zone de résection et l'absence de limite de taille en termes de zone de traitement. L'inconvénient majeur serait le risque de syndrome post polypectomie correspondant à des douleurs abdominales, de la fièvre, une hyperleucocytose en l'absence de perforation colique. À l'extrême, une perforation retardée pourrait survenir.

En réalité toutes les méthodes thermiques évaluées se sont avérées inefficaces :

1- L'application d'APC ne semble pas efficace (21).

2- Dans un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, comprenant 347 patients, aucune différence significative n'était observée entre le groupe contrôle et le groupe ayant bénéficié d'une coagulation à la pince chaude (soft coag, 80W) de tous les vaisseaux visibles au niveau de la zone de résection (22).

3- Plus récemment dans une étude coréenne, randomisée et contrôlée comprenant 569 patients, il n'y avait pas non plus de bénéfice à la coagulation des vaisseaux visibles à l'aide d'une sonde dédiée sur le risque de saignement post polypectomie (23).

Méthodes mécaniques

La mise en place de clips hémostatiques, passant à travers le canal opérateur, est la technique la plus répandue (**figures 2 et 3**). Les clips sont positionnés directement sur les

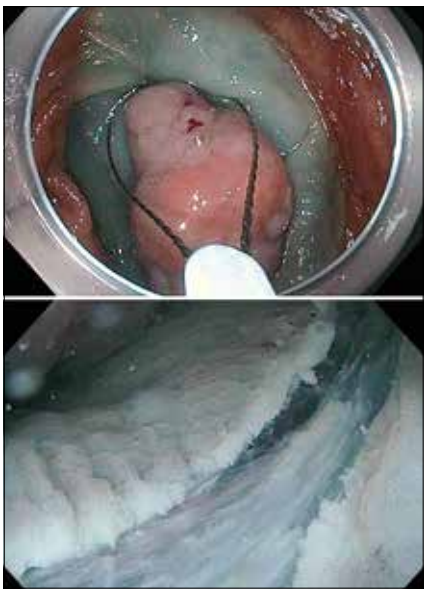


Figure 2 : Examen de la zone de résection après mucosectomie à l'anse chaude

Figure 3 : Mise en place de clips avec fermeture complète d'une zone de mucosectomie du côlon droit

Tableau 2 : Efficacités des clips en prévention primaire de l'hémorragie post polypectomie dans des études récentes

Études	Méthodologie	Nbre de patients	Taille moyenne des polypes	Efficacité des clips	Limites
Forbes N *et al.* 2019 (28)	Revue systématique / Méta analyse	2851	ND	Non y compris en analyse de sous-groupe	Études principalement asiatiques, faibles effectifs
Feagins L *et al.* 2019 (29)	RCT, multicentrique	1098	14 mm	Non y compris en analyse de sous-groupe	Arrêt prématuré de l'étude pour manque de financement Taille moyenne des polypes Inclusion de polypes sessiles et pédiculés
Pohl H *et al.* 2019 (25)	RCT, multicentrique	919	29 mm	Oui LST 20 ≥ mm et Côlon droit	Nombre de patients sous ATC/AAP significativement plus important dans le groupe contrôle Support de l'industrie
Albéniz E *et al.* 2019 (30)	RCT, multicentrique	235	36 mm	Oui En per protocole et uniquement si fermeture complète	Fermeture incomplète dans 43 % des cas due à une grande taille ou un mauvais positionnement

ND : Non disponible, RCT : Essai prospectif, randomisé, contrôlé, ATC : Anticoagulants. AAP : Antiagrégants plaquettaires

vaisseaux visibles ou sur les berges de résection afin d'en réaliser la fermeture. Ces dernières années, le nombre de mise en place de clips dans cette indication a progressé rapidement (24) alors que leur efficacité sur le risque de saignement post polypectomie reste débattu dans la littérature. De plus, la fermeture de la zone de résection n'est pas nécessairement aisée et possible (25). Le coût reste probablement la limite majeure, ce d'autant plus que la zone de résection est volumineuse. Là encore, les études médico-économiques sont discordantes (26, 27).

De nombreux essais et méta-analyses ont été publiés ces dernières années afin de statuer sur l'efficacité des clips dans cette situation avec des résultats très contradictoires. Une des principales limites de ces séries est l'inclusion de polypes de toute taille y compris de 10 mm avec, pour corollaire, une prévalence faible du critère de jugement principal c'est-à-dire l'hémorragie post-polypectomie. Ainsi dans les essais récents, les auteurs se sont principalement intéressés aux situations à haut risque hémorragique (**tableau 2**). Forbes N *et al* ont compilé les données de sept essais randomisés contrôlés soit 5 405 polypectomies. Le taux global d'hémorragie post polypectomie était de 2,5 %, avec un risque relatif à 0,86 (IC 95 % 0,55 – 1,36), il n'y avait pas de bénéfice à la mise en place de clips à visée prophylactique (28). Aucun facteur de risque relatif au patient ou au polype n'était mis en évidence en analyse de sous-groupe (28). Dans une étude multicentrique, contrôlée, 1 098 anciens combattants américains nécessitant une coloscopie ont été randomisés pour la mise en place de clips préventifs en cas de réalisation de polypectomies de plus de 10 mm (29). Douze patients (2,3 %) dans le groupe « clip » et 15 patients (2,9 %) dans le groupe « non-clip » ont présenté une hémorragie post polypectomie. En intention de traiter, la mise en place de clip n'était pas efficace sur le critère de jugement principal (29). Cependant, deux essais randomisés, contrôlés récents ont montré un bénéfice à la mise en place de clips en particulier pour des polypes sessiles de plus de 20 mm (25, 30). Dans l'étude de Pohl H *et al.*, incluant 919 patients en intention de traiter, le risque de saignement était diminué de 9,6 % à 3,3 % (p = 0,001) après mise en place de clips pour les polypes de plus de 20 mm du côlon droit (25). Le nombre de sujets à traiter était de 16 pour éviter un saignement (25). Toutefois, la fermeture par clip était impossible pour un tiers des polypes de plus de 40 mm (25). Dans l'étude d'Albéniz E *et al.*, incluant 235 patients, en intention de traiter, il existait une réduction du risque de saignement post polypectomie après mise en place de clips toutefois cette réduction était non significative (12,1 % *vs.* 5 %, P = 0,053) (30). En analyse per protocole, en ne prenant que les résections muqueuses refermées complètement, la différence était significative (12,1 % *vs.* 1,5 %, P = 0,011) (30). Dans le groupe avec la mise en place de clips, la fermeture était complète uniquement chez 57 % des patients, partielle chez 28 % des patients et impossible chez 15 % des patients (30).

Les polypes pédiculés sont habituellement faciles à retirer à l'anse chaude. Les polypes avec un pédicule large ont un sur-risque d'hémorragie per-procédure en raison de la présence d'un volumineux vaisseau au sein de leur pied. Les facteurs de risque hémorragique habituellement reconnu pour ces polypes sont une tête de plus de 10 mm de diamètre, un pied de plus de 5 mm de large, la localisation proximale et le caractère avancé (16). Une hémostase mécanique préalable avec une anse largable, un clip ou l'injection de sérum adrénaliné dans le pied du polype est efficace pour diminuer ce risque de saignement pour les polypes pédiculés de plus de 10 mm (31). Deux essais randomisés, contrôlés, s'intéressant aux polypes pédiculés de plus de 20 mm, ont retrouvé un bénéfice à un traitement mécanique du pied avec ou sans injection de sérum adrénaliné au préalable par rapport à une injection de sérum adrénaliné seul (32, 33).

Indications d'un traitement préventif endoscopique

Polypes plans

Dans le dernier consensus européen de 2017, **l'ESGE ne recommande pas la mise en place systématique de clips, ni l'utilisation d'autres méthodes prophylactiques pour prévenir le risque d'hémorragie post polypectomie pour les polypes sessiles** (3). Cependant, au vu de la littérature récente, en cas de situation **à haut risque hémorragique**, **la fermeture par clips, à condition d'être complète, doit être considérée pour les polypes sessiles proximaux de plus de 20 mm** (3, 20, 25, 30).

Polypes pédiculés

L'ESGE recommande de réséquer les polypes pédiculés à l'anse chaude (3). **En cas de tête du polype de plus de 20 mm ou de pied de plus de 10 mm de diamètre, l'ESGE recommande un traitement préalable du pied du polype par injection de sérum adrénaliné et/ou par une technique mécanique (anse largable, clip)** (3).

Perspectives

La fermeture par clips des zones de résection peut être difficile, longue et onéreuse, ce d'autant plus que le nombre de clips augmente. Ainsi des traitements alternatifs, simples, facilement applicables par le plus grand nombre sont nécessaires. Certains auteurs ont proposé l'application de **peptides auto-assemblés formant un gel** sur la zone de résection avec des résultats encourageants en terme de facilité d'utilisation, de sécurité d'emploi et d'efficacité sur le risque de saignement post polypectomie (34, 35).

Une meilleure connaissance de la physiopathologie et des mécanismes responsables de l'hémorragie post polypectomie permettrait la conception de nouveaux traitements efficaces afin de prévenir ce risque. La principale hypothèse physiopathogénique expliquant l'hémorragie retardée est la chute d'escarre secondaire de l'ulcère induit par l'électrocoagulation, à l'origine de l'érosion d'un vaisseau sous-jacent. Certains auteurs ont proposé **l'utilisation de l'anse froide** pour le traitement des lésions adénomateuses coliques sans critères péjoratifs afin de réaliser une résection superficielle, sans atteinte des vaisseaux enfouis dans la sous-muqueuse, et d'éviter les conséquences de l'électrocoagulation. L'équipe australienne de Bourke MJ a ainsi rapporté sa série de résection *piece-meal* à l'anse froide de 41 polypes sessiles de plus de 10 mm (36). La taille moyenne des lésions était de 15 mm (10 à 35 mm), la durée médiane de la procédure de

4,5 minutes (IQR 1,4 – 6,3 minutes) (36). Aucun saignement significatif per-procédure et aucune hémorragie post-polypectomie n'ont été observés au cours des deux semaines qui ont suivi le geste (36). Aucune récidive adénomateuse n'a été constatée au contrôle endoscopique à 6 mois (36).

En Résumé, l'hémorragie post polypectomie reste la complication la plus fréquente de cette procédure. Certains facteurs de risque sont connus et propres au patient, au polype et à la technique utilisée. L'efficacité et la sécurité des techniques préventives doivent être évaluées pour les résections endoscopiques à haut risque hémorragique (anticoagulants/antiagrégants, localisation proximale, taille > 20 mm, comorbidités) afin que leurs bénéfices dépassent leurs coûts. **La mise en place systématique de clips pour fermer une plaie de mucosectomie n'est pas recommandée et doit être discutée pour les polypes sessiles du côlon droit de plus de 20 mm à condition que la fermeture soit complète**. Une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette complication permettra le développement de techniques efficaces.

Références

1. Reumkens A, Rondagh EJA, Bakker CM, Winkens B, Masclee AAM *et al*. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1092-101.

2. Hassan C, Repici A, Sharma P, Correale L, Zullo A *et al*. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. Gut. mai 2016; 65(5):806-20.

3. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM *et al*. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. mars 2017;49(3):270-97.

4. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, Singh R, Tam W *et al*. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2014;12(4):651-661.e1-3.

5. Metz AJ, Bourke MJ, Moss A, Williams SJ, Swan MP *et al*. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. Endoscopy. juin 2011;43(6):506-11.

6. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA et Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. Endoscopy. févr 2008;40(2):115-9.

7. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M *et al*. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. Gastrointest Endosc. juill 2006;64(1):73-8.

8. Namasivayam V, Prasad GA, Lutzke LS, Dunagan KT, Borkenhagen LS *et al*. The risk of endoscopic mucosal resection in the setting of clopidogrel use. ISRN Gastroenterol. 2014;2014:494157.

9. Hui AJ, Wong RMY, Ching JYL, Hung LCT, Chung SCS *et al*. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. Gastrointest Endosc. janv 2004;59(1):44-8.

10. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP *et al*. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. Endoscopy. 2016;48(4):c1.

11. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G *et al*. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. Endoscopy. nov 2005;37(11):1116-22.

12. Bahin FF, Rasouli KN, Byth K, Hourigan LF, Singh R *et al*. Prediction of Clinically Significant Bleeding Following Wide-Field Endoscopic Resection of Large Sessile and Laterally Spreading Colorectal Lesions: A Clinical Risk Score. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1115-22.

13. Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, Patnick J et Blanks RG. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. Endoscopy. févr 2014;46(2):90-7.

14. Buddingh KT, Herngreen T, Haringsma J, van der Zwet WC, Vleggaar FP *et al*. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. Am J Gastroenterol. juin 2011;106(6):1119-24.

15. Kim JH, Lee HJ, Ahn JW, Cheung DY, Kim JI *et al*. Risk factors for delayed post-polypectomy hemorrhage: a case-control study. J Gastroenterol Hepatol. avr 2013;28(4):645-9.

16. Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim Y-H, Kim HJ *et al*. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. Am J Gastroenterol. juin 2006;101(6):1333-41.

17. Sidhu M, Tate DJ, Desomer L, Brown G, Hourigan LF *et al*. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. Endoscopy. 2018;50(7):684-92.

18. Desomer L, Tate DJ, Bahin FF, Awadie H, Chiang B *et al*. A systematic description of the post-EMR defect to identify risk factors for clinically significant post-EMR bleeding in the colon. Gastrointest Endosc. 2019;89(3):614-24.

19. Albéniz E, Fraile M, Ibáñez B, Alonso-Aguirre P, Martínez-Ares D *et al*. A Scoring System to Determine Risk of Delayed Bleeding After Endoscopic Mucosal Resection of Large Colorectal Lesions. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2016;14(8):1140-7.

20. Albéniz E, Gimeno-García AZ, Fraile M, Ibáñez B, Guarner-Argente C *et al*. Clinical validation of risk-scoring systems to predict risk of delayed bleeding after endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions. Gastrointest Endosc. 23 oct 2019;

21. Lee CK, Lee S-H, Park J-Y, Lee TH, Chung I-K *et al*. Prophylactic argon plasma coagulation ablation does not decrease delayed postpolypectomy bleeding. Gastrointest Endosc. août 2009;70(2):353-61.

22. Bahin FF, Naidoo M, Williams SJ, Hourigan LF, Ormonde DG *et al*. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large sessile colon polyps. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. avr 2015;13(4):724-730.e1-2.

23. Lee HS, Jeon SW, Kwon YH, Nam SY, Shin S *et al*. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent delayed post-EMR bleeding in the colorectum: a prospective randomized controlled trial (with videos). Gastrointest Endosc. 2019;90(5):813-22.

24. Forbes N, Hilsden RJ, Kaplan GG, James MT, Lethebe C *et al*. Practice patterns and predictors of prophylactic endoscopic clip usage during polypectomy. Endosc Int Open. sept 2019;7(9):E1051-60.

25. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D *et al*. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. Gastroenterology. 2019;157(4):977-984.e3.

26. Bahin FF, Rasouli KN, Williams SJ, Lee EYT et Bourke MJ. Prophylactic clipping for the prevention of bleeding following wide-field endoscopic mucosal resection of laterally spreading colorectal lesions: an economic modeling study. Endoscopy. août 2016;48(8):754-61.

27. Shah ED, Pohl H, Rex DK, Morales SJ et Feagins LA. Routine Prophylactic Clip Closure is Cost Saving After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Medicare Population: Budget impact analysis: clip closure after resecting large colon polyps. Gastroenterology. 15 nov 2019.

28. Forbes N, Frehlich L, James MT, Hilsden RJ, Kaplan GG *et al.* Routine Prophylactic Endoscopic Clipping Is Not Efficacious in the Prevention of Delayed Post-Polypectomy Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Can Assoc Gastroenterol. août 2019;2(3):105-17.

29. Feagins LA, Smith AD, Kim D, Halai A, Duttala S *et al.* Efficacy of Prophylactic Hemoclips in Prevention of Delayed Post-Polypectomy Bleeding in Patients With Large Colonic Polyps. Gastroenterology. 2019;157(4):967-976.e1.

30. Albéniz E, Álvarez MA, Espinós JC, Nogales O, Guarner C *et al.* Clip Closure After Resection of Large Colorectal Lesions With Substantial Risk of Bleeding. Gastroenterology. 2019;157(5):1213-1221.e4.

31. Di Giorgio P, De Luca L, Calcagno G, Rivellini G, Mandato M *et al.* Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. Endoscopy. oct 2004;36(10):860-3.

32. Paspatis GA, Paraskeva K, Theodoropoulou A, Mathou N, Vardas E, *et al.* A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. Am J Gastroenterol. déc 2006;101(12):2805; quiz 2913.

33. Kouklakis G, Mpoumponaris A, Gatopoulou A, Efraimidou E, Manolas K *et al.* Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. Surg Endosc. déc 2009;23(12):2732-7.

34. Pioche M, Camus M, Rivory J, Leblanc S, Lienhart I *et al.* A self-assembling matrix-forming gel can be easily and safely applied to prevent delayed bleeding after endoscopic resections. Endosc Int Open. avr 2016;4(4):E415-419.

35. Subramaniam S, Kandiah K, Thayalasekaran S, Longcroft-Wheaton G et Bhandari P. Haemostasis and prevention of bleeding related to ER: The role of a novel self-assembling peptide. United Eur Gastroenterol J. 2019;7(1):155-62.

36. Tate DJ, Awadie H, Bahin FF, Desomer L, Lee R *et al.* Wide-field piecemeal cold snare polypectomy of large sessile serrated polyps without a submucosal injection is safe. Endoscopy. 2018;50(3):248-52.

5.

Les cinq points forts

- L'hémorragie post polypectomie est la complication sévère la plus fréquente. Son incidence est comprise entre 2,6 % et 9,7 %.
- Les principaux facteurs de risque de l'hémorragie post polypectomie sont la localisation proximale du polype, une taille supérieure à 20 mm, la prise d'antithrombotique (anticoagulant, antiagrégant) et la présence de comorbidités (ASA III/IV).
- La mise en place systématique de clips en prévention de l'hémorragie post polypectomie n'est pas recommandée sauf chez les patients à haut risque hémorragique.
- Une fermeture complète de la zone de résection par clips est conseillée pour les polypes sessiles proximaux de plus de 20 mm.
- Pour les polypes pédiculés ayant une tête de plus de 20 mm de diamètre ou un pied de plus de 10 mm de largeur, la prévention du saignement per procédure repose sur la mise en place d'une anse largable, ou bien d'un clip et/ou d'une injection de sérum adrénaliné.

COLO PROCTOLOGIE

QUESTIONS À CHOIX UNIQUE

(UNE SEULE RÉPONSE À COCHER À CHACUNE DES QUESTIONS…)

➔ Prurit anal : du diagnostic au traitement

Nadia FATHALLAH (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

La prise en charge hygiéno-diététique du prurit anal repose sur :

- ❍ A. Un nettoyage itératif par des antiseptiques afin de désinfecter la marge anale
- ❍ B. Une hydratation par des crèmes grasses pour régénérer la peau lésée
- ❍ C. Une alimentation riche en fibres pour traiter une constipation de transit souvent associée
- ❍ D. Un lavage à l'eau et un séchage soigneux après chaque selle
- ❍ E. Une épilation régulière de la marge anale pour améliorer l'hygiène locale

Question 2

1 seule réponse exacte

La prescription des dermocorticoïdes au cours du prurit anal :

- ❍ A. Est réservée aux dermatologues
- ❍ B. Ne peut être préconisée qu'après la réalisation de biopsies
- ❍ C. Ne peut être préconisée qu'après un prélèvement microbiologique
- ❍ D. A des modalités de prescription (classe et durée) non consensuelles quand elle est à visée symptomatique
- ❍ E. Est limitée aux dermatoses inflammatoires

Question 3

1 seule réponse exacte

Le prurit anal essentiel :

- ❍ A. Est secondaire à une dermatose inflammatoire
- ❍ B. Est le plus souvent associé à une oxyurose
- ❍ C. Est quasi-systématiquement associé à une composante psychogène
- ❍ D. Est un diagnostic d'élimination
- ❍ E. Représente environ 10 % des causes de prurit anal

➔ Endométriose colo-rectale, comment diagnostiquer et traiter ?

Gilles ROSEAU (Paris)

Question 1

1 seule réponse fausse

Quelle est, parmi les 5 principales circonstances du diagnostic d'endométriose pelvienne profonde suivantes, la réponse fausse ?

- ❍ A. L'exploration de dysménorrhées parfois anciennes
- ❍ B. La prise en charge d'une infertilité
- ❍ C. Le constat d'endométriomes ovariens sur une échographie pelvienne
- ❍ D. La survenue d'un épisode douloureux aigu ayant conduit la patiente aux urgences
- ❍ E. Une ménopause précoce

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant l'endométriose colo-rectale, quelle est la réponse fausse ?

- ❍ A. L'échographie trans-vaginale permet d'évoquer le diagnostic
- ❍ B. L'imagerie par résonnance magnétique permet son diagnostic
- ❍ C. L'écho-endoscopie rectale recherche une atteinte de la musculeuse digestive
- ❍ D. Elle se complique toujours d'occlusion digestive en l'absence de traitement
- ❍ E. Elle doit être recherchée avant chirurgie d'endométriose

Question 3

1 seule réponse fausse

3. Parmi les signes cliniques suivants, évocateurs d'endométriose colorectale, quelle est la réponse fausse :

- ❍ A. Dyspareunies
- ❍ B. Rectorragies cycliques
- ❍ C. Ménométrorragies
- ❍ D. Douleurs à la défécation en période de règles
- ❍ E. Constipation cyclique

➔ Vaccin contre le papilloma virus : de l'AMM au pragmatisme

Laurent ABRAMOWITZ (Paris)

Question 1

1 seule réponse exacte

Les virus HPV 16 et 18 sont responsables de :

- ❍ A. 30 % des cancers du col de l'utérus
- ❍ B. 70 % des cancers du col de l'utérus
- ❍ C. 20 % des cancers du canal anal
- ❍ D. 30 % des cancers du canal anal
- ❍ E. 40 % des cancers du canal anal

Question 2

1 seule réponse exacte

Les vaccins anti HPV ont démontré :

- ❍ A. Leur efficacité immunologique et clinique pour la prévention des condylomes, des lésions précancéreuses et des cancers liés à l'HPV
- ❍ B. Un sur risque de neuropathie post vaccinale
- ❍ C. Leur efficacité immunologique et clinique pour la prévention des condylomes mais pas encore pour le cancer
- ❍ D. Leur inefficacité chez les homosexuels masculins
- ❍ E. Une réelle inefficacité contre l'infection à tout type de *papillomavirus*

Question 3

1 seule réponse exacte

En France, le vaccin anti-HPV est recommandé chez :

- ❍ A. Les garçons avant 26 ans
- ❍ B. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) avant 26 ans
- ❍ C. Les femmes après conisation
- ❍ D. Les filles avant 11 ans
- ❍ E. Les filles après 14 ans si leur frottis est négatif

➔ Sexualité anale : des réponses médicales aux questions des patients

Agnès SENÉJOUX (Rennes)

Question 1

1 seule réponse exacte

Concernant la sexualité anale, quelle proposition est exacte :

- ❍ A. La maladie hémorroïdaire est plus fréquente chez les homosexuels masculins
- ❍ B. En cas de viol anal, il existe toujours des lésions anales visibles lors de l'examen proctologique
- ❍ C. Après un rapport anal, il existe habituellement un aspect érythémateux de la face postérieure du rectum
- ❍ D. La pratique du *fist fucking* est plus à risque de complications que la sodomie consentie
- ❍ E. En l'absence de constipation, la sodomie est l'étiologie la plus fréquente de fissure anale chronique

Question 2

1 seule réponse fausse

Concernant la sexualité anale, quelle proposition est fausse :

- ❍ A. Un amincissement non significatif des sphincters interne et externe est mis en évidence en écho endoscopie chez les homosexuels masculins
- ❍ B. Les pressions anales de base sont diminuées sans anomalie de la contraction volontaire chez les homosexuels masculins
- ❍ C. La sexualité anale consentie peut être source de troubles de la continence
- ❍ D. La klismaphilie correspond à l'utilisation de lavements à visée érotique
- ❍ E. L'extraction des corps étrangers intra-rectaux nécessite généralement une anesthésie générale

Question 3

1 seule réponse exacte

Concernant la chirurgie proctologique en cas de rapports anaux réguliers :

- ❍ A. Elle doit être contre-indiquée
- ❍ B. Elle interdit toute poursuite de la sexualité anale
- ❍ C. L'hémorroïdopexie par agrafage circulaire est la technique de référence
- ❍ D. L'hémorroïdectomie pédiculaire tripédiculaire peut être source de sténose anale
- ❍ E. La demande de chirurgie esthétique anale est exceptionnelle

RÉPONSES EN FIN D'OUVRAGE...

Prurit anal : du diagnostic au traitement

Nadia FATHALLAH

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

nfathallah@hpsj.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principales causes de prurit anal
- Définition et physiopathologie du prurit anal essentiel
- Traitement du prurit anal essentiel : connaître les conseils hygiéniques
- Traitement du prurit anal essentiel : savoir utiliser les dermocorticoïdes

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt avec cet article.

MOTS-CLÉS

Prurit anal – Dermatoses infectieuses – Dermatoses inflammatoires – Dermatoses tumorales

Définition et épidémiologie

Le prurit anal ou démangeaison anale est une sensation qui provoque l'envie pressante de se gratter l'anus (marge et/ou canal) et la zone qui l'entoure.

Il s'agit d'un motif de consultation fréquent aussi bien en gastroentérologie qu'en médecine générale, en dermatologie et en gynécologie. Cependant, son incidence exacte est difficile à évaluer car il s'agit d'un symptôme sous-exprimé par les patients (gêne occasionnée) et sous-diagnostiqué par les médecins (manque d'intérêt), Elle est estimée entre 1 et 5 % dans la population générale. Le prurit anal affecte plus souvent les hommes que les femmes avec un *sex ratio* variant entre 2 et 4 selon les études et touche surtout la tranche d'âge entre 30 et 50 ans [1]. Il altère significativement la qualité de vie, notamment lorsqu'il évolue de longue date [2].

Physiopathologie

Elle est mal élucidée. Suite à un stimulus qui active directement les nocicepteurs présents sur les fibres C sensitives ou indirectement par une libération locale d'un médiateur (histamine, sérotonine, kallikréine, prostaglandines, cytokines, etc.), la sensation prurigineuse est transmise au système nerveux central et déclenche un réflexe de grattage qui va lui-même encore aggraver cette activation des fibres C [3]. De ce fait, le passage à la chronicité est fréquent à moins d'une prise en charge rapide, et on se retrouve assez souvent devant le cercle vicieux du « plus on gratte, plus ça gratte... ».

Principales étiologies

Les étiologies sont nombreuses et très diverses [4]. Cependant, dans 25 à 75 % des cas [3], aucune cause n'est retrouvée. On qualifie alors le prurit anal d'essentiel ou idiopathique.

Étiologies proctologiques

Classiquement, toute pathologie proctologique responsable de suintements anaux et de difficultés à l'essuyage peut donner un prurit anal [5]. Dans ce cas, le prurit est rarement isolé et s'accompagne d'autres symptômes qui peuvent orienter le diagnostic.

La maladie hémorroïdaire au stade de prolapsus de grade 4 (**Figure 1**) ou de marisques hypertrophiques en est une cause classique [6]. De surcroît, les topiques anti-hémorroïdaires, largement prescrits, peuvent aggraver le prurit en favorisant la macération et/ou une réaction allergique locale qui peut brouiller le diagnostic. Les poussées hémorroïdaires thrombotiques et **la fissure anale** peuvent plus rarement s'accompagner d'un prurit [6] qui passe au second plan après la douleur.

Figure 1 : Prolapsus hémorroïdaire de grade 4

Figure 2 : Orifice secondaire suintant de fistule

Les suppurations [fistules **(Figure 2**), fissures infectées, glandes sous-pectinéales infectées, etc.] sont également une cause fréquente [5].

Les suintements fécaux dus à une insuffisance sphinctérienne, une déformation anale post-chirurgicale, un défaut du réservoir (anastomose colo-anale, rectite radique, recto-colite hémorragique, etc.) et/ou un trouble de la statique rectale (prolapsus rectal, voire une rectocèle) peuvent également être responsables d'un prurit anal [5].

Étiologies infectieuses

Les infections parasitaires sont dominées par l'oxyurose (**Figure 3**), due à Enterobius *vermicularis*, qui est une cause fréquente de prurit anal [7].

Figure 3 : Oxyurose

Cette infection est plus fréquente chez les enfants mais peut être observée chez des adultes. Le diagnostic est fait par la visualisation directe des oxyures à l'examen de la marge anale et/ou du bas rectum par anuscopie mais parfois seulement grâce au scotch test mettant en évidence les œufs d'oxyures. D'autres parasites peuvent également être responsables de prurit anal comme la gale (Sarcoptes Scabei *homini*) et la phtiriase (Phtirius *inguinalis*), plus rarement la lambliase, la taeniase, l'ascaridiase ou l'amibiase cutanée.

Les mycoses anales sont fréquentes. La candidose (**Figure 4**) est au premier plan et responsable d'environ 10 à 15 % des causes du prurit anal [8]. Les facteurs favorisants sont multiples comme le diabète sucré, l'obésité, l'antibiothérapie, un déficit immunitaire, l'abus de corticoïdes locaux ou de savons acides, le manque d'hygiène, la transpiration et/ou la macération. La candidose s'accompagne souvent d'une atteinte cutanée marginale typique érythémateuse, humide, recouverte parfois d'un enduit crémeux mal odorant, et limitée par une bordure pustuleuse ou une collerette desquamative. Cette atteinte cutanée s'étend volontiers au pli interfessier et/ou aux organes

Figure 4 : Candidose

génitaux, ce qui donne un aspect en sablier ano-génital caractéristique. Le Candida *albicans* étant un germe saprophyte de l'anus, il faut identifier de nombreuses colonies avant de retenir le diagnostic de mycose. Les dermatophyties péri-anales sont beaucoup plus rares. Elles prennent l'aspect d'un érythème cutané à bordure vésiculeuse ou squameuse, à extension centrifuge avec guérison centrale donnant un aspect circiné caractéristique. Elles sont dues le plus fréquemment à Trichophyton *rubrum*. Le diagnostic est confirmé par un prélèvement à la curette des squames périphériques [5].

Les infections bactériennes sont moins fréquentes. L'anite streptococcique est plus fréquente chez l'enfant mais peut être observée également chez l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'une infection à streptocoque béta-hémolytique du groupe A mais, chez l'adulte, elle peut être due au streptocoque du groupe B (commensal du tube digestif). L'infection peut donner de la fièvre et des douleurs à la selle et se traduit à l'examen clinique par une atteinte érythémateuse péri-anale parfois érosive avec desquamation périphérique fine. L'érythrasma, dû à Corynebacterium *minutissimum*, est une autre cause possible mais rare. Elle donne une atteinte péri-anale rosâtre ou brunâtre de forme irrégulière mais bien limitée, finement squameuse souvent étendue vers la région inguinale et génitale. Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une infection mycosique mais le diagnostic peut être redressé par la mise en évidence de la couleur rouge corail que prend l'érythrasma sous la lumière ultraviolette. Le staphylocoque et le streptocoque pyogène, souvent mis en évidence sur les prélèvements locaux, sont plutôt en rapport avec une surinfection des lésions de grattage qu'avec le prurit lui-même.

Enfin, **des infections virales** peuvent être responsables de prurit anal. Les condylomes (**Figure 5**), dues à l'infection par papillomavirus humains, est alors la cause la plus fréquente. Le molluscum contagiosium, dû à un virus de la famille des Poxviridae, peut également être en cause. Plus rarement, les réactivations herpétiques peuvent donner des ulcérations parfois prurigineuses. Concernant les primo-infections, la douleur domine largement le tableau clinique et le prurit anal est exceptionnel dans ces cas.

Figure 5 : Condylomes

Étiologies dermatologiques

Le psoriasis inversé (ou psoriasis des plis) (**Figure 6**) de la marge anale est fréquent (5 à 8 % des causes de prurit anal) [3]. Il prend la forme de plaques rouges s'étendant souvent au sillon interfessier, de manière symétrique avec des limites nettes, à surface le plus souvent lisse mais peut être également finement squameuse et/ou fissuraire. Le diagnostic est évoqué par la présence d'autres localisations typiques (cuir chevelu, coudes, genoux, ongles) qu'il faut chercher, sinon sur l'analyse histologique.

Figure 6 : Psoriasis

Figure 7 : Eczéma

L'eczéma péri-anal (**Figure 7**) est également fréquent. Il évolue en phase aiguë sous la forme de lésions érythémateuses, œdémateuses, suintantes et vésiculeuses, notamment en périphérie, puis en phase chronique sous la forme de lésions lichénifiées, blanchâtres épaissies et parfois érodées par le grattage. Les facteurs déclenchants et/ou favorisants sont multiples : excès d'hygiène avec utilisation de produits et de papier toilette irritants, applications de topiques de tous types (antiseptiques, anesthésiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-hémorroïdaires, cicatrisants, voire même des dermocorticoïdes), port de sous-vêtements serrés, teintés, en nylon ou en tergal et de protections périodiques, la consommation d'aliments à colorants et l'irritation locale chez les sportifs (joggers, cyclistes), les patients en surpoids et les patients avec une pilosité excessive et/ou une hyperhydrose locale [9].

Le lichen plan (**Figure 8**) est une cause moins fréquente mais classique de prurit récidivant. Il se présente sous la forme de discrètes petites papules plates polygonales violacées avec un reflet brillant à jour frisant siégeant le plus souvent sur la face antérieure des poignets, sur les jambes et le tronc. Avec le temps, les lésions fusionnent et se modifient en plaques hyperpigmentées, atrophiques, hyperkératosiques ou vésiculo-bulleuses. L'atteinte orale est retrouvée dans 50 % des cas (lésions linéaires réticulées, blanc bleutées = stries de Wickham, parfois érosives) et s'accompagne alors souvent d'une atteinte génitale semblable. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique.

Figure 8 : Lichen plan

Le lichen scléreux est une pathologie peu fréquente de la région ano-génitale, qui touche le plus souvent la femme après la ménopause. Il est responsable d'un prurit qui s'associe volontiers à des douleurs et des légers saignements. L'atteinte cutanée prend un aspect au départ de papules blanchâtres brillantes qui s'étendent en l'absence de traitement en un placard atrophique ano-vulvaire. Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé par l'analyse histologique. Un suivi dermatologique est nécessaire du fait du risque de transformation maligne [7].

La dermite séborrhéique se présente sous la forme de plaques érythémateuses ou orangées à limites floues recouvertes de squames grasses jaunâtres surtout en périphérie. Il faut rechercher d'autres lésions identiques au niveau de la lisière du cuir chevelu, des sillons nasogéniens et de la gouttière pré-sternale (zones de tégument les plus riches en glandes sébacées) évocatrices du diagnostic.

Le pemphigus bénin familial ou maladie de Hailey-Hailey est une maladie de la peau caractérisée par une atteinte érythémateuse, vésiculeuse éphémère, puis érosive, le plus souvent douloureuse et prurigineuse qui apparaît principalement aux endroits du corps exposés à la transpiration et au frottement, en l'occurrence la région péri-anale. Les surinfections bactériennes, fongiques et virales sont fréquentes. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique.

Étiologies tumorales

Les lésions tumorales, qu'elles soient bénignes ou malignes, peuvent se manifester par un prurit anal qui passe souvent au second plan par rapport à d'autres symptômes associés. Il en est ainsi de la maladie de Bowen et de la maladie de Paget. Les polypes colorectaux, notamment de type villeux, responsables de suintements, peuvent également être en cause. Idem pour d'autres tumeurs plus rares comme le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, le carcinome basocellulaire ou le mélanome de l'anus.

La maladie de Bowen (**Figure 9**) est une lésion précancéreuse correspondant à une néoplasie intra-épithéliale de haut grade en zone cutanée liée aux papillomavirus humains. Elle touche surtout la femme ménopausée et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, *a fortiori* s'ils sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. En zone cutanée, elle prend l'aspect d'une plaque érythémateuse, légèrement infiltrée, parfois recouverte de squames et de croûtes. Au niveau muqueux, ces lésions de néoplasie intra-épithéliale peuvent être pigmentées, érythroplasiques ou leucoplasiques. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique.

Figure 9 : Maladie de Bowen

La maladie de Paget extra-mammaire (**Figure 10**) est rare et l'atteinte anale est exceptionnelle [10]. Sa présentation clinique est trompeuse et peut évoquer un eczéma chronique. Elle prend la forme d'un placard érythémato-squameux rouge vermeil, à limites nettes, infiltré. Parfois, la lésion est purement érythroplasique ou leucoplasique ou végétante. Le diagnostic est histologique. Elle s'associe fréquemment à un cancer profond colorectal, urogénital ou mammaire qu'il convient donc de rechercher de manière systématique.

Figure 10 : Maladie de Paget

Étiologies uro-gynécologiques

Du fait de la proximité de la sphère urogénitale, une augmentation de sécrétions vaginales (femme enceinte), des leucorrhées infectieuses ou une incontinence urinaire peuvent donner un prurit anal. La xérose cutanéomuqueuse de la femme ménopausique, liée à une insuffisance hormonale, peut également se manifester sous la forme d'un prurit [11].

Étiologies médicamenteuses

Les traitements locaux, nombreux et disponibles le plus souvent en vente libre, peuvent induire des lésions cutanéomuqueuses et un prurit anal. La difficulté dans ce cas est de faire la part entre le symptôme principal qui a induit la consommation de ces traitements et les lésions provoquées par ces traitements.

Certains médicaments administrés *per os* (colchicine, quinidine, télaprevir, néomycine, nicorandil) ou en perfusion (gemcitabine) ont été également incriminés dans le développement d'un prurit anal [12, 13].

Étiologies alimentaires

Certains aliments ont été également mis en cause par le biais d'une modification de la consistance des selles et/ou d'une possible diminution de la pression anale de base, augmentant ainsi le risque de difficulté à l'essuyage et de suintements. Parmi les aliments incriminés, on cite souvent la tomate, le citron, les raisins, la figue, la prune, les épices, les produits laitiers, la moutarde, le chocolat, les cacahouètes et les noisettes. La bière, le vin, les sodas, le café et le thé peuvent également être mis en cause [14].

Étiologies systémiques

Les étiologies systémiques doivent être évoquées, notamment en cas de prurit généralisé sans lésions dermatologiques spécifiques. Un lymphome, un diabète sucré (dysfonctionnement sphinctérien et/ou surinfections fréquentes), une hyperbillirubinémie, un syndrome sec de Gougerot-Sjögren, une dysthyroïdie, une insuffisance rénale, une polyglobulie, une hypovitaminose A, B, D, une maladie cœliaque, etc. peuvent donner un prurit anal.

Prurit anal essentiel

Sa fréquence est estimée à près d'un patient sur deux. En fait, lorsqu'aucune cause n'est identifiée, soit la cause initiale a disparu et le prurit anal est alors auto-entretenu par un cercle vicieux local, soit une origine psychogène peut être évoquée mais avec prudence. En effet, des facteurs comme l'anxiété et le stress peuvent indéniablement être des facteurs déclenchants et l'évolution chronique du prurit anal peut altérer la qualité de vie du patient et aggraver davantage son équilibre psychique, ce qui est souvent responsable d'un cercle vicieux difficile à rompre. En outre, le prurit peut s'inscrire dans le cadre d'un trouble dépressif ou névrotique (sujet hypocondriaque, cancérophobe, hystérique ou obsessionnel avec tendance aux soins locaux excessifs), ce d'autant plus que la région anale n'est pas neutre psychologiquement. Quelques interprétations psychanalytiques, partant du fait que la région anale est érogène, considèrent ainsi que le prurit anal pourrait aboutir à une satisfaction quasi-orgasmique et traduire une composante homosexuelle chez l'homme et une insatisfaction affective sexuelle chez la femme. Pour autant, il ne faut pas « psychiatriser » tous les patients et s'assurer auparavant de l'absence de cause secondaire. Dans tous les cas, une bonne écoute favorise la relation médecin/malade et améliore la prise en charge thérapeutique [4, 15].

Démarche diagnostique

étant donné le large éventail étiologique énuméré ci-dessus, l'approche diagnostique doit être pragmatique et précise, tenant compte des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

L'interrogatoire permet de s'informer en premier lieu sur les caractéristiques du prurit lui-même (ancienneté, rythmicité, facteurs déclenchants, extension locale aux organes génitaux et plis inguinaux avoisinants ou à distance dans d'autres parties du corps, etc.), des facteurs favorisants et le contexte (prises médicamenteuses, enfants dans l'entourage, voyages récents, terrain allergique, habitudes de vie, hygiène et profession) et enfin des autres signes fonctionnels éventuellement associés.

L'examen clinique complet, local et général, permet de mettre en évidence des lésions cutanéomuqueuses à distance, une pathologie proctologique, des arguments pour une étiologie infectieuse, tumorale ou systémique, etc. En outre, une classification de la sévérité des lésions anales induite par les démangeaisons a été développée par le Washington Hospital Center : stade 0 = peau normale, stade 1 = peau érythémateuse, stade 2 = peau lichénifiée et stade 3 = peau lichénifiée avec érosions et ulcérations [1].

Les examens complémentaires ont classiquement peu de place. Ils sont généralement préconisés en deuxième intention en cas d'échec du traitement, plus rarement d'emblée en cas de doute diagnostique. Les prélèvements à visées histologique et/ou infectieuse doivent être orientés par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Un bilan biologique (NFS, plaquettes, CRP, glycémie, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, urée, créatinine, bilan thyroïdien, anticorps anti-transglutaminase, vitamine D, IgE, etc.) s'impose en cas de doute sur une cause systémique. Enfin, la coloscopie et les examens fonctionnels proctologiques (manométrie ano-rectale et imagerie dynamique) sont parfois utiles.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique doit être simultanément symptomatique et étiologique.

Prise en charge symptomatique

La prise en charge symptomatique du prurit anal est essentielle pour rompre le cercle vicieux du prurit et ainsi permettre la cicatrisation de la peau.

Mesures hygiéno-diététiques

La prise en charge symptomatique repose tout d'abord sur des mesures hygiéno-diététiques (**tableau 1**). Elles visent à obtenir une région anale propre et sèche [5]. Par ailleurs, il n'est pas rare que les patients se soient longtemps automédiqués avant de consulter. La suppression de tous les traitements et des produits de toilette antérieurs est dans ce cas recommandée.

Traitements médicamenteux symptomatiques

La prise en charge médicale du prurit anal en tant que symptôme a pour but de bloquer le cercle vicieux des démangeaisons [1].

Tableau n° 1 :
Règles hygiéno-diététiques à respecter en cas de prurit anal indépendamment de l'étiologie [15]

▪ Suppression des traitements locaux antérieurs et autres produits de toilette.
▪ Toilette anale biquotidienne et après chaque défécation à l'eau seule de préférence ou avec des produits non irritants dont le pH est adapté au pH physiologique de la peau (savons surgras type Septiane surgras liquide® ou Atoderm moussant®, pains dermatologiques type Aderma® au lait d'avoine ou pain Nioléol®, ...).
▪ Bain de siège biquotidien à l'eau tiède sur le bidet pendant 10 à 15 minutes : - si nécessaire, les antiseptiques doivent être utilisés dilués dans un bidet ou dans une baignoire en ayant recours au jet d'eau. - écarter largement le pli interfessier ; nettoyer les plis péri-anaux ; vérifier l'absence de persistance de matières après la toilette dans les plis et sur les poils. - nettoyer à la main, à la compresse ou une lingette humide ou du coton hydrophile, sans utiliser de gant de toilette. - sécher soigneusement et doucement avec une serviette en coton (par tamponnement) ou encore au sèche-cheveux pas trop chaud.
▪ Application si besoin d'un tampon de coton fin directement dans le pli interfessier ou en regard de l'anus au cours de la journée et avant le coucher.
▪ Douche immédiate après le sport.
▪ Coupe des ongles.
▪ Règles diététiques : - régulariser le transit intestinal (régime riche en fibres si besoin). - assurer une bonne hygiène alimentaire. - supprimer alcool, bière, chocolat, épices, thé, laitages, café, tomates, ou toute substance reconnue comme irritante par le patient.
▪ Contre-indications : - utilisation de papier de toilette en général, parfumé, rêche, ou coloré en particulier. - grattage et frottement à travers les vêtements. - port de vêtements occlusifs et en tissu synthétique (préférer les vêtements amples et en coton blanc). - utilisation de pommades ou de corps gras trop occlusifs, sources de macération (préférer les crèmes et les laits dermiques). - utilisation de laxatifs à base d'huile de paraffine. - application d'anesthésiques topiques (effet de courte durée et risque d'allergie important). - automédication (crèmes, pommades, suppositoires, en particulier à visée anti-hémorroïdaire).

Traitements de première ligne

En phase de prurit débutant et de dermite aiguë, il faut dans un premier temps assécher les lésions suintantes (nitrate d'argent aqueux 0,5 ou 1 %, permanganate de potassium à 1/20 000, éosine aqueuse à 2 %, fluorescéine à 1 %, solution de Milian). On peut également protéger la peau par une pâte à l'eau (Aloplastine®) ou poreuse (Eryplast®), ou un gel fluide de Calamine® ou de Pruriced® [15]. Les dermocorticoïdes (**tableau 2**) sont prescrits en cas d'échec du traitement précédent. Les modalités (durée et classe) ne sont pas consensuelles. Leur utilisation ne dépasse généralement pas 4 à 6 semaines. Les dermocorticoïdes faiblement dosés (hydrocortisone) sont préférables en raison de leur moindre risque d'atrophie cutanée et d'infection secondaire. Il faut également privilégier les crèmes car les pommades risquent de majorer encore la macération locale.

À la phase chronique de lichénification, la stratégie thérapeutique n'est pas clairement codifiée non plus. Les dermocorticoïdes de classe 3 ou 4 sont à privilégier en association avec une crème émolliente à activité trophique ou protectrice (Cold cream naturelle Roche Posay®, Biafine®, Cicalfate® crème ou lotion, Cicadidé®, Cicaplast®, etc...) ou à base de zinc pour limiter les risques de cortico-dépendance. Aucune donnée n'est validée concernant la durée de ce traitement. Le traitement doit être progressivement dégressif avant l'arrêt complet. Par exemple, pour un prurit anal chronique lichénifié secondaire à un eczéma évoluant depuis 4 mois, on peut prescrire du Dermoval® tous les soirs au coucher pendant un mois puis un soir sur deux pendant un mois puis un soir sur trois pendant deux mois avant un arrêt définitif, en association avec une crème émolliente.

Traitements de seconde ligne

Ils sont peu utilisés et leur évaluation scientifique est souvent limitée.

Les antihistaminiques H1 agissent davantage par leur effet sédatif que par leur effet antihistaminique même si les molécules récentes ont un moindre effet sédatif et peuvent être prescrits dans la journée.

La cholestyramine en pommade à 5 % (préparation magistrale) est utilisée avec succès dans certaines lésions anales induites par la diarrhée [16].

Le bleu de méthylène à 0,5 % ou 1 % est indiqué en cas de prurit anal rebelle aux traitements de première ligne. Administré sous anesthésie générale, il est injecté en intradermique ou en sous-cutané, souvent associé à un anesthésique local (type lidocaïne ou marcaïne) et de la cortisone. Il détruirait les terminaisons nerveuses de la peau. Les suites immédiates sont souvent douloureuses et marquées par une hypoesthésie cutanée pendant 2 à 4 semaines mais l'efficacité peut être durable [17]. De l'alcool, des corticoïdes (acétate de méthylprednisolone) ou du phénol à 5 % dilué dans de l'huile d'amande douce peuvent également être injectés de la même façon que le bleu de méthylène en cas de prurit anal rebelle.

La capsaïcine est un composé chimique de la famille des alcaloïdes [composé actif du piment (capsicum)]. Elle agirait par voie topique en bloquant la libération d'histamine [18]. La capsaïcine n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication. Le Zostrix® 0,025 % crème ou HP 0,075 %, seulement disponibles dans les pharmacies d'établissement de santé, ne peuvent être utilisés qu'avec une autorisation temporaire d'utilisation nominative.

Le tacrolimus topique à 0,1 % peut avoir un effet positif sur le prurit anal essentiel et le prurit anal associé à une dermatite atopique [19]. Il n'a cependant pas l'AMM en France dans cette indication.

La solution de Berwick (cristal violet 1 %, vert brillant 1 %, 95 % éthanol 50 %, eau distillée jusqu'à 100 %) peut être appliquée en cas de prurit anal induit par les selles [20].

Prise en charge étiologique (**tableau 3**)

Étiologies proctologiques

En cas de pathologie proctologique évidente, un traitement spécifique doit être mise en place (hémorroïdectomie, exérèse de marisque, fissurectomie, fistulotomie, etc.). En prévenant le patient que les cicatrices post opératoires peuvent être aussi source de prurit.

Concernant les patients ayant un prurit anal par suintements fécaux et difficultés à l'essuyage, les mesures hygiéniques (*cf. supra*) sont primordiales. Il est également essentiel d'améliorer la continence anale en régularisant le transit en rééduquant si nécessaire le sphincter. Dans les cas d'insuffisance sphinctérienne sévère, des lavements rétrogrades, voire la neuromodulation sacrée peuvent s'avérer nécessaires. De même, les troubles significatifs de la statique rectale relèvent de la chirurgie.

Étiologies infectieuses

Les infections sont généralement traitées en premier devant un aspect typique à l'examen clinique ou suite à une analyse microbiologique positive [5].

En l'absence de lésions spécifiques et en raison de sa fréquence, de la facilité et la bonne tolérance du traitement, l'oxyurose, peut être traitée de manière systématique sans nécessité d'avoir une confirmation diagnostique. Le flubendazole est prescrit au patient et à tous les membres de sa famille avec des conseils pour la désinfection du linge et de la literie.

Pour les candidoses anales, le traitement repose sur les antifongiques locaux (éconazole en solution ou kétoconazole). Il faut éviter les savons à pH acide. La crème s'adapte aux formes peu suintantes et les poudres

Tableau n° 2 : Classification des dermocorticoïdes

Classes (activité anti-inflammatoire)	Principales spécialités
▪ 1 (faible)	Hydrocortisone crème Astier®, Hydracort®, etc.
▪ 2 (modérée)	Tridesonit®, Célestoderm relais®, Locapred®, etc.
▪ 3 (forte)	Betneval®, Diprosone®, Locoïd®, Nérisone®, etc.
▪ 4 (très forte)	Dermoval®, Diprolène®, etc.

Tableau n° 3 : Récapitulatif des principales étiologies et thérapeutiques du prurit anal

Principales étiologies du prurit anal	Traitements étiologiques en dehors du traitement symptomatique
Étiologies proctologiques	
Prolapsus et marisques hémorroïdaire, fissure, fistule, etc.	Traitement spécifique médical, instrumental ou chirurgical
Incontinence anale	Régularisation du transit +/- rééducation anopérinéale. En cas d'échec, lavements rétrogrades voire neuromodulation sacrée
Étiologies infectieuses	
Oxyurose	Flubendazole J1 et J15 au patient et aux membres de sa famille avec désinfection du linge et de la literie
Candidose	Antifongiques locaux (éconazole en solution x 2/jour ou kétoconazole en une application/jour, pendant 1 à 3 semaines)
Condylomes	Exérèse et/ou destruction sous anesthésie locale ou générale
Étiologies dermatologiques	
Psoriasis inversé	Dermocorticoïdes de classe 3 ou 4
Eczéma péri-anal	Idem
Lichen plan	Idem
Étiologies tumorales	
Maladie de Paget	Exérèse chirurgicale avec marges saines/recherche d'une néoplasie associée
Maladie de Bowen	Exérèse chirurgicale avec marges saines
Prurit anal essentiel	Prise en charge psychologique, voire même traitement antidépresseur, hypnose, etc.

aux formes humides. Concernant les dermatophyties, le traitement repose sur un antifongique local (terbinafine une application par jour pendant 1 à 2 semaines) et souvent un traitement par voie générale (terbinafine, fluconazole, itraconazole) pendant 2 à 4 semaines.

Le traitement de l'ano-rectite streptococcique repose sur une antibiothérapie orale (Amoxicilline-acide clavulanique 1 g x 3/jour pendant 15 jours) en sachant que les récidives sont fréquentes et qu'une nouvelle cure identique peut s'avérer nécessaire. Le traitement de l'érythrasma repose sur les macrolides en topiques (érythomycine crème pendant 14 jours) ou *per os* (érythromycine 250 mg x 4/jour pendant 14 jours, ou clarithromycine monodose), ou l'acide fusidique en topique.

Pour finir, les condylomes et le molluscum *contagiosum* sont détruits sous anesthésie locale ou générale selon leur nombre et leur localisation.

Étiologies dermatologiques

La grande majorité des dermatoses spécifiques relèvent d'un traitement par dermocorticoïdes. Pour certains, en l'absence d'une cause infectieuse ou proctologique évidente, cela peut d'ailleurs justifier un traitement probabiliste premier par dermocorticoïdes. Il est cependant conseillé de faire un prélèvement à visée histologique en cas de doute diagnostique, notamment en cas de suspicion de lichen scléreux (risque de dégénérescence). Enfin, il est souvent utile de s'appuyer sur un dermatologue afin de préciser au mieux les modalités du traitement et du suivi [5].

Étiologies tumorales

La maladie de Bowen et la maladie de Paget sont rarement identifiées d'emblée et le diagnostic est souvent posé en cas d'échec des dermocorticoïdes sur des prélèvements à visée histologique. Leur prise en charge repose essentiellement sur une exérèse chirurgicale avec des marges saines et un suivi prolongé en raison du risque de récidive.

La prise en charge des autres tumeurs anales ou recto-coliques se fait selon les modalités connues.

Autres étiologies

Le traitement des leucorrhées infectieuses et les topiques (ovules et crèmes) visant à atténuer la xérose cutanéo-muqueuse permettent de soulager un prurit anal [11].

L'éviction d'un médicament, d'un aliment ou d'une boisson dont l'imputabilité paraît probable et le traitement spécifique d'une maladie systémique sont nécessaires pour traiter le prurit associé [1].

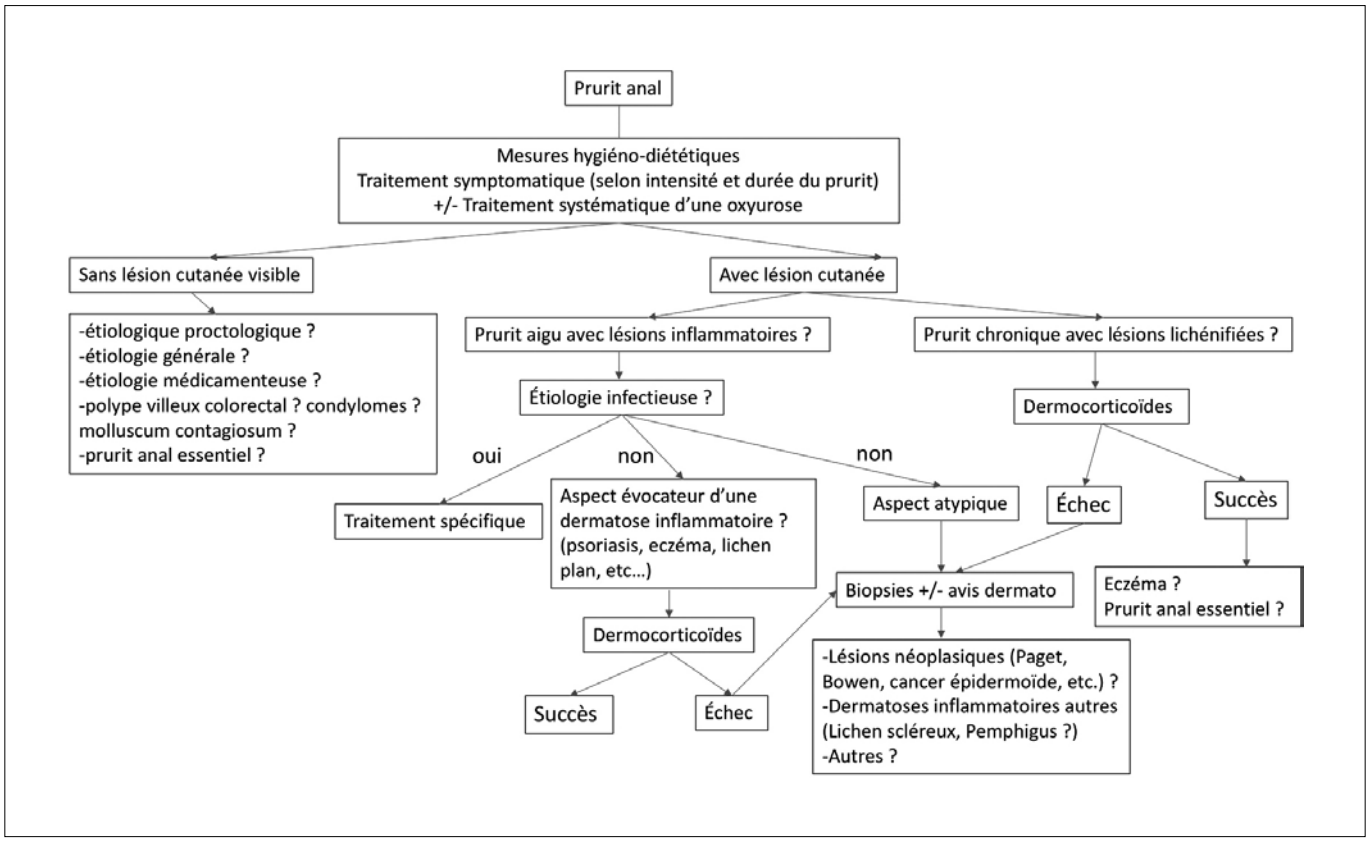
Prurit anal essentiel

Concernant le prurit anal essentiel, en dehors des mesures hygiéno-diététiques et de la prise en charge symptomatique du prurit anal, une psychothérapie peut être nécessaire et un traitement par antidépresseur à forte action antihistaminique, ayant l'avantage d'être sédatif (amitriptyline, doxépine, miansérine, etc.), est parfois instauré. L'hypnose pourrait également avoir une place dans ce cas particulier [4].

Conclusion

Le prurit anal est une affection fréquente. Sa prise en charge est complexe du fait d'un éventail étiologique large (**Figure 11**). L'interrogatoire et l'examen clinique permettent le plus souvent de retenir un cadre étiologique. La prise en charge symptomatique du prurit anal est essentielle chez des patients souvent invalidés avec une qualité de vie altérée. Elle repose sur des mesures d'hygiène, mais surtout sur les dermocorticoïdes. Cependant, il convient d'éliminer au préalable les causes infectieuses curables. Un prélèvement à visée histologique doit être pratiqué en cas de doute diagnostique, en cas d'échec des traitements symptomatiques de

Figure 11 : Proposition d'algorithme de prise en charge du prurit anal



première ligne ou en cas d'évolution récidivante afin notamment de ne pas méconnaître une affection tumorale ou dermatologique nécessitant une prise en charge spécifique. Concernant le prurit anal essentiel, la prise en charge symptomatique est indispensable, mais parfois insuffisante et une psychothérapie, voire même un traitement antidépresseur peuvent s'avérer nécessaires.

Bibliographie

1. Markell KW, Billingham RP. Pruritus ani : etiology and management. Surg Clin North Am 2010 ; 90 : 125-35.
2. Stermer E, Shukhotonic I, Shaoui R. Pruritus ani : an approach to a itching condition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 ; 48 : 513-6.
3. Ansari P. Pruritus Ani. Clin Colon Rectal Surg. 2016 ; 29 : 38-42.
4. Swamiappan M. Anogenital Pruritus - An Overview. J Clin Diagn Res 2016 ; 10 : WE01-3.
5. Ortega AE, Delgadillo X. Idiopathic Pruritus Ani and Acute Perianal Dermatitis. Clin Colon Rectal Surg 2019 ; 32 : 327-32.
6. Daniel G.L, Longo W.E, Vernava A.M III. Pruritus ani : causes and concerns. Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 670-4.
7. Nasseri YY, Osborne MC. Pruritus ani : diagnosis and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2013 ; 42 : 801-13.
8. Zuccati G, Lotti T, Mastrolorenzo A, Rapaccini A, Tiradritti L. Pruritus ani. Dermatol Ther 2005 ; 18 : 355–62.
9. Krânke B, Trummer M, Brabek E, Komericki P, Turek T-D, Aberer W. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis : results of a prospective study in 126 patients. Wien Klin Wochenschr 2006 ; 118 : 90-4.
10. Fathallah N, Fite C, Duchatelle V, Aubert M, de Parades V. Une lésion anale persistante. Rev Prat 2018 ; 68 : 531-5.
11. Sener AB, Kuscu E, Seckin NC, Gokmen O, Taner D, *et al* ; Postmenopausal vulvar pruritus-colposcopic diagnosis and treatment. J Pak ed Assoc 1995 ; 45 : 315-7.
12. Awwad A, Renard P, Pouzoulet J, Sigal M-L, Mahé E. Anite érosive sous télaprévir. Ann Dermatol Venereol 2012 ; 139 : 391-4.
13. Hejna M, Valenckak J, Raderer M. Anal pruritus after cancer chemotherapy with gemcitabine. N Engl J Med 1999 ; 340 : 656-7.
14. Siddiqi S, Vijay V, Ward M, Mahendran R, Warren S. Pruritus ani. Ann R Coll Surg Engl 2008 ; 90 : 457-63.
15. Sultan S, Bauer P, Lons-Danic D, Fathallah N, Zeitoun JD, *et al* ; Prurit anal : ce qu'il faut faire et ne pas faire… Post'U JFHOD Paris 2014.
16. Berger S, Rufener J, Klimek P, Zachariou Z, Boillat C. Effect of poteto-derived protéase inhibitors on perianal dermatitis after colon resection for long-segment Hirschsprung's disease. World J Pediatr 2012 ; 8 : 173-6.
17. Kim JH, Kim DH, Lee YP. Long-term follow-up of intradermal injection of methylene blue for intractable, idiopathic pruritus ani. Tech Coloproctol 2019 ; 23 : 143-9.
18. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. Exp Dermatol 2012 ; 21 : 201-4.
19. Ucak H, Demir B, Cicek D, Dertlioglu SB, Akkurt ZM, *et al* ; Efficacy of topical tacrolimus for the treatment of persistent pruritus ani in patients with atopic dermatitis. J Dermatolog Treat 2013 ; 24 : 454-7.
20. McCarter MD, Quan SH, Busam K, Paty PP, Wong D, *et al* ; Long-term outcome of perianal Paget's disease. Dis Colon Rectum 2003 ; 46 : 612-6.

5

Les cinq points forts

- Le prurit anal est un motif de consultation fréquent en gastroentérologie, mais également en médecine générale, en dermatologie ou en gynécologie. Il altère de manière significative la qualité de vie des patients.
- Quelle que soit l'étiologie, une prise en charge symptomatique est essentielle et repose sur des mesures hygiéno-diététiques visant à avoir une marge anale propre et sèche, parfois associées à des dermocorticoïdes en deuxième intention.
- L'interrogatoire et un examen minutieux non seulement de la région anale et péri-anale mais aussi cutané général est nécessaire.
- Même si le prurit anal essentiel est la cause la plus fréquente, il s'agit d'un diagnostic d'élimination et il faut s'assurer au préalable de l'absence de cause proctologique (prolapsus hémorroïdaire de grade 4, orifice secondaire suintant de fistule, etc.), infectieuse (oxyurose, mycose, etc.) ou dermatologique inflammatoire (psoriasis, eczéma, etc.), voire d'autres causes plus rares (maladie de Paget, maladie de Bowen, lichen plan, lichen scléreux, etc.) qui nécessitent une prise en charge spécifique.
- Bien que son origine psychogène ne soit pas constante, une prise en charge psychologique, ou des antidépresseurs peuvent s'avérer nécessaires en cas de prurit anal essentiel invalidant.

Notes

Endométriose colo-rectale, comment diagnostiquer et traiter ?

Gilles ROSEAU

Hôpital Cochin - Service de Gastroentérologie - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris

gilles.roseau58@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Quand doit-on évoquer une endométriose recto-sigmoïdienne ?
- Connaître les indications et les performances de l'imagerie et de l'écho endoscopie pour le diagnostic
- Connaître les principes du traitement médical et les indications du traitement chirurgical

LIENS D'INTÉRÊT

Le Dr Roseau Gilles ne déclare aucun conflit d'intérêt avec cet article.

Introduction

Définie par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus, l'endométriose, maladie chronique, peut se présenter sous trois formes principales: **péritonéale** (endométriose superficielle), **ovarienne** (endométriomes), et **sous péritonéale** pouvant atteindre les organes pelviens (endométriose profonde). Toutes localisations confondues, 6 à 10 % de la population féminine est concernée par cette affection, avec un retentissement sur la qualité de vie marqué entre autres, par des douleurs d'exacerbation cyclique parfois invalidantes, et un impact négatif sur la fertilité.

L'endométriose colo-rectale est une forme particulière d'endométriose profonde postérieure définie par la présence de tissu endométrial ectopique (structures glandulaires et chorion cytogène), atteignant au moins la musculeuse des parois du rectum et/ou du colon sigmoïde. Sa prévalence varie selon les études ; elle concernerait 6 à 30 % des patientes ayant une endométriose profonde *(1-3)*.

À la suite de généralités liminaires, nous aborderons, pour cette affection, les signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic, et les principales imageries visant à le certifier. Quant au traitement des atteintes colorectales, il est indissociable de celui de l'endométriose profonde, et demande collégialité et expertise notamment lorsqu'un geste opératoire est indiqué.

Endométriose profonde, digestive et colorectale : généralités liminaires et caractéristiques histologiques

L'endométriose profonde correspond aux lésions qui s'infiltrent en profondeur à plus de 5 mm en sous péritonéal et/ou qui touchent la musculeuse des organes abdomino-pelviens. Elle n'a été correctement définie et documentée que depuis la fin des années 1990, avant que ses principales caractéristiques ne soient plus précisément décrites *(3, 4)*. Ainsi, **l'endométriose profonde antérieure** concerne les atteintes de la vessie et des uretères, et **l'endométriose profonde postérieure** celles des ligaments utéro-sacrés, de la paroi vaginale postérieure, de la cloison recto-vaginale, et des parois du rectum et du sigmoïde. En dehors des atteintes des ligaments utéro-sacrés, les autres atteintes profondes sont volontiers associées entre elles ; les localisations digestives notamment coexistent avec d'autres atteintes viscérales chez 70 % des patientes **(tableau 1).**

Les atteintes colo-rectales sont les lésions les plus fréquentes de l'endométriose digestive (> 90 %), suivies de loin par les atteintes iléo-caecales (10 %). Elles sont isolées dans la moitié des cas, et qualifiées de **multifocales** lorsque les atteintes secondaires sont distantes de moins de 2 cm du nodule principal, ou **multicentriques** si elles en sont éloignées de plus de 2 cm *(5)*. Au plan anatomopathologique, l'endométriose colo-rectale se traduit par la présence de structures glandulaires endométriales cernées de chorion

Tableau 1 : répartition des atteintes chez des patientes ayant une Endométriose profonde, % des formes isolées pour chacune des localisations (n = 241). *Chapron Human Reprod 2003; 18:157-61. (LUS = ligament utéro sacré)*

	Répartition des lésions %	Lésions isolées %
Vessie	6,4 %	59 %
LUS	69 %	83 %
Vagin	14,5 %	56 %
Digestif	9,9 %	29 %

cytogène. Les glandes contiennent des microhémorragies qui, au fil des cycles menstruels, induisent la formation de microkystes entourés d'histiocytes, d'une hyperplasie des faisceaux musculaires, et d'une fibrose collagène, cette dernière, fréquente, conduisant à accentuer les remaniements anatomiques (**figure 1**). L'aspect histologique de l'endométriose profonde diffère de celui de l'endométriose péritonéale et ovarienne par le fait que le type glandulaire peu différencié y est plus fréquent ; ces atypies épithéliales

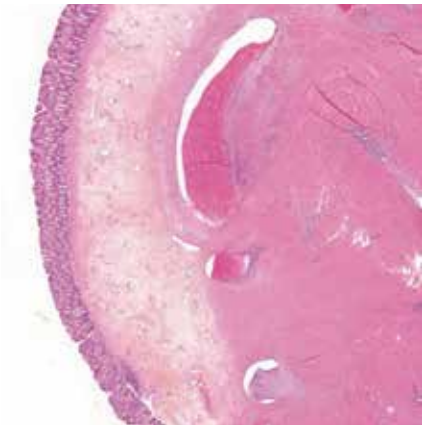


Figure 1 : Infiltration musculeuse par de l'endomètre fonctionnel

pourraient résulter d'une absence de régulation par les facteurs suppresseurs du liquide péritonéal *(6)*. La progression de l'atteinte colo-rectale se fait de manière centripète, entraînant l'infiltration successive des différentes tuniques de la paroi digestive jusqu'à la muqueuse dans les formes « traversantes ». En 2011, dans une revue de la littérature portant sur 49 études évaluant des patientes opérées *(7)*, les atteintes pariétales ont été inventoriées comme suit : séreuse (95 %), musculeuse (95 %), sous-muqueuse (38 %) et muqueuse (6 %).

Endométriose colo-rectale, circonstances de découverte, symptômes et présentation clinique

(**Tableau 2**)

L'expression clinique de l'endométriose profonde est extrêmement diverse et marquée par une absence de « parallélisme anatomo-clinique ». Elle est très souvent brouillée par la coexistence d'un syndrome de l'intestin irritable *(8-10)*. Les patientes atteintes d'endométriose colo-rectale, même si elles ont statistiquement plus souvent des douleurs à la défécation et une constipation cyclique **(Tableau 3),** expriment surtout les symptômes communs aux localisations profondes postérieures : *(ils constituent les classiques « 4 D » :* **d***ysménorrhées,* **d***yspareunies,* **d***ouleurs abdominales non cycliques, et* **d***yschésie*. L'interrogatoire doit renseigner sur l'existence de dyschésie, de ténesme, et/ou de douleurs à la défécation uniquement présentes ou majorées en période de règles. Le syndrome *(sub)*occlusif peut faire suspecter une atteinte digestive sténosante, présente chez 8 à 25 % des patientes ayant une endométriose digestive *(7, 9, 10)*, mais il peut également survenir par le biais d'adhérences surtout chez des patientes préalablement opérées. Quant aux ménorragies, elles ne sont pas un signe d'endométriose profonde mais elles font davantage évoquer une adénomyose, fréquemment associée, et majorant les douleurs cycliques *(11, 12)*. Schématiquement *(13)*, 5 principales situations conduisent au diagnostic **d'endométriose profonde** :

Tableau 2 : Signes cliniques de l'endométriose profonde et symptômes permettant d'évoquer une atteinte digestive associée

Signes cliniques d'endométriose profonde
- Dysménorrhées - Dyspareunies profondes posturales - Douleurs pelviennes chroniques inter-menstruelles *(symptôme plus tardif dans son installation parfois décrit par les patientes comme une prolongation des dysménorrhées au-delà de la période des règles)* - Infertilité *(rôle possible de l'adénomyose souvent associée)*
Signes digestifs pouvant faire évoquer une atteinte colorectale *(signes non spécifiques)*
- Troubles du transit divers *(en lien avec l'inflammation due aux micro-hémorragies intra pariétales)* - Dyschésie - Douleurs digestives Ténesme - Rectorragies cycliques (non significatives) - Occlusion

Tableau 3 : Les symptômes digestifs de l'endométriose profonde sont-ils spécifiques des atteintes colorectales ? Étude comparative sur 3 groupes de patientes (*Roman* et al *Human reprod 2012*)

	Endométriose Péritonéale n = 21	Endométriose profonde sans atteinte digestive n = 32	Endométriose profonde avec atteinte digestive n = 83
Douleurs défécation cycliques	38 %	42,9 %	67,9 %
Constipation cyclique	33 %	26,2 %	54,7 %

1/ l'exploration de **dysménorrhées** parfois anciennes et n'ayant pas encore fait évoquer le diagnostic,

2/ la prise en charge d'une **infertilité** *(l'endométriose affecterait 25 à 50 % des femmes infertiles, et la fertilité par cycle est abaissée chez les patientes endométriosiques* : 2-10 *%, comparée à celle de la population des femmes en âge de procréer : 15-20 %) (14, 15),*

3/ le constat **d'endométriomes ovariens** sur une échographie de routine amenant à rechercher une endométriose profonde *(d'autant plus fréquemment associée que les kystes sont bilatéraux volumineux et symptomatiques),*

4/ la survenue d'un **épisode douloureux aigu** ayant conduit la patiente aux urgences hospitalières,

5/ l'information sur l'endométriose notamment médiatique, croissante depuis quelques années, ou tout simplement le « bouche à oreille ».

En pratique courante, l'atteinte endométriosique colo-rectale est volontiers diagnostiquée dans 2 populations distinctes :

1/ Des **femmes jeunes**, aux alentours de la trentaine, traitées par contraception orale depuis plusieurs années, et qui ayant interrompu cette prescription pour un projet de grossesse, voient survenir, réapparaître, ou s'aggraver des symptômes antérieurement absents, ou correctement contrôlés par le contraceptif ; les dyspareunies sont le principal motif de consultation et les signes digestifs, au second plan, ne sont en fait retrouvés que par l'interrogatoire orienté.

2/ Des **femmes plus âgées** ayant déjà alterné des périodes de contraceptions hormonales et des grossesses et qui souhaitent interrompre la contraception orale au profit d'un dispositif intra-utérin ; les symptômes d'endométriose surviennent alors, puis s'aggravent avec apparition de signes digestifs de plus en plus nets. L'examen physique gynécologique peut poser le diagnostic d'endométriose profonde, mais il ne permet pas de faire un bilan d'extension précis ni de certifier le diagnostic d'atteinte digestive *(13)*. Ces localisations digestives peuvent également concerner des profils moins classiques (adolescentes, femmes ménopausées, patientes ayant déjà été opérées), ou même être constatées chez des malades ne présentant pas de douleur ni de symptôme digestif *(7, 8, 16)*. Le recours large à l'imagerie est donc recommandé, ce d'autant qu'elle peut contribuer à l'élaboration de scores diagnostiques et prédictifs. Les plus récents d'entre eux reposent surtout sur des critères cliniques qui peuvent être recueillis à l'interrogatoire ou à partir de questionnaires, et sur une imagerie de première ligne. En voie de validation, ces scores sont très prometteurs pour réduire les délais diagnostiques de l'endométriose, préciser son phénotype *(péritonéale, ovarienne ou profonde)*, prédire le risque d'atteinte colo-rectale, et optimiser ainsi la prise en charge des patientes *(12, 17, 18)*.

Imagerie de l'endométriose profonde, diagnostic et bilan d'extension des formes colo-rectales

L'imagerie est incontournable dans le diagnostic et le bilan d'extension de l'endométriose profonde, notamment pour certifier et décrire les éventuelles infiltrations colo-rectales, celles-ci étant de nature à majorer la symptomatologie et surtout à « complexifier » le geste opératoire en cas d'intervention. Trois principaux examens sont couramment utilisés pour cela : l'échographie trans-vaginale (ETV), l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) et l'écho-endoscopie rectale (EER) ; les performances de chacune de ces techniques varient selon les localisations évaluées *(16, 19-21)*. L'IRM permet l'examen le plus complet (**figure 2**), avec en particulier une bonne exposition du torus et des ligaments utéro-sacrés et la visualisation des atteintes vésicales. Avec des sensibilités et spécificités de 94 % et 77 %, pour le diagnostic d'en-

		Taille	Caractéristiques
Compartiment postérieur	Torus Ligaments utéro sacrés Cul de sac vaginal Cloison rectovaginale Rectum Sigmoïde Adénomyose		Aspect, taille
Compartiments latéraux	Lames sacro recto génito pubiennes Paramètres Uretères Parois pelviennes latérales Echancrure ischiatique		gauche et/ou droit
Compartiment antérieur	Vessie au trigone Ligament rond Parois abdominopelviennes		Aspect, taille

Figure 2 : Description type de l'endométriose profonde sur un Compte rendu d'IRM

Tableau 4 : Études ouvertes sur EER et endométriose colo-rectale *(R+ = atteinte colorectale, Se : sensibilité, Sp : spécificité, Vpp : valeur prédictive positive, Vpn : valeur prédictive négative, Pd : précision diagnostique)*

Auteur	Année	nb / R+	Se	Sp	Vpp	Vpn	Pd
Chapron	1998	38 / 17				100 %	100 %
Roseau	2000	46 / 25	100 %	100 %			
Abrao	2004	32 / 6	100 %	67 %			
Delpy	2005	30 / 17	92 %	66 %	64 %	92 %	
Bahr	2006	37 / 8	87,5 %	97 %	87,5 %	97 %	
Rossi	2013	38 / 17	89 %	26 %	55 %	71 %	
James	2019	93 / 16	93,3 %	96,4 %	87,5 %	98,2 %	95,8 %

Tableau 5 : Étude Chapron 2004, comparaison IRM et EER pour le diagnostic des atteintes colo-rectales 81 patientes opérées (34 avec atteinte digestive) *(se : sensibilité, sp : spécificité, vpp : valeur prédictive positive, vpn : valeur prédictive négative)*

	Se	Sp	Vpp	Vpn
IRM	76,5 %	97,9 %	96 %	85,2 %
EER	97,1 %	89,4 %	86,8 %	97,7 %

dométriose profonde, elle est donc aujourd'hui largement prescrite en cas de suspicion clinique ou échographique, mais également pour le bilan d'extension et la surveillance évolutive. Beaucoup d'études en ont évalué la méthodologie et les performances *(20-24)*. L'ETV offre une excellente description des ovaires, et par une séméiologie dynamique, elle permet de suspecter les adhérences et de décrire certaines infiltrations digestives *(5)*. Plusieurs équipes expertes dans la prise en charge de l'endométriose ont d'ailleurs considéré l'ETV comme l'examen morphologique de première ligne *(5, 25)*, et Holland *et al* ont montré qu'elle pouvait décrire très correctement les atteintes colorectales *(26)*. Un protocole d'examen précis est désormais recommandé aux opérateurs effectuant cet examen : réaliser avant tout un « balayage » de l'utérus, des ovaires et du cul de sac de Douglas, pour ensuite rechercher les adhérences et les signes indirects d'endométriose profonde, avant de décrire celle-ci en détail *(5)*. Les bonnes performances de ces experts ne sont toutefois pas toujours atteintes en pratique courante comme a pu le montrer un travail récent *(27)*. Dans cette étude observationnelle des performances de l'ETV dans le bilan préopératoire de l'endométriose profonde, 115 patientes avaient été incluses, dont la moitié seulement avait été examinée par un échographiste expert. Les opérateurs qualifiés obtenaient des sensibilités et spécificités de 40 et 90 % pour le diagnostic d'atteinte colorectale, mais les autres échographistes, moins expérimentés, n'avaient pas repéré les atteintes colo-rectales présentes. De fait, celles-ci sont surtout accessibles à l'EER, qui décrit aussi très correctement les atteintes de la cloison recto-vaginale (ou septum) définies par les atteintes sous-péritonéales situées en dessous du bord postéro-inférieur du col utérin. Cette technique aux mains des gastroentérologues a initialement été évaluée pour le diagnostic de l'endométriose colo-rectale dans les années 1990, d'abord par des séries ouvertes (**Tableau 4**), surtout rétrospectives *(29-34)*, puis par d'autres comparant l'EER avec l'IRM et l'ETV *(16, 24, 35, 36)*. Très tôt, en particulier dans le travail réalisé à l'hôpital Cochin (**tableau 5**), il avait été constaté, avec l'EER, de bonnes sensibilités et valeurs prédictives négatives pour le diagnostic des atteintes colo-rectales, supérieures à celles des autres techniques. Cela n'a jamais été démenti par la suite, et la complémentarité des 3 techniques a pu être affirmée notamment dans le bilan d'extension pré opératoire par 2 méta-analyses *(20, 23)*. À partir d'un travail récent réalisé à l'hôpital Tenon sur 407 patientes *(37)*, il a bien été montré que pour le diagnostic de l'atteinte colorectale, l'utilisation combinée de l'IRM et de l'EER *(aucun des deux opérateurs n'ayant connaissance des résultats de « l'autre imagerie »)*, augmentait la sensibilité de 10 %. En pratique, lorsque les 2 techniques étaient concordantes pour l'atteinte colo-rectale, celle-ci était confirmée en per opératoire dans 100 % des cas. En revanche, lorsqu'une seule des deux était en faveur de l'infiltration digestive, elle était confirmée 6 fois sur 10 *(l'EER ayant ici une supériorité diagnostique sur l'IRM : 66 %* vs *48 %)*. Lorsqu'elle est pratiquée avec un écho-endoscope radial et selon une méthodologie codifiée, l'EER est très performante *(38)*. L'examen est réalisé en une vingtaine de minutes après un lavement normacol[R], le recours à l'anesthésie générale étant plutôt limité aux patientes anxieuses ou spontanément très algiques ; chez les autres, des explications claires et rassurantes contribuent à la bonne tolérance. Si possible, afin de ne pas insuffler d'emblée, le « temps endoscopique » est réalisé après le « temps échographique ». Celui-ci repose sur une méthodologie proche de celle décrite avec l'ETV. Ainsi, une fois la sonde placée au-dessus du sigmoïde, un premier temps de balayage d'ensemble vérifie l'aspect de l'utérus et des ovaires, la présence ou non d'un épanchement liquidien du cul de sac de Douglas et de signes d'adhérences ou d'infiltrations digestives. Les signes indirects d'endométriose profonde les plus courants sont le caractère rétracté des ovaires vers la

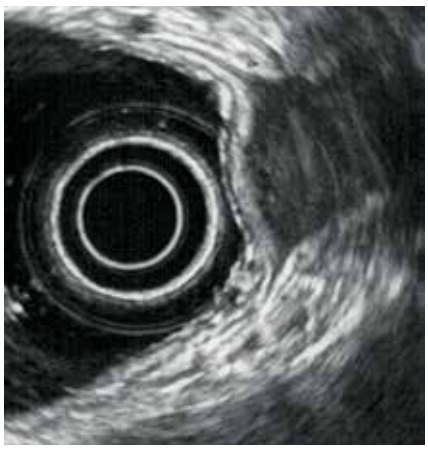


Figure 3 : Infiltration de la musculeuse rectale

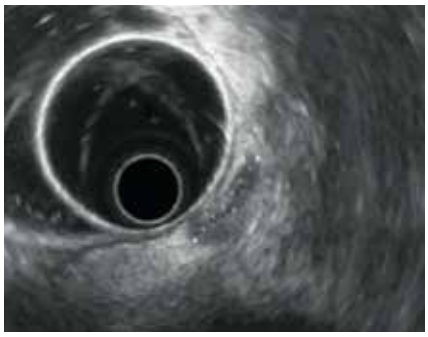


Figure 4 : adhérence à la face antérieure du rectum

Figure 5 : contact entre nodule profond et face antérieure du rectum

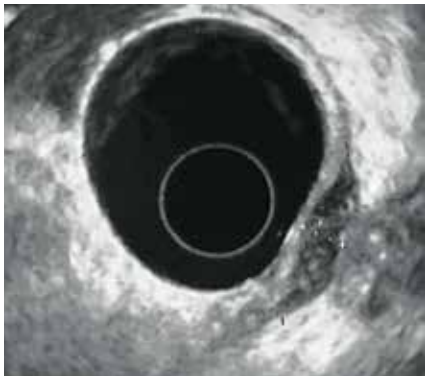


Figure 6 : Infiltration de la paroi rectale par un nodule duligament utéro-sacré

Tableau 6 : Principales questions auxquelles l'imagerie se doit de répondre chez les patientes atteintes d'endométriose profonde

1. Existe-t-il une atteinte digestive en particulier colorectale ?
2. Quelle en est la taille ?
3. Est-elle responsable d'une sténose ?
4. Quelle est la profondeur de l'atteinte dans la paroi ?
5. Quelle est la distance entre le pôle inférieur de l'atteinte et la marge anale ?

La réponse à ces questions incontournables aide à préciser au mieux :

- *Les objectifs et les modalités du traitement, en particulier pour la chirurgie*
- *Les durées prévisibles du geste opératoire et de l'hospitalisation*
- *Les modalités de la coelioscopie et son risque de conversion en laparotomie*
- *La nécessité éventuelle d'une stomie*
- *Les risques de complications (fistule, majoration de symptômes digestifs, saignement…), en fournissant si possible une appréciation chiffrée.*

ligne médiane, la fixité de l'utérus et la présence d'endométriomes ovariens *(39)*. Ceux-ci, on l'a vu, sont d'autant plus souvent associés à un contexte d'endométriose profonde qu'ils sont bilatéraux et de grande taille. La recherche à proprement parler des atteintes digestives impose un examen soigneux et exhaustif de la stratification échographique pariétale. La paroi peut être épaissie avec disparition ou persistance des couches échographiques. Dans le premier cas, l'épaississement de la musculeuse est évocateur d'endométriose rectale et/ou sigmoïdienne tandis que si la musculeuse reste très peu épaissie et faisant plutôt partie d'une véritable « attraction » de la paroi vers le nodule profond au niveau du torus ou des ligaments utéro-sacrés, on évoque davantage une simple adhérence (**figures 3-6**). Plusieurs passages de l'écho-endoscope depuis le sigmoïde distal jusqu'au bas rectum sont nécessaires pour aboutir à ces conclusions, et l'instillation d'eau dans la lumière digestive et dans le ballonnet placé autour de la sonde aide au repérage et à la description des lésions, en particulier celle du sigmoïde. L'aspect de ces lésions et leurs dimensions en épaisseur diamètre et circonférence sont notés, tout comme la distance entre le pôle inférieur de la lésion la plus distale et le plancher pelvien. Il convient également avant de retirer la sonde, de déterminer le caractère intègre du canal anal, ou l'existence d'éventuels « défects » en lien avec des antécédents de chirurgie anale ou d'accouchement par voie basse. L'EER est donc le plus souvent proposée dans le bilan d'extension locorégionale de l'endométriose profonde lorsqu'une atteinte digestive est suspectée, particulièrement si elle n'a pas été repérée ou correctement décrite par les autres imageries. Sa place est surtout importante dans le bilan préopératoire ; en raison d'une bonne valeur prédictive négative, elle est fiable lorsqu'il s'agit d'écarter le diagnostic d'atteinte colo-rectale pour anticiper la nature et la durée du geste chirurgical. Cependant ce n'est qu'une fois tous les résultats d'imagerie à disposition qu'il devient réellement possible de répondre aux questions que soulève la présence d'une infiltration colo-rectale (**tableau 6**).

Traitement

La prise en charge l'endométriose colo-rectale est indissociable de celle de l'endométriose profonde qui est, de toutes les formes d'endométriose, la plus invalidante et la plus difficile à traiter. En règle générale, le traitement est d'autant plus efficace que le diagnostic d'endométriose profonde a été précocement porté et devrait rester médical pour la plus grande partie des femmes concernées *(12, 40)*.

En dehors de situations aiguës graves *(fonction rénale menacée par un obstruction urétérale, ou autre complication nécessitant un intervention chirurgicale urgente…)*, ce n'est qu'au terme d'un examen clinique soigneux, et d'un bilan d'extension para-clinique complet, qu'une stratégie particulière peut être raisonnablement proposée et décrite en détail aux patientes *(21)*. Il convient de bien leur expliquer le schéma du traitement retenu, ses

objectifs, et les risques de complications qu'il peut faire courir : échec, intolérance, ou effet d'échappement des traitements médicamenteux, morbidité post-opératoire, et même récidive toujours possible, y compris même après chirurgie radicale *(41)*. Cela est particulièrement important dans les formes avec une atteinte colo-rectale qui rend le traitement chirurgical plus complexe et plus risqué.

Les traitements médicamenteux peuvent avoir une efficacité symptomatique en agissant sur la composante inflammatoire mais ils n'ont pas d'effet sur la fibrose constituée, expliquant leur faible effet en cas de dyspareunie et/ou de signes digestifs en lien avec une sténose constituée. De plus ces traitements ne sont que « suspensifs » et n'excluent pas la progression de l'atteinte digestive même si l'aménorrhée est maintenue *(42)*. Ces éléments expliquent le recours parfois incontournable à la chirurgie *(situations d'urgence, contre-indication et échec des traitements médicaux...)*

Les traitements médicaux (**tableau 7**)

Ils sont proposés à des patientes symptomatiques, et peuvent être suffisants à eux seuls ou bien venir en complément de la chirurgie *(préparation à une intervention, ou traitement post opératoire...)*. Aujourd'hui, plusieurs molécules sont couramment prescrites qu'il s'agisse des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgiques, ou des traitements hormonaux *(40, 42, 43)*. Ceux-ci ne sont pas utilisables chez les patientes qui souhaitent débuter une grossesse, ou qui présentent des contre-indications *(terrain d'accident vasculaire, d'angiomes et/ou de risque de néoplasie génitale)*. Les œstro-progestatifs ou les progestatifs seuls qui induisent une aménorrhée sont prescrits en première ligne avec des résultats analogues sur les douleurs, mais aussi en partie sur les symptômes digestifs. La plupart des études comparant le traitement hormonal, lorsqu'il est bien toléré, à l'abstention ou la prise d'un placébo, montrent une baisse significative des douleurs (43). Les agonistes de la GnRH peuvent également être proposés, mais ils ne doivent être utilisés que pendant une période limitée puisque leur usage prolongé peut générer des risques de déminéralisation osseuse grave. D'autres molécules sont d'usage moins courant *(antagonistes de la GnRH, Danazol)*, ou encore au stade d'essais cliniques *(anti-aromatase, inhibiteurs des métalloprotéases...)*. Pour certaines patientes, l'utilisation à visée symptomatique des mêmes traitements que ceux habituellement proposés dans le syndrome de l'intestin irritable est possible, comme le recours pour d'autres, à des anxiolytiques ou des antidépresseurs. Signalons enfin que l'accompagnement dans le cadre de consultations de suivi, et parfois la prescription d'une psychothérapie, font partie intégrante de la prise en charge de l'endométriose tout au long de son évolution.

Traitement chirurgical *(40, 44-50)*

Le « moment » de la chirurgie et son type doivent idéalement être appropriés à chaque patiente, et l'intervention doit être réalisée en milieu pluridisciplinaire spécialisé. L'intervention vise le geste optimal adapté aux symptômes à traiter *(douleur et/ou infertilité)*, avec la morbidité la plus basse, en évitant le recours aux interventions itératives, véritable marqueur de gravité *(chaque intervention devient plus complexe et source d'un plus fort taux de complication)*. Longtemps considérée comme le traitement de choix des patientes ayant une endométriose profonde avec atteintes digestives *(47)*, la chirurgie surtout lorsqu'elle est radicale, n'est cependant jamais exempte de risque de complications précoces ou plus tardives ; de plus, l'apparition post opératoire de troubles fonctionnels qui n'existaient pas au préalable et la récidive restent toujours possibles *(41, 48-50)*.

Après des années d'affrontement entre les partisans de la chirurgie ouverte et ceux de la cœlioscopie, est apparu un autre débat opposant deux conceptions d'exérèses digestives : radicale ou conservatrice. En pratique, les patientes ayant une endométriose profonde avec atteinte colo-rectale se voient proposer trois types d'intervention dont l'analyse des résultats fonctionnels et de la morbidité (**tableau 8**) font l'objet de nombreuses publications.

La **résection segmentaire** *(48, 49)* est l'intervention la plus ancienne et celle qui, jusqu'à une période récente, avait été la plus étudiée. Plus standardisée et davantage pratiquée que la résection discoïde (dite aussi nodulectomie), elle est grevée d'un taux incompressible de complications. Par ailleurs, elle est souvent redoutée des patientes, en raison de la possibilité d'une colostomie transitoire. Elle connaît aujourd'hui un net recul pour ces raisons, mais aussi et surtout parce que les interventions plus conservatrices (*shaving* notamment), lorsqu'elles sont réalisables, offrent des résultats fonctionnels

Tableau 7 : Endométriose profonde, principaux traitements médicaux

- **Traitements antalgiques et anti inflammatoires non stéroidiens**
- **Traitements hormonaux**
  - **Contraceptions estroprogestatives** (efficaces et bien tolérées pour traiter les multiples formes d'endométriose ; administration en mode continu préférable).
  - **Progestatifs** (macro ou micro, ou système intra-utérin au lévonorgestrel (efficaces et bien tolérées).
  - **Agonistes la GnRH** : décapeptides de synthèse (pas plus efficaces que les autres traitements hormonaux et sources d'effets secondaires hypoestrogéniques pouvant être atténués par une hormonothérapie de substitution. Effet délétère sur la densité osseuse contre indiquant un usage prolongé).
- **Autres** :
  - Validés : antagonistes de la GnRH, Danazol
  - Non validés, mais faisant l'objet de travaux de recherche clinique : anti-aromatases, modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone, anti TNF alpha, inhibiteurs des métalloprotéases...

Tableau 8 : complications respectives des 3 principaux types d'intervention (d'après Donnez et Roman 2014)

	Fistules fuites	Hémorragies	Rétention urinaire	Plaies urétérales	Réintervention
Shaving N = 6491	0-2,3 %	0-0,4 %	0-1,6 %	0-2,2 %	0-28 %
Résection discoïde N = 455	0-11,6 %	0-10 %	0-13 %	0-1 %	3,3-13,3 %
Résection segmentaire N = 3902	0-18,3 %	0-22 %	0-16 %	0-2,4 %	0-17,5 %

en termes de douleurs, infertilité, et qualité de vie, au moins aussi bons, et avec une moindre morbidité (**tableau 8**). En outre la pertinence du concept de radicalité est battue en brèche par le fait qu'une intervention conservatrice peut être complétée d'un traitement médical, et qu'une deuxième intervention radicale peut être proposée plus tardivement à une femme ayant surmonté son infertilité et/ou atteint l'âge de la ménopause. Elle garde cependant des indications : patientes ne pouvant pas bénéficier d'un traitement médical continu, ou non améliorées en pré-opératoire par celui-ci, symptômes digestifs prédominants *(sub-occlusion)*, âge jeune et désir de fertilité. Elle s'impose enfin en cas de lésion rectale étendue, d'infiltration sigmoïdienne, ou de lésions multiples.

Le ***shaving*** est un « pelage » de la paroi antérieure du rectum infiltrée par le nodule profond au contact. Cette technique entraîne peu de complications et, à son décours, il y a peu ou pas de patientes aggravées notamment par la survenue de symptômes digestifs « de novo ». Elle n'a que très peu d'effet sur la constipation et son taux de récidive est probablement plus élevé que celui observé après résection segmentaire (5-10 %). Le *shaving* est donc destiné aux patientes non désireuses d'une grossesse même à long terme, qui peuvent bénéficier d'un traitement médical continu, et dont les symptômes ont été améliorés par celui-ci en pré-opératoire *(45, 46)*. Il peut donc se définir comme un bon traitement de première ligne des nodules de moins de 2 cm de diamètre ou de 2 à 4 cm sans atteinte de la sous-muqueuse *(bonne indication des nodules de la séreuse ou musculeuse de moins de 2 cm et sans développement net sur la circonférence)*, mais il ne peut pas être réalisé en cas de lésion sigmoïdienne. Il est parfois la première étape d'un traitement en deux temps.

La **nodulectomie** dont la **résection discoïde** est la version la plus usitée, et d'autres techniques en cours d'évaluation, sont plus rarement réalisées *(46)*. Parmi les inconvénients de la résection discoïde il faut compter la difficulté des sutures et un taux de fistules proche de celui des résections segmentaires, mais aussi le taux élevé de résections microscopiques incomplètes. Elle concernerait théoriquement les patientes avec des atteintes de taille intermédiaire limitée dans l'épaisseur de la musculeuse et sur la circonférence, et qui ne sont pas améliorées par le traitement médical pré opératoire ou ne peuvent pas bénéficier d'un traitement continu, tout en ayant un désir de fertilité.

Les indications respectives de ces interventions, tout comme la question récurrente « faut-il ou ne faut-il pas opérer ? » sont quotidiennement débattues, et deux situations particulières peuvent illustrer la complexité de ce choix. La première serait le cas d'une patiente jeune ayant de lourdes complications ou des symptômes invalidant apparus après chirurgie radicale. L'autre correspondrait à une abstention chirurgicale prolongée au profit d'un traitement médical long, notamment pour infertilité, et donnant lieu au fil des années à une aggravation, privant la patiente d'une chirurgie conservatrice qui aurait été possible si elle avait été envisagée plus précocement. L'adage « chirurgie raisonnée, ni trop hâtive, ni trop tardive » se justifie donc pleinement. L'endométriose peut s'aggraver même sous traitement hormonal (42). Le traitement médical n'est que suspensif, donc si on choisit de ne pas opérer, il faut insister sur l'importance d'un suivi médical régulier.

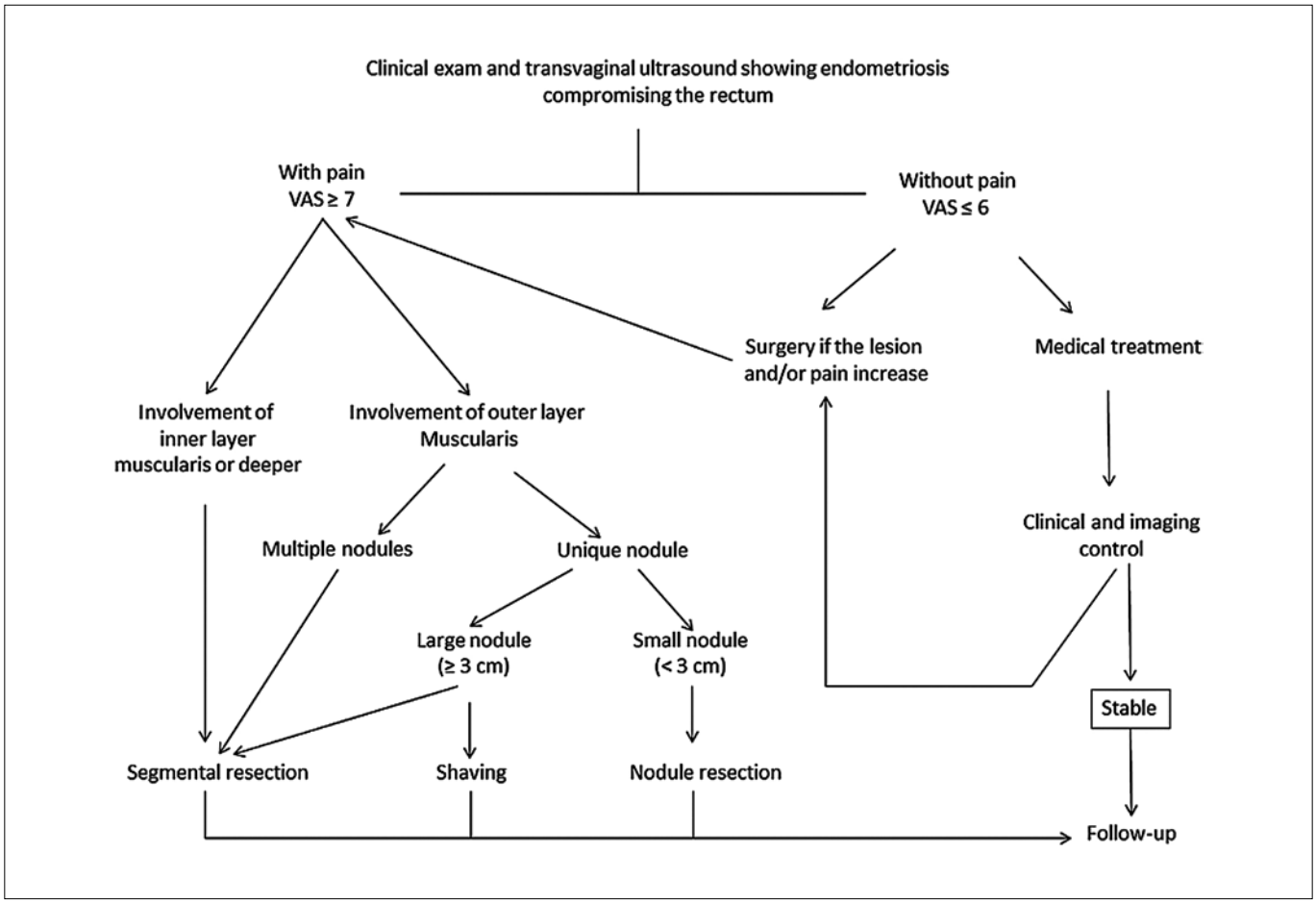
Les indications thérapeutiques dépendent de nombreux facteurs :

1/ propres à la **patiente** *(histoire clinique et souhaits de la patiente particulièrement en termes de grossesse, pathologies associées, symptômes, traitements contre indiqués ou déjà réalisés...)*

2/ en rapport avec **l'anatomie *lésionnelle*** *(taille, nombre, localisation sur le rectum et ou le sigmoïde)*

3/ liés à la **cinétique d'évolution** de la lésion qui n'est que très rarement linéaire. L'usage actuel suggère une prise en charge graduée commençant par les thérapeutiques les moins morbides, tant pour le traitement des douleurs que pour celui de l'infertilité. Un des schémas les plus consensuels désormais est celui du recours premier à un traitement médical optimal des symptômes *(douleurs et infertilité surtout, trouble digestifs et urinaires fonctionnels)*, la chirurgie sous la forme d'une exérèse radicale avec hystérectomie, venant en seconde intention parfois même à l'approche de la ménopause ou une fois celle-ci avérée. Cette prise en charge sur le long terme justifie des consultations spécialisées régulières, avec une appréciation objective possible des douleurs, utilisant les **É**chelles **V**isuelles **A**nalogiques. Le *shaving* tend à être le plus souvent proposé du fait de bons résultats sur le contrôle des douleurs, la fertilité, et la qualité de vie, au prix d'un risque théorique plus élevé de récidives, celles-ci pouvant être traitées médicalement et/ou donner lieu à une seconde intervention plus à distance. Pour les patientes chez lesquelles les douleurs sont prépondérantes, les orientations thérapeutiques sont résumées dans l'algorithme (**figure 7**). Lorsque même en présence d'une atteinte colo-rectale, l'infertilité est le problème principal, il a été admis que la PMA pouvait donner de bons résultats sous réserve de l'absence de facteurs péjoratifs : *adénomyose associée, taux abaissé d'hormone anti-mullérienne, et âge supérieur à 35 ans*. En règle plus générale, chez de jeunes patientes infertiles, la chirurgie peut aussi être proposée précocement ou s'imposer après deux échecs de FIV *(53)*

Figure 7 : Choix thérapeutique en cas d'endométriose profonde douloureuse pour laquelle un traitement chirurgical est éventuellement indiqué *Abrao MS Reproduction Update, 2015 Vol.21, No.3 pp. 329–339.*



Conclusion

La localisation la plus fréquente de l'endométriose digestive est l'infiltration colo-rectale, elle peut compliquer l'endométriose profonde dans 15 % des cas environ. Elle se définit histologiquement pas l'infiltration de la musculeuse digestive et s'accompagne de difficultés en terme de diagnostic clinique justifiant un interrogatoire et un examen clinique rigoureux et le recours facile à l'imagerie. Si l'ETV tend à devenir l'examen de première ligne, l'IRM et l'EER sont utiles chez les patientes pour lesquelles un traitement chirurgical est envisagé. Les recherches cliniques en cours tendent à définir un véritable « phénotypage » de l'endométriose, afin de la diagnostiquer précocement et d'optimiser les traitements avec une option médicale privilégiée et un recours à la chirurgie limitée aux indications incontournables *(12)*.

Références

1. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol* 1987; 69:727–30.
2. Wills HJ, Reid GD, Cooper MJ, Morgan M. Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: a review. Aust NZJ Obst Gynecol. 2008; 48(3): 292-5. doi :10.1111/j.1479-828X.2008.00871.x
3. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Sep;104(9):1014-8
4. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis, surgical implications and proposition for a classification, Human Reprod 2003;18:157-61.
5. Guerriero S, Condous G, Van den Bosch T, *et al.* Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Sep;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955. Epub 2016 Jun 28.
6. Kamergorodsky G, Ribeiro PA, Galvao MA, Abrao MS, Donadio N, *et al.* Histologic classification of specimens from women affected by superficial endometriosis, deeply infiltrating endometriosis, and ovarian endometriomas Fertil Steril 2009; 92: 2074–2077.
7. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, *et al.* Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. Hum Reprod Update. 2011 May-Jun;17(3):311-26. doi: 10.1093/humupd/dmq057. Epub 2011 Jan 13.
8. Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, *et al.* Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients - A case-cohort study. BMC Womens Health. 2015 Aug 13;15:59. doi: 10.1186/s12905-015-0213-2.
9. Roman H, Prise en charge de l'endométriose douloureuse. Recommandation pour la pratique clinique : l'endométriose J Gynecol Obst Bio Reprod (Paris) 2007; 36: 141-50.
10. Roman H, Ness J, Suciu N, Bridoux V, Gourcerol G, *et al.* Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod* 2012; 27:3440–3449.

11. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, *et al.* Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. Reprod Sci. 2014 Aug;21(8):1027-1033. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24532217

12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, and Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nature Reviews Endocrinology https://doi.org/10.1038/ s41574-019-0245-z

13. Roman H, Bourdel N, Hochain P, Opris I, Pirot N, *et al.* Endométriose colo-rectale diagnostic et traitement certitudes et interrogations – EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastroenterologie, 9-061-A-80, 2010.

14. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. Ann N Y Acad Sci. 2002 Mar955:252-64; discussion 293-5, 396-406.

15. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, *et al.* Endometriosis Fertility Index or classification of the American Society of Reproductive Medicine for post operative endometriosis patients with infertility which is more relevant? Gynecol Obstet Fertil. 2015 Dec.43(12):806-9. doi: 10.1016/j.

16. Trippia CH, Zomer MT, Terazaki CR, Martin RL, Ribeiro R, *et al.* Relevance of Imaging Examinations in the Surgical Planning of Patients with Bowel Endometriosis. Clin Med Insights Reprod Health. 2016; 10: 1–8.

17. Desplats V, Vitte RL, Du Cheyron J, Roseau G, Fauconnier A, Moryoussef F. Preoperative rectosigmoid endoscopic ultrasonography predicts the need for bowel resection in endometriosis. World J Gastroenterol. 2019 Feb 14;25(6):696-706. doi: 10.3748/wjg. V 25. i6.696.

18. Chattot C, Huchon C, Paternostre A, Du Cheyron J, Chouillard E, *et al.* ENDORECT: a preoperative score to accurately predict rectosigmoid involvement in patients with endometriosis. Hum Reprod Open. 2019 Apr 3;2019(2): hoz 007. doi: 10.1093/hropen/hoz007. Collection 2019.

19. Gauche Cazalis C, Koskas M, Martin B, Palazzo L, Madelenat P, *et al.* Preoperative imaging of deeply infiltrating endometriosis in: Transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging Gynecol Obstet Fertil 2012; 40: 634-41.

20. Chen YH, Wang DB, Guo CS. Accuracy of Physical Examination, Transvaginal Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Rectal Endoscopic Sonography for Preoperative Evaluation of Rectovaginal Endometriosis. Ultrasound Q. 2019 Mar;35(1):54-60. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000428.

21. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, *et al.* Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Human Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Reproduction Update, Vol.21, No.3 pp. 329–339, 2015.

22. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. Fertil Steril. 2017 Dec;108(6):886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026.

23. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, *et al.* Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 13;7:CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281.

24. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography indeep infiltrating endometriosis. Medicine 2018: Feb; 97(8): e9536. Published online 2018 Feb 23. doi: 10.1097/MD.0000000000009536 x.

25. Piketti MN, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische A, Roseau G, *et al.* Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination *Human Reproduction,* Volume 24, Issue 3, March 2009, Pages 602–607, https://doi.org/10.1093/humrep/den405.

26. Holland TK, Cutner A, Saridogan E, Mavrelos D, Pateman K, *and al*. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? a multicentre diagnostic accuracy study BMC Womens Health. 2013; 13: 43. Published online 2013 Oct 29. doi: 10.1186/1472-6874-13-43.

27. Rosefort A, Huchon C, Estrade S, Paternostre A, Bernard JP, *et al.* Is training sufficient for ultrasound operators to diagnose deep infiltrating endometriosis and bowel involvement by transvaginal ultrasound. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2018 A^r 11.pii: S2468-7847(17)30259-3.

28. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, *et al.* Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis Hum Reprod. 1998 Aug13(8): 2266-70.

29. Roseau G, Dumontier I, Palazzo L, Chapron C, Dousset B, *et al.* Rectosigmoid endometriosis endoscopic ultrasound features and clinical implications. Endoscopy. 2000 Jul;32(7):525-30.

30. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 Feb;11(1):50-4.

31. Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, *et al.* Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum. Endoscopy 2005; 37: 357-61.

32. Bahr A, De Parades V, Gadonneix P, Etienney I, Salet-Lizée D, *et al.* Endorectal ultrasonography in predicting rectal wall infiltration in patients with deep pelvic endometriosis: a modern tool for an ancient disease. Dis Colon Rectum 2006 Jun;49 (6):869-75.

33. Rossi L, Palazzo L, Yazbeck C, Walker F, Chis C, *et al.* Can rectal endoscopic sonography be used to predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Mar; 43(3): 322-7. doi: 10.1002/uog.12535.

34. James TW, Fan YC, Schiff LD, Gangarosa LM. Lower endoscopic ultrasound in preoperative evaluation of rectosigmoid endometriosis. Endosc Int Open. 2019 Jun;7(6): E837-E840. doi: 10.1055/a-0901-7259. Epub 2019 Jun 12.

35. Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, *et al.* Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Aug;24(2):175-9.

36. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, *et al.* Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis Fertil Steril. 2009 Dec;92(6):1825-33.

37. Kanté F, Belghiti J, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Bazot M, *et al.* Comparison of the accuracy of rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal endometriosis Gynecol Obstet Fertil Senol 2017 Mar;45(3):131-136.

38. Roseau G. Recto-sigmoid endoscopic-ultrasonography in the staging of deep infiltrating endometriosis. World J Gastrointest Endosc. 2014 Nov 16;6(11):525-33. doi: 10.4253/wjge. v6. i1 1.525. Review.

39. Guerriero S, Ajossa S, Pascual MA, Rodriguez I, Piras A, *et al.* Ultrasonographic soft markers for the detection of rectosigmoid endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Apr 11. doi: 10.1002/uog.20289. [Epub ahead of print]

40. Giudice LC, Kao LC. Endométriosis. Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447): 1789-99. Review.

41. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, Knabben L, Gloor B, *et al.* Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93:1262-67.

42. Millochau JC, Abo C, Darwish B, Huet E, Dietrich G, *et al.* Continuous Amenorrhea May Be Insufficient to Stop the Progression of Colorectal Endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2016 Jul-Aug;23(5):839-42. doi: 10.1016/j.jmig.2016.04.008. Epub 2016 Apr 26.

43. Azoulay C, Bardy C, Lassere M, Brun JL. Traitements médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). EMC (150-A-15) Doi: 10.1016/S024661064(17)67531-5.

44. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG_IUD) for symptomatic endometriosis following surgery, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD005072. doi: 10.1002/14651858.CD005072.pub3. Review.

45. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? Fertil Steril. 2017 Dec;108(6):931-942. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.006.

46. Roman H, Vassilieff M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, *et al.* Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. Hum Reprod. 2011 Feb;26(2):274-81. doi: 10.1093/humrep/deq332. Epub 2010 Dec 2.39

47. Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer AE, Roseau G, Arkwright S, Chapron C. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study... Ann Surg. 2010 May;251(5):887-95. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9722d.

48. Bourdel N, Comptour A, Bouchet P, Gremeau AS, Pouly JL, *et al.* Long-term evaluation of painful symptoms and fertility after surgery for large rectovaginal endometriosis nodule: a retrospective study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Feb;97(2):158-167.

49. Bassi MA, Podgaec S, Dias JA Jr, D'Amico Filho N, Petta CA, *et al.* Quality of life after segmental resection of the rectosigmoid by laparoscopy in patients with deep infiltrating endometriosis with bowel involvement. J Minim Invasive Gynecol 2011;18:730–733.

50. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, *et al.* Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. BJOG 2011; 118: 292–298.

51. Soto E, Catenacci M, Bedient C, Jelovsek JE, Falcone T. Assessment of Long-Term Bowel Symptoms After Segmental Resection of Deeply Infiltrating Endometriosis: A Matched Cohort Study. J Minim Invasive Gynecol. 2016 Jul-Aug;23(5):753-9. doi: 10.1016/j.jmig.2016.03.004. Epub 2016 Mar 11.

52. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, *et al.* Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. Obstet Gynecol. 2014 Oct;124(4):709-17. doi: 10.1097/ (13).

53. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, *et al.* Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. Hum Reprod 2012; 27:1043-1049.

5.

Les cinq points forts

- L'endométriose colorectale concerne environ 15 % des patientes atteintes d'endométriose profonde ; elle en est une forme particulière.
- Le diagnostic d'endométriose profonde et celui d'atteinte colorectale sont suspectés sur des signes cliniques ; ils doivent être confirmés par l'imagerie non invasive (échographie trans vaginale, IRM pelvienne, échoendoscopie rectale).
- Le retentissement peut être majeur sur la qualité de vie en raison des douleurs et de l'infertilité.
- La prise en charge repose avant tout sur le traitement médical ; elle doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire, supervisée par un centre expert. La chirurgie est nécessaire en cas de lésions colorectales occlusives, d'absence d'efficacité des traitements médicaux, et de complications imposant un geste urgent ; la coelioscopie à visée purement diagnostique est à déconseiller.
- L'échoendoscopie rectale peut être utile au diagnostic d'atteinte colo-rectale ; elle s'intègre dans le cadre d'un bilan préopératoire.

Vaccin contre le papilloma virus : de l'AMM au pragmatisme

Laurent ABRAMOWITZ

Service de gastroentérologie - Proctologie médico-chirurgicale - Hôpital Bichat et cabinet Libéral - Paris
laurent.abramowitz@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différents vaccins anti-HPV disponibles en France et les effets secondaires
- Connaître les indications recommandées de la vaccination anti-HPV en France et à l'étranger
- Quel avenir pour cette vaccination ?

LIENS D'INTÉRÊT

TAKEDA, ABBVIE, Fcare, MSD vaccin

MOTS-CLÉS

Vaccin HPV, recommandations, prévention

Pourquoi un vaccin anti-HPV ?

Le virus HPV (**figure 1**) est responsable de la première infection sexuellement transmissible dans le monde. Plus de 150 génotypes sont référencés. Ce virus à ADN double brin circulaire contamine les organes génitaux féminins et masculins, l'anus et la bouche lors des contacts intimes. La prévalence de cette infection anale est par exemple de 34 % chez les patients ayant eu une coloscopie (43 % des femmes et 24 % des hommes) (1). La persistance de ce virus est fluctuante dans le temps avec une clairance dont les mécanismes sont peu connus avec cependant un rôle particulièrement péjoratif de l'immunodépression. Lorsqu'il persiste, ce virus peut être responsable de condylomes (**figure 2**), en dysplasie de bas puis de haut grade (**figure 3**) et enfin de cancers (carcinome épidermoïde) (**figure 4**) des différents organes contaminés. Il existe plusieurs génotypes de virus HPV associés à des lésions plus ou moins sévères (génotypes 6 et 11 pour les condylomes ano-génitaux, 16 et

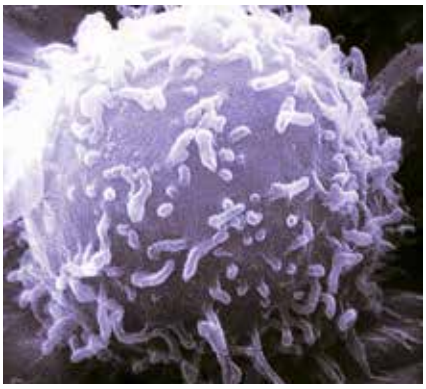


Figure 1 : Photo du serial killer → Virus HPV (wanted)

Figure 2 : Condylomes anaux

Figure 3 :Dysplasie de haut grade de la marge anale

Figure 4 : Carcinome épidermoïde de l'anus

Figure 5 : Dermite radique (quasiment systématique après radiothérapie) avec sténose anale responsable d'incontinence anale

Figure 6 : Nécrose post radique

18 pour 80 % des cancers ano-génitaux et 31, 33, 45, 52, 58... pour les autres). Le délai entre une infection HPV et le cancer varie de 20 à 40 ans (plus court en cas d'immunodépression). Il a été évalué que ce virus était ainsi responsable d'environ 1,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers en France en 2015 (2).

Un autre travail français (3) récemment publié rapportait ainsi 7 597, 149 et 748 femmes hospitalisées pour respectivement un cancer cervical, vulvaire et vaginal en 2013, avec 3 120, 522 et 323 nouveaux cas. Pour le cancer de l'anus 4 153 patients avaient été hospitalisés en 2013 dont 1 661 nouveaux cas. L'INCA note par ailleurs une incidence de ce cancer qui augmente de 5,7 % par an sur la période 2010-2018. Au niveau ORL, 9 157 (76 % d'hommes) patients porteurs de cancers attribuables à l'HPV ont été hospitalisés en 2013 (3) avec une difficulté particulière : l'absence de lésions précancéreuse dépistable. Tous ces cancers sont responsables d'une mortalité allant de 20 à 40 % avec des séquelles fonctionnelles définitives pour les survivants, souvent majeures (**figures 5 et 6**).

Un dépistage (frottis cytologique actuellement remplacé par frottis HPV) existe depuis longtemps pour les femmes au niveau du col utérin mais n'empêche pas 1 100 décès par an en France.

Au niveau anal, le seul dépistage recommandé concerne les patients infectés par le VIH (4). En effet, cette population est la plus exposée au risque de pathologies due à l'HPV avec 25 % de condylomes anaux (5), une dysplasie de haut grade dans 9, 18 et 24 % respectivement chez les femmes, les hétérosexuels et les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) (6-8) et un risque de cancer anal multiplié par 13 à 110 par rapport à la population générale (**tableau 1**).

Tableau 1 : Risques relatif de cancers anaux selon les populations

Populations	Risque relatif de cancer anal
Homosexuel VIH	110
Hétéro VIH	50
Femme VIH	13
Homo non VIH	40
Transplanté (petite série)	100
Femme non VIH avec CIN3/cancer du col	2-16

Il est ainsi recommandé de réaliser un examen proctologique comprenant une inspection de la marge anale, un toucher rectal et une anuscopie (standard) pour les HSH et pour tous les patients ayant un antécédent de lésion ano-génitale dues à l'HPV. En cas de normalité de ce dépistage, il pourra être réalisé de nouveau tous les 1 à 3 ans en fonction essentiellement du nombre de partenaires. Il n'existe pas de recommandation pour les autres catégories à sur- risque de cancer de l'anus (**tableau 1**). Si l'on voulait élargir ce dépistage, un très grand nombre de personnes serait éligible. En effet, en France, on estime que 150 000 personnes vivent avec le VIH dont environ 61 000 HSH. Par ailleurs la population des HSH non VIH a été estimée à 4,0 % des hommes de 18 à 69 ans (fourchette basse), ce qui représenterait environ 870 000 hommes, auxquels il faudrait ajouter les patients transplantés (26 000 nouveaux cas/an), les patients sous immunosuppresseurs et les femmes avec antécédent de dysplasie sévère du col utérin (30 000 nouveaux cas/an) ou de cancer du col (3 000 nouveaux cas/an). Cette épidémiologie imposerait donc la mise en place d'un large dépistage mais, compte tenu de nos ressources, nous ne pourrons endiguer ces pathologies qu'en agissant en amont avec une prévention primaire.

Vaccins anti-HPV disponibles en France et leur efficacité

Le Cervarix des laboratoires Glaxo-Smithkline protège contre les HPV de génotype 16 et 18.

Le Gardasil 4 des laboratoires MSD vaccin protège contre les HPV 16, 18, 6 et 11.

Le Gardasil 9 des laboratoires MSD vaccin (disponible depuis 2 ans), protège contre les HPV 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, et 58.

Tous ces vaccins ont pour objectif d'empêcher l'apparition des cancers secondaires à l'infection HPV 16 et 18 qui sont responsables de 70 % des cancers du col et 80 % des cancers de l'anus. Le Gardasil 4 permet en plus une protection contre les HPV 6 et 11 responsables des condylomes. Le

dernier vaccin Gardasil 9 permet d'espérer d'élargir la protection contre 20 % supplémentaires de cancers du col utérin (9) et 10 % de cancers de l'anus(10).

Ces vaccins sont une synthèse des protéines L1 de la capside (enveloppe) du virus, ils sont donc « inactifs ». L'objectif est de stimuler la fabrication d'anticorps contre les virus HPV en cas de contact avec le vrai virus. L'efficacité a d'abord été démontrée sur le plan immunologique. Puis de très importantes études randomisées *versus* placébo ont démontré le bénéfice clinique en termes de lésions pré-cancéreuses sur le col et l'anus (11) notamment dans la vraie vie, dans les pays avec une bonne couverture vaccinale depuis suffisamment d'années. Ainsi, en Australie où la couverture vaccinale dépasse les 80 % depuis plus de 10 ans, l'incidence des condylomes génitaux a chuté de 73 % chez les filles de 21 à 30 ans et de 93 % chez les moins de 21 ans (12). Même évolution avec les dysplasies sévères du col : on note une baisse de leur incidence de 73 et 75 % respectivement au Danemark et en Suède (13).

Enfin, une étude du registre finlandais vient de démontrer le bénéfice en termes de prévention du cancer du col utérin. 9 529 jeunes filles vaccinées (vaccins bi et quadrivalent) entre 14 et 19 ans ont été comparées avec 17 838 jeunes filles non-vaccinées contre les HPV. Dix cas de cancers liés à HPV (8 cancers du col, 1 cancer de la vulve et 1 cancer ORL) sont survenus dans le groupe non-vacciné *versus* 0 dans le groupe vacciné (14).

Dangerosité des vaccins HPV ?

Nous revivons actuellement les mêmes tourments de la vaccination de l'hépatite B et de la rubéole à leurs débuts. Alors que l'absence de dangerosité du vaccin HPV est clairement démontrée, le taux de couverture chez les jeunes filles Françaises oscille entre 25 et 17 % avec une rechute après chaque « fake news ». Pour de multiples raisons (15), la majorité a une plus grande peur d'un risque potentiel immédiat non avéré que des pathologies gravissimes pouvant être évitées dans un futur lointain (15 à 40 ans ici). La parole de quelques non-spécialistes isolés portera autant, voire plus, que 50 sociétés savantes représentant des dizaines de milliers de médecins (appel des 50 sociétés savantes ou syndicats médicaux : SNFGE, SNFCP, FFCD, SYNMAD, OMS, académies de médecine et de pharmacie, sociétés de pédiatrie et de gynécologie...) (16). Même l'avis de l'OMS n'a pas plus de valeur qu'un beau parleur, sur les réseaux sociaux ou dans les médias grands publics. Dans ce milieu, aucune hiérarchie des niveaux de preuves n'est respectée. Le dernier qui parle, ou le plus roublard, occupe le premier plan et dans le cas le moins péjoratif, sème le doute. Or, alors que 80 pays ont introduit la vaccination HPV dans leurs programmes nationaux de vaccination depuis 2006 avec plus de 270 millions de doses vendues, toutes les études de pharmacovigilance concluent sur l'absence de dangerosité de ce vaccin. Même la très prudente revue « Prescrire » concluait en 2015 sur l'absence de signal péjoratif (17).

Enfin, la dernière revue de la Cochrane sur le sujet, ayant analysé 26 essais contrôlés randomisés et inclus plus de 73 000 femmes, concluait que la vaccination HPV était sûre et sans augmentation du risque des effets indésirables par rapport au placébo (18).

Recommandations des vaccins anti-HPV

Les recommandations françaises ont changé une dizaine de fois en 12 ans. Les dernières issues du calendrier des vaccinations sont :

Pour les filles en France

- *Avec le vaccin bivalent (16 et 18)* :
  - Vaccination initiée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 mois.
  - Vaccination initiée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées à 0, 1 et 6 mois.
- *Avec le vaccin quadrivalent (16, 18, 6 et 11) :*
  - Vaccination initiée entre 11 et 13 ans révolus : 2 doses espacées de 6 mois.
  - Vaccination initiée entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses administrées à 0, 2 et 6 mois.
- *Avec le vaccin nonavalent (16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58)*
  - Vaccination initiée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 à 13 mois
  - Vaccination initiée entre 15 et 19 ans révolus : 3doses administrées à 0, 2 et 6 mois.

Pour les HSH en France

La vaccination HPV par quadrivalent ou nonavalent est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans en prévention des lésions pré-cancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes.

Le vaccin peut être proposé dans les CeGIDD (Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic) ainsi que dans les centres publics de vaccination afin de permettre un accès gratuit. Cependant, jusqu'à présent, bon nombre de ces centres n'avaient pas le budget pour le mettre à disposition. Mais une prescription sur simple ordonnance permet sa délivrance en pharmacie. Le schéma vaccinal est alors de 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Pour les patients immunodéprimés en France

La vaccination HPV est recommandée chez les garçons et les filles de 11 à 19 ans avec 3 doses administrées à 0, 2 et 6 mois.

Recommandations pour la vaccination HPV en Europe et dans le monde en 2019

(**tableau 2** en page suivante)

Avenir de cette vaccination ?

Élargir la couverture vaccinale des filles

Il est admis que l'on peut espérer faire disparaître la plupart des maladies dues au virus HPV si la couverture vaccinale des filles dépasse les 80 %. En effet, si toutes les filles sont vaccinées, elles ne contamineront pas les garçons et réciproquement. Notre premier objectif est donc d'augmenter le taux actuel de couverture vaccinale stagnant à 20 % en France depuis plus de 10 ans. Mais, la communication sur ce vaccin est difficile

Tableau 2 : Recommandations pour la vaccination HPV en Europe et dans le monde en 2019

	Cibles	Age (ans)
Vaccination universelle recommandée et financée :		
- Italie	Filles et garçons	12 (remb selon régions)
- Belgique	Filles et garçons	12-14 (remb selon régions)
- Autriche	Filles et garçons	9-11
- Suisse	Filles et garçons	11-14
- Croatie	Filles et garçons	14-15
- République tchèque	Filles et garçons	13-14
- Allemagne	Filles et garçons	9-14
- Norvège	Filles et garçons	9-14
- Slovaquie	Filles et garçons	13
- Danemark	Filles et garçons	12-14
- Suède	Filles et garçons	10-12
- Royaume Uni	Filles et garçons	11-14
Vaccination universelle recommandée (non financée) :		
- Pologne	Filles et garçons	Avant initiation sexualité
- Serbie	Filles et garçons	9-13
Vaccination universelle recommandée mais financée que pour les filles :		
- Irlande	Filles et garçons	12-13
- Hongrie	Filles et garçons	12-12
- Finlande	Filles et garçons	11-12
Vaccination sexuée recommandée et financée :		
- France	Filles	11-13 ou 14 (selon vaccin)
- Grèce	Filles	11-14
- Portugal	Filles	10
- Bulgarie	Filles	12-13
- Estonie	Filles	12-14
- Slovenie	Filles	11-12
- Pays-Bas	Filles	12
- Macédoine	Filles	12
- Lithuania	Filles	11
- Espagne	Filles	Selon les régions
- Roumanie	Filles	?
Aux USA, au Canada et en Australie les garçons et les filles sont vaccinés.		
En Afrique, où l'homosexualité est pénalisée (peines de prison), la vaccination en est à ses débuts, en commençant en général par les filles.		
Dans le monde, 38 pays vaccinent les garçons en plus des filles.		

à mettre en place dans notre pays. Les laboratoires, qui auraient les financements, n'ont pas le droit de communiquer et sont immédiatement stigmatisés s'ils interviennent. Les professionnels de santé spécialistes de la question ont peu de temps à consacrer à la communication et sont attaqués pour « conflit d'intérêt » à la moindre prise de parole dans le grand public. Il reste donc un large champ à une infime minorité d'opposants très agressifs, experts uniquement en... communication et en réseaux sociaux, qui semblent avoir beaucoup de temps libre pour attaquer et s'opposer un peu à tout (dont les vaccins). Cependant, un quatrième interlocuteur pourrait être les pouvoirs publics qui ont le droit et la légitimité de mettre en place et communiquer sur les préventions recommandées dans un système de soins d'état. Plusieurs stratégies ont montré leur efficacité dans notre pays et ailleurs : la récente campagne avec les 11 vaccins obligatoires ont permis un décollage de ces vaccinations grâce à un message fort sans équivoque sur la prévention primaire; la vaccination à l'école permet d'obtenir des couvertures vaccinales de plus de 85 % (exemple du Royaume-Uni) ; la vaccination universelle (garçon et filles) simplifie les messages et évite de créer des questionnements existentiels...

Élargir la vaccination aux garçons

La vaccination des garçons est maintenant recommandée depuis 3 ans mais uniquement chez les HSH. L'avantage est de cibler les garçons les plus à risque de lésions dues à l'HPV (condylomes, dysplasie anale, cancers anaux, du pénis et ORL). Mais l'âge recommandé est limitant car l'homosexualité se révèle et s'accepte le plus souvent après la puberté, voire au-delà de 26 ans. De plus, les hétérosexuels masculins ne sont pas protégés d'une infection provenant de 80 % de filles non vaccinées et les filles non vaccinées ne sont pas protégées des garçons non vaccinés.

La sexualisation des vaccins crée de nombreux questionnements freinant la mise en place de cette protection. La vaccination peut ainsi poser des problèmes à des parents craignant de donner ainsi un passeport pour la sexualité de leurs jeunes enfants de 11 ans, ou poser des problèmes pour la reconnaissance précoce de l'homosexualité de leur garçon. Les taux de couverture vaccinale de 15 % chez les HSH après 3 ans de recommandation, confirme ces difficultés. Dans le passé, l'exemple de la rubéole a démontré que la vaccination sexuée, non universelle, ne fonctionne pas. En effet, cette vaccination n'était proposée que chez les filles pour prévenir les risques de fœtopathie. Après 20 ans d'échec d'éradication de cette pathologie, la rubéole n'a disparu que lorsque la vaccination a été proposée chez les garçons et les filles à la fin des années 80, confirmant que la vaccination sexuée, pour diminuer les coûts de moitié, ne fonctionne pas. Pourtant, même sur le plan économique, des arguments existent pour une vaccination non sexuée. Buisson *et al.* ont démontré depuis longtemps que les pays ayant une couverture vaccinale < 50 % bénéficieraient de la vaccination mixte (19). D'autres auteurs concluaient qu'il est plus coûteux d'augmenter la couverture vaccinale des filles que de l'étendre aux garçons (20).

Ces arguments sont de plus en plus entendus par des pays recommandant une vaccination universelle (voir chapitre ci-dessus). Actuellement, 38 pays l'ont adopté, et nous espérons que cela sera le cas pour la France en 2020 (avis de l'HAS en attente).

Élargir l'âge de la vaccination

La tendance va dans un plus grand élargissement des populations à vacciner avec des travaux montrant un bénéfice chez des femmes et des hommes avec antécédents de dysplasie sévère. En effet, dans une série de 536 patientes vaccinées ou non après conisation pour dysplasie sévère, le taux de récidive était diminué de 80 % dans le bras vacciné (21). Au niveau de l'anus, des études vont également dans le même sens. Ainsi, 313 HSH d'âge moyen 42 ans (26-76 ans) ont été vaccinés (116 patients) ou non (197 patients). 103 avaient un antécédent de condylomes anaux, sans différence entre les 2 bras, et sans récidive depuis au moins un an. Après un suivi de 2 ans et demi, 8,6 % des patients vaccinés ont récidivé leurs condylomes contre 18,8 % des non vaccinés. Ce travail montre ainsi le bénéfice potentiel de la vaccination chez les HSH au-delà de l'âge recommandé jusqu'à présent (22). La même équipe a suivi 202 patients HSH non infectés par le VIH avec antécédent de dysplasie anale sévère. Quatre-vingt-huit (44 %) ont été vaccinés (âge moyen : 37,5 ans) et 114 (56 %) ne l'ont pas été (âge moyen : 42,6 ans). Le taux de récidive de dysplasie sévère était plus élevé dans le bras non vacciné (15,7 pour 100 personnes-année *vs* 10,7). En analyse multivariée, la positivité d'un test anal HPV oncogène était significativement associée à un sur-risque de récidive de dysplasie sévère (RR à 1 an =3,78 ; 2 ans = 4,06 et 3 ans = 4,19) alors que la vaccination diminuait significativement le risque de récidive de cette lésion pré-cancéreuse (RR à 1 an = 0,42, 2 ans = 0,50 et 3 ans = 0,52) (23).

Ces résultats seront à confirmer avec des études randomisées à plus grande échelle. Mais, alors que les vaccins disponibles n'ont, en théorie, pas d'activité thérapeutique, ces résultats questionnent sur les modes d'action potentiels : protection contre les virus n'ayant pas déjà infecté le patient (notamment avec le vaccin nonavalent), ou contre les virus ayant été éliminés dans la vie du patient, rôle des variants génotypiques ou des interactions immunitaires... ?

D'ores et déjà, 4 pays recommandent une vaccination après conisation : les USA, l'Italie, une région espagnole et l'Autriche.

Conclusions

Le vaccin contre le *papilloma virus* humain a démontré son efficacité pour prévenir les nombreuses maladies dues à ce virus. Mais sa mise en œuvre, en France, reste très largement insuffisante alors qu'il a démontré son innocuité dans les très nombreuses évaluations disponibles sur le sujet. Cette situation est liée à une communication parfois irrationnelle responsable de la poursuite de cette épidémie qui pourrait être endiguée. Les recommandations françaises actuelles sont de vacciner les jeunes filles et les garçons homosexuels (jusqu'à 26 ans). Le dernier rapport de l'HAS recommande d'élargir la vaccination à tous les garçons et les filles. Certaines données récentes laissent espérer un bénéfice chez les patients déjà infectés.

NB : À l'heure où ce document va être publié, des recommandations HAS pour l'élargissement de la vaccination contre les *Papillomavirus* aux garçons ont été émises (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons). Son remboursement est en cours d'obtention.

Bibliographie :

1. Lucine Vuitton, Elise Jacquin, Anne-Laure Parmentier, *et al.* Clin Gastroenterol hepatol 2018;16:1768-76.
2. Shield KD, Marant Micallef C, De Martel C, Heard I, Megraud F, *et al.* New cancer cases in France in 2015attributable to infectious agents: a systematic review and metaanalysis. Eur J Epidemiol. Mars 2018;33(3):263–74.
3. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barraco M, Bergeron C, Catella L, *et al.* Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France; PLoS One 2018.
4. Rapport Morlat 2017. chapter 16, «HPV anal infection». https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts
5. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, *et al.* Determinants of macroscopic anal cancer and pre-cancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. Colorectal Dis. 2016 Feb 20. doi: 10.1111/codi.13304. PMID: 26896041.
6. Coutlee F, De Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. Sex Health 2012; 9: 547- 55.
7. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, *et al.* High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. Ann Intern Med. 2003 Mar 18;138(6):453-9.
8. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, *et al*, Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):487-500.
9. De Sanjosé S and Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11:1048–1056.

10. Alemany L and HPV VVAP Study Group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. Int J Cancer. 2015;136:98–107

11. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, *et al*. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.

12. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, *et al*. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013;346:f2032

13. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, *et al*. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. Int J Cancer. 2016;138:2867-2874.

14. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, *et al*. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer. Letter to editor. 26 Dec 2017

15. Gerald Bronner. La démocratie des crédules. Editions PUF.

16. Collectif de 50 Académies, Collèges, Sociétés et Syndicats médicaux. Infections et cancers dus aux *papillomavirus* (HPV) en France - « Appel de 50 » pour un dépistage et une vaccination universelle contre le papillomavirus ». 20 Mars 2019.

17. Prescrire 2015; 35 (375) 19-29.

18. Arbyn M, Xu L. I. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. Expert Rev Vaccines. 2018 Dec;17(12):1085-1091

19. Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. J Inf Dis, 2011, 204;372-6.

20. Kim J, Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. BMJ. 2009 Oct 8;339:b3884. doi: 10.1136/bmj.b3884.

21. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, *et al*. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. Gynecol Oncol. 2018 Nov;151(2):229-234.

22. Swedish KA, Goldstone SE. (2014) Prevention of Anal Condyloma with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Older Men Who Have Sex with Men. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e93393. doi: 10.1371/journal.pone.0093393. eCollection 2014.

23. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study. Clinical Infectious Diseases 2012;54(7):891–8.

5.

Les cinq points forts

- L'infection HPV est responsable chaque année de milliers de cancers ano-génitaux et ORL.
- Les mesures de prévention secondaire sont indispensables mais insuffisantes pour espérer éradiquer ces pathologies.
- Les vaccins disponibles contre le virus HPV ont démontré leur efficacité immunologique et clinique pour la prévention des lésions bénignes et malignes anales et génitales.
- Avec un recul de plus de 10 ans et des millions de patients vaccinés dans le monde, on peut affirmer que ces vaccins n'ont pas de dangerosité supérieure à celle du placebo.
- Un élargissement de la vaccination à l'ensemble des adolescents de 11 à 14 ans a été récemment préconisé par la HAS.

Sexualité anale : des réponses médicales aux questions des patients

Agnès SENÉJOUX

CHP Rennes Saint Grégoire - 35000 RENNES
agnes.senejoux@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les pathologies proctologiques favorisées par la sexualité anale et leur prévention
- Quelles sont les interventions chirurgicales proctologiques à éviter ou à privilégier en cas de sexualité anale régulière ?
- Que faire en cas de rapport anal non consenti rapporté par un patient adulte ?

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun

Introduction

La sexualité anale revêt plusieurs aspects : sodomie proprement dite, mais aussi masturbation anale consciente ou non (usage immodéré de suppositoires, du thermomètre..., voire prurit anal idiopathique), introduction de corps étrangers, lavements, rapports ano-buccaux...

La sexualité anale est un mode de contamination par les infections sexuellement transmissibles (IST), particulièrement fréquentes chez les homosexuels masculins. L'incidence de ces infections est pour certaines en hausse régulière (syphilis, épidémie de lymphogranulomatose vénérienne...) du fait de pratiques à risque et d'un usage insuffisant du préservatif. La PrEP (prophylaxie anti VIH avant exposition) (**figure 1**) a permis de faire diminuer l'incidence de la contamination par le VIH de 8 % entre 2012 et 2016 aux USA (1), mais elle ne protège pas contre les autres IST ce qu'il convient de rappeler aux patients qui doivent ne pas oublier que le port du préservatif reste recommandé dans de nombreuses circonstances.

Concernant les autres conséquences possibles de la sexualité anale, deux cas de figure peuvent être distingués : la sexualité librement consentie sans pratique dite dangereuse (telles que l'introduction de corps étrangers divers, de produits chimiques ou le « *fist fucking* »...) et l'agression (qu'il s'agisse d'un viol ou d'une pratique à risque) qui constitue la première étiologie de traumatismes ano-rectaux devant les accidents de la route, les plaies par arme à feu ou par arme blanche (1).

La sexualité consentie sans pratique dangereuse peut-elle être délétère ?

La sodomie est le principal aspect de la sexualité anale. Elle concerne toutes les communautés sexuelles.

En France, la prévalence de l'homosexualité paraît stable, estimée dans une étude de l'IFOP en 2019 à 3,2 %, 4,1 % pour l'homosexualité masculine dans le rapport Spira datant de 1993 (2). La prévalence et les conséquences de la sodomie dans la population hétérosexuelle sont peu étudiées. Ce type d'enquête est difficile à mettre en œuvre suscitant des taux de réponse souvent faibles, les questions posées pouvant être vécues comme gênantes induisant un biais dans les réponses. Aux États-Unis, 30 % des populations masculine et féminine ont déjà testé la sodomie, 11 % dans la sous population âgée de 15 à 19 ans (3). De même, 30 % des hommes français ont eu au moins une expérience de pénétration anale au cours de leur vie (2). 10 % des hétérosexuels rapportent au moins un rapport anal dans l'année précédente (4). Cette pratique intéresse toutes les générations et il semble qu'elle progresse dans la population hétérosexuelle puisqu'en 1972 seulement 14 % des femmes déclaraient l'avoir expérimentée (5). Cependant, ces chiffres peuvent aussi traduire une déclaration facilitée par un contexte social plus tolérant. Néanmoins la pratique régulière reste assez rare puisque, dans le rapport Spira, 3 % des femmes disent la pratiquer « souvent » et 10 % « parfois » (2).

Les sensations érotiques liées à la stimulation ano-rectale peuvent s'ex-

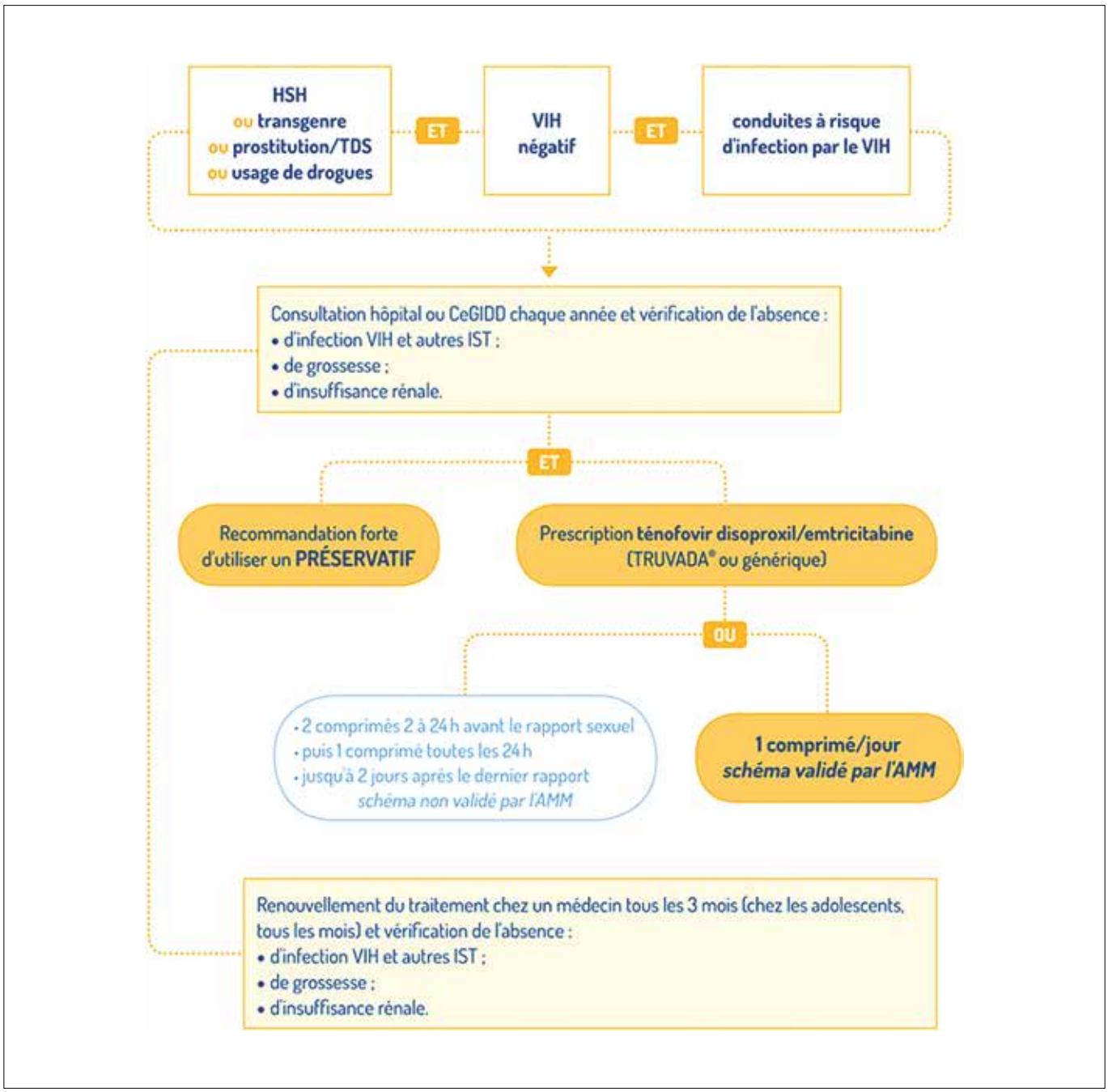


Figure 1 : Modalités de prescription de la PrEP

pliquer par l'innervation commune et la musculature partagée de l'anus et de l'appareil génital. La pression sur le sphincter externe entraîne une traction sur le clitoris chez la femme et peut provoquer une érection chez l'homme. De plus la sodomie permet de stimuler les organes de voisinage (prostate et vésicules séminales chez l'homme, utérus et mur postérieur du vagin chez la femme) par pression sur la paroi rectale. La réceptivité à la stimulation anale est toutefois variable selon les individus, du fait de variations même de sensibilité et de facteurs psychologiques (religieux, esthétiques, éducatifs ou autres).

Les complications de la sodomie librement consentie paraissent rares. Contrairement au vagin, le rectum n'est pas recouvert par un épithélium malpighien non kératinisé solide, protecteur et n'a pas de lubrification naturelle. Il est donc beaucoup plus sensible à l'abrasion. En l'absence de tout contexte agressif il est possible d'observer une « ano-dyspareunie », 75 % des femmes et 15 % des hommes rapportant des douleurs lors des rapports anaux dans une étude menée chez 1 738 américain(e)s (6). Des phénomènes d'irritation anale et rectale, de prurit, d'écoulement glaireux, de diarrhée, voire bien plus rarement de fissuration, de lacération de la muqueuse rectale ou de réaction hémorroïdaire sont rapportés après sodomie sans étude sérieuse sur leur incidence. Ce type de complication s'observe probablement avant tout en cas de pénétration rétrograde brutale sur un anus contracté, sans lubrification suffisante, sans stimulation préalable de l'anus par massage digital et lorsque la sodomie est mal acceptée au plan psychologique (7). L'examen proctologique peut objectiver un aspect érythémateux de la face antérieure du rectum surtout en cas de rapports multiples.

Il faut signaler l'existence d'allergie aux lubrifiants ou au latex se manifestant par des dermites péri-anales et la moindre efficacité du préservatif dans ce type de rapports sexuels pour prévenir les IST.

La physiologie ano-rectale a été très peu étudiée chez l'homosexuel masculin. L'effet des rapports ano-rectaux sur la continence est discuté. Dans une étude ancienne, il est considéré qu'ils n'entraînent ni trouble de la continence, ni rupture sphinctérienne chez les homosexuels masculins. Cependant, un amincissement non significatif des sphincters interne et externe est mis en évidence en écho endoscopie ainsi que des pressions anales de base diminuées sans anomalie de la contraction volontaire (8). Dans un travail plus récent mené sur une cohorte de 6 150 individus la prévalence de l'incontinence augmente chez les patients ayant des rapports anaux, 9,9 *vs.* 7,4 % ; $P = 0,05$ chez les femmes, et 11,6 *vs.* 5.3 % ; $P = 0.03$ chez les hommes. Le risque semble particulièrement augmenté chez l'homme avec en analyse multivariée un risque relatif d'incontinence de 2,8 (95 % CI : 1,6–5,0) ; $P < 0,001$ *versus* 1,5 chez la femme 1,5 (95 % CI : 1,0–2,0) (9). Dans un travail mené chez 1 003 femmes, 32 % ont déjà eu au moins un rapport anal, 12 % le pratiquent régulièrement ; chez les femmes rapportant au moins un rapport anal le mois précédent il existait une incontinence anale dans 28,3 % des cas *versus* 14,4 % ; P = 0,0 ; *odds ratio* 2,48 ; IC 1,39-3,52) (10). Ces différentes études ne précisent malheureusement pas le type de sexualité anale et ne recherchent pas les pratiques dites à risque.

La prévalence de la fissure anale chronique et de la maladie hémorroïdaire n'a pas été spécifiquement étudiée dans la population homosexuelle masculine, rien ne paraît indiquer de lien avec les rapports anaux.

Quelles sont les pratiques dangereuses ?

La sexualité anale ne se limite pas à la seule sodomie, les pratiques sont variées.

L'insertion de corps étrangers est un classique, l'imagination de bon nombre étant suffisamment fertile pour avoir fait naître chez certains proctologues une âme de collectionneur... L'incidence des corps étrangers rectaux enclavés paraît en progression dans une étude suédoise allant de 1,4 en 2005 à 2,3 en 2016 pour 100 000 habitants (11). Dans la littérature les hommes sont 28 fois plus nombreux (12). Ceci pourrait s'expliquer par une agressivité plus grande de l'auto-érotisme masculin, mais aussi par une anatomie pelvienne caractérisée par un sacrum plus court avec une concavité antérieure plus marquée favorisant l'enclavement chez l'homme.

Si l'insertion du corps étranger est souvent avouée, certains allèguent une chute malencontreuse... Les manifestations cliniques mises au premier plan par le malade peuvent être des douleurs ano-rectales ou abdominales, des rectorragies, un prurit, et l'origine de ces symptômes peut être passée sous silence. Dans une minorité de cas, il existe une perforation digestive qu'il convient toujours de rechercher.

Dans 60 à 75 % des cas, l'extraction peut être réalisée aux urgences en s'aidant si besoin d'une sédation intraveineuse, d'une anesthésie locale, par inhalation de MEOPA ou d'un bloc pudendal (13). En cas d'échec, il faut recourir à l'anesthésie générale qui permet l'utilisation d'écarteurs et une extraction sous contrôle de la vue. Le patient est installé en position de lithotomie en Trendelenburg inversé. Les techniques d'ablation décrites dans la littérature sont presque aussi variées que les corps étrangers eux-mêmes ; si les doigts sont bien sûr utilisés, certains emploieront des pinces, des ventouses ou des forceps obstétricaux, des sondes de Foley ou de Blackemore montées en amont, ou encore de simples cuillères, etc. (13). Les techniques endoscopiques sont à privilégier quand elles sont possibles car moins traumatisantes pour les sphincters. On peut souvent s'aider une pression abdominale douce sur le corps étranger permettant de faire progresser celui-ci vers le canal anal. La plus grande douceur est nécessaire pour les objets en verre (bouteille, verre, ampoule électrique...) en raison du risque de cassure.

Si le corps étranger est inaccessible par voie basse, une hospitalisation avec repos au lit de 12 à 24 heures associé à la prise de laxatifs permet souvent de le faire descendre et d'éviter la laparotomie qui n'est qu'exceptionnellement indispensable. Dans ce cas, la colotomie n'est que rarement nécessaire, le corps étranger pouvant être repoussé vers le rectum et extrait par voie transanale au décours d'une mini laparotomie ou d'une cœlioscopie.

Après extraction d'un corps étranger rectal une rectoscopie est nécessaire pour apprécier l'état de la muqueuse rectale et rechercher d'éventuels objets ou fragments d'objets persistants.

Les lavements peuvent être utilisés à des fins érotiques, c'est la klismaphilie. Le plaisir pouvant être le fait de la dilatation colique ou de la contraction recto-colique lors de l'évacuation, ils peuvent s'intégrer dans des pratiques sado-masochistes. Les lavements de grand volume, sous pression, brûlants, contenant des produits irritants ou caustiques (alcool, hallucinogènes, détergents...), voire bizarres (résine époxy ou béton...) (14) sont dangereux pouvant causer colites caustiques, nécrose pariétale et perforation nécessitant un traitement chirurgical.

Ce type de pratique est à distinguer de la réalisation d'une « douche rectale » à but hygiénique avant la sodomie. 88 % des hommes ayant des rapports anaux l'ont au moins expérimenté une fois, 43 à 64 % l'ont utilisé récemment. 87 à 97 % le pratiquent avant le rapport et 13 à 48 % après. L'eau est le plus souvent utilisée parfois mélangée avec du savon ou du sel. Ce type de pratique est plus fréquente chez les patients toxicomanes, atteints d'IST ou infectés par le VIH (15). La pratique paraît moins fréquente chez les femmes (32 *vs.* 70 %) (16). Les données concernant les conséquences de cette pratique sur la transmission d'IST sont dans la littérature contradictoire (17).

Le « *chemsex* » consiste à associer à sa pratique sexuelle la consommation ou à l'introduction rectale de drogues (ectasy, méthamphétamine, méphédrone, cocaïne, kétamine, gamma- hydroxybutyrate/gamma-butyrolactone (GHB/GBL)...) et/ou d'alcool ayant pour but de lever l'inhibition, d'augmenter la performance et le nombre de partenaires, de supprimer la douleur et, selon les croyances de ses adeptes, de favoriser la relaxation sphinctérienne (18). Il est associé à un risque augmenté de transmission d'IST dont le VIH.

Le « *fist fucking* » ou « *fist fornication* » consiste à introduire dans l'anus et le rectum le poing et l'avant-bras. Il peut être simple ou multiple étant souvent pratiqué en groupe. Cette pratique est plus fréquente chez l'homosexuel masculin, chez qui sa fréquence a été estimée en 2002 à 12,8 % chez les homosexuels masculins britanniques (*UK Gay Men's Sex Survey* 2002). Elle est souvent associée au *chemsex*. Les complications de ce type de pratique incluent des ruptures sphinctériennes responsables d'incontinence fécale, des perforations recto-coliques, des hémorragies, des hématomes, des cellulites pelviennes sans perforation ainsi que des troubles du rythme cardiaque d'origine vagale (19). Des décès ont été décrits (20). Dans une revue de la littérature des lésions sont observées après *fist* respectivement dans 22,2 % et 88,8 % selon que le rapport soit consenti ou non (21).

Quelles lésions peut-on observer ?

L'ensemble des lésions suivantes surviennent après une pratique à risque.

Les lacérations muqueuses rectales peuvent s'observer après un rapport pénien trop « ardent », mais souvent elles surviennent après une pratique à risque. Le plus souvent bénignes, elles sont traitées par l'abstinence temporaire associée à des laxatifs. Rarement elles peuvent entraîner des rectorragies abondantes, ou nécessiter une réparation chirurgicale.

Les perforations recto-coliques touchent dans deux tiers des cas les 2/3 supérieurs du rectum, sont intrapéritonéales, provoquant une péritonite accompagnée de signes généraux plus ou moins intenses et d'un pneumopéritoine. Les perforations du 1/3 inférieur du rectum sont sous-péritonéales, de diagnostic plus difficile, volontiers retardé, se manifestant souvent par un sepsis pouvant aller jusqu'à la gangrène de Fournier. Leur traitement est adapté à chaque cas, il fait appel à l'antibiothérapie, au lavage rectal, à la suture de la plaie chaque fois que possible, et à la diversion fécale lorsque que la plaie rectale touche l'ensemble de la paroi rectale.

Les hématomes rectaux se manifestent cliniquement par des douleurs rectales, un ténesme et des rectorragies. Rarement il existe une anémie et un retentissement hémodynamique. Le toucher rectal permet de suspecter le diagnostic en percevant une masse rectale, le plus souvent antérieure. La rectoscopie prudente peut montrer l'hématome. En cas de besoin, le diagnostic peut être confirmé par les techniques d'imagerie (endosonographie, TDM). Le traitement est fonction du volume et du retentissement de l'hématome : une surveillance simple peut suffire, un drainage est parfois nécessaire.

Les déchirures sphinctériennes sont essentiellement décrites après viol ou pratique à risque. Les ruptures, parfois multiples, peuvent toucher les sphincters interne et externe. Ces lésions peuvent être patentes, découvertes immédiatement après l'agression, ou occultes mises en évidence par l'endosonographie lors du bilan d'une incontinence anale (22). Dans le premier cas de figure, lorsque la déchirure touche le sphincter externe, une réparation sphinctérienne immédiate est généralement pratiquée. Dans le second cas, le traitement sera fonction des caractéristiques de la rupture.

Que faire en cas de rapport anal non consenti rapporté par un patient adulte ?

Selon l'article 222-23 du code pénal, le viol est défini par « tout acte de pénétration sexuelle, de quelque nature qu'il soit, commis sur la personne d'autrui par violence, contrainte, menace ou surprise ». Il est puni de quinze ans de réclusion criminelle, trente ans si la victime décède.

En France, sur la période de 2008 à 2016, il a été estimé que 117 000 viols ou tentatives sont commis chaque année concernant dans plus de 80 % les femmes (23). Une minorité est déclarée. Les victimes de viol sont préférentiellement des adolescents, mais les vieillards comme les nourrissons peuvent être atteints (24). Les victimes sont de sexe masculin dans 4 à 13 % des cas (24) (25), ce type d'agression survenant fréquemment dans les milieux fermés non mixtes (prisons).

En cas de viol anal, le risque de lésions est important, qu'il s'agisse de déchirures de la marge et du canal anal, d'hématomes ou de perforations du rectum ou encore de ruptures sphinctériennes interne ou externe, occultes ou non. Par ailleurs, il a été avancé que l'abus sexuel, à plus long terme, pourrait être impliqué dans la physiopathologie de l'anisme (26) ou des troubles fonctionnels intestinaux (27).

Tout médecin peut être amené à examiner une victime de viol dans 2 cas de figures : à la demande de la victime elle-même (ou de son représentant légal) ou sur réquisition d'une autorité judiciaire lorsqu'il y a eu dépôt de plainte (28). La circulaire n° 97-380 du 27 mai 1997 a créé des pôles régionaux d'accueil des victimes d'agressions sexuelles dans les structures d'urgence vers lesquels le médecin peut orienter le patient en cas de nécessité.

Lorsque le viol date de moins de 3 jours, il s'agit d'une urgence médico-légale pour constater d'éventuelles lésions cliniques récentes avant cicatrisation, effectuer les prélèvements médicaux (biologie, bactério-virologie, toxiques...) et médico-légaux (ADN, recherche de spermatozoïdes qui persistent 72 h au niveau ano-rectal...), pour mettre en route un traitement prophylactique des maladies sexuellement transmissibles (antibiothérapie visant les *chlamydiae*, le gonocoque et la syphilis, traitement antirétroviral). Dans cette situation, il convient de réaliser des photos des lésions avec l'accord de la victime. En pratique, il faut adresser la victime vers une unité médico-judiciaire (UMJ) à chaque fois que cela est possible.

Lorsque le viol date de plus de 3 jours, il appartient au médecin d'apprécier le degré d'urgence de la prise en charge médicale et psychologique de la victime. Cependant pour des faits datant de trois à huit jours, il est sage de ne pas trop différer l'examen afin de constater des lésions en cours de cicatrisation, ce qui peut prendre de cinq à huit jours.

Aucun examen ne doit être pratiqué sans l'accord préalable de la victime. Il comporte outre une anamnèse la plus précise possible un examen clinique complet, les lésions traumatiques générales non ano-génitales (traces de coups par exemple) étant les plus fréquemment observées. L'examen de l'anus recherche des traces de contu-

sion, une béance anale ou une hypotonie sphinctérienne, une anomalie de la disposition de plis radiés, des lésions muqueuses... Une échographie endoanale peut rechercher une lésion sphinctérienne occulte.

Un certificat médical est soigneusement rédigé rapportant les déclarations de la victime en reprenant ses mots, les constatations de l'examen, la nature des prélèvements effectués, les photos prises avec l'accord de la victime et les conclusions avec éventuellement mention de l'incapacité temporaire totale (ITT). Un examen normal ne permet pas d'éliminer une agression à caractère sexuel, la mission du médecin n'est pas de prouver que les révélations sont fondées, que le viol a eu lieu ou non. Dans une étude menée chez 463 femmes agressées, il était en effet observé des lésions anales respectivement dans 27 % et 9 % des cas selon que la pénétration anale ait été complète ou non (29).

En cas d'impossibilité de réaliser un examen médico-légal dans des conditions de compétence et de matériel suffisant, il est préférable d'orienter la victime vers une unité médico-judiciaire (UMJ).

Quelles sont les interventions chirurgicales proctologiques à éviter ou à privilégier en cas de sexualité anale régulière ?

La littérature fait globalement défaut sur ce sujet. Dans la pratique, cette question concerne essentiellement la chirurgie hémorroïdaire. L'hémorroïdopexie par agrafage circulaire doit être évitée du fait du risque d'endommagement du préservatif ou blessure du pénis par les agrafes qui peuvent persister plus d'un an (30). L'hémorroïdectomie pédiculaire tripédiculaire peut être source de sténose anale au moins relative source de dyspareunie, et elle peut générer des troubles de la sensibilité anale. Le patient ou la patiente doivent être prévenus de ce risque. Il convient de toujours interroger un patient sur sa sexualité avant de proposer une chirurgie d'hémorroïdectomie.

La demande de chirurgie « esthétique » du canal anal explose. Elle concerne le plus souvent les marisques que certains vivent très mal. Les forums internet aident les patients à libérer leurs tabous et de plus en plus consultent. Les proctologues sont peu formés à répondre à cette demande bien que le traitement chirurgical des marisques soit très simple. La région anale reste une zone dont la cicatrisation est difficile à prévoir : œdème fréquent, invasion bactérienne régulière, plaie peu oxygénée... Par ailleurs, le vécu des patients est très imprévisible, certains renoncent à leur sexualité pour des marisques de quelques millimètres, pendant que d'autres vivent très bien d'abondantes marisques. La perception est donc d'évaluation difficile et avant toute intervention il convient de définir les objectifs de notre patient. Il est aussi important de s'assurer du diagnostic de marisques souvent confondues avec de véritable hémorroïdes ou un repli post fissure, voire des papilles hypertrophiques. Si l'indication est bien posée, le patient informé du risque d'échec esthétique, les marisques volumineuses gênant à l'essuyage peuvent être opérées en permettant un bien meilleur confort d'essuyage. Le résultat esthétique est amélioré par une dissection minutieuse qui n'enlève pas trop de marisque pour éviter une fissure anale et suffisamment pour éviter qu'il en reste, l'utilisation des compresses coagulantes plutôt que du bistouri électrique limite l'œdème et si des points doivent être utilisés, il faut prendre un fil fin et retirer les points rapidement à J7 au plus tard pour limiter le risque de granulomes. Malgré toutes les précautions, des marisques résiduelles post opératoires sont toujours possibles et le patient doit en être informé.

Conclusion

La sexualité anale est largement répandue et concerne toutes les communautés sexuelles. Si son association aux IST est bien connue, ses conséquences sur la physiologie anorectale et sur les pathologies proctologiques courantes (hémorroïdes, fissure...) sont peu ou pas étudiées. La sexualité anale consentie est plus sûre que certaines pratiques dites à risque. Elle n'est plus tabou et doit faire partie de la consultation de proctologie surtout si une intervention chirurgicale est à envisager afin de bien informer le patient des éventuelles conséquences sur cette sexualité. Les demandes esthétiques sont à considérer avec beaucoup de prudence en privilégiant toujours les soins locaux, une certaine rassurance quant à ce qu'est un anus « normal » pour ne pas laisser s'installer des complexes inutiles. La recherche d'antécédents de violences est indispensable devant des symptômes évocateurs : fissures latérales, anisme, douleurs importantes sans lésion explicative... ; tout en évitant les excès de diagnostic. Si une victime consulte après un viol, il est préférable de l'adresser en UMJ, avec un certificat qui rapporte simplement les faits décrits par la victime : « M X me dit que... ». Le certificat est remis à la victime ou à l'autorité requérante.

Bibliographie

1. Pantalone DW, Holloway IW, Goldblatt AEA, Gorman KR, Herbitter C, *et al*. The Impact of Pre-Exposure Prophylaxis on Sexual Communication and Sexual Behavior of Urban Gay and Bisexual Men. Arch Sex Behav [Internet]. 18 oct 2019 [cité 18 nov 2019]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s10508-019-01478-z
2. Apostolidis T, Spira A, Bajos N et le groupe ACSF : Les comportements sexuels en France. Sci Soc Santé. 1993;11(3):167-73.
3. Habel MA, Leichliter JS, Dittus PJ, Spicknall IH, Aral SO. Heterosexual Anal and Oral Sex in Adolescents and Adults in the United States, 2011-2015: Sex Transm Dis. déc 2018;45(12):775-82.
4. McBride KR, Fortenberry JD. Heterosexual anal sexuality and anal sex behaviors: a review. J Sex Res. mars 2010;47(2):123-36.
5. Simon P, Gondonneau J, Mironer L, Dourlen-Rollier AM. Rapport sur le comportement sexuel des français. Paris: Julliard e.
6. Herbenick D, Schick V, Sanders SA, Reece M, Fortenberry JD. Pain experienced during vaginal and anal intercourse with other-sex partners: findings from a nationally representative probability study in the United States. J Sex Med. avr 2015;12(4):1040-51.
7. Rosser BR, Short BJ, Thurmes PJ, Coleman E. Anodyspareunia, the unacknowledged sexual dysfunction: a validation study of painful receptive anal intercourse and its psychosexual concomitants in homosexual men. J Sex Marital Ther. déc 1998;24(4):281-92.
8. Chun AB, Rose S, Mitrani C, Silvestre AJ, Wald A. Anal sphincter structure and function in homosexual males engaging in anoreceptive intercourse. Am J Gastroenterol. mars 1997;92(3):465-8.

9. Markland AD, Dunivan GC, Vaughan CP, Rogers RG. Anal Intercourse and Fecal Incontinence: Evidence from the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Gastroenterol. févr 2016;111(2):269-74.

10. Geynisman-Tan J, Kenton K, Leader-Cramer A, Dave B, Bochenska K, *et al.* Anal Penetrative Intercourse as a Risk Factor for Fecal Incontinence: Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018;24(3):252-5.

11. Dahlberg M, Nordberg M, Pieniowski E, Boström L, Sandblom G, *et al.* Retained sex toys: an increasing and possibly preventable medical condition. Int J Colorectal Dis. 2019;34(1):181-3.

12. Geist RF. Sexually related trauma. Emerg Med Clin North Am. août 1988;6(3):439-66.

13. Cologne K, Ault G. Rectal Foreign Bodies: What Is the Current Standard? Clin Colon Rectal Surg. 21 nov 2012;25(04):214-8.

14. Hemandas AK, Muller GW, Ahmed I. Rectal impaction with epoxy resin: a case report. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. juin 2005;9(5):747-9.

15. Carballo-Dieguez A, Lentz C, Giguere R, Fuchs EJ, Hendrix CW. Rectal Douching Associated with Receptive Anal Intercourse: A literature review. AIDS Behav. avr 2018;22(4):1288-94.

16. Javanbakht M, Stahlman S, Pickett J, LeBlanc MA, Gorbach PM. Prevalence and types of rectal douches used for anal intercourse: results from an international survey. BMC Infect Dis. 21 févr 2014;14:95.

17. Hassan A, Blumenthal JS, Dube MP, Ellorin E, Corado K, *et al.* Effect of rectal douching/enema on rectal gonorrhoea and chlamydia among a cohort of men who have sex with men on HIV pre-exposure prophylaxis. Sex Transm Infect. 2018;94(7):508-14.

18. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study: Table 1. Sex Transm Infect. déc 2015;91(8):564-8.

19. Sylla M, Elion Ossibi P, Allimant P, Dan S, De Parades V. Rectal perforation following fist fornication. Clin Res Hepatol Gastroenterol. nov 2019;S2210740119302232.

20. Orr CJ, Clark MA, Hawley DA, Pless JE, Tate LR, Fardal PM. Fatal anorectal injuries: a series of four cases. J Forensic Sci. mars 1995;40(2):219-21.

21. Cappelletti S, Aromatario M, Bottoni E, Fiore PA, Fineschi V, *et al.* Variability in findings of anogenital injury in consensual and non-consensual fisting intercourse: A systematic review. J Forensic Leg Med. nov 2016;44:58-62.

22. Rakotomalala L, De Parades V, Parisot C, Atienza P. [Multiple ruptures of the internal sphincter after anal rape: an underknown cause of fecal incontinence]. Gastroenterol Clin Biol. 1996;20(12):1142-3.

23. Intérieur (Min de l'). Viols, tentatives de viol et attouchements sexuels - Interstats Analyse N° 18 - Décembre 2017 [Internet]. http://www.interieur.gouv.fr/Interstats/Actualites/Viols-tentatives-de-viol-et-attouchements-sexuels-Interstats-Analyse-N-18-Decembre-2017. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: http://www.interieur.gouv.fr/Interstats/Actualites/Viols-tentatives-de-viol-et-attouchements-sexuels-Interstats-Analyse-N-18-Decembre-2017

24. Riggs N, Houry D, Long G, Markovchick V, Feldhaus KM. Analysis of 1,076 cases of sexual assault. Ann Emerg Med. avr 2000;35(4):358-62.

25. Grossin C, Sibille I, Lorin de la Grandmaison G, Banasr A, Brion F, *et al.* Analysis of 418 cases of sexual assault. Forensic Sci Int. janv 2003;131(2-3):125-30.

26. Leroi AM, Berkelmans I, Denis P, Hémond M, Devroede G. Anismus as a marker of sexual abuse. Dig Dis Sci. 1 juill 1995;40(7):1411-6.

27. Leroi AM, Bernier C, Watier A, Hémond M, Goupil G, *et al.* Prevalence of sexual abuse among patients with functional disorders of the lower gastrointestinal tract. Int J Colorectal Dis. 1 oct 1995;10(4):200-6.

28. Loriau J, Manaouil C. Comment je fais pour... examiner une victime d'agression sexuelle ? Côlon Rectum. août 2009;3(3):161-7.

29. Zilkens RR, Smith DA, Phillips MA, Mukhtar SA, Semmens JB, *et al.* Genital and anal injuries: A cross-sectional Australian study of 1 266 women alleging recent sexual assault. Forensic Sci Int. 1 juin 2017;275:195-202.

30. Kekez T, Bulic K, Smudj D, Majerovic M. Is Stapled Hemorrhoidopexy Safe for the Male Homosexual Patient? Report of a Case. Surg Today. 1 avr 2007;37(4):335-7.

5.

Les cinq points forts

- La sexualité anale concerne jusqu'à 30 % de la population.
- La sexualité anale peut être source de troubles de la continence anale.
- Certaines pratiques sont plus à risque d'incontinence anale : insertion de corps étranger, *fist fucking*, *chemsex*.
- Il n'existe pas de données sur l'incidence de la maladie hémorroïdaire chez les personnes ayant une sexualité anale.
- Un examen anal normal ne permet pas d'éliminer un rapport anal non consenti.

ATELIERS

Formes particulières d'hépatites auto immunes : hépatite aiguë sévère et *overlap* syndrome

Jérôme GOURNAY

Hépato-Gastro-Entérologie - Hôtel Dieu, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 01
jerome.gournay@chu-nantes.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la démarche pour diagnostiquer et traiter une forme de chevauchement
- Comment reconnaître une forme sévère pouvant nécessiter une évaluation dans un centre de transplantation hépatique ?
- Connaître les critères de non réponse ou de réponse insuffisante à la corticothérapie
- Savoir envisager un traitement immunosuppresseur de 2e ligne en cas de non réponse ou de réponse insuffisante à la prednisolone +/- azathioprine

LIENS D'INTÉRÊT

Mayoly Spindler, Intercept

MOTS-CLÉS

Hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, insuffisance hépatique, syndrome de chevauchement

ABRÉVIATIONS

AUDC : acide ursodésoxycholique
CBP : cholangite biliaire primitive
HAI : hépatite auto-immune

Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie chronique du foie immuno-médiée. Le diagnostic repose sur la présence de lésions histologiques évocatrices (hépatite interface), une élévation des transaminases et des IgG et la présence d'autoanticorps. L'HAI est une maladie inflammatoire chronique progressive du foie qui peut conduire à la cirrhose, à l'insuffisance hépatique, à la transplantation et au décès (1). Bien que l'association corticoïde et immunosuppresseur soit efficace, cette maladie est associée à long terme à une augmentation de la mortalité d'un facteur 2 par rapport à la population générale (2). Le traitement repose sur l'association corticostéroïde et immunosuppresseur (azathioprine) qui permet de contrôler la maladie dans la plupart des cas. La rémission est habituellement considérée comme la disparition des symptômes cliniques quand ils sont présents, la normalisation complète des paramètres biochimiques, c'est-à-dire des transaminases et des gammaglobulines (ou Ig G) ainsi que la résolution complète de l'activité inflammatoire au niveau du foie (1). Une bonne réponse thérapeutique s'accompagne d'une amélioration considérable du pronostic. Deux formes particulières de l'HAI sont à connaître du fait de leur gravité potentielle : d'une part les formes aiguës sévères et d'autre part les formes associées à la cholangite biliaire primitive (CBP) appelée aussi *overlap* syndrome.

Formes aiguës sévères

L'HAI peut se présenter sous la forme d'une hépatite aiguë dans environ 25 % des cas. Le risque est alors le développement d'une insuffisance hépatique aiguë avec une évolution vers les formes fulminantes. Récemment le groupe du King's college à Londres a proposé une classification pour définir les formes aiguës hépatite auto-immune (3) qui est décrite sur le **tableau 1**.

Dans une étude de 115 patients avec HAI, 10 avaient une présentation aiguë : une encéphalopathie était présente 8 fois sur 10. Par comparaison à 20 patients atteints de forme chronique, le taux d'albumine était plus bas et le taux de bilirubine était plus élevé. Les lésions histologiques étaient différentes : 6 patients sur 10 n'avaient pas de fibrose, l'hépatite interface était beaucoup plus marquée, l'activité lobulaire était également plus marquée et la nécrose était beaucoup plus étendue. Le taux de réponse au traitement était plus faible dans le groupe aigu (4/10 *vs.* 16/20 ; P= 0,043). Enfin dans le groupe hépatite aiguë il y a eu 2 décès, 3 transplantations hépatiques et 1 patient inscrit sur la liste de transplantation (4)

Dans une étude japonaise, rassemblant 11 cas d'hépatite auto-immune de type fulminante survenue entre 1990 et 2005, les valeurs médianes des paramètres biologiques étaient les suivantes : bilirubine 350 µmol/L ; ALAT 220 UI/L, TP 29 %. Huit patients ont été traités par corticostéroïdes et 3 n'en ont pas reçu. Cinq patients ont survécu sans transplantation, 1 patient a été transplanté

Tableau 1 - Classification proposée par l'équipe du *king's college* des formes aiguës d'hépatite auto-immunes (Rahim 2019)

	ictère	INR	encéphalopathie
HAI aiguë	présent	< 1,5	absente
HAI aiguë sévère	présent	≥ 1,5	absente
HAI aiguë sévère avec encéphalopathie	présent	≥ 1,5	présente

et 5 patients sont décédés. Chez les patients qui sont décédés, la bilirubine avait augmenté entre le 8e et le 15e jour alors qu'elle avait baissé pour la même période chez ceux qui ont survécu. Les auteurs concluaient qu'une augmentation de la bilirubine au cours de l'évolution devait faire envisager une transplantation hépatique (5).

Dans une autre étude réalisée à Londres, 32 patients atteints de forme aiguë sévère d'hépatite auto-immune avec un INR ≥ 1,5 ont été identifiés : parmi les 23 qui ont été traités par corticostéroïdes, 10 ont finalement été transplantés. Les 9 patients qui n'ont pas reçu corticoïde ont également été transplantés. Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité et de survenue d'infections entre les patients traités et non traités (6). L'utilisation des corticoïdes chez ces patients reste débattue : une étude similaire réalisée en France à l'hôpital Paul Brousse, suggère leur inutilité et même leur dangerosité dans les formes très sévères avec encéphalopathie (7).

Récemment une étude multicentrique a montré que le traitement initial des HAI avec de faibles doses de corticostéroïdes (< 0,5 mg/kg/j) ou doses élevées (≥ 0.5 mg/kg/j) avait la même efficacité, évalué par la normalisation des transaminases à 6 mois. Parmi les 47 patients atteints de forme aiguë sévère, le taux de réponse était un peu supérieur chez les patients qui recevaient une dose élevée (76 %) par rapport à ce qui recevaient une dose faible (61 %) mais la différence n'est pas significative (8). Le recours à une dose faible, 20 à 40 mg de prednis(ol)one par jour, est recommandée par certains auteurs (3). Enfin chez les patients ictériques, il n'est pas recommandé d'utiliser azathioprine car le métabolisme est fortement ralenti : il y a dans cette situation un risque d'aggraver la cholestase (3)

Finalement le traitement des HAI de forme aiguë repose sur la sévérité initiale. Dans les formes ictériques avec préservation de l'hémostase (TP > 50 % ou INR < 1,5) il faut commencer par une corticothérapie par predniso(lo)ne entre 0,5 et 1 mg/kilo/jour. En cas d'amélioration, il faut introduire l'azathioprine dès la régression de l'ictère. En l'absence de réponse au 7e jour, le recours aux anticalcineurines (tacrolimus) peut être envisagé dans un 2e temps tout en évaluant le patient pour une éventuelle transplantation. En cas d'altération de la coagulation (TP ≤ 50 % ou INR ≥ 50 %), il faut également commencer par une corticothérapie IV ou PO à une dose comprise entre 0,5 et 1 mg/kilo/jour. Une évaluation de la réponse doit être faite au 7e jour. En cas d'amélioration il faut poursuivre la corticothérapie et introduire l'azathioprine après régression de l'ictère. En l'absence d'amélioration, il faut interrompre la corticothérapie et envisager l'inscription du patient sur la liste de transplantation. En cas d'encéphalopathie hépatique, il ne faut pas encourir la corticothérapie et inscrire le patient d'emblée sur la liste de transplantation (3).

Chez les patients avec HAI ictériques au moment du diagnostic, l'absence d'amélioration de certains paramètres, notamment du score UKELD (MELD-Na modifié) après 7 jours de traitement et prédictif d'un échec du traitement (9)

L'identification des formes aiguës est donc cruciale du fait du risque d'évolution vers l'insuffisance hépatique aiguë ou fulminante. Dans cette situation la réponse précoce au traitement est déterminante du pronostic.

Overlap syndrome

La forme la plus fréquente d'*overlap* syndrome (appelé aussi syndrome de chevauchement) et celle qui associe l'HAI et la CBP. Cette situation doit être suspectée lorsque des caractéristiques cliniques ou biologiques ou

Tableau 2 - Critères diagnostiques des *overlap* syndromes : pour retenir le diagnostic, il faut au moins 2 critères sur 3

Maladies	Critères diagnostiques
HAI	ALAT > 5 N Ig G > 1,5 – 2 N ou anti-muscle lisse ≥ 1/80 Hépatite d'interface d'intensité marquée
CBP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Anticorps anti-mitochondries ≥ 1/40 Lésions florides des canaux biliaires interlobulaires
CSP	Phosphatases alcalines > 1,5 N ou GGT > 3 N Cholangite fibreuse oblitérante ou anomalies cholangiographiques Association à une autre maladie (MICI)

HAI : Hépatite Auto Immune ; CBP : Cholangite Biliaire Primitive ; CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

histologiques inhabituelles sont mises en évidence chez un patient atteint d'une maladie auto-immune du foie faisant suspecter une 2e maladie associée (1, 10). Les critères de Paris (*cf.* **tableau 2**) sont les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic d'*overlap* syndrome (11). La fréquence de l'association HAI et CBP varie de 2,1 % à 19 % dans les différentes études publiées (12). Le diagnostic de ces formes particulières impose la réalisation d'une biopsie hépatique. Dans une étude rétrospective de 1 065 patients avaient à la fois une CBP et une HAI, il a été montré que 1,8 % des patients développaient l'*overlap* syndrome dans un 2e temps après un suivi moyen de 6,5 ans de la première maladie auto-immune du foie (13). Il n'y avait pas de facteurs prédictifs de cette évolution.

Les patients avec *overlap* syndrome entre HAI et CBP sont plus sévères que ceux atteints de l'une ou l'autre de ces maladies. Ils ont plus fréquemment une hypertension portale, des varices œsophagiennes, des hémorragies digestives, de l'ascite et un recours à transplantation hépatique que ceux atteints d'HAI ou de CBP seul. Dans une étude comparant 227 patients avec CBP à 46 patients avec *overlap* CBP-HAI, le taux de survie sans complication à 5 ans était de 81 % chez les patients CBP et 58 % chez les patients avec *overlap*. Le taux bilirubine était plus élevé chez ces derniers (14).

Le traitement de ces patients reste débattu et repose sur l'association du traitement de l'HAI et celui de la CBP. Plusieurs petits essais thérapeutiques ont comparé l'AUDC seul à une combinaison AUDC et corticostéroïde. Récemment une méta-analyse de 8 essais thérapeutiques qui avaient inclus 214 patients atteints d'*overlap* HAI-CBP, a permis de comparer les 2 options thérapeutiques. La combinaison AUDC et corticostéroïde était supérieure à l'AUDC seul en termes d'amélioration du taux de phosphatase alcaline, d'ALAT, des lésions histologiques sans différence entre les 2 groupes en termes d'effets secondaires. Il n'y avait cependant pas d'amélioration des symptômes comme le prurit ou l'ictère ou de diminution du taux de mortalité ou du taux de recours à la transplantation. Les auteurs concluaient que la combinaison AUDC et corticostéroïde était supérieure à l'AUDC (15). Finalement les dernières recommandations de l'EASL sont d'associer l'AUDC (à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour) avec un traitement immunosuppresseur particulièrement chez les patients qui ont une hépatite d'interface sévère. Cette combinaison doit également être envisagée chez les patients qui d'interface modérée (10).

Le diagnostic d'*overlap* syndrome est souvent difficile et doit être envisagé d'une part chez les patients atteints de CBP en cas d'élévation marquée et persistante des transaminases ou d'élévation des Ig G et d'autre part chez les patients atteints d'HAI qui ont aussi une cholestase. Le diagnostic doit également être évoqué en cas de détérioration chez les patients qui avaient jusqu'à présent maladie auto-immune du foie bien contrôlé. Le pronostic semble plus sévère et le traitement repose sur l'association AUDC et corticoïdes/immunosuppresseur.

Références

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ *et al*. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18017.
2. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM et Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. Hepatology 2012;55:522-9.
3. Rahim MN, Liberal R, Miquel R, Heaton ND et Heneghan MA. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation? Liver Transpl 2019;25:946-959.
4. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L *et al*. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:625-31.
5. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R *et al*. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1347-53.
6. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y *et al*. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. J Hepatol 2014;61:876-82.
7. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C *et al*. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. Liver Transpl.2007;13:996-1003.
8. Pape S, Gevers TJG, Belias M *et al*. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2068-2075.
9. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y *et al*. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. Hepatology 2011;53:926-34.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-172.
11. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O et Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol 2006;44:400-6.
12. To U et Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis 2018;22:603-611.
13. Efe C, Ozaslan E, Heurgué-Berlot A *et al*. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:532-7.
14. Yang F, Wang Q, Wang Z *et al*. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2016;50:114-23.
15. Zhang H, Yang J, Zhu R *et al*. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2015;9:567-74.

5

Les cinq points forts

Formes particulières d'hépatites auto-immunes

- Dans près d'un quart des cas, l'hépatite auto-immune peut se présenter sous une forme d'hépatite aiguë avec risque d'évolution fulminante.
- Les formes aiguës sévères en particulier avec encéphalopathie doivent être prises en charge dans un centre de transplantation hépatique.
- La forme la plus fréquente d'*overlap* syndrome associe hépatite auto-immune et cholangite biliaire primitive. Son diagnostic impose la biopsie hépatique.
- Le risque d'hypertension portale et de ses complications est plus important dans les formes avec *overlap*.
- Le traitement des formes *overlap* avec cholangite biliaire primitive combine le traitement immuno-suppresseur de l'hépatite auto-immune et l'AUDC à la dose utilisée dans la cholangite biliaire primitive.

Cicatrisation muqueuse dans les MICI

Mathurin FLAMANT

Clinique Jules-Verne, CHU de Nantes, 2-4 route de Paris, 44300 Nantes
mathurinflamant@hotmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les différentes définitions
- Savoir évaluer la cicatrisation muqueuse
- Connaître l'impact de la cicatrisation muqueuse sur l'évolution des MICI
- Doit-on obtenir une cicatrisation muqueuse grêlique ou colique chez un patient asymptomatique ?

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie, Amgen, Ferring, Janssen, Mayoli, MSD, Mylan, Pfizer, Takeda, Tillots Pharma

MOTS-CLÉS

Cicatrisation muqueuse, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

ABRÉVIATIONS

CM : cicatrisation muqueuse, CDEIS : *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, SES-CD : *simple endoscopic score for Crohn's disease*, UCEIS : *ulcerative colitis endoscopic index of severity*, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique.

Connaître les différentes définitions

La terminologie concernant la cicatrisation muqueuse (CM) est multiple et dérive de celle utilisée dans les publications en langue anglaise, *ie* le «*mucosal healing*». On observe dans la littérature les termes de « cicatrisation muqueuse » (1), « guérison muqueuse », « rémission endoscopique » (2), « guérison endoscopique », qui sont synonymes et regroupent tout autant l'observation endoscopique de la muqueuse que l'histologie, d'où une certaine confusion. Quel que soit le terme utilisé, le vocable de cicatrisation muqueuse correspond à la diminution significative d'intensité des lésions élémentaires inflammatoires ou la restitution *ad integrum* de la muqueuse accessible à l'endoscopie quel que soit son site sur le tube digestif ; on pourrait ainsi par exemple discuter la cicatrisation endoscopique lors d'une vidéocapsule endoscopique du grêle ou du côlon. Si l'on souhaite prendre en considération l'histologie, il faut utiliser la terminologie de cicatrisation ou rémission histologique.

Il n'existe pas de définition consensuelle et validée de la CM en 2019. La définition la plus communément utilisée est celle du consensus STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) établie à partir de revues de la littérature et d'opinions d'experts à savoir pour la maladie de Crohn l'absence d'ulcérations muqueuses à l'endoscopie avec un score CDEIS < 3 (2) ou SES-CD< 3 (3) et pour la RCH un score UCEIS < 2 (2) ou un sous-score endoscopique Mayo à 0 ou 1 (2). Dans les recommandations STRIDE, l'évaluation d'une CM histologique n'est pas un objectif car elle reste un sujet controversé comme discuté plus loin dans ce texte.

Une définition plus rigoureuse de CM pourrait être celle de l'absence totale de lésion à l'endoscopie. En effet, dans une étude rétrospective évaluant le devenir de 84 patients ayant une maladie de Crohn traitée par biothérapie, le taux d'événements traduisant un échec (optimisation, changement de traitement, hospitalisation ou résection digestive) était significativement moindre chez les patients ayant un score endoscopique nul (le CDEIS), comparativement à ceux ayant cet index inférieur à 4 (1). L'étude STORI, évaluant le risque de récidive à l'arrêt de l'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission clinique et avec maintien d'un immunosuppresseur, avait déjà démontré qu'un CDEIS nul était l'un des facteurs prédictifs d'absence de récidive après désescalade thérapeutique. La CM sans aucune lésion visible a également été évoquée comme l'objectif à atteindre dans la RCH (4). Le consensus STRIDE valide un sous-score endoscopique Mayo de 1 comme étant synonyme de CM, en insistant sur l'objectif souhaitable d'un score nul (2). Il faut noter que les scores d'évaluation de l'activité endoscopique des MICI (CDEIS, SES-CD pour la maladie de Crohn et score Mayo ou UCEIS pour la RCH) n'ont pas été conçus pour définir la CM, mais pour évaluer l'activité et la sévérité. En situation post-opératoire, il semble y avoir consensus pour valider une CM en cas de score de Rutgeerts inférieur ou égal à i1, c'est à dire au maximum 5 ulcérations superficielles de petite taille (3).

Savoir évaluer la cicatrisation muqueuse

Les outils d'évaluation

L'endoscopie digestive est par définition l'outil essentiel d'évaluation de la CM puisqu'il faut voir la muqueuse pour l'évaluer. Il est rappelé l'utilité de s'entraîner en routine à utiliser les scores d'évaluation de l'activité endoscopique des MICI pour acquérir une expertise et avoir une mesure quantitative répétée de l'activité. Et dans ce cadre, la conservation des enregistrements sélectionnés d'endoscopie, par exemple une photo par segment colique, ne peut être que recommandée en pratique quotidienne.

Des moyens indirects, plus simples, non invasifs et moins coûteux que l'endoscopie pourraient représenter une alternative à l'endoscopie. Plusieurs études ont démontré que la calprotectine fécale était bien et inversement corrélée à l'activité inflammatoire et à la CM endoscopique. Elle permet de différencier une maladie inactive ou faiblement active d'une maladie d'activité modérée à sévère (5, 6). Une étude prospective chez des patients ayant une MICI colique en rémission clinique, utilisant les scores (SES-CD à 0 ou UCEIS < 3), a démontré qu'un taux de calprotectine fécale inférieur à 250 µg/g était associé à une cicatrisation muqueuse dans 77 % des cas (7). Une série de patients MICI comparés à des patients fonctionnels a montré que pour ceux ayant une MC, le même seuil inférieur à 250 µg/g était associé à une rémission endoscopique (score CDEIS < 3) avec une sensibilité de 94 %, une spécificité de 62 % et une valeur prédictive négative de 97 % (8). En situation post-opératoire, un taux de calprotectine fécale inférieur à 100 µg/g est associé à un score de Rutgeerts inférieur ou égal à i1 dans 90% des cas (9). Ce marqueur fécal pourrait également permettre d'évaluer indirectement la réponse endoscopique et la CM après introduction d'un traitement (10, 11).

L'imagerie par résonance magnétique (entéro ou colo-IRM) est évaluée en recherche clinique, mais pas encore utilisée pour l'évaluation de la CM en routine essentiellement parce que la présence d'ulcérations ou le calcul des scores d'activité radiologique ne sont pas systématiquement décrits dans les comptes rendus. L'IRM semble permettre une bonne différentiation entre simple œdème muqueux et présence d'ulcérations, en prenant en considération le caractère transmural ou non de la cicatrisation (12). La variable reliée à la cicatrisation trans-pariétale en cas de MC semble être une épaisseur de paroi grélique inférieure à 20 mm. Dans une étude pédiatrique, nichée dans un essai multicentrique prospectif, une calprotectine fécale inférieure à 100 µg/g était corrélée à une cicatrisation à la fois muqueuse et transmurale visualisée à l'IRM avec une sensibilité et spécificité respectivement de 71 et 92 % (13).

CM endoscopique ou histologique ?

La CM doit être évaluée en premier lieu par l'observation endoscopique, à savoir l'absence d'ulcération dans les deux MICI. L'évaluation histologique est controversée avec l'absence de score validé dans la MC, car les caractéristiques histologiques à prendre en considération dépendent de l'activité histologique (érosions, cryptites, augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans la *lamina propria*) et de l'endroit où les biopsies doivent être réalisées du fait du caractère discontinu des lésions (sur la bordure des ulcérations ou à proximité…) (14). Pour la RCH en revanche, les données sont plus reproductibles et trois scores sont utilisés : scores de Geboes (15), de Nancy (16) et de Robarts (17) qui sont assez concordants. Ils prennent en considération le caractère aigu ou chronique de l'inflammation, la présence de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles au sein de l'épithélium ou de la *lamina propria* et la présence ou non d'érosions ou d'ulcérations. Ils sont donc utilisés pour décrire la rémission histologique. Le score de Nancy apparait être le plus simple à utiliser en pratique clinique.

Connaître l'impact de la CM sur l'évolution et la conduite à tenir des MICI

Impact sur l'évolution de la MICI

La CM est un objectif de plus en plus prégnant dans la prise en charge des patients car son obtention est associée à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI. Elle avait été observée avec les dérivés salicylés dans la RCH antérieurement à l'arrivée des biothérapies, mais n'avait fait l'objet que de peu de travaux et n'avait jamais été validée comme un objectif impératif à atteindre. C'est avec l'arrivée des biothérapies et des premières perfusions d'infliximab que l'on a pu observer une CM rapide après l'introduction des traitements (18) et c'est depuis que les études se sont intéressées à son impact sur l'évolution des MICI. La CM permet de modifier l'histoire naturelle en diminuant le nombre de poussées, le recours à la chirurgie ou aux hospitalisations et améliore la qualité de vie des patients (19, 20). De nombreux essais randomisés, de cohortes rétrospectives ou en population, ont démontré un meilleur pronostic à court et à moyen terme dans la MC une fois la CM obtenue. Dans le suivi de l'essai prospectif «*step-up/top-down*» (20), qui comparait une attitude thérapeutique agressive avec un anti-TNF d'emblée à l'attitude progressive classique avec corticothérapie, puis immunosuppresseur, puis anti-TNF, les auteurs montraient que 62 % des patients en CM à 2 ans, défini par un score SES-CD nul, restaient en rémission clinique à 4 ans sans corticoïdes et sans anti-TNF *versus* 18 % des patients qui gardaient des lésions endoscopiques à 2 ans (SES-CD entre 1 et 9 ; p= 0,03). Une méta-analyse a montré des résultats similaires dans la RCH, associant CM à une rémission clinique persistante (OR= 2,80, IC 95 % [1,91, 4,10]) (21). La cicatrisation histologique n'est pas un objectif recommandé à ce jour dans la MC (*cf.* ci-dessus) mais semble le devenir dans la RCH car la profondeur de la cicatrisation histologique est associé à la rémission clinique durable et à une diminution du risque de rechute (22-24).

L'inflammation muqueuse chronique est corrélée au risque de dysplasie et de cancer colique et intestinal. Ceci a pu être évalué chez 204 patients atteints de RCH avec un risque relatif de 2,5 et de 5,1 respectivement en cas d'inflammation endoscopique et histologique (25). Une méta-analyse regroupant 6 études et 1 443 patients rapporte un risque relatif de survenue d'une néoplasie colique de 3,5 chez des patients ayant une RCH active endoscopiquement comparativement à un groupe de patients ayant une CM (26).

Impact sur la conduite à tenir

L'impact favorable que représente la CM sur l'évolution des MICI a fait changer nos comportements en matière de décision thérapeutique : dans la démarche du «*treat to target*» que l'on peut traduire par « traiter en fonction d'une cible », la CM est devenue une cible avec comme objectif la mise en rémission profonde de la maladie dont on sait maintenant qu'elle est associée à une moindre destruction intestinale à terme. Pour atteindre cet objectif, des modifications thérapeutiques sont parfois nécessaires et peuvent être réalisées alors que les patients sont en parfaite rémission clinique. Cette attitude doit être évaluée au cas par cas, en fonction de l'histoire de chaque malade et des traitements antérieurs déjà engagés. Un contrôle direct ou indirect de la CM devra être réalisé ultérieurement pour s'assurer que l'objectif recherché a été atteint.

Pour les mêmes raisons, le contrôle de la CM est essentiel avant toute interruption thérapeutique ou désescalade. En effet, le risque de récidive de l'activité de la maladie dépend de la présence ou non d'une inflammation muqueuse résiduelle au moment de l'interruption. Pour rappel, au cours de l'étude STORI, évaluant le risque de récidive à l'arrêt de l'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission clinique et en maintenant un immunosuppresseur, un score endoscopique CDEIS supérieur ou égal à 3 était l'un des critères prédictifs de rechutes (27). La CM devrait ainsi être obtenue avant toute décision de désescalade en cas de rémission clinique et biologique après au moins 1 an de traitement au cours de la maladie de Crohn ; en revanche il y a pour le moment moins de données pour proposer une telle attitude au cours de la RCH.

Doit-on obtenir une cicatrisation muqueuse chez un patient asymptomatique ?

La question pratique de savoir s'il faut intensifier le traitement chez un patient asymptomatique, mais avec persistance de lésions endoscopiques, reste débattue et dépend probablement des seuils choisis pour définir la CM. Si la CM est définie comme l'absence d'ulcération dans les deux MICI dans leur forme colique, l'existence de lésions minimes ne fera probablement pas modifier ou initier un traitement chez un patient asymptomatique. En revanche, la présence d'ulcérations, d'autant plus qu'elles seront visualisées sur différentes coloscopies consécutives chez un patient asymptomatique, nécessitera probablement l'initiation ou l'optimisation d'un traitement en cours. L'optimisation devra être discutée au cas par cas en réunion de service ou de concertation pluridisciplinaire et dépendra de son bénéfice attendu comparativement aux risques engagés, en particulier infectieux et néoplasiques.

Références

1. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J *et al*. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.025. PubMed PMID: 31743755.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W *et al*. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. PubMed PMID: 26303131.
3. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B *et al*. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. Gut. 2016;65(9):1447-55. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309903. PubMed PMID: 26353983.
4. Kim JH, Cheon JH, Park Y, Lee HJ, Park SJ *et al*. Effect of mucosal healing (Mayo 0) on clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission. Scand J Gastroenterol. 2016;51(9):1069-74. doi: 10.3109/00365521.2016.1150503. PubMed PMID: 26895215.
5. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P *et al*. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(12):1851-8. doi: 10.1002/ibd.20986. PubMed PMID: 19462421.
6. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR *et al*. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol. 2010;105(1):162-9. doi: 10.1038/ajg.2009.545. PubMed PMID: 19755969.
7. Ma C, Lumb R, Walker EV, Foshaug RR, Dang TT *et al*. Noninvasive Fecal Immunochemical Testing and Fecal Calprotectin Predict Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(9):1643-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001173. PubMed PMID: 28644184.
8. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M *et al*. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(12):2218-24. doi: 10.1002/ibd.22917. PubMed PMID: 22344983.
9. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ *et al*. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. Gastroenterology. 2015;148(5):938-47 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.026. PubMed PMID: 25620670.
10. Sipponen T, Bjorkesten CG, Farkkila M, Nuutinen H, Savilahti E *et al*. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. Scand J Gastroenterol. 2010;45(3):325-31. doi: 10.3109/00365520903483650. PubMed PMID: 20034360.
11. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F *et al*. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2012;6(5):557-62. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.002. PubMed PMID: 22398050.
12. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C *et al*. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. Dig Liver Dis. 2017;49(11):1211-7. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.033. PubMed PMID: 28919192.
13. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G *et al*. Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(7):1089-97 e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.024. PubMed PMID: 29501599.
14. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG *et al*. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2. PubMed PMID: 28731502; PubMed Central PMCID: PMCPMC6483549.
15. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T *et al*. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47(3):404-9. doi: 10.1136/gut.47.3.404. PubMed PMID: 10940279; PubMed Central PMCID: PMCPMC1728046.

16. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V *et al*. Development and validation of the Nancy histological index for UC. Gut. 2017;66(1):43-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310187. PubMed PMID: 26464414.

17. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G *et al*. Development and validation of a histological index for UC. Gut. 2017;66(1):50-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310393. PubMed PMID: 26475633.

18. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J *et al*. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology. 1995;109(1):129-35. doi: 10.1016/0016-5085(95)90277-5. PubMed PMID: 7797011.

19. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH et Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007;133(2):412-22. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.051. PubMed PMID: 17681162.

20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P *et al*. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008;371(9613):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60304-9. PubMed PMID: 18295023.

21. Shah SC, Colombel JF, Sands BE et Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(9):1245-55 e8. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.015. PubMed PMID: 26829025.

22. Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved? Dig Dis. 2010;28(3):548-55. doi: 10.1159/000320415. PubMed PMID: 20926885.

23. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE *et al*. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. Gastrointest Endosc. 2018;88(6):887-98. doi: 10.1016/j.gie.2018.08.018. PubMed PMID: 30142351.

24. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR *et al*. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1557-64 e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.016. PubMed PMID: 28238954; PubMed Central PMCID: PMCPMC5618439.

25. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G *et al*. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2004;126(2):451-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.010. PubMed PMID: 14762782.

26. Flores BM, O'Connor A et Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2017;86(6):1006-11 e8. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.028. PubMed PMID: 28750838.

27. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y *et al*. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology. 2012;142(1):63-70 e5; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034. PubMed PMID: 21945953.

5.

Les cinq points forts

- La cicatrisation muqueuse endoscopique est définie par l'absence d'ulcération quelle que soit la MICI.
- L'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à une amélioration de l'histoire naturelle des MICI.
- La cicatrisation muqueuse endoscopique est associée à une diminution du risque de dysplasie/cancer colique au cours des MICI coliques.
- La cicatrisation muqueuse doit être évaluée par endoscopie 3 à 12 mois en fonction du type de MICI, après toute initiation ou optimisation du traitement. La calprotectine fécale et l'IRM sont des alternatives à l'endoscopie en cours d'évaluation.
- La cicatrisation muqueuse endoscopique doit être obtenue avant toute désescalade thérapeutique en cas de rémission clinique et biologique après au moins 1 an de traitement au cours de la maladie de Crohn. Il n'y a pas de données solides pour proposer une telle attitude au cours de la RCH.

Incontinence anale

Jean-Luc FAUCHERON

Chef du Service de Chirurgie Digestive et de l'Urgence - CHU Grenoble Alpes

jlfaucheron@chu-grenoble.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition et l'épidémiologie
- Connaître les modalités du diagnostic clinique et para clinique
- Connaître les principes du traitement médicamenteux et de la rééducation
- Connaître les indications et les résultats de la neuromodulation des racines sacrées
- Connaître les alternatives chirurgicales

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur n'a pas déclaré de lien d'intérêt pour cet article

MOTS-CLÉS

Incontinence anale - neuromodulation sacrée - qualité de vie

Introduction

L'incontinence anale est définie comme la perte incontrôlée de selles et/ou de gaz dans des conditions socialement inadaptées. Sa fréquence est diversement appréciée dans la littérature et de toute façon sous-estimée, car les patients vivant cette situation comme honteuse et dégradante hésitent à en parler. Sa prévalence publiée dans la littérature se situerait ainsi entre 2 et 17 % chez les adultes (1). Ces grandes variations observées dans les articles sont dues aux types d'études réalisées, aux populations étudiées et au niveau de sévérité retenu pour définir l'incontinence. La prévalence augmente avec l'âge et en cas d'institutionnalisation.

Le diagnostic positif, le diagnostic étiologique et le diagnostic de gravité sont souvent établis par un interrogatoire minutieux et l'examen clinique. La cause peut être multifactorielle et il ne faut pas le sous-estimer, car cela peut expliquer certains échecs au moins partiels du traitement (**tableau 1**). L'examen clinique devra bien sûr comporter une inspection du périnée et un toucher rectal au repos et en contraction volontaire de l'anus. La sévérité de cette incontinence peut être appréciée par un score validé, simple, rapide à établir et assez repro-

Tableau 1 : Principales causes d'incontinence anale

Causes sphinctériennes
- Causes congénitales (imperforation) - Causes obstétricales (rupture de degré IV +++) - Causes proctologiques (mise à plat de fistule anale) - Traumatismes (empalement)
Causes rectales
- Proctectomie et anastomose colo-anale directe - Microrectie (MICI, post-radiothérapie)
Causes médullaires et radiculaires
- Neuropathies périphériques (neuropathie pudendale +++) - Tumeurs médullaires - Traumatismes (paraplégie traumatique) - Causes iatrogènes (chirurgie discale)
Causes centrales
- Sclérose en plaque - Sclérose latérale amyotrophique, etc. - Neuropathie diabétique et autres maladies de système - Neuropathies médicamenteuses - Causes psychiatriques
Incontinence anale idiopathique
Incontinence anale passive (fécalome, dyschésie, akinésie, grabataires, etc.)

ductible tel que le score de Jorge et Wexner (2). L'incontinence anale retentit fortement sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent (3).

Le bilan paraclinique se réduit le plus souvent à deux examens, mais il faut savoir qu'ils ne sont pas obligatoires ni même nécessaires à la prise en charge initiale. Il s'agit de l'échographie endo-anale, qui confirmera l'intégrité des sphincters interne et externe, ou à l'inverse démontrera une rupture significative ou non de l'appareil sphinctérien et de la manométrie anorectale, qui référencera la fonction anorectale dans son ensemble. Les autres examens complémentaires ne seront demandés qu'en cas de cas particuliers, lorsqu'une pathologie spécifique est évoquée (viscérogramme pelvien ou défécо-IRM, EMG périnéal, IRM médullaire ou lombaire, coloscopie, etc.).

Une fois diagnostiquée et quelle qu'en soit la sévérité, l'incontinence anale doit amener à une proposition thérapeutique (**figures 1 et 2**). Il y a une escalade par paliers dans les traitements disponibles, partant du simple régime aux interventions palliatives (4).

Dès la première consultation et sans même attendre le résultat de ces deux examens, il faut débuter le traitement conservateur de l'incontinence anale, car il peut être efficace chez près de 60 % des patients. Il repose d'abord sur l'évaluation puis la correction des troubles du transit intestinal et/ou de la vidange rectale : conseils hygiéno-diététiques, prescription de ralentisseurs du transit de type lopéramide et/ou d'épaississant des selles de type diosmectite en cas de poly-exonération liquide, ou utilisation de laxatifs, lavements ou suppositoires en cas d'incontinence par « regorgement ». L'obturateur anal de type Peristeen Obtal peut être proposé chez les patients qui ont des fuites peu importantes, mais il n'est rarement accepté sur le long terme.

La rééducation proposée en cas d'incontinence anale doit être basée sur le biofeedback. Les études sont nombreuses sur le sujet, mais il est difficile d'en dégager les indications précises dans le cadre de la prévention et du traitement de l'incontinence, la nature, le nombre et la fréquence des séances à prescrire... Les résultats publiés donnent des taux de succès très variables, mais qui peuvent atteindre 80 % (5). Elle doit en tout cas être réalisée par des kinésithérapeutes formés à cette technique. La rééducation par biofeedback peut être associée à une rééducation de la sangle abdominale, à des exercices respiratoires, ou à l'électrostimulation anale ou vaginale dont les intérêts objectifs peinent à être démontrés. Enfin, la stimulation du nerf tibial postérieur (TENS) qui est simple à mettre en œuvre, n'est peut-être pas plus efficace que la prise en charge conservatrice, comme cela a été montré dans un essai prospectif randomisé en double aveugle multicentrique français (6).

Globalement, une étude randomisée récente (américaine) montre que ces différentes approches non invasives ne sont pas plus efficaces les unes que les autres, et que les résultats doivent de ce fait être réévalués régulièrement avec le patient, pour essayer de trouver les solutions qui l'amélioreront sur le plan fonctionnel (7).

En cas d'échec des mesures diététiques, médicamenteuses et de rééducation, le patient peut être adressé au chirurgien. En 2020, il n'existe que trois techniques chirurgicales validées pouvant traiter efficacement l'incontinence anale. La cure d'un prolapsus extériorisé du rectum, au mieux par une rectopexie antérieure au promontoire cœlioscopique en mode ambulatoire, peut amener jusqu'à 75 % d'amélioration de l'incontinence anale (9). La réparation directe, appelée encore sphincterorra-

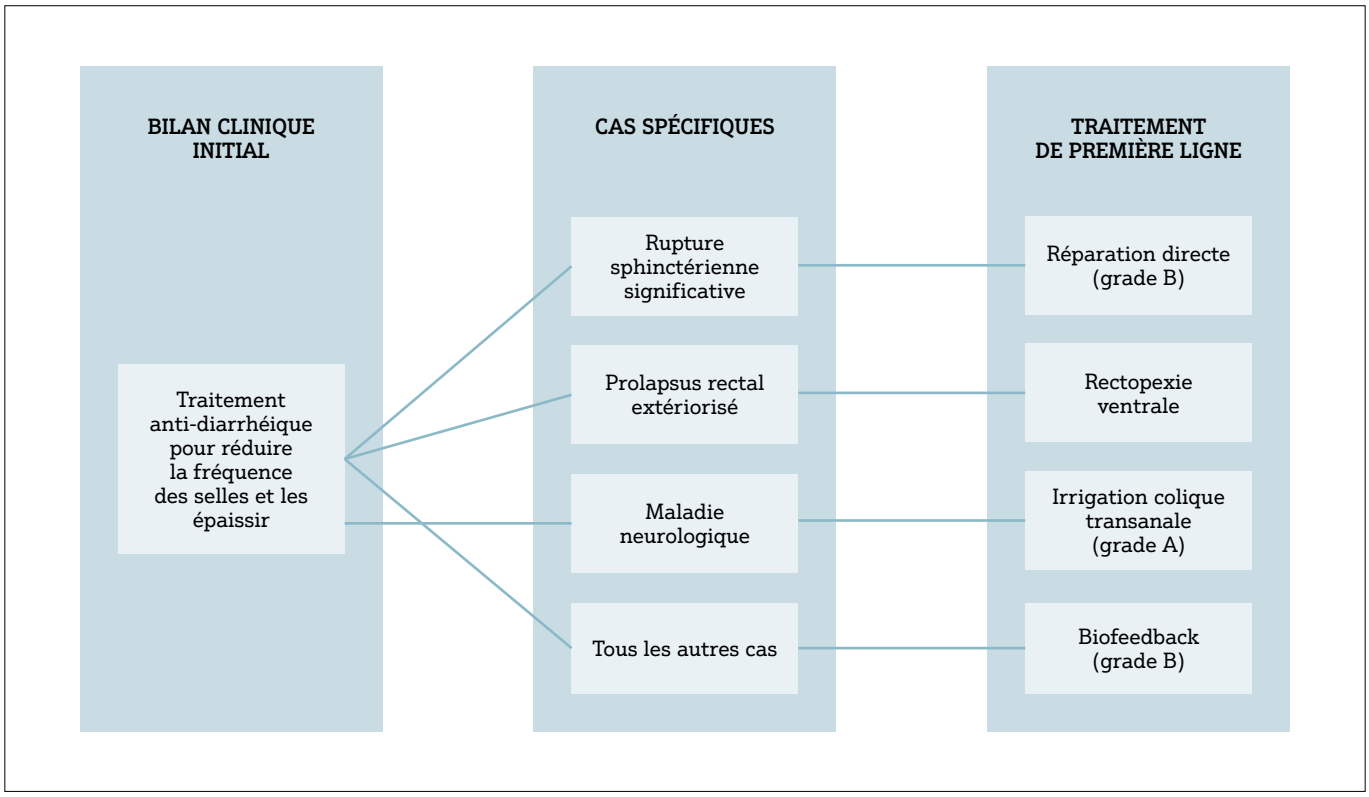


Figure 1 : Algorithme décisionnel dans le traitement de première intention de l'incontinence anale (traduit d'après Vitton *et al.*, réf. 4)

phie, a encore des indications lorsque la destruction sphinctérienne est complète, touchant les deux sphincters interne et externe sur toute leur hauteur, telle qu'elle est rencontrée dans les ruptures obstétricales de degré IV, les sphinctérotomies ou les traumatismes pelviens ouverts. Fort heureusement, ces indications sont exceptionnelles, en grande partie grâce aux progrès de l'obstétrique et aux conseils de ne plus réaliser de sphinctérotomie dans certaines pathologies proctologiques comme la fissure anale. La réparation directe donne près de 80 % de bons résultats précoces, mais seuls 50 % des patients restent améliorés à 10 ans. En cas d'intégrité anatomique du périnée postérieur (y compris après chirurgie), la neuromodulation des racines sacrées peut être proposée. Encore faut-il respecter les recommandations de l'HAS, éditées en 2010 : incontinence fécale sévère (plus d'un épisode d'incontinence fécale par semaine), chronique (plus de 6 mois), après échec des traitements traditionnels (voir au-dessus), sur un sphincter anatomiquement correct, prise en charge par une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Le principe est d'implanter une électrode reliée à un système de stimulation externe provisoire au niveau de la racine sacrée S3 ou S4 pendant une période test de 21 jours. Si le test est positif (plus de 50 % de diminution du nombre d'épisodes d'incontinence anale), le stimulateur définitif est implanté. Sur le plan technique, près de 40 % des patients ont besoin d'une révision du système à long terme, quelle qu'en soit la cause. Les résultats fonctionnels sont bons chez environ 60-80 % des patients après implantation définitive, avec une amélioration durable des symptômes et de la qualité de vie (10).

En dehors de ces 3 techniques chirurgicales validées, aux indications spécifiques et distinctes, nous ne ferons que citer d'autres opérations qui ne sont plus utilisées, ou pas encore validées : la graciloplastie, geste très lourd pour un service rendu au patient trop limité ; le sphincter artificiel AMS 800, qui n'est plus remboursé en France ; le sphincter magnétique FENIX, dont la morbidité paraît assez lourde et ne conduira peut-être pas à sa commercialisation en France ; les injections de biomatériaux, aux résultats plutôt décevants ; les injections de toxine botulique dans la paroi du rectum (PHRC national en cours). Quant aux injections de myoblastes autologues ou autre cellules souches dans le sphincter, les résultats préliminaires semblent prometteurs (10).

Enfin, en cas d'échec de tout traitement et chez des patients très handicapés par leur incontinence anale, il existe deux interventions palliatives : l'opération de Malone, qui permet de réaliser des lavements antérogrades par une cæcostomie continente, mais dont les indications, qui étaient déjà rares, sont maintenant volontiers remplacées par l'utilisation d'irrigations coliques rétrogrades avec le matériel de type *Peristeen*, et la colostomie définitive, qui peut changer la qualité de vie de certains patients.

En conclusion, le diagnostic d'incontinence anale est essentiellement clinique et doit conduire dès la première consultation à un traitement conservateur dans tous les cas, tant le handicap est souvent mal vécu. Dans certains cas les plus sévères, la prise en charge chirurgicale doit s'envisager, par rectopexie en cas de prolapsus rectal, par réparation directe en cas de rupture majeure de l'appareil sphinctérien, par neuromodulation des racines sacrées, voire par colostomie définitive. De nombreuses techniques thérapeutiques sont en cours d'études, ce qui montre bien qu'il reste encore des lacunes à combler pour une prise en charge optimale de l'incontinence anale.

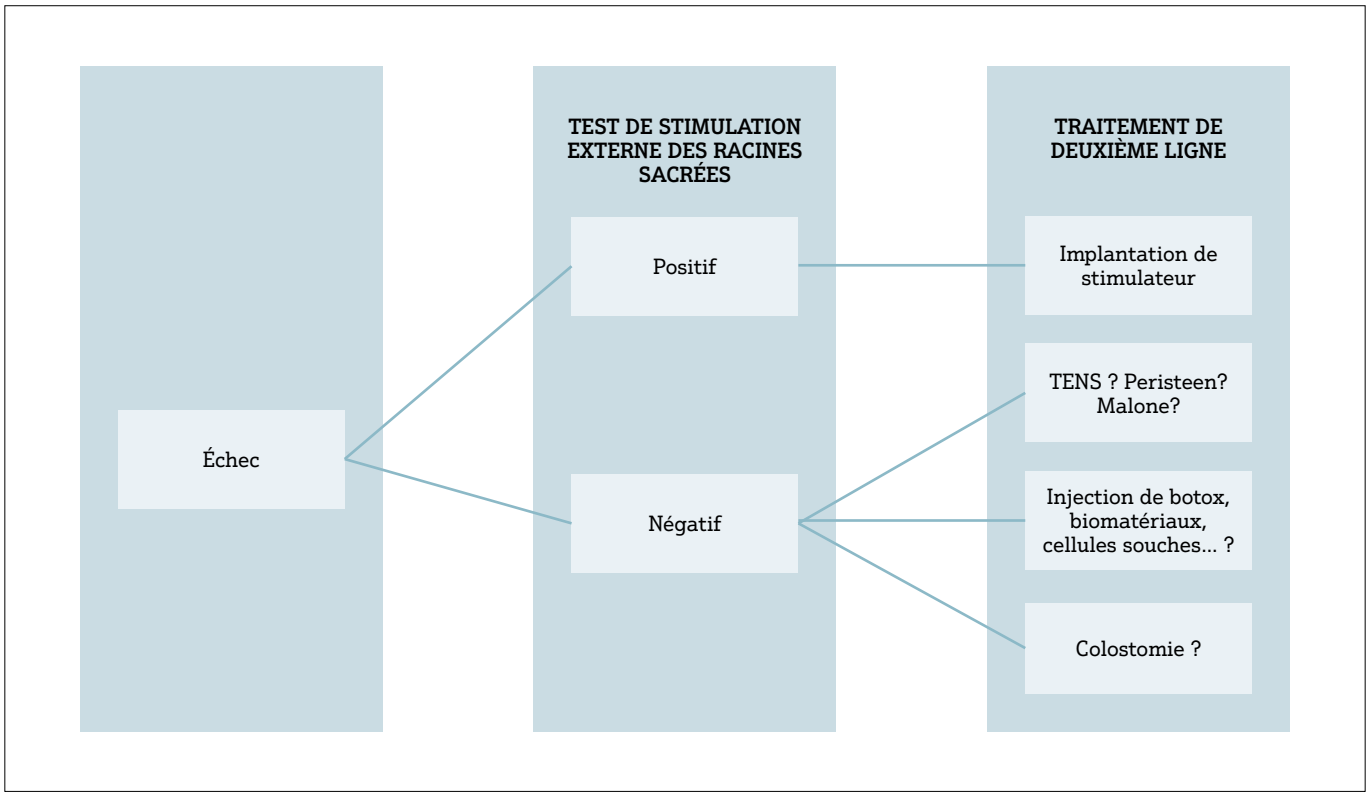


Figure 2 : Algorithme décisionnel en cas d'échec du traitement de première intention de l'incontinence anale (traduit d'après Vitton *et al.*, réf. 4)

Références

1. Ditah I, Devaki P, Luma HN, Ditah C, Njei B, *et al.* Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005-2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:636-43

2. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1993;36:77-97

3. Damon H, Schott AM, Barth X, Faucheron JL, Abramowitz L, *et al.* The French ORALIA Group. Clinical characteristics and quality of life in a cohort of 621 patients with faecal incontinence. Int J Colorectal Dis 2008;23:845-51

4. Vitton V, Soudan D, Siproudhis L, Abramowitz L, Bouvier M, *et al.* French National Society of Coloproctology. Treatments of faecal incontinence: recommendations from the French National Society of Coloproctology. Colorectal Dis 2014;16:159-66

5. Damon H, Siproudhis L, Faucheron JL, Piche T, Abramowitz L, *et al.* Oralia Trial Group. Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: a multicentre randomized study. Dig Liver Dis 2014;46:237-42

6. Leroi AM, Siproudhis L, Etienney I, Damon H, Zerbib F, *et al.* Transcutaneous electrical tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a randomized trial (CONSORT 1a). Am J Gastroenterol 2012;107:1888-96

7. Jelovsek JE, Markland AD, Whitehead WE, *et al.* Controlling faecal incontinence in women by performing anal exercices with biofeedback or loperamide: a randomized clinical trial. Lancet Ganstroenterol Hepatol 2019; 4: 698-710

8. Faucheron JL, Trilling B, Girard E, Sage PY, Barbois S, *et al.* Anterior rectopexy for full-thickness rectal prolapse: technical and functional results. Review. World J Gastroenterol 2015;21:5049-55

9. Leroi AM, Damon H, Faucheron JL, Lehur PA, Siproudhis L, *et al.* Sacral nerve stimulation in faecal incontinence: position statement based on a collective experience. Colorectal Disease 2009;11:572-83

10. Boyer O, Bridoux V, Giverne C, Bisson A, Koning E, *et al.* Autologous Myoblasts for the Treatment of Fecal Incontinence: Results of a Phase 2 Randomized Placebo-controlled Study (MIAS). Ann Surg 2018;267:443-50

5.

Les cinq points forts

- La prévalence de l'incontinence fécale augmente avec l'âge et est probablement sous-estimée (5 % - 10 % de la population générale en France).
- L'échographie endo-anale et la manométrie anorectale sont utiles mais non indispensables lors de la prise en charge initiale.
- Un traitement médical visant à régulariser le transit intestinal doit être envisagé dès la première consultation.
- La rééducation proposée en cas d'incontinence anale doit être basée sur le biofeedback.
- La réparation chirurgicale peut s'envisager après une rupture sphinctérienne récente d'origine obstétricale, la plupart des autres cas relèvent d'un test de neuromodulation des racines sacrées.

RÉPONSES AUX QUESTIONS

➜ *Les explications des réponses à ces QCU (en relation avec les textes) sont disponibles sur le site de la FMC HGE*

SYNTHÈSE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019)

Stéphanie VIENNOT *(Caen)*

Question 1 : B
Question 2 : A
Question 3 : B

Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose

Dominique THABUT *(Paris)*

Question 1 : C
Question 2 : A
Question 3 : B

Les critères de qualité de la coloscopie et de la préparaton colique. Recommandations SFED-CNPHGE et ESGE 2019

Patrice PIENKOWSKI *(Montauban)*

Question 1 : A
Question 2 : D
Question 3 : D

Diagnostic actuel du RGO : Consensus de Lyon

Frank ZERBIB *(Bordeaux)*

Question 1 : D
Question 2 : C
Question 3 : C

HÉPATOLOGIE

Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi

Olivier CHAZOUILLÈRES *(Paris)*

Question 1 : C
Question 2 : C
Question 3 : C

Dénutrition et carences du patient cirrhotique

Marie-Astrid PIQUET *(Caen)*

Question 1 : E
Question 2 : C
Question 3 : C

Prise en charge de l'ascite réfractaire du cirrhotique

Laure ELKRIEF *(Tours)*

Question 1 : A
Question 2 : D
Question 3 : B

Hyperferritinémie non hémochromatosique : diagnostic et prise en charge

Édouard BARDOU-JACQUET *(Rennes)*

Question 1 : B
Question 2 : A
Question 3 : E

Sevrage d'alcool et maladies chroniques du foie

Camille BARRAULT *(Créteil)*

Question 1 : B
Question 2 : B
Question 3 : C

GASTRO ENTÉROLOGIE

Le ballonnement, la terreur du gastro entérologue : comment être efficace ?

Henri DUBOC *(Paris)*

Question 1 : D
Question 2 : E
Question 3 : E

La gastroparésie, une situation clinique sans issue ?

Chloé MELCHIOR *(Rouen)*

Question 1 : C
Question 2 : B
Question 3 : B

Gastrite chronique non liée à *Helicobacter pylori* : du diagnostic au traitement

Guillaume CADIOT *(Reims)*

Question 1 : ??
Question 2 : ??
Question 3 : ??

Entéropathies médicamenteuses

Franck CARBONNEL *(Paris)*

Question 1 : D
Question 2 : C
Question 3 : C

Diagnostic et surveillance des patients à très haut risque génétique du cancer colo rectal

Philippe GRANDVAL *(Marseille)*

Question 1 : B
Question 2 : A
Question 3 : A

CANCÉROLOGIE

Adénocarcinomes de l'intestin grêle

Thomas APARICIO *(Paris)*

Question 1 : E
Question 2 : C
Question 3 : D

Bilan pré thérapeutique et traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac

Aziz ZAANAN *(Paris)*

Question 1 : A
Question 2 : E
Question 3 : C

L'adénocarcinome pancréatique non métastatique : place de la chirurgie de première intention

Antonio SA CUNHA *(Villejuif)*

Question 1 : A
Question 2 : C
Question 3 : B

Place du traitement d'entretien et de la pause thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique

Pascal ARTRU *(Lyon)*

Question 1 : B
Question 2 : D
Question 3 : A

Conduite à tenir devant des métastases hépatiques de primitif inconnu

Frédéric DI FIORE *(Rouen)*

Question 1 : C
Question 2 : E
Question 3 : C

MICI

Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI

Agnès LEFORT *(Clichy)*

Question 1 : B
Question 2 : D
Question 3 : D

Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Laurent BEAUGERIE *(Paris)*

Question 1 : E
Question 2 : A
Question 3 : E

Pochite : diagnostic et traitement

Jérôme FILIPPI *(Nice)*

Question 1 : A
Question 2 : C
Question 3 : C

Les PRO *(Patients Reported Outcomes)* dans les MICI : définition et utilisation au quotidien

Laurent PEYRIN-BIROULET *(Vandœuvre-lès-Nancy)*

Question 1 : B
Question 2 : A
Question 3 : E

Sténoses coliques et MICI

Mathurin FUMERY *(Amiens)*

Question 1 : B
Question 2 : C
Question 3 : B

ENDOSCOPIE

Lésions élémentaires et scores endoscopiques dans les MICI

Alain ATTAR *(Paris)*

Question 1 : E
Question 2 : D
Question 3 : C

Corps étrangers du tractus digestif supérieur chez l'adulte

Vincent QUENTIN *(Saint-Brieuc)*

Question 1 : A
Question 2 : E
Question 3 : B

Classifications des polypes coliques : comment s'y retrouver ?

Emmanuel CORON *(Nantes)*

Question 1 : E
Question 2 : B
Question 3 : D

Prévention des hémorragies lors d'une exérèse endoscopique : clip ou pas clip ?

Jean-Baptiste CHEVAUX *(Vandœuvre-lès-Nancy)*

Question 1 : C
Question 2 : B
Question 3 : A

COLO PROCTOLOGIE

Prurit anal : du diagnostic au traitement

Nadia FATHALLAH *(Paris)*

Question 1 : D
Question 2 : D
Question 3 : D

Endométriose colo-rectale, comment diagnostiquer et traiter ?

Gilles ROSEAU *(Paris)*

Question 1 : E
Question 2 : D
Question 3 : C

Vaccin contre le papilloma virus : de l'AMM au pragmatisme

Laurent ABRAMOWITZ *(Paris)*

Question 1 : B
Question 2 : A
Question 3 : B

Sexualité anale : des réponses médicales aux questions des patients

Agnès SENÉJOUX *(Rennes)*

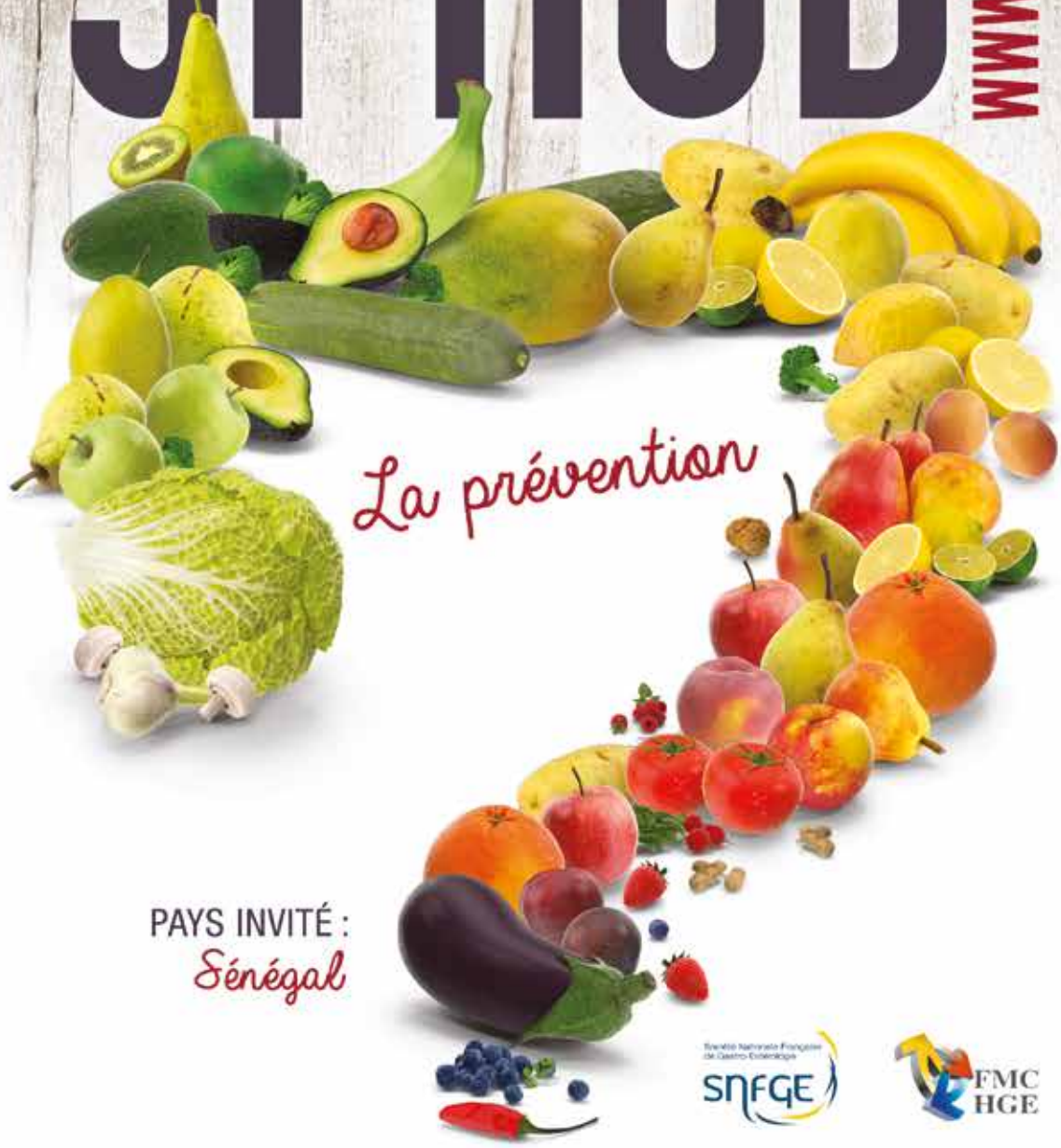
Question 1 : D
Question 2 : E
Question 3 : D

Notes

JOURNÉES FRANCOPHONES D'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

JFHOD

WWW.JFHOD.COM



La prévention

PAYS INVITÉ :
Sénégal

SNFGE

FMC HGE

18/21 MARS 2021

Palais des Congrès de Paris

AFEF CFD CHDH FECD GERCOR GETAID GFHGNP GFNG SFED SIAD SNFCP unicancer

Impression : Imprimerie Moderne - Pont-à-Mousson (54)
Dépôt légal n° xxx - Date : mars 2020

Logos "PEFC" + "Imprim'Vert"

FMC HGE

ASSOCIATION NATIONALE FRANÇAISE
DE FORMATION CONTINUE
EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Numéro de formateur : 11752860075

9 782954 830469